

Utilização prévia de antiinflamatórios não-esteróides por pacientes encaminhados para endoscopia em um hospital universitário brasileiro

Ribeiro, A.Q.^{1*}; Sevalho, G.¹; César, C.C.²

¹Centro de Estudo do Medicamento, Departamento de Farmácia Social, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil.

²Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Recebido 16/02/07 / Aceito 24/07/07

RESUMO

O estudo teve como objetivo descrever o padrão de uso de antiinflamatórios não-esteróides (AINE) por pacientes encaminhados para endoscopia digestiva alta no Hospital das Clínicas/UFMG, Belo Horizonte/MG. Trata-se de um estudo transversal de uma amostra de 533 pacientes com idade igual ou superior a 17 anos, com endoscopia previamente marcada. Os dados foram coletados por meio de questionário padronizado. As variáveis estudadas foram relativas aos antiinflamatórios não-esteróides e ao seu modo de uso. Cerca de 34% dos entrevistados relatou uso de AINE no período de um mês anterior à endoscopia. Os AINE mais utilizados foram o ácido acetilsalicílico e o diclofenaco e o uso caracterizou-se, principalmente, pela forma esporádica e por período inferior a sete dias. Entre os AINE que foram utilizados por período prolongado, foram mais frequentes o uso em dose diária elevada e o uso de mais de uma especialidade. Evidenciou-se um cenário de utilização inadequada destes medicamentos entre os pacientes estudados, caracterizado pelo uso de especialidades desaconselhadas, uso de AINE em indicações inadequadas, uso de associações medicamentosas questionáveis e uso desnecessário de especialidades dispendiosas em detrimento daquelas seguras e mais acessíveis. Os resultados apontam para a necessidade de estudos adicionais, a fim de maior aprofundamento no conhecimento dessa questão no Brasil.

Palavras-chave: farmacoepidemiologia; uso racional de medicamentos; antiinflamatórios não-esteróides; endoscopia digestiva alta.

INTRODUÇÃO

Os antiinflamatórios não-esteróides (AINE) estão entre os fármacos mais frequentemente utilizados em todo o

mundo (Pilotto et al., 2003; Motola et al., 2004; Porteus et al., 2005). Nos Estados Unidos, eles respondem por mais de 70 milhões de prescrições e mais de 30 bilhões de comprimidos de venda livre comercializados anualmente (Wolfe et al., 1999).

No Brasil, uma característica evidente dos AINE é o fato de serem medicamentos de venda livre e estarem presentes em grande parte das associações medicamentosas irracionais disponíveis no mercado farmacêutico. Reflexo dessa situação, esses medicamentos aparecem no *ranking* daqueles mais frequentemente consumidos no País, como mostram os diferentes tipos de estudos sobre o uso de medicamentos (estudos de oferta, de consumo ou de prescrição), bem como em diferentes grupos de indivíduos estudados (Béria et al., 1993; Oliveira, 1998; Mosegui et al., 1999; Braga et al., 2004; Menezes & Magalhães, 2004; Perini et al., 2005).

Apesar da importância destes fármacos na prática médica e da constatação, por vários estudos brasileiros, do seu uso indiscriminado e incorreto em muitas situações, são escassos no país estudos específicos sobre esta classe de medicamentos, voltados principalmente para as implicações sociais e médicas do seu uso. Esta é uma grande lacuna, tendo em vista que estão entre os fármacos mais frequentemente implicados em reações adversas, representando uma importante causa de morbidade e mortalidade (Huic et al., 1994; Juntti-Patinen & Neuvonen, 2002; Machado-Alba & Moncada-Escobar, 2006).

O objeto do presente estudo foi o uso de AINE por pacientes encaminhados para endoscopia digestiva alta, no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC/UFMG), no período de junho a dezembro de 2000. Pretendeu-se avaliar a prevalência de uso de AINE nesse grupo, bem como a qualidade do uso, por meio dos indicadores: dose, tempo de uso, forma farmacêutica, motivo de uso, fonte de indicação, conhecimento sobre os efeitos adversos e uso de combinações em doses fixas.

*Autor correspondente: Andréia Queiroz Ribeiro - Centro de Estudo do Medicamento - Faculdade de Farmácia - Universidade Federal de Minas Gerais, UFMG - Avenida Antônio Carlos, 6627 - sala 3111 - Bloco 4 - Pampulha - CEP: 31270-901 - Belo Horizonte - MG, Brasil - Telefone: (31) 3499 6854 - E-mail: andreiaribeiro@hotmail.com

MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho integra uma pesquisa sobre uso de AINE e ocorrência de lesões do trato gastrointestinal em pacientes submetidos à endoscopia no HC/UFMG, realizada no ano de 2000. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em pesquisa do referido hospital.

