**Título**

Prescrição de anti-inflamatórios não esteróides a doentes com diabetes *mellitus* em Portugal

Prescription of non-steroidal anti-inflammatory drugs to patients with diabetes *mellitus* in Portugal

**Título breve**

Prescrição de AINEs a doentes com diabetes *mellitus*

**Autores**

Miguel Bigotte Vieira\*1; João Sérgio Neves\*2; Rute Baeta Baptista3; Lia Leitão4; Catarina Viegas Dias5; Ricardo Vicente6; Nilton Nascimento6; Celina Costa Leite6; Isabel Rocha7; Rita Magriço8

\* Co-primeiros autores

**Afiliações**

1 - Serviço de Nefrologia e Transplantação Renal, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

2 - Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar de São João; Departamento de Cirurgia e Fisiologia, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

3 - Pediatria Médica, Hospital de Dona Estefânia, Centro Hospitalar Lisboa Central; Fisiopatologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

4 - Serviço de Neurologia, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, Amadora, Portugal

5 - NOVA Medical School, Lisboa, Portugal

6 - Serviços Partilhados do Ministério da Saúde, Ministério da Saúde, Lisboa, Portugal

7 - Instituto de Fisiologia, da Faculdade de Medicina, e Centro Cardiovascular da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

8 - Serviço de Nefrologia, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

**Autor correspondente**

Miguel Bigotte Vieira

Morada: Serviço de Nefrologia e Transplantação Renal, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Av. Prof. Egas Moniz, 1649-035 Lisboa, Portugal

Telemóvel: 00351961072135

Fax: 00351217805679

E-mail: mbigottevieira@gmail.com

**Número de palavras do resumo**

259

**Número de palavras do corpo do texto**

2416

**Resumo**

Introdução: Portugal apresenta a incidência mais elevada de doença renal crónica (DRC) estádio 5 na Europa. Especula-se que o elevado consumo de anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) possa contribuir para esta incidência.

Material e Métodos: Na Base de Dados Nacional de Prescrições do Ministério da Saúde, triénio 2015-2017, analisámos a prescrição de AINEs em doentes com diabetes *mellitus* (DM), de acordo com a idade, género e região do doente e a especialidade do médico prescritor. Avaliamos a prescrição de AINEs no total de doentes com DM, em doentes com diminuição presumida da função renal e naqueles com prescrição concomitante de inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou antagonistas dos receptores da angiotensina (IECAs/ARAs).

Resultados: Analisámos 23320620 prescrições, correspondendo a 610157 adultos, destes 104306 doentes com DM. Os AINEs mais prescritos foram ibuprofeno (20,1%), metamizol (14,7%) e diclofenac (11,4%). A prescrição foi mais frequente nas mulheres, nos 51-70 anos e no Alentejo. Foram prescritos AINEs a 70,6% dos doentes com DM, dos quais 10,6% ≥10 embalagens durante os 3 anos. Dos doentes com DM medicados com IECAs/ARAs e com diminuição presumida da TFG, 69,3% receberam prescrição de AINEs e 11,5% receberam ≥10 embalagens durante os 3 anos.

Discussão: A prescrição de AINEs na DM é elevada. Não parece existir uma preocupação na menor utilização de AINEs em doentes simultaneamente medicados com IECAs/ARAs e/ou com diminuição da função renal.

Conclusão: A prescrição de AINEs em Portugal a doentes com DM deverá ser reduzida, particularmente nos subgrupos identificados com prescrição mais elevada e com maior risco de progressão para DRC estádio 5.

**Palavras-chave**

Diabetes *mellitus*, anti-inflamatórios não esteróides, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, antagonistas dos receptores da angiotensina, doença renal crónica.

**Abstract**

Introduction: Portugal presents the highest incidence of stage 5 chronic kidney disease (CKD) in Europe. It is speculated that a high consumption of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) may contribute to this high incidence.

Material and Methods: We analysed the national prescription database in triennium 2015-2017. In patients with diabetes *mellitus* (DM), we evaluated the prescription of NSAIDs according to age, gender and region of the patient and specialty of the prescribing doctor. We evaluated the prescription of NSAIDs in all patients with DM, in patients with presumed renal impairment, and in those with concomitant prescription of angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor antagonists (ACE inhibitors/ARB).

Results: We analysed 23320620 prescriptions, corresponding to 610157 adults, including 104306 patients with DM. The most prescribed NSAIDs were ibuprofen (20.1%), metamizole (14.7%), and diclofenac (11.4%). The prescription of NSAIDs was higher in females, in patients aged 51-70 years and in the Alentejo region. NSAIDs drugs were prescribed to 70.6% of the patients with DM, from which 10.6% were prescribed ≥10 packages during the 3 years. Among patients with DM on ACE inhibitors/ARB and with presumed reduction in kidney function, 69.3% were prescribed NSAIDs and 11.5% were prescribed ≥10 packages during the 3 years.

Discussion: The prescription of NSAIDs to patients with DM is high. The concern of reducing NSAIDs prescription to patients already on ACE inhibitors/ARB and/or decreased renal function does not seem to exist.

Conclusion: In Portugal, the prescription of NSAIDs to patients with DM should be reduced, particularly in the subgroups identified with higher prescription and with higher risk of progression to stage 5 CKD.

**Keywords**

Diabetes *mellitus*, non-steroidal anti-inflammatory agents, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor antagonists, chronic kidney disease.

