

**FÁRMACOS ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS MAIS DISPENSADOS
EM UMA FARMÁCIA COMERCIAL DO MUNICÍPIO DE ITAOCARA,
ESTADO DO RIO DE JANEIRO, BRASIL**

Afonso Ferreira da SILVA¹ & Denise Aparecida da SILVA¹

¹ Universidade Iguazu - UNIG, Campus V - Itaperuna, RJ.

* Autor para correspondência: dearasp@yahoo.com.br

RESUMO

Foi realizada uma pesquisa em uma drogaria localizada no município de Itaocara, estado do Rio de Janeiro no período de janeiro a junho de 2011. O objetivo da pesquisa foi verificar quais são os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) mais dispensados bem como as principais associações. Os resultados revelaram a dispensação total de 14.072 AINEs com maior dispensação no mês de junho com um total de 2.885 dispensações (20,50%), sendo o mês de fevereiro o de menor índice de dispensações, no total de 1.766 (12,55%). Um total de 6.359 formulações (45,19%) continha apenas um princípio ativo, enquanto que 7.713 formulações (54,81%) apresentavam dois ou mais princípios ativos associados. Dentre as formulações isoladas, as três mais dispensadas foram a dipirona com um total de 45,90% das vendas, seguida do ácido mefenâmico (20,96%) e do paracetamol (11,23%). Dentre as formulações associadas, 7.713 no total, as três mais dispensadas incluíram a dipirona + escopolamina (26,25%), seguida de dipirona + cafeína + mucato de isometrepteno (21,76%) e da dipirona + cafeína + orfenadrina (17,75%). O princípio ativo mais presente nas associações foi a cafeína seguida da dipirona e do paracetamol. De acordo com a metodologia utilizada é possível concluir que os AINEs constituem-se em fármacos com alta dispensação nas drogarias, sendo maior nos meses de maio e junho; a dipirona é o mais dispensado, principalmente na forma associada; seguida pelo ácido mefenâmico e pelo paracetamol. A automedicação é frequente em relação ao uso de tais medicamentos.

Palavras-chave: analgésicos, anti-inflamatórios não-esteroidais, anti-inflamatórios.

**NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS MORE DISPENSED
FROM A COMMERCIAL DRUGSTORE AT ITAOCARA, RIO DE
JANEIRO STATE, BRAZIL.**

ABSTRACT

A research was carried out in a commercial drugstore located in the municipality of Itaocara, State of Rio de Janeiro in the period of January to June 2011. The objective of the research was to determine what are the nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) more dispensed and the main associations. The results revealed a total of 14,072 NSAID dispensed with higher dispensation in June with a total of 2885 dispensations (20.50%), being February the month with the lowest rate of dispensations, the total of 1,766 (12.55%). A total of 6359 formulations (45.19%) contained only one active ingredient while 7713 formulations (54.81%) had two or more associated active ingredients. Among the individual formulations, the three most dispensed were dipyrone with a total of 45.90% of sales, then mefenamic acid (20.96%) and acetaminophen (11.23%). Among the associated formulations, 7713 in total, the three most dispensed included dipyrone + scopolamine (26.25%), followed by dipyrone + caffeine + isometrepteno mucate (21.76%) and dipyrone + caffeine + orphenadrine (17.75%). The active ingredient that was more present in associations was

caffeine, dipyrrone and paracetamol, respectively. According to the methodology used is concluded that NSAIDs are drugs with high dispensing in drugstores, being higher in the May and June months; dipyrrone is the most dispensed, mainly in the associated form, followed by mefenamic acid and the paracetamol. Self-medication is often related to the use of such drugs.

Keywords: analgesics, anti-inflammatory non-steroidal, anti-inflammatory drugs.

1 – Introdução

Os fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) e os opióides desempenham um importante papel no controle da dor atuando em estruturas periféricas e centrais. Para o controle da dor é importante a observação de fatores como a seleção de drogas e doses adequadas, a escolha da via de administração correta e o conhecimento dos efeitos adversos que determinado medicamento poderá causar (CHAVES; PIMENTA, 2003). Os analgésicos opióides têm sua atuação em receptores opióides, os quais encontram-se em várias regiões do Sistema Nervoso Central (SNC). Causam inibição da aferência da dor na medula espinhal e, simultaneamente, ativam as vias corticais descendentes inibitórias da dor, levando, assim, à analgesia (RANG et al., 2003; BASSANEZI; FILHO, 2006; MORAES et al., 2008; KATZUNG, 2010). No entanto, tal classe de fármacos atua também sobre outros tipos de receptores opióides que não estão relacionados à analgesia desencadeando, assim, efeitos indesejáveis graves tais como depressão respiratória, diminuição da motilidade no trato gastrointestinal, retenção urinária, náuseas, vômitos e dependência física e química (GUINSBURG, 1999; FINKEL et al., 2010).

A classe dos analgésicos não-opióides é representada pelos anti-inflamatórios não-esteroidais ou não hormonais (AINH) e hormonais (AIH), que levam a produção de analgesia através do bloqueio periférico da produção de prostaglandinas e, também de outras vias. Devido à baixa toxicidade, efeitos cardiovasculares e respiratórios raros, exceto em situações de envenenamento, os AINEs são as drogas mais frequentemente utilizadas para o tratamento da dor, em especial de intensidade moderada a grave (MIYAKE et al., 1998). Atuam em nível de nociceptores no local do surgimento da dor, promovem a inibição da ciclooxigenase (COX), bloqueando a conversão do ácido araquidônico em prostanoídes, representados pelas prostaglandinas e tromboxanos, envolvidos no processo inflamatório e na sensibilização dolorosa central e periférica (MIYAKE et al., 1998; BASSANEZI; FILHO, 2006; LOBO et al., 2007). Atualmente, subdividem-se em duas classes farmacológicas: os AINEs não seletivos para a COX-2 e os seletivos. A primeira classe é representada por diversos fármacos tais como os salicilatos, cujo protótipo é o ácido acetilsalicílico (AAS); derivados do para-aminofenol, que apresentam como principal representante o paracetamol; e outras classes químicas representadas pelo diclofenaco, naproxeno, piroxicam, sulindaco, indometacina e ibuprofeno (CARVALHO; LEMÔNICA, 1998; BRENOL et al., 2000; BRICKS; SILVA, 2005; BRUNTON et al., 2006). Os inibidores seletivos da COX-2 pertencem à classe dos chamados Coxibes, cujo principal representante é o celecoxibe (CARVALHO, 2007). O efeito anti-inflamatório dos AINEs ocorre pelo bloqueio da enzima endoperóxido-sintetase ou ciclooxigenase de ácidos graxos que é a primeira enzima envolvida na síntese de prostaglandinas. Existem duas formas de ciclooxigenases: a COX-1 (constitutiva, encontrada em tecidos normais, como no estômago) e a COX-2 (induzida em processos de inflamação). A COX realiza a conversão de ácido araquidônico nos intermediários instáveis PGG₂ e PGH₂. Então com a utilização dos fármacos seletivos pela COX-2 ou não seletivos, tem-se o bloqueio desse processo, diminuindo o quadro inflamatório. Porém, adicionalmente, os AINEs diminuem a sensibilidade dos vasos sanguíneos à bradicinina e à histamina, afetam a

produção de linfocinas pelos linfócitos T e reverterem a vasodilatação da inflamação (BRUNTON et al., 2006; MURI et al., 2009; KATZUNG, 2010; LIMA; FILHO, 2010).

