

Análise de potenciais interações medicamentosas e reações adversas a anti-inflamatórios não esteroides em idosos

Analysis of potential drug interactions and adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs among the elderly

Tiago Aparecido Maschio de Lima¹
Adriana Antônia da Cruz Furini^{2,3}
Tábata Salum Calille Atique^{2,3}
Patrícia Di Done⁴
Ricardo Luiz Dantas Machado⁵
Moacir Fernandes de Godoy⁶

ARTIGOS ORIGINAIS / ORIGINAL ARTICLES

Resumo

Objetivo: Analisar potenciais interações medicamentosas e reações adversas a anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) em idosos usuários de um serviço particular de distribuição de medicamentos. **Método:** Trata-se de um estudo prospectivo, exploratório e descritivo com abordagem quantitativa. Foram analisadas receitas e entrevistados idosos usuários de AINEs atendidos no serviço no período entre maio e setembro de 2014. A análise de interações medicamentosas foi realizada por meio de bases de dados informatizadas. Para a análise pós-comercialização das reações adversas foi utilizada a Escala de Probabilidade de Reação Adversa a Medicamentos. Para a análise estatística foram utilizados os testes Qui-quadrado e Exato de Fisher. **Resultados:** Foram incluídos 200 idosos com predomínio de mulheres (56,5%). A média de idade foi 65±10 anos. Os AINEs corresponderam a 38,7% dos medicamentos prescritos, entre eles: dipirona sódica (26,9%), nimesulida (22,8%) e cetoprofeno (16,3%); dos quais, 8,5% constavam na lista de medicamentos inapropriados para idosos. Foram identificadas 104 potenciais interações medicamentosas, sendo 24% de maior intensidade. Os AINEs com maior risco de interações foram cetoprofeno 46,2%, ceterolaco 14,4%, nimesulida 12,5% e diclofenaco 9,6%. No acompanhamento pós-comercialização, 30,5% dos idosos relataram sintomas indesejáveis após o uso de AINE, sendo desconforto estomacal (17%) o mais incidente. **Conclusão:** Conclui-se a importância do monitoramento do uso de AINEs em idosos devido ao aumento no risco de interações medicamentosas e reações adversas, associado à idade, doenças concomitantes, multiprescrição e polimedicação. A escolha de medicamentos apropriados para idosos, a reconciliação de todos os medicamentos em uso pelo paciente e a atenção farmacêutica efetiva são medidas que contribuem para o uso racional e seguro de AINEs.

Palavras-chave: Idoso; Anti-Inflamatórios não Esteroides; Interações de Medicamentos; Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos.

¹ Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto - Famerp, Programa de Mestrado em Enfermagem. São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil.

² Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto - Famerp, Programa de Doutorado em Ciências da Saúde. São José do Rio Preto, SP, Brasil.

³ Centro Universitário de Rio Preto - Unirp, Departamento de Farmácia. São José do Rio Preto, SP, Brasil.

⁴ Centro Universitário de Rio Preto - Unirp, Curso de Farmácia. São José do Rio Preto, SP, Brasil.

⁵ Instituto Evandro Chagas, Laboratório de Pesquisa Básica em Malária. Ananindeua, PA, Brasil.

⁶ Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - Famerp, Departamento de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular. São José do Rio Preto, SP, Brasil.

Correspondência/Correspondence

Tiago Aparecido Maschio de Lima

E-mail: tiagomaschio.farmacip@gmail.com

Abstract

Objective: The aim of the present study was to analyze potential drug interactions and adverse reactions to NSAIDs in elderly users of a private drug distribution service. **Method:** A prospective, exploratory and descriptive study with a quantitative approach was performed. The elderly users of NSAIDs attended by the service were interviewed and their prescriptions analyzed between May and September, 2014. Analysis of drug interactions was performed through computerized databases. The post-sales analysis of adverse reactions was performed using the Adverse Drug Reaction Probability Scale. Statistical analysis was performed with the Chi-squared and Fisher's Exact tests. **Results:** The study evaluated 200 elderly persons, among whom women predominated (56.5%). The average age was 65 years ± 10 . The NSAIDs accounted for 38.7% of prescription drugs used, and included dipyron (26.9%), nimesulide (22.8%) and ketoprofen (16.3%). A total of 8.5% of such drugs were considered inappropriate medications for the elderly. A total of 104 potential drug interactions were identified, of which 24% were considered highly clinically significant. The NSAIDs with the greatest risk of interactions were ketoprofen 46.2%, ketorolac 14.4%, nimesulide 12.5% and diclofenac 9.6%. In post-sales monitoring 30.5% of the elderly persons reported undesirable symptoms after the use of NSAIDs, with stomach discomfort the most prevalent (17%). **Conclusion:** The present study confirmed the importance of monitoring the use of NSAIDs among the elderly due to the increased risk of drug interactions and adverse reactions associated with age, concomitant diseases, multi-prescriptions and polypharmacy. The choice of appropriate drugs for the elderly, the reconciliation of all the medications taken by the patient, and effective pharmaceutical care are measures that can contribute to the rational and safe use of NSAIDs.

Key words: Elderly; Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal; Drug Interactions; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions.

