

Maria João Esgueira Simões

Anti-inflamatórios Não Esteróides: o papel dos genes na resposta à terapêutica

Orientador: Professor João Guilherme Costa

Universidade Lusófona

Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

Lisboa

2023

Maria João Esgueira Simões

Anti-inflamatórios Não Esteróides: o papel dos genes na resposta à terapêutica

Dissertação defendida em provas públicas na Universidade Lusófona no dia 4/12/2023 perante o júri, nomeado pelo Despacho de Nomeações nº431/2023 de 12/2023, com a seguinte composição:

Presidente:

Prof. Doutor Luís Monteiro Rodrigues

Arguente:

Profª Doutora Ana Sofia Fernandes

Orientador:

Prof. João Guilherme Costa

Universidade Lusófona

Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

Lisboa

2023

Epígrafe

A Universidade

é uma ferramenta para a vida,

porque nos ensina a pensar.

Agradecimentos

Em primeiro lugar quero agradecer à minha família.

Obrigada a ti querida mãe, por acreditares sempre em nós e por seres a melhor pessoa que conheço e a maior guerreira do mundo. Obrigada por me fazeres acreditar sempre que a resiliência, trabalho e dedicação são as armas mais eficazes deste caminho que é a vida. A ti pai pela tua inigualável capacidade de manter a calma nos momentos mais difíceis e pelos conselhos mais sóbrios e sábios.

Às minhas irmãs: a ti Ana porque mesmo sem saberes foste a responsável pela minha escolha desta profissão que tanto me fascina. E a ti Mariana por toda a tua dedicação, ajuda em todas as horas e por estares sempre lá para mim. És o meu anjinho da guarda e sem ti não era capaz.

Ao meu José pela paciência infinita.

A ti Joana por me dares sempre força.

As amigas Meguie, Quelinha e Tiz que a faculdade me deu a conhecer e que vou levar para a vida.

Por último e não menos importante uma obrigada ao meu orientador por toda a ajuda e disponibilidade, e a todos os professores que cada um à sua maneira me mostraram o quanto é maravilhoso aprender.

Resumo

Os Anti-inflamatórios não Esteróides (AINEs) são fármacos amplamente prescritos em todo o mundo e podem ter efeito antipirético, analgésico, anti-inflamatório ou antitrombótico.

O estudo desta classe de fármacos é contínuo não só pela sua eficácia terapêutica e ampla utilização, mas também pela alta prevalência de notificações de reações adversas a nível gastrointestinal, cardiovascular e renal.

A Farmacogenómica é a ciência que tem como objetivo otimizar a terapêutica, estudando as variações genéticas e a influência que o genoma de cada indivíduo pode ter na eficácia do tratamento e na manifestação de reações adversas ou segurança.

Esta Dissertação visa conhecer o papel da Farmacogenómica na resposta à terapêutica com AINEs identificando polimorfismos associados às reações adversas medicamentosas (RAMs), destacando-se assim o papel de alguns genes. São também apresentados resultados de um estudo experimental feito sob a forma de questionário. Esse estudo contou com 336 inquiridos em que mais de metade referiu ter noções sobre Farmacogenómica.

Muitas expectativas são depositadas na importância e no papel da Farmacogenómica, mas terão ainda de ser feitos muitos esforços no sentido de colocar em prática o avanço da medicina personalizada no tratamento de cada indivíduo.

Palavras-Chave: AINEs, Farmacogenómica, Genes, Reações Adversas Medicamentosas, Polimorfismos.

Abstract

Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) are widely prescribed drugs worldwide and can have antipyretic, analgesic, anti-inflammatory or antithrombotic effects.

The study of this class of drugs is continuous not only due to their therapeutic efficacy and wide use but also because of the high prevalence of reported adverse reactions at gastrointestinal, cardiovascular, and renal systems.

Pharmacogenomics is the science that aims to optimize therapy by studying genetic variations and the influence that the genome of everyone can have on the effectiveness of treatment and the manifestation of adverse reactions or safety.

This dissertation aims to explore the role of Pharmacogenomics in the response to therapy with NSAIDs by identifying polymorphisms associated with adverse drug reactions (ADRs) and highlighting the role of genes. Additionally, the results of an experimental questionnaire study are also presented. This study involved 336 respondents, of whom more than half reported having knowledge about Pharmacogenomics.

Many expectations are placed regarding the importance and role of Pharmacogenomics, but many and further efforts will still have to be made to implement the advance of personalized medicine in the treatment of each individual.

Keywords: NSAIDs, Pharmacogenomics, Genes, Adverse Drug Reactions, Polymorphisms.

Abreviaturas, siglas e símbolos

AAS - Ácido Acetilsalicílico

AVC - Acidente Vascular Cerebral

AINEs - Anti-Inflamatórios Não Esteróides

COX - Cicloxigenase

CYP - Citocromo

EET- Ácido-Epóxieicosatrienóico

TNF- α -Fator de Necrose Tumoral α

FDA - *Food and Drug Administration*

HETE - Ácido Hidroxieicosatetraenóico

IRA - Insuficiência Renal Aguda

IRC - Insuficiência Renal Crónica

LOX - Lipoxigenase

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

OMS - Organização Mundial de Saúde

PG - Prostaglandinas

RAM - Reação Adversa Medicamentosa

SEC – Sociedade Europeia de Cardiologia

TXA2 – Tromboxano A2

UGT- Glucuronosiltransferase

Índice Geral

Introdução	11
1. Anti-Inflamatórios Não Esteróides	12
1.1 Indicações Terapêuticas.....	12
1.2 Classificação.....	16
1.2 Farmacocinética	18
1.3 Mecanismo de Ação	19
1.4 Reações Adversas	22
2.1 Farmacogenómica dos Anti-Inflamatórios Não Esteróides.....	27
2.2 Impacto das Variantes Genéticas na terapêutica com AINEs	28
2.2.1 Exemplos de Polimorfismos	30
3. Trabalho Experimental	32
Conclusão	44
Bibliografia	47
Apêndice 1	I

Índice de Figuras

Figura 1 – Seletividade relativa dos AINEs para a COX	14
Figura 2 – Produção de Tromboxano A2 e Prostaglandinas.....	15
Figura 3 – Vias fisiológicas das enzimas COX e inibição farmacológica.....	17
Figura 4 – Variantes genéticas da Hipersensibilidade aos AINEs.....	28
Figura 5 – Género sexual dos inquiridos	32
Figura 6 – Consumo com frequência de AINEs pelos inquiridos	36
Figura 7 – AINEs mais consumidos pelos indivíduos do estudo	37
Figura 8 – Frequência na toma de AINEs pelos indivíduos inquiridos	38
Figura 9 – Manifestação de Reação adversa associada a toma de AINEs.....	39
Figura 10 – Reações adversas associada à toma de AINEs	40
Figura 11 – Perceção dos inquiridos sobre Farmacogenómica.....	41
Figura 12 – Seleção das frases representativas do papel da Farmacogenómica na toma de AINEs.....	42
Figura 13 – Importância da Farmacogenómica na Medicina personalizada.....	43

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Exemplos de prescrição de AINEs.....	13
Tabela 2 – Anti-Inflamatórios Não Esteróides – Não Seletivos	17
Tabela 3 – Anti-Inflamatórios Não Esteróides – Seletivos para a COX 2.	17
Tabela 4 - Faixa etária dos inquiridos.....	33

Introdução

Os AINEs (Anti-Inflamatórios Não Esteróides) encontram-se entre os medicamentos mais utilizados, presentes na lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial De Saúde (OMS). Tal fato deve-se, não só, à sua eficácia na redução da dor e inflamação, mas também às suas características analgésicas e antipiréticas (Bindu, Mazumder, and Bandyopadhyay 2020) .

A classe destes fármacos é bastante heterogénea porque contém várias moléculas inibidoras da COX, que podem ser ou não seletivas (Bindu, Mazumder, and Bandyopadhyay 2020). Com a inibição das COX, existe um decaimento das prostaglandinas (PG) e por consequência a redução de dor, febre e inflamação (Jay W. Marks e Omudhome Ogbru. 2018).

As complicações gastrointestinais, cardiovasculares e renais desencadeadas pelos AINEs devem ser tidas em consideração quando é selecionada a terapêutica. Sabendo também que o resultado do tratamento com AINEs é afetado pelas variantes genéticas de cada indivíduo (Sandoval et al. 2017) (Trinh et al. 2021) .

A Farmacogenómica é a ciência que estuda a forma como o genoma de um indivíduo pode influenciar a resposta à terapêutica e visa otimizar a terapia a cada paciente (Feero, 2011) (Zhang et al. 2019) .

Estudos farmacogenómicos avaliaram o efeito de diferentes variantes genéticas, entre as quais os polimorfismos no gene do citocromo P450 (CYP450) 2C8 (CYP2C8*2, CYP2C8*3, e CYP2C8*4) e CYP2C9 (CYP2C9*2 e CYP2C9*3), e a relação dessas mesmas variantes com as reações adversas na terapêutica com AINEs (Theken 2018).

Na presente dissertação foi realizado também um estudo experimental, em forma de questionário junto da população, de modo a perceber o conhecimento sobre a Farmacogenómica, sendo esta uma área ainda recente e em desenvolvimento, mas também sobre os hábitos dos indivíduos na terapêutica com AINEs. Este questionário contou com um universo de 336 inquiridos.

1. Anti-Inflamatórios Não Esteróides

1.Indicações Terapêuticas

O uso de AINEs, quando tomado mais de três vezes por semana durante mais de 3 meses, é considerado como uso crónico (Jie Mei, 2018).

Os AINEs, são dos fármacos mais prescritos na prática clínica e também dos mais usados para automedicação pela população (Conaghan 2012). Relativamente à sua indicação terapêutica os AINEs são uma ampla classe de fármacos com efeito antipirético, analgésico, anti trombótico e anti-inflamatório (Sandoval et al. 2017).

Este grupo de fármacos, devido á sua variada indicação terapêutica é amplamente prescrito para diversas patologias; desde o alívio de sintomas associados a gripes e constipações, cefaleias e enxaquecas, dismenorreia, distensões, entorses, otalgia, dores de dentes, entre outras (Jay W. Marks e Omudhome Ogbru. 2018).

De acordo com o Infarmed, de janeiro a março de 2022, verificou-se que o segundo grupo farmacológico mais vendido de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) eram os AINEs. Sendo o primeiro grupo os analgésicos com o paracetamol no pódio com 26 % das vendas. Pertencente ao grupo dos AINE's o ibuprofeno com 8 %, o diclofenac com 5 % e logo de seguida o flurbiprofeno com 4 % das vendas (INFARMED 2022).

O uso destes fármacos é realmente desmedido e por estes serem não sujeitos a receita médica, esta é uma realidade. O que potencia o seu uso exagerado e indevido. Todos os medicamentos que estão disponíveis no mercado são considerados seguros, não significando isto que a sua má utilização não constitua um risco para a saúde. A prevalência do seu uso e escolha desta classe ao invés de outras é também devido á sua ausência de dependência comparativamente com outros fármacos como por exemplo os opióides (Theken 2018).

Com base na Food and Drug Administration (FDA) a utilização de AINEs é recomendada para uma variedade de condições de saúde. Como descrito na seguinte Tabela (Jie Mei, 2018).

Tabela 1 – Exemplos de prescrição de AINEs.

Patologias ou Sintomas	Indicações Terapêuticas
Osteoartrite	AINEs são usados como 1ª linha de tratamento. 50 % dos pacientes têm uma resposta moderada com a toma destes AINEs.
Artrite Reumatoide	Os AINEs são usados na artrite reumatoide de forma a reduzir a dor e inflamação. Mas a sua toma não vai fazer a doença regredir.
Cefaleia	O ibuprofeno, AAS e o naproxeno são os AINEs de primeira linha utilizados na cefaleia.
Dor aguda / Crónica leve a moderada	Em alguns casos os AINEs podem ser prescritos de forma isolada ou em combinação com opiáceos para a dor crónica músculo esquelética.
Utilização <i>off Label</i> de AINEs	
Dor Neuropática Crónica	Os AINEs em combinação com opióides são usados como 1ª linha para o controlo da dor. Contudo não existem evidências suficientes sobre o alívio efetivo neste tipo de dor.
Fibromialgia	O uso de AINEs não é recomendado nas <i>guidelines</i> nesta doença, apesar disso são utilizados em pacientes onde a dor interfere com a qualidade do sono, e portanto evidencia-se os benefícios neste caso do uso crónico dos AINEs.