Os AINEs que não apresentam seletividade pela COX-2 estão relacionados a efeitos indesejáveis no trato gastrointestinal (TGI) que variam de dispepsia a sangramentos do estômago e duodeno com desenvolvimento de doenças inflamatórias intestinais e danos teciduais (úlceras) no TGI, geralmente após um longo período de uso. Em nível renal os AINEs não seletivos podem levar a insuficiência renal aguda, devido à redução da síntese de prostaglandinas e seu uso pode levar também ao desenvolvimento de insuficiência hepática. Os AINEs inibidores seletivos da COX-2 apresentam como efeitos adversos, em usuários crônicos, os eventos cardiovasculares e tromboembólicos. Esses fármacos diminuem a produção de prostaglandina vascular, com isso ocorre um desequilíbrio de TXA₂ e PGI₂, o que justifica o aumento de problemas trombóticos e cardiovasculares. Também apresentam efeitos nefro e hepatotóxicos. Em 2004, dois representantes dos coxibes, o rofecoxibe e o valdecoxibe, foram retirados do mercado e a prescrição dos AINEs seletivos apresentou uma queda de 15% (CHAHADE et al., 2008; MONTEIRO et al., 2008). Suas indicações terapêuticas são variadas e incluem afecções reumáticas, casos de gota, indução do fechamento do canal arterial em recém nascidos (mais especificamente a indometacina), polipose intestinal familiar (sulindaco), bem como prevenção do desenvolvimento de câncer no cólon, mama e próstata nos seres humanos, de acordo com pesquisas mais recentes (KATZUNG, 2010). Estão entre os analgésicos mais utilizados por adultos e crianças, com ou sem prescrição médica, porém, existe uma falta de consciência generalizada sobre os riscos desses medicamentos (BRICKS, 1998). Considerando-se a venda frequente e o uso comum dos AINEs pela população em geral, tem-se a preocupação quanto ao seu uso indiscriminado. Sendo assim, o objetivo desta pesquisa foi avaliar quais são os analgésicos de ação periférica mais dispensados nas farmácias, associando-se uma avaliação de seus principais efeitos indesejáveis, bem como as principais associações entre AINEs nas mesmas formulações e o risco de seu uso na automedicação e de forma frequente.

2 – Metodologia

Foi realizada uma pesquisa de natureza quantitativa e qualitativa através da avaliação da dispensação de analgésicos de ação periférica em uma farmácia comercial, localizada no município de Itaocara, estado do Rio de Janeiro, durante o período de janeiro a junho de 2011. Previamente, foi obtida a autorização do proprietário do estabelecimento para a realização da pesquisa. Os dados avaliados incluíram a quantidade de fármacos classificados como analgésicos de ação periférica dispensados, suas classes e as principais associações entre AINEs nas mesmas formulações. Para a avaliação dos resultados foi utilizada a estatística descritiva.

3 - Resultados e Discussão

Durante o período estudado, o total de dispensação de drogas da classe dos AINEs foi equivalente a 14.072. Ao se avaliar o total de dispensação mensal, os resultados indicaram que houve maior dispensação de AINEs no mês de junho com um total de 2.885 dispensações, perfazendo 20,50% das vendas no primeiro semestre de 2011. O segundo mês com maior venda de AINEs foi em maio com 2.752 dispensações (19,56%), seguido do mês de março com 2.354 dispensações (16,73%), abril com 2.173 dispensações (15,44%), janeiro com 2.142 dispensações (15,22%), sendo o mês de fevereiro o de menor índice de dispensações, no total de 1.766 (12,55%).

No gráfico 1 podem ser melhor observadas as dispensações de AINEs ao longo dos primeiros seis meses do ano de 2011 no estabelecimento comercial estudado.

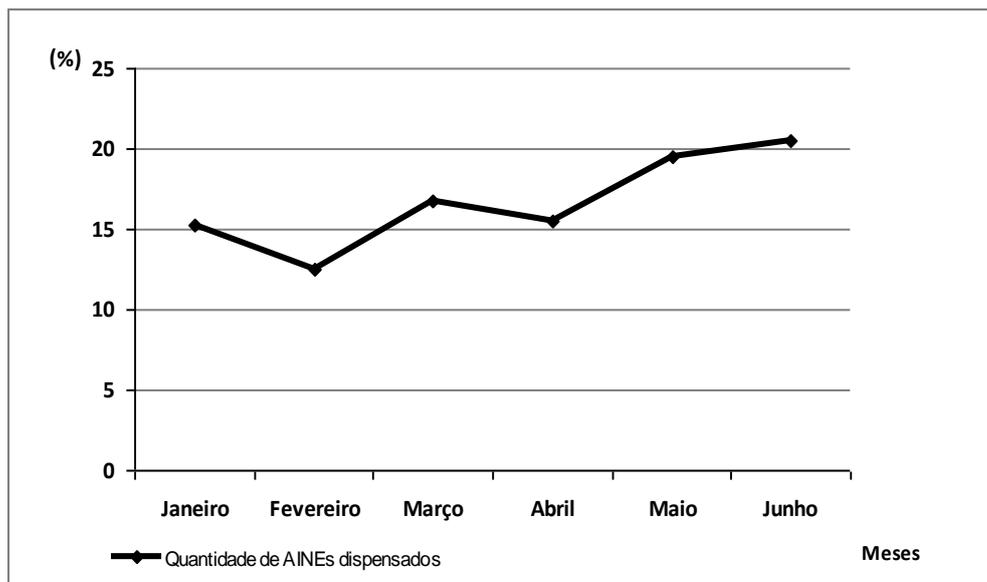


Gráfico 1. Dispensação mensal de fármacos da classe dos AINEs durante o primeiro semestre de 2011 em uma drogaria do município de Itaocara, estado do Rio de Janeiro.