INTRODUÇÃO

O aumento no consumo de medicamentos pela população idosa é decorrente da prevalência de doenças crônicas, da fisiologia do envelhecimento, da influência da indústria farmacêutica na prescrição e da medicalização presente na formação de profissionais da saúde.^{1,2} Estudos brasileiros realizados nesse grupo de pacientes apontam o consumo médio de dois a quatro medicamentos por idoso.³⁻⁶

As consequências da polifarmácia impactam diretamente no âmbito clínico, diagnóstico, terapêutico e farmacoeconômico. Esses fatores podem repercutir na qualidade de vida do paciente, assim como nos gastos em saúde. A farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos e as condições fisiológicas do envelhecimento, com destaque para: produção de suco gástrico diminuída; esvaziamento gástrico mais lento; teor de água total menor; teor de tecido adiposo total maior; menor quantidade de proteínas plasmáticas; diminuição da irrigação renal; filtração glomerular e secreção tubular; redução do fluxo

sanguíneo e das atividades enzimáticas no fígado, entre outras, podem acarretar maior frequência de reações adversas a medicamentos, interações medicamentosas e alimentares.⁶

O risco de reações adversas a medicamentos (RAM) é de 13% quando o indivíduo consome dois medicamentos, 58% quando utiliza cinco medicamentos e sobe para 82% nos casos em que são consumidos sete ou mais medicamentos.⁷ Aproximadamente, 15% das internações por RAMs são decorrentes das interações medicamentosas.⁸ O potencial para a ocorrência de interações medicamentosas é aumentado na população idosa decorrente da politerapia e, ainda como fator adicional, o número de médicos que assistem a um mesmo indivíduo.⁵

As interações medicamentosas, sejam elas farmacocinéticas ou farmacodinâmicas, podem acarretar efeitos positivos ou negativos dos fármacos com ação potencializada, reduzida, nula ou reações de toxicidade. As análises alertam para interações medicamentosas potenciais, entretanto, a comprovação científica depende de reações do

tipo dose-dependentes e manifestações clínicas compatíveis com a ação farmacológica e perfil laboratorial.^{6,9}

O objetivo deste estudo foi analisar potenciais interações medicamentosas e reações adversas a anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) em idosos usuários de um serviço particular de distribuição de medicamentos.

MÉTODO

Trata-se de estudo prospectivo, exploratório e descritivo com abordagem quantitativa. A amostra investigada foi composta por pacientes com idade igual ou acima de 60 anos que apresentaram prescrição com pelo menos um AINE, durante o período de maio a setembro de 2014.

Os pacientes foram entrevistados em uma drogaria de gestão privada, na cidade de São José do Rio Preto - SP, após a assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido. Com o objetivo de garantir sigilo e confidencialidade dos idosos envolvidos na pesquisa foram atribuídos códigos numéricos sequenciais a cada um dos participantes durante todas as etapas da pesquisa.

A coleta de dados sociodemográficos, clínicos e farmacoterapêuticos foi realizada por meio de questionário padronizado pela equipe multiprofissional de saúde composta por docentes do Curso de Farmácia que também eram alunos do Programa de Mestrado e Doutorado da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP). A entrevista foi realizada por discentes do Curso de Farmácia do Centro Universitário de Rio Preto (Unirp), com a supervisão dos-docentes orientadores do projeto.

As variáveis sociodemográficas analisadas foram: gênero, idade, estado civil, escolaridade e local de procedência. Quanto aos dados clínicos foram avaliados diagnósticos de diabetes *mellitus* e hipertensão arterial sistêmica (HAS). A seleção dessas duas doenças foi baseada na elevada prevalência em idosos.^{2,3,5}

Quanto à análise da prescrição de AINEs, foram analisados: número total de medicamentos utilizados pelos pacientes na semana do estudo, associações medicamentosas contendo AINE e uso de AINE presente na lista de medicamentos inapropriados para idosos.^{3,10,11} O ácido acetilsalicílico (AAS), quando prescrito na dosagem diária de 100 mg e utilizado como antiplaquetário não foi considerado AINE. Embora com ação anti-inflamatória fraca nas doses terapêuticas e maior ação analgésica e antitérmica, o paracetamol e a dipirona são considerados AINEs de acordo com o mecanismo de ação inibindo ciclo-oxigenase-1 (COX-1) e ciclo-oxigenase-2 (COX-2), enzimas envolvidas na síntese de prostaglandinas, por esse motivo, foram incluídos no estudo.¹²

A pesquisa de reações adversas aos medicamentos foi realizada por acompanhamento pós-comercialização, por meio de contato telefônico. Ao término da utilização do AINE para avaliação de causalidade de uma determinada reação adversa foi aplicada a Escala de Probabilidade de Reações Adversas a Medicamentos, por se tratar de um método simples, prático e validado.^{13,14}

As análises de interações medicamentosas foram realizadas em três bases informatizadas: *Drug Interaction Checker (Medscape)*,¹⁵ *Truven Health Analytics (Micromedex)*,¹⁶ *Drug Interaction Checker (Drugs Information Online)*.¹⁷ Para a análise das interações relacionadas aos AINEs dipirona sódica e nimesulida, não disponíveis nas bases de dados supracitadas, foi utilizada a base de dados do Vademécum.¹⁸ As interações medicamentosas foram classificadas de acordo com sua intensidade em níveis: menor ou não significativa (podem causar alterações no estado clínico do paciente, porém não há necessidade de alterar o esquema terapêutico); moderado ou significativa (levam à piora do estado clínico do paciente, onde a terapia medicamentosa deve ser avaliada e alterada) e maior ou grave (potencialmente graves e fatais ou que causam debilidade ao estado clínico do paciente e requer imediata intervenção médica). Foi adotado o maior nível de intensidade nos casos de diferenças na classificação entre as bases de dados.