População alvo e amostra

A população selecionada correspondeu aos indivíduos com idade igual ou superior a 17 anos, com endoscopia previamente marcada. Foram excluídos os pacientes sem total condição de resposta e aqueles submetidos a procedimentos endoscópicos específicos, tais como escleroterapia de varizes esofagianas, ligadura elástica de varizes, dilatação de estenose do esôfago ou de obstrução pilórica e polipectomia. No cálculo de tamanho de amostra adotou-se uma prevalência do evento de interesse igual a 0,5 (p = 0,5) prevendo-se, ao final, uma amostra de 445 pacientes. Entretanto, foram estudados 533 pacientes, os quais foram

selecionados por amostragem sistemática. Estabeleceu-se um intervalo amostral igual a dois e o início casual foi o sorteio entre os pacientes de números um e dois da agenda semanal de exames. Uma vez que a ordenação dos pacientes da população-fonte na listagem a ser utilizada para o sorteio era aleatória, esse fato minimizou o risco de viés de seleção. Nessa situação, a amostragem sistemática é equivalente à amostragem aleatória simples (Scheaffer et al., 1996).

Variáveis do estudo e coleta dos dados

Para a coleta dos dados, entre junho e dezembro de 2000, foi utilizado um questionário padronizado, testado em fase piloto. O questionário foi aplicado anteriormente à realização do exame e abrangeu: perfil sócio demográfico, uso de medicamentos e, em particular, uso de AINE, hábitos de vida e história de morbidades. Ao final, foram incluídas as variáveis relacionadas ao diagnóstico endoscópico. O questionário encontra-se parcialmente reproduzido na Figura 1, onde estão descritas as variáveis utilizadas nas análises que compõem o presente artigo.

ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DO USO DE ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO-ESTERÓIDES POR PACIENTES SUBMETIDOS À ENDOSCOPIA NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG						
V - História de consumo de medicamentos						
V.1 - Você está usando algum medicamento dos últimos 30 dias para cá? (se sim, preencher o quadro, atentando para a pergunta dos diferentes indicadores de uso)						
(1) sim		(2) não		(9) NI		
V.2 - Na última semana, você usou algum medicamento para dor (de estômago, de cabeça, de garganta, no braço ou perna, para cólica ou outra dor)? E para febre, gripe, inflamação, infecção ou para ralar o sangue? (se sim, preencher quadro)						
(1) sim		(2) não		(9) NI		
V.3 - E dos últimos 30 dias para cá (1 mês), você usou algum medicamento para estes problemas que falei acima? (se sim, preencher quadro)						
(1) sim		(2) não		(9) NI		
V.4 - Você usou algum destes medicamentos (mostrar quadro à parte) da semana passada para cá? (se sim, preencher quadro)						
(1) sim		(2) não		(9) NI		
V.5 - Você tem conhecimento de algum efeito ruim (ou reação prejudicial) que o uso dos medicamentos antiinflamatórios, para dor ou para febre (ou ainda, esses que você mencionou ter usado) podem causar?						
(1) sim		(2) não		(9) NI		
V.5.1 - Se sim, qual medicamento? _____						
V.5.1 - Se sim, qual efeito ruim (ou reação prejudicial)? _____						
QUADRO SOBRE HISTÓRIA DE CONSUMO DE MEDICAMENTOS						
Medicamento	Tempo de uso	Dose	Frequência	Forma farmacêutica	Motivo de uso	Fonte de indicação

Extraído de: Ribeiro (2002)

Figura 1. Variáveis relativas ao uso de antiinflamatórios não-esteróides e que integram o questionário utilizado na pesquisa.

Para o uso de AINE, foram coletadas informações sobre qualquer tipo de uso, contínuo ou não, nos períodos de 30 dias e uma semana antecedentes à realização da endoscopia. Além disso, foram levantadas informações sobre a dose, a forma farmacêutica, o motivo de uso, a fonte de indicação e o conhecimento sobre os efeitos adversos. Não se considerou, nessa abordagem, o uso de dipirona e paracetamol, uma vez que esses fármacos não se relacionam a lesões do trato gastrointestinal.

A fim de assegurar a informação sobre o uso de AINE, a entrevista utilizou duas abordagens distintas. Na primeira, o paciente foi perguntado sobre o uso de AINE no período de 30 dias e de uma semana anteriores à entrevista, citando-se diversas situações passíveis de uso desses fármacos, tais como dor de coluna, dor de cabeça, inflamação, cólica, entre outras. Nessa abordagem, o paciente lembrava-se naturalmente dos nomes dos fármacos utilizados. Na segunda abordagem, foram citados nomes comerciais e genéricos de AINE e era perguntado se o paciente se lembrava de tê-los utilizado na semana anterior à entrevista.

Para identificar as substâncias a partir dos nomes comerciais, utilizou-se o Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (DEF) 2000/01. Em seguida, os princípios ativos foram classificados de acordo com o ATC - *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System* (WHO, 2000)

Com o objetivo de categorizar a exposição dos indivíduos aos AINE de acordo com o período de uso, definiram-se quatro categorias de tipo de uso, como mostra a Tabela 1.

