

As bases farmacológicas dos cuidados farmacêuticos: o caso dos AINEs

The pharmacological basis of pharmaceutical care: the case of AINEs

Castel-Branco, M. M.^{1,2}, Santos, A. T.¹, Carvalho, R. M.³, Caramona, M. M.^{1,2}, Santiago, L. M.^{3,4}, Fernandez-Llimos, F.^{5,6}, Figueiredo, I. V.¹

ARTIGO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

RESUMO

A polimedicação aumenta o risco de reações adversas, interações e uso incorreto dos medicamentos. Nos idosos é bastante prevalente, potenciando ainda mais os problemas relacionados com os medicamentos, uma vez que estes também resultam das alterações fisiológicas e multimorbilidades do envelhecimento. Sabendo que os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são fármacos muito usados pelos idosos, foram objetivos deste trabalho caracterizar potenciais interações entre AINEs prescritos e a restante medicação em idosos e criar uma lista de recomendações relacionadas com a monitorização destes doentes, de modo a evitar ou detetar precocemente tais interações.

Análise retrospectiva dos dados referentes à medicação prescrita de uma amostra de idosos de uma Unidade de Cuidados de Saúde Primários (Centro de Saúde de Eiras, Coimbra, Portugal) presentes numa consulta médica entre 2 e 16 de janeiro de 2012.

Foram revistos os regimes farmacoterapêuticos de 29 doentes a tomar pelo menos 1 AINE, cerca de 3 meses antes da recolha de dados, num total de 37 AINEs prescritos. Foram encontradas 123 interações moderadas e 2 minor. As principais interações ocorreram entre AINEs e diuréticos (17,6%), antagonistas dos recetores da angiotensina (14,4%), bloqueadores da entrada do cálcio (12,0%) e inibidores da enzima de conversão da angiotensina (8,8%). A prevalência de interações entre AINEs foi de 12,8%. Elaborou-se uma lista de recomendações para monitorização dos doentes quando não se podem evitar as ditas interações. Estas interações devem ser tidas em conta no momento da prescrição e cedência de AINEs, pois podem desencadear efeitos negativos tais como alterações renais e aumento da pressão arterial.

O farmacêutico pode desenvolver um papel relevante em serviços como a revisão da medicação, para identificar estas interações potenciais, ou no acompanhamento farmacoterapêutico, na gestão destas situações quando devidamente identificadas. Salienta-se a importância da interação positiva com a Medicina Geral e Familiar para a segurança e a eficiência das terapêuticas.

Palavras-chave: Idosos; Serviços farmacêuticos clínicos; Polimedicação; Interações medicamentosas; Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)

¹Grupo de Farmacologia e Cuidados Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra, Pólo das Ciências da Saúde, Azinhaga de Santa Comba, 3000-548 Coimbra, Portugal.

²Centro de Estudos Farmacêuticos (CEF), Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra, Portugal.

³USF Topázio, ARS do Centro, Portugal.

⁴Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, Portugal.

⁵Departamento de Sócio-Farmácia, Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, Av. Prof. Gama Pinto, 1649-003 Lisboa, Portugal.

⁶Research Institute for Medicines and Pharmaceutical Sciences (iMed.UL), Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, Portugal.

Endereço para correspondência: Isabel Vitória Figueiredo – Grupo de Farmacologia e Cuidados Farmacêuticos Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra - Pólo das Ciências da Saúde, Azinhaga de Santa Comba, 3000-548 Coimbra, Portugal. *E-mail:* isabel.vitoria@netcabo.pt

Submetido/ Submitted: 28 de junho de 2013 | Aceite/Accepted: 19 de julho de 2013

ABSTRACT

Polypharmacy – a frequent situation found among the elderly, related to their physiological changes and multiple morbidities – increases the risk of adverse reactions, interactions, drugs misuse and drug-related problems. Knowing that non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used among the elderly, the aims of the present study were to assess the potential interactions that may occur between prescribed NSAIDs and other drugs and to create a list of recommendations for monitoring elderly patients taking NSAIDs, in order to prevent or minimize those negative outcomes. With this purpose, a retrospective study was performed at Centro de Saúde de Eiras (Coimbra, Portugal). The study involved the systematic analyses of the medication regimens of a sample of elderly patients selected from the elderly population of this primary health care unit. Eligible subjects were patients aging 65 or more years and at least with one NSAID included in their therapeutic schemes in the last three months.