Fonte:(Jie Mei, 2018)

A artrite reumatoide é o exemplo de uma doença inflamatória caracterizada pela inflamação das articulações, sendo também uma doença crónica e autoimune. É uma doença progressiva que leva à degradação e deformação das articulações (Mateus 2014).

Atualmente, as guidelines estabelecem para o tratamento desta patologia a utilização em primeira linha de AINEs seletivos para a COX 2. Os AINEs não seletivos são também bastantes eficazes no tratamento da dor associada a esta patologia, no entanto é lhes conferido um maior risco de reações adversas. Estudos levados a cabo demonstraram que relativamente aos efeitos analgésicos e anti-inflamatórios a eficácia entre os AINEs seletivos para a COX 2 e AINEs não seletivos era comparável. Mas relativamente ao perfil de segurança os AINEs seletivos para a COX 2 constituíam menos preocupações (Susan Jung-AhLeeMD, 2013).

Os inibidores seletivos de COX 2 oferecem então um melhor perfil de possíveis reações adversas gastrointestinais quando comparados com os AINEs não seletivos. Tornando a eficácia aproximadamente comparável e a segurança um fator de distinção entre ambos. Os Coxibs representam então uma alternativa mais segura e igualmente eficaz (Wh et al. 2020).

O uso de ácido acetilsalicílico (AAS) é indicado na medicina primária e secundária, sendo eficaz na prevenção de doenças cardiovasculares. O seu uso primário, aplica-se de forma preventiva, a indivíduos que corram o risco elevado de sofrer um evento de enfarte do miocárdio. Já na prevenção secundária, este AINEs é usado em doentes que anteriormente sobreviveram a um enfarte do miocárdio (Mateus 2014).

De igual modo também se verificou que o uso de AAS, reduziu a ocorrência de acidentes vasculares cerebrais (AVC) agudos oclusivos. Por cada 100 pacientes com AVC agudo oclusivo, foram evitados 9 AVC (Mateus 2014).

De acordo com a Sociedade Europeia de Cardiologia (SEC), o AAS ao inibir irreversivelmente a função plaquetária, reduz o risco trombótico, mas também aumenta o risco de hemorragia, particularmente no trato gastrointestinal (Arnett et al. 2019).

O diclofenac é o anti-inflamatório não seletivo que representa maior risco cardiovascular. Em contraste, o naproxeno parece ter o perfil cardiovascular mais seguro e é a melhor opção de tratamento em pacientes com alto risco cardiovascular (Jie Mei, 2018).

Na maioria das doenças os AINEs conferem um alívio devido à sua ação analgésica, anti-inflamatória e antipirética. São os medicamentos mais frequentemente prescritos em todo o mundo, para o alívio da dor, devido ao seu teor analgésico e de natureza não sedativa, como já referido anteriormente (Wehling 2014).

Para garantir o controlo adequado da dor, estes fármacos devem ser tomados com frequência e não apenas quando surge a dor. Apesar disto, a sua toma deve ser regularmente programada devido aos seus perfis de segurança e efeitos adversos indesejados. O uso crónico de AINEs por longos espaços de tempo pode constituir riscos cardiovasculares, gastrointestinais e renais (THE SOCIETY FOR POST-ACUTE AND LONG-TERM CARE MEDICINE, 2019).

Deverá ser tido em consideração no tratamento, para além das características individuais de cada paciente, o seu histórico familiar e as suas comorbilidades. Nos últimos anos, a Farmacogenética de um paciente tem notória influência no aparecimento de efeitos adversos, e como tal essa informação deve ser tida em consideração na escolha do AINEs para aquele paciente específico (Krasniqi et al. 2016).

1.2 Classificação

Os AINEs são um dos grupos de medicamentos mais prescritos por todo o mundo e todos os dias são usados por mais de 30 milhões de pessoas (Sandoval et al. 2017). No que toca às propriedades físico-químicas, os AINEs, estes apresentam características distintas. De modo geral são fármacos de caráter ácido fraco, lipossolúveis, e quando administrados oralmente são absorvidos por completo (Bertollo 2020).

Os AINEs atuam inibindo as isoenzimas Cicloxigenase 1 e Cicloxigenase 2 (COX 1 e a COX 2). Estas isoenzimas são semelhantes estruturalmente, mas distintas no ponto de vista fisiológico. A COX 1 está associada à hemóstase e proteção da mucosa gástrica (Bindu, Mazumder, and Bandyopadhyay 2020). Já a COX 2 desempenha um importante papel na inflamação e percepção da dor (Arnett et al. 2019).

Os AINEs não seletivos bloqueiam tanto a COX 1 como a COX 2. Desta forma, embora a dor e a inflamação sejam diminuídas com a sua ação, alguns dos efeitos benéficos das PG são anulados. Entre estes, destacam-se a ação protetora da mucosa gástrica. Foram então desenvolvidos fármacos seletivos apenas para a COX 2. A introdução destes inibidores seletivos, na prática clínica veio manter a eficácia anti-inflamatória sem os efeitos gastrointestinais indesejáveis. Conseguindo assim controlar a inflamação sem interferir com a coagulação e permitindo a produção de PG. As Tabelas 1 e 2 mais à frente mostram exemplos destes fármacos (J. M. Silva, Mendonça, and Partata 2014).

Os Coxibs, são uma classe de fármacos que se ligam seletivamente ao local ativo da enzima COX 2 bloqueando a mesma com maior eficácia do que a COX 1 (J. M. Silva, Mendonça, and Partata 2014)

Tabela 2 – Anti-Inflamatórios Não Esteróides - Não Seletivos.

Derivados do Ácido Salicílico (Salicilatos)	ácido acetilsalicílico
Derivados do Ácido Propanóico	ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno
Derivados do Ácido Fenilacético	diclofenac, aceclofenac
Derivados do Ácido Enólico (Oxicam)	piroxicam, meloxicam

Tabela 3 – Anti-Inflamatórios Não Esteróides – Seletivos para a COX 2.

Derivado da Sulfonamida	nimesulida
Derivado Indólico	etodolac
Derivado Pirazol	celecoxib
Derivado Biperidínico	eterocoxib

Os AINE's não seletivos apesar de se classificarem desta forma, têm maior afinidade para uma das COX. A Figura apresentada de seguida, mostra-nos por exemplo a ligeira preferência do Naproxeno para a COX 2 em relação a COX 1. Já o flurbiprofeno tem uma nítida tendência de afinidade para a COX 1 (Sandoval et al. 2017).

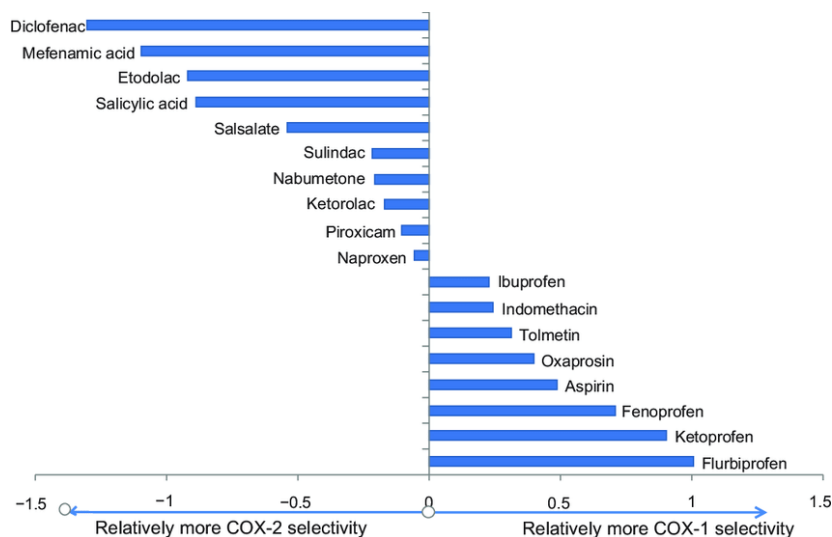


Figura 1 – Seletividade relativa para COX 1/COX 2 de diferentes AINEs não seletivos (Park & Bavry, 2014).

1.2 Farmacocinética

Os AINEs são absorvidos a nível gástrico e intestinal. A sua grande maioria, mais propriamente, cerca de noventa por cento liga-se fortemente às proteínas plasmáticas. Sendo que esta classe tem uma boa biodisponibilidade após administração oral, intramuscular e subcutânea, devido à sua alta solubilidade lipídica (Ulrich, Bigler, and Potter 2006).

Os AINEs são metabolizados hepaticamente sob a forma de metabolitos inativos que são excretados na urina. A taxa de excreção urinária é baixa, devido à grande afinidade desta classe de fármacos com as proteínas plasmáticas. O sistema citocromo P450 é responsável pela maioria do metabolismo dos AINEs (Bindu, Mazumder, and Bandyopadhyay 2020).

O sistema de enzimas do citocromo P450 (CYP) é o principal complexo enzimático responsável pelo metabolismo dos AINEs, sendo que CYP2C9 é a enzima mais importante deste processo metabólico. Nesta ampla gama de AINEs metabolizados pelo CYP P450 contamos com o celecoxib, diclofenac, flurbiprofeno, ibuprofeno, naproxeno e ácidos enólicos como piroxican (Macías et al. 2020).

1.3 Mecanismo de Ação

Os eicosanóides são mediadores fundamentais do processo inflamatório e são produzidos através dos precursores fosfolipídicos por via da COX ou da Lipoxigenase (LOX). Os leucotrienos advêm da via da LOX, já os prostanóides são os produtos da via da COX sendo constituídos pelas cinco prostaglandinas importantes no processo inflamatório (Hall, 1996)(Arnett et al. 2019).

A ativação da COX é desencadeada por ação da fosfolipase A sobre ácido araquidónico. O ácido araquidónico é um ácido gordo que faz parte dos fosfolípidos da membrana e é convertido pela COX em compostos intermediários PGH₂ ou PGG₂, ou ainda em LOX que irá dar origem aos leucotrienos(Arnett et al. 2019) (Ulrich, Bigler, and Potter 2006).

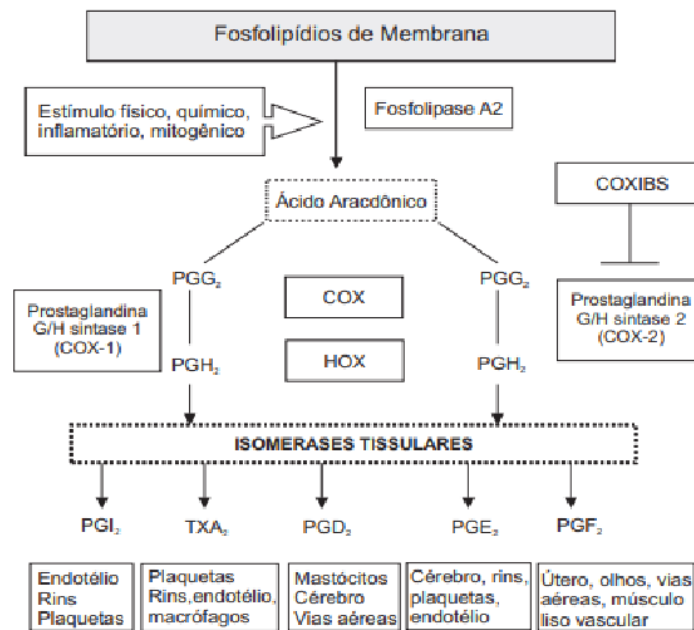


Figura 2 – Produção de Tromboxano A2 e Prostaglandinas através do Ácido Araquidónico baseado em (Arnett et al. 2019).

Os estímulos inflamatórios ativam os recetores de membrana através de mecanismos que envolvem proteínas G. Através desta ligação, a fosfolipase A é ativada e hidrolisa os fosfolípidos da membrana, mais especificamente a fosfatidilcolina e a fosfatidiletanolamina. O ácido araquidónico é assim libertado servindo de substrato para as duas vias enzimáticas da COX responsáveis por desencadear a síntese de prostaglandinas, como podemos verificar na Figura 2 (Conaghan 2012). Os prostanóides produzidos são: PGE₂, PGF₂, PGD₂, PGI₂ e TXA₂ (McEvoy, Carr, and Pirmohamed 2021).