Ao se avaliar as formulações dispensadas, pôde-se observar que um total de 6.359 formulações (45,19%) continha apenas um princípio ativo, enquanto que 7.713 formulações (54,81%) apresentavam dois ou mais princípios ativos associados, conforme gráfico 2.

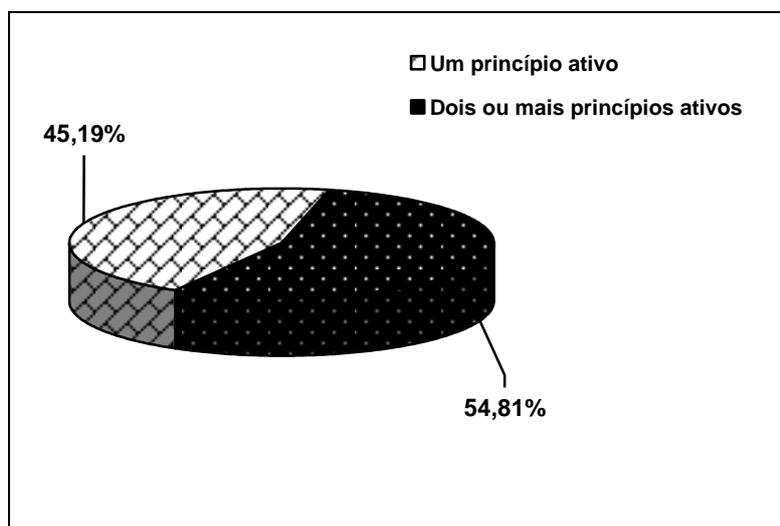


Gráfico 2. Total da dispensação de AINEs em formulações isoladas ou associadas durante o primeiro semestre de 2011 em uma drogaria do município de Itaocara, estado do Rio de Janeiro.

Considerando-se as formulações isoladas, foram verificadas as dispensações de 12 princípios ativos diferentes no total de 6.359 dispensações, sendo a dipirona a mais dispensada com um total de 2.919 (45,90%). A seguir, a maior dispensação foi do ácido mefenâmico com 1.333 dispensações (20,96%), do paracetamol com 714 (11,23%), diclofenaco com 572 (8,99%), AAS com 309 (4,86%), nimesulida com 232 (3,65%), ibuprofeno com 162 dispensações (2,55%) e meloxicam, naproxeno, aceclofenaco, cetoprofeno e piroxicam com 33 ou menos dispensações cada um (menos de 0,52%). No

gráfico 3 podem ser melhor observadas as dispensações das formulações contendo princípios ativos sem associações.

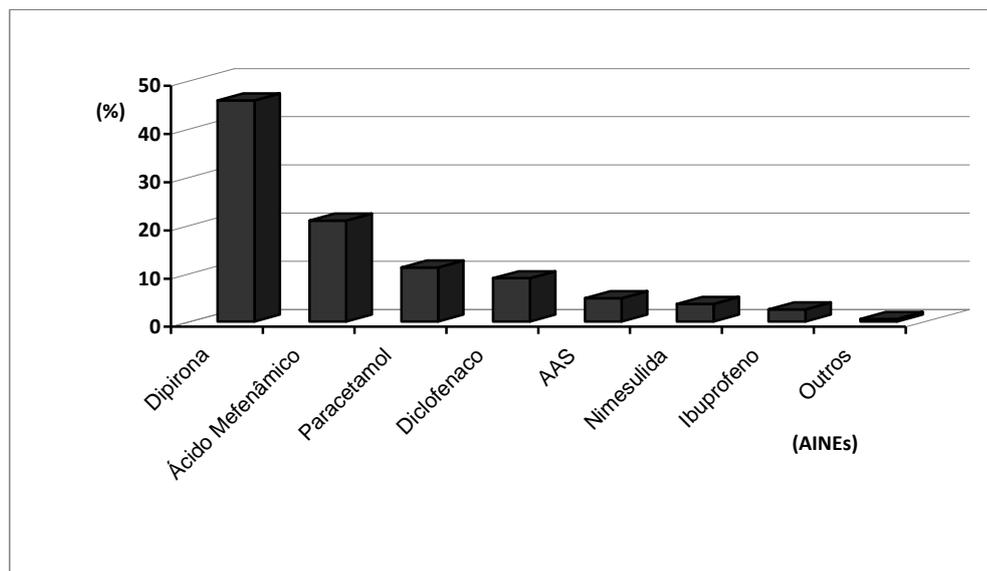


Gráfico 3. Fármacos da classe dos AINEs mais vendidos durante o primeiro semestre de 2011 em uma drogaria do município de Itaocara, estado do Rio de Janeiro.

Dentre as formulações associadas, 7.713 no total, as cinco mais dispensadas incluíram, em primeiro lugar a dipirona + escopolamina com um total de 2.025 dispensações (26,25%), seguida de dipirona + cafeína + mucato de isometrepteno com 1.678 dispensações (21,76%), da dipirona + cafeína + orfenadrina com 1.369 dispensações (17,75%), do paracetamol + carisoprodol + diclofenaco de sódio + cafeína com 885 dispensações (11,47%), paracetamol + cloridrato de fenilefrina + maleato de clorfeniramina com 610 dispensações (7,91%) e outras associações que somadas perfizeram 1.146 dispensações equivalentes a 14,86% das dispensações (Tabela 1).

O princípio ativo mais presente nas associações (no total de 25 formulações associadas diferentes) foi a cafeína que esteve presente em 13 associações (52% das formulações). Em seguida, a dipirona e o paracetamol foram os princípios ativos mais presentes nas formulações associadas, estando ambos os presentes em 10 formulações (40%).

Tabela 1. Principais formulações associadas dispensadas durante o primeiro semestre de 2011 em uma drogaria do município de Itaocara, estado do Rio de Janeiro.

Formulações associadas dispensadas	Número de dispensações
Dipirona ⁽¹⁾ + escopolamina ⁽²⁾	2.025 (26,25%)
Dipirona ⁽¹⁾ + cafeína ⁽³⁾ + mucato de isometrepteno	1.678 (21,76%)
Dipirona ⁽¹⁾ + cafeína ⁽³⁾ + orfenadrina ⁽⁴⁾	1.369 (17,75%)
Paracetamol + carisoprodol + diclofenaco ⁽⁵⁾ + cafeína ⁽³⁾	885 (11,47%)
Paracetamol + fenilefrina ⁽⁶⁾ + clorfeniramina ⁽⁷⁾	610 (7,91%)
Outras	1.146 (14,86%)

⁽¹⁾ sódica; ⁽²⁾ butilbrometo de; ⁽³⁾ anidra; ⁽⁴⁾ citrato de; ⁽⁵⁾ de sódio; ⁽⁶⁾ cloridrato de; ⁽⁷⁾ maleato de.