**Introdução**

Portugal apresenta a incidência mais elevada de doença renal crónica (DRC) estádio 5 e de necessidade de terapêutica substitutiva renal na Europa.[1,2](https://paperpile.com/c/PMcHui/H9DWW%2BPhqfx) Alguns estudos sugerem que, de entre os fatores que para isso contribuem, se encontram a elevada prevalência de diabetes *mellitus* e hipertensão arterial, o aumento da esperança média de vida com consequente envelhecimento da população, a melhoria dos cuidados de saúde que aumenta a sobrevida de doentes com patologias crónicas cardiovasculares e neoplásicas associadas a DRC e a maior aceitação e acessibilidade à terapêutica substitutiva renal em Portugal.[3](https://paperpile.com/c/PMcHui/4E6V1)

Os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) têm efeito analgésico, anti-inflamatório e antipirético constituindo o grupo terapêutico mais utilizado a nível mundial.[4](https://paperpile.com/c/PMcHui/eUwrU) A utilização de AINEs em doentes medicados com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) ou antagonistas dos recetores da angiotensina (ARAs) apresenta risco aumentado de agravamento da função renal dado ambas as classes farmacológicas contribuírem para a redução da pressão de filtração glomerular.[5,6](https://paperpile.com/c/PMcHui/IpBa9%2BhFzqG) Por este motivo, a utilização de AINEs, incluindo os inibidores da ciclo-oxigenase 2 (COX-2), deve ser evitada em doentes com doença renal crónica. Neste grupo de doentes, outros fármacos como o paracetamol, tramadol ou a utilização breve de analgésicos narcóticos poderão manter o grau de eficácia terapêutica e ser mais seguros do que os AINEs.[7](https://paperpile.com/c/PMcHui/yU5Bg) Em Portugal, diversos estudos demonstraram que o consumo de AINEs é frequente na população em geral.[8–12](https://paperpile.com/c/PMcHui/y5cCj%2BxZiaA%2BWKaJq%2BgFADl%2BSlGZd)

Com o presente trabalho pretendemos analisar a prescrição de AINEs em doentes com diabetes *mellitus* em Portugal, em particular em doentes com diminuição presumida da função renal e/ou com prescrição concomitante de IECAs ou ARAs. Pretendemos ainda identificar subgrupos de doentes com diabetes *mellitus* com elevada prescrição de AINEs.

**Métodos**

*Fonte de dados*

Analisámos a Base de Dados Nacional de Prescrições (BDNP) do Ministério da Saúde nos anos de 2015, 2016 e 2017. Foi analisada uma amostra aleatória de doentes, não tendo sido utilizada qualquer condicionante específica no processo de aleatorização. Na BDNP encontram-se registadas informações relativas à prescrição de medicamentos, incluindo o utente e o médico prescritor. Nesta base de dados não se encontram registados outros dados dos doentes, tais como antecedentes pessoais ou resultados de métodos complementares de diagnóstico. A entidade Serviços Partilhados do Ministério da Saúde autorizou o acesso a uma amostra aleatória anonimizada de doentes da BDNP do Ministério da Saúde.

*Amostra do estudo*

Neste estudo retrospectivo foram incluídos doentes adultos (idade ≥ 18 anos) a quem foram prescritos antidiabéticos orais (metformina, sulfonilureias, inibidores da DPP4, nateglidina, acarbose, pioglitazona, e inibidores da SGLT2) ou injectáveis (insulina ou análogos do GLP1) durante o período em análise, tendo o diagnóstico de diabetes *mellitus* sido inferido deste modo. Estes doentes foram divididos em quatro grupos: a) doentes com diabetes *mellitus* não medicados com IECAs/ARAs e sem diminuição presumida da taxa de filtração glomerular (TFG); b) doentes com diabetes *mellitus* não medicados com IECAs/ARAs e com diminuição presumida da TFG; c) doentes com diabetes *mellitus* medicados com IECAs/ARAs e sem diminuição presumida da TFG; d) doentes com diabetes *mellitus* com IECAs/ARAs e com diminuição presumida da TFG. Foram considerados como tendo diminuição presumida da TFG os doentes a quem não foi prescrita metformina mas foram prescritos antidiabéticos orais que podem ser utilizados com TFG reduzidas (gliclazida, glimepirida, glipizida, nateglinida, alogliptina, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina, pioglitazona).[13,14](https://paperpile.com/c/PMcHui/SVL6t%2BfKSNo),[15](https://paperpile.com/c/PMcHui/iI49D)

Em todos os grupos, foi avaliado o padrão de prescrição de AINEs de acordo com as características do doente (idade, sexo e região de prescrição) e a especialidade do médico prescritor caracterizando-se o número e a categoria de AINEs prescritos, o número de comprimidos e o número de embalagens prescritas por doente. Foi avaliada ainda a relação entre a categoria do AINE prescrito e a área geográfica de prescrição.

*Análise estatística*

Os dados foram analisados de forma agregada. As variáveis contínuas são descritas como média ± desvio padrão, ou como mediana (intervalo interquartil) quando apresentavam uma distribuição não-normal. As variáveis categóricas são descritas como número absoluto (percentagem). Para comparações das proporções de prescrição entre os grupos foram utilizados teste de qui-quadrado e regressões logísticas. O valor de P foi considerado estatisticamente significativo se <0,05. Os dados foram analisados com o *software* STATA 14.1 IC.

**Resultados**

Foram analisadas 23320620 prescrições, correspondendo a um total de 610157 doentes adultos, dos quais 104306 doentes com diabetes *mellitus*. A idade média dos doentes com diabetes *mellitus* foi de 65,9 ± 14,0 anos e 52,1% eram do género feminino. Foram prescritos AINEs a 70,6% dos doentes com diabetes *mellitus* durante os 3 anos, dos quais 40,4% receberam prescrição de ≥3 embalagens e 10,6% ≥10 embalagens durante os 3 anos. A mediana do número de comprimidos de AINEs prescritos por doente foi de 60 (intervalo interquartil [IIQ] 27-136) e a mediana de embalagens prescritas foi de 2 (IIIQ 1-5).