A total of 37 prescribed NSAIDs were found in the 29 patients of the sample. 125 potential NSAID-drug interactions were found: 2 minor and 123 moderate. Most interactions occurred between NSAIDs and anti-hypertensive drugs, such as diuretics (17.6%), angiotensin receptor blockers (14.4%), calcium channel blockers (12.0%) and angiotensin converting enzyme inhibitors (8.8%). The prevalence of interactions between NSAIDs was 12.8%. These interactions can cause adverse effects with particular manifestations in the elderly, such as renal impairment and increased blood pressure. The pharmacist can develop a relevant role in services such as medication review, to identify these potential interactions, or pharmacotherapy follow-up, in the management of these situations when properly identified. Stresses the importance of positive interaction with General and Family Practice for the safe and efficiency of therapies.

Keywords: Elderly; Clinical pharmacy services; Polypharmacy; Drug interactions; Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

INTRODUÇÃO

O envelhecimento progressivo da população é uma problemática muito relevante no mundo ocidental. Segundo os resultados dos Censos 2011 realizados em Portugal, 19% da população tem 65 ou mais anos de idade, ultrapassando os 2 milhões de portugueses¹. O envelhecimento é um processo inevitável caracterizado pelo declínio das funções fisiológicas e uma diminuição da facilidade em se adaptar a alterações externas. De facto, o idoso é, por definição, um indivíduo física, psíquica e socialmente diminuído e que, quando sofre uma alteração fisiológica, repõe o equilíbrio mais lenta e dificilmente. No entanto, a idade cronológica nem sempre reflete a “idade funcional”, tornando este um grupo heterogéneo e difícil de tratar. Acresce a isto que cada vez mais os idosos sofrem de múltiplas doenças, muitas delas crónicas e, associadas a estas, surge muitas vezes a polimedicação².

Todo o regime terapêutico tem como objetivo a cura de uma determinada doença, a redução ou eliminação da sintomatologia, o controlo da doença, o retardar da sua progressão ou ainda a prevenção da mesma. Um regime terapêutico pode considerar-se ótimo quando resolve uma situação aguda, mantém a saúde em geral ou previne o seu declínio. Contudo, estes três pontos são, por vezes, difíceis de atingir na população idosa, devido às multimorbilidades e polifarmacoterapia. O uso de vários medicamentos em simultâneo pode ser benéfico no tratamento de múltiplas doenças, mas aumenta também o risco de ocorrência de reações adversas e torna a manutenção à terapêutica mais difícil. Em situações de polifarmacoterapia, surgem por vezes casos de duplicação da terapêutica, diminuição da qualidade de vida e custos financeiros desnecessários. Com o aumento do número de fármacos, aumenta também o risco de ocorrência de interações entre estes. Nalguns casos torna-se mesmo difícil distinguir se um determinado sintoma resulta do processo de envelhecimento, de doenças associadas ou se é um efeito adverso resultante da terapêutica²⁻⁴.

De entre as doenças mais comuns nos idosos encontram-se a hipertensão, a doença cardíaca, o cancro, a diabetes, a sinusite e a osteoartrite. A osteoartrite ou artrose é uma doença que afeta as articulações, sendo responsável por mais de dois terços das queixas relativas à dor

nos idosos. A osteoartrite ocorre quando a cartilagem das articulações fica danificada e gasta, causando rigidez, dores e perda de movimento na articulação afetada. A dor persistente pode influenciar a capacidade de realizar atividades diárias e diminuir a qualidade de vida dos doentes, podendo resultar em ansiedade, depressão, insónia e dificuldades de concentração. A idade e a obesidade são dois dos principais fatores de risco associados a esta doença. Normalmente é uma doença que afeta as pessoas com mais de 50 anos, sendo mais comum nas mulheres do que nos homens. As articulações mais afetadas são as dos joelhos, anca, região lombar e mãos. Os sintomas mais comuns são a dormência matinal, rigidez, inflamação (com edema), dor e/ou movimentação limitada nas áreas afetadas. Não havendo uma cura conhecida para a osteoartrite, o tratamento baseia-se na diminuição da dor, aumento da mobilidade nas articulações e aumento da qualidade de vida⁴.