Em relação à duração da terapia, definiram-se cinco categorias complementares àquelas do tipo de uso. Assim, para cada tipo de uso foram estabelecidos os seguintes tempos de uso: menos de sete dias; entre sete e 15 dias; entre 16 e 30 dias; entre 31 dias e um ano e acima de um ano de uso.

Uma classificação quanto à dose também foi usada e baseou-se nas informações disponíveis na literatura sobre as doses diárias comumente utilizadas na terapêutica como

analgésico e antiinflamatório (Insel, 1996; Korolkovas, 1999; Parfitt, 1999; Herfindal & Gourley, 2000; USP DI, 2001; Micromedex, 2001). Com base nessas informações estabeleceu-se uma dose diária média para cada AINE, considerada ponto de corte (Tabela 2), a partir da qual foram definidas duas categorias de dose: dose diária baixa a intermediária e dose diária alta. A primeira categoria incluía doses diárias menores ou iguais ao ponto de corte e a categoria dose diária alta incluía doses diárias superiores ao ponto de corte. Especificamente para o ácido acetilsalicílico (AAS) estabeleceram-se essas categorias também para o seu uso como antiagregante plaquetário. As doses foram definidas dentro do intervalo terapêutico para cada AINE, não se caracterizando os casos de doses baixas ou altas como subdose ou sobredose, respectivamente.

Análise dos dados

A análise foi descritiva utilizando-se o *software* Stata, versão 7.0 (Stata Corporation, College Station, Estados Unidos).

RESULTADOS

Na amostra estudada, a maior parte dos indivíduos era do sexo feminino (59,7%). A faixa etária predominante estava compreendida entre 40 e 60 anos de idade e mais de 30% dos indivíduos tinham idade igual ou superior a 60 anos.

Do total de 533 indivíduos estudados, 182 (34,1%) relataram uso de algum AINE durante algum período dos 30 dias que antecederam a entrevista, totalizando 249 medicamentos utilizados (média = 0,47; dp= 0,75 ; intervalo = 1 a 4). Dentre os que relataram uso de AINE, a maioria (70,9%) utilizou apenas um AINE no período estudado. Entretanto, 6,6% dos usuários relatou o uso de três ou mais antiinflamatórios não-esteróides no período considerado.

Tabela 1 - Categorias de uso de AINE de acordo com o tipo de uso. Belo Horizonte (MG), 2000.

Categoria	Descrição
1. Uso contínuo presente	Uso contínuo de AINE em algum período dos 30 dias que antecederam a realização da endoscopia e presente à época da realização do exame
2. Uso contínuo interrompido	Uso contínuo de AINE em algum período dos 30 dias que antecederam a realização da endoscopia mas tendo sido interrompido à época da realização do exame
3. Uso esporádico	Uso esporádico em algum período dos 30 dias que antecederam a realização do exame
4. Não uso	Sem relato de uso em nenhum dia do período estudado

Tabela 2 - Dose diária média considerada para cada AINE do estudo. Belo Horizonte (MG), 2000.

AINE	DOSE DIÁRIA MÉDIA
ácido acetilsalicílico	2000 mg
ácido acetilsalicílico ¹	100 mg
ácido mefenâmico	1000 mg
celecoxibe	200 mg
cetoprofeno	100 mg
diclofenaco	100 mg
fenilbutazona	300 mg
ibuprofeno	1200 mg
indometacina	75 mg
meloxicam	7,5 mg
naproxeno	500 mg
nimesulida	100 mg
piroxicam	20 mg
rofecoxibe	12,5 mg
tenoxicam	20 mg

A análise do tipo de uso e duração da terapia foi feita considerando o número total de antiinflamatórios não-esteróides utilizados (249). A principal característica foi de uso esporádico e por período inferior a sete dias (51,4%). Por outro lado, entre os medicamentos utilizados de forma contínua (97), 47,4% (46) teve seu uso por um período superior a 30 dias. Continuamente ou de maneira esporádica, 25,7% dos AINE foram utilizados por mais de 30 dias

Do total de AINE utilizados, 73,5% eram monofármacos. O restante era representado por associações, em sua maioria com mais de dois princípios ativos. As associações mais frequentemente utilizadas foram com o ácido acetilsalicílico, correspondendo a 68,2% do total das combinações. Em seguida, as associações contendo diclofenaco foram as mais utilizadas (18,2%).

Considerando os monofármacos e as associações medicamentosas, o fármaco mais utilizado foi o ácido acetilsalicílico (59,5%), seguido do diclofenaco (28,1%). Esta ordem se manteve, tanto para o uso contínuo como para o uso esporádico. A diferença observada foi que no uso contínuo, a frequência maior foi do AAS como antiagregante plaquetário e no uso esporádico foi como analgésico. A Tabela 3 apresenta a distribuição dos AINE utilizados pela amostra.