O AAS esteve presente em quatro associações (16%), cloridrato de fenilefrina, clorfeniramina e carisoprodol em três associações cada um (12%), butilbrometo de escopolamina, citrato de orfenadrina e mesilato de diidroergotamina em duas associações (8%) e os demais princípios ativos estiveram presentes em apenas uma formulação (Tabela 2).

Tabela 2. Princípios ativos mais presentes nas formulações associadas de AINEs dispensadas durante o primeiro semestre de 2011 em uma drogaria do município de Itaocara, estado do Rio de Janeiro.

Formulações associadas dispensadas	Número de formulações associadas
Cafeína anidra	13 (52%)
Dipirona sódica	10 (40%)
Paracetamol	10 (40%)
Ácido acetilsalicílico	04 (16%)
Cloridrato de fenilefrina	03 (12%)
Clorfeniramina	03 (12%)
Carisoprodol	03 (12%)
Butilbrometo de escopolamina	02 (8%)
Citrato de orfenadrina	02 (8%)
Mesilato de diidroergotamina	02 (8%)
Outros	01 (4%)

A dispensação total da dipirona, na forma isolada e em formulações associadas, foi equivalente a 8.437, sendo mais vendida em formulação associada com 5.518 dispensações, perfazendo 65,40% das dispensações contendo dipirona, sendo 2.919 (34,60%) na forma isolada (Gráfico 4). A cafeína foi o princípio ativo mais associado à dipirona estando presente em seis formulações diferentes (66,67%) de um total de nove formulações da droga com associações.

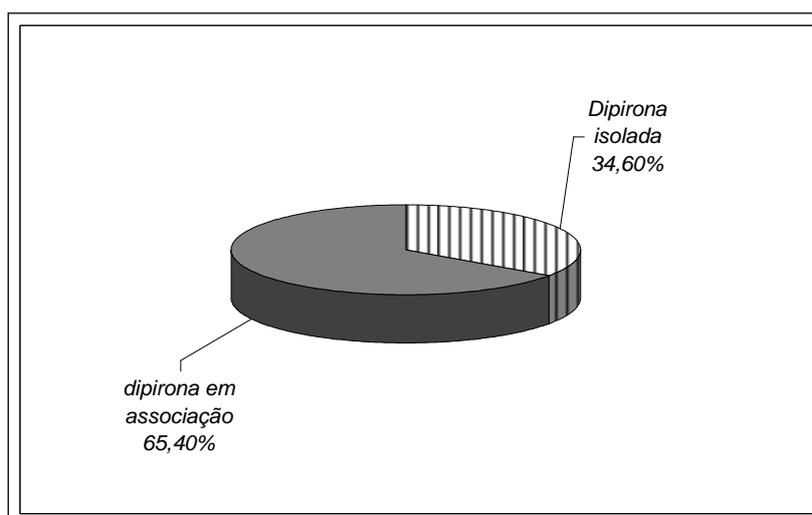


Gráfico 4. Comparação da dispensação de formulações contendo dipirona isolada ou em associação, durante o primeiro semestre de 2011, em uma drogaria do município de Itaocara, estado do Rio de Janeiro.

O paracetamol apresentou a dispensação total de 2.587 e também foi mais vendido em formulação associada, com um total de 1.873 dispensações, perfazendo 72,40% das dispensações contendo paracetamol, sendo 714 (27,60%) na forma isolada, conforme gráfico 5. O princípio ativo mais associado ao paracetamol e com maior dispensação foi a cafeína, presente em quatro formulações associadas, dentre o total de 10 formulações diferentes. O carisoprodol esteve presente em três formulações associadas com paracetamol e com um total de 901 dispensações.

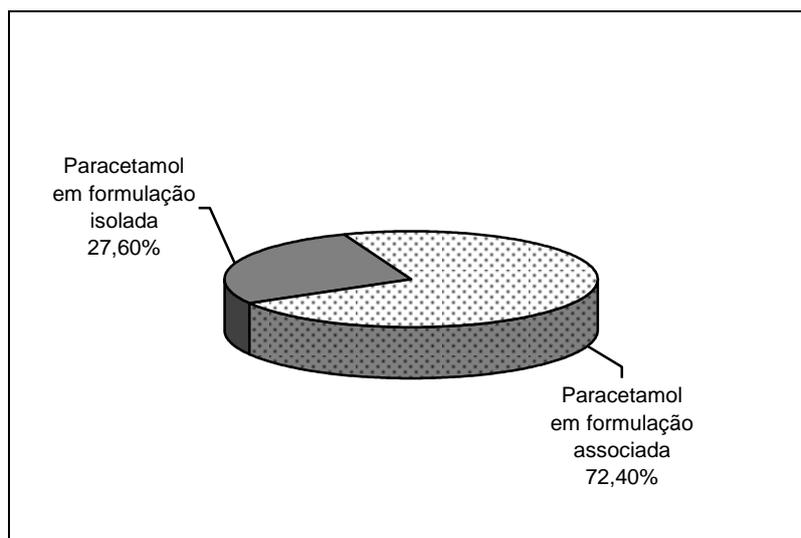


Gráfico 5. Comparação da dispensação de formulações contendo paracetamol isolado ou em associação, durante o primeiro semestre de 2011, em uma drogaria do município de Itaocara, estado do Rio de Janeiro.

O AAS apresentou no total a dispensação de 622 sendo mais dispensado em associações com 313 dispensações (50,32%) contra 309 (49,68%) na forma isolada (Gráfico 6). O princípio ativo mais associado ao AAS foi a cafeína, presente em três formulações dentre um total de quatro formulações diferentes contendo AAS com associações.

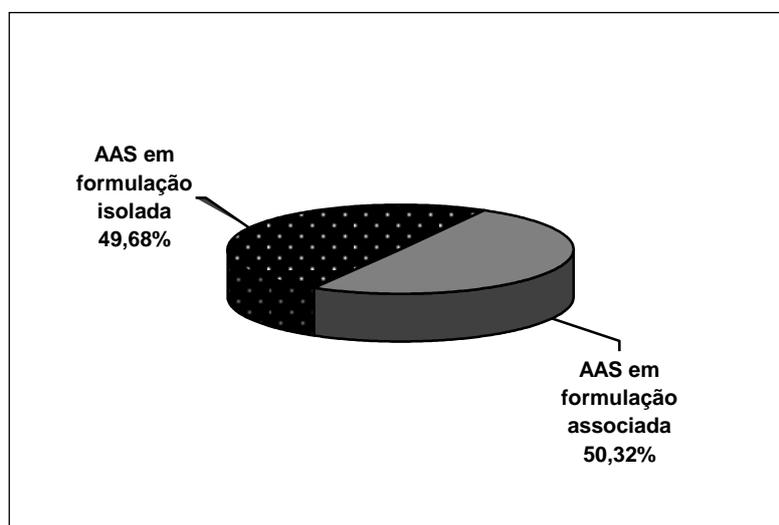


Gráfico 6. Comparação da dispensação de formulações contendo AAS isolado ou em associação, durante o primeiro semestre de 2011, em uma drogaria do município de Itaocara, estado do Rio de Janeiro.