Os Anti-Inflamatórios Não Esteroides (AINEs) têm sido utilizados como opção terapêutica para a diminuição da dor. São medicamentos massivamente prescritos, sendo um dos grupos terapêuticos mais utilizados a nível mundial. São também muito utilizados em situações de auto-medicação e estima-se que a sua utilização por pessoas com idade superior a 60 anos se encontra entre os 40% e os 60%. O seu mecanismo de ação baseia-se na inibição de um grupo de enzimas, as ciclooxigenases (COXs), responsáveis pelo metabolismo do ácido araquidónico em prostaglandinas, o que confere a estes fármacos duas ações farmacológicas determinantes para o seu uso na diminuição dos sintomas da osteoartrite: ação anti-inflamatória e ação analgésica (as prostaglandinas são mediadores pró-inflamatórios que favorecem a vasodilatação prolongada, aumentam o fluxo sanguíneo e potenciam a ação de substâncias, como bradicinina, histamina e serotonina, capazes de aumentar a permeabilidade vascular e ativar as terminações nervosas)^{5,6}.

Apesar de todos os efeitos benéficos que os AINEs apresentam, a maior parte dos doentes não tem a perceção do risco da sua utilização e dos potenciais efeitos adversos que este grupo de medicamentos origina, para além das interações possíveis com inúmeros fármacos – estima-se que, de entre os efeitos adversos que ocor-

rem, cerca de 25% se devem aos AINEs⁶.

Vários dos serviços farmacêuticos clínicos – entre os quais a revisão da medicação e o acompanhamento farmacoterapêuticos – têm como componente crucial uma avaliação aprofundada da farmacoterapia. Sabendo que a avaliação da farmacoterapia tem como finalidade permitir que os medicamentos que um dado doente toma atinjam os objetivos terapêuticos previamente definidos (efetividade) sem agravarem ou gerarem novos problemas de saúde (segurança)⁷, foram objetivos deste trabalho identificar, numa amostra de idosos de uma unidade de cuidados de saúde primários, as potenciais interações existentes entre AINEs prescritos e a restante medicação habitual, bem como elaborar uma lista de recomendações clínicas relacionada com a monitorização destes doentes, de forma a evitar ou detetar precocemente tais interações.

METODOLOGIA

Análise retrospectiva dos dados referentes à medicação prescrita de uma amostra de idosos de uma Unidade de Cuidados de Saúde Primários (Centro de Saúde de Eiras, Coimbra, Portugal) presentes numa consulta médica entre 2 e 16 de janeiro de 2012.

A amostragem foi feita após a subdivisão dos idosos de acordo com a sua faixa etária: 65-70 anos, 71-75 anos, 76-80 anos e 81-85 anos. Formaram-se, por conseguinte, quatro grupos, não necessariamente com o mesmo número de doentes por grupo. Foi posteriormente recolhida, de forma aleatória, a medicação prescrita de 25% do total de doentes de cada grupo.

Os dados foram recolhidos tendo como critérios de inclusão dos doentes: a) a prescrição de, pelo menos, um AINE; b) AINEs administrados apenas por via oral ou por via intramuscular; c) AINEs prescritos a partir de outubro de 2011 (cerca de 3 meses antes da recolha de dados), quer tenham resultado de uma renovação dos medicamentos já prescritos ou de medicamentos introduzidos recentemente no regime terapêutico de cada doente.

Após a recolha dos dados identificaram-se os AINEs mais prescritos e procuraram-se possíveis interações entre os AINEs e os restantes medicamentos prescritos, interações essas que foram posteriormente analisadas e contabilizadas. Para efetuar esta análise recorreu-se a uma

ferramenta disponível online para qualquer profissional de saúde – o “sítio” *Drugs.com*⁸. Este “sítio” fornece rapidamente informações concisas sobre os medicamentos disponíveis, incluindo possíveis interações que possam ocorrer entre eles. Todas as interações indicadas em *Drugs.com* foram validadas através da análise do mecanismo de ação e/ou da farmacocinética de cada fármaco. Foi considerada a classificação disponibilizada pelo *Drugs.com* referente aos tipos de interações existentes:

Interação *minor*: interação com significado clínico mínimo/procurar minimizar os riscos associados a este tipo de interação considerando a troca por um fármaco alternativo, tentar diminuir os fatores de risco que potenciam a interação e/ou estabelecer um plano de monitorização.

Interação moderada: interação com algum significado clínico/de uma forma geral, tentar evitar a combinação dos dois fármacos envolvidos na interação e, se forem mesmo necessários, utilizá-los apenas sob circunstâncias especiais.

Interação *major*: interação com um significado clínico elevado/evitar o uso concomitante dos dois fármacos envolvidos na interação uma vez que, na maior parte das vezes, o risco ultrapassa o benefício.