A análise da dose diária utilizada permitiu verificar que a maioria dos AINE foi utilizada nas doses diárias baixa a intermediária (85,1%). Entretanto, dentre os AINE utilizados em dose alta, a maioria foi utilizada de forma contínua (75,7%) e a maior parte por período superior a 30 dias (43,3%).

Ainda em relação à dose diária alta, os AINE que apresentaram a maior frequência de uso nesta condição foram

o AAS, principalmente como antiagregante plaquetário (37,9%), e o diclofenaco (21,6%). O restante distribuiu-se de forma mais ou menos semelhante entre os diferentes AINE.

A maioria dos antiinflamatórios foi utilizada por automedicação (61,4%), seguida do uso por prescrição médica (32,5%). Entretanto, considerando-se a fonte de indicação de acordo com o tipo de uso, observou-se que os medicamentos utilizados continuamente, foram prescritos na maioria das vezes (62,9%), ao passo que os medicamentos sob uso esporádico foram, em 82,4% das vezes, utilizados por automedicação.

Os motivos pelos quais os AINE foram utilizados, de acordo com os relatos dos pacientes, foram agrupados em três categorias básicas: analgésico/antitérmico, antiagregante plaquetário e antiinflamatório/antireumático. Em 74,7% dos casos os AINE foram utilizados como analgésico/antitérmico. Em seguida, destaca-se o uso como antiagregante plaquetário em 14,9% dos pacientes e, por último, como antiinflamatório/antireumático (9,6%).

Na categoria analgésico/antitérmico, os principais motivos que ocasionaram o uso foram as dores osteomusculares (27,7%) e os sintomas dispépticos (20,0%). Em seguida, apareceram as gripes (16,8%) e a cefaléia (16,2%).

Ao avaliar-se o motivo do uso de AINE de acordo com a fonte de indicação, observou-se que o uso como analgésico/antitérmico ocorreu, na maioria das vezes, por automedicação, enquanto o uso como antiagregante plaquetário se deu, na quase totalidade dos casos, por prescrição médica. Somente em três situações, o uso como antiagregante plaquetário ocorreu por automedicação.

Tabela 3 - Distribuição dos AINE consumidos pelos entrevistados. Belo Horizonte (MG), 2000.

AINE	Frequência	Porcentagem (%)
ácido acetilsalicílico	148	59,5
diclofenaco	70	28,1
piroxicam	7	2,8
fenilbutazona	5	2,0
nimesulida	4	1,6
ácido mefenâmico	3	1,2
meloxicam	3	1,2
rofecoxibe	3	1,2
cetoprofeno	2	0,8
naproxeno	2	0,8
indometacina	1	0,4
tenoxicam	1	0,4
TOTAL	249	100,0

Em relação à forma farmacêutica, houve predomínio de uso da forma sólida (96,4%). Entretanto, o uso de injetáveis ocorreu ou por prescrição médica ou por indicação do profissional farmacêutico, com finalidade de analgesia de cólica renal, cefaléia e dor osteomuscular.

Quando indagados sobre o conhecimento acerca das reações adversas associadas ao uso de AINE, a grande maioria dos pacientes (74,7%) relatou desconhecer qualquer tipo dessas reações. Entre os pacientes que relataram algum conhecimento, também a grande maioria (83,8%) se referia somente ao ácido acetilsalicílico ou a alguma outra especialidade em que ele era um dos princípios ativos. As reações adversas mais citadas foram "irritação do estômago" (8,3%), seguida de sangramento de úlcera ou varizes (5,8%)

DISCUSSÃO

Sob diversos aspectos, os achados do presente estudo foram oriundos da investigação ocorrida em um cenário particular onde pacientes de diversas clínicas, numa situação de marcação prévia, foram submetidos à endoscopia do trato digestivo alto. Acrescente-se ainda o fato de que no âmbito nacional é muito provável que esse seja o primeiro estudo epidemiológico com uma maior aproximação sobre o uso de antiinflamatórios não-esteróides, o que dificulta a comparação dos resultados.

A prevalência de uso de AINE na amostra foi de 34,1% no período investigado. Vários fatores podem ter influenciado a maior frequência de uso do AAS, tais como o fato de ele ser, entre os diferentes AINE, o de mais antiga comercialização; de ser o principal componente das combinações com finalidade antiácida e antigripal, bem como pelo seu emprego como antiagregante plaquetário. No Brasil, faltam-nos estudos semelhantes que possibilitem a comparação dos achados. Entretanto, Pepe (1994), no único estudo brasileiro encontrado que aborda a prescrição de antiinflamatórios não-esteróides, também evidenciou, em um Centro de Atenção Primária do Rio de Janeiro, a presença do ácido acetilsalicílico entre os mais prescritos e, em 3,6% das vezes, esta prescrição ocorreu em combinações de doses fixas, para tratamento de estados gripais, contrariando as recomendações do guia terapêutico ambulatorial, fonte de comparação do estudo.