Foi realizada análise estatística descritiva visando caracterizar o perfil sociodemográfico clínico e farmacoterapêutico dos participantes deste estudo. Variáveis contínuas com distribuição normal foram apresentadas como média e desvio-padrão. As variáveis categóricas foram apresentadas como números e proporções (%), sendo avaliadas pelos testes Qui-quadrado ou Exato de Fisher. Nas tabelas de contingência 2 x 2, os valores esperados menores que 5 e amostras pequenas, poderiam afetar a aproximação da distribuição do Qui-quadrado da estatística fazendo com que a mesma não fosse suficientemente adequada, assim, nessas situações, utilizou-se o Exato de Fisher. Em todas as circunstâncias, um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente relevante. O programa *BioEstat* versão 5.0 foi utilizado para as análises.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário de Rio Preto (CAAE: 30768614.1.0000.5604), respeitando a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. Também foi aprovado pela gerência da drogaria onde o estudo foi realizado.

RESULTADOS

A amostra de pacientes foi constituída por 200 idosos, sendo 113 (56,5%) mulheres e 87 (43,5%) homens. A média de idade foi 65 ± 10 anos, com idade mínima de 60 anos e máxima de 96 anos. A maioria dos pacientes era casada ($n=162$; 81%), seguido por divorciados ($n=21$; 10,5%). Quanto ao grau de escolaridade, 33,5% ($n=67$) dos pacientes relataram possuir ensino médio completo e 31,5% ($n=63$) tinham ensino médio incompleto, apenas 19 (9,5%) dos pacientes possuíam ensino superior completo. Em relação à procedência, 192 (96%) residiam na zona urbana do município de São José do Rio Preto-SP. Quanto ao estado clínico dos pacientes, 47 (23,5%) faziam tratamento medicamentoso para HAS e 19 (9,5%) para diabetes *mellitus* tipo 2. Esses dados estão pormenorizados na tabela 1.

Nas 200 receitas analisadas foram prescritos 760 medicamentos, dos quais 294 (38,7%) eram AINEs (tabela 2).

Tabela 1. Características sociodemográficas e clínicas dos 200 pacientes idosos atendidos em uma drogaria. São José do Rio Preto-SP, 2014.

Variável	n	%
Gênero		
Feminino	113	56,5
Masculino	87	43,5
Idade (média e desvio-padrão)		
	65±10 anos	
Estado civil		
Casado	162	81,0
Divorciado	21	10,5
Solteiro	3	1,5
Viúvo	14	7,0

Variável	n	%
Escolaridade		
Superior completo	19	9,5
Superior incompleto	3	1,5
Médio completo	67	33,5
Médio incompleto	17	8,5
Fundamental completo	31	15,5
Fundamental incompleto	63	31,5
Procedência		
Zona urbana	192	96,0
Zona rural	8	4,0
Estado clínico		
Hipertensão arterial	47	23,5
Diabetes <i>mellitus</i>	19	9,5

Tabela 2. Distribuição dos 294 anti-inflamatórios não esteroides prescritos nas 200 receitas de pacientes idosos atendidos em uma drogaria. São José do Rio Preto-SP, 2014.

Nome genérico	n	%
Dipirona sódica	79	26,9
Nimesulida	67	22,8
Cetoprofeno	48	16,3
Paracetamol	36	12,2
Cetorolaco	27	9,2
Diclofenaco	17	5,8
Ibuprofeno	9	3,1
Piroxicam	6	2,0
Meloxicam	3	1,0
Colecoxibe	2	0,7
Total	294	100

A média de medicamentos por receita foi de 4. Dentre os AINEs, 69 medicamentos (23,5%) foram prescritos pelo nome genérico; não faziam parte da lista de medicamentos padronizados (LMP) no município 126 (42,9%) dos AINEs. Apenas 26 (13%) pacientes desconheciam o motivo da prescrição do AINE. As prescrições para problemas reumáticos (21%), dores de garganta (12%), tratamentos odontológicos (12%) e dores lombares (7,5%) foram as indicações médicas mais prevalentes. Apenas uma prescrição continha AINE na forma injetável com a formulação composta por dipirona sódica, cloridrato de adifenina e cloridrato de prometazina. Três AINEs pertenciam à lista de substâncias controladas,¹⁹ compostos pelas associações: (1) paracetamol com codeína; (2) tramadol com paracetamol; e (3) colecoxibe isolado. Sete AINEs estavam na forma de associação medicamentosa, em geral de dipirona e paracetamol com outros princípios ativos.

Dentre os AINEs prescritos, 8,5% (n=25) constavam na lista de medicamentos inapropriados para idosos, entre eles, cetoprofeno (n=14; 56%), piroxicam (n=6; 24%), meloxicam (n=3; 12%) e naproxeno (n=2; 8%).