O processo inflamatório é desencadeado após lesão ou estímulo inflamatório nos tecidos através de sinais químicos. Estes sinais são originados pela COX promovendo o aumento das PG e por consequência, aumento da dor e possível existência de febre (Arfè et al. 2016).

As prostaglandinas são produzidas numa ampla gama de tecidos humanos e têm um papel central não apenas na inflamação, mas também na regulação de outros processos fisiológicos, nomeadamente: angiogénese, apoptose, proliferação e migração celular (Ulrich, Bigler, and Potter 2006).

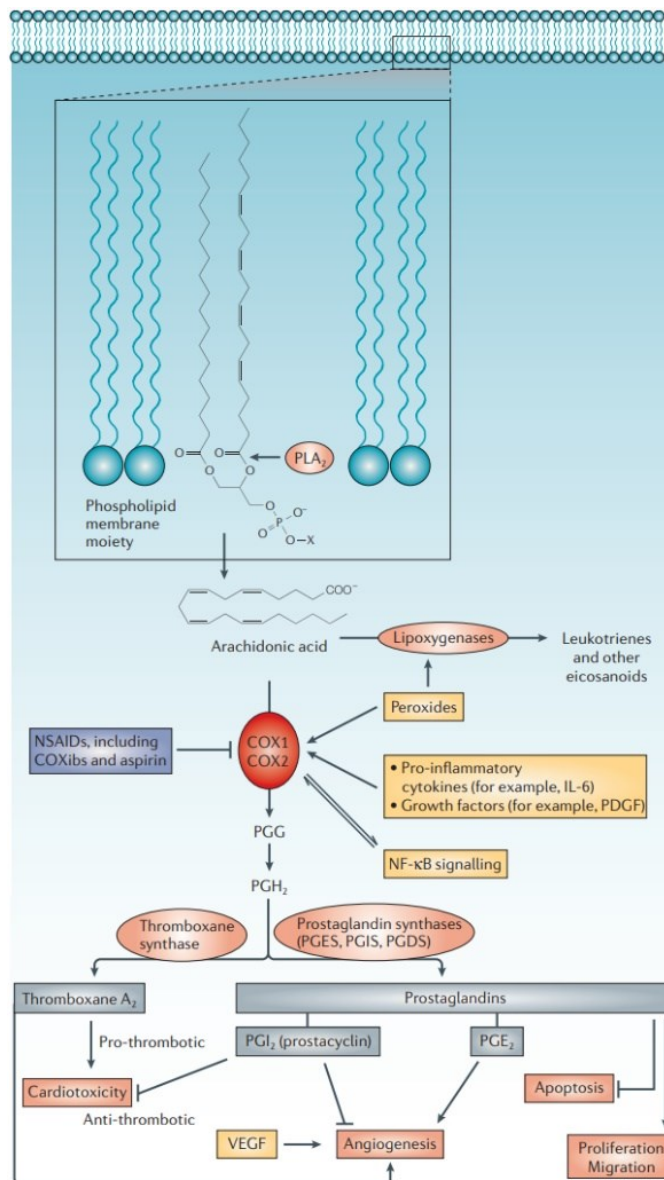


Figura 3 – Vias fisiológicas das enzimas cicloxigenase (COX) e inibição farmacológica (Ulrich, Bigler, and Potter 2006).

Como mencionado anteriormente, os AINEs atuam inibindo as enzimas COX. Estes fármacos ao bloquearem estas enzimas vão reduzir as prostaglandinas e por sua vez reduzir a inflamação, a dor e a febre (Well, Nsaids, and Drugs 2014) (Jay W. Marks e Omudhome Ogbu. 2018).

As prostaglandinas modulam o sistema renina-angiotensina e conseqüentemente a produção de angiotensina II que é um potente vasoconstritor (Arnett et al. 2019).

Os AINEs ao inibirem as duas isoenzimas COX 1 e COX 2 vão estar a bloquear a ação destas enzimas e por consequência vão reduzir as prostaciclina, o TXA₂ e as prostaglandinas em todo o organismo. E por consequência a diminuição da inflamação como apresentado na figura 3 (Jay W. Marks e Omudhome Ogburn. 2018).

1.4 Reações Adversas

As reações adversas dos AINEs constituem uma preocupação significativa devido às suas complicações gastrointestinais, cardiovasculares e renais. É por isto bastante importante a compreensão dos efeitos colaterais à terapêutica com estes fármacos e mais emergente ainda estudar o risco benefício da utilização destes (Sandoval et al. 2017).

Devido à sua crescente e larga aplicabilidade é natural que sejam cada vez mais conhecidas e notificadas, reações adversas desta classe (Conaghan 2012).

Com a corrente indicação de AINEs é notável a associação do seu uso contínuo a um certo grau variável de risco gastrointestinal e cardiovascular. Existem diretrizes para a sua utilização e orientações para reduzir as complicações associadas (Conaghan 2012).

Os efeitos adversos gastrointestinais, no uso de AINEs são os mais referidos na literatura, devido à sua elevada ocorrência e severidade. No entanto, as complicações gastrointestinais são as mais fáceis de prevenir por parte dos profissionais de saúde. Nos casos mais ligeiros pode ocorrer dispepsia, refluxo ou desconforto abdominal podendo evoluir para casos mais severos, incluindo úlceras e hemorragias gastrointestinais (Wehling 2014).

Como mencionado anteriormente, a COX está envolvida na síntese de PG que estimulam a produção e secreção de muco, sendo que a sua inibição induzida pelos AINEs leva ao comprometimento dos mecanismos fundamentais de defesa da mucosa gástrica (Bjarnason et al. 2018). As PGE₂ e PGI₂ desempenham um papel fulcral de proteção da

mucosa gástrica, não só por reduzirem a secreção de ácido gástrico mas também por promoverem a cicatrização de úlceras gástricas e duodenais (Bertollo 2020).

Associados a este fenómeno, estão alguns fatores como: dose, período de exposição aos AINEs, idade, histórico de úlcera péptica, alcoolismo ou até uso concomitante de glucocorticoides ou anticoagulantes, que vão exacerbar as possíveis reações adversas dos anti-inflamatórios não esteroides (Bertollo 2020).

Alguns estudos mostram evidências de que a incidência de eventos gastrointestinais em pacientes que usam AINEs não seletivos é maior do que em pacientes tratados com inibidores seletivos da COX 2. Além disso, foram identificadas úlceras gastrointestinais apenas nos pacientes tratados com AINEs não seletivos. De qualquer forma outras reações adversas gastrointestinais, como doença diverticular do intestino grosso, foram verificadas em ambos os tratamentos com AINEs seletivos e com AINEs não seletivos (McEvoy, Carr, and Pirmohamed 2021).

De maneira a mitigar os efeitos adversos nas pessoas que requerem tratamento com AINEs é proposto a vigília da duração do tratamento, bem como da dosagem e ainda a associação profilática de fármacos anti ulcerosos como os inibidores da bomba de prótons (Bertollo 2020). É fundamental neste aspeto o papel do farmacêutico no aconselhamento, quando o utente recorre à farmácia comunitária.

Assim, em doentes com alto risco gastrointestinal ou caso existam sintomas gastrointestinais deve ser considerada uma estratégia de gastro proteção. Se existir um risco acrescido gastrointestinal deve considerar-se os inibidores da COX 2. Já no caso de hemorragia gastrointestinal ou úlcera péptica ativa são contraindicados tanto os AINEs clássicos como os inibidores da COX 2 (George, 2015).

A nível cardiovascular podemos referir que os AINEs, dependendo da dose, têm a capacidade de inibir a agregação plaquetária. Este fenómeno é uma mais valia quando existe risco de formação de coágulos, presente em muitas doenças cardiovasculares (Bindu, Mazumder, and Bandyopadhyay 2020).

Nos últimos vinte anos, existe um grande interesse na pesquisa dos efeitos cardiovasculares dos AINEs. Estudos iniciais mostraram a relação direta entre AINEs e

o risco aumentado de hipertensão e insuficiência cardíaca. Com o desenvolver de mais estudos verificou-se também um risco aumentado de eventos trombóticos (Schjerning, McGettigan, and Gislason 2020).

A terapêutica com AINEs, especialmente aqueles com forte inibição da COX 2, é desencorajada a pacientes com problemas cardiovasculares. Mas, apesar disto, o seu uso e prescrição é ainda uma realidade muito presente para o alívio da dor, quando outros analgésicos, apesar de mais seguros, não são considerados tão eficazes (Bindu, Mazumder, and Bandyopadhyay 2020).

Os AINEs associados a maior risco de efeitos adversos cardiovasculares são os inibidores seletivos de COX 2, comumente conhecidos como Coxibs (Schjerning, McGettigan, and Gislason 2020).

A regulação do sistema cardiovascular tem a contribuição das prostaglandinas. Como indicado anteriormente, estas modulam o sistema renina-angiotensina e consequentemente a produção de angiotensina II. A angiotensina II é um potente vasoconstritor e induz também a síntese de aldosterona, o que por sua vez induz por feedback positivo a secreção de potássio e a reabsorção de sódio e água. As prostaglandinas contribuem também para a regulação do sistema cardiovascular uma vez que também atuam nos músculos lisos vasculares (Batlouni, 2010).

O uso crónico de AINEs pode aumentar a pressão arterial em pacientes com hipertensão arterial sistémica e ainda interferir na eficácia de alguns anti-hipertensivos (Batlouni 2010).

As orientações para a utilização de AINEs segundo as normas de saúde, dizem que em doentes com alto risco para eventos cardiovasculares o AINEs preferencial é o naproxeno (George, 2015).

Além de reações adversas gastrointestinais e cardiovasculares, os AINEs também podem conduzir a complicações renais. Sabemos que o rim é principal órgão de eliminação de toxinas e fármacos do organismo. As prostaglandinas modulam a circulação sanguínea corporal. A nível dos rins realizam vasodilatação, diminuem a resistência nos vasos e melhoram a perfusão renal, com redistribuição do fluxo sanguíneo

neste órgão, mantendo a taxa de filtração glomerular em níveis adequados (Bertollo 2020).

Os efeitos renais associados ao uso de AINEs estão relacionados com a inibição da síntese de prostaglandinas a nível do rim. Estas enzimas exercem um papel importante na retenção hídrica, e por sua vez o uso de AINEs e consequente diminuição de prostaglandinas vai influenciar o funcionamento renal, podendo levar à doença renal aguda ou crónica, desequilíbrio eletrolítico, acidose tubular renal, hiponatremia, hipocalcemia ou acidose tubular (Bindu, Mazumder, and Bandyopadhyay 2020).

A toma de AINEs ao inibir a síntese de prostaglandinas, vai promover a reabsorção tubular e por consequência o aumento da retenção de líquidos e de sódio (M. M. Silva et al. 2019).

Patologias como insuficiência renal aguda, síndrome nefrótica e distúrbios hidra eletrolíticos podem ser desenvolvidas quando existe vasoconstrição arteriolar renal e redução da taxa de filtração glomerular provocadas pela consequente falta das prostaglandinas a nível renal. (M. M. Silva et al. 2019).

Em estudos realizados anteriormente, relacionou-se a lesão renal com o uso de AINEs por períodos superiores a 48 meses. E embora a insuficiência renal aguda (IRA) tenha sido associada a altas doses de AINEs, o uso prolongado dos mesmos aumenta gravemente o risco de doença renal crónica (DRC). Os AINEs são considerados depois dos aminoglicosídeos, a classe de fármacos mais responsável por IRA (Bertollo 2020)

2. Farmacogenómica A Farmacogenómica é a área da Farmacologia que visa estudar a forma em como o genoma de um indivíduo pode influenciar a sua resposta à terapêutica. Essa resposta tem como influência variações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas (Feero, 2011) (Orrico 2019).

O termo Farmacogenómica emergiu em 1950 e quis desenvolver a ideia de que as variantes de DNA tinham influência na ação e resposta dos fármacos em cada indivíduo (Diltoer et al. 2012).

O principal objetivo da Farmacogenómica é encontrar o efeito das variações genéticas na resposta a medicamentos, de forma a otimizar a terapia e o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas (Zhang et al. 2019).

A grande utilidade da Farmacogenómica dirigida aos AINEs é estudar e reconhecer os diferentes polimorfismos que estão frequentemente associados a um número aumentado de reações adversas. E assim desenvolver medicamentos cada vez mais eficazes e seguros, tendo sempre como base a genética de cada indivíduo (Orrico 2019).