Na Tabela 1 apresenta-se a caracterização do número de embalagens de AINEs prescritas a doentes com diabetes *mellitus*, de acordo com o género, idade e região de prescrição. A prescrição de AINEs foi mais elevada no género feminino nas três categorias: ≥1 embalagem (75,6%), ≥3 embalagens (47,5%) e ≥10 embalagens (14%). A faixa etária dos 51 aos 60 anos apresentou a mais elevada prescrição ≥1 embalagem (74,0%) e ≥3 embalagens (43,1%). A prescrição de ≥10 embalagens foi mais frequente nos doentes com idades entre os 61 e os 79 anos. A Administração Regional de Saúde (ARS) do Alentejo apresentou a prescrição de AINEs mais elevada nas três categorias: ≥1 embalagem (72,9%), ≥3 embalagens (43,1%) e ≥10 embalagens (12,6%). Relativamente à especialidade do médico prescritor, sete especialidades corresponderam a 89,8% das prescrições de AINEs a doentes com diabetes *mellitus* (Tabela 2). Do total de prescrições de AINEs, 66,8% foram efetuadas por médicos de Medicina Geral e Familiar, 8,0% por Ortopedia, 5,0% por Medicina Interna, 3,3% por Medicina Dentária, 3,0% por Cirurgia Geral, 2,2% por Medicina Física e Reabilitação e 1,5% por Reumatologia.

Dos doentes com diabetes *mellitus* não medicados com IECAs/ARAs e sem diminuição presumida da TFG, 69,9% receberam prescrição de AINEs, 38,3% ≥3 embalagens e 8,5% ≥10 embalagens, durante os 3 anos (Tabela 3). Dos doentes com diabetes *mellitus* não medicados com IECAs/ARAs e com diminuição presumida da TFG, 66,5% receberam prescrição de AINEs, 35,9% ≥3 embalagens e 8,8% ≥10 embalagens durante os 3 anos. Dos doentes com diabetes *mellitus* medicados com IECAs/ARAs e sem diminuição presumida da TFG, 71,5% receberam prescrição de AINEs, 41,6% ≥3 embalagens e 11,5% ≥10 embalagens durante os 3 anos. Dos doentes com diabetes *mellitus* medicados com IECAs/ARAs e com diminuição presumida da TFG, 69,3% receberam prescrição de AINEs, 40,2% ≥3 embalagens e 11,5% ≥10 embalagens durante os 3 anos. Quer nos doentes não medicados com IECAs/ARAs quer nos doentes medicados com IECAs/ARAs, não houve diferenças significativas entre o subgrupo de doentes sem diminuição presumida da TFG e o subgrupo os doentes com diminuição presumida da TFG.

Os cinco AINEs mais prescritos a doentes com diabetes mellitus (Ibuprofeno, 20,14%; Metamizol, 14,73%; Diclofenac, 11,42%; Etoricoxib, 11,12%; Naproxeno, 10,75%) corresponderam a 68,16% do total de AINEs prescritos (Tabela 4). O padrão de prescrição de AINEs variou de acordo com a região do país (Tabela 5).

**Discussão**

 A avaliação efetuada numa amostra aleatória de doentes com diabetes *mellitus* mostra que a prescrição de AINEs a estes doentes é elevada em Portugal. No entanto, quer nos doentes não medicados com IECAs/ARAs quer nos doentes medicados com IECAs/ARAs, não houve diferenças significativas entre o subgrupo de doentes sem diminuição presumida da TFG e o subgrupo os doentes com diminuição presumida da TFG. Estes resultados sugerem não parecer existir no médico prescritor uma preocupação na menor utilização de AINEs em doentes com diabetes *mellitus* que estejam simultaneamente medicados com IECAs/ARAs e/ou que apresentem diminuição da função renal. Consideramos este aspecto do padrão de prescrição particularmente relevante tendo em consideração a elevada incidência e prevalência de DRC em Portugal. A relevância do presente estudo reside no facto de avaliar um factor de risco modificável (o padrão de prescrição de AINEs) numa população com elevado risco de DRC e progressão de DRC (os doentes com diabetes *mellitus*) em Portugal.

Estudos prévios realizados em população urbana e rural seguida em centros de saúde portugueses estimaram em cerca de 8% o número de doentes medicados cronicamente com AINEs.[8,9](https://paperpile.com/c/PMcHui/y5cCj%2BxZiaA) Um inquérito realizado a 450 utilizadores de farmácias na região Centro detectou um consumo de AINEs no semestre anterior ao da realização do questionário de 58%, aumentando o seu consumo em idades mais avançadas.[10](https://paperpile.com/c/PMcHui/WKaJq) Um inquérito realizado a 300 médicos de Medicina Geral e Familiar (MGF) de todo o país sobre a percepção do consumo de AINEs pelos doentes detectou que cerca de 38% dos doentes avaliados em consulta consumiam AINEs, não tendo sido detectadas diferenças de acordo com o local de prescrição do país.[8](https://paperpile.com/c/PMcHui/y5cCj) Em 2014, quatro dos 100 medicamentos mais vendidos em Portugal foram AINEs.[11](https://paperpile.com/c/PMcHui/gFADl) Um questionário realizado em farmácias portuguesas a consumidores de AINEs detectou que o principal motivo de consumo de AINEs era a existência de patologias osteoarticulares.[12](https://paperpile.com/c/PMcHui/SlGZd) Uma análise realizada a 1993 utentes seguidos em centros de saúde portugueses detectou que 73% apresentavam múltiplas comorbilidades, definidas como presença de duas ou mais patologias em simultâneo.[16](https://paperpile.com/c/PMcHui/mL96) Verifica-se que a presença de múltiplas comorbilidades no mesmo doente se encontra associada a pior qualidade de vida e a maior dificuldade no seguimento e tratamento.[17,18](https://paperpile.com/c/PMcHui/rD23%2BVeQd) Destaca-se que a melhoria do acesso e racionalização da prescrição e consumo de medicamentos analgésicos constitui um dos objectivos específicos do programa nacional de controlo da dor.[19](https://paperpile.com/c/PMcHui/SevH)