Das 200 receitas analisadas, 65 (32,5%) continham dois medicamentos, 81 (40,5%) três medicamentos, entre outras quantidades menos

frequentes. Foram identificadas potenciais interações medicamentosas em 89 (44,5%) receitas, totalizando 104 interações medicamentosas potenciais, sendo mais frequentes nas receitas com três medicamentos (n=36) e com dois medicamentos (n=22). Os dados estão pormenorizados na tabela 3.

Potenciais interações medicamentosas foram descritas em 28 (59,6%) dos 47 pacientes com HAS ($p=0,1169$; Qui-quadrado) e em 56 dos 153 pacientes que não eram hipertensos. Nove (47,4%) pacientes que tinham diabetes *mellitus* tipo 2 ($p=0,7752$; Qui-quadrado) apresentaram potenciais interações medicamentosas e 69 dos 181 que não apresentavam essa doença tiveram potenciais interações medicamentosas. As interações medicamentosas não foram associadas com significância para essas duas condições.

Em relação à intensidade, das 104 potenciais interações medicamentosas, 24% (n=25) eram de nível maior, 40,4% (n=42) de nível moderado, 22,1% (n=23) de nível menor e 13,5% (n=14) não foram classificadas pelas bases de dados utilizadas. Os AINES com maior risco de interações foram cetoprofeno (n=48; 46,2%), ceterolaco (n=15; 14,4%), nimesulida (n=13; 12,5%) e diclofenaco (n=10; 9,6%). As potenciais interações medicamentosas de maior intensidade são apresentadas na tabela 4.

Tabela 3. Número de medicamentos por receita e frequência de potenciais interações medicamentosas em análise de 200 receitas de idosos. São José do Rio Preto-SP, 2014.

Número de medicamentos por receita	Receitas com interações	Receitas sem interações	<i>p</i>	n	%
2	22	43	0,1714*	65	32,5
3	36	45	0,0901*	81	40,5
4	18	17	0,5650*	35	17,5
5	4	4	0,9555**	8	4,0
6	4	1	0,2626**	5	2,5
7	3	1	0,4799**	4	2,0
8	2	0	0,3922**	2	1,0
Total	89	111		200	100,0

*Teste Qui-quadrado; **teste Exato de Fisher.

Tabela 4. Potenciais interações medicamentosas de nível maior prevalentes nos esquemas terapêuticos dos pacientes, implicações clínicas e bases utilizadas. São José do Rio Preto-SP, 2014.

Interações medicamentosas		Implicações clínicas	Base de dados**	Pacientes	
Fármaco 1 (AINE)	Fármaco 2			n	%
Cetoprofeno	Cetorolaco*	Risco de efeitos adversos gastrointestinais	1,2,3	6	24,0
Cetoprofeno	Enoxaparina	Risco de sangramento	1,2,3	4	16,0
Cetoprofeno	AAS	Risco de efeitos adversos gastrointestinais	1,2,3	3	12,0
Piroxicam	Ciprofloxacino	Risco de convulsões	2,3	2	8,0
Cetoprofeno	Citalopram	Risco de sangramento	1,2,3	1	4,0
Cetoprofeno	Clopidogrel	Risco de sangramento	1,2,3	1	4,0
Cetoprofeno	Escitalopram	Risco de sangramento	1,2,3	1	4,0
Cetoprofeno	Rivaroxabana	Risco de sangramento	1,2,3	1	4,0
Cetorolaco	Gabapentina	Redução no efeito anticonvulsivante	1	1	4,0
Cetorolaco	Cilostazol	Risco de sangramento gastrointestinal	1,3	1	4,0
Cetorolaco	Enoxaparina	Risco de sangramento	1,2,3	1	4,0
Cetorolaco	Escitalopram	Risco de sangramento	1,2,3	1	4,0
Diclofenaco	Duloxetina	Risco de sangramento	1,2,3	1	4,0
Ibuprofeno	Escitalopram	Risco de sangramento	1,2,3	1	4,0
Total				25	100,0

*Interação entre AINEs; **(1) *Micromedex*, (2) *Medscape*, (3) *Drugs*.

No acompanhamento realizado pós-comercialização dos medicamentos, 61 (30,5%) pacientes relataram a presença de sintomas indesejáveis. Na maioria dos relatos era referido desconforto estomacal, relatado por 34 (17%) e náuseas por 11 (5,5%) dos pacientes, entre outros relatos. Os medicamentos mais envolvidos na

análise de reações adversas foram a nimesulida (n=21) e cetoprofeno (n=20). Nenhuma reação indesejável atingiu pontuação na somatória dos escores para ser considerada como reação adversa definida, apesar de algumas estarem descritas nas bulas dos medicamentos (tabela 5).

Tabela 5. Probabilidade de reações adversas segundo o algoritmo de Naranjo et al.¹³ relatada para 61 pacientes, com relação causal a utilização dos anti-inflamatórios não esteroides, e sua descrição ou não nas bulas dos medicamentos. São José do Rio Preto-SP, 2014.