Nos dias de hoje os fármacos disponíveis no mercado são desenvolvidos para a população em geral, e não têm em consideração a especificidade genética. Como tal estes não funcionam de mesma forma para todos. Prova disso é poder ocorrer um dos seguintes cenários; benefício terapêutico, não resposta à terapêutica ou reações adversas indesejáveis. Representando esta última uma das maiores causas de hospitalização e morte em todo o mundo (MedlinePlus, 2022).

2.1 Farmacogenómica dos Anti-Inflamatórios Não Esteróides

O resultado do tratamento com AINEs é não só afetado pelas variantes genéticas de cada indivíduo, como dita a sua sensibilidade ou resistência ao tratamento. A variabilidade genética não pode ser generalizada, sendo que cada classe de AINEs tem diferentes mecanismos de ação e usa diferentes vias metabólicas, e por isso estes fatores devem ser considerados (Kim et al. 2015).

A individualidade de cada um faz com que a resposta aos medicamentos seja diferente de indivíduo para indivíduo em múltiplos fatores. Diferenças estas que se encontram na absorção, distribuição, metabolismo e excreção do AINEs (Zanger and Schwab 2013).

A variação genética contribui também para a variabilidade interindividual, exemplo disso são as concentrações séricas médias de AINEs encontradas em estudos com pacientes que receberam doses terapêuticas idênticas e mostram valores diferentes (Trinh et al. 2021) O que explica dois indivíduos serem sujeitos à mesma dose e nas mesmas condições e haver diferenças tanto na perceção da dor como na resposta do fármaco. (Theken 2018).

O potencial da terapêutica com AINEs pode ser aprimorado e cada vez mais seletivo se tivermos em consideração as diferenças farmacogenéticas relevantes referidas (Ulrich, Bigler, and Potter 2006).

Grupos de indivíduos com um certo tipo de polimorfismo têm uma maior predisposição para uma RAM em específico, comparando com indivíduos que não são portadores desse polimorfismo (Daniel L. Hartl, 2018).

2.2 Impacto das Variantes Genéticas na terapêutica com AINE's

A variabilidade genética pode ocorrer em passos distintos seja a nível das enzimas metabolizadoras de AINE's (Citocromo P [CYP]), das proteínas de transporte ou dos recetores. Como ilustrado na seguinte Figura (Trinh et al. 2021).

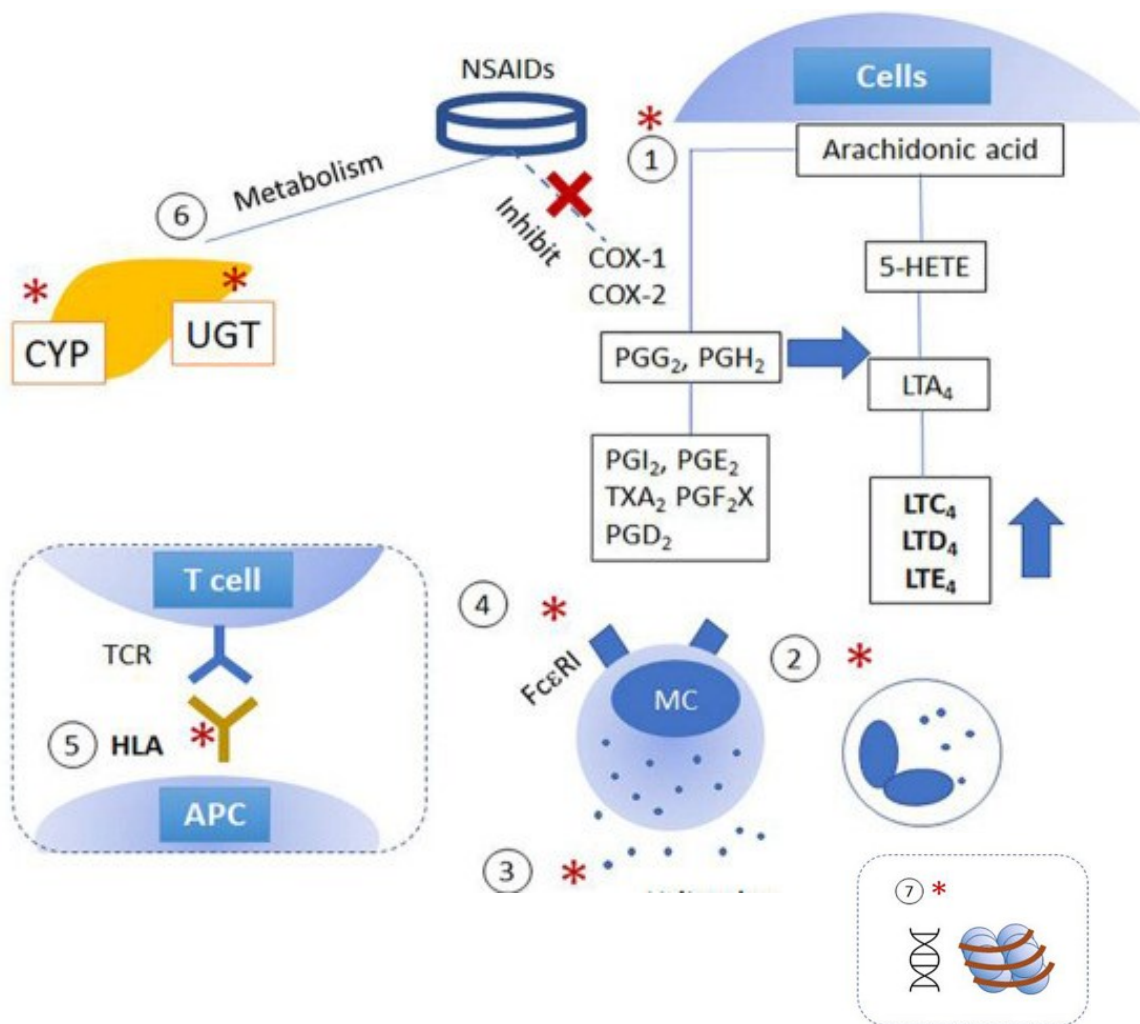


Figura 4 – Variantes genéticas da Hipersensibilidade aos AINEs - Exemplos de locais onde poderão surgir Polimorfismos (*) (Trinh et al. 2021).

Como referido anteriormente a Figura 4 ilustra-nos os diferentes locais onde pode ocorrer variação genética. Sendo estes: (1) a via do ácido araquidónico/via ciclo oxidase e as suas vias de sinalização ;(2) sinalização de ativação/inativação intracelular de células inflamatórias; (3) metabolismo de histaminas/adenosinas; (4) ativação dos recetores da imunoglobulinas E; (5) alelos do antigénio leucocitário humano (HLA); (6) mutações em enzimas envolvidas no metabolismo dos AINEs e (7) alterações epigenéticas (Trinh et al. 2021) .

Apesar de várias enzimas estarem envolvidas no metabolismo dos AINEs, as mais relevantes são: CYP2C9, CYP2C8 e CYP2A4, que pertencem à família do CYP P450. Além desta família, as UGT's (Glucuronosiltransferases) como: UGT2B7, UGT1A9, UGT1A6 e UGT1A4 , também têm um papel importante no metabolismo dos AINEs (Grosser T. 2017).

Vários estudos já mostraram a existência de polimorfismos das proteínas citadas acima. O que mostra a sua relevância na variabilidade da resposta da terapêutica com AINEs (Macías, 2020).

O CYP2C8 representa cerca de 35 % do total de enzimas codificadas pelo CYP2C humano no fígado (Theken 2018). O CYP2C9 metaboliza aproximadamente 15 % dos fármacos, incluindo a maioria dos AINEs e é altamente polimórfico, apresentando 62 variantes alélicas. Alguns exemplos destes fármacos são: ácido acetilsalicílico, celecoxib, diclofenac, naproxeno, flurbiprofeno e piroxicam. Sabe-se que este gene está localizado no cromossoma 10 (Dorado et al. 2022).

2.2.1 Exemplos de Polimorfismos

O ibuprofeno é um dos AINEs mais amplamente utilizados. Muitas das preparações comerciais existentes contêm uma mistura racémica de enantiómeros: S-ibuprofeno e R-ibuprofeno. O enantiómero S é o mais potente como inibidor da COX e produz a maioria da ação anti-inflamatória. Ambos os enantiómeros são essencialmente metabolizados pelo CYP2C9. Já o enantiómero R é metabolizado em menor percentagem pelo CYP2C8 (Prieto-pérez, Rivas, and Abad-santos 2015).

Num estudo com 122 voluntários, foram avaliados os polimorfismos do CYP2C9 e CYP2C8 onde foram verificados vários efeitos adversos como: alteração do perfil hepático, rabdomiólise, erupção cutânea aural e dor de cabeça ou dor abdominal. No entanto nenhuma associação aos polimorfismos do CYP2C9 ou CYP2C8 foi detetada, que tivesse relação com as reações adversas. Outro estudo com 94 pacientes sujeitos a ibuprofeno e com comprometimento hereditário da CYP2C9, verificou-se o aumento do risco de sangramento gastrointestinal agudo (Zobdeh et al. 2022).

Contrariamente ao ibuprofeno, a segurança do piroxicam é influenciada pela existência de polimorfismos do CYP2C8 e CYP2C9. Num estudo com 102 indivíduos, observou-se reações adversas em 2 deles, que continham o gene mutante CYP2C8*3 e CYP2C9*1/*3. Estes relataram episódios de sonolência e dor gástrica (Zobdeh et al. 2022).

Num estudo para verificar a eficácia do controlo da dor pós-operatória usando Peroxican sujeitaram-se pacientes a 20 mg por dia durante 4 dias. Os voluntários com os genótipos CYP2C8*3 relataram menos dor pós-operatória. Também se verificou que os efeitos adversos eram diminuídos em pacientes com *wild type* para CYP2C8. Por outras palavras, indivíduos com alelos mutantes para CYP2C8*3 demonstraram menos dor pós-operatório e mais efeitos adversos quando comparados com indivíduos CYP2C8 *wild type* (Calvo et al. 2017).

Apesar do dexcetoprofeno pertencer à mesma família do ibuprofeno não existem evidências de que este sofra metabolismo mediado pelo CYP2C9. De acordo com um

estudo com voluntários saudáveis de idades compreendidas entre os 18 e 55 anos, sujeitos a uma dose única de 25mg do fármaco, verificou-se ausência de quaisquer RAMs que justifique a individualização da terapêutica com base na sua genotipagem, tendo em conta as evidências atuais. Este fármaco pode ser influenciado por vários polimorfismos, embora os efeitos sejam pequenos e por isso deva haver mais estudos para corroborar esta informação (Mejía-Abril et al. 2021).

O Diclofenac é metabolizado principalmente pelo CYP2C9 e em menor extensão pelo CYP2C8 e CYP3A4. Este fármaco tem elevada hepatotoxicidade idiossincrática, com uma evidência de eventos graves. A hepatotoxicidade esta associada a polimorfismos genéticos nos genes que codificam as enzimas UGT2B7 (*UGT2B7*2*), CYP2C8 (*CYP2C8*4*) e *ABCC2* (*ABCC2 C-24T*), que provocam a formação de metabolitos reativos. Estes dados foram retirados de um estudo, elaborado com 24 pacientes com idades compreendidas entre os 24 e os 70 anos sujeitos ao fármaco (Daly et al. 2007).

Foi elaborado um estudo em que foi administrado 15 mg de Meloxicam a onze indivíduos com CYP2C9*1/*1 e a oito indivíduos com CYP2C9*1/*3 e três indivíduos com CYP2C9*3/*3. Com este estudo verificou-se que os indivíduos portadores do CYP2C9*3/*3 estão sujeitos a maior risco de efeitos adversos como sangramento gástrico ou eventos cardiovasculares (Lee, et al., 2014).

No que diz respeito ao Ácido Acetilsalicílico (AAS), este é um fármaco que tem como principal risco associado sangramento gastrointestinal. Foi realizado um estudo com 154 pacientes com doença na artéria coronária que tomavam AAS, com o intuito de perceber a associação entre variantes genéticas do Fator de Necrose Tumoral α (TNF- α) e o risco de hemorragia digestiva alta. Os polimorfismos estudados foram: TNF- α -1031T > C, TNF- α -863C > A e TNF- α -857C > T. Os portadores do alelo C de TNF- α -1031T > C e portadores do alelo A de TNF- α -863C > A manifestaram um risco aumentado de hemorragia digestiva alta induzida por AAS, em comparação com pacientes portadores do alelo C ou T de TNF- α -857C > T, que não foi associado a hemorragia digestiva alta (Wang 2019).

