



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

AVALIAÇÃO FARMACOEPIDEMIOLÓGICA DE
ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO-ESTERÓIDES (AINE) EM HOSPITAL
GERAL DO INTERIOR DO RS

Siomara Regina Hahn

Porto Alegre
2006

Siomara Regina Hahn

**AVALIAÇÃO FARMACOEPIDEMIOLÓGICA DE
ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO-ESTERÓIDES (AINE) EM HOSPITAL
GERAL DO INTERIOR DO RS**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Programa de Pós Graduação em Medicina: Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Medicina: Ciências Médicas.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Leila Beltrami Moreira

Porto Alegre

2006

Agradecimentos

Ao Eduardo, Lucas e Artur, pelo apoio, carinho e compreensão.

A minha mãe Maria Teresa, pelo carinho e incentivo sempre.

À Leila, por oportunizar e contribuir em meu aperfeiçoamento com competência e dedicação.

A minha família pelo apoio em meus estudos e pela amizade constante.

À Carla Gonçalves, que faz ter sentido a palavra amizade.

Ao HCPF, por incentivar minha inserção no mestrado.

A UPF, pelo apoio financeiro.

A Cazuza e ao Jonathan, pelo carinho e dedicação no auxílio com a coleta dos dados.

Ao PPG em Medicina: Ciências Médicas, UFRGS, pela oportunidade em continuar minha formação.

Dedicatória

Aos meus filhos Lucas e Artur, com amor.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	7
1 REVISÃO DA LITERATURA	9
1.1 Reação inflamatória	9
1.2 Antiinflamatórios	13
1.2.1 Utilização de antiinflamatórios não-esteróides.....	14
1.3 Evidências de eficácia dos antiinflamatórios não-esteróides	15
1.4 Reações adversas aos antiinflamatórios não-esteróides.....	19
1.4.1 Fatores de risco para reações adversas aos antiinflamatórios não-esteróides	28
1.5 Potenciais interações medicamentosas com antiinflamatórios não-esteróides	30
1.6 Farmacoepidemiologia	31
1.7 Estudos de Utilização de Medicamentos (EUM) e Farmacovigilância	32
1.7 Justificativa	37
2 REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA	39
3 OBJETIVOS	48
3.1 Objetivo Geral	48
3.2 Objetivos Específicos.....	48
4 ARTIGOS	Erro! Indicador não definido.
4.1 Artigo em Inglês	49
4.2 Artigo em Português	67
ANEXOS	83
Anexo A: Protocolo de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa de UPF.....	84
Anexo B: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	85
Anexo C: Ficha de Coleta de Dados.....	87
Anexo D: Questionário Auto-Preenchido pelo Médico.....	91
Anexo E: Normas de Publicação - <i>European Journal of Clinical Pharmacology</i>	92

LISTA DE ABREVIATURAS

AAS	<i>Ácidoacetilsalicílico</i>
AINE	<i>Antiinflamatórios Não-Esteróides</i>
AR	Artrite Reumatóide
AVE	Acidente Vascular Encefálico
COX-1	Ciclooxigenase constitutiva
COX-2	Ciclooxigenase induzível
DRGE	Doença do Refluxo Gastroesofágico
EA	Eventos Adversos
EUM	Estudos de Utilização de Medicamentos
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
ISRS	Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina
LNH	Linfoma Não-Hodking
NNT	Número Necessário Tratar
OA	Osteoartrite
OMS	Organização Mundial da Saúde
RAM	Reação Adversa a Medicamentos
RC	Razão de Chances
RR	Risco Relativo

INTRODUÇÃO

Os antiinflamatórios não-esteróides (AINE) são fármacos que exercem ação sintomática, inespecífica, não interferindo na história natural das doenças inflamatórias e que possuem ação antiinflamatória, analgésica, antitérmica e antitrombótica. São habitualmente utilizados para uma ampla variedade de síndromes dolorosas, em que nem sempre há um processo inflamatório instalado e, muitas vezes, nos casos de trauma e infecções, em que a inflamação exerce importante papel na reparação tecidual ou na defesa do organismo.

Os AINE estão incluídos entre as classes de fármacos mais prescritas no mundo. Nos EUA, respondem por mais de 70 milhões de prescrições e mais de 30 bilhões de comprimidos de venda livre comercializados anualmente. No Brasil, no ano de 2000, o volume de vendas atingiu 606,25 milhões de reais.

A freqüência e o uso indiscriminado dessa classe de fármacos podem representar um sério problema de saúde pública. Os AINE acarretam eventos adversos importantes, mais freqüentemente relacionados a distúrbios gastrintestinais e sangüíneos, além de problemas renais, contribuindo com importante carga para o sistema de saúde. Portanto, a realização de estudos que permitam conhecer e acompanhar o uso desses fármacos na população pode fundamentar o desenvolvimento de adequadas estratégias de promoção do uso racional.

Nesse contexto, os Estudos de Utilização de Medicamentos (EUM) são ferramentas para quantificar e qualificar a utilização dos mesmos, tanto em unidade ambulatorial quanto hospitalar. Conforme definição da Organização Mundial da Saúde (OMS), EUM são aqueles que avaliam a “comercialização, distribuição, prescrição e uso de medicamentos em uma sociedade, com ênfase especial nas conseqüências médicas, sociais e econômicas resultantes”. No Brasil, vem crescendo o número de EUM, incluindo a avaliação de aspectos da qualidade da prescrição médica e perfil de utilização de medicamentos no ambiente hospitalar.

Nessa dissertação, revisam-se aspectos relacionados aos AINE como efeitos terapêuticos e desenvolvimento de reações adversas, bem como dados de utilização e prevalência de complicações ligadas ao seu uso. Finalmente, apresentam-se os resultados do estudo de utilização de AINE em um hospital de ensino de médio porte do sul do Brasil, que teve por objetivo avaliar as indicações mais freqüentes, o consumo em Dose Diária Definida (DDD) dos AINE, as reações adversas apresentadas pelos pacientes em uso de AINE na internação e possíveis fatores de risco para a ocorrência das mesmas.

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Reação inflamatória

Em praticamente todas as lesões produzidas no organismo humano, como traumas, isquemias, infecções, reações imunitárias entre outras, a reação inflamatória está presente. A inflamação pode ser definida como uma reação local dos tecidos à agressão¹, que ocorre de maneira complexa no tecido conjuntivo vascularizado, levando ao acúmulo de líquido e leucócitos nos tecidos extravasculares. Está diretamente ligada aos processos de reparação, destruindo ou amenizando o efeito do agente lesivo e acarretando uma série de eventos para cicatrizar e reconstituir o tecido danificado². A habilidade da resposta inflamatória é essencial para a sobrevivência no meio de patógenos, embora, em algumas situações, estas respostas sejam exageradas ou não tenham efeito aparente³. Os sinais e sintomas clássicos da inflamação são rubor, calor, edema, dor e limitação funcional⁴.

Histopatologicamente, ocorrem dois processos sucessivos: as fases aguda e crônica. A fase aguda, marcada pelo edema, é uma resposta imediata e precoce a um agente nocivo, levando de minutos até alguns dias². É caracterizada inicialmente por vasodilatação arteriolar e venular, com aumento da pressão hidrostática na microcirculação e fuga de líquido para o interstício. Ocorre, ainda, aumento da permeabilidade na microcirculação por contração celular do endotélio venular (fenestração) o que, por escape do conteúdo protéico, favorece a formação do exsudato inflamatório. Após essa etapa, nas 24 horas seguintes, ocorre quimiotaxia com migração de polimorfonucleares e acúmulo de macrófagos no sítio de lesão⁴.

A fase crônica sucede a inflamação aguda, começando de maneira insidiosa, levando à resposta de baixo grau, latente, ou ainda podendo ser assintomática. É originada por infecções persistentes por microorganismos, exposição prolongada a agentes tóxicos, endógenos ou exógenos, e auto-imunidade¹. Podendo durar semanas, meses e até anos, promove destruição tecidual, proliferação local de tecido conjuntivo, neoformação vascular e ativação de fibroblastos, induzindo à fibrose⁴.

O processo, em nível molecular, está relacionado com a desnaturação protéica determinada por enzimas oriundas da ação dos fagócitos sobre as membranas dos lisossomos. Essa alteração protéica acaba por ativar sistemas que sintetizam e liberam substâncias intermediárias de lesão, entre elas as prostaglandinas e os leucotrienos. Essas substâncias formam-se a partir do ácido araquidônico, oriundo de fosfolípídeos de membrana de células lesadas⁴. Os eicosanóides, metabólitos desse ácido, são sintetizados pela ação de duas classes principais de enzimas: cicloxigenases, que dão origem a prostaglandinas e tromboxanos, e lipoxigenases, que dão origem a leucotrienos e lipoxinas². Juntos, esses metabólitos contribuem para dilatação vascular e, assim, para formação do exsudato e do edema inflamatório⁵. O acúmulo de prostaglandinas, tromboxanos e outros mediadores químicos ocasiona “sensibilização periférica” de terminais nervosos, que se caracteriza por alteração no limiar de nociceptores, com conseqüentes hiperalgesia (sensibilidade exarcebada ao estímulo nóxico) e/ou alodinia (sensações não dolorosas sendo experimentadas como dor)⁶.

As cicloxigenases são enzimas que catalisam a síntese de endoperoxídeses cíclicas do ácido araquidônico para formar as prostaglandinas. Existem dois tipos de cicloxigenase (COX), a COX-1 e a COX-2. A primeira é a forma constitutiva, encontrada na maioria dos tecidos e células normais. A COX-2 é a forma induzida e aparece nos locais de inflamação, em resposta ao estímulo de citocinas e mediadores inflamatórios. Entretanto, a COX-2 também é expressa constitutivamente em certas áreas do rim e do cérebro³. Atualmente, cogita-se a existência de uma terceira isoforma de cicloxigenase,

denominada de COX-3. Esta, ao contrário das anteriores, não produziria prostanóides pró-inflamatórios, mas substâncias antiinflamatórias⁷, o que poderia explicar os períodos de remissão encontrados em doenças inflamatórias crônicas, como a artrite⁶.

A diversidade de receptores específicos e de mecanismos reguladores expressa-se na variedade fisiológica de atuação das prostaglandinas como: inflamação, ovulação, parturição, coagulação, metabolismo ósseo, cicatrização, função renal, tônus vascular e respostas imunes. Essa amplitude de ação das prostaglandinas na fisiologia humana quando inibida pode gerar situações como as observadas em eventos adversos aos fármacos antiinflamatórios⁶.

Na mucosa gástrica, as prostaglandinas diminuem a síntese de ácido gástrico, estimulam a produção de glutathione que remove superóxidos, promove a geração de uma barreira protetora de muco e bicarbonato e o fluxo adequado de sangue para as células da mucosa gástrica. Nos rins, as prostaglandinas modulam o fluxo de plasma intra-renal e o balanço eletrolítico⁸.

Embora a inflamação constitua reação fisiopatológica de defesa e reparação, quando fora de controle, autoperpetua-se, cronifica-se e acarreta lesão tecidual indesejada e desnecessária. Situações clínicas ou patológicas que desencadeiam reação inflamatória inespecífica, gerando dor e desconforto, requerem administração de fármacos antiinflamatórios como adjuvantes terapêuticos. Os fármacos são utilizados no sentido de modular o desenvolvimento da reação inflamatória, procurando mantê-la em níveis compatíveis com a boa evolução clínica⁹.

A dor, de origem inflamatória ou não, pode incapacitar física e emocionalmente o indivíduo. Conforme estatísticas americanas, acredita-se que a dor determine incapacidade total ou parcial em aproximadamente 50 milhões de pessoas¹⁰. Dentre as causas mais comuns de dor, encontram-se as doenças reumáticas, que estão entre as mais antigas doenças conhecidas¹¹.

Desordens músculo-esqueléticas são as causas mais comuns de dor intensa a longo prazo. Provocam inaptidão física em centena de milhares de pessoas no mundo¹², acarretando pesada carga para os indivíduos, os sistemas de saúde e os sistemas de assistência social, com predomínio de custos indiretos¹³. Osteoartrite (OA) atinge 1,3 a 1,75 milhões de pessoas em Inglaterra e País de Gales¹⁴. É a doença que prevalece entre as que envolvem as articulações¹¹, incapacitando em torno de 10% das pessoas com mais de 60 anos de idade no mundo, comprometendo a qualidade de vida de mais de 20 milhões de americanos e gerando custos para a economia dos Estados Unidos de 60 milhões de dólares/ano¹⁵. As estimativas apontam essa enfermidade, que afeta 9,6% dos homens e 18% das mulheres, como a quarta causa de incapacidade no ano de 2020¹³. Artrite reumatóide (AR) atinge 0,3% a 1,0% da população mundial¹³, cerca de 3,1 milhões de pessoas na Austrália¹⁶ e 0,25 a 0,5 milhões de pessoas em Inglaterra e País de Gales¹⁴. Na França, 6 milhões de novos diagnósticos dessas enfermidades são firmados a cada ano¹⁴.

Doenças articulares correspondem a mais da metade de todas as condições crônicas em pessoas com 60 anos ou mais¹², e dor na coluna é a segunda causa principal de licença médica¹⁷.

Para o adequado manejo da dor, empregam-se medidas específicas ou sintomáticas, medicamentosas e não-medicamentosas. O tratamento deve estar condicionado ao diagnóstico e ao comportamento do paciente em relação à dor¹⁸.

Fármacos antiinflamatórios são indicados quando o desconforto oriundo da dor e do edema e a limitação funcional forem maiores que os benefícios fisiológicos da reação inflamatória. Em outras condições em que a dor isolada é preponderante sobre outros sintomas, analgésicos opióides e não-opióides devem ser a primeira escolha⁴.

1.2 Antiinflamatórios

Os agentes antiinflamatórios estão divididos em três grupos: antiinflamatórios de longa ação (compostos do ouro, penicilamina, sulfasalazina, entre outros), antiinflamatórios esteróides (glicocorticóides) e antiinflamatórios não-esteróides (AINE)⁴.

Os AINE estão entre as classes de fármacos mais prescritas no mundo e seu uso tem crescido¹⁹ entre os idosos que os utilizam, muitas vezes, de forma indiscriminada²⁰. Estima-se que ocorram mundialmente 73 milhões de prescrições anuais dessa classe de fármacos. No ano 1995, foram responsáveis pela comercialização de 2,2 bilhões de dólares²¹. Nos EUA, respondem por mais de 70 milhões de prescrições e mais de 30 bilhões de comprimidos de venda livre comercializados anualmente²². Os americanos consomem diariamente 80 milhões de comprimidos de ácido acetilsalicílico, com uma estimativa de consumo em torno de 45.000 toneladas/ano²³. Incluindo a ácido acetilsalicílico, acredita-se que 1 em cada 7 pessoas use AINE nos EUA diariamente²⁴. Em 1999, mais que 18,5 milhões de cursos de AINE foram prescritos em Inglaterra e País de Gales²⁵ para condições músculo-esqueléticas como artrite reumatóide, osteoartrite e dor na coluna. Em levantamento realizado na Espanha, verificou-se que o consumo de AINE aumenta a cada ano²⁶. Em 1999, foram vendidos naquele país mais de 31 milhões de embalagens de AINE, excluindo-se o ácido acetilsalicílico (AAS)²⁷. Na Austrália, entre 1990 e 1994, foi realizado um estudo para avaliar o padrão de uso de AINE, que mostrou elevado consumo em comparação a outros países. Porém, nos últimos anos, o consumo tem decaído notadamente²⁸.