O diclofenaco foi mais dispensado em uma associação com cafeína, carisoprodo e paracetamol, com 885 dispensações que representaram 60,74% das dispensações em relação à dispensação total do princípio ativo em questão (isolado ou em associação). Em forma isolada sua dispensação foi de 572 (39,26%) sendo que a maior dispensação foi do diclofenaco de potássio com 248 (17,02%) dispensações, seguido do diclofenaco de sódio com 231 (15,86%)

dispensações, diclofenaco dietilamônio com 68 (4,67%) dispensações, diclofenaco de resinato com 21 (1,44%) e o diclofenaco de colestiramina com quatro (0,28) dispensações, conforme tabela 3.

O cloridrato de fenilefrina sempre foi dispensado em associação, sendo o paracetamol o princípio ativo mais associado a ele, presente em duas dentre o total de três formulações. A clorfeniramina também foi dispensada somente em associação e a dipirona sódica foi o princípio ativo mais associado, presente em duas dentre o total de três formulações. O carisoprodol foi 100% dispensado em associação ao paracetamol.

O butilbrometo de escopolamina foi dispensado somente em associação, sendo 50% com dipirona e 50% com paracetamol. O citrato de orfenadrina foi 100% dispensado em associação a dipirona sódica e o mesilato de diidroergotamina foi somente dispensado em associação, estando sempre associado à cafeína.

Tabela 3. Total de vendas de diclofenaco com diferentes excipientes ou associações durante um período de seis meses, segundo levantamento realizado em uma drogaria do município de Itaocara, estado do Rio de Janeiro.

Substâncias	Dispensações
Diclofenaco de sódio + cafeína ⁽¹⁾ + paracetamol + carisoprodol	885 (60,74%)
Diclofenaco de Potássio	248 (17,02%)
Diclofenaco de Sódio	231 (15,86%)
Diclofenaco Dietilamônio	68 (4,67%)
Diclofenaco de Resinato	21 (1,44%)
Diclofenaco de Colestiramina	04 (0,27%)
Total	1.457(100%)

⁽¹⁾anidra

Os resultados indicam a dispensação variável de AINEs entre os meses de janeiro e abril, com aumento gradativo a partir de maio. É provável que tal resultado esteja relacionado com a variação climática, uma vez que é justamente a partir de maio que a temperatura ambiente apresenta decréscimo, o que favorece a ocorrência de doenças do trato respiratório, por exemplo, que demanda maior prescrição de medicamentos da classe estudada. No entanto, vale salientar que nos meses mais quentes e chuvosos, aqui no Brasil, várias regiões podem apresentar quadros de epidemia de dengue e, conseqüentemente, aumento na dispensação de AINEs, mais particularmente de dipirona e paracetamol, os dois medicamentos preconizados pelo Ministério da Saúde para o controle da temperatura corporal e dores provocadas na patologia em questão (BRASIL, 2002). No ano de 2011, de acordo com dados fornecidos pela Secretaria Municipal de Itaocara, houve maior número de casos de dengue no primeiro semestre em comparação ao mesmo período de 2010, sendo assim, ainda com maior número de casos, a dispensação foi superior no período de menos chuva e menores temperaturas, ou seja, período não favorável ao ciclo evolutivo e desenvolvimento do agente transmissor do vírus da dengue. No entanto, os resultados podem apresentar diferenças nos meses de janeiro a março de acordo com a prevalência da doença e, muito provavelmente, tal resultado seria observado caso os dados obtidos nesta pesquisa pudessem ser comparados aos obtidos no mesmo período em anos anteriores.

A dipirona foi o AINE com maior dispensação, estando tal resultado de acordo com um estudo realizado por Arrais et al. (1997) em que se constatou que a dipirona é o AINE mais dispensado nas farmácias e drogarias do Brasil sendo que, entre os principais motivos para o uso da droga foram relatados infecções respiratórias de vias aéreas superiores e os

quadros de cefaléia. Em uma pesquisa realizada por Castilho et. al (1999) observaram-se que a dipirona sódica foi a mais prescrita entre as drogas com finalidade analgésica por cirurgiões dentistas, em formulação isolada, enquanto que a sua associação com cloridrato de isometrepteno foi uma das menos dispensadas. Também um estudo realizado em uma clínica de uma instituição de ensino superior revelou que a dipirona foi o analgésico mais prescrito, representando 70,4% das prescrições (SEABRA; LOPES, 2010). Em uma avaliação do tratamento da cefaléia em uma unidade de emergência da cidade de Ribeirão Preto realizado por Bigal et al. (1999) a dipirona foi o fármaco de primeira escolha, perfazendo 41,8% das dispensações e sendo o fármaco também que apresentou os melhores resultados, principalmente quando a dipirona foi associada aos antieméticos (88,2%), ao diclofenaco (83,3%) e na forma isolada com 83,8% de melhoras.