3.Trabalho Experimental

Foi realizado um estudo piloto na população portuguesa, através da realização de um questionário formato online google forms (Apêndice 1), com o objetivo de sondar a perceção da população, para o papel que os genes podem ter na terapêutica com AINEs, bem como a importância da Farmacogenómica no efeito e segurança da toma destes fármacos.

As respostas foram recolhidas por mim e por colegas via presencial, a utentes que se dirigiam à farmácia com prescrições de terapêutica com AINEs em Lisboa, e via online maioritariamente. No total obtiveram-se 336 questionários completos o que representa uma amostra já considerada representativa.

Dos 336 participantes, 82 eram do género masculino representado 24,4 % da amostra e 254 respostas eram de indivíduos do género feminino (75,6 %), demonstrando uma clara maioria de mulheres, como se pode verificar na figura 5.

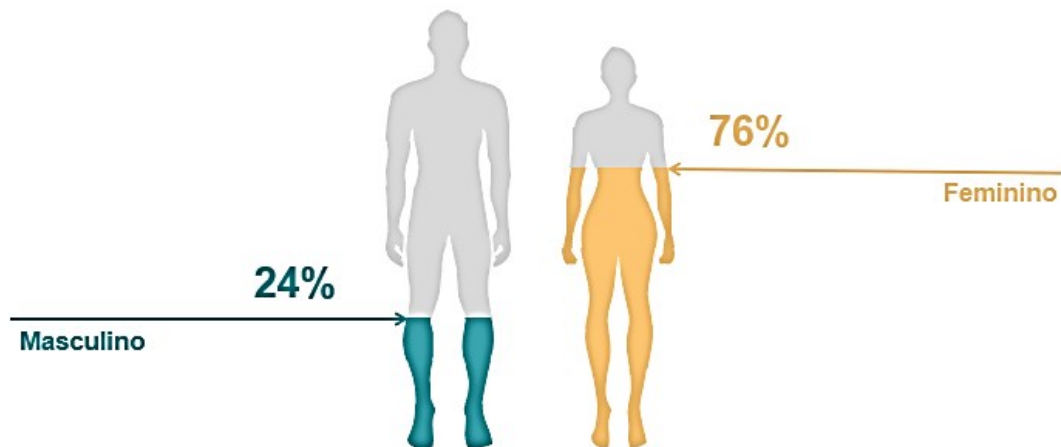


Figura 5 – Sexo dos inquiridos.

Relativamente à faixa etária dos mesmos como apresentado na tabela seguinte, o estudo contou maioritariamente com indivíduos de idades compreendidas entre os 20 e 30 anos constituindo 212 respostas e 63,1 % da amostra. As restantes respostas

correspondem 6,3 % a indivíduos com idade inferior a 20 anos, 18,5 % a indivíduos com idades compreendidas entre 31 e 40 anos, 6,8 % a indivíduos com 41 a 50 anos, 3,9 % com 51 a 60 anos e 1,5 % com 61 a 70 anos. Assim como discriminado na Tabela 4.

Tabela 4 - Faixa etária dos inquiridos.

Faixa etária	Percentagem	Número de Respostas
< 20 anos	6,3 %	21
20 -30 anos	63,1 %	212
31 -40 anos	18,5 %	62
41 -50 anos	6,8 %	23
51 – 60 anos	3,9 %	13
61 – 70 anos	1,5 %	5
> 70 anos	0 %	0

Relativamente à ocupação profissional é notório que a maioria tem cargos relacionados com saúde, nomeadamente: Farmacêuticos, Técnicos de Farmácia, Técnicos Auxiliares de Farmácia, Auxiliares de Parafarmácia, Assistentes de Farmácia BackOffice, Estudantes do MICE e Estudantes do MICE Estagiários, Médicos, Médicos Veterinários, Enfermeiros, Fisioterapeutas, Técnicos Ortoprotésicos, Técnicos de Radiologia e Nutricionistas. Havendo também outras categorias profissionais a responder como explanado na Tabela seguinte.

Quando questionada a área profissional dos inquiridos, pretendia-se averiguar a percentagem de indivíduos na área da saúde e por consequência tentar perceber se a Farmacogenómica é um tema presente na prática clínica ou não.

Tabela 5 - Ocupação profissional dos participantes do questionário.

	Número de respostas	%
Administrativo	5	
Advogado	3	
Ajudante Técnico de Farmácia	2	0,60 %
Área Saúde (não especificaram)	2	0,60 %
Arqueólogo	1	
Artista Plástico	1	
Assistente BackOffice Farmácia	3	0,89 %
Atendimento ao Balcão	3	
Auxiliar de Educação	1	
Business Manager	2	
Ceramista	1	
Comercial	2	
Consultor	2	
Contabilista	1	
Cuidador de Crianças	1	
Designer	2	
Digital Marketer	1	
Professor	9	
Empresário a nome individual	7	
Enfermeiro	7	2,08 %
Engenheiro (alimentar, civil, informático, zootécnico)	9	
Estudante	132	
Farmacêutico	62	18,45 %
Fisioterapeuta	2	0,60 %
Função Pública (não especificado)	2	
Gestão (processual, tributária, cultural)	6	
Jurista	2	
Técnico de Análises Clínicas	1	0,30 %
Marketing	2	
Medicina Humana	2	0,60 %
Medicina Veterinária	1	0,30 %

Militar	1	
Manager	1	
Motorista	1	a à terapêutica
Nutricionista	2	0,60 %
Oficial de Justiça	1	
Programador	1	
Operador de Call Center	1	
Técnico de Radiologia	1	0,30 %
Técnico de Ortoprotesia	2	0,60 %
Técnico de Farmácia	26	7,74 %
Técnico Auxiliar de Farmácia	8	2,38 %
Técnico de Tráfego Aéreo	1	
Técnico de Manutenção Geradores	3	
Técnico de produção Agrícola	1	
Técnico de Mecatrónica	1	
Reformado	3	
Desempregado	3	
Total:	336	100 %
Área Saúde	123	36,61 %

Após análise desta Tabela podemos verificar que aproximadamente 37 por cento dos indivíduos inquiridos trabalha na área da saúde, sendo que pressupomos serem o grupo mais familiarizado com o tema abordado por razões óbvias. Apesar de alguns dos inquiridos aqui englobados neste grupo a trabalhar na área da saúde, não terem formação universitária, é espectável que a probabilidade de já terem ouvido falar acerca do tema abordado no estudo seja maior do que indivíduos que trabalham em outras áreas completamente alheias à saúde.

No que toca à questão fechada de resposta sim ou não, relativamente à frequência com que é feita a toma de AINEs os indivíduos respondem maioritariamente ‘Não’. Verificando-se, portanto, que numa amostra de 336 inquiridos, aproximadamente 76 por cento não tem por hábito consumir AINEs, pelo menos frequentemente. Como podemos verificar na Figura seguinte.

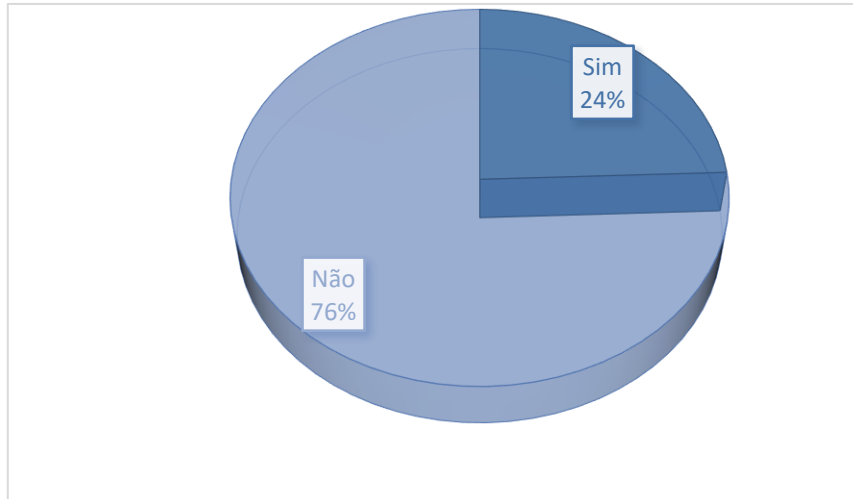


Figura 6 – Resposta dos inquiridos relativamente ao consumo com frequência de AINEs ou não.

Estes resultados são positivos no sentido em que nos leva a acreditar que cada vez menos as pessoas recorrem a esta classe de medicamentos de forma frequente. Contrariamente a esta informação são os dados recolhidos num estudo efetuado nos distritos de Aveiro, Guarda e Viseu em que 57 % da população inquirida relatou consumir com frequência AINEs (Monteiro et al. 2017). A janela temporal entre os dois estudos leva a acreditar que a população possa estar mais sensibilizada para os efeitos negativos que o consumo prolongado e recorrente destes fármacos podem fazer na sua saúde. Resultados da literatura mostram-nos também que esta é a classe de medicamentos mais consumida no primeiro trimestre de 2022 em Portugal (INFARMED 2022)..

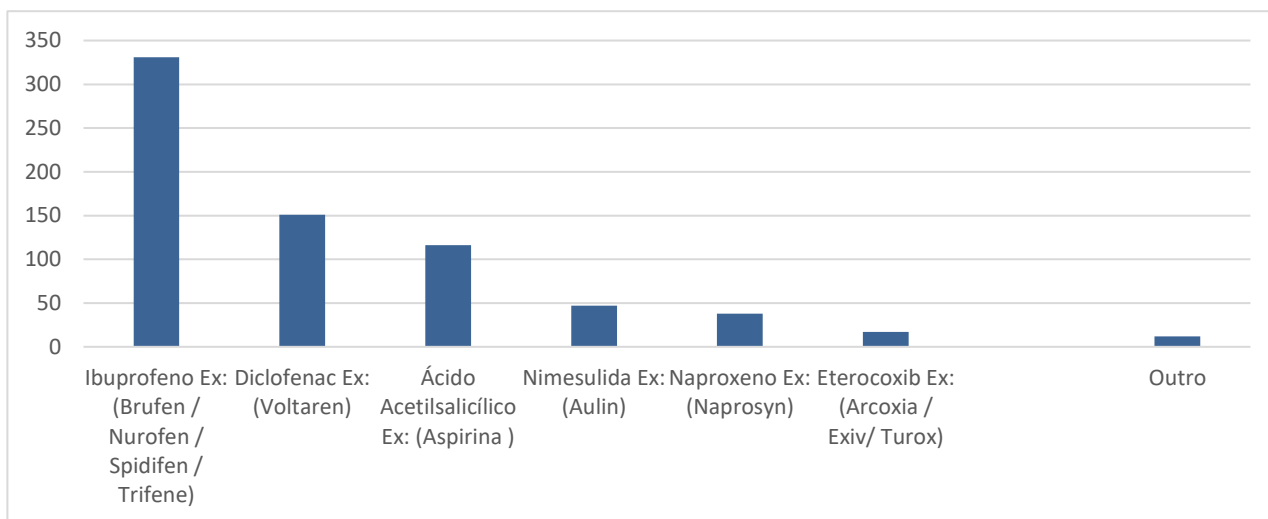


Figura 7 - AINEs mais consumidos pelos indivíduos do estudo.

Podemos verificar, na figura apresentada, o ibuprofeno é de longe o AINEs mais tomado pelos indivíduos deste estudo. A venda do ibuprofeno 200 mg e 400 mg em farmácias não necessita de prescrição médica e por isso facilita a sua aquisição e utilização na automedicação.

No estudo realizado nos distritos do norte do país, e já aqui abordado, mostra que os AINEs mais consumidos pelos inquiridos eram o ibuprofeno com 72,6 %, o diclofenac com 30,5 % e a nimesulida com 22,4 % (Monteiro et al. 2017). Estes três fármacos fazem parte do top 4 dos mais votados neste estudo também, eleitos como os AINEs mais frequentemente consumidos.

De acordo com o Infarmed, e como já descrito anteriormente, o grupo farmacológico mais vendido de medicamentos não sujeitos a receita médica eram os AINEs. Deixando de fora o paracetamol que foi de longe o mais vendido com 26 %, segue-se o ibuprofeno com 8 %, o diclofenac com 5 % e flurbiprofeno com 4 % (INFARMED 2022).