Reação adversa	AINE	Descrição na bula	Relação causal	Número de pacientes
Desconforto estomacal	Nimesulida	Sim	Provável	15
Desconforto estomacal	Cetoprofeno	Sim	Possível	10
Desconforto estomacal	Cetorolaco	Sim	Provável	5
Desconforto estomacal	Dipirona sódica	Não	Possível	4
Náusea	Nimesulida	Sim	Provável	3
Náusea	Cetorolaco	Sim	Provável	2
Náusea	Cetoprofeno	Sim	Possível	4
Náusea	Ibuprofeno	Sim	Possível	1
Manchas roxas na pele	Cetoprofeno	Não	Provável	2
Hipotensão	Cetorolaco	Não	Provável	1
Hipotensão	Dipirona sódica	Sim	Provável	1
Inchaço	Diclofenaco	Não	Provável	1
Inchaço	Nimesulida	Não	Provável	1
Sonolência	Meloxicam	Sim	Provável	1
Sonolência	Cetoprofeno	Sim	Provável	3
Sonolência	Nimesulida	Sim	Provável	2
Azia	Cetorolaco	Não	Provável	1
Azia	Cetoprofeno	Não	Provável	1
Constipação	Dipirona sódica	Não	Provável	1
Irritação ocular	Cetorolaco	Sim	Provável	2
Total				61

Dos 61 pacientes que reportaram sintomas indesejáveis, 29 (47,5%) apresentaram potenciais interações medicamentosas. Dos 139 que não reportaram sintomas, 48 (34,5%) apresentaram potenciais interações medicamentosas. Não houve diferença significativa entre a presença de interações e a ocorrência de sintomas indesejáveis ($p=0,1135$; Qui-quadrado).

DISCUSSÃO

O aumento significativo da população idosa é refletido nos serviços de saúde pela prevalência

de doenças crônicas e degenerativas, como HAS, diabetes *mellitus*, doenças coronarianas, depressão, doença de Alzheimer, entre outras. Idosos constituem-se em contínuos usuários de medicamentos, e conseqüentemente, estão expostos aos seus riscos.^{1,3,11,20}

O consumo de medicamentos pelo gênero feminino representou 56,5% da amostra pesquisada. Razões de ordem biológica, maior atenção aos problemas de saúde e elevada utilização dos serviços de saúde, favorecem o maior consumo de medicamentos pelas mulheres.^{1,3,4,10,11,21}

A escolaridade é um fator relevante no que concerne aos cuidados com a saúde. O baixo nível de escolaridade da população pode acarretar dificuldades na leitura e interpretação das informações sobre os medicamentos, com risco de uso incorreto e potenciais agravos.⁵ Neste estudo, houve maior número de idosos com ensino médio completo (33,5%). Esses dados divergem de outros estudos brasileiros como o de Novo Horizonte-SP, onde 68,6% dos idosos possuíam ensino fundamental incompleto e 22,1% eram analfabetos.⁴ Estudo realizado em São Paulo-SP mostrou que 16,6% eram analfabetos, 64,1% tinham entre um e sete anos de estudo e 19,3% haviam estudado oito anos ou mais.¹⁰ A média de 4 medicamentos por receita descrita nos resultados desta pesquisa corrobora dados da literatura, nos quais esses valores para idosos são entre dois e cinco medicamentos.^{1,10}

Quanto ao estado clínico dos pacientes deste estudo, 23,5% faziam tratamento medicamentoso para HAS e 9,5% tinham diabetes *mellitus* do tipo 2. Estudo paulista descreve 44,7% de idosos com uma ou nenhuma doença crônica e 55,3% com duas ou mais.¹⁰ A comum ocorrência de doenças crônicas nos idosos acarreta maior consumo de medicamentos e, conseqüentemente, aumenta o risco de interações medicamentosas e reações adversas.^{7,9,11}

Dos 294 AINEs prescritos, 69 medicamentos (23,5%) foram prescritos pelo nome genérico e 126 (42,9%) não faziam parte da LMP. Nas prescrições medicamentosas, o uso do nome genérico é variável entre 43% e 98,7% e a prescrição de medicamentos padronizados entre 68,6% e 99,4%.¹ A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda a adoção da prescrição pelo nome genérico na totalidade das prescrições e a prescrição mínima de 70% de padronizados, considerando a individualidade do paciente.²² O fato de este estudo ser realizado em uma drogaria privada, não descarta a impossibilidade de acesso à medicação pelo custo. Portanto, é fundamental seguir a padronização de medicamentos no momento da prescrição. Esses índices apontam para a inobservância do seguimento da LMP na etapa de prescrição, assim o paciente pode não utilizar o medicamento

que necessita, constituindo-se em um problema relacionado a medicamentos.²³

Vinte e cinco (8,5%) dos AINEs prescritos constavam na lista de medicamentos inapropriados para idosos, entre eles, cetoprofeno, piroxicam, meloxicam e naproxeno, número este superior ao de um estudo paulista que aponta 1,5% de AINEs inapropriados prescritos para idosos, entre eles, piroxicam, naproxeno e cetorolaco.¹⁰ Em contrapartida, outros estudos brasileiros não identificaram AINEs inapropriados nas prescrições para idosos.^{3,11,24}