Apesar dos riscos associados ao uso da dipirona, ela está entre os fármacos mais utilizados no Brasil sendo que esse fato pode ser explicado, de acordo com Wannamacher (2005), pelo seu alto potencial antipirético, sendo mais eficaz do que o paracetamol e o ibuprofeno. Outro fato que deve ser levado em consideração é que a dipirona no Brasil é um dos fármacos de mais fácil acesso pela população em geral, sendo vendido sem prescrição médica nas farmácias e estando disponível também em mercados, padarias e até mesmo bares. Hoje no Brasil a fiscalização da dispensação dos AINEs nesse tipo de comércio é mínima ou até mesmo inexistente. De acordo com o *Intercontinental Marketing Services Health Incorporated (IMS Health Incorporated)*, no ano de 2000 a dipirona foi o segundo medicamento mais vendido em associação com isometrepteno e cafeína. Na forma isolada ela apresentou-se como o terceiro fármaco mais vendido e outra associação presente entre os mais vendidos foi a dipirona sódica com prometazina e adifenina (SOBRAVIME, 2001). Embora a dipirona seja um fármaco muito utilizado no Brasil, ela não é considerada um medicamento essencial pela Organização Mundial de Saúde e seu uso foi suspenso em diversos países como EUA, Canadá e Inglaterra (BRICKS, 1998). As principais causas citadas que justificariam a proibição ou restrições ao uso da dipirona incluem quadros de anemia aplástica e agranulocitose. No entanto, existem resultados bastante controversos em relação às ocorrências destes efeitos, tanto por parte de diferentes estudos paralelos quanto referentes às informações do fabricante. De acordo com relatos da SOBRAVIME (2001) o fabricante de dipirona e alguns conselheiros científicos têm reiteradamente afirmado que o risco de desenvolver agranulocitose em razão do emprego de dipirona é tão baixo quanto 1:1.000.000. Por outro lado, segundo outros autores, este dado é enganoso e falso, pois os resultados apresentados pelo IAAAS (*International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study*), que constituem a referência dos fabricantes, dão como dimensão do denominador "uma semana de uso", enquanto a frequência de agranulocitose é usualmente dada como casos por ano. Assim, deve-se multiplicar a frequência de agranulocitose induzida por dipirona segundo a IAAAS (1:1.000.000) por 52 (semanas) a fim de obter a unidade correta (ano). O resultado final será equivalente a um caso de agranulocitose por 20.000 usuários de dipirona por ano (1:20.000), um valor realístico. Em 1985, o IAAAS documentou cerca de 100 casos de agranulocitose induzida por dipirona na República Federal da Alemanha e seu uso esteve próximo de 10 milhões de caixas prescritas para cerca de 3 milhões de pacientes no mesmo ano, o que resulta em um caso de agranulocitose em 30.000 usuários (1:30.000). Este valor está de acordo com os dados calculados provenientes da literatura internacional, realizados pelo *Federal Health Office* em 1982. Ambos os cálculos mostram que o risco de agranulocitose induzida pela dipirona é na verdade 50 vezes mais elevado que a magnitude do risco "semanal" de 1:1.000.000 descrito pelo IAAAS e amplamente propagada pelo produtor. Segundo, ainda, os dados da SOBRAVIME (2001), a dipirona apresenta um componente imunogênico muito alto e não só causa reações alérgicas na medula óssea, mas também o inteiro espectro das doenças imunogênicas graves incluindo nefrite intersticial, hepatite, alveolite e pneumonite tanto

quanto doenças cutâneas graves como a síndrome de *Stevens-Johnson* ou a de *Lyell*. A dipirona muitas vezes causa vasculite que clinicamente se apresenta como síndrome de choque com início agudo ou demorado. Dados provenientes do sistema hospitalar de vigilância de reações adversas medicamentosas do Brasil sugerem que as reações de choque do tipo vasculite induzidas pela dipirona ocorrem 10 vezes mais frequentemente que a agranulocitose. A mortalidade desta reação parece ser de 30% a 50% e tanto a reposição de volume quanto as medidas vasopressoras falham na elevação da pressão arterial em razão da destruição das células endoteliais vasculares pela vasculite de hipersensibilidade induzida pela dipirona. Esta dimensão dos riscos induzida pela droga não é publicada nem discutida por produtores ou usuários, ainda que esteja disponível a informação sobre os elevados riscos de se contrair muitas doenças imunogênicas em acréscimo à agranulocitose. Em 2001, foi aventada pela ANVISA a possibilidade de restrições ao uso da dipirona ou mesmo seu banimento do mercado brasileiro quando foi realizado, nos dias 03 e 04 de julho o Painel Internacional de Avaliação da Segurança da Dipirona. O encontro contou com a participação de Cientistas nacionais e estrangeiros, além de ouvintes representando diversas instituições, inclusive o Ministério Público. De acordo com o Relatório, a eficácia da dipirona como analgésico e antitérmico é inquestionável. Os participantes do Painel também concluíram que os riscos atribuídos à sua utilização na população brasileira são baixos e, segundo eles, dados científicos apontam que a ocorrência desses riscos não é suficiente para indicar uma alteração do *status* regulatório, referente à venda da dipirona sem prescrição médica. A droga está no mercado mundial há oitenta anos, sendo comercializada em mais de 100 países, entre eles Alemanha, Itália, França, Holanda, Finlândia, Espanha, Argentina e México. O Relatório elaborado durante o Painel contém o que de mais moderno e consistente existe na literatura científica correlata, em conjunto com as experiências científicas dos diversos participantes nacionais e estrangeiros (BRASIL, 2001).

Segundo a pesquisa o ácido mefenâmico foi o segundo AINE mais prescrito, porém tal resultado não é tão frequente em outros estudos, como exemplo, os dados da IMSHealth (2000), em que o ácido mefenâmico foi o sexto medicamento da classe mais vendido (SOBRAVIME, 2001).

O paracetamol de acordo com a pesquisa realizada foi o terceiro fármaco mais vendido e apesar das orientações por parte de vários profissionais quanto ao risco de hepatotoxicidade, de acordo com um estudo realizado por Wannmacher (2005) trata-se de um fármaco seguro se utilizado nas doses terapêuticas, sendo que os casos de hepatotoxicidade só ocorrem devido a uma superdosagem, consumo em associação ao álcool, idade avançada do paciente e outros. Para Wannmacher as descrições dos casos de hepatotoxicidade causada pelo paracetamol são muitas vezes incompletas e contraditórias. Vale salientar que a hepatotoxicidade do paracetamol está relacionada ao metabólito tóxico formado que em circunstâncias normais não promove seu efeito devido à rápida conjugação ao glutatión, porém, em caso de superdosagem ou metabolismo acelerado devido à indução do sistema microsomal hepático, podem ser formadas maiores concentrações deste metabólito sem que haja glutatión disponível para sua conjugação.

O diclofenaco segundo os resultados foi o quarto medicamento mais utilizado. No que se refere a tal droga, vale salientar as diferentes formulações quanto aos adjuvantes presentes como o potássio, sódio, dietilamônio, resinato e colestiramina. Todos apresentam o mesmo mecanismo de ação, no entanto o diclofenaco de potássio é mais indicado em pacientes hipertensos enquanto que o sódico apresenta contra-indicação nestes casos. O diclofenaco dietilamônio é de uso tópico, o resinato é disponibilizado em gotas orais e mais utilizado por crianças e o diclofenaco de colestiramina apresenta início de ação mais rápido, lembrando que a colestiramina pode interferir na absorção de alguns medicamentos orais, tais como digoxina e warfarina, fármacos cardiotônicos e anticoagulantes, respectivamente. Atualmente o

diclofenaco é o fármaco de primeira escolha para o tratamento de inflamações. Pessoas leigas quando sofrem alguma lesão muscular, inflamações na garganta e inflamação nas articulações tendem a utilizar o diclofenaco como fármaco de primeira escolha, sendo muito frequentemente utilizado como automedicação.