No Brasil, no ano 2000, o volume de vendas de antiinflamatórios atingiu 606,25 milhões de reais²⁹. Em julho de 2004, totalizavam 782 milhões de reais nos últimos 12 meses³⁰. A prevalência de uso anual na Finlândia, em 2000, era de 18,8%³¹. Em estudo realizado pela OMS na América Latina sobre automedicação, 5,6% dos medicamentos procurados sem receita pela população eram antiinflamatórios/antireumáticos³². Estudos

no Brasil sobre a utilização de medicamentos citam os AINE entre as classes de fármacos mais utilizados³³.

1.2.1 Utilização de antiinflamatórios não-esteróides

Os antiinflamatórios não-esteróides são medicamentos sintomáticos, inespecíficos, que não interferem na história natural da doença³⁴. Possuem ação antiinflamatória, antitérmica, analgésica e antitrombótica^{3,6,8,,34,35,36,37,38}. Sua ação antiinflamatória decorre da inibição de síntese de prostaglandinas, efetuada mediante a inativação das cicloxigenases constitutiva (COX-1) e induzível (COX-2). A primeira é responsável pelos efeitos fisiológicos das prostaglandinas em sítios gástricos e renais, e o seu bloqueio é, pelo menos em parte, responsável pelos efeitos adversos dos AINE, como toxicidade renal e gastrintestinal.

A procura pelo alívio da dor e da inflamação remonta à pré-história, quando o extrato da casca do salgueiro era utilizado para esses objetivos. O primeiro ensaio clínico sobre o uso dessa substância foi publicado em 1876. O médico escocês Thomas MacLagan, depois de auto-administrar dois gramas de salicina, tratou pacientes em crise reumática com essa substância, obtendo completa remissão da febre e da inflamação das articulações³⁹.

A hidrólise da salicina produz álcool salicílico, que pode ser convertido em ácido salicílico. A ácido acetilsalicílico foi introduzido na medicina em 1899 por Dreser, depois que Hoffman, um químico da empresa Bayer, o preparou, baseado em um trabalho anterior de Gerhardt de 1853⁴⁰.

Após a descoberta dos usos terapêuticos do ácido acetilsalicílico, muitos outros fármacos antiinflamatórios foram lançados. Atualmente, há disponível no mercado mais de 100 diferentes agentes, além dos que estão em desenvolvimento⁴¹ para elaborar novos AINE que possuam melhor tolerância e sejam mais eficazes.

Habitualmente, usa-se AINE para uma ampla variedade de síndromes dolorosas, em que nem sempre há um processo inflamatório instalado²⁷. Seu uso é difundido para situações como as oriundas de entorses, fraturas, bursites e, ainda, nos casos de traumas e infecções em que a inflamação exerce, respectivamente, importante papel na reparação tecidual e na defesa do organismo³⁴. Nessas situações, o uso de outros analgésicos alternativos poderia suprimir a dor⁴².

Motola e colaboradores⁴³, com questionário aplicado a uma população de 3.250 pessoas na Itália (respondentes 2.738), identificaram que 65% delas haviam utilizado um fármaco na última semana, sendo em 35% dos casos AINE. Dentre os usuários de AINE, 20% foram pessoas com idade igual ou superior a 65 anos e 18% eram usuários crônicos (usavam diariamente ou freqüentemente, por mais de seis meses). O uso por mulheres foi maior tanto para uso crônico como eventual. As justificativas para o uso foram principalmente dor de cabeça, queixas osteoarticulares inespecíficas e osteoartrite. Os fármacos mais utilizados foram nimesulida e AAS.

1.3 Evidências de eficácia dos antiinflamatórios não-esteróides

As indicações principais de uso dos AINE estão relacionadas às doenças músculo-esqueléticas, tendo benefício definido em artrite reumatóide e dismenorréia primária e benefício provável em condições dolorosas agudas e crônicas³⁴. Porém, acredita-se que menos de 10% dos AINE usados na comunidade sejam para essas doenças⁴⁴.

A utilização de AINE para manejo da dor pós-operatória necessita avaliação de benefício/risco. Helin-Salmivaara e colaboradores³¹, em estudo realizado na Finlândia, com amostra de 500.000 usuários de AINE cadastrados no banco de dados nacional de prescrições daquele país, sugerem que, caso houvesse uma análise regular da dor do paciente e de outras alternativas de tratamento, poderia ser reduzida a exposição ao

tratamento prolongado com AINE, bem como aos eventos adversos gastrintestinais decorrentes dos mesmos.

Hyllested e colaboradores⁴⁵, realizaram revisão de ensaios clínicos randomizados duplo-cegos comparando paracetamol (mínimo de 1.000 mg) e AINE, no manejo de dor pós-operatória de exodontia de terceiro molar. AINE foi mais eficaz que paracetamol para dor cirúrgica dentária nesse estudo. Porém, paracetamol é recomendado como fármaco de escolha em pacientes de alto risco, em virtude de apresentar menor efeito gastrintestinal.

Em estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, realizado por Wilder- Smith e colaboradores⁴⁶ foi comparado o uso de 100 mg de tramadol e 75 mg de diclofenaco por via intramuscular, em combinação ou sozinhos, em 120 pacientes que realizaram cesareana eletiva. A combinação de tramadol e diclofenaco parenteral resultou em melhora da analgesia, quando comparada com monoterapia, sem aumento dos efeitos adversos.

Para verificar os benefícios e desvantagens entre AINE e opióides no manejo de cólica renal aguda, Holdgtade e Pollock⁴⁷ revisaram 20 ensaios clínicos randomizados com 1.613 participantes. Os resultados demonstraram que, em pacientes recebendo AINE, o risco relativo (RR) de requerer analgesia foi de 0,75 (IC 95% 0,61-0,93). Também necessitaram de menos analgesia adicional em curto prazo e apresentaram menos vômitos (RR 0,35; IC 95% 0,23 - 0,53) do que os em uso do opióide meperidina.

Em revisões sistemáticas sobre síndromes músculo-esqueléticas agudas, poucos ensaios clínicos grandes e cegados têm sido desenhados para comparar AINE com paracetamol. O uso de AINE não demonstrou ser mais eficaz que paracetamol no tratamento da dor advinda de síndromes músculo-esqueléticas agudas³⁸.

Para estimar a eficácia analgésica de AINE, incluindo inibidores seletivos da COX-2, em pacientes com OA de joelho, Bjordal e colaboradores⁴⁸ realizaram revisão sistemá-

tica e metanálise de ensaios clínicos randomizados, controlados por placebo. Foram incluídos 23 estudos, com 10.850 pacientes, com média de idade de 62,5 anos. Destes, 7.807 pacientes receberam doses adequadas de AINE e 3.038 receberam placebo. Os autores concluíram que AINE podem reduzir a curto prazo a dor da osteoartrite de joelho, levemente mais que placebo, mas análises atuais não apóiam o uso a longo prazo de AINE para essa condição. Eccles e colaboradores⁴⁹ sugerem ser o paracetamol mais custo-efetivo para o manejo de dor no joelho, por apresentar custo inferior, menor toxicidade gastrointestinal e similar proporção de pacientes que abandonam o tratamento, quando comparado ao AINE. Meloxicam, um AINE seletivo, foi considerado um fármaco seguro e efetivo, quando comparado com placebo e diclofenaco para OA, em um ensaio clínico controlado por placebo com 774 pacientes⁵⁰.

Cem pacientes com processo doloroso de ombro foram acompanhados por 4 semanas, após o tratamento com injeções de triancinolona e naproxeno, sendo que triancinolona demonstrou analgesia superior ao naproxeno ($P=0,04$) nessa situação⁵¹.

Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados³⁸ não têm encontrado diferenças importantes nos efeitos entre diferentes AINE ou doses, mas têm encontrado diferenças na toxicidade relatada com aumento de doses e, possivelmente, para o tipo do AINE. Comparando-se o alívio da dor em 6 horas com diferentes classes de agentes antiinflamatórios, os coxibs demonstraram que são pelo menos tão eficazes quanto os demais AINE⁵². Em estudo realizado com 8.076 pacientes com AR, rofecoxib (50 mg diariamente) e naproxeno (500mg duas vezes ao dia) tiveram eficácia similar⁵³. Resultado semelhante foi encontrado quando comparado celecoxib (400 mg, duas vezes ao dia) com ibuprofeno (800 mg, três vezes ao dia) e diclofenaco (75 mg, duas vezes ao dia), em um estudo com 8.059 pacientes⁵⁴.

Recentemente, o *Third Canadian Consensus Conference*⁵⁵ incluiu em suas recomendações as formulações tópicas de antiinflamatórios não-esteroidais como possivelmente benéficas. Em revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados³⁸,

AINE tópicos demonstraram ser eficazes quando comparados com placebo, em condições de dor aguda, sendo necessário tratar (NNT) cinco pacientes para um ser beneficiado e, em condições de dor crônica, três pacientes. Porém, AINE tópicos não têm sido comparados em ensaios clínicos de alta qualidade com as formas orais de AINE ou paracetamol⁵⁶.

Metanálise de 14 estudos observacionais⁵⁷, publicados entre 1988-2003 (caso-controle e coorte), teve como objetivo avaliar o efeito do uso de antiinflamatórios não-esteróides no risco de câncer de pulmão. Sugere que AINE possa ser quimioprotetor contra câncer de pulmão. Porém, esses resultados apresentam limitações devido à presença de fatores de confusão. Também foi observada significativa redução em polipose duodenal depois de seis meses de tratamento com celecoxib, 400 mg duas vezes ao dia, comparado com placebo, em estudo randomizado, duplo-cego⁵⁸.

A prescrição de AINE é comum em mulheres grávidas, apesar de seu uso não ser recomendado em gestantes³⁴. A maioria dos AINE é classificada, conforme a *Food and Drug Administration* (FDA - 2002), como classe C em relação ao risco para o feto, devendo seu uso ser judicioso, levando em conta a relação entre benefícios e riscos potenciais. Devem ser interrompidos com 32 semanas de gestação e AINE incluídos na classificação D não devem ser utilizados no terceiro trimestre de gravidez pois podem causar constrição do ducto arterioso fetal e hipertensão arterial pulmonar⁵⁹. Em estudos dinamarqueses, no período de 1991 a 1998, os autores concluíram que o uso de AINE durante a gravidez não está associado com o aumento do risco de eventos adversos no nascimento (anormalidade congênita, baixo peso ao nascer ou pré-termo), porém pode aumentar o risco de abortamento⁶⁰. AINE não-seletivos também não foram teratogênicos em outro estudo⁶¹.

Ácido acetilsalicílico em doses de 75-100 mg/dia, não está associado a teratogenicidade, sendo empregado como agente antiagregante plaquetário. Porém,

alguns autores recomendam suspender seu uso uma a duas semanas antes do parto, com o objetivo de reduzir a possibilidade de sangramento uterino⁵⁹.

1.4 Reações adversas aos antiinflamatórios não-esteróides

As reações adversas a medicamentos (RAM), conforme definição do *Uppsalla Monitoring Center* (OMS), são respostas nocivas e não desejadas a fármaco, as quais ocorrem com doses normalmente usadas em humanos para profilaxia, diagnóstico ou terapia de doenças ou para modificação de funções fisiológicas. Fazem parte dos Eventos Adversos (EA) definidos como quaisquer ocorrências durante o tratamento com produtos farmacêuticos, mesmo sem relação causal definida⁶².

AINE estão relacionados com mais de 25% de todos os relatos de reações adversas a medicamentos⁶³. A frequência e o uso indiscriminado de AINE representam sério problema de saúde pública. Podem provocar reações adversas importantes, mais frequentemente relacionadas a distúrbios gastrintestinais e sangüíneos, além de problemas renais⁶⁴. Os eventos adversos podem acarretar em aumento da morbidade aos pacientes e dos custos ao sistema de saúde⁶⁵. Na Espanha, estima-se que a mortalidade entre os pacientes hospitalizados por hemorragia digestiva induzida por AINE esteja entre 5% e 10%⁶⁶ e que, no Reino Unido os eventos adversos a AINE levem a 10.000 admissões hospitalares e 2.000 mortes, anualmente¹⁷. Nos Estados Unidos, pode chegar a 41.000 hospitalizações por ano, com 3.300 mortes associadas ao uso dessa classe de fármacos entre idosos⁶⁷.

Segundo alguns autores, 15 a 40% dos pacientes usuários de AINE sofrem de dispepsia^{67,68}. A frequência de episódios adversos gastrintestinais é de 23,7% (IC 95% 12,0 -35,5) e originam consultas médicas em 72,5% das vezes²⁷.

Clinard e colaboradores⁶⁹ avaliaram 54.583 relatos espontâneos de reação adversa a fármacos, registrados em banco de dados do serviço de farmacovigilância da França. Ocorreram 2.270 relatos de injúria hepática, 994 de insuficiência renal aguda, 194 de

hemorragia gastrointestinal e 525 de angioedema. O uso concomitante de dois ou mais AINE foi associado a excesso de risco de eventos adversos, como insuficiência hepática, insuficiência renal aguda e hemorragia gastrointestinal.

Estudo realizado no Hospital de Clínicas em Porto Alegre⁷⁰ revelou que antiinflamatórios e anti-reumáticos estavam relacionados a reações adversas em pele, mucosas e sistema renal. Ainda no mesmo hospital, estudo desenvolvido por Dallagnol⁷¹ encontrou 36 suspeitas (29,3%) de RAM em pacientes que buscavam atendimento na emergência do HCPA. Destas, três casos foram relacionados ao uso de AAS utilizado como antitrombótico.

Estudo observacional prospectivo⁷², com 18.820 pacientes, com idade superior a 16 anos, foi desenhado para averiguar, por meio das admissões em hospital durante seis meses, as reações adversas a fármacos. Os fármacos mais comumente envolvidos nas causas dessas admissões incluíram ácido acetilsalicílico em baixa dose, diuréticos, varfarina e AINE. A reação adversa mais comum apresentada com esses fármacos foi hemorragia gastrointestinal.