Outros medicamentos não sujeitos a receita médica são o naproxeno em apresentações de 200 mg e o ácido acetilsalicílico em apresentações de 500 mg. Diferente

do ácido acetilsalicílico em apresentações de 100 mg, que apresentou menos respostas do que o ibuprofeno, mas mesmo assim está entre as três substâncias mais votadas.

O AAS 100 mg é um antiagregante plaquetário e quando prescrito a sua toma é diária. Talvez por isso a sua amostra seja tão representativa neste estudo e ocupe o terceiro lugar de respostas mais dadas.

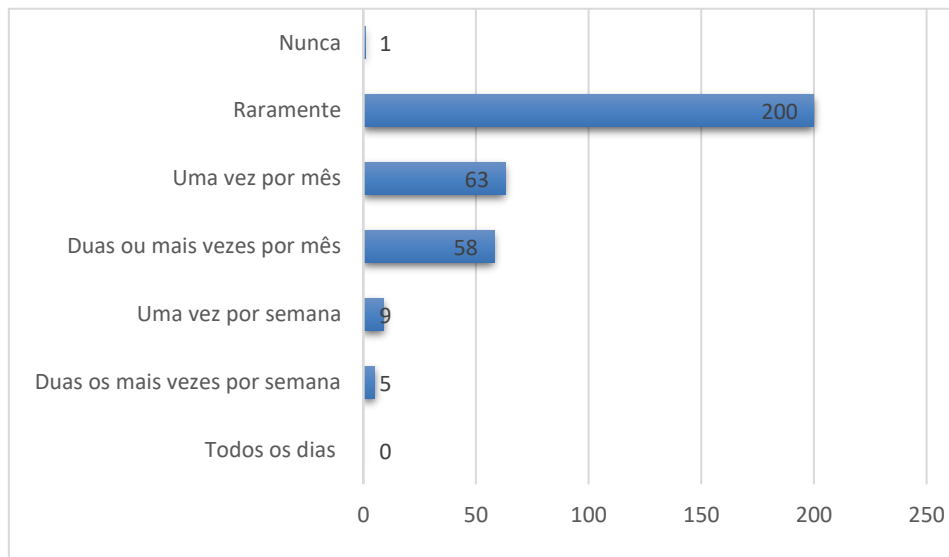


Figura 8 - Frequência na toma de AINEs pelos indivíduos inquiridos.

Os AINEs são um dos grupos de medicamentos mais prescritos em todo o mundo (Sandoval et al. 2017). Estes fármacos são usados no tratamento de diversas patologias como: o alívio de sintomas associados a gripes e constipações, distensões, entorses, otalgia, dores de dentes, patologias cardíacas, entre outras (Jay W. Marks e Omudhome Ogburu. 2018). Estes tipos de patologias podem surgir frequentemente, daí ser a classe de fármacos mais procurada.

Estranhamente mais de 50 % dos inquiridos responderam que raramente tomam AINEs, como podemos perceber com a figura 8. Tal fato pode dever-se a estes pertencerem maioritariamente à faixa etária dos 20 aos 30 anos e provavelmente por isso serem pessoas com ainda poucas comorbilidades e mais saudáveis.

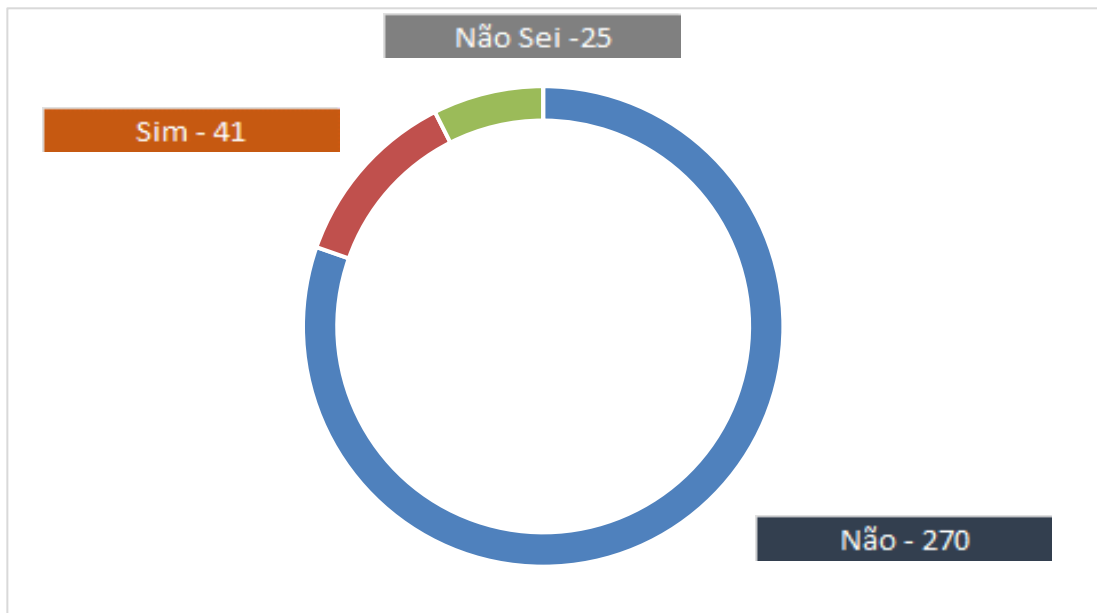


Figura 9 - Manifestação de reações adversas associada à toma de AINEs por parte dos inquiridos.

As reações adversas dos AINEs constituem diversas complicações gastrointestinais, cardiovasculares e renais (Sandoval et al. 2017). Cada vez são notificadas mais reações adversas relacionadas a este grupo de fármacos (Conaghan 2012). Contrariamente a esta afirmação a maioria dos indivíduos que responderam a este estudo, quando questionados se alguma vez tiveram uma reação adversa associada à toma de AINEs surpreendentemente responderam que não, como percebemos pela análise da figura 9.

Embora haja a considerar muitos outros fatores não genéticos que influenciam o aparecimento de RAMs, como por exemplo: idade, funcionalidade dos órgãos, terapêutica concomitante, natureza da doença, entre outras; há atualmente vários exemplos em que as diferenças interindividuais na resposta à terapêutica e no aparecimento de RAMs, são devidas a polimorfismos.

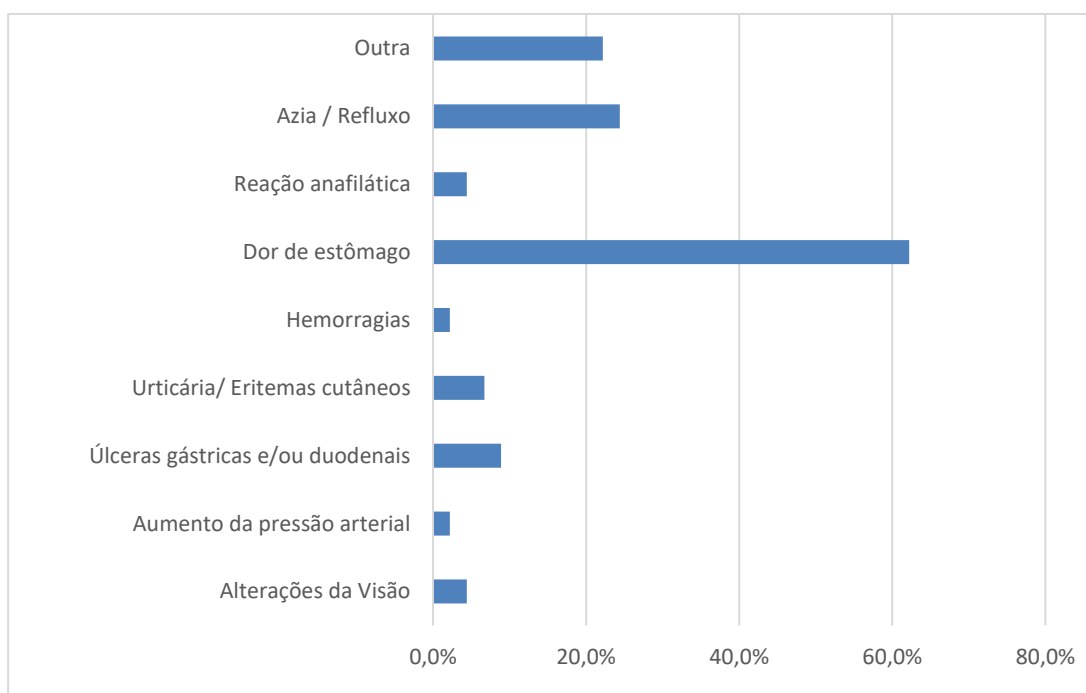


Figura 10 – Respostas dos participantes do estudo relativamente às reações adversas associada à toma de AINEs.

A variabilidade de cada indivíduo na resposta à terapêutica e a possibilidade de aparecimento de RAMs, são as principais causas para desenvolvimento de outras patologias graves. Por isso existe a necessidade urgente de desenvolver métodos que permitam prever a resposta à terapêutica, através da identificação de biomarcadores específicos (Gouveia 2009).

Quando as pessoas foram inquiridas sobre se alguma vez já tinham ouvido falar acerca do tema Farmacogenómica 183 indivíduos responderam que sim e os restantes, correspondendo a 45.5 % responderam que não faziam ideia do seu significado. Como podemos verificar na Figura seguinte.

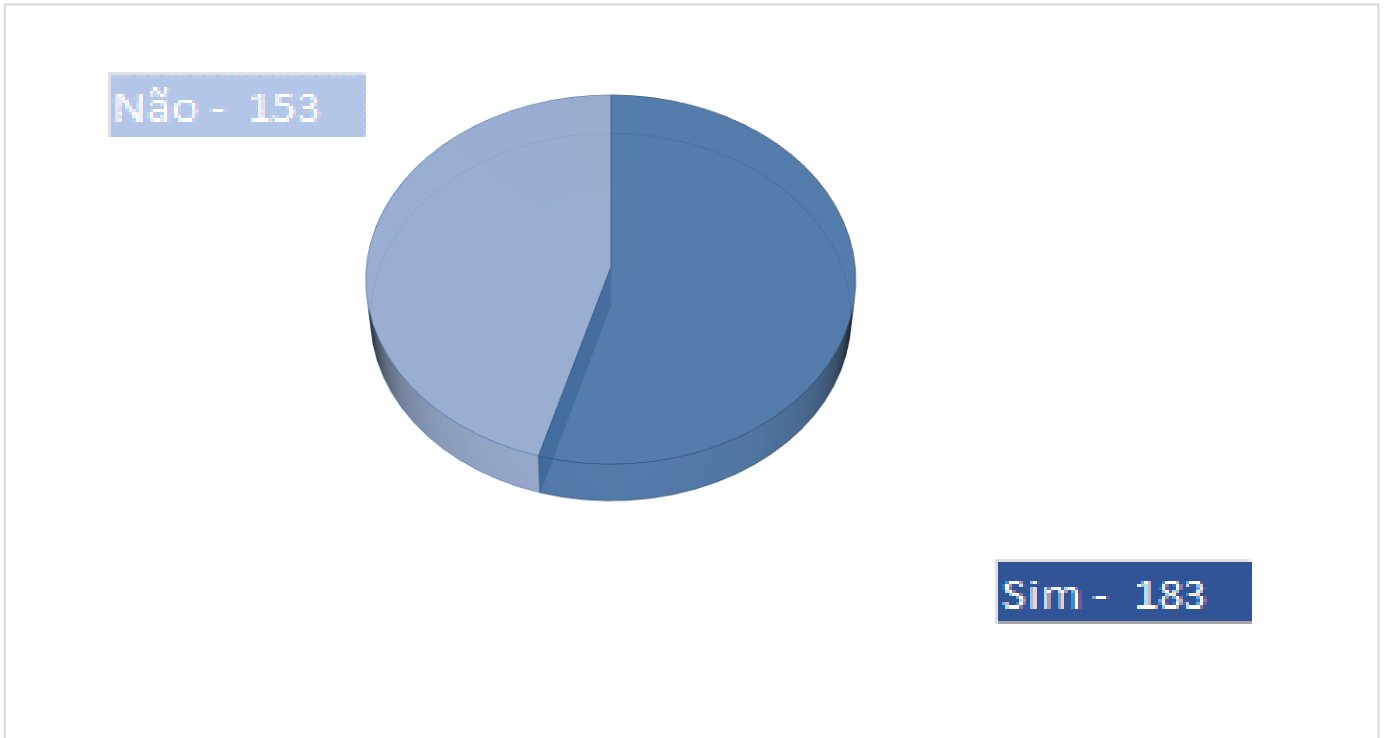


Figura 11 – Perceção dos inquiridos sobre o conceito de Farmacogenómica

A maioria dos inquiridos disse saber o significado de Farmacogenómica. Na questão seguinte do questionário foi pedido para selecionar afirmações que considerassem corretas e que descrevessem a Farmacogenómica. As afirmações corretas contam com mais de 50 % de respostas, enquanto as afirmações falsas foram escolhidas por menos de 9 % dos inquiridos.