Por fim, criou-se uma lista de recomendações relacionadas com a monitorização dos doentes idosos a quem foram prescritos AINEs, de forma a evitar ou detetar precocemente as interações identificadas. Essa lista foi elaborada tendo em consideração os fármacos e a potencial interação entre eles, apresentando uma coluna referente à explicação detalhada da interações e outra referente à recomendação prática ao profissional de saúde, tanto ao que prescreve como a todo o que integra a equipa de saúde que cuida dos doentes.

RESULTADOS

A Tabela 1 apresenta o número total de doentes idosos do Centro de Saúde de Eiras, Coimbra, divididos por quatro faixas etárias, o número de doentes incluídos na amostra de modo aleatório e o número de doentes que cumpriam os critérios de inclusão, divididos pelos mesmos subgrupos etários.

Na revisão dos regimes terapêuticos prescritos dos 29 idosos incluídos no estudo

identificaram-se 37 AINEs, o que, em termos percentuais, corresponde a 75,86% da amostra a tomar apenas um AINE contra 24,14% a tomar dois ou mais AINEs em simultâneo.

Tabela 1. Composição da amostra de estudo

| Faixa etária | Nº total de doentes | 5% dos doentes | N.º de doentes incl. no estudo |
|--------------|---------------------|----------------|--------------------------------|
| 65 – 70 anos | 112 | 28 | 5 |
| 71 – 75 anos | 174 | 44 | 11 |
| 76 – 80 anos | 111 | 29 | 8 |
| 81 – 85 anos | 82 | 21 | 5 |
| Total | 479 | 122 | 29 |

De entre a variedade de AINEs utilizados, sobressaem três subgrupos terapêuticos como tendo sido os mais prescritos: os derivados do ácido propiónico (M01AE) (29,72%), onde se incluem o ibuprofeno, o naproxeno, o cetoprofeno e o flurbiprofeno; os derivados do ácido acético (M01AB) (21,63%), como o diclofenac e o aceclofenac; e os inibidores seletivos da COX-2 (M01AH) (18,92%), como o etoricoxib e o celecoxib. A nimesulida, derivado sulfanilamídico (M01AX17), representou 13,51% das prescrições

de AINEs. Em menor quantidade foram prescritos os oxicams (M01AC) (8,11%), que englobam o tenoxicam e o meloxicam, e os derivados do indol e do indeno (M01AB) (8,11%), como a acemetacina e o etodolac (Figura 1).

A análise das interações segundo a metodologia descrita originou um total de 125 interações, tendo 2 sido classificadas como *minor* e as restantes 123 tendo sido classificadas como moderadas. A Figura 2 mostra a prevalência das interações entre os AINEs e os restantes fármacos de diferentes grupos farmacoterapêuticos.

A Tabela 2 corresponde à lista de recomendações elaborada para os profissionais de saúde que, de alguma forma, cuidam do doente idoso que toma AINEs. Depois de identificado o par de fármacos envolvido na potencial interação, descreve-se o mecanismo farmacodinâmico e/ou farmacocinético que suporta a dita interação e apresentam-se recomendações muito concretas de monitorização destes doentes, de modo a que eles possam retirar o máximo benefício da sua medicação com o mínimo risco.