Na literatura referente a outros países europeus, nomeadamente na Escócia, observou-se uma diminuição da prescrição de AINEs nos seis meses após a introdução do valor da estimativa de TFG a acompanhar o valor de creatinina nos resultados das análises sanguíneas dos doentes. Na avaliação dessa redução de acordo com o estádio de DRC, verificou-se diminuição de 18,8% para 15,5% no estádio 3; de 15,4% para 10,7% no estádio 4 e de 7,0% para 6,3% no estádio 5. Verificou-se ainda um aumento dos valores de TFG estimada após a interrupção destes fármacos.[20](https://paperpile.com/c/PMcHui/KeI9O) Na Polónia, verificou-se que cerca de 70% dos doentes com DRC estádio 1 a 4 consomem regularmente AINEs.[20](https://paperpile.com/c/PMcHui/KeI9O) Nos Estados Unidos da América, de acordo com uma análise de um registo representativo da população civil não institucionalizada, cerca de 5,5% dos doentes com TFG estimada ≤60 ml/min/min/1,73m2 tinha consumido diariamente AINEs durante o mês anterior à aplicação do questionário.[21](https://paperpile.com/c/PMcHui/GBuxB) Um estudo realizado na África do Sul identificou que a proporção de doentes com DRC a quem haviam sido prescritos AINEs no ano precedente se situava entre 26% e 40%.[22](https://paperpile.com/c/PMcHui/q5WIe) Os nossos resultados devem ser devidamente contextualizados antes de proceder a análises comparativas com os estudos realizados noutros países, uma vez que analisámos a proporção de doentes medicados ao longo de três anos. Por outro lado, estudámos um grupo de doentes com elevado risco de descompensação aguda e/ou agravamento da função renal quando medicados com AINES, os doentes com diabetes *mellitus* e, em particular, aqueles com TFG reduzida.

 Os AINEs exercem o seu efeito terapêutico através da inibição da síntese de prostaglandinas, pelas enzimas ciclooxigenases, a partir do ácido araquidónico.[23](https://paperpile.com/c/PMcHui/uxtpG) As prostaglandinas secretadas a nível renal estimulam a vasodilatação da arteríola aferente na presença de vasoconstritores como a angiotensina II. Neste sentido, exercem efeito contra-regulador ao estado de vasoconstrição que predomina em situações de hipovolémia. Doentes com diminuição efectiva do volume circulante apresentam risco mais elevado de desenvolver vasoconstrição renal e diminuição da TFG quando a síntese de prostaglandinas é farmacologicamente inibida. A DRC é um estado fisiopatológico dependente de prostaglandinas, pelo que os doentes com DRC apresentam risco mais elevado de lesão renal associada à administração de AINEs. Estima-se que a exposição a AINEs duplique o risco de hospitalização por lesão renal aguda em doentes com DRC. Existem ainda efeitos idiossincráticos, destacando-se a ocorrência de nefrite intersticial aguda e de doenças glomerulares, mais frequentemente, a doença de lesões mínimas e, menos frequentemente, a nefropatia membranosa. Neste sentido, os AINEs podem apresentar como efeitos adversos a nível renal a ocorrência de lesão renal aguda mediada por necrose tubular aguda ou efeito hemodinâmico pré-renal; doença glomerular mediada por doença de lesões mínimas ou nefropatia membranosa, nefrite intersticial aguda, hipercaliémia (hipoaldosteronismo hiporreninémico), hiponatrémia, hipertensão, necrose papilar aguda e nefrite tubulointersticial crónica (nefropatia de analgésicos). Estima-se que 1% a 5% dos doentes que consomem AINEs desenvolvem alguma forma de nefrotoxicidade.[5,24–27](https://paperpile.com/c/PMcHui/IpBa9%2BMxWoG%2Bhkh19%2BFzGKV%2BIR3to) De salientar que os doentes com diabetes *mellitus* apresentam risco aumentado de outras complicações dos AINEs como a ocorrência de hemorragia digestiva e de eventos vasculares cardíacos e cerebrais.[28–30](https://paperpile.com/c/PMcHui/jsgCs%2Bwtjuj%2BIpDgm)

 Apesar dos efeitos adversos referidos, a efetividade dos AINES é elevada em determinadas patologias, pelo que a prescrição destes fármacos poderá ser adequada nestas patologias.[28](https://paperpile.com/c/PMcHui/jsgCs) No entanto, realça-se a importância de serem consideradas alternativas terapêuticas sempre que são prescritos AINEs, em particular em doentes que apresentam comorbilidades que potenciam o risco de ocorrência de efeitos adversos associados aos AINEs.[28,29](https://paperpile.com/c/PMcHui/jsgCs%2Bwtjuj)