É interessante constar que os dados recolhidos nos dão a perceção de que a grande maioria dos inquiridos tem pelo menos noções básicas de Farmacogenómica. Sendo que ao serem apresentadas 6 afirmações sobre Farmacogenómica (apresentadas no questionário que se encontra no apêndice mais à frente), as frases selecionadas foram maioritariamente as corretas, como podemos verificar mais abaixo na Figura 12.

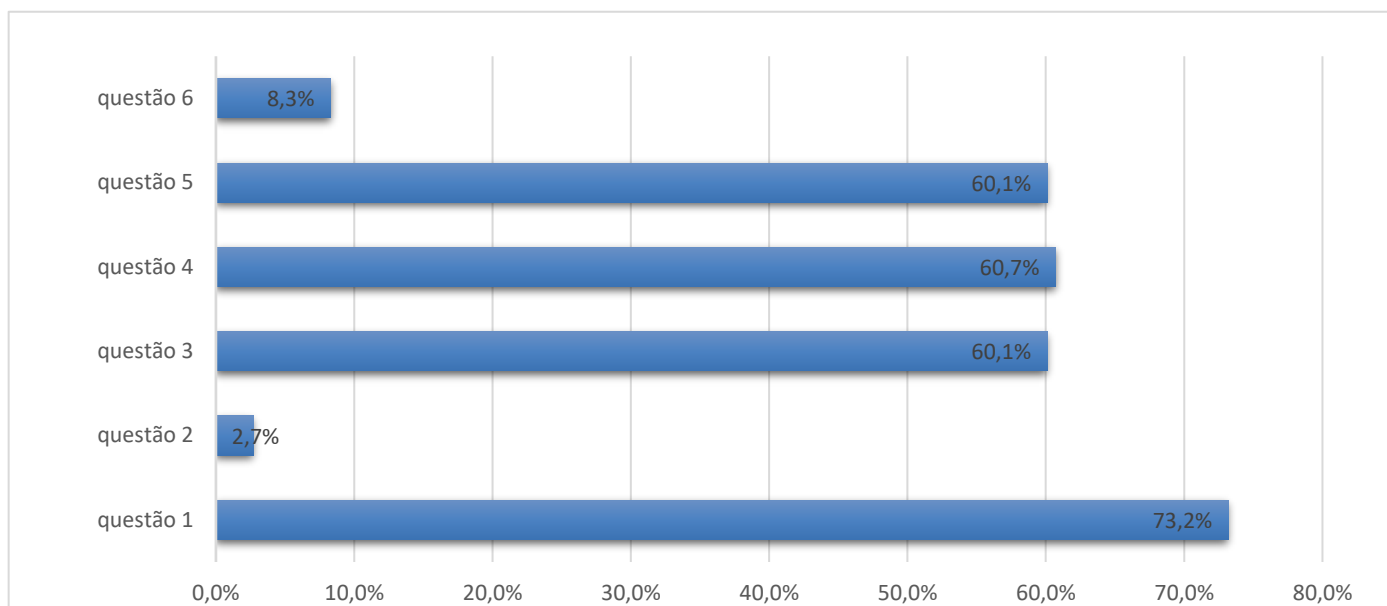


Figura 12 – Seleção das frases representativas do Papel da Farmacogenómica na toma de AINEs pelos inquiridos.

As questões 2 e 6 são as afirmações falsas, todas as outras são verdadeiras.

A Farmacogenómica explica o fato de algumas pessoas serem mais sensíveis aos efeitos adversos dos AINEs e como os nossos genes têm influência sobre essas diferenças também. A variabilidade genética de cada indivíduo influencia também a eficácia e segurança do tratamento (Zhang et al. 2019).

A eficácia do tratamento as diferenças na percepção da dor e na resposta aos fármacos são explicados pela variabilidade genética de cada indivíduo (Trinh et al. 2021).

Por último foi questionado sobre a importância da Farmacogenómica para o futuro da medicina: (I) “Quais os avanços que esta ciência pode fazer na medicina?” e (II) “De que modo pode ajudar a melhorar a saúde das populações?”.

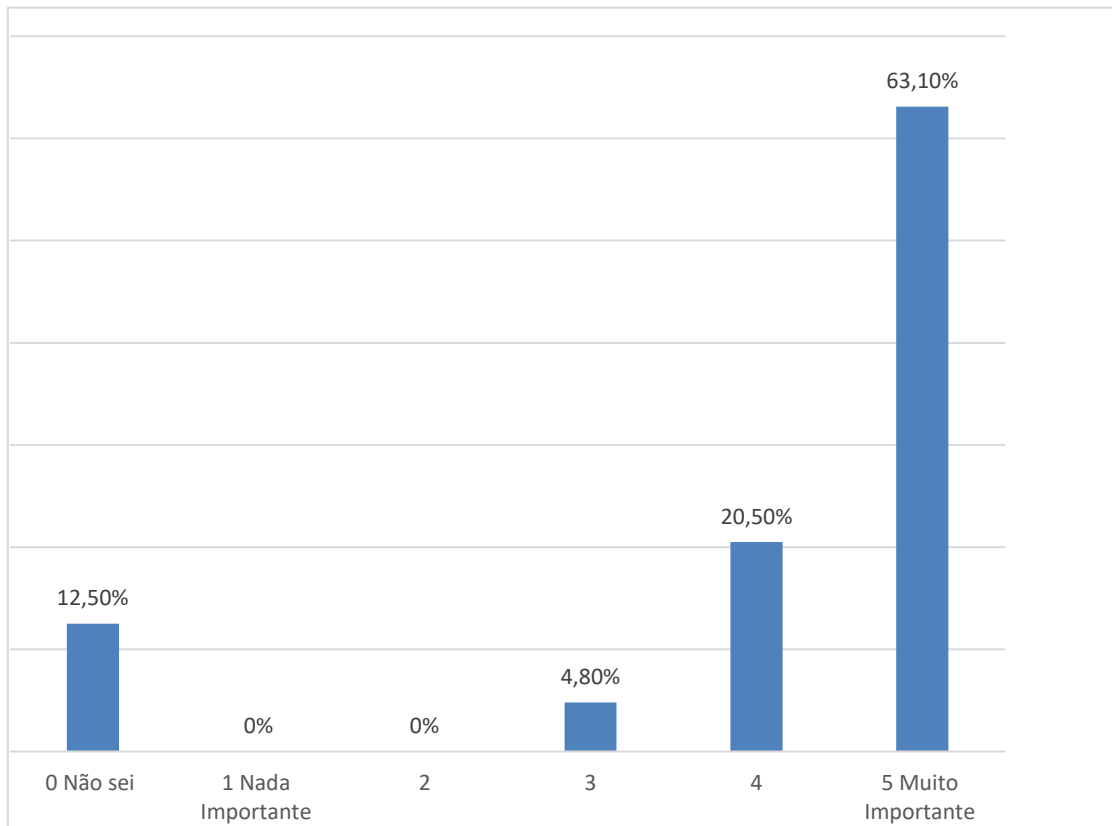


Figura 13 – Nível de importância da Farmacogenómica na Medicina personalizada para os participantes do estudo.

Numa escala de 0 a 5 em que 0 significava “nada importante” e 5 significava “muito importante”, foi pedido para selecionarem a importância da Farmacogenómica e mais de 60 % dos inquiridos responderam que era muito importante, como mostrado na Figura acima.

Com esta questão pretendeu-se avaliar o conhecimento dos inquiridos acerca da mais-valia da Farmacogenómica na redução de problemas relacionados com a segurança e potenciação de efetividade de um determinado fármaco.

O grande potencial da Farmacogenómica para a medicina personalizada é certo. Tendo em consideração as diferenças farmacogenéticas e em como estas podem ajudar na escolha da terapêutica e tratamento de cada indivíduo (Ulrich, Bigler, and Potter 2006).

Conclusão:

Os AINEs são a classe de fármacos mais utilizados devido a sua grande abrangência terapêutica. São eficazes no alívio da dor, febre, inflamação e no caso do ácido acetilsalicílico ainda inibe irreversivelmente a função plaquetária, prevenindo doenças cardiovasculares.

Os resultados dos AINEs tanto no tratamento de gripes e constipações, cefaleias, dismenorrea e até em patologias inflamatórias com quadro de dor mais aumentada como osteoartrite ou artrite reumatoide são inquestionáveis. Mas não podemos ignorar as reações adversas provocadas por estes fármacos. É uma classe cada vez mais prescrita e cada vez mais utilizada em automedicação. E por isso é bastante importante sensibilizar a população para os malefícios a longo prazo do uso destes medicamentos, sem supervisão de um médico ou farmacêutico.

A Farmacogenómica permite estudar a forma em como o genoma de cada indivíduo pode influenciar a resposta à terapêutica. Isto explica o porquê de a resposta aos medicamentos ser diferente de indivíduo para indivíduo em múltiplos fatores. Diferenças estas que se podem encontrar na absorção, distribuição, metabolismo e excreção. E que vão ter influência no resultado do tratamento.

É fundamental entender as variações genéticas de cada indivíduo e promover a dosagem individualizada, de modo a minimizar as reações adversas associadas ao uso indevido e generalizado dos AINEs.

Esta dissertação permitiu reunir polimorfismos relevantes na segurança de alguns AINEs amplamente utilizados na prática clínica atual. Foram destacadas interações medicamento-genes relevantes para seis medicamentos (ibuprofeno, piroxicam, dexcetoprofeno, diclofenac, meloxicam e AAS) e genes (CYP2C8, CYP2C9, UGT2B7, ABCC2).

Observou-se que os estudos farmacogenéticos se concentraram especialmente no papel dos genes polimorficamente expressos pertencentes à família CYP (CYP2C9 e CYP2C8).

Os estudos com ibuprofeno, diclofenac e meloxicam, mostraram uma relação direta entre os genótipos de metabolizadores fracos e um risco aumentado para efeitos colaterais importantes, como sangramento GI ou eventos cardiovasculares. No caso da aspirina, variantes alélicas nos genes TNF- α têm sido associadas a um maior risco de hemorragia digestiva alta em comparação com portadores de outros alelos.

Em suma, mais estudos *in vivo* são necessários para consolidar o papel dos polimorfismos relevantes na segurança dos AINEs e elucidar ainda mais o papel da farmacogenética em relação à eficácia dos AINEs.

Não seria ideal no futuro a terapêutica ser direcionada a cada indivíduo? Para isso é necessário ter em consideração a Farmacogenética e haver um foco no desenvolvimento de medicina personalizada. Mas infelizmente este é ainda um longo caminho a percorrer na prática clínica.

É necessária a realização de mais estudos, de maneira a haver uma maior consolidação e perceção dos diferentes polimorfismos, relevantes para a segurança na utilização dos AINEs. A variabilidade que advém da existência ou não destes polimorfismos no indivíduo, torna a utilização dos AINEs um desafio constante, bem com uma necessidade de monitorização bastante exigente.

As prescrições personalizadas poderiam ser utilizadas para que os metabolizadores rápidos tenham a eficácia desejada, e os metabolizadores lentos não apresentem efeitos secundários com as doses usuais.

A personalização da terapêutica medicamentosa, provavelmente não será adotada universalmente, devido aos custos dos testes farmacogenéticos. A solução para ultrapassar esta dificuldade passa pelo desenvolvimento de metodologias que visam reduzir custos, agilizem e facilitem a genotipagem. Desta forma tornando todo o processo mais acessível aos profissionais de saúde, permitindo prescrições individualizadas para os pacientes.

Apesar de esta ser a visão futurista da Farmacogenómica, infelizmente e para grande atraso da medicina preventiva esta é uma realidade ainda bastante difícil de alcançar, e que se encontra longe de aplicação na prática clínica.