Uma particularidade da amostra estudada foi de uso de AINE principalmente de forma esporádica, por período inferior a sete dias e por automedicação, o que também explica a utilização como terapia de sintomas transitórios e caracteriza um medicamento de venda livre. Neste caso, valem aqui algumas pontuações. De acordo com o *Food and Drug Administration* (FDA), medicamentos de venda livre, dentre os vários critérios que os definem, são aqueles que podem ser auto-administrados pela população, sem uma prescrição ou orientação médica (Hersh et al., 2000). Para

serem classificados como tal, são definidas doses diárias máximas e duração de terapia para cada um. Além disso, o perfil de segurança dos mesmos é definido pressupondo-se uma utilização adequada, ou seja, dentro das recomendações estabelecidas. Ocorre que mesmo considerando este perfil definido de utilização, os indivíduos não estão totalmente desprovidos do risco de reações adversas, especialmente alguns subgrupos específicos da população. Embora haja consenso sobre o aumento do risco do efeito nocivo do uso de AINE com doses mais elevadas e tratamentos prolongados, alguns estudos mostram associação entre o seu uso por período inferior a sete dias e em doses baixas com hemorragia digestiva (Wilcox et al., 1994; Singh & Triadafilopoulos, 1999). Essa preocupação tem maior significado frente ao mercado farmacêutico brasileiro em que, qualquer apresentação de antiinflamatórios não-esteróides, exceto quando em associação com opióides, pode ser adquirida sem a necessidade de apresentação de prescrição médica, embora exista legislação que especifica os representantes da classe e as condições nas quais é dispensável a apresentação da prescrição para compra desses fármacos (ANVISA, 2003). Assim, observa-se um cenário de descumprimento da legislação brasileira, o que favorece a exposição da população aos riscos associados ao uso desses fármacos e compromete a promoção do uso racional de medicamentos no país.

Ainda em relação ao tipo de uso dos AINE na amostra estudada, o uso contínuo e o uso contínuo interrompido caracterizaram-se, em sua maioria, por duração superior a 30 dias e por prescrição médica. Neste caso, também prevaleceu a indicação para terapias crônicas, o que é coerente com este perfil de uso. No entanto, algumas situações foram inadequadas: pacientes que utilizavam associações de ácido acetilsalicílico por período superior a 30 dias, para o tratamento de sintomas dispépticos, e vários pacientes que utilizavam AINE também de forma prolongada para o tratamento de osteoartrose ou "reumatismos". Nenhuma destas situações de uso é justificável, uma vez que aumentam, desnecessariamente, o risco de ocorrência de reações adversas (Singh & Triadafilopoulos, 1999; Wolfe et al., 1999). Em relação à osteoartrose, o tratamento de primeira escolha consiste em analgésicos simples como o paracetamol, pois na grande maioria dos casos inexistem um componente inflamatório, ou este é mínimo e improvável de contribuir substancialmente para a gênese da dor (USP DI, 2001). Esta situação sugere inadequações nas prescrições médicas e podem contribuir para a continuidade do uso irracional, uma vez que o prescritor desempenha um papel relevante na formação dos critérios de escolha dos medicamentos utilizados nas práticas de automedicação.

Os achados do presente estudo condizem com outros trabalhos no tocante ao AAS e ao diclofenaco como os AINE mais consumidos (Hogan et al., 1994; Pepe, 1994). Um achado relevante é que os três fármacos mais consumidos na classe dos AINE, os quais foram o AAS, o diclofenaco e o piroxicam, estão entre os de risco intermediário a elevado de reações adversas gastrintestinais (Úlcera..., 1997;

Hernandez-Diaz & Garcia-Rodriguez, 2001; Laporte et al., 2004). Excetuando-se o ácido acetilsalicílico, pela particularidade do seu uso como antiagregante plaquetário, tanto para o diclofenaco e, principalmente para o piroxicam, existem alternativas eficazes e mais seguras, sobretudo ao se vislumbrar que muitos dos pacientes estudados eram provenientes de clínicas de gastroenterologia e, por conseguinte, já apresentavam alguma história de morbidade digestiva.

O quarto fármaco mais consumido foi a fenilbutazona. Este fármaco é recomendado somente para tratamento a curto prazo de condições artríticas severas ou gota em pacientes que não respondem aos AINE menos tóxicos, uma vez que a fenilbutazona apresenta o maior risco de discrasias sanguíneas entre os AINE (USP DI, 2001). Preconiza-se o uso da dose mínima efetiva pelo menor período de tempo possível, não excedendo duas semanas de tratamento. Em pacientes idosos, esse período não deve exceder uma semana, pelo risco ainda maior de reações tóxicas graves e possivelmente fatais (USP DI, 2001). No presente estudo, todos os pacientes utilizavam continuamente a fenilbutazona, por período superior a 20 dias, sendo que quatro deles utilizavam por período superior a um ano, o que deve traduzir o desconhecimento desses pacientes sobre os vários aspectos ligados ao uso destes medicamentos, como as reações adversas, evidenciando o baixo acesso da população à informação sobre os medicamentos. Ponderadas as diferenças metodológicas, também a fenilbutazona ocupou a quarta posição entre os AINE mais prescritos no estudo de Pepe (1994). No presente estudo o uso foi, em todos os casos, por automedicação. Sem dúvida, a utilização irracional de fenilbutazona reforça a necessidade de uma avaliação crítica e com finalidade saneadora do mercado farmacêutico brasileiro.