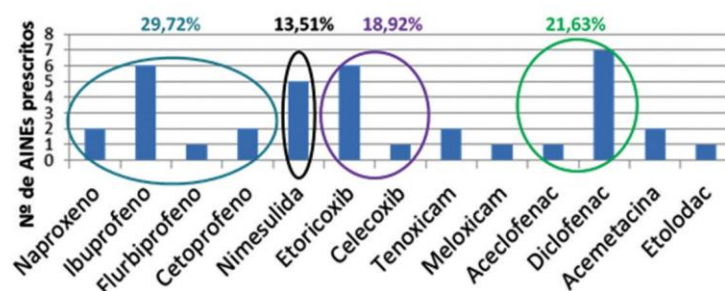


Figura 1. Prevalência dos AINEs prescritos

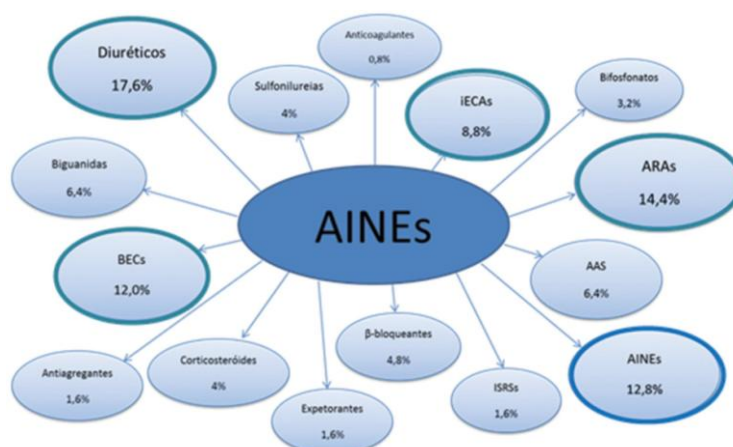


Figura 2. Prevalência das interações AINE – fármaco. (ARAs – antagonistas dos recetores da angiotensina; AINEs – anti-inflamatórios não esteróides; BECs – bloqueadores da entrada de cálcio; iECAs – inibidores da enzima de conversão da angiotensina; AAS – ácido acetilsalicílico (100 mg)).

DISCUSSÃO

Após a análise dos dados relativos à medicação dos 29 doentes idosos incluídos no estudo, podemos verificar que cerca de um quarto da nossa amostra utilizava dois ou mais AINEs por dia, aumentando deste modo a probabilidade de ocorrência de interações com os restantes medicamentos. Apesar de ser uma amostra reduzida, este estudo permitiu duas coisas: por

um lado, identificou situações muito prevalentes que podem constituir achados (*findings*) num serviço de revisão da medicação, ou situações a verificar se chegaram a manifestar-se num serviço de acompanhamento farmacoterapêutico; por outro lado, este estudo salienta a necessidade de uma colaboração entre duas áreas de conhecimento dentro das ciências farmacêuticas: a da farmacologia e fármaco-

Tabela 2 – Mecanismos das interações, potenciais efeitos adversos e recomendações encontradas para cada tipo de interação^{3,5,9}

| Fármacos envolvidos e tipo de interação | Interações | Recomendações |
|--|--|--|
| AINE — AINE <u>Interação Moderada</u> | <p>A COX-1 é constitutiva e encontra-se na maior parte dos tecidos, sendo responsável pela produção de níveis basais de prostaglandinas (PGs), que se encarregam do correto funcionamento renal, da integridade da mucosa gástrica e da hemostase, entre outros. A COX-2, embora também seja constitutiva nalguns tecidos (cérebro, rim, ossos e cartilagens), expressa-se principalmente por estimulação das células que estão envolvidas na inflamação, sendo por isso uma enzima “inflamatória ou indutível”. Os AINEs, ao inibirem a atividade das COXs, podem ter efeitos adversos a vários níveis e por diversas causas. O uso concomitante de AINEs pode potenciar estes efeitos, sendo dependentes das dosagens e da duração da terapêutica de ambos os fármacos.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efeitos gastrointestinais – inflamação, hemorragia, ulceração e/ou perfuração - devido à inibição da síntese das PGs protetoras da mucosa gástrica e devido ao potencial citotóxico da maioria dos AINEs (ao serem ácidos fracos, propiciam a entrada de iões hidrogénio nas células epiteliais, induzindo assim a sua morte celular). • Efeitos Renais – alterações hidro-eletrolíticas, insuficiência renal aguda, síndrome nefrótica com nefrite aguda intersticial e/ou necrose papilar – devido à inibição da síntese das PGs renais responsáveis pela regulação da pressão e perfusão sanguínea renal, vasodilatação e excreção de potássio. • Efeito hepáticos – hepatite, colestase, doença mista ou lesões hepáticas crónicas – devido à eliminação dos AINEs pela biliar, produção de metabolitos ativos tóxicos e sua acumulação nos hepatócitos. | <i>Não usar vários AINEs em simultâneo, uma vez que, por um lado, não existem evidências científicas que demonstrem sinergismo terapêutico e, por outro lado, aumenta o risco de efeitos indesejáveis.</i> |