O AAS é muito utilizado como antipirético e antigripal e de acordo com uma pesquisa realizada por Arrais et al. (1997) foi o segundo AINE mais dispensado, enquanto nesta pesquisa ocupou a quinta posição em dispensação. Segundo Bricks (1998) o AAS é o AINE mais antigo ainda em uso, o que pode explicar seu amplo uso ainda nos dias atuais, pois já se tornou popular, com seus efeitos adversos bem conhecidos e estudos e, com certeza, também pela sua eficácia. No entanto, além da eficácia analgésica, antitérmica e anti-inflamatória comprovada de tal droga, também corresponde a um dos antiagregantes plaquetários mais utilizados em pacientes susceptíveis a doenças tromboembólicas, sendo assim, sua dispensação muitas das vezes refere-se a tal efeito, o qual está associado à inibição irreversível da COX-1 fisiológica, importante na produção de tromboxano que, por sua vez, estimula a agregação plaquetária.

O ibuprofeno ocupou a sexta colocação e, atualmente, é um fármaco com crescente utilização, pois apresenta efeitos analgésico e antipirético semelhantes ao da dipirona e do paracetamol. Nos EUA seu uso é permitido e pode ser adquirido até mesmo sem prescrição médica. Vários estudos sugerem que o ibuprofeno seja um dos AINEs mais seguros em relação a efeitos adversos, sendo considerado de escolha em crianças.

Os resultados indicam que os princípios ativos mais utilizados nas associações aos AINEs foram a cafeína, carisoprodol, orfenadrina, clorfeniramina, escopolamina e adifenina, estando estes principalmente associados a dipirona e ao paracetamol.

A cafeína é um eficaz analgésico adjuvante, sendo constantemente utilizada como estimulante. Ela é um forte inibidor da fosfodiesterase, que é uma enzima responsável pela inativação do AMPc, portanto, promove elevação nos níveis intracelulares de AMPc que, *in vitro*, funciona como mediador das atividades celulares, no relaxamento da camada muscular e inibição da liberação de histamina pelos mastócitos. A cafeína também provoca um aumento da permeabilidade ao cálcio no retículo sarcoplasmático e bloqueia competitivamente os receptores de adenosina. É aprovada pela FDA (*Food and Drug Administration*) na indicação para quadros de analgesia, pois sua eficácia na redução de uso de analgésicos foi comprovada (FILHO et al., 2006). De acordo com Varoli (2008), a cafeína isolada não possui qualquer atividade analgésica, porém quando utilizada em associação ao paracetamol, AAS, ibuprofeno e outros fármacos ela acentua o efeito destes sobre a dor. Estudos demonstraram que a cafeína reduziu o tempo de indução da analgesia do paracetamol, além de prolongar o efeito da droga. Assim, pode-se supor que a presença da cafeína nas associações pode trazer vantagens e, entre elas chama a atenção o fato de causar uma redução no uso dos analgésicos e, consequentemente com redução de seus efeitos indesejáveis dose-dependentes.

O citrato de orfenadrina é um relaxante muscular, uma droga anticolinérgica com atuação em nível central e, além disso, possui propriedades anti-histamínicas fracas. Sua principal indicação é no tratamento de contraturas musculares de origem traumática ou inflamatória associadas à dor. O mecanismo de ação da orfenadrina não é totalmente esclarecido, porém seu efeito anticolinérgico em nível central está relacionado ao relaxamento muscular periférico e, pode ter propriedades analgésicas potencializadas pela ação de outras drogas como o piroxicam (MENEZES et al., 2009).

O carisoprodol em 1959 foi aprovado pela FDA, tendo como principal indicação seu uso como coadjuvante no tratamento de dores musculoesqueléticas agudas. Apresenta um efeito antiespasmódico moderado e é levemente sedativo. Seu efeito ocorre pelo bloqueio da atividade interneuronal na formação reticular descendente e no cordão espinhal (VAROLI, 2008). A escopolamina é derivada de algumas espécies de solanácea com atividade

antimuscarínica causando efeito antiespasmódico, antiemético, antivertiginoso e com indicação também na pré-anestesia (KOROLKOVAS; FRANÇA, 2010).

Importante salientar que o conhecimento dos efeitos provocados pelos diferentes princípios ativos pode ser crucial no momento da prescrição visando a um melhor tratamento do paciente, uma vez que as propriedades de determinados medicamentos quando associados promovem melhor resposta e, muitas das vezes de forma mais específica, como ocorre, por exemplo, nas associações que apresentam um analgésico e um relaxante muscular.

As associações de analgésicos com vasoconstrictores e anti-histamínicos são as mais comuns em formulações denominadas antigripais, pois na verdade tais drogas apresentam componentes indicados na remissão da sintomatologia verificada nos quadros de gripe e/ou rinosinusites alérgicas (cujos sintomas podem se confundir com resfriados e gripes) como a congestão nasal, dor muscular, cefaléia, rinorréia, prurido nasal e febre.

4 – Conclusões

De acordo com a metodologia utilizada é possível concluir que os AINEs constituem-se em fármacos com alta dispensação nas drogarias, sendo maior nos meses de maio e junho; a dipirona é o mais dispensado, principalmente na forma associada; seguida pelo ácido mefenâmico e pelo paracetamol, respectivamente. Os fármacos mais vendidos estão em maior parte em associação a outros princípios ativos, como a cafeína, cloridrato de fenilefrina, clorfeniramina, carisoprodol e outros. As associações mais observadas são de dipirona sódica + escopolamina, dipirona + cafeína + mucato de isometrepteno e dipirona + cafeína + orfenadrina. Os AINEs são utilizados de maneira indiscriminada e sem orientação médica, sendo fármacos muito utilizados na automedicação. Sendo assim, considerando-se as informações referentes aos efeitos indesejáveis causados por tais drogas, é importante que os clientes sejam orientados quanto ao seu uso tanto pelo profissional prescritor quanto pelo farmacêutico.

5 - Bibliografia

ARRAIS, P. S.; COELHO, H. L. L.; BATISTA, M. C. D. S.; CARVALHO, M.L; RIGHI, R. E.; ARNAU, J. M. Perfil da automedicação no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, vol. 31, n. 1, 1997, p. 71-77.

BASSANEZI, B. S. B.; FILHO, A. G. O. Analgesia Pós-operatória. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 33, n. 2, 2006, p. 116-122.

BIGAL, E. B.; BORDINI, C. A.; SPECIALI, J. G. Tratamento da cefaléia em uma unidade de emergência da cidade de Ribeirão Preto. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 57, n. 3, 1999, p. 813-819.