Outro aspecto evidenciado neste estudo, diz respeito à utilização de um AINE recentemente introduzido na terapêutica, o rofecoxibe, e à não utilização do ibuprofeno, outro AINE mais antigo e cujo perfil de segurança já foi comprovado por inúmeros trabalhos. Este último é considerado o AINE de melhor perfil de segurança, quando utilizado em doses terapêuticas (Singh & Triadafilopoulos, 1999; Hernandez-Diaz & Garcia-Rodriguez, 2001). Embora os números relativos ao uso do rofecoxibe não tenham sido elevados à época do estudo, sinalizavam para uma nova tendência de prescrição e consumo, visto que as vendas deste medicamento, após o seu lançamento nos EUA, suplantaram as vendas do sildenafil à época do lançamento desse (Good..., 1999). Este fato está ligado, em grande parte, à forte promoção por parte dos laboratórios junto aos prescritores e usuários, fato reconhecido na literatura. Ressalte-se que esse fármaco foi retirado do mercado em setembro de 2004, em consequência de apresentar um risco elevado de eventos cardiovasculares, tais como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral (La decepción..., 2005). Vale lembrar ainda que essa retirada deveria ter ocorrido desde 2000, quando já havia um acúmulo de dados demonstrando que seu uso se associava a um aumento significativo de

eventos cardiovasculares (Juni et al., 2004).

Em relação às associações medicamentosas contendo AINE, além das críticas às associações em geral, alguns pontos particulares merecem ser discutidos. Nossas observações apontaram que as principais combinações utilizadas foram de produtos antiácidos e preparações para gripe e resfriado. No estudo de Menezes & Magalhães (2004) sobre valor terapêutico potencial e grau esperado de uso de medicamentos adquiridos em drogarias da região central de Belo Horizonte (MG), os analgésicos/antipiréticos e os antiácidos também figuraram como as associações medicamentosas mais frequentemente vendidas. Todos estes produtos têm seu uso questionado. No que se refere às preparações antiácidas, além do grande número de princípios ativos que apresentam, uma consideração importante diz respeito ao potencial de interação entre elas e muitos fármacos cujos processos farmacocinéticos de absorção e excreção podem ser alterados em decorrência do aumento do pH gástrico promovido pelos antiácidos (USP DI, 2001). No presente estudo, essa situação torna-se preocupante ao se observar que a grande maioria dos pacientes (70%), já fazia uso regular de algum outro medicamento, o que pode aumentar a possibilidade de ocorrência de algum efeito indesejável na terapêutica com os mesmos.

Outra questão interessante para discussão é a de que a combinação do AAS com o carbonato de sódio, o bicarbonato de sódio e o ácido cítrico é "justificada" por aumentar a velocidade de absorção do AAS, o que diminuiria a agressão local da mucosa gástrica. Ocorre que isto tem pouco ou nenhum significado clínico, uma vez que este aumento é mínimo e estudos não mostram diferenças entre o envolvimento das combinações contendo AAS, e deste último isolado, na ocorrência de reações adversas gastrintestinais (Hersh et al., 2000). Esse cenário mostra que é evidente a necessidade de revisão de todas as associações de analgésicos e antiinflamatórios não-esteróides comercializadas no Brasil, conforme já recomendado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). É urgente que se cumpra esta recomendação.

Na amostra estudada, a maioria dos AINE foi utilizada nas doses diárias baixa a intermediária, o que correspondeu a 85,1% do uso. Quanto ao uso de dose alta, este ocorreu, principalmente, de forma contínua e por período prolongado, o que é um agravante para o risco de lesões gastrintestinais.

No presente estudo, o principal motivo relatado para o uso de AINE foi a dor, representada pelas cefaléias, epigastralgias e lombalgias. Este fato é apontado em vários estudos, em que a dor e as doenças relacionadas à ela, são as razões mais comuns para o uso de analgésicos, podendo-se incluir aqui os antiinflamatórios não-esteróides, uma vez que entre os usuários, a escolha dos AINE como analgésicos é frequente (Hersh et al., 2000). Novamente, esse fato nos remete à discussão já apresentada sobre o uso de AINE no tratamento de algias, uso este inadequado em muitas das situações. No âmbito internacional, esta situação também foi observada por Cullen et al. (2000) no Reino Unido. Ao

avaliarem as principais indicações para as quais os AINE foram utilizados, observaram que somente 4,7% das prescrições foram para artrite reumatóide, ao passo que quase 60,0% destas ocorreram para condições e/ou queixas músculo-esqueléticas inespecíficas. Também no estudo de Pepe (1994), entre os principais diagnósticos que levaram à prescrição de AINE, ressaltaram-se as algias, sobretudo as lombalgias, em detrimento do baixo número de prescrições relacionadas às doenças reumáticas.