Os AINEs são medicamentos frequentemente utilizados em diferentes condições inflamatórias, assim como para alívio de febre e dor na ausência de inflamação.²⁵ A frequência do uso de AINEs, incluindo os inibidores não seletivos (cetoprofeno, diclofenaco, ibuprofeno, paracetamol, meloxicam, piroxicam, entre outros) e os inibidores seletivos da COX-2 (celecoxibe e etoricoxibe), tem aumentado nos últimos anos.²⁶ Dentre as principais causas para esse crescimento, destacam-se a facilidade de acesso ao fármaco, sendo alguns de venda livre, e uma população mais idosa com concomitantes doenças inflamatórias.²⁷

Dentre a variedade de AINEs utilizados, este estudo demonstra 38,7% de AINEs nas receitas, com predomínio de dipirona (26,9%), seguido por nimesulida (22,8%) e cetoprofeno (16,3%). Outro estudo brasileiro também obteve a dipirona como o medicamento dessa classe mais prescrito para idosos.¹ Por outro lado, estudos nacionais e internacionais detectaram os seguintes AINEs mais prevalentes nas prescrições, ibuprofeno (58,6% e 19,2%);^{21,25} diclofenaco (50%);²⁸ naproxeno (78,3%);²⁹ e, ibuprofeno, naproxeno, cetoprofeno e flurbiprofeno (29,7%).³⁰

Com relação às RAMs, os AINEs estão entre os seus principais causadores, sendo responsáveis por 20 a 25% das RAMs.²⁸ Os AINEs não seletivos para a ciclo-oxigenase inibem a produção de prostaglandinas na mucosa gastrointestinal, podendo causar desconforto e dor abdominal, úlcera gástrica e até sangramento digestivo. Os inibidores seletivos para a COX-2 são mais seguros no aspecto gástrico, porém aumentam o risco

cardiovascular, fato este que acarretou a retirada de vários deles do mercado farmacêutico mundial, justificando o baixo índice de prescrição desses fármacos no presente estudo, onde o celecoxibe foi encontrado em apenas duas prescrições.^{26,28,31,32}

O desconforto estomacal foi à reação indesejável mais relatada pelos pacientes deste estudo e os AINEs mais envolvidos foram nimesulida e cetoprofeno. A nimesulida é um AINE derivado da sulfonanilida com atividade analgésica e anti-inflamatória, empregada nas inflamações relacionadas ao sistema osteoarticular e respiratório superior, cefaleia, mialgias e dor pós-operatória.²⁸ Durante seu uso, distúrbios gastrintestinais como náuseas e vômitos podem-se manifestar, parecendo estar relacionados à dose e ao tempo de uso. Em relação aos AINEs tradicionais, esse fármaco apresenta menores índices de lesão gastrintestinal, portanto, é considerada uma escolha terapêutica efetiva e segura, com boa absorção oral, início rápido de ação e perfil favorável na relação risco-benefício, além de baixa toxicidade renal.³³ Com relação ao cetoprofeno, fármaco derivado do ácido propiónico assim como ibuprofeno e naproxeno, são inibidores não seletivos da ciclo-oxigenase com efeitos terapêuticos e colaterais comuns aos outros AINEs.^{30,34} Neste estudo, não houve diferença estatisticamente significativa entre a ocorrência de sintomas indesejáveis e o risco de potenciais interações medicamentosas.

Em geral, os AINEs podem agravar problemas renais, principalmente em idosos hipertensos e diabéticos, além de aumentar o risco de interações medicamentosas.^{26,28,31,32} Na presente pesquisa, pacientes hipertensos em uso de AINEs corresponderam a 23,5%, seguido por diabéticos 9,5%, porém não houve diferença significativa entre a ocorrência dessas doenças crônicas e o risco de interações medicamentosas.

No total foram identificadas no estudo 124 potenciais interações medicamentosas dentre os 204 AINEs prescritos. As interações classificadas com nível de intensidade maior representaram 24% das interações. Esse nível apresenta maior significância clínica e a recomendação é evitar o uso concomitante dos dois fármacos envolvidos na interação, uma vez que, geralmente, os riscos

ultrapassam os benefícios.³⁰ As interações desse nível verificadas neste estudo foram entre: AINE + anticoagulante; AINE + antiplaquetário; AINE + antidepressivo inibidor seletivo da recaptção da serotonina (ISRS), apresentando risco de sangramento. Além disso, foi identificada interação maior entre AINE e antimicrobiano, ocasionando risco de convulsões; e interação entre AINE e anticonvulsivante, provocando redução no efeito anticonvulsivante. Entre as interações medicamentosas de nível moderado, houve maior frequência de interações entre AINEs + anti-hipertensivos e diuréticos, com risco de redução no efeito anti-hipertensivo e diurético. Não houve significância estatística entre o número de medicamentos prescritos e o risco de interações medicamentosas

Estudo português verificou a ocorrência de 123 interações medicamentosas moderadas e duas interações menores, sendo que 12,8% envolviam os AINEs com diuréticos, antagonistas dos receptores da angiotensina, bloqueadores do canal de cálcio ou inibidores da enzima conversora da angiotensina.³⁰ Uma revisão sistemática sobre pacientes hipertensos e uso de AINEs identificou 21 tipos de interações entre AINEs, anti-hipertensivos e diuréticos.³⁵ Entretanto, estudo colombiano mostrou baixa proporção de uso crônico de AINEs em pacientes com alto risco cardiovascular.²⁹