Como pontos fortes do nosso estudo, salientamos a utilização de uma amostra representativa de toda a população portuguesa adulta, a inclusão de um período de três anos, o elevado número de doentes incluídos na análise, a inclusão de todas as categorias de AINEs existentes no mercado em Portugal, o facto de termos tido acesso a todas as prescrições emitidas aos doentes estudados e a ausência de dados em falta relativamente às variáveis analisadas, dado o seu preenchimento ser condição necessária para a emissão de receitas. Destacamos ainda a BDNP ter sido previamente utilizada em estudos que avaliaram a prescrição medicamentosa em Portugal. [31](https://paperpile.com/c/PMcHui/LamTI)

Considerando as limitações deste estudo, a BDNP não inclui as prescrições da Região Autónoma da Madeira e da Região Autónomo dos Açores, que são registadas em sistemas informáticos independentes, pelo que a análise incidiu apenas sobre as prescrições realizadas em Portugal Continental. Dado a BDNP conter dados sobre a prescrição de fármacos, mas não sobre a sua aquisição, não é possível confirmar se os medicamentos prescritos foram adquiridos e se foram consumidos. A BDNP também não inclui o registo dos medicamentos não sujeitos a receita médica, nos quais se incluem três dos cinco AINEs mais prescritos (ibuprofeno, naproxeno, diclofenac).[32](https://paperpile.com/c/PMcHui/DGwI9) Neste sentido, o consumo de AINEs por doentes com diabetes *mellitus* poderá ser superior ao detectado no presente estudo, o que reforça a importância da análise deste tema. Dado a BDNP não conter informação sobre os antecedentes pessoais dos doentes, aferiu-se a presença de diabetes *mellitus* através da prescrição de antidiabéticos orais ou injetáveis. Foi ainda necessário inferir quais os doentes com diabetes *mellitus* com diminuição presumida da TFG. A BDNP apresenta dados anonimizados sobre as prescrições realizadas em Portugal pelo que a identificação de doentes com possível diminuição da TFG apenas pode ser feita através do padrão de prescrição de fármacos. Para este efeito, selecionámos os indivíduos a quem não foi prescrita metformina e a quem foram prescritos antidiabéticos orais que podem ser utilizados com TFG reduzidas.Apesar de a insulina ser um dos fármacos que podem ser prescritos em doentes com alteração da função renal, não foram considerados doentes com diabetes *mellitus* com diminuição presumida da TFG os doentes a quem tivesse sido prescrita apenas insulina, dado que estes indivíduos poderiam corresponder a doentes com diabetes *mellitus* tipo 1.[13](https://paperpile.com/c/PMcHui/SVL6t) Atendendo a que a metformina está indicada como terapêutica de primeira linha na diabetes *mellitus* tipo 2, estando contra-indicada para doentes com TFG <30 ml/min/1.73m2, consideramos que o critério acima definido é o mais adequado perante os dados disponíveis. A BDNP não permite avaliar o motivo da prescrição dos fármacos avaliados. Os IECAs/ARAs podem ter sido prescritos por diversos motivos, nomeadamente pelo seu efeito de redução da pressão arterial e da proteinúria. Do mesmo modo, não é possível identificar quais foram as indicações para prescrever AINEs, pelo que muitos doentes poderão ter sido adequadamente medicados com AINEs.

Em estudos futuros nesta área, seria interessante avaliar a utilização de AINEs adquiridos sem receita médica. Concomitantemente, seria interessante avaliar se existe um padrão de sazonalidade na sua utilização. Mais relevante do ponto de vista de Saúde Pública, seria avaliar o impacto da modificação do padrão de prescrição de AINEs a doentes com diabetes *mellitus* na incidência de efeitos adversos desta classe terapêutica e na incidência de DRC/agudização de DRC.

**Conclusão**

A prescrição de AINEs a doentes com diabetes *mellitus* em Portugal é elevada, o que pode contribuir para a elevada prevalência de DRC estádio 5. Os nossos resultados sugerem não parecer existir no médico prescritor uma preocupação na menor utilização de AINEs em doentes com diabetes *mellitus* que estejam simultaneamente medicados com IECAs/ARA e/ou que apresentem diminuição da função renal. A prescrição de AINEs a doentes com diabetes *mellitus* em Portugal tem potencial para ser reduzida, particularmente nos subgrupos identificados com prescrição mais elevada e com maior risco de DRC ou progressão de DRC. Os resultados do nosso estudo sugerem que poderá haver benefício na implementação de estratégias que incentivem a redução da prescrição de AINEs em doentes com diabetes *mellitus*, sobretudo nos subgrupos de maior risco. Será importante a realização de novos estudos que tenham como objetivo avaliar o impacto de medidas que promovam uma alteração dos padrões de prescrição.

**Agradecimentos**

Agradecemos à entidade Serviços Partilhados do Ministério da Saúde, do Ministério da Saúde, a autorização e cedência dos dados da BDNP.

**Fontes de financiamento**

Os autores declaram não ter recebido qualquer subsídio relativamente ao presente artigo.

**Conflitos de Interesse**

Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse relativamente ao presente artigo.