| AINE — BEC <u>Interação Moderada</u> | <p>Os AINEs, ao inibirem as COXs, alteram o tónus vascular dependente da prostaciclina e de outras PGs vasodilatadoras, diminuindo assim os efeitos vasodilatadores dos bloqueadores da entrada de cálcio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Potencial aumento da pressão arterial. • Quando o AINE é retirado do tratamento, pode haver o risco de hipotensão | <i>Monitorizar regularmente a pressão arterial.</i> |
| AINE — IECA/ARA <u>Interação Moderada</u> | <p>Os AINEs, ao inibirem a produção de PGs renais, vão interferir na filtração glomerular e diminuir a excreção de água e sódio. Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, bem como os antagonistas dos recetores da angiotensina, bloqueiam o efeito de vasoconstrição arteriolar eferente mediado pela angiotensina II, contribuindo assim para o aumento da filtração glomerular. O uso concomitante de um destes dois tipos de fármacos com AINEs pode levar à deterioração da função renal, principalmente em idosos ou em doentes com a função renal comprometida, podendo provocar os seguintes efeitos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Potencial aumento da pressão arterial. • Deterioração da função renal, podendo originar um aumento na creatinina sérica, necrose tubular e/ou glomerulonefrite. | <i>Monitorizar regularmente a pressão arterial.</i> <i>Monitorizar regularmente a função renal.</i> |
| AINE — Diurético <u>Interação Moderada</u> | <p>As PGs renais aumentam a filtração glomerular devido aos seus efeitos vasodilatadores e aumentam a excreção de água e sódio. Os AINEs, ao inibirem as COXs, diminuem a perfusão do rim – sendo o risco aumentado em doentes desidratados ou que fazem uma dieta de restrição de sódio – e provocam retenção de líquidos. Estes efeitos reduzem a efetividade dos diuréticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Potencial aumento da pressão arterial. • Potencial aumento do risco do desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva. • Potencial desenvolvimento de hipercaliémia. • Risco de insuficiência renal aguda, normalmente reversível. | Evitar a desidratação. Monitorizar regularmente a pressão arterial. Monitorizar regularmente a função renal. Avaliar periodicamente o |
| AINE — bloqueador adrenérgico tipo β <u>Interação Moderada</u> | <p>Os AINEs, ao inibirem a produção de PGs renais, vão diminuir o fluxo renal e a filtração glomerular, provocando a retenção de fluidos. Estes fatores interferem com o efeito anti-hipertensor de alguns grupos de fármacos, incluindo os bloqueadores adrenérgicos tipo β:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Potencial aumento da pressão arterial. | <i>Monitorizar regularmente a pressão arterial.</i> |
| AINE — Biguanida (Metformina) <u>Interação Moderada</u> | <p>Os AINEs, ao inibirem a síntese das PGs renais responsáveis pela regulação da pressão e perfusão sanguínea renal, podem provocar uma diminuição da função renal, diminuindo assim a excreção renal das biguanidas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Potencial desenvolvimento de acidose láctica, devido à acumulação de metformina | <i>Monitorizar regularmente a função renal.</i> |