Esta situação de tratamento sintomático é ainda mais preocupante em relação às epigastralgias pois, de acordo com alguns autores, a inibição da síntese de prostaglandinas pelos AINE pode suprimir a dor e mascarar um quadro subjacente de úlcera, podendo resultar em hemorragias digestivas ou perfurações, eventos estes, em sua maioria, de ocorrência sem sinais prévios (Wolfe et al., 1999).

Outro fato que aqui se soma é que, entre os entrevistados do nosso estudo, mais de 70,0% relataram desconhecer quaisquer reações adversas relacionadas aos AINE e, entre os que demonstravam algum conhecimento sobre o assunto, se referiam somente a uma ou outra especialidade farmacêutica. Esta prevalência de desconhecimento sobre o risco de RAM foi muito próxima à de 75,0% encontrada em um inquérito sobre uso de AINE entre os americanos (Singh & Triadafilopoulos, 1999).

Por fim, a qualidade de consumo de AINE pode ser considerada inadequada, no que se refere ao uso de especialidades desaconselhadas como a fenilbutazona, ao uso de AINE para as epigastralgias, ao uso de associações medicamentosas questionáveis como as de preparações antiácidas e antigripais e ao uso desnecessário de especialidades dispendiosas em detrimento de especialidades seguras e mais acessíveis. Um agravante potencial dessa situação decorre da relação entre o uso de antiinflamatórios não-esteróides por tempo prolongado e o uso em dose alta, fato que merece uma maior exploração em futuros estudos.

É importante salientar que os achados do presente estudo dizem respeito ao cenário de um hospital universitário. Nesta perspectiva, é muito provável que a maioria dos pacientes entrevistados seja atendida em outros serviços ambulatoriais do próprio hospital, o que nos faz pensar, conseqüentemente, que as prescrições sejam de melhor qualidade e que exista melhor nível de informação sobre o uso de medicamentos do que em outras instituições de saúde. Tendo em vista os resultados encontrados, surge uma preocupação em relação ao uso destes medicamentos, bem como às conseqüências deste uso em outras localidades com realidades bem diferentes.

ABSTRACT

Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs by patients before undergoing to endoscopy in a Brazilian university hospital

The objective of this study was to describe the pattern of

use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) among patients referred for upper endoscopy at the Teaching Hospital of the Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil. This cross-sectional survey included 533 patients, aged 17 or older, whose endoscopies had been previously scheduled. A standardized questionnaire was used to collect the data, which related to the nonsteroidal anti-inflammatory drugs taken and the way in which they were used. Almost 34% of the interviewed subjects reported having taken NSAIDs during the month prior to the endoscopy. The NSAIDs used most were acetylsalicylic acid and diclofenac and their pattern of use was characterized, in the main, by sporadic use over a period of less than seven days. Among the NSAIDs taken for long periods of time (> 30 dias), a commonly observed pattern was high daily doses and more than one kind of drug. The general picture that emerged was of inappropriate use of these medicines among the studied patients, typically the use of non-recommended types of drug, inappropriate use of NSAIDs for certain conditions, use of questionable drug combinations and the unnecessary use of expensive drugs despite the availability of safer and cheaper alternatives. The results point to the need to carry out more research, to improve our understanding of this question in Brazil.

Keywords: pharmacoepidemiology; rational drug use; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; upper endoscopy.