**Referências**

1. [Portuguese Society of Nephrology. Portuguese Registry of Dialysis and Transplantation. 2017;](http://paperpile.com/b/PMcHui/H9DWW)

2. [Vinhas J, Gardete-Correia L, Boavida JM, et al. Prevalence of chronic kidney disease and associated risk factors, and risk of end-stage renal disease: data from the PREVADIAB study. Nephron Clin Pract 2011;119(1):c35–40.](http://paperpile.com/b/PMcHui/Phqfx)

3. [Fernando Nolasco, Alfredo Loureiro, Aníbal Ferreira, Fernando Macário, José Diogo Barata, Helena Oliveira Sá, Susana Sampaio, Alberto Matias. Rede Nacional de Especialidade Hospitalar e de Referenciação [Internet]. 2017;Available from:](http://paperpile.com/b/PMcHui/4E6V1) <https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2017/06/RNEHR-Nefrologia-Aprovada-19-06-2017.pdf>

4. [Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. N Engl J Med 2016;375(26):2519–29.](http://paperpile.com/b/PMcHui/eUwrU)

5. [Perazella MA, Shirali A. 37 - Kidney Disease Caused by Therapeutic Agents. In: Gilbert SJ, Weiner DE, editors. National Kidney Foundation Primer on Kidney Diseases (Sixth Edition). Philadelphia: W.B. Saunders; 2014. p. 326–36.](http://paperpile.com/b/PMcHui/IpBa9)

6. [Hörl WH. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and the Kidney. Pharmaceuticals 2010;3(7):2291–321.](http://paperpile.com/b/PMcHui/hFzqG)

7. [American Society of Nephrology. Avoid nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDS) in individuals with hypertension or heart failure or CKD of all causes, including diabetes. 2012;Available from:](http://paperpile.com/b/PMcHui/yU5Bg) <http://www.choosingwisely.org/clinician-lists/american-society-nephrology-nsaids-in-individuals-with-hypertension-heart-failure-or-chronic-kidney-disease/>

8. [Areia M, Pereira AD, Banhudo A, Coutinho G. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastroprotection gap among Family Physicians: Results from a survey. GE Jornal Português de Gastrenterologia 2013;20(6):243–9.](http://paperpile.com/b/PMcHui/y5cCj)

9. [de Medeiros Ana Costa Ana Magalhães Eduarda Luzia Helena Gonçalves A. Consumo crónico de medicamentos na população de um Centro de Saúde. Rev Port Clin Geral 2007;23:125–32.](http://paperpile.com/b/PMcHui/xZiaA)

10. [Monteiro C, Miranda C, Brito F, Fonseca C, Araujo ARTS. Consumption patterns of NSAIDs in central Portugal and the role of pharmacy professionals in promoting their rational use. Drugs & Therapy Perspectives 2017;33(1):32–40.](http://paperpile.com/b/PMcHui/WKaJq)

11. [Estatística do Medicamento e Produtos de Saúde. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED), [Internet] 2014;Available from:](http://paperpile.com/b/PMcHui/gFADl) [http://www.infarmed.pt/documents/15786/1229727/Estat%C3%ADstica+do+Medicamento+2014/988074f4-4f89-4a7c-9055-844cb88e93fd?version=1.2](http://www.infarmed.pt/documents/15786/1229727/Estat%C3%ADstica%2Bdo%2BMedicamento%2B2014/988074f4-4f89-4a7c-9055-844cb88e93fd?version=1.2)

12. [Nunes AP, Costa IM, Costa FA. Determinants of self-medication with NSAIDs in a Portuguese community pharmacy. Pharm Pract 2016;14(1):648.](http://paperpile.com/b/PMcHui/SlGZd)

13. [Abou-Saleh A, Bain SC, Goldsmith DJA. Chapter 32 - Management of the Diabetic Patient with Chronic Kidney Disease. Comprehensive Clinical Nephrology, 5/e :381–9.](http://paperpile.com/b/PMcHui/SVL6t)

14. [American Diabetes Association. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment:Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care 2018;41(Suppl 1):S73–85.](http://paperpile.com/b/PMcHui/fKSNo)

15. [Prontuário Terapêutico [Internet]. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED). [cited 2018 Feb 4];Available from:](http://paperpile.com/b/PMcHui/iI49D) <http://app10.infarmed.pt/prontuario/index.php>

16. [Prazeres F, Santiago L. Prevalence of multimorbidity in the adult population attending primary care in Portugal: a cross-sectional study. BMJ Open 2015;5(9):e009287.](http://paperpile.com/b/PMcHui/mL96)

17. [Prazeres F, Santiago L. The Knowledge, Awareness, and Practices of Portuguese General Practitioners Regarding Multimorbidity and its Management: Qualitative Perspectives from Open-Ended Questions. Int J Environ Res Public Health [Internet] 2016;13(11). Available from:](http://paperpile.com/b/PMcHui/rD23) <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph13111097>

18. [Prazeres F, Santiago L. Relationship between health-related quality of life, perceived family support and unmet health needs in adult patients with multimorbidity attending primary care in Portugal: a multicentre cross-sectional study. Health Qual Life Outcomes 2016;14(1):156.](http://paperpile.com/b/PMcHui/VeQd)

19. [da Saúde D-G. Programa Nacional de Controlo da Dor. 2008;](http://paperpile.com/b/PMcHui/SevH)

20. [Wei L, MacDonald TM, Jennings C, Sheng X, Flynn RW, Murphy MJ. Estimated GFR reporting is associated with decreased nonsteroidal anti-inflammatory drug prescribing and increased renal function. Kidney Int 2013;84(1):174–8.](http://paperpile.com/b/PMcHui/KeI9O)

21. [Plantinga L, Grubbs V, Sarkar U, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use among persons with chronic kidney disease in the United States. Ann Fam Med 2011;9(5):423–30.](http://paperpile.com/b/PMcHui/GBuxB)

22. [Meuwesen WP, du Plessis JM, Burger JR, Lubbe MS, Cockeran M. Prescribing patterns of non-steroidal anti-inflammatory drugs in chronic kidney disease patients in the South African private sector. Int J Clin Pharm 2016;38(4):863–9.](http://paperpile.com/b/PMcHui/q5WIe)