Dados do Centro de Intoxicações no Brasil⁷³ revelam que os AINE tradicionais aumentam em 3,5% o risco de sangramento gastrointestinal, podendo resultar em anemia crônica e morte.

Diversos estudos^{19,20,36,74,75} têm mostrado associação entre sangramento digestivo e uso prévio de AINE, presente em cerca de um terço desses pacientes. Hernandez-Dias⁷⁶ realizou revisão sistemática sobre eventos adversos gastrointestinais com o uso de AINE, incluindo estudos de caso-controle e coorte, publicados entre 1990 -1999. O uso sistemático de AINE associou-se à incidência quatro vezes maior de problemas gastrointestinais sérios.

Em revisão sistemática⁷⁷ de estudos epidemiológicos que avaliaram a relação entre o uso de fármacos e a admissão em hospital por hemorragia digestiva ou perfuração,

ibuprofeno mostrou baixo risco de complicações gastrintestinais sérias, provavelmente relacionado às baixas doses empregadas na prática clínica. Em altas doses, ibuprofeno foi associado com um risco similar a outros AINE.

Metanálise⁷⁸ de estudos publicados entre 1983 e 2003, revela que tratamento com baixas doses de ácido acetilsalicílico aumenta significativamente as úlceras hemorrágicas, com razão de chances (RC) de 1,77 ($P=0,04$). Já em outro estudo⁷⁹, o risco de úlcera péptica hemorrágica foi fortemente associado ao uso de AINE de qualquer tipo, menos ácido acetilsalicílico, nos três meses anteriores à internação hospitalar (RC=4,5 IC 95% 3,6 – 5,6), em pacientes com idade superior ou igual a 60 anos. A RC para úlcera péptica hemorrágica foi mais baixa para ibuprofeno (RC=2,0 IC 95% 1,4 - 2,8) e diclofenaco (RC=4,2 IC 95% 2,6 - 6,8), intermediária para indometacina (RC=11,3 IC 95% 6,3 - 20,3), naproxeno (RC=9,1 IC 95% 5,5 – 15,1) e piroxicam (RC=13,7 IC 95% 7,1 – 26,3), sendo que a azapropazona e o cetoprofeno apresentaram riscos mais elevados (RC=31,5 IC 95% 10,3 – 96,9 e RC=23,7 IC 95% 7,6 – 74,2 respectivamente). O risco de úlcera péptica hemorrágica aumenta com o aumento da dose: doses baixas RC=2,5 (IC 95% 1,7 – 3,8), intermediárias RC=4,5 (IC 95% 3,3 – 6,0) e altas doses RC=8,6 (IC 95% 5,8 – 12,6), para todos os fármacos combinados.

Metanálise de 24 ensaios clínicos randomizados, com aproximadamente 66.000 pacientes, foi realizada por Derryl e Loke⁸⁰, para avaliar a incidência de hemorragia gastrintestinal associada com o uso de ácido acetilsalicílico a longo prazo e para determinar os efeitos da redução de dose e de diferentes formulações na incidência desta. Hemorragia gastrintestinal ocorreu em 2,74% dos pacientes usando ácido acetilsalicílico e em 1,42% usando placebo (RC=1,68; IC 95% 1,51-1,88 $P =0,0001$). O número de pacientes a serem tratados por 28 meses para ocorrer um dano foi de 106. Em doses abaixo de 163mg/dia hemorragia gastrintestinal ocorreu em 2,3% dos pacientes que usaram ácido acetilsalicílico (RC=1,59 ; IC 95% 1,40 – 1,1) e em 1,45% dos que usaram placebo.

Steen e colaboradores⁷⁴ realizaram um estudo para verificar a incidência de úlceras com manifestação clínica e suas complicações em pacientes com AR e de alto risco para gastropatia por AINE, durante um período no qual a profilaxia foi recomendada. A incidência de úlceras e de complicações foi relativamente baixa e pode estar relacionada com a estratégia dos autores em prescrever agentes profiláticos para esses pacientes.

Em estudo de coorte retrospectivo⁸¹, realizado para quantificar os efeitos específicos de AINE nas taxas de hospitalização por hemorragia digestiva entre pessoas de idade avançada, a exposição a AINE aumentou a taxa de eventos gastrintestinais relacionados com hospitalização em homens (RR=2,64; IC 95% 1,17 – 5,99) e mulheres (RR=3,23; IC 95% 1,85 – 5,65). A taxa de hospitalização para homens e mulheres usando sulindaco, naproxeno ou indometacina foi mais elevada que em não-usuários. O risco de hospitalização relacionada a eventos gastrintestinais foi maior entre mulheres expostas ao diflunisal (RR=6,08; IC 95% 2,27 – 16,26) ou oxaprozina (RR=6,03; IC 95% 2,29 – 14,58). Em avaliação realizada na unidade de hemorragia digestiva de hospital de Lima, no Peru⁸², a prevalência de úlcera sangrante com o uso de AINE foi de 37,64%. O piroxicam e o ibuprofeno foram os AINE que freqüentemente se associaram com hemorragia digestiva alta por úlcera complicada.

Em estudo dinamarquês⁸³, para avaliar o risco de hemorragia gastrintestinal alta entre usuários de ibuprofeno e paracetamol, pacientes com hemorragia gastrintestinal alta e antecedentes de prescrição de ibuprofeno apresentaram taxa mais elevada de casos fatais, de cirurgia e mais longa permanência no hospital que os pacientes com prescrição de paracetamol.

Serebruaný e colaboradores⁸⁴ avaliaram o risco de hemorragia alta com diferentes doses de ácido acetilsalicílico em 31 ensaios clínicos, com 192.036 pacientes. Baixas doses de AAS (<100mg) foram associadas com baixo risco. Doses moderadas (100 a 200 mg) causaram um relativo aumento da taxa de eventos hemorrágicos gastrintestinais, totais e de Acidente Vascular Encefálico (AVE). Esses achados devem ser conside-

rados quando forem usadas combinações de antiagregantes plaquetários, terapia anticoagulante ou ambos com AAS, especialmente em doses diárias > que 100 mg.

Garcia Rodrigues e colaboradores⁸⁵ realizaram estudo de casos e controles, a partir da base de dados com 780.463 pessoas da população atendida pelo serviço de saúde de Friuli-Venezia Giulia, Itália. Foram identificados 1.505 casos incidentes de pacientes hospitalizados por hemorragia gastrointestinal alta e/ou perfuração e selecionados aleatoriamente 20.000 controles. A razão de chances ajustada de hemorragia do trato gastrointestinal e/ ou perfuração em usuários de AINE comparados com não-usuários, foi de 4,4 (IC 95% 3,7 - 5,3) e aumentou com altas doses desses fármacos. Cetorolaco apresentou o risco mais elevado (RR=24,7; IC 95% 9,6 - 63,5), sendo que foi cinco vezes mais gastrotóxico que todos os outros AINE (RR=5,5; IC 95% 2,1 - 14,4). O excessivo risco do cetorolaco foi observado tanto na administração da forma farmacêutica oral quanto intramuscular.

Holvét e colaboradores⁸⁶ realizaram estudo de caso-controle com 161 pacientes de cinco hospitais da região de Antwerp, Bélgica, avaliando a relação entre uso de fármacos e hemorragia gastrointestinal oriunda de lesões erosivas (erosões gástricas, úlceras gástricas ou duodenais). Encontraram risco significativo de hemorragia digestiva entre os usuários de AINE (RC=7,4; IC 95% 3,7 -14,7 $P < 0,001$) em relação aos não usuários.

Estudo de coorte⁸⁷ foi realizado na Geórgia para determinar a incidência de doença de refluxo gastroesofágico (DRGE). O risco absoluto de desenvolver DRGE sem consumo prévio de AINE foi de 0,38 e, para aqueles que haviam consumido um ou mais AINE entre o período de 1996 -1997, foi de 0,80. O estudo sugere que AINE estão associados com DRGE, principalmente em mulheres, usuários de álcool e fumo, pacientes com asma, hérnia de hiato e obesidade. Em pacientes internados na clínica de gastroenterologia de um hospital no Peru⁸⁸, o consumo de AINE associou-se positivamente com DRGE (RC=19,36; IC 95% 2,65 - 396,73).

Kato e colaboradores⁸⁹ realizaram um estudo caso-controle (376 casos e 463 controles) para avaliar se a exposição a AINE e fármacos analgésicos não-opioides estão associados com o risco de linfoma não-Hodgkin (LNH). O risco de LNH aumentou com a frequência do uso de AINE e analgésicos não-opioides ($P=0,008$). Mulheres que usaram qualquer um desses medicamentos por mais de 10 anos tiveram RC de 1,9 (IC 95% 1,01-3,57), comparadas com aquelas que usaram menos que uma vez no mês. O risco associado com o uso prolongado foi mais pronunciado para ibuprofeno, intermediário para ácido acetilsalicílico e menor para paracetamol.

Revisão sistemática de 25 ensaios clínicos randomizados japoneses⁹⁰, incluindo 4.725 pacientes em tratamento para OA e usuários de AINE, mostrou incidência de qualquer evento adverso a esses fármacos de 14,3% (IC 95% 13,3%-15,3%) e de eventos adversos gastrintestinais de 10,4% (IC 95% 9,4%-11,4%). A incidência cumulativa de sintomas gastrintestinais altos, como dor abdominal, náusea e vômito, foi de 10,9%. Apesar de haver uma variada incidência de eventos adversos entre os AINE usados, foi explícito o aumento de risco de sintomas gastrintestinais.

Metanálise⁹¹ ensaios clínicos randomizados e duplo-cegos foi realizada para avaliar o risco de eventos adversos da morfina em pacientes tratados com AINE. Foram incluídos 22 e 2.307 pacientes. Quando ocorreu a administração de AINE e morfina comparado com morfina e placebo, AINE diminuiu significativamente náusea e vômito pós-operatórios (30%), somente náusea (12%), somente vômito (32%) e sedação (29%). Prurido, retenção urinária e depressão respiratória não foram significativamente diminuídos por AINE nessas situações.

O consumo de AINE e o aparecimento de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) é um problema de saúde pública pouco conhecido. Em estudo de casos e controles⁹², o uso de outros AINE na semana anterior à internação, que não ácido acetilsalicílico em baixas doses, por indivíduos idosos suscetíveis, associou-se com risco duas vezes maior

de admissão hospitalar por ICC (RC=2,1; IC 95% 1,2 - 3,3), sendo que o risco em pacientes que já apresentavam ICC foi maior (RC=10,5; IC 95% 2,5 - 44,9).

A busca por agentes antiinflamatórios que resultem em menor incidência de eventos gastrintestinais tem incentivado a indústria farmacêutica na pesquisa de novos fármacos. No entanto, os mesmos também estão relacionados a sérios eventos adversos sobre o sistema cardiovascular. Kean e Buchanan,⁹³ referem que, apesar da expectativa de diminuição dos efeitos gastrintestinais com o uso de inibidores da COX-2 em pacientes acometidos de desordens músculo-esqueléticas, esses fármacos apresentaram outros efeitos indesejáveis como a retenção de fluidos, edema, hipertensão e, principalmente problemas cardiovasculares.

No estudo VIGOR⁵³, realizado com 8.076 pacientes portadores de artrite reumatóide, ocorreram 2,1 eventos adversos gastrintestinais por 100 pacientes/ano com rofecoxib, comparado com 4,5 por 100 pacientes/ano com naproxeno (RR=0,5; IC 95% 0,3 - 0,6 $P<0.001$). Outro ensaio clínico randomizado duplo-cego, com 8.059 pacientes (CLASS)⁵⁴, comparando celecoxib com ibuprofeno e diclofenaco, demonstrou diminuição de eventos gastrintestinais com o uso de inibidor seletivo da COX-2. Porém, estes resultados têm sido contestados por vários autores, salientando erros nas interpretações apresentadas nos estudos, sendo que, no primeiro, a presença de eventos adversos graves como processos trombóticos, mortalidade e suspensão do tratamento por hipertensão arterial sistêmica, foi maior em pacientes em uso de rofecoxib, quando comparado com naproxeno, conforme revisão realizada pelo FDA⁹⁴.

Referente a esses estudos, publicação do editorial do Instituto Catalã de Saúde⁹⁵ em 2005 refere que os eventos adversos do rofecoxib seriam piores do que catástrofes mundiais, pois teriam ocasionado, somente nos Estados Unidos, entre 88.000 e 146.000 infartos do miocárdio.

Dentro dessa perspectiva, vários estudos com o objetivo de demonstrar os efeitos benéficos dos inibidores da COX-2 sobre os AINE não-seletivos têm trazido resultados

preocupantes em relação à incidência de eventos cardiovasculares e acidente vascular cerebral. Exemplificando esses achados, podemos citar o ensaio APPROVe (*Adenomatous Polyp Prevention On Vioxx*)⁹⁶, cujo objetivo foi avaliar a prevenção de recorrência de pólipos retais. Neste estudo, a incidência de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral foi de 15/1.000 pacientes/ano *versus* 7,8/1.000 pacientes/ano, quando comparado o uso diário de 25 mg de rofecoxib com placebo, respectivamente.

Outros estudos, como o APC (*Adenoma Prevention with Celecoxib*)⁹⁷, que tinha por objetivo avaliar a prevenção de pólipos colorretais com altas doses de celecoxib *versus* placebo, precisaram ser interrompidos devido ao aparecimento de infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral em usuários de celecoxib. Em um ensaio clínico com pacientes que apresentavam Alzheimer⁹⁵, os resultados apontaram para uma incidência 3,6 vezes maior de eventos cardiovasculares graves nos pacientes usuários de COX-2, quando comparados a placebo.

Depois da introdução de inibidores da COX-2, foi realizado no Canadá um estudo ecológico⁹⁸ para avaliar as mudanças no uso de AINE e a hospitalização por hemorragia gastrointestinal alta, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca, em indivíduos idosos. A prevalência de uso de AINE na população idosa de Ontário, Canadá, aumentou de 14,0%, antes da introdução dos COX-2, para 19,8% ($P < 0,01$), até o final do estudo, representando crescimento em mais de 90.000 indivíduos usando AINE, anualmente. A taxa de hospitalização por hemorragia gastrointestinal alta aumentou depois da introdução dos COX-2 (15,4 para 17,0 /10.000 pessoas idosas), porém, nesse estudo, as taxas de hospitalizações por infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca ficaram dentro das projeções estimadas.

A preocupação com eventos adversos advindos do uso de AINE é procedente. Porém, deve-se observar a validade dos estudos realizados, quando comparados os benefícios e riscos dessa classe de fármacos. Diepp e colaboradores⁹⁹ realizaram estudo comparativo dos benefícios e riscos do uso de AINE em pacientes com OA e alertam que

muitos estudos têm número relativamente baixo de pacientes avaliados e por breve período de tempo, com idade avançada e conhecida toxicidade aos AINE. E, ainda, pacientes com risco de problemas renais e gastrintestinais são geralmente excluídos dos estudos, o que pode comprometer a validade externa dos mesmos.