O desenvolvimento da Farmacogenómica não tem sido tão célere quanto se deseja e existem alguns entraves éticos e económicos. A aplicação da Farmacogenómica

constrangimentos, como por exemplo o não investimento no desenvolvimento de fármacos para populações específicas e pouco numerosas. Ora isto constitui um investimento nada atrativo para as empresas, o que revela questões de equidade. Este cenário poderá dar origem a situações populações com pouco interesse de estudo e economicamente pouco atrativas para a indústria farmacêutica. A consequência disto é estes pequenos grupos de populações não terem acesso a terapêuticas novas e mais efetivas, visto que caso fosse desenvolvida ficaria circunstancialmente mais cara.

Estamos, portanto, a entrar num campo que causa problemas éticos, e que terão de ser tidos em consideração pelas entidades reguladoras da saúde nacionais e internacionais, pesando os prós e contras do desenvolvimento e aplicação prática da Farmacogenómica.

Bibliografia

- Arfè, Andrea et al. 2016 “Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of Heart Failure in Four European Countries: Nested Case-Control Study.” *BMJ (Clinical research ed.)* 354: i4857.
- Arnett, Donna K. et al. 2019. 140 *Circulation 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines.*
- Batlouni, Michel. 2010. “Anti-Inflamatórios Não Esteroides: Efeitos Cardiovasculares, Cérebro-Vasculares e Renais.” *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 94(4): 556–63.
- Bertollo, Caryne Margotto. 2020. “Reações Adversas Associadas Ao Uso de Anti-Inflamatórios Não Esteroidais Em Idosos.”
- Bindu, Samik, Somnath Mazumder, and Uday Bandyopadhyay. 2020. “Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Organ Damage: A Current Perspective.” *Biochemical Pharmacology* 180.
- Bjarnason, Ingvar et al. 2018. “Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs.” *Gastroenterology* 154(3): 500–514. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.10.049>.
- Calvo, Adriana Maria et al. 2017. “Efficacy of Piroxicam for Postoperative Pain after Lower Third Molar Surgery Associated with CYP2C8*3 and CYP2C9.” *Journal of Pain Research* 10: 1581–89.
- Conaghan, Philip G. 2012. “A Turbulent Decade for NSAIDs: Update on Current Concepts of Classification, Epidemiology, Comparative Efficacy, and Toxicity.” *Rheumatology International* 32(6): 1491–1502.
- Daly, Ann K. et al. 2007. “Genetic Susceptibility to Diclofenac-Induced Hepatotoxicity: Contribution of UGT2B7, CYP2C8, and ABCC2 Genotypes.” *Gastroenterology*

132(1): 272–81.

Diltoer, M. W. et al. 2012. “Anticholinergic Treatment for Choreoathetosis in a Child after Induction with Propofol [3].” *Anesthesia and Analgesia* 82(3): 670.

Dorado, Pedro, Gracia Santos-Díaz, Yolanda Gutiérrez-Martín, and Miguel Ángel Suárez-Santisteban. 2022. “Frequency of CYP2C9 Promoter Variable Number Tandem Repeat Polymorphism in a Spanish Population: Linkage Disequilibrium with CYP2C9*3 Allele.” *Journal of Personalized Medicine* 12(5).

Gouveia, Nélia. 2009. “Farmacogenómica/Farmacogenética: Realidades e Perspectivas Na Prática Clínica.” : 149.

Grosser T. , Taken K.N., Fitz Gerald G.A. 2017. “Cyclooxygenase Inhibition:Pain, Inflammation , and the Cardiovascular System.” : 1–23.

INFARMED. 2020. “Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) - Monitorização Das Vendas Fora Das Farmácias.” : 9. <http://www.infarmed.pt/documents/15786/2210525/janeiro+a+dezembro/53e03bcd-4530-42ed-9114-d00190d0c4dd?version=1.0>.

Jay W. Marks e Omudhome Ogbru. 2018. “Nonsteroidal Anti Inflammatory Drugs.” *MedicineNet*.
https://www.medicinenet.com/nonsteroidal_antiinflammatory_drugs/article.htm#what_are_nsaid_and_how_do_they_work (July 24, 2021).

Kim, Jungmee et al. 2015. “Risk of Gastrointestinal Bleeding and Cardiovascular Events Due to NSAIDs in the Diabetic Elderly Population.” *BMJ Open Diabetes Research and Care* 3(1): 1–9.

Krasniqi, Valon et al. 2016. “How Polymorphisms of the Cytochrome P450 Genes Affect Ibuprofen and Diclofenac Metabolism and Toxicity.” *Arhiv za Higijenu Rada i Toksikologiju* 67(1): 1–8.

Macías, Yolanda, Javier Gómez Tabales, Elena García-Martín, and José A.G. Agúndez. 2020. “An Update on the Pharmacogenomics of NSAID Metabolism and the Risk

- of Gastrointestinal Bleeding.” *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology* 16(4).
- Mateus, Ana Filipa Guedes. 2014. “O Uso Clínico Dos Anti-Inflamatórios Não Esteróides.” FERNANDO PESSOA.
- McEvoy, L., D F Carr, and M Pirmohamed. 2021. “Pharmacogenomics of NSAID-Induced Upper Gastrointestinal Toxicity.” *Frontiers in Pharmacology* 12(June): 1–15.
- Mejía-Abril, Gina et al. 2021. “Dexketoprofen Pharmacokinetics Is Not Significantly Altered by Genetic Polymorphism.” *Frontiers in Pharmacology* 12(April): 1–8.
- Monteiro, Carina et al. 2017. “Consumption Patterns of NSAIDs in Central Portugal and the Role of Pharmacy Professionals in Promoting Their Rational Use.” *Drugs and Therapy Perspectives* 33(1): 32–40.
- Orrico, Kathleen B. 2019. “Basic Concepts in Genetics and Pharmacogenomics for Pharmacists.” *Drug Target Insights* 13.
- Park, Ki, and Anthony A. Bavry. 2014. “Risk of Stroke Associated with Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs.” *Vascular Health and Risk Management* 10: 25–32.
- Prieto-pérez, Rocío, Angela Rivas, and Francisco Abad-santos. 2015. “Pharmacogenomics.” 16: 939–48.
- Sandoval, Alline Corrêia, Dione Rodrigues Fernandes, Ederson Aparecido da Silva, and André Tomaz Terra Júnior. 2017. “O Uso Indiscriminado Dos Anti-Inflamatórios Não Esteroidais (AINES).” *Revista Científica FAEMA* 8(2).
- Schjerning, Anne Marie, Patricia McGettigan, and Gunnar Gislason. 2020. “Cardiovascular Effects and Safety of (Non-Aspirin) NSAIDs.” *Nature Reviews Cardiology* 17(9): 574–84. <http://dx.doi.org/10.1038/s41569-020-0366-z>.
- Silva, J. M., P. P. Mendonça, and A. K. Partata. 2014. “ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO-ESTERÓIDES E SUAS PROPRIEDADES GERAIS.” *Revista Científica do ITPAC*

7(4).

Silva, Mairon Mota et al. 2019. “O Uso Crônico de Anti-Inflamatórios Não-Esteroidais e Seus Efeitos Adversos.” *Cadernos da Medicina - UNIFESO* v. 2: 90–100.

Theken, Katherine N. 2018. “Variability in Analgesic Response to Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs.” *Prostaglandins and Other Lipid Mediators* 139(September): 63–70. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2018.10.005>.

Trinh, Hoang Kim Tu, Le Duy Pham, Kieu Minh Le, and Hae Sim Park. 2021. “Pharmacogenomics of Hypersensitivity to Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs.” *Frontiers in Genetics* 12(June): 1–10.

Ulrich, Cornelia M., Jeannette Bigler, and John D. Potter. 2006. “Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs for Cancer Prevention: Promise, Perils and Pharmacogenetics.” *Nature Reviews Cancer* 6(2): 130–40.

Wang, Tai ping. 2019. “Association between TNF- α Polymorphisms and the Risk of Upper Gastrointestinal Bleeding Induced by Aspirin in Patients with Coronary Heart Disease.” *Annals of Human Genetics* 83(3): 124–33.

Wehling, Martin. 2014. “Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in Chronic Pain Conditions with Special Emphasis on the Elderly and Patients with Relevant Comorbidities: Management and Mitigation of Risks and Adverse Effects.” *European Journal of Clinical Pharmacology* 70(10): 1159–72.

Well, H O W, D O Nsaids, and What A R E Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs. 2014. “Exercise Medicine Highlights from the BMJ.” (table 2).

Wh, Gaag et al. 2020. “Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs for Acute Low Back Pain (Review).”

Zanger, Ulrich M, and Matthias Schwab. 2013. “Pharmacology & Therapeutics Cytochrome P450 Enzymes in Drug Metabolism : Regulation of Gene Expression , Enzyme Activities , and Impact of Genetic Variation.” *Pharmacology and Therapeutics* 138(1): 103–41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.12.007>.

Zhang, Honghong, Tanima De, Yizhen Zhong, and Minoli A Perera. 2019. “The Advantages and Challenges of Diversity in Pharmacogenomics : Can Minority Populations Bring Us Closer to Implementation ?” 106(2).

Zobdeh, Farzin et al. 2022. “Pharmacogenetics and Pain Treatment with a Focus on Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Antidepressants: A Systematic Review.” *Pharmaceutics* 14(6).

Apêndice 1

Questionário:

Estudo Piloto sobre a toma de Anti-Inflamatórios Não Esteróides (AINEs) na População Portuguesa

O seguinte questionário, enquadra-se no trabalho de campo da Dissertação da aluna Maria João Simões do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade Lusófona, com o tema 'Anti-inflamatórios não esteróides: o papel dos genes na resposta à terapêutica'

Consentimento Informado

Autorizo que os meus dados sejam recolhidos de forma anónima e utilizados exclusivamente para o tratamento de resultados da Dissertação mencionada.

1. Género

Masculino Feminino

2. Faixa Etária

menos de 20 anos 20 a 30 anos 31 a 40 anos 41 a 50 anos

51 a 60 anos 61 a 70 anos mais de 70 anos

3. Ocupação profissional

4. Toma Anti-Inflamatórios com frequência?

Sim Não

5. Qual/quais dos seguintes AINEs orais, toma / já tomou?

- Ibuprofeno Ex: (Brufen / Nurofen / Spidifen / Trifene)
- Ácido Acetilsalicílico Ex: (Aspirina)
- Diclofenac Ex: (Voltaren)
- Eterocoxib Ex: (Arcoxia / Exiv/ Turox)
- Naproxeno Ex: (Naprosyn)

- Nimesulida Ex: (Aulin)
- Outro

6. Em média com que frequência toma AINEs?

- Todos os dias
- Duas ou mais vezes por semana
- Uma vez por semana
- Duas ou mais vezes por mês
- Uma vez por mês
- Raramente
- Nunca

7. Já teve alguma reação adversa associada à toma de AINEs?

- Sim
- Não
- Não sei

8. Se sim, qual/quais destas reações adversas ocorreram?

- Alterações da Visão
- Aumento da pressão arterial
- Úlceras gástricas e/ou duodenais
- Urticária/ Eritemas cutâneos
- Hemorragias
- Dor de estômago
- Reação anafilática Hemorragias
- Azia / Refluxo
- Outra

9. Já ouviu falar em Farmacogenómica?

- Sim
- Não

10. Sobre o papel da Farmacogenómica e a toma de AINEs. Selecione a(s) frase(s) que considera verdadeiras.

- Os nossos genes podem explicar porque é que existem pessoas mais sensíveis aos efeitos adversos da toma de AINEs. Úlceras gástricas e/ou duodenais
- Os nossos genes não têm influência sobre os efeitos adversos que podem resultar da toma de AINEs.

- A Farmacogenómica estuda o porquê de algumas pessoas sofrerem mais reações adversas do que outras.
- A Farmacogenómica permite perceber porque é que algumas pessoas têm mais efeito terapêutico após a toma de AINEs do que outras.
- O efeito e a segurança da toma de Anti-Inflamatórios podem depender da nossa genética.
- O efeito e a segurança dos Anti-Inflamatórios não dependem da nossa genética, mas apenas do tipo de fármaco e da quantidade tomada.

11. Considera a Farmacogenómica importante para o futuro da Medicina Personalizada? (numa escala de 1 a 5 em que 1 significa que é nada importante, e 5 significa que é muito importante)

1. Nada Importante
- 2.
- 3.
- 4.
5. Muito Importante
- Não Sei / Não Responde

Muito Obrigada pela sua participação