23. [Markowitz GS, Bomback AS, Perazella MA. Drug-induced glomerular disease: direct cellular injury. Clin J Am Soc Nephrol 2015;10(7):1291–9.](http://paperpile.com/b/PMcHui/uxtpG)

24. [Awdishu L, Mehta RL. The 6R’s of drug induced nephrotoxicity. BMC Nephrol 2017;18(1):124.](http://paperpile.com/b/PMcHui/MxWoG)

25. [De Broe ME, Elseviers MM. Over-the-counter analgesic use. J Am Soc Nephrol 2009;20(10):2098–103.](http://paperpile.com/b/PMcHui/hkh19)

26. [Ibáñez L, Morlans M, Vidal X, Martínez MJ, Laporte J-R. Case-control study of regular analgesic and nonsteroidal anti-inflammatory use and end-stage renal disease. Kidney Int 2005;67(6):2393–8.](http://paperpile.com/b/PMcHui/FzGKV)

27. [Perneger TV, Whelton PK, Klag MJ. Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med 1994;331(25):1675–9.](http://paperpile.com/b/PMcHui/IR3to)

28. [Felson DT. Safety of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. N Engl J Med 2016;375(26):2595–6.](http://paperpile.com/b/PMcHui/jsgCs)

29. [Day RO, Graham GG. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). BMJ 2013;346:f3195.](http://paperpile.com/b/PMcHui/wtjuj)

30. [Kim J, Lee J, Shin CM, Lee DH, Park B-J. Risk of gastrointestinal bleeding and cardiovascular events due to NSAIDs in the diabetic elderly population. BMJ Open Diabetes Res Care 2015;3(1):e000133.](http://paperpile.com/b/PMcHui/IpDgm)

31. [Sousa DC, Leal I, Nascimento N, Marques-Neves C, Tuulonen A, Abegão Pinto L. Use of Ocular Hypotensive Medications in Portugal: PEM Study: A Cross-sectional Nationwide Analysis. J Glaucoma 2017;26(6):571–6.](http://paperpile.com/b/PMcHui/LamTI)

32. [Medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) [Internet]. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED). [cited 2018 Feb 4];Available from:](http://paperpile.com/b/PMcHui/DGwI9) <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/licenciamentos/locais-de-venda-mnsrm/lista_de_mnsrm>

**Tabelas**

Tabela 1 - Caracterização do número de embalagens de AINEs prescritas a doentes com diabetes *mellitus*, de acordo com o género, idade e região de prescrição. Para todas as comparações o valor de P foi < 0.001 (teste qui-quadrado). A análise da idade como variável contínua também apresentou valor de P < 0.001 para a prescrição ≥1, ≥3 e ≥10 embalagens (regressão logística). ARS - Administração Regional de Saúde.

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Doentes com diabetes *mellitus*** |
| **Variáveis** | **Prescrição ≥1 embalagem (%)** | **Prescrição ≥3 embalagens (%)** | **Prescrição ≥10 embalagens (%)** |
| **Género** |  |  | , |
| Masculino | 65,2 | 32,8 | 6,9 |
| Feminino | 75,6 | 47,5 | 14,0 |
| **Grupos etários (anos)** |  |  |  |
| 18 - 30 | 68,0 | 29,9 | 2,8 |
| 31 - 40 | 73,7 | 38,2 | 6,1 |
| 41 - 50 | 73,7 | 42,1 | 8,7 |
| 51 - 60 | 74,0 | 43,1 | 10,6 |
| 61 - 70 | 72,6 | 43,0 | 12,0 |
| 71 - 80 | 70,1 | 40,8 | 11,8 |
| >80 | 71,2 | 32,4 | 8,9 |
| **Regiões** |  |  |  |
| ARS Norte | 70,3 | 39,3 | 9,7 |
| ARS Centro | 70,4 | 39,9 | 11,1 |
| ARS Lisboa e Vale do Tejo | 71,4 | 41,8 | 11,2 |
| ARS Alentejo | 72,9 | 43,1 | 12,6 |
| ARS Algarve | 67,9 | 38,6 | 10,6 |

Tabela 2 - Prescrição de AINEs a doentes com diabetes *mellitus,* de acordo com a especialidade médica. AINEs - anti-inflamatórios não esteróides.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Especialidade** | **Prescrições de AINEs (%)** | **Especialidade** | **Prescrições de AINEs (%)** | **Especialidade** | **Prescrições de AINEs (%)** |
| Medicina Geral e Familiar | 64,84 | Endocrinologia e Nutrição | 0,38 | Saúde Pública | 0,08 |
| Ortopedia | 7,98 | Neurologia | 0,35 | Imunoalergologia | 0,07 |
| Medicina Interna | 5,01 | Angiologia e Cirurgia Vascular | 0,33 | Patologia Clínica | 0,07 |
| Medicina Dentária | 3,31 | Psiquiatria | 0,30 | Medicina Desportiva | 0,03 |
| Cirurgia Geral | 3,00 | Oftalmologia | 0,26 | Radiologia | 0,03 |
| Medicina Física e Reabilitação | 2,19 | Nefrologia | 0,21 | Anatomia Patológica | 0,02 |
| Reumatologia | 1,47 | Cirurgia Plástica Reconstrutiva e Estética | 0,17 | Neurorradiologia | 0,02 |
| Urologia | 0,93 | Gastrenterologia | 0,17 | Cirurgia Pediátrica | 0,01 |
| Neurocirurgia | 0,67 | Imunohemoterapia | 0,14 | Medicina Nuclear | 0,01 |
| Ginecologia/Obstetrícia | 0,65 | Dermato-Venerealogia | 0,13 | Medicina Tropical | 0,01 |
| Otorrinolaringologia | 0,61 | Pediatria | 0,13 | Psiquiatria da Infância e da Adolescência | 0,01 |
| Anestesiologia | 0,52 | Cardiologia Pediátrica | 0,12 | Genética Médica | <0,01 |
| Medicina do Trabalho | 0,46 | Cirurgia Cardiotorácica | 0,12 | Farmacologia Clínica | <0,01 |
| Cardiologia | 0,43 | Hematologia Clínica | 0,11 | Medicina Legal | <0,01 |
| Pneumologia | 0,42 | Radioncologia | 0,09 | Medicina Intensiva | <0,01 |
| Estomatologia | 0,41 | Cirurgia Maxilo-Facial | 0,08 | Outros | 3,18 |
| Oncologia Médica | 0,39 | Doenças Infecciosas | 0,08 |  |  |