Tabela 2. Mecanismos das interações, potenciais efeitos adversos e recomendações encontradas para cada tipo de interação^{3,5,9} (cont.).

| Fármacos envolvidos e tipo de interação | Interações | Recomendações |
|--|--|---|
| AINE —Sulfonilureia (Gliclazida) Interação Moderada | A maioria dos AINEs liga-se extensivamente às proteínas plasmáticas, assim como as sulfonilureias; quando há o deslocamento das sulfonilureias pelos AINEs verifica-se um aumento da atividade destes fármacos, por aumento da sua concentração plasmática livre: <ul style="list-style-type: none"> • Potencial risco de hipoglicémia | <i>Monitorizar regularmente a glicémia.</i> <i>Caso seja necessária a sua associação, deve ser feito o ajuste das doses de ambos os fármacos (utilizar doses menores).</i> |
| AINE — ISRS Interação Moderada | A serotonina promove a agregação plaquetária; com o uso de inibidores seletivos da recaptção da serotonina, as concentrações de serotonina diminuem nas plaquetas e aumentam nas sinapses nervosas, diminuindo também a sua ação na agregação plaquetária. Por sua vez, os AINEs inibem a agregação plaquetária através da inibição da produção do TxA2. Sendo assim, o uso concomitante destes dois tipos de fármacos pode provocar: <ul style="list-style-type: none"> • Potencial aumento do risco de hemorragias | <i>Monitorizar clínica e laboratorialmente a eventual ocorrência de ftemorragias.</i> |
| AINE — AAS 100 mg Interação Moderada | O ácido acetilsalicílico 100 mg inibe a agregação plaquetária através da acetilação irreversível da COX-1, impedindo a formação plaquetária do TxA2 durante toda a vida da plaqueta. Os restantes AINEs inibem a COX-1 de forma reversível, afetando também a agregação plaquetária. Para além destes efeitos sobre as plaquetas, o uso concomitante de ácido acetilsalicílico 100 mg com AINEs pode levar a uma diminuição acentuada da produção das PGs protetoras do trato gastrointestinal: <ul style="list-style-type: none"> • Potencial diminuição do risco de hemorragias, principalmente ao nível gastrointestinal. | <i>Monitorizar clínica e laboratorialmente a eventual ocorrência de ftemorragias.</i> |
| AINE — Antiagregante plaquetar Interação Moderada | Os AINEs inibem a agregação plaquetar através da inibição da produção do TxA2; outros antiagregantes também inibem a agregação plaquetar através de vários mecanismos, tais como a inibição da fosfodiesterase (dipiridamol) e o bloqueio irreversível do recetor do ADP (clopidogrel): <ul style="list-style-type: none"> • Potencial aumento do risco de hemorragias | <i>Monitorizar clínica e laboratorialmente a eventual ocorrência de ftemorragias.</i> |
| AINE — Corticosteroide Interação Moderada | Os AINEs inibem a produção das PGs protetoras da mucosa gástrica. Os corticosteroides suprimem as respostas imunitárias e inflamatórias patológicas e fisiológicas, originando assim diversas reações adversas. Ao nível gastrointestinal, os corticosteroides retardam a cicatrização de úlceras pépticas já existentes e também inibem a síntese de PGs citoprotetoras: <ul style="list-style-type: none"> • Potencial aumento do risco de efeitos adversos ao nível GI – inflamação, hemorragia, ulceração e/ou perfuração; este risco encontra-se aumentado em doentes com história prévia de úlcera péptica, hemorragias gastrointestinais e em doentes idosos ou debilitados. | <i>Monitorizar clínica e laboratorialmente a eventual ocorrência de ftemorragias, tendo especial atenção a possíveis alterações que possam ocorrer ao nível gastrointestinal.</i> |
| AINE — Bifosfonato Interação Moderada | Os AINEs inibem a produção das PGs protetoras da mucosa gástrica. Os bifosfonatos administrados por via oral podem causar irritação local da mucosa digestiva alta: <ul style="list-style-type: none"> • Potencial aumento do risco de efeitos adversos ao nível gastrointestinal – esofagites, úlceras esofágicas e erosões esofágicas. | <i>Educação para o doente: o comprimido deve ser deglutido inteiro, com bastante água, estando o doente sentado ou em pé mas sempre em posição vertical. O doente não se pode deitar na meia hora seguinte e o comprimido deve ser tomado após o jejum noturno, meia hora antes da ingestão da primeira refeição e bebida ou de qualquer outro medicamento ou suplemento.</i> |
| AINE — Anticoagulante oral (Varfarina) <u>Interação Moderada</u> | Os AINEs inibem a agregação plaquetária através da inibição da produção de TxA2; a varfarina atua como anticoagulante ao nível da cascata da coagulação, por antagonismo da vitamina K. A maioria dos AINEs desloca a varfarina da sua ligação às proteínas plasmáticas, aumentando assim os seus níveis no sangue, o que pode ultrapassar o limite superior da estreita margem terapêutica: <ul style="list-style-type: none"> • Potencial aumento do risco de hemorragias | <i>Monitorizar os níveis de protrombina através do Tempo de Protrombina (TP) e/ou Índice Internacional Normalizado (INR), principalmente na altura da introdução, alteração da dose ou suspensão de algum destes fármacos.</i> |
| AINE — Expectorante Interação menor | Os AINEs inibem a produção das PGs protetoras da mucosa gástrica e os mucolíticos têm a capacidade de destruir a barreira da mucosa gástrica: <ul style="list-style-type: none"> • Potencial aumento de danos gastrointestinais (inflamação, hemorragia, ulceração e e/ou perfuração) em doentes mais suscetíveis de desenvolver úlceras gastroduodenais. | <i>Educação para o doente: avisar o doente para separar o forfário da toma de ambos os tipos de fármacos ou então reduzir a dose dos AINEs.</i> |

terapia e a dos cuidados farmacêuticos. Juntando estas ideias podem chegar a produzir-se normas de orientação úteis para a prática diária, baseadas em conhecimentos atualizados

de farmacodinamia e farmacocinética.