Com o objetivo de estimar os custos diretos de eventos gastrintestinais relacionados aos AINE na população de idosos, Raheme e colaboradores³⁷ realizaram estudo envolvendo dados de 12.082 novos usuários de AINE. Foi encontrado aumento adicional de 1 dólar canadense por dia para o tratamento de eventos gastrintestinais oriundos do uso desses medicamentos, incluindo os testes de diagnóstico e uso de fármacos gastroprotetores.

Em estudo com 288 pacientes usuários de AINE atendidos em clínica ambulatorial na Califórnia¹⁰⁰, os em uso de AINE apresentaram relatos de eventos gastrintestinais superiores, quando comparados a não-usuários, requerendo mais visitas médicas ($P<0,001$) e custos adicionais de aproximadamente 678 dólares para o manejo desses eventos ($P=0,03$).

Para avaliar os custos para a sociedade com o tratamento para manejo de eventos gastrintestinais oriundos da utilização de AINE, Chevat e colaboradores¹⁰¹ realizaram um estudo em 11 países da Europa, onde o cálculo do custo total por evento variou de 51 a 772 dólares para desconforto gastrintestinal, de 108 a 1.100 para anemia, de 145 a 1.200 para úlcera e de 1.923 a 5.473 dólares para eventos gastrintestinais que requereram hospitalização. Vale salientar que esses custos diferem significativamente por países, como resultado da variação em recursos consumidos e políticas de tarifa de preços. Na Espanha especificamente, os custos relacionados ao tratamento de pacientes internados por hemorragia digestiva em 2 hospitais terciários, durante o ano de 1998, e seguindo tratamento com AINE, representaram a quantia de 71 mil pesetas para ambos os hospitais, com um custo por paciente de 434.407 pesetas³⁵. Estes dados refletem o

elevado consumo de AINE neste cenário clínico e significativa carga para o sistema nacional de saúde.

1.4.1 Fatores de risco para reações adversas aos antiinflamatórios não-esteróides

O principal fator limitante para o uso de AINE é a sua toxicidade gastrointestinal. Fatores de risco para o aparecimento de eventos gastrointestinais em usuários de AINE são idade superior a 60 anos, uso concomitante de anticoagulantes ou de corticosteróides, doses elevadas ou uso concomitante de mais de um AINE, AR incapacitante, enfermidades sistêmicas complicadas e uso simultâneo de álcool e fumo^{15,102,103}. Não há consenso em relação à duração de exposição aos AINE. Alguns estudos sugerem que o risco é maior no primeiro mês de uso de AINE, enquanto outros afirmam que esse risco aumenta com o passar do tempo³⁵.

McGettigan e colaboradores¹⁰⁴ realizaram pesquisa nas bases de dados *Medline* e *The Cochrane* para avaliar a magnitude da toxicidade renal e cardíaca associada ao uso de AINE. Fatores que aumentam o risco incluem idade avançada, preexistência de insuficiência renal e o uso de AINE com meia vida longa.

O número de fármacos usados concomitantemente aos AINE aumenta o risco de hemorragia gastrointestinal. Helin-Salmivaara e colaboradores¹⁰⁵ estudaram a prescrição de AINE com corticosteróides, agentes anticoagulantes orais ou inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), assim como com o uso de gastroprotetores entre usuários contínuos e não-contínuos de AINE, na Finlândia. A prescrição de AINE com qualquer outro fármaco com risco potencial de hemorragia gastrointestinal foi cinco vezes (RC=5,2; IC 95% 4,7 - 5,9) mais comum entre usuários contínuos de AINE que em usuários não contínuos e a RC para hemorragia gastrointestinal com a prescrição de corticóides orais e AINE foi de 8,0 (IC 95% 6,6 – 9,6). Dos pacientes usando AINE continuamente com corticóides orais, 73,3% tinham AR. Excluindo pacientes com AR, a RC permaneceu elevada (RC=4,5; IC 95% 3,3 – 6,1), o mesmo ocorrendo para ISRS (RC=3,7; IC

95% 3,1– 4,4). Fármacos gastroprotetores foram prescritos para 6,8% dos usuários contínuos de AINE somente e para 20,4% dos pacientes usando qualquer fármaco do estudo combinado com AINE.

Estudo realizado em Lima, no Peru¹⁰⁶, entre setembro de 1994 e março de 1996, avaliou 80 pacientes que apresentaram hemorragia digestiva alta, sendo os fatores de risco mais presentes nesta população consumo de álcool, tabaco, uso de ácido acetilsalicílico e AINE.

A prevenção de lesões gastrintestinais em pacientes usuários crônicos de AINE pode ser obtida com diversos antiulcerosos¹⁰⁷. Na prática clínica, o uso de gastroprotetores (inibidores da bomba de prótons, antagonistas H₂, misoprostol, antiácidos) tornou-se rotina em pacientes usuários de medicamentos, quer esses utilizem ou não fármacos antiinflamatórios não esteróides ou apresentem outros potenciais fatores de risco para o desenvolvimento de eventos adversos gastrintestinais. Com isso, o uso difundido de gastroprotetores necessita ser reavaliado, contribuindo para o uso racional desses fármacos e para o controle de custos oriundos dessa prática.

Liu e colaboradores¹⁰⁸ realizaram um estudo em uma clínica de Taiwan, comparando dados de pacientes internados usuários de AINE, com e sem prescrição concomitante de antiácidos em relação a idade, duração de uso de AINE, prescrição concomitante de corticóides, uso de fármacos para tratamento de úlcera e especialidades médicas. Antiácidos estavam presentes em 87,3% das prescrições com AINE e somente em 34,4% das prescrições sem AINE (P<0,001). Cirurgiões e ortopedistas tenderam a prescrever mais freqüentemente antiácidos que os da clínica médica.

Para avaliar determinantes do uso de AINE e co-prescrição de fármacos gastroprotetores, foi realizado estudo com médicos de clínica geral¹⁰⁹. Após 2 meses de intensiva campanha de informações, os médicos foram convidados a participar da pesquisa respondendo, nos dois meses seguintes, a um questionário com dados sobre pacientes usuários de AINE com 18 anos ou mais. As questões envolviam informações

sobre o paciente, o médico e o tipo de AINE. Responderam ao questionário 24% dos médicos, totalizando 791 prescrições avaliadas. A proporção de prescrições de AINE concomitante a fármacos gastroprotetores foi de 29,4% (58% com omeprazol e 29% com misoprostol). Fatores independentemente associados a essa co-prescrição foram idade (RC=4,1; IC 95% 2,4 – 7,4), história prévia de intolerância aos AINE (RC=10,4; IC 95% 5,8 -18,6), história de desordens digestivas moderadas a graves (RC=13,4; IC 95% 5,1 – 35,4) e indicação por doença crônica (RC=1,8; IC 95% 1,1 – 3,1). A prescrição de gastroprotetores estava em conformidade com as diretrizes em 78,3% dos casos, embora 50% dos pacientes com idade superior a 65 anos não tivessem gastroprotetores prescritos.

Reumatologistas alemães que responderam a um questionário¹¹⁰ consideraram idade superior a 60 anos e úlcera prévia como sendo os mais importantes fatores de risco para gastropatia por AINE. Eles seguiram diferentes estratégias para a prevenção, com leve preferência por inibidores da bomba de prótons e o uso de COX-2.

Alternativa para minimizar os eventos adversos gastrintestinais sugerida é o uso de formulações de AINE de liberação programada. Porém, um estudo¹¹¹ mostrou que os usuários de formulações de liberação programada tinham mais probabilidade de receber fármacos gastroprotetores que os de formulações padrão (RC=1,34; IC 95% 1,21 - 1,47).

1.5 Potenciais interações medicamentosas com antiinflamatórios não-esteróides

A prescrição concomitante de vários fármacos pode acarretar potenciais interações medicamentosas, com significância clínica variada. Os AINE geralmente estão associados à prescrição concomitante de outros medicamentos, quer seja pela complexidade do estado de saúde do usuário desse medicamentos ou quer seja para o manejo dos possíveis eventos adversos desencadeados pelo uso desses antiinflamatórios.

Em estudo transversal envolvendo 962.013 prescrições dispensadas a pacientes entre 15 e 95 anos de idade, em 885 farmácias da Suécia, em 1999, verificou-se que houve dispensação de AINE e varfarina em 664 ocasiões. Considerando o potencial de interação de importante relevância clínica, pode haver um aumento do risco de hemorragia gastrointestinal e dano na mucosa pelo efeito anticoagulante da associação desses dois fármacos¹¹².

Em estudo realizado em hospital de ensino brasileiro¹¹³, incluindo 125 prescrições médicas de 40 pacientes, os autores verificaram que, em 65% dessas, havia pelo menos uma interação medicamentosa potencial, sendo que a associação de AAS e captopril foi encontrada em 2,4% (03) das interações medicamentosas potenciais.

A partir de informações coletadas do sistema informatizado de farmácias em Rijeka, Croácia¹¹⁴, a principal potencial interação nociva encontrada foi o uso concomitante de AINE e diurético, pois pode haver diminuição do efeito hipotensivo destes.

O uso concomitante de AINE e ISRS^{115,116} ou de AINE e corticóides¹¹⁷ pode aumentar o risco de ulceração ou hemorragia gastrointestinal. Uso de dois ou mais AINE aumenta o risco de sangramento¹¹⁶. Em situações de administração concomitante de AINE e bloqueadores beta-adrenérgicos (propranolol), os AINE podem reduzir os efeitos anti-hipertensivos desses^{115,117}.

Portanto, a administração concomitante de AINE com outros fármacos precisa ser criteriosa, para que possíveis efeitos indesejáveis dessa conduta possam ser evitados.

1.6 Farmacoepidemiologia

A aplicação de métodos epidemiológicos/populacionais, oferece uma alternativa para aumentar a informação disponível em relação ao medicamento, integrando ao máximo a informação proveniente da experiência de uso, quando esses são utilizados em

condições habituais da prática clínica, e ainda, conhecendo os determinantes de sua utilização¹¹⁸.

Assim, Porta e Hartzema 1987¹¹⁹, definem a farmacoepidemiologia como a disciplina que aplica os conhecimentos, métodos e reflexão da epidemiologia ao estudo dos efeitos(positivos e negativos) e usos dos fármacos em grupos da população. Sendo assim, pode ser composta por duas vertentes complementares que buscam conhecer, analisar e avaliar o impacto dos medicamentos sobre as populações humanas: a farmacovigilância e os estudos de utilização de medicamentos¹²⁰.

1.7 Estudos de Utilização de Medicamentos (EUM) e Farmacovigilância

A prática clínica requer constantemente a avaliação de efetividade e segurança na utilização dos medicamentos.

A OMS define Estudos de Utilização de Medicamentos (EUM) como aqueles que avaliam a “comercialização, distribuição, prescrição e uso de medicamentos em uma sociedade, com ênfase especial nas conseqüências médicas, sociais e econômicas resultantes¹²¹ .

Os EUM acompanham os usos e efeitos dos medicamentos sobre as populações, constituindo uma estratégia de racionalização do uso de fármacos³³. Esses estudos demonstram o desvio entre as condições ideais, sob as quais os medicamentos foram originalmente estudados, e a prática clínica e podem ser aplicados para: oferta de medicamentos, estudos quantitativos de consumo, estudos sobre a qualidade de consumo, estudos de hábitos e cumprimento de prescrição médica e vigilância orientada para problemas¹²².

Os países europeus, no final dos anos 60 , foram pioneiros na realização de EUM, baseados em dados de utilização de medicamentos pela população. Porém, naquela época, os estudos tinham como foco principal o atendimento a necessidades

administrativas, não relacionando as estatísticas de uso de medicamentos aos dados populacionais¹²³.

Assim, no final da década de 80, os EUM realizados mundialmente mostravam um panorama no qual apareciam distorções comuns à maioria dos países: abundância de produtos desnecessários ou com potencial tóxico elevado, prescrição irracional, automedicação e outros. No Brasil, o padrão de consumo era, em linhas gerais, caracterizado por elevados níveis de utilização de medicamentos sintomáticos e pela automedicação¹²⁴.

Essa realidade pode ser observada nos dias atuais, sendo que o consumo de medicamentos assume grande importância na sociedade atual, pois há o *marketing* poderoso da indústria farmacêutica, responsável pela prescrição e consumo de medicamentos muitas vezes sem eficácia estabelecida e desvinculados da realidade da população¹²⁵.

No desenvolvimento desses estudos, podem ser utilizadas ferramentas que permitam acompanhar o consumo dos medicamentos. Entre estas a Dose Diária Definida (DDD) pode ser útil, pois é uma unidade técnica de medida internacional do consumo de medicamentos e representa a dose diária média de cada fármaco na sua indicação principal. O número de DDD consumidas pode ser expresso por 1.000 habitantes/dia, em estudos de dados de um país, região ou centro, ou, ainda, por 100 leito/dias, em unidade hospitalar¹²⁶. Ainda, para a uniformização dos dados, foi criado na Noruega e posteriormente adotado pela OMS, o sistema *Anatomical -TherapeuticChemical* (ATC), de classificação de fármacos, que organiza de forma clara o arsenal terapêutico disponível. Essa classificação é determinada seqüencialmente pelo sítio de ação ou sistema no qual age o fármaco¹²⁷.

Os EUM podem ser classificados em: estudos de oferta de medicamentos, que proporcionam uma descrição de qual é o arsenal farmacoterapêutico disponível em um determinado país, hospital ou organização sanitária; estudos de consumo, que podem

servir para detectar problemas potencialmente importantes relacionados ao uso de fármacos assim como podem ser úteis para estimar a prevalência de certas enfermidades e estimar a incidência de reações adversas ao uso desses; e estudos qualitativos e auditorias terapêuticas que permitem aprofundar um potencial problema detectado e conhecer algumas das razões da prescrição de fármacos¹¹⁸.

Embora sejam formulados para prevenir, aliviar e curar enfermidades, os produtos farmacêuticos podem produzir efeitos indesejáveis, maléficos e danosos. Essa dualidade, às vezes trágica, é significativa para a saúde pública e torna a farmacovigilância atividade indispensável à regulação sanitária em qualquer país¹²⁸.

Para a Organização Mundial da Saúde, a farmacovigilância é a ciência e as atividades relativas a identificação, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou qualquer problema possível relacionado com fármacos¹²², e deve ser implementada para que ocorra a prevenção precoce do risco e a intervenção oportuna dos mesmos.

Neste contexto, a utilização de AINE tanto em unidade hospitalar como na comunidade, pode ser avaliada. Esses fármacos possuem grande variedade de oferta, com marcante investimento da indústria farmacêutica³⁰ para sua prescrição, mas apresentam potencial desenvolvimento de eventos adversos, o que pode ocasionar morbidades aos usuários e onerar o sistema de saúde.

No Brasil, vem crescendo o número de EUM, incluindo a avaliação de aspectos da qualidade da prescrição médica e perfil de utilização de medicamentos em unidade hospitalar¹²⁷.

Considerando o panorama mundial, vários estudos sobre a utilização de AINE^{112,114} vem sendo realizados, muitos destes, com enfoque sobre as intervenções realizadas por profissionais da saúde com o objetivo de contribuir para o uso racional dessa classe de fármacos.

Em estudo multicêntrico realizado pela OMS³² sobre automedicação na América Latina, avaliando a procura de medicamentos sem prescrição médica em farmácia ou aconselhamento do farmacêutico/balconista, fármacos antiinflamatórios/anti-reumáticos foram solicitados em 5,6% dos casos analisados. Em estudo realizado por Pepe, no Rio de Janeiro, em 1993, observou-se taxa de prescrição de AINE de 14,2%, sendo diclofenaco (26,1%) e AAS (21,6%) os mais prescritos³³.

Com o objetivo de descrever a intensidade de uso de AINE na Finlândia, Salmivaara e colaboradores³¹ avaliaram uma amostra de 500.000 usuários de AINE cadastrados no banco de dados nacional de prescrições. O consumo total de AINE foi de 61,2 DDD/1.000 habitantes/dia em 2000. A prevalência anual de uso de 1997-2000 variou entre 17,1% e 18,8%. Mulheres usaram mais AINE que homens entre pacientes sem AR. Entre pacientes com AR, a intensidade de uso foi independente da idade ou do sexo.

Realizou-se um estudo nos seis primeiros meses do ano de 2000 em Rijeka (Croácia) e Stockholm (Suécia) comparando a qualidade da prescrição de AINE¹²⁹. A utilização de AINE em Rijeka (Croácia) foi maior que em Stockholm (Suécia) (28,6 DDD/1.000 habitantes/dia *versus* 14,2 DDD/ 1.000 habitantes/dia). Em ambas as regiões, diclofenaco foi o fármaco mais prescrito (55% Rijeka e 25% Stockholm). Apesar do ibuprofeno ter perfil de segurança melhor em relação aos eventos gastrintestinais, não foi o fármaco mais prescrito em ambas as regiões. Com isso, os autores sugerem que a Medicina Baseada em Evidências não foi um fator de impacto prevalente na prescrição dessa classe de medicamentos nessas regiões, durante o ano de 2000, assim como demonstrado para outras regiões da Europa¹³⁰.

O método de DDD foi usado para determinar a utilização de AINE e antagonistas H₂ em dois hospitais em Sofia, Bulgária, durante o ano de 1994, sendo que os dados foram coletados do registro do hospital. Variações sazonais na DDD foram comparadas para 2 grupos de fármacos. A utilização de diclofenaco no hospital universitário foi maior que a do hospital da cidade, o que pode ser atribuído à variação cíclica anual na

severidade de doenças reumáticas (essas ocorrem mais no inverno) e internação dos casos mais severos para tratamento no hospital universitário. A utilização de indometacina no hospital da cidade foi mais alta no verão que no inverno, e os derivados de ácido propiônico e acético, piroxicam e sulindaco foram, na sua maioria, utilizados no hospital universitário. A utilização total de ranitidina e o seu consumo no outono, no hospital da cidade, foram consideravelmente mais altos em comparação com o hospital universitário, o que pode ser explicado pela existência de área especializada em gastroenterologia nesse hospital¹³¹.

Na Índia, com o objetivo de avaliar uso de AINE entre médicos generalistas e especialistas, Paul e colaboradores¹³² realizaram um estudo com 1.916 médicos. Foi observado que existem diferenças significativas entre os padrões de uso de fármacos entre médicos clínicos gerais e especialistas. AAS e ibuprofeno foram prescritos por médicos gerais para pacientes com asma brônquica, apesar das contra-indicações de uso.

Estudo realizado na Austrália²⁸ para avaliar o padrão de uso de AINE na comunidade mostrou que a DDD/habitantes/dia baixou em 31% (50,1 para 34,6) de 1990 a 1994. Concluíram que o consumo de AINE na Austrália é elevado em comparação a outros países porém, nos últimos anos, tem decaído, concomitantemente com intervenções regulatórias, campanhas educacionais e aumento da preocupação médica em relação aos riscos associados ao uso destes.

A distribuição passiva de folhetos foi inútil para melhorar os conhecimentos da população sobre AINE, na Espanha¹³³, sugerindo que há necessidade de informação ativa pelos médicos e outros educadores de saúde a esses pacientes. Na França, foi avaliado o impacto econômico das intervenções de farmacêuticos na descoberta de problemas relacionados aos AINE consumidos com prescrição ou usados por automedicação na comunidade. Utilizou-se um modelo construído para comparar duas estratégias: uma envolvendo a intervenção sistemática dos farmacêuticos e outra sem intervenção dos

mesmos. Neste estudo, as intervenções dos farmacêuticos reduziram o risco de eventos adversos gastrointestinais relacionados aos AINE, evitando um custo total de 37.300 euros quando comparado ao grupo sem intervenção¹³⁴. Isto reforça a necessidade de atenção farmacêutica ativa na dispensação desses fármacos, sendo que isso também pode ser observado em estudos com outros fármacos¹³⁵.

1.7 Justificativa

Conforme a revisão da literatura apresentada, verifica-se que há grande consumo de AINE na população, tanto por prescrição médica quanto por automedicação. São utilizados para o manejo de dor de várias origens, apesar de sua indicação principal ser para o tratamento de doenças músculo-esqueléticas. Os principais fatores de risco para a ocorrência de eventos adversos a esses medicamentos estão relacionados a idade avançada, uso de mais de um AINE e consumo de doses elevadas, utilização concomitante com anticoagulantes e corticóides e, ainda, enfermidades sistêmicas graves. Os eventos adversos relacionados com essa classe de fármacos são, na maioria das vezes os gastrointestinais, podendo variar desde dispepsia a importantes hemorragias digestivas, e, além da morbidade e mortalidade que podem vir a causar aos usuários, oneram o sistema de saúde. A preocupação com a segurança e eficácia de novos AINE lançados no mercado acentuou-se após vários relatos de eventos adversos cardiovasculares.

Portanto, AINE são medicamentos que apresentam um amplo consumo mundial, com potencial importante de uso irracional, em que os riscos superam os benefícios. Representam um sério problema de saúde pública, uma vez que podem provocar reações adversas importantes, mais frequentemente relacionadas a alterações gastrointestinais e distúrbios sangüíneos, além de problemas renais. Assim, há vários países que acompanham a utilização de AINE por meio da metodologia DDD e estudos de utilização de medicamentos.

O Hospital da Cidade de Passo Fundo é um hospital escola com 175 leitos, que possui residência médica e atende diversas especialidades, onde a prescrição de AINE é freqüente. Realizar estudos que forneçam informações sobre como estão sendo utilizados, acompanhando, assim, seu uso nessa realidade, especialmente pelas características de maior risco da população hospitalar, podem fornecer subsídios para que sejam adotadas medidas que promovam a prescrição racional dos mesmos. Adicionalmente, a introdução da metodologia de dose diária definida será útil para acompanhar o consumo local, bem como para comparar com dados de utilização de AINE de outras instituições, e atende recomendação da OMS para promover o uso racional de medicamentos.

2 REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

- [1] Montenegro, M. Patologia: processos gerais. 4ª ed. São Paulo: Atheneu;1999. p.109-128,129-133.
- [2] Collins, T. Inflamação aguda e crônica. In: Robbins, S.L. et al. Robbins: Patologia estrutural e funcional. 6th ed. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan, 2000.
- [3] Roberts II LJ, Morrow JD. Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, editors. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p.687-73.
- [4] Wannmacher L, Ferreira MBC. Princípios gerais no tratamento da inflamação. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC. Farmacologia Clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3rd ed. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan;2004. p.294-5.
- [5] Parent L. Pros and Cons of selective Inhibition of cyclooxygenase-2 vs dual lipoygenase/cyclooxygenase Inhibition: Is two better than one? J Rheumatol 2001 Nov;28(11):2375-82.
- [6] Kummer CL; Coelho, TCRB. Antiinflamatórios Não-Esteróides Inibidores da Ciclooxygenase-2: Aspectos Atuais. Revista Brasileira de Anestesiologia, 2002 Aug 4;52(4); p. 498-512.
- [7] Willoughby DA, Moore AR, Colville-Nash PR. COX-1, COX-2, and COX-3 and the future of chronic inflammatory disease. Lancet 2000;355:646-48.
- [8] Drugs Facts and Comparisons, 55th. ed. St. Louis. Missouri. EUA, 2001. p.843-50.
- [9] Lima RK de P, Oliveira Filho RM, Jacobovitz M. Uso de antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) no controle da resposta inflamatória inespecífica: uma revisão/ The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for the control of non-specific inflammatory reactions: a review . JCB j.bras.clin.odontol.integr. 2002 jan-fev;6(31):29-33.
- [10] Baumann TJ, Lehman ME. Pain management. In: Dipiro JJ, Talbert L, Hayers PE, Yee GC, Posey LM editors. Pharmacotherapy: A Pathophysiology Approach. New York: Elsevier, 1989. p.642-59.
- [11] Sangha O. Epidemiology of rheumatic diseases. Rheumatology 2000; Dec; 39 (Suppl 2):3-12.
- [12] Heinegard, D, Lidgren, L, Saxne, T. Recent developments and future research in the Bone and Joint Decade 2000 -2010. Bulletin of the World Health Organization. [Website] 2003 ;81(9) :686-688. .[Editorials]
- [13] Woolf AD, Pleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. Bulletin of the World Health Organization [Website] 2003;81:646-56. .[Editorials].

- [14] Reginster J.Y. The prevalence and burden of arthritis. *Rheumatology* 2002; 41 (Suppl)1:3-6
- [15] Buckwalter JA, Saltzman C, Brown T. The impact of osteoarthritis: implications for research. *Clin Orthop Relat Res* 2004 Oct; (Suppl.427): S6-15.
- [16] Behan K, Cutts C, Tett S. Uptake of new drugs in rural and urban areas of Queensland, Australia: the example of COX-2 inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol* 2005 Jan 27;
- [17] Lidgren L. The bone and joint decade 2000-2010. *Bulletin of the World Health Organization [Website]* 2003;81:9. [Editorials].
- [18] Wannmacher L, Ferreira MBC. Princípios Gerais no Tratamento da Dor. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC. 9nd ed. McGrawHill. 2004, p.152-154.
- [19] Ahonen R, Enlund H, Klaukka T, Martikainen J. Consumption of analgesics and anti-inflammatory drugs in the nordic countries between 1978-1988. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;41(1):37-42.
- [20] Dietz J, Costa JD, Furtado AD. Drogas antiinflamatórias não esteroidais e hemorragia digestiva alta. *GED Gastroenterol. Endosc. Dig;* 1996 maio-jun;15(3)81-4.
- [21] Simon LS. Actions and toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Opin Rheumatol.* 1996 May;8(3):169-75.
- [22] Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999;30(24):1888-99.
- [23] Tarnawski AJ, Caves TC. Aspirin in the XXI Century: Its Major Clinical Impact, Novel Mechanisms of Action, and New Safer Formulations. *Gastroenterol* 2004 Jul; 127:314-43. [Editoriais].
- [24] Bjorkman DJ. Current status of nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) use in the United States: risk factors and frequency of complications. *Am J Med* 1999;107:S3-10.
- [25] National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of cyclooxygenase (COX) II selective inhibitors, celecoxib, rofecoxib, meloxicam, and etodolac for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. London, NOCE:2001. (Technology Appraisal Guidance, 27)
- [26] Lanás, Angel. Recomendaciones actuales para la profilaxis de la gastropatía por anti-inflamatórios no esteroides baseadas em la Evidencia, MSD, Publicaciones, BEM 1998. Disponível em : <<http://www.msd.es/publicaciones/bem>> Acesso 20 Set 2001.
- [27] Ballina J, Carmona L, Laffon A. Impacto del consumo de AINE en la población general española. Resultados del estudio EPISER. *Rev Esp Reumatol* 2002;29(7):337-42.
- [28] McManus P, Primrose JG, Henry DA, Birkett DJ, Lindner J, Day RO. Pattern of non-steroidal anti-inflammatory drug use in Australia 1990-1994. A report from the drug utilization sub-committee of the pharmaceutical benefits advisory committee. *Med J Aust* 1996 May 20;164(10):589-92.
- [29] Temporão, JG – I Seminário sobre o complexo industrial da saúde. A indústria de vacinas: o Brasil no Contexto mundial. p.15. ENSP/FIOCRUZ Disponível em: http://www.bndes.gov.br/conhecimento/seminario/Saude06_6.pdf. Acesso em 20 nov 2003.
- [30] Arruda, R. Novartis Lança Prexige ainda este mês. *Jornal Gazeta Mercantil.* 30/08/2005.
- [31] Helin-Salmivaara A, Klaukka T, Huupponen R. Heavy users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a nationwide prescription database study in Finland. *Eur J Clin Pharmacol* 2003 Sep;59(5-6):477-82.

- [32] Arrais PSD, Coelho HLL, Batista MCDS, Carvalho ML, Righi RE, Arnau JM. Perfil de automedicação no Brasil. *Rev.Saúde Pública* 1997;31(1):71-7.
- [33] Pepe VLE. Estudo sobre a prescrição de medicamentos em unidade de atenção primária.[dissertação].RJ:Universidade RJ,1994.
- [34] Wannmacher L, Ferreira MBC. Antiinflamatórios Não-Esteróides. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC. *Farmacologia Clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3ª ed. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan, 2004. p.296-304.
- [35] Laine L. Approaches to Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use in the High-Risk Patient. *Gastroenterol* 2001;120(3):594-606.
- [36] Vargas E, Cabrera L, Moron A, Garcia M, Soto J, Guadarrama I. Assessment of hospital costs related the diagnosis and treatment of upper gastrointestinal haemorrhages in patients consuming non steroid anti-inflammatory drugs. *Rev Esp Enferm Dig, Madrid* 2001 Jun;93:390-7.
- [37] Rahme E, Joseph L, Kong SX,Watson DJ, LeLorier J.Cost of prescribed NSAID-related gastrointestinal adverse events in edarly patients. *J Clin Pharmacolol* 2001 Nov;52:185-192.
- [38] Gøtzdche PC. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2000 Apr 15;320:1058-61.
- [39].Jones,R. Nonsteroidal anti-inflammatory drug prescribing: past, present, and future. *Am J Med*. 2001 Jan 8;110(1A):4S-7S.
- [40] Insel PA. Fármacos Analgésicos-Antipiréticos e Antiinflamatórios e Medicamentos Usados no Tratamento da Gota. In:Hardman JG,Limbird LE,Goodman'Gilmans editors. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*.9nd ed .McGrawHill; 1996.p.450-80.
- [41] Dukes, MNG. *Meyler's Side Effects of Drugs*. Elsevier 2000
- [42] Cullen DJ, Seager JM, Holmes S, Doherty M, Wilson JV, Garrud P, Garner S, Maynard A, Logan RF, Hawkey CJ. Pharmacoepidemiology of nonsteroidal anti-inflammatory drug use in Nottingham general practices.*Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2000 Feb ;14 (2),177-185.
- [43] Motola D, Vaccheri A, Silvani MC, Poluzzi E, Bottoni A, De Ponti, et al.Pattern of NSAID use in the Italian general population:a questionnaire-based survey. *Eur J Clin Pharmacol* 2004 Dec;60(10):731-38.
- [44] Saag KG, Criswell LA, Sems KM, Nettleman MD, Kolluri S.Low dose corticosteroids in rheumatoid arthritis. *Semi Arthritis Rheum* 1991;21:1-11.
- [45] Hyllested M, Jones S, Pedersen JL, Kehlet H.Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management:a qualitative review. *Br J Anaesth* 2002 Feb;88(2):99-214.
- [46] Wilder-Smith CH, Dyer RA, Torr G, Coetzee E. Postoperative sensitization and pain after cesarean delivery and the effects of single im doses of tramadol and diclofenac alone and in combination. *Anesth Analg* 2003 Aug;97(2):526-33.
- [47] Holdgate A, Pollock T. Systematic review of the relative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids in the treatment of acute renal colic. *BMJ*, 2004 Jun 3;1-8
- [48] Bjordal, JM, Ljunggren AE, Klovning A, Slørdal L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain:meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ* 2004 Nov 23; 1-6.
- [49] Eccles M, Freemantle N, Mason J.North of England evidence based guideline development project:summary guideline for non-steroidal anti-inflammatory drugs versus basic analgesia in treating the pain of degenerative arthritis. *BMJ* 1998 Aug 22;317:526-530.

- [50] Yocum D, Fleischmann R, Dalgin P, Caldwell J, Hall D, Roszko P. Safety and efficacy of meloxicam in the treatment of osteoarthritis: a 12-week, double-blind, multiple-dose, placebo-controlled trial. The meloxicam osteoarthritis investigators. *Arc Intern Med* 2000 Oct 23;160(19):2947-54.
- [51] Chavero Carrasco V, Salguero Molpeceres O, Lopez Ruano P, Alvarez Montero S. Tratamiento Del Hombro Doloroso: Antiinflamatório no eteroideo (AINE) o infiltracion? *Medifarma* 2002;12(3):341-343.
- [52] Moore, RA. The hidden cost of arthritis treatment and the cost of new therapy—the burden of non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Rheumatol* 2002;41 (Suppl)1:7-15.
- [53] Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000 Nov;343(21):1520-8.
- [54] Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Welton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-Term ARTHRITIS Safety Study. *JAMA* 2000 Sep 13;284(10):1247-55.
- [55] Tannembaum H, Bombardier C, Davis P, Russel AS. An Evidence-Based Approach to Prescribing Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. Third Canadian Consensus. *J Rheumatol* 2005 Dec 1.
- [56] Wannmacher L (2003) Antiinflamatórios Não-Esteróides. Fundamentos Farmacológicos-Clínicos dos Medicamentos de Uso Corrente. Núcleo de Assistência Farmacêutica, Escola Nacional de Saúde Pública, Centro Colaborador da OPAS/OMS em Políticas Farmacêuticas. Disponível em <http://www.opas.org.br/medicamentos/index.cfm?ent=2&carregar=4&cat=2#>. Acesso 20 fev 2004.
- [57] Khuder SA, Herial NA, Mutgi AB, Federman DJ. Nonsteroidal Antiinflammatory drug use and lung cancer. *Chest* 2005 Mar;127(3):748-54.
- [58] Phillips RKS, Wallace MH, Lynch PM, Hawk E, Gordon GB, Saunders BP, et al. A randomised, double blind, placebo controlled study of celecoxib, a selective cyclooxygenase 2 inhibitor, on duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2002;50:857-60.
- [59] Levy RA. O Uso de Drogas Anti-Reumáticas na Gravidez. *Rev Bras Reumatol* v.15, n.3, maio-jun 2005, p.124-33.
- [60] Nielsen GL, Sørensen HT, Larsen H, Pedersen L. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *BMJ* 2001 Feb 3;322:266-70.
- [61] Ostensen M. Disease specific problems related to drug therapy in pregnancy. *Lupus* 746-50, 2004.
- [62] World Health Organization (WHO). National Centres participating in the WHO International Drug Monitoring Programme 1991 .
- [63] Karakaya G, Kalyoncu AF. Experience of 11 years on analgesic intolerance in Turkey. *The Pain Clinic* 2002 Aug;14(2):139-145.
- [64] Willett LR, Carson JL, Strom BL. Epidemiology of gastrointestinal damage associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Drug Safet* 1994;10:170-81.
- [65] Fowler SF, Khoubian JF, Mathiasen RA, Margulies DR. Peptic ulcers in the elderly is a surgical disease. *Am J Surg* 2001 Dec;182(6):733-7.

- [66] Del Risco GF, Gastropatia por AINE, Universidade de Cartagena. Rev Colombiana de Gastroenterologia. 2000 oct-dec; 15(4)
- [67] Griffin MR. Epidemiology of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated injuri. Am J Med.1998:Mar 30;(3 A):23s-29;[discussion] 41s-42s.
- [68] Brun J, Jones R. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated dyspepsia: the scale of the problem. Am J Med. 2001 Jan 8;110(1A):12S-13S.
- [69] Clinard F, Sgro C, Bardou M, Hillon P, Dumas M, Kreft-Jais C, et al. Association between concomitant use of several systemic NSAIDs and as excess risk of adverse drug reaction. A case/non-case study from the French Pharmacovigilance system database. Eur J Clin Pharmacol 2004 Jun;60(4):279-83.
- [70] Camargo AL. Reações Adversas a Medicamentos.[dissertação].Porto Alegre (RS): UFRGS, 2005.
- [71] Dall'Agnoll, RSA. Identificação e quantificação de PRM em pacientes que buscam atendimento no serviço de emergência do HCPA. [dissertação]. Porto Alegre(RS) UFRGS; 2004.
- [72] Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. BMJ 2004 Jul 3;329:15-19.
- [73] Alonzo HGA, Corrêa CL, Zamabrone FAD. Analgésicos, antipiréticos e antiinflamatórios não esteroidais:dados epidemiológicos em seis centros de controle de intoxicações do Brasil. Rev Bras.Toxicologia 2001;14(2):49-54.
- [74] Steen KSS, Lems WF, Aertsen J, Bezemer D, Dijkmans BAC. Incidence of clinically manifest ulcers and their complications in patients with rheumatoid arthritis. Ann Reum Dis 2001 May; 60:443-47.
- [75] Godil A, DeGuzman L, Schillingrc 3rd, Khan SA, Chen YK. Recent nonsteroidal anti-inflammatory drug use increases the risk of early recurrence of bleeding in patients presenting with bleeding ulcer. Gastrointest. Endosc. 2000 Feb;51(20):146-51.
- [76] Hernandez-Dias S, Rodrigues LA. Association between nonsteroidal antiinflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overviee epidemiologic studies published in the 1990s. Arch Int Med 2000 Jun 24;160(14):2093-9.
- [77] Henry D, Lim L L-Y, Garcia Rodrigues LA, Gutthann SP, Griffin M, Savage R, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. BMJ 1996 Jun 22;312:1563-66.
- [78] Sibilia J, Ravaud P, Marck G. Digestive and hemorrhage complications of low-dose aspirin. Press Med 2003 Nov 22(37 pt2):S17-18
- [79] Langman MJ, Weil J, Wainwright P, Lawson DH, Rawlins MD, Logan RF et al. Risks of bleeding peptic ulcers associated with individual nn-steroidal anti-inflammatory drugs. Lancet 1994 Apr 30;343(8905):1075-8.
- [80] Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. BMJ 2000 Nov 11;321:1183-87.
- [81] Lapane KL, Spooner JJ, Mucha L, Straus WL. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drug use on the rate of gastrointestinal hospitalizations among people living in long-term care. J Am Geriatr Soc. 2001 May; 49(5):577-84.
- [82] Marinque Tejada PF. Trabajo de investigación de segunda especialización hemorragia digestiva alta asociada al uso de AINEs en la unidad de hemorragia digestiva del Hospital Rebagliati no devida a varices sengrantes. Arequipa 1998 oct 9;s.n:55.

- [83] Blot WJ, Fischer T, Nielsen GL, Friis S, Mumma M, Lipworth L, et al. Outcome of upper gastro-intestinal bleeding and use of ibuprofen versus paracetamol. *Pharm World Sci* 2004 Dec;26(6):319-23.
- [84] Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AL, Baggish JS, Bhatt DL, Topol EJ. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. *Am J Cardiol* 2005 May 15;95(10):1218-22.
- [85] Garcia Rodrigues LA, Cattaruzzi C, Troncon MG, Agostinis L. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding associated with ketorolac, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, calcium antagonists, and other antihypertensive drugs. *Arch Intern Med* 1998 Jan 12;158(1):33.
- [86] Holvoet J, Terriere L, Van Hee W, Verbist L, Fierens E, Hautekeete ML. Relation of upper gastrointestinal bleeding to non-steroidal anti-inflammatory drugs and aspirin: a case-control study. *Gut* 1991 Jul;32(7):730-4.
- [87] Kotzan J, Wade W, Yu HH. Assessing NSAID prescription use as a predisposing factor for gastroesophageal reflux disease in a Medicaid population. *Pharm Res* 2001 Sep;18(9):1367-72.
- [88] Castelo Vega JM, Oliveira Hermoza R, Paucar Sotomayor H, Flores Aldea JC. Reflujo gastroesofágico: características clínicas y endoscópicas, y factores de riesgo asociados. *Rev Gastroenterol* 2003.ene-mar.Peru;23(1):41-48.
- [89] Kato I, Koenig KL, Shore RR, Baptiste MS, Lillquist PP, Frizzera G, et al. Use of anti-inflammatory and non-narcotic drugs and risk of non-Hodgkin's lymphoma(NHL)(United States). *Cancer Causes Control* 2002 Dec;13(10):965-74.
- [90] Uemura S, Ochio T, Sugano K, Makuch R. Systematic review for evaluation of tolerability of nonsteroidal antiinflammatory drugs in osteoarthritis patients in Japan. *J Orthop Sci* 2003 May;8(3):279-87.
- [91] Marret, Kurdi O, Zufferey P, Bonnet F. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects: meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2005 Jun ;102(6):1249-60.
- [92] Page J, Henry O. Consumption of NSAID and the development of congestive heart failure in elderly patients: an underrecognized public health problem. *Arch Int Med* 2000 Mar 27;160(6):777-84.
- [93] Kean WF, Buchanan WW. The use of NSAIDs in rheumatic disorders 2005; a global perspective. *Inflammopharmacology* 2005 Sep;13(4):343-70.
- [94] FDA Advisory Committee Briefing Document. [S.I.], 2001. www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b2_03_mes.pdf. Cited 30 September 2005.
- [95] La decepción de los coxibs. *Butlletí Groc* 2005 enero-febrero; 18(1):1-4.
- [96] Bresalier RA, Sander RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K et al. Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe). Trial Investigators. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med*; Marc 17;352(11):1092-102.
- [97] Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Fowler R, Finn P, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention (APC) Study Investigators. *N Engl J Med* 2005 17;352(11):1071-80.

- [98] Mamdani M, Juurlink DN, Kopp A, Naglie G, Austi PC, Laupacis A. Gastrointestinal bleeding after the introduction of COX2 inhibitors: ecological study. *BMJ* 2002 Jun 12;328:1415-16.
- [99] Dieppe P, Barlett C, Davey P, Doyal L, Ebrahim S. Balancing benefits and harms: the example of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2004 Jul 3;329:31-34.
- [100] Kurata JH, Nogawa AN, Everhart JE. A prospective study of dyspepsia in primary care. *Dig Dis Sci* 2002 Apr;47(4):797-803.
- [101] Chevat C, Pena BM, AL MJ, Rutten FF. Healthcare resource utilisation and costs of treating NSAID-associated gastrointestinal toxicity. A multinational perspective. *PharmacoEconomics* 2001;19 1:17-32.
- [102] Frisancho Velarde F. Gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos. *Bol. Soc. Peru. Med. Interna* 1997;10(3):109-114.
- [103] Zeitune, JMR., Monici, LT . Gastrites. *Revi Bras Medicina*. vol. 57, n.12 dez 2000.
- [104] McGettigan P, Platona A, Henry DA. Renal and cardiovascular toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Inflammopharmacology* 2000 Mar;8(1):1-18.
- [105] Helin-Salmivaara A, Huupponen R, Virtanen A, Lammela J, Klaukka T. Frequent prescribing of drugs with potential gastrointestinal toxicity among continuous users of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur Clin Pharmacol* 2005 Jul;61(5-6):425-31.
- [106] Bustinza Salas GF. Hemorragia digestiva alta en el Hospital Central FAP 1994-1998. Arequipa; UNSA 1996 jul:88.
- [107] Soll AH. Consensus conference. Medical treatment of peptic ulcers disease. Practice guidelines. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *JAMA* 1996; 275:622-629.
- [108] Liu J-Y, Chen T-J, Hwang S-J. Concomitant prescription of non-steroidal anti-inflammatory drugs and antacids in the outpatient setting of a medical center in Taiwan: a prescription database study. *Eur J Clin Pharmacol* 2001 Sep;57(6-7):505-508.
- [109] Clinard F, Bardou M, Sgro C, Lefevre N, Raphael F, Paille F, et al. Non-steroidal anti-inflammatory and cytoprotective drug co-prescription in general practice. A general practitioner-based survey in France. *Eur J Clin Pharmacol* 2001 Dec;57(10):737-43.
- [110] Steen KSS, Lems WF, Dijkmans BAC. Questionnaire on NSAID Gastropathy among Dutch Rheumatologists. *Clin Rheumatol*. 2000 May;19(3):193-94.
- [111] Langman M, Kong SX, Zhang Q, Kahler KH, Finch E. Safety and patient tolerance of standard slow-release formulations of NSAIDs. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003 Jan-Feb;12(1):61-6.
- [112] Merlo J, Liedholm H, Lindblad U, Björck-Linné A, Fält J, Lindberg G, Melander A. Prescriptions with potential drug interactions dispensed at Swedish pharmacies in January 1999: cross sectional study. *BMJ* 2001 Aug 25;323:427-28.
- [113] Sehn R, Camargo AL, Heineck I, Ferreira MBC. Interações medicamentosas potenciais em prescrições de pacientes hospitalizados. *Infarma* 2003 set-out;15(9-10):77-81.
- [114] Vlahovic-Palčevski V, Bergman U. Quality of prescribing for the elderly in Croatia-computerized pharmacy data can be to screen for potentially inappropriate prescribing. *Eur J Clin Pharmacol* 2004 May;60(3):217-20.
- [115] Trato D S.(Ed). Drug Interaction Facts: the authority on drug interactions. St Louis: Facts & Comparisons, 2005

- [116] Klasco RK(Ed):DRUGDEX System.Thomsom MICROMEDEX.Greenwood VIL-LAGE,Colorado(Volume 123 expires (31/03/2005).
- [117] USP DI 2003-Drug Information for the Health Care Professional. v.1 23 ed.Englewood;Micromedex.INC.2003
- [118] Altimiras J,Bautista J,Puignentós F.Farmacoe epidemiologia y estúdios de utilización de medicamentos.In:Libro Farmacia Hospitalaria-SEFH, 2005 p.541-574. Disponível em http://sefh.interguias.com/libros/tomo1/Tomo1_Cap2-9.pdf. Acesso em 20 Dez 2005.
- [119] Porta H,Hartzema AG. The contribution of epidemiology A contribution to the study of drugs. Drug Inter Clin Pharm.1987;21:121-4.
- [120] Tognoni G , Laporte JR.Estudo de utilização de Medicamentos e de farmacovigilância.In:Laporte JR,Tognoni G e Rozenfeld S.Epidemiologia do Medicamento:princípios gerais.São Paulo:Hucitec-Abrasco,1989.
- [121] WORLD HEALTH ORGANIZATION/WHO EXPERT COMMITTEE ON THE SELECTION OF ESSENTIAL DRUGS. The selection of essential drugs: first report of the WHO Expert Committee. Genebra:WHO,1977. (The technical Report Series n°615).
- [122] Laporte, JR , Tognoni G .Prefácio da Edição Brasileira.In:Laporte, JR , Tognoni G , Rozenfeld S. Epidemiologia do Medicamento:princípios Gerais. Hucitec-Abrasco, São Paulo-Rio de Janeiro, 1989.
- [123] Hartzema AG, Porta MS, Tilson HH.Pharmacoe epidemiology: An Introduction. Ciin-cinnati: Ed Harvey Whitney Books,1990.
- [124].Rozenfeld S. O uso de Medicamentos no Brasil. In: Epidemiologia do Medicamento-Laporte JR,Tognoni G, Rozenfeld S. São Paulo-Rio de Janeiro:Hucitec-Abrasco, 1989, p. 21-41.
- [125] Mosegui GBG, Rozenfeld S, Veras RP, Vianna C MM. Avaliação da qualidade do uso de medicamentos em idosos. Rev Saúde Pública.vol.33,n.5,out 1999,p.437-44.
- [126] WORLD HEALTH ORGANIZATION/WHO COLLABORATING CENTRE for DRUG STATISTICS METHODOLOGY Disponível em :<http://www.whocc.no/atcddd>. Acesso em 10 Jan, 2005.
- [127] Osório-de-Castro CGS de(coord) Mosegui GBG, Peixoto MAP, Castilho SR de, Luiza VL. Estudos de Utilização de Medicamentos: noções básicas. Rio de Janeiro:Editora Fiocruz, 2000.
- [128] Brasil.Agência Nacional de Vigilância Sanitária(ANVISA).Farmacovigilância: Apresentação da Farmacovigilância Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/apresenta.htm#2>. Acesso em 20 Dez 2005.
- [129] Vlahovic-Palcevski V, Wettermark B, Bergman U. Quality of non-steroidal anti-inflammatory drug prescribing in Croatia(Rijeka) and Sweden(Stockholm). EurJ Clinl Pharmacol 2002 Jun;58(3):209-14.
- [130] Bergman U, Andersen M, Vaccheri A, Bejerrum L, Wettermark B, Montanaro N. Deviations from evidence-based prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in three European regions. Eur J Clin Pharmacol 2000 Jun; 56(3):269-72.
- [131] Atanasova I,Terziivanor D. Utilization of some NSAID'S and H₂-blocker in two hospitals. Int Clin Pharmacol Ther 1994 Apr;32(4):174-6.
- [132] Paul AD, Chauhan CK. Study of usage pattern of nonsteroidal anti-inflammatory drugs(NSAIDs)among different practice categories in Indian clinical setting. EurJ Clin Pharmacolol 2005 Feb; 60(12):889-92.
- [133] Montañó Alonso A, Torelló Iserte J, Castillo Ferrando JR, Cayuela Domíngues A, Mreno Gallero I, Fernández Díez P. Conocimientos y atitud de los usuarios en relación al

empleo de AINE. Estudio de intervención. Atención Primaria/Sociedade Espanhola de Medicina de Família y Comunitária 1997;20(3):114,116-20.

[134] Guinard AP, Couray-Targe S, Colin C, Chamba G. Economic impact of pharmacist interventions with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Ann Pharmacother 2003 Mar;37(3):332-8.

[135] Reilly V, Cavanagh M. The clinical and economic impact of a secondary heart disease prevention clinic jointly implemented by a practice nurse and pharmacist. Pharm World Sci 2003 Dec;25(6):294-8.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a utilização de AINE, prescritos a pacientes adultos, internados em hospital escola de médio porte do interior do RS, Brasil.

3.2 Objetivos Específicos

- Descrever as indicações mais freqüentes para AINES utilizados em pacientes adultos internados no hospital.
- Estimar a freqüência de sintomas gastrintestinais referidos em pacientes adultos internados no Hospital da Cidade de Passo Fundo, em uso de AINE.
- Avaliar a freqüência de outras reações adversas associadas aos AINE utilizados em pacientes adultos internados no hospital.
- Quantificar por meio da Dose Diária Definida (DDD), os AINE prescritos, no período do estudo;
- Identificar fatores de risco para ocorrência de reações adversas em usuários de AINE.

4.1 Artigo em Inglês

Pharmacoepidemiological study about nonsteroidal antiinflammatory drugs at a general Hospital in Passo Fundo - RS - Brazil

Hahn, Siomara R ¹; Moreira, Leila B. ²

(1) Course of Pharmacy, University of Passo Fundo, RS, Brazil, and Graduate Program in Medicine – Medical Science, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

(2) Division of Clinical Pharmacology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, and Department of Pharmacology -ICBS, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Adress for correspondence:

Siomara R. Hahn

Email: siomara@saude.upf.br

Phone: +55-54-33168530

Curso de Farmácia, Universidade de Passo Fundo

R. Teixeira Soares, 817,

CEP 99010-080, Passo Fundo, Rio Grande do Sul, Brasil.

ABSTRACT

Objectives: Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAID) are widely used for a variety of clinical situations, but may cause important adverse reactions, frequently related to gastrointestinal problems. This study intended to evaluate the utilization of NSAID in a medium size Brazilian School Hospital, addressing the most frequent indications for NSAID, quantity of prescribed NSAID by means of Defined Daily Dose (DDD), adverse drug events (ADE) presented by the inpatients in use of NSAID and possible risk factors.

Methods: A cross-sectional study was performed including all adult inpatients with a prescription for NSAID. Data on adverse drug events related to NSAID were collected interviewing the patient and through the medical records; the indication for NSAID were informed by the doctor in a self-filled questionnaire. Defined Daily Dose was calculated for each NSAID.

Results: The study enrolled 411 inpatients with a mean age of 54.1 ± 18.5 years, 64.5% female. The prevalence of ADE to NSAID was 26.8% (IC 22.5-31.1). The most frequently prescribed NSAID were ketoprofen (39.3%), tenoxicam (22%) and acetylsalicylic acid (17.4%). Only 5.6% of the patients used the selective NSAID for COX-2. NSAID were indicated for postoperative analgesia (53.5%), other analgesia (19.2%), as antithrombotic (18.7%), antiinflammatory (8.4%) and antipyretic (0.2%) agents. The total consumption of NSAID in the four-month period was 19.13 DDD/100 bed/day and was higher for par-enteral ketoprofen. The most frequent adverse drug events to NSAID were epigastric pain (21%), nausea (18.3%), vomiting (14.2%) and dyspepsia (13.8%). Melena (1.0%) and hematemesis (1.0%) were also reported. Only tobacco use was associated with ADE (RR 0.36; IC 0.15 – 0.84). There were 2.97 ± 2.25 potential drugs interactions for each patient prescription.

Conclusion: NSAID were more frequently prescribed to postoperative analgesia. Severe ADE didn't occur within the short time use. No risk factors for ADE were identified and the potential for interactions was high. For each 100 beds, 19.13 patients (19.13%) used one DDD of NSAID in the period.

Key words: nonsteroidal antiinflammatory drugs; Defined Daily Dose; drug utilization study; adverse drug reaction; hospitalized patients; Pharmacoepidemiology.

INTRODUCTION

Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAID) are widely used in a variety of clinical situations because of their antipyretic, analgesic and antiinflammatory action, but their main indication is related to musculoskeletal disorders [1]. The number of worldwide NSAID prescriptions is estimated in 73 million per year [2]. In 1999, more than 18.5 million treatments with NSAID were performed in England and Wales [3] for musculoskeletal conditions and in Spain more than 31 million of NSAID [4] flasks were sold. In the USA, they account for more than 70 million of prescriptions and more than 30 billion of free-sale tablets traded per year [5]. In Brazil, in 2004, they achieved 340 million dollars in sales in 12 months [6]. NSAID may cause important adverse reactions (ADR), more frequently related to gastrointestinal and blood disturbs, as well as renal problems [7], which increases morbidity and health system costs [8]. About 15 to 40% of the users suffer from dyspepsia [5,7] and the gastrointestinal adverse episodes frequency is about 23% [4]. Risk factors for gastrointestinal problems are age over 60, peptic ulcer history, concomitant use of corticoids or anticoagulant, use of high doses of NSAID or more than one NSAID, and severe systemic disease [9,10]. The gastrointestinal bleeding and/or perforation risk is 2 to 25 times higher in relation to non-users of NSAID, depending on the assessed patients, the agent and doses used [11,12,13,14]. The selective inhibitors of cyclooxygenase show less gastrointestinal toxicity [15,16], but they have been suspected to increase cardiovascular risk, such as heart failure, myocardial infarction and stroke [17,18,19].

These observations denote the importance of the constant evaluation of the drugs effectiveness and safety through drug utilization studies, which may show the deviations among the optimal conditions under which the drugs were originally studied and the clinical practice. This study intended to evaluate the utilization of NSAID in a School Hospital of medium size in the countryside of a state in the South of Brazil, addressing the most

frequent indications for NSAID, quantity of prescribed NSAID by means of Defined Daily Dose (DDD), adverse drug reactions (ADR) presented by inpatients in use of NSAID and possible risk factors for the occurrence of those reactions.

Methods

A cross-sectional study was performed including all adult inpatients that had a prescription for NSAID during the period from September 1st to December 31st, in the year of 2002. The patients who used the NSAID were selected using the computerized system of the Pharmacy Service in the Hospital (SFH). The endpoint was defined as a signal or symptom reported by the patient or registered on the medical records in agreement with the adverse reactions to NSAID established on the literature and with no appliance for algorithm to establish causality relationship. The data were measured by a trained team, through an open-question interview about the occurrence of complains that the patient would relate to using an anti-inflammatory drug during the hospital stay. The indication of use was informed by a self-filled questionnaire by the assistant doctor. The medical records of the patients were reviewed after discharge, in order to gather complementary data concerning the study from the medical and nursing information. The amount of prescribed NSAID was calculated in Defined Daily Dose (DDD) by the formula professed by the World Health Organization (WHO) [20]:

$$\text{DDD } 100/\text{bed}/\text{days} = \text{n}^\circ \text{ of DDD} \times 100 / \text{Occupation index of beds} \times \text{number of available beds} \times \text{time in days.}$$

The data were analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences (version 10.0). Descriptive statistic was used, with central tendency measures and dispersion of the sample, significance level of 0.05 and a confidence interval of 95%, when applicable. Crude associations were analyzed through the Chi-square test and the *t* Student test for independent samples.

The study was approved by the Institutional Review Board and Ethical Committee, and all participants gave informed consent to participate.

Results

The study enrolled 411 inpatients with a mean age of 54.1 ± 18.5 years, 64.5% female, 11.7% smokers, 14.8% alcohol consumers and 24.1% using the NSAID before the admittance. The mean number of drugs prescribed per patient, in the date of admission, was 12.5 ± 5.5 , with an average of 3.0 ± 2.3 potential drug interactions per prescription. The prevalence of ADR to NSAID was 26.8% (IC 22.5 -31.1). The patients with adverse reactions were at the mean age of 55.3 ± 19.0 and were mostly females, non-smokers and non-regular alcohol consumers (table 1). Among the prescribed NSAID (table 2), ketoprofen was the most frequent (39.3%), followed by tenoxican (22%) and acetylsalicylic acid (17.4%) and only 5.6% of the patients used the selective NSAID for COX-2. The length of intake varied from 1 to 29 days, with mode of 2 days (17.3% of patients) and 53% used it for up to 4 days. NSAID were indicated for postoperative analgesia (53.5%), other analgesia (19.2%), as antithrombotic (18.7%), antiinflammatory (8.4%) and antipyretic (0.2%) agents. No prescription was made by a rheumatologist.

The total consumption of NSAID during the study period was 19.13 DDD/100 bed/days and was higher for parenteral ketoprofen (table 3). There was a concomitant prescription of other non-opioid and/or opioid analgesics for 87.6% of patients, with methamizole being prescribed to 30.5% of those, acetaminophen for 21.6%, meperidine to 13.5%, tramadol to 10.2%, association of methamizole+prometazin+adifenin to 8.6%, morphine to 4.9%, association of codeine + acetaminophen to 4.7%, nalbuphine to 2.2% and association of lysine+ clonixinate to 0.6%.

The most frequent adverse drug events to NSAID (table 4) were epigastric pain (21%), nausea (18.3%), vomiting (14.2%) and dyspepsia (13.8%). Melena (1.0%) and hematemesis (1.0%) were less frequent reported by the patients. Nausea was the most reported ADE for other drugs (21.7%). The concomitant use of platelet aggregation inhibitors (5.4%), heparin prophylaxis (19.7%) and systemic corticoids (10.5%) or anticoagulant (3.4%) didn't increase the risk for ADE. There was no association of

peptic disease history (2.7%), antisecretory agents prescription (73.7%) and alcohol use (14.8%) with ADE (table 1), although 50% of the alcohol users consumed alcohol in an abusive way ($\geq 30\text{g/day}$ for male and 15g/d for female).

Regarding the doses used by the patients, 257 (62,5%) used more than one tablet/day of NSAID, and there were not any association with occurrence of ADR when compared to doses up to one tablet/day, as well as with the number of comorbidities and of drugs prescribed in admission. Nonetheless, the number of used drugs was higher among patients that received antiulcer drugs (13,5 vs 9,9; $P < 001$). Age did not relate to complains about ADR caused by NSAID, but the data suggest interaction with the number of prescribed drugs.

Only tobacco use was associated with ADE (table 1) and, contrary to expectations, the risk of ADR decreased (RR 0.36; IC 0.15 – 0.84). The average number of drugs prescribed by patient in hospital admittance was 12.5 ± 5.5 ; with 2.97 ± 2.25 potential drugs interactions for each patient prescription.

Discussion

The NSAID are widely used drugs, even in clinic situations where the inflammatory reaction doesn't exist or should not be inhibited [21] and, so, must be employed when the benefit resultant from the control of the pain or the functional limitation imposed by the inflammatory process overcome the risks associated to its use [22]. The main indication of NSAID are musculoskeletal conditions [21], the most frequent cause of severe chronic pain, that leads to physical disability in hundreds of thousands of people around the world [23]. Osteoarthritis affects 9.6% of males and 18% of females and it is estimated to be the fourth cause of disability in 2020 [24]. It is expected, consequently, that NSAID consume will continue to grow, explaining the concern in monitoring it through drug utilization studies.

This is one of the few studies about NSAID utilization in a hospital environment [25], where the patients' particularities can determine a different pattern of use from the

one that occurs among the general population. Regarding the sample, there was a larger number of females, unlike in the population in the same age group [26], probably because of the kind of services provided by the hospital, that includes gynecology and obstetrics. According to data obtained from a questionnaire filled by the doctor, the main indication was postoperative analgesia (53.5%), justified by the efficacy of the NSAID for moderate to severe pain, evidenced in clinical trials [27,28,29,30], and also by the potentialization of the analgesic effect in association with opioids. NSAID were rarely prescribed as antipyretic, since in Brazil metamizole is broadly prescribed for this purpose [21]. This use must be reviewed, though, due to the adverse reactions of metamizole and to the suggested non-effectiveness of the association with NSAID for pain relief [21].

A great variety of NSAID available for use was observed in the institution, what is not logical in terms of hospital's essential drugs [31]. Ketoprofen and tenoxicam were the most frequently prescribed drugs, both by intravenous administration. This preference can be associated to the pharmaceutical presentations availability, as well as to personal experience of use, particularly in the case of Ketoprofen. It was generally used by parenteral way in the postoperative period, like post-caesarian operation, followed by oral administration. However, according to the literature, ketoprofen is associated to a higher risk of gastrointestinal complications when compared to other NSAID [32,33].

The use of AAS as platelet aggregation inhibitor was expected considering its indication in cardiovascular diseases prevention [34]. The utilization of cyclooxygenase selective inhibitors was low if compared to the consume of the traditional NSAID, what can be related to the fact that this group of drugs was not in the pharmacotherapeutic guide of the studied Hospital, and is released in situations where the assistant doctor considers it essential.

The rate of ADR to NSAID reported in this study (26.8%) was in the zone described by other observational studies [4,35]. As well as in literature [4], the gastrointestinal complains were more prevalent. Serious ADR were not observed. Although melena

and hematemesis occurred, what can be related to the use of NSAID, we cannot establish causal relationship due to the fact that the specific algorithms were not applied. The short period of NSAID utilization, up to 4 days for half of patients, can explain the absence of severe adverse reactions, since studies assert that risk increases with time; despite this, other authors state that risk would be higher in the first month of use [36].

Another feature is the large number of drugs prescribed simultaneously to inpatients [37]. The mean number of drugs in one prescription was 12.54, which can be considered high compared to a study developed in a School Hospital in the South of Brazil [37], where the number of drugs per prescription was 7.8. This may also explain a non-neglectable number of potential drug interactions of any kind observed in our study.

The prevalence of adverse drug events to use of other drugs (34.3%) was higher than the one reported for NSAID, and it is possible that the prescription of many drugs during the hospitalization period could induce an underestimation of the real prevalence of ADR to NSAID.

The risk factors reported in the literature [9,10] for ADE to NSAID, especially gastrointestinal ones, were not confirmed in this study. The protection to ADR attributed to smoking is in opposed to what was expected [38], and may be biased, because patients could be underreporting the exposition to tobacco, as well as to alcohol, since a population study in the South of Brazil recorded prevalence of smoking of 34.9% [39] and of alcohol consumption of 67.6% [40]. On the other hand, a diminished personal health concern among smokers, which could cause these patients to underreport ADR as a reflex of not valuing their symptoms.

The prevention of gastrointestinal lesions in chronic users of NSAID can be obtained with antisecretory agents [41]. However, they are commonly prescribed for inpatients too, because of the seriousness of the pathologies that they have or because of the drug arsenal to which they are exposed. Notwithstanding that more than two thirds of the patients had received anti-ulcerous along with NSAID, it was less frequent than in other

study conducted in Taiwan where they achieved 87.3% [42]. In this study, anti-ulcerous were more frequently prescribed to patients using a higher number of drugs, and the positive association with ADR to NSAID may reflect symptomatic use, after complain, and may also explain the tendency to an inverse association of ADR with age and number of prescribed drugs (table 5).

DDD is a tool that allows us to monitor consumption of drugs in the community or in a hospital unit. The DDD to NSAID calculated to this Hospital was 19.13/100/beds/day. Local or Brazilian data were not found for comparison. In a study performed in hospitals in Sofia, Bulgari, [25] the authors found out seasonal variations in DDD between the city hospital and university hospital. International studies [43,44,45] that show data related to the community report a higher DDD than the one described in this study. This methodology must be adopted to monitor consume of this drugs along time.

This study has some limitations. Because of the transversal design of the study and the non-application of algorithms, it isn't possible to establish causality to complaints interpreted as adverse drug events to NSAID. Even carefully explaining to the patient which was the drug of interest, the great number of drugs in use may have been a confusion factor, leading the patient to refer the symptom as an adverse reaction to the drug, but not necessarily associated to NSAID. On the other hand, the algorithms, though widely applied, show limitations in their applicability and conclusions about the causality between the drug and adverse event [46]. The inability to identify ADR risk factors can also be attributed to the study's lack of power.

In conclusion, this study showed that in a School Hospital in the inside state of Rio Grande do Sul, Southern Brazil, NSAID were more frequently prescribed to postoperative analgesia. Severe ADR did not occur with a short-period use, and antisecretory agents were prescribed for the majority of the patients. We did not identified risk factors for the occurrence of ADR, consisting of gastrointestinal complaint most of the times. Considering the high number of drugs used by the patients, the potential for interactions was high. The

consumption of NSAID in the period of the study indicates that 19.13 patients for each 100 beds (19.13%) used one DDD of NSAID in the period. The DDD data will provide monitoring of consumption in this Hospital and comparisons with future studies.

Table 1. Characteristics of the patients using NSAID according to the presence or absence of NSAID adverse drug reaction (n (%) or mean \pm DP)

	With ADR (n=110)	Without ADR (n=301)	<i>P</i>
Age (years)	55.3 \pm 19.0	53.7 \pm 18.3	0.434
Female	72 (65.5)	193 (64.1)	0.893
Weight	72.9 \pm 16.3	70.5 \pm 14.9	0.186
Alcohol consumption	13 (11.8)	48 (15.9)	0.297
Smoker	5 (4.5)	43 (14.3)	0.006
Use of NSAID at home	29 (26.4)	70 (23.3)	0.514
Length of hospitalization			0.661
\leq 3 days	30 (27.3)	96 (31.9)	
4-6 days	37 (33.6)	93 (30.9)	
\geq 7 days	43 (39.1)	112 (37.2)	
Potential drug interactions			0.748
0 – 1 drug	34 (30.9)	83 (27.6)	
2 – 4 drugs	53 (48.2)	157 (52.2)	
5 or more drugs	23 (20.1)	61 (20.1)	
Adverse reaction to another drug	41 (37.3)	100 (33.2)	0.444
Antiulcerours at the admittance	78 (70.9)	225 (74.8)	0.433
History of peptical disease	5 (4.5)	6 (2.0)	0.173 †
Presence of renal disease	2 (1.8)	11 (3.7)	0.528 †
Medical specialty			0.391
Clinical Medicine	66 (60.0)	167 (55.5)	
Clinical Surgery	22 (20.0)	80 (26.6)	
Gynecology and Obstetrics	22 (20.0)	54 (17.9)	

† Fisher Exact Text

Table 2. NSAID prescribed during the study period.

AINE	%
Ketoprofen	39.3 (212)
Tenoxican	22.0 (119)
Aspirin	17.4 (94)
Diclofenac sodium	7.4 (40)
Celecoxib	5.6 (30)
Meloxican	2.0 (11)
Diclofenac potassium	1.9 (10)
Ibuprofen	1.1 (06)
Nimesulide	0.9 (05)
Piroxican	0.9 (05)
Rofecoxib	0.7 (04)
Aceclofenac	0.4 (02)
Diclofenac/association	0.4 (02)

Table 3. Consumed amount of NSAID in DDD/100 beds/day, over the period from September 1st to December 31st of 2002.

Drug	*ATC Classification up to V level	Administration way	DDD/100 beds/day
Aceclofenac	M01AB16	ORAL	0.02
Acetylsalicylic acid	B01AC06	ORAL	4.34
Celecoxib	M01AH01	ORAL	1.10
Ketoprofen	M01AE03	ORAL	2.00
		PARENTERAL	5.05
Diclofenac /association	M01AB55	ORAL	0.05
Diclofenac	M01AB05	ORAL	1.34
		PARENTERAL	0.07
Ibuprofen	M01AE01	ORAL	0.18
Meloxicam	M01AC06	ORAL	0.31
Nimesulide	M01AX17	ORAL	0.11
Piroxicam	M01AC01	ORAL	0.11
Rofecoxib	M01AH02	ORAL	0.06
Tenoxicam	M01AC02	ORAL	0.87
		PARENTERAL	3.52

*Anatomical-Therapeutic-Chemical (ATC) is a classification combined system established by *WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology*, where the drugs are classified by groups with 5 different levels according to the organ or system in which they are and its chemical, pharmacological and therapeutic properties, in order to organize the drugs.

Table 4. Most frequent adverse reactions to NSAID and to OTHER drugs reported by the patients.

	Adverse Reaction <u>to NSAID</u> – n (%)	Adverse Reaction <u>to OTHER</u> drug – n (%)
Nausea	36 (18.3)	63 (21.7)
Vomiting	28 (14.2)	48 (16.6)
Dyspepsia	27 (13.8)	41 (14.1)
Epigastric pain	41 (21.0)	37 (12.8)
Migraine	16 (8.2)	31 (10.7)
Dizziness	16 (8.2)	30 (10.3)
Other	12 (6.1)	19 (6.6)
Diarrhea	5 (2.6)	7 (2.4)
Edema	6 (3.1)	5 (1.7)
Anorexia	3 (1.5)	4 (1.4)
Flatulency	2 (1.0)	3 (1.0)
Melena	2 (1.0)	2 (0.7)
Hematemesis	2 (1.0)	-
	196 (100)	290 (100)

REFERENCES

1. Saag KG, Criswell LA, Sems KM, Nettleman MD, Kolluri S. (1991) Low dose corticosteroids in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*; 21:1-11.
2. Simon LS. (1995) Actions and toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Opin Rheumatol*, [S.I.], v.44, n.4, p.1.
3. National Institute for Clinical Excellence. (2001) Guidance on the use of cyclooxygenase (COX) II selective inhibitors, celecoxib, rofecoxib, meloxicam, and etodolac for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. London, NOCE (Technology Appraisal Guidance, 27)
4. Ballina J, Carmona L, Laffon A. (2002) Impacto del consumo de AINE en la población general española. Resultados del estudio EPISER. *Rev Esp Reumatol*; 29(7):337-42.
5. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. (1999) Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med*; 30(24):1888-99.
6. Arruda, R. (2005) Novartis Lança Prexige ainda este mês. *Jornal Gazeta Mercantil*.
7. Willet LR, Carson JL, Strom BL. (1994) Epidemiology of gastrointestinal damage associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Drug Saf*; (10):170-181
8. Clinard F, Sgro C, Bardou M, Hillon P, Dumas M, Kreft-Jais C, et al. (2004) Association between concomitant use of several systemic NSAIDs and an excess risk of adverse drug reaction. A case/non-case study from the French Pharmacovigilance system database. *Eur J Clin Pharmacol* Jun; 60(4):279-83.
9. Tamblyn, R., et al. (1997) Unnecessary prescribing of NSAIDs and the management of NSAIDs – Related gastropathy in medical practice. *Ann Intern Med* 127(6):429.
10. Zeitune, JMR., Monici, LT. (2000) Gastrites. *Rev Bras Med*. vol. 57, n.12.
11. Hernandez-Dias S, Rodrigues LA. (2000) Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Int Méd*; 160(14):2093-9.
12. Garcia Rodrigues LA, Cattaruzzi C, Troncon MG, Agostinis L. (1998) Risk of hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding associated with ketorolac, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, calcium antagonists, and other antihypertensive drugs. *Arch Intern Med* 158(1):33.
13. Vargas E, Cabrera L, Moron A, Garcia M, Soto J, Guadarrama I. (2001) Assessment of hospital costs related to the diagnosis and treatment of upper gastrointestinal hemorrhages in patients consuming non-steroid anti-inflammatory drugs. *Rev Esp Enferm Dig*; Madrid 93:390-7.
14. Holvoet J, Terriere L, Van Hee W, Verbist L, Fierens E, Hautekeete ML. (1991) Relation of upper gastrointestinal bleeding to non-steroidal anti-inflammatory drugs and aspirin: a case-control study. *Gut* 32(7):730-4.
15. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000 Nov; 343(21):1520-8.
16. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Welton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000 Sep 13; 284(10):1247-
17. Bresalier RA, Sander RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K et al. Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe). Trial Investigators. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med*; Mar 17; 352(11):1092-102.

18. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Fowler R, Finn P, et al (2005) Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention (APC) Study Investigators. *N Engl J Med* 17;352(11):1071-80.
19. La decepción de los coxibs. *Butlletí Groc*, v.18, n.1, p.1-4, enero-febrero, 2005.
20. WORLD HEALTH ORGANIZATION/WHO COLLABORATING CENTRE for DRUG STATISTICS METHODOLOGY. WHO-Oslo. Cited : <http://www.whocc.no/atcddd> Access 10 January 2005.
21. Wannmacher L (2003) Antiinflamatórios Não-Esteróides. Fundamentos Farmacológicos-