Tabela 3 - Caracterização do número de embalagens de AINEs prescritas a doentes com diabetes *mellitus*, de acordo com a prescrição simultânea de IECAs/ARAs e a TFG presumida. AINEs - anti-inflamatórios não esteróides. ARAs - antagonistas dos receptores da angiotensina. IECAs - inibidores da enzima de conversão da angiotensina. TFG - taxa de filtração glomerular. Valores de P após ajuste para idade e sexo (regressão logística) para comparação entre grupos das proporções de prescrição de: ≥1 embalagens de AINEs 0.463 (A vs B), 0.074 (C vs D); ≥3 embalagens de AINEs 0.323 (A vs B), 0.648 (C vs D); ≥10 embalagens de AINEs 0.801 (A vs B), C vs D 0.530 (C vs D).

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Doentes com diabetes *mellitus*** |
| **Número de embalagens de AINEs** | **Total de doentes (n=104306)** | **A - Doentes não medicados com IECAs/ARAs e sem diminuição presumida da TFG (n=25307)** | **B - Doentes não medicados com IECAs/ARAs e com diminuição presumida da TFG (n=3821)** | **C - Doentes medicados com IECAs/ARAs e sem diminuição presumida da TFG (n=61343)** | **D - Doentes medicados com IECAs/ARAs e com diminuição presumida da TFG (n=13835)** |
| **≥1**  | 73645 (70,6%)  | 17678 (69,9%) | 2542 (66,5%) | 43840 (71,5%) |  9585 (69,3%) |
| **≥3**  | 42168 (40,4%) | 9703 (38,3%) | 1373 (35,9%) | 25,529 (41,6%) | 5563 (40,2%) |
| **≥10**  | 12096 (10,6%) | 2138 (8,5%) | 335 (8,8%) | 7038 (11,5%) |  1585 (11,5%) |

Tabela 4 - Caracterização das categorias e número de embalagens de AINEs prescritas a doentes com diabetes *mellitus*. AINEs - anti-inflamatórios não esteróides.

|  |  |
| --- | --- |
| **AINEs** |  **Número de embalagens** |
| n | % |
| **Ibuprofeno** | 77142 | 20,14 |
| **Metamizol** | 56426 | 14,73 |
| **Diclofenac** | 43738 | 11,42 |
| **Etoricoxib** | 42582 | 11,12 |
| **Naproxeno** | 41163 | 10,75 |
| **Nimesulida** | 26623 | 6,95 |
| **Etodolac** | 21524 | 5,62 |
| **Cetoprofeno** | 12149 | 3,17 |
| **Aceclofenac** | 11266 | 2,94 |
| **Celecoxib** | 8570 | 2,24 |
| **Acemetacina** | 8080 | 2,11 |
| **Meloxicam** | 6261 | 1,63 |
| **Diclofenac + Misoprostol**  | 5764 | 1,51 |
| **Piroxicam** | 4995 | 1,30 |
| **Naproxeno + Esomeprazol**  | 4105 | 1,07 |
| **Indometacina** | 3214 | 0,84 |
| **Lornoxicam** | 2386 | 0,62 |
| **Dexibuprofeno** | 2115 | 0,55 |
| **Proglumetacina** | 1806 | 0,47 |
| **Etofenamato** | 1387 | 0,36 |
| **Outros** | 1684 | 0,46 |
| **Total** | 382980 | 100,00 |

Tabela 5 - Caracterização das cinco categorias mais comuns de AINEs prescritas a doentes com diabetes *mellitus,* de acordo com a região de prescrição. AINEs - anti-inflamatórios não esteróides; ARS - Administração Regional de Saúde.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **AINEs** | **ARS Norte** | **ARS Centro** | **ARS Lisboa e Vale do Tejo** | **ARS Alentejo** | **ARS Algarve** |
| **1º**  | Ibuprofeno (23,6%) | Ibuprofeno (20,0%) | Metamizol (22,8%) | Metamizol (21,5%) | Ibuprofeno (18,5%) |
| **2º** | Diclofenac (19,0%) | Metamizol (20,0%) | Ibuprofeno (19,5%) | Ibuprofeno (16,9%) | Metamizol (17,9%) |
| **3º** | Etoricoxib (12,0%) | Diclofenac (12,5%) | Diclofenac (14,6%) | Diclofenac (18,0%) | Etoricoxib (14,9%) |
| **4º** | Naproxeno (11,5%) | Etoricoxib (12,2%) | Naproxeno (11,7%) | Etoricoxib (11,1%) | Diclofenac (13,1%) |
| **5º** | Nimesulida (8,7%) | Naproxeno (10,4%) | Etoricoxib (10,5%) | Naproxeno (10,9%) | Naproxeno (8,9%) |