Foram encontradas 125 interações entre os diferentes AINEs e os restantes fármacos. Destas, 2 foram consideradas *menor* e 123 foram

classificadas como moderadas, o que significa que a grande maioria das interações pode ter alguma influência sobre os resultados pretendidos com o uso da medicação em cada doente. Este estudo demonstra que há interações, ainda que conhecidas há muito tempo e frequentemente documentadas na literatura, que chegam a níveis de prevalência que merecem a atenção dos farmacêuticos quando prestam serviços clínicos. A grande maioria das interações ocorre entre os AINEs e os grupos de fármacos mais utilizados em doenças relacionadas com o aparelho cardiovascular, como por exemplo hipertensão arterial e insuficiência cardíaca, por serem também doenças com grande incidência na população idosa. Desta forma, as principais interações ocorrem com os diuréticos (17,6%), com os antagonistas dos recetores da angiotensina (14,4%), com os bloqueadores da entrada do cálcio (12,0%) e com os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (8,8%). Também se verifica uma grande prevalência de interações quando dois ou mais AINEs são utilizados num mesmo indivíduo (12,8%), para além de que não existem evidências científicas que demonstrem benefícios na sua utilização simultânea.

Trabalhos como o presente, associando a farmacologia e os cuidados farmacêuticos, permitem identificar também soluções para situações de uso inapropriado da medicação. Por exemplo, numa meta-análise em rede recente o naproxeno aparece como sendo o AINE associado a um menor dano cardiovascular, ao invés do diclofenac e do ibuprofeno, que aumentam em mais de 30% o risco de ocorrência de eventos cardiovasculares¹⁰. Curiosamente, o diclofenac e o ibuprofeno são os dois AINEs mais prescritos na amostra de idosos estudada, onde todos fazem prevenção cardiovascular.

Por outro lado, encontrou-se que, para as interações mais prevalentes nos utilizadores de AINEs, a intervenção mais apropriada é um acompanhamento farmacoterapêutico na maioria das ocasiões, e não a simples modificação da medicação utilizada pelo doente. O farmacêutico deve pensar sempre que a medicação é prescrita porque é necessária para o doente. O facto de existir uma interação não deve levar a que o doente fique com algum dos seus problemas de saúde sem tratamento, coisa que pode acontecer se a interação não for adequadamente gerida. Monitorizar o efeito de um dos

medicamentos ou monitorizar o aparecimento de efeitos indesejados pode ser a estratégia mais apropriada perante uma interação potencial, justificando-se ainda mais o acompanhamento farmacoterapêutico.

CONCLUSÃO

O aparecimento de interações medicamentosas com significado clínico é muito frequente em adultos idosos que utilizam AINEs. Muitas das vezes, a melhor gestão destas interações não passa tanto pela retirada de um dos fármacos mas pelo acompanhamento de algum indicador da manifestação dessa interação. O farmacêutico pode desenvolver um papel relevante em serviços como a revisão da medicação, para identificar estas interações potenciais, ou no acompanhamento farmacoterapêutico, na gestão destas situações quando devidamente identificadas. Salienta-se a importância da interação positiva com a Medicina Geral e Familiar para a segurança e a eficiência das terapêuticas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Portugal, Instituto Nacional de Estatística, I.P. – Censos 2011 Resultados Definitivos - Portugal. Lisboa: Instituto Nacional de Estatística, I.P. 2011. ISBN 978-989-25-0181-9.
2. Midlov, Patrick; Eriksson, Tommy; Kragh, Annika – Drug-Related Problems in the Elderly. 1ª Ed. UK: Springer Science and Business Media B. V., 2009. ISBN 978-90-481-2445-9.
3. Guimarães, Serafim; Moura, Daniel; Soares da Silva, Patrício – Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas. 5ª Ed. Porto: Porto Editora, 2006. ISBN 972-0-06029-8.
4. California State Board of Pharmacy – Drug Therapy Considerations in Older Adults. Health Notes, 2003, Vol. 1, Nº 7. Califórnia.
5. Álamo González, Cecilio – Guia Farmacológico de Analgésicos. Revisfarma – Edições Médicas Lda., 2007. ISBN 978-989-8036-09-4.
6. Tannenbaum, Hyman *et al.* – An evidence-based approach to prescribing NSAIDs in musculo-skeletal disease: a Canadian consensus. *Can Med Assoc. J* 1996; 155:77-88.
7. Castel-Branco, M.M. *et al.* – Necessidades reais de implementação de novos serviços farmacêuticos centrados no doente. *Acta Farmacêutica Portuguesa*, 2011; 1 (2) 15-22. ISSN 2182-3340.
8. Drugs.com – Drug Information Online. [Acedido em Fevereiro e Março de 2012] Disponível na

Internet: <http://www.drugs.com>

9. INFARMED, Portugal – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. / Ministério da Saúde. Infomed. Disponível na Inter-

net:<http://www.infarmed.pt/infomed/inicio.php>

10. Trelle, S. *et al.* – Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *Br Med J.* 2011; 342: c708