BRASIL – MINISTÉRIO DA SAÚDE - ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Relatório sobre segurança da dipirona aponta "eficácia inquestionável"**. 2001. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/divulga/informes/dipirona.htm>>. Acesso em 20 de out. de 2011.

BRASIL – MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Dengue: aspectos epidemiológicos, diagnóstico e tratamento**. 2002, 10 p. Disponível em: <http://darwin.futuro.usp.br/site/doprofessor/cartilha_dengue.pdf> Acesso em 20 de out. de 2011.

BRENOL, J. C. T.; XAVIER, R. M.; MARASCA, J. Antiinflamatórios não hormonais convencionais. **Revista Brasileira de Medicina**, 57, Edição Especial, 2000. Disponível em <http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=326>. Acesso em 15 de maio de 2011.

BRICKS, L. F. Analgésicos, antitérmicos e anti-inflamatórios não hormonais: Toxicidade – Parte I. **Pediatria**, São Paulo, v. 20, n. 2, 1998, p. 126-136.

BRICKS, L. F.; SILVA, C. A. A. Recomendações para o uso de antiinflamatórios não hormonais em pediatria. **Pediatria**, v. 27, n. 2, 2005, p. 114-125.

BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. **Goodman & Gilman - As bases farmacológicas da Terapêutica**. MC Graw Hill, Rio de Janeiro, 11 ed., 2006, 1821 p.

CARVALHO, T. L. L. Efeito dos antiinflamatórios não-esteroidais convencionais e seletivos para COX-2 sobre o reparo ósseo. **Revista Acta Ortopédica Brasileira**, v. 15, n. 3, 2007, p. 166-168.

CARVALHO, W. A.; LEMÔNICA, L. Mecanismos Celulares e Moleculares da Dor Inflamatória. Modulação Periférica e Avanços Terapêuticos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 48, n. 2, 1998, p. 137-158.

CASTILHO, L. S.; PAIXÃO, H. H.; PERINI, E. Prescrição de medicamentos de uso sistêmico por cirurgiões-dentistas, clínicos gerais. **Revista de Saúde Pública**, v. 33, n. 3, 1999, p. 287-294.

CHAHADE, W. H.; GIORGI, R. D. N.; SZAJUBOK, J. C. M. Antiinflamatórios não hormonais. **Einstein**, 6 (Supl 1), 2008. Disponível em <http://apps.einstein.br/revista/arquivos/PDF/918Einstein%20Suplemento%20v6n1%20pS166-174.pdf>>. Acesso em 15 de maio de 2011.

CHAVES, L. D.; PIMENTA, C. A. M. Controle da dor pós-operatória: comparação entre métodos analgésicos. **Rev Latino-Am Enfermagem**, v. 11, n. 2, p. 215-9, 2003.

FILHO, R. J. G.; KORUKIAN, M.; SANTOS, F. P. E.; VIOLA, D. C. M.; PUERTAS, E. B. Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, comparativo entre associação de cafeína, carisoprodol, diclofenaco sódico e paracetamol e a ciclobenzaprina, para eficácia e segurança no tratamento de pacientes com lombalgia e lombociatalgia agudas. **Acta Ortopédica Brasileira**, v. 14, n. 1, 2006, p. 11-16.

FINKEL, R.; CUBEDDU, L. X.; CLARK, M. A. **Farmacologia Ilustrada**. Porto Alegre, Artmed, 4 ed., 568 p., 2010.

GUINSBURG, R. Avaliação e tratamento da dor no recém-nascido. **Jornal de Pediatria**, v. 75, n. 3, 1999, p. 149-160.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia Básica e Clínica**. Porto Alegre, AMGH Editora, 10 ed., 1060 p., 2010.

KOROLKOVAS, A.; FRANÇA, F. F. A. C. **Dicionário Terapêutico da Guanabara**. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 17 ed., 17 p., 2010.

LIMA, H.C.; FILHO, M. A. N. Antiinflamatórios não-esteróides e o uso indiscriminado: um estudo em drogarias no município de Pimenta Bueno-RO. **Uningá Review**, v. 3, n. 4, 2010, p. 13-20.

LOBO, C.; MARRA, V. N.; SILVA, R. M. G. Crises dolorosas na doença falciforme. **Revista Brasileira Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, n. 3, 2007, p. 247-258.

MENEZES, G. B.; REZENDE, R. M.; AMARAL, S. S.; CASTRO, C. H. B. C.; CARA, D. C. Estudo da eficácia da associação entre dexametasona, piroxicam, cianocobalamina e orfenadrina (Rheumafim) em modelos experimentais de inflamação em ratos. **Revista Odontologia clínico-científica**, v. 8, n. 4, 2009, p. 319-324.

MIYAKE, R. S.; REIS, A. G.; GRISI, S. Sedação e analgesia em crianças. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 44, n. 1, 1998, p. 56-64.

MONTEIRO, E. C. A.; TRINDADE, J. M. F.; DUARTE, A. L. B. P.; CHAHADE, W. H. Os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs). **Temas de Reumatologia Clínica**, v. 9, n. 2, 2008, p. 53-63.

MORAES, V. C.; BASSI, D. U.; BRANDÃO, D. F.; SECOLI, S.R. Perfil da Terapia analgésica utilizada na dor pós-operatória de Hemorroidectomia. **Ciência, Cuidado e Saúde**, v. 7, n. 4, 2008, p. 454-460.

MURI, E. M. F.; SPOSITO, M. M. M.; METSAVAHT, L. Antiinflamatórios não esteroidais e sua farmacologia local. **Acta Fisiátrica**, v. 16, n. 4, 2009, p. 186-190.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; MOORE, P.K. **Farmacologia**. Elsevier Editora Ltda, RJ, 5. ed., 904 p., 2003.

SEABRA, L. A.; LOPES, L. S. Implicações de medicamentos utilizados em pacientes portadores de doenças sistêmicas atendidos na clínica de uma instituição de ensino superior. **Revista FACID**, v. 6, n. 1, 2010, p. 32-45.

SOBRAVIME – Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos. **Temas em Discussão: dipirona. 2001**. Disponível em: <http://www.sobravime.org.br/disc_dipirona.html> Acesso em 20 de out. de 2011.

VAROLI, F.K. **Avaliação da utilização do diclofenaco sódico isolado ou associado ao carisoprodol, paracetamol e cafeína, como adjuvante no tratamento de disfunções temporomandibulares crônicas**. Tese (Doutorado em Reabilitação Oral) - Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/58/58131/tde-29102008-174442/>>. Acesso em 05 set. 2012.

WANMACHER, L. **Paracetamol versus dipirona. Como mensurar o risco?** 2005. Disponível em <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/novo_paracetamol.pdf>. Acesso em 12 de out. de 2011.