REFERÊNCIAS

- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 138, de 29 de maio de 2003 (Versão Republicada - 06.01.2004). Dispõe sobre o enquadramento na categoria de venda de medicamentos. Disponível em URL: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php>. [17 out 2006].
- Béria JU, Victora CG, Barros FC, Teixeira AB, Lombardi C. Epidemiologia do consumo de medicamentos em crianças no centro urbano da região sul do Brasil. *Rev Saúde Pública* 1993; 27:95-104.
- Braga TBT, Pfaffenbach G, Weiss DPL, Barros MBA, Bergsten-Mendes G. Point prevalence of drug prescriptions for elderly and non-elderly inpatients in a teaching hospital. *Sao Paulo Med. J.* [periódico on-line] 2004; 122 (2). Disponível em URL: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31802004000200003&lng=en&nrm=iso [18 mai 2007].
- Cullen DJ, Seager JM, Holmes S, Doherty M, Wilson JV, Garrud P, Garner S, Maynard A, Logan RF, Hawkey CJ. Pharmacoepidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drug use in Nottingham general practices. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14:177-85.
- Dicionário de Especialidades Farmacêuticas, DEF 2000-2001. 29.ed. Rio de Janeiro: Publicações Científicas, 2000. 1052 p.
- Good postmarketing surveillance "vital" for new NSAID. *Pharm J* 1999; 262: 870.
- Herfindal ET, Gourley DR, editors. *Textbook of therapeutics: drug and disease management*. 7th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. 2185p.
- Hernández-Díaz S, García-Rodríguez LA. Epidemiologic assessment of the safety of conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 2001; 110:20S-7S.
- Hersh EV, Moore PA, Ross GL. Over-the-counter analgesics and antipyretics: a critical assessment. *Clin Ther* 2000; 22:500-48.
- Hogan DB, Campbell NR, Crutcher R, Jennett P, MacLeod N. Prescription of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for elderly people in Alberta. *Can Med Assoc J* 1994; 151:315-22.
- Huic M, Mucolic V, Vrhovac B, Francetic I, Bakran I, Giljanovic S. Adverse drug reactions resulting in hospital admission. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1994; 32:675-82.
- Insel PA. Fármacos analgésico-antipiréticos e antiinflamatórios e medicamentos usados no tratamento da gota. In: Hardman JG, Limbird LE, editors. *Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica*. 9.ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill; 1996. p. 450-80.
- Juni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004; 364:2021-9.
- Juntti-Patinen L, Neuvonen PJ. Drug-related deaths in a university central hospital. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58:479-82.
- Korolkovas A. *Dicionário terapêutico Guanabara 1999-2000*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999. 570p.
- La decepción de los coxibs. *Butll groc* 2005; 18:1.
- Laporte JR, Ibanez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf* 2004; 27:411-20.
- Machado-Alba JE, Moncada-Escobar JC. Adverse drug reactions in patients attending in emergency service. *Rev Salud Publica* (Bogota) 2006; 8:200-8.
- Menezes CA, Magalhães SMS. Qualidade terapêutica de medicamentos adquiridos em drogarias da região central de Belo Horizonte-MG. *Rev Ciênc Farm* 2004; 25:149-55.
- Micromedex Thomson Healthcare. Drug Information, v. 110, 2001. CD-Rom - disc B; C (Healthcare Series for Windows).
- Motola D, Vaccheri A, Silvani MC, Poluzzi E, Bottoni A, De Ponti F, Montanaro N. Pattern of NSAID use in the Italian general population: a questionnaire-based survey. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60:731-8.
- Mosegui GBG, Rozenfeld S, Veras RP, Vianna CMM. Avaliação da qualidade do uso de medicamentos em idosos. *Rev Saúde Pública* 1999; 33:437-44.

- Oliveira GSA. *Uso racional de medicamentos: indicadores em um estudo populacional* [Dissertação] São Paulo: Faculdade de Saúde Pública, USP; 1998.
- Parfitt K, editor. *Martindale: the complete drug reference*. 32th.ed. London: The Pharmaceutical Press; 1999. 1008p.
- Perini E, Magalhães SMS, Noronha V. Consumo de medicamentos no período de internação para o parto. *Rev Saúde Pública* 2005; 39:358-65.
- Pepe VLE. *Estudo sobre a prescrição de medicamentos em uma Unidade de Atenção Primária* [Dissertação]. Rio de Janeiro: Instituto de Medicina Social, UERJ; 1994.
- Pilotto A, Franceschi M, Leandro G, Di Mario F. NSAID and aspirin use by the elderly in general practice: effect on gastrointestinal symptoms and therapies. *Drugs Aging* 2003; 20:701-10.
- Porteous T, Bond C, Hannaford P, Sinclair H. How and why are non-prescription analgesics used in Scotland? *Fam Pract* 2005; 22:78-85.
- Ribeiro AQ. *Estudo epidemiológico do uso de antiinflamatórios não-esteróides por pacientes submetidos à endoscopia no Hospital das Clínicas da UFMG* [Dissertação]. Belo Horizonte: Faculdade de Farmácia, UFMG; 2002.
- Scheaffer RL, Mendenhall III W, Ott L. *Elementary survey sampling*. 5th ed. Belmont: Duxbury Press; 1996. 501p.
- Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID-induced GI complications. *J Rheumatol* 1999; 26:18-24.
- Úlcera gastroduodenal por antiinflamatorios no esteroides y su prevención. *Butll groc* 1997; 10:9-11.
- USP DI: *Drug information for the healthcare professional*. 21th.ed. Englewood: Micromedex; 2001. 3451 p.
- WHO. World Health Organization. Anatomical therapeutic chemical - *ATC classification index with defined daily doses - DDD's*. Oslo: WHO; 2000. 2v.
- Wilcox CM, Shalek KA, Cotsonis G. Striking prevalence of over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drug use in patients with upper gastrointestinal hemorrhage. *Arch Intern Med* 1994; 154:42-6.
- Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340:1888-98.