As interações medicamentosas verificadas estão relacionadas aos AINEs e aos medicamentos de uso contínuo, como agentes hematológicos, antidepressivos, anticonvulsivantes, anti-hipertensivos e diuréticos. As interações entre os AINEs ocorreram por duplicidade do fármaco na prescrição, uma vez que o mesmo fora prescrito em associação e também isoladamente, como por exemplo, na prescrição em que constavam cetoprofeno isolado e cetorolaco associado ao paracetamol e na prescrição que continha cetoprofeno isolado e diclofenaco associado ao carisoprodo, paracetamol e cafeína. A análise de potenciais interações medicamentosas deveria ser avaliada pelo farmacêutico no momento da dispensação dos medicamentos e, assim, os resultados das análises que oferecessem risco ao paciente seriam comunicados ao prescritor

para otimização da farmacoterapia e garantia da segurança dos pacientes.

O estudo apresenta limitações por se tratar de uma investigação descritiva em corte transversal, ou seja, por não verificar a ocorrência dos possíveis problemas relacionados aos medicamentos prescritos, como reações adversas e interações medicamentosas, através do acompanhamento sistemático prolongado. Para futuros estudos, sugere-se o acompanhamento contínuo do grupo de pesquisa para avaliação da incidência de ocorrências clínicas relacionadas aos problemas relacionados à farmacoterapia, através de ações contínuas de atenção farmacêutica.

CONCLUSÃO

Os dados obtidos neste estudo permitem identificar o perfil de prescrição de anti-

inflamatórios não esteroides em uma amostra de idosos usuários de serviço privado de distribuição de medicamentos. Conclui-se a importância do monitoramento do uso desses medicamentos devido ao seu elevado potencial de interações medicamentosas e reações adversas aos medicamentos nos idosos. Esses pacientes geralmente apresentam doenças crônicas concomitantes, como hipertensão arterial sistêmica e diabetes *mellitus*, são polimedicados e acompanhados por mais de um especialista, sendo esses os fatores que favorecem a ocorrência de interações e reações adversas aos medicamentos. Cabe ao farmacêutico identificar tais problemas, uma vez que esse é o profissional com contato na última etapa do ciclo do medicamento, a dispensação. Desta forma, poderia ser reduzida a ocorrência desses problemas por meio de medidas de identificação e prevenção, garantindo-se uma utilização mais racional e segura dos medicamentos.

REFERÊNCIAS

1. Maschio-Lima TA, Nakazone MA, Furini AAC. Avaliação preliminar de prescrições para idosos em serviço de cardiologia de um hospital de ensino. *Rev Bras Cardiol* 2014;27(5):333-41.
2. Santos MB, Ribeiro SA. Dados sociodemográficos e condições de saúde de idosos inscritos no PSF de Maceió, AL. *Rev Bras Geriatr Gerontol* 2011;14(4):613-23.
3. Ribas C, Oliveira KR. Perfil dos medicamentos prescritos para idosos em uma Unidade Básica de Saúde do município de Ijuí-RS. *Rev Bras Geriatr Gerontol* 2014;17(1):99-114.
4. Furini AAC, Maschio-Lima TA, Faltarone NC, Verona JP, Silva LAM, Santos SS, et al. Atenção farmacêutica nas interações medicamentosas e indicadores de prescrição em unidade básica de saúde. *Arq Ciênc Saúde* 2014;21(2):99-106.
5. Barbosa MT. Os idosos e a complexidade dos regimes terapêuticos. *Rev Assoc Med Bras* 2009;55(4):364-65.
6. Bueno CS, Oliveira KR, Berlezi EM, Eickhoff HM, Dallepiane LB, Girardon-Perlini, et al. Utilização de medicamentos e risco de interações medicamentosas em idosos atendidos pelo Programa de Atenção ao Idoso da Unijuí. *Rev Ciênc Farm Básica Apl* 2009;30(3):331-8.
7. Secoli SR. Polifarmácia: interações e reações adversas no uso de medicamentos por idosos. *Rev Bras Enferm* 2010;63(1):136-40.
8. Varallo FR, Costa MA, Mastroianni PC. Potenciais interações medicamentosas responsáveis por interações hospitalares. *Rev Ciênc Farm Básica Apl* 2013;34(1):79-85.
9. Passos MMB, Santos RC, Bergamini VG, Souza DC. Interações medicamentosas em pacientes internados na clínica médica de um hospital de ensino e fatores associados. *Rev Bras Farm* 2012;93(4):450-6.
10. Cassoni TCJ, Corona LP, Romano-Lieber NS, Secoli SR, Duarte YAO, Lebrão ML. Uso de medicamentos potencialmente inapropriados por idosos do Município de São Paulo, Brasil: Estudo SABE. *Cad Saúde Pública* 2014;30(8):1708-20.
11. Cuentro VS, Andrade MA, Gerlack LF, Bós AJG, Silva MVS, Oliveira AF. Prescrições medicamentosas de pacientes atendidos no ambulatório de geriatria de um hospital universitário: estudo transversal descritivo. *Ciênc Saúde Coletiva* 2014;19(8):3355-64.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Formulário Terapêutico Nacional [Internet]. 2. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2010 [acesso em 15 abr. 2016]. Disponível em: http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/formulario_terapeutico_nacional_2010.pdf

13. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30(2):239-45.
14. Visacri MB, Souza CM, Sato CMS, Granja S, Marialva M, Mazzola PG, et al. Adverse Drug Reactions and quality deviations monitored by spontaneous reports. *Saudi Pharm J* 2014;22(4):283-390.
15. Medscape [Internet]. New York: MD LLC; 1994- . Multi-drug Interaction Checker; 2014 [acesso em nov. 2014]. Disponível em: <http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>.
16. Micromedex. [place unknown]: Truven Health Analytics; 2014 [acesso em 23 nov. 2014]. Disponível em: <http://aplicacao.periodicos.saude.gov.br>.
17. Drugs.com. [Internet]. [place unknown]; 2000- . Drug Interactions Checker Drug Information Online; 2014 [acesso em 14 nov. 2014]. Disponível em: http://www.drugs.com/drug_interactions.php
18. P.R. Vade-Mécum [Internet]. Perdizes: GR Publicações; 2014- [acesso em 23 nov. 2014]. Disponível em: <http://br.prvademecum.com/>
19. Brasil. Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre Substâncias e Medicamentos Sujeitos a Controle Especial. *Diário Oficial da União, Brasília, 19 mai. 1998, Seção 1.*
20. Menezes TN, Sousa NDS, Moreira AS, Pedraza DF. Diabetes mellitus referido e fatores associados em idosos residentes em Campina Grande, Paraíba. *Rev Bras Geriatr Gerontol* 2014;17(4):829-39.
21. Bandeira VAC, Pai CTD, Oliveira KR. Uso de anti-inflamatórios não esteroides por idosos atendidos em uma Unidade de Estratégia de Saúde da Família do município de Ijuí (RS). *Rev Bras Ciênc Envelhec Hum* 2013;10(2):181-92.
22. World Health Organization, Action Programme on Essential Drugs. How to investigate drug use in health: selected drug use indicators. Geneva: WHO; 1993. (EDM Research Series, nº 007. WHO/DAP/93.1).
23. Comité de Consenso. Segundo consenso de Granada sobre problemas relacionados con medicamentos. *Ars Pharm* 2002;43(3-4):179-87.
24. Stroher A, Zubioli A. Prevalência de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos entre os padronizados no Hospital Universitário Regional de Maringá de acordo com os critérios de Beers-Fick. *Infarma* 2014;26(1):4-10.
25. Osorio A, Otero RW, Gómez ZM. Utilización de AINES y uso de IBP profilácticos en pacientes de medicina interna. *Rev Col Gastroenterol* 2014;29(2):125-30.
26. Batlouni M. Anti-inflamatórios não esteroides: efeitos cardiovasculares, cérebro-vasculares e renais. *Arq Bras Cardiol* 2010;94(4):556-63.
27. Melgaço SSC, Saraiva MIR, Lima TTC, Silva GB Júnior, Daher EF. Nefrotoxicidade dos anti-inflamatórios não esteroidais. *Medicina (Ribeirão Preto)* 2010;43(4):382-90.
28. Schalleberger JB, Pletsch MU. Riscos do uso indiscriminado de anti-inflamatórios não esteroidais [Internet]. In: Salão do Conhecimento. 23º Seminário de Iniciação Científica; 2014; Ijuí. Ijuí: UNIJUÍ; 2014 [citado em 23 nov. 2014]. Disponível em: <https://www.revistas.unijui.edu.br/index.php/salaconhecimento/article/view/3490/2890>.
29. Machado-Alba JE, Alzate-Carvajal V, Echeverri-Cataño L. Estudio farmacoepidemiológico de uso de anti-inflamatorios no esteroides en pacientes de alto riesgo cardiovascular. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2013;30(4):626-9.
30. Castel-Branco MM, Santos AT, Carvalho RM, Caramona MM, Santiago LM, Fernandez-Llimos F, et al. As bases farmacológicas dos cuidados farmacêuticos: o caso dos AINEs. *Acta Farm Port* 2013;2(2):20-7.
31. Areia M, Pereira AD, Banhudoc A, Coutinho G. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastroprotection gap among Family Physicians: results from a survey. *GE J Port Gastroenterol* 2013;20(6):243-9.
32. Couto G. Baixa taxa de gastroproteção em doentes de risco sob terapêutica com anti-inflamatórios não esteroides. *GE J Port Gastroenterol* 2013;20(6):237-9.
33. Oliveira KR, Pereira DC, Coleta CF. Dispensação de anti-inflamatórios, analgésicos e antipiréticos na farmácia-escola da Unijuí. *Rev Contexto Saúde* 2012;12(23):67-74.
34. Muri EMF, Spotito MMM, Metsavaht L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and their local pharmacology. *Acta Fisiátrica* 2009;16(4):186-90.
35. Villa J, Cano A, Franco D, Monsalve M, Hincapié J, Amariles P. Relevancia clínica de las interacciones medicamentosas entre antiinflamatorios no esteroides y antihipertensivos. *Aten Prim* 2014;46(9):464-74.

Recebido: 13/4/2015

Revisado: 21/11/2015

Aprovado: 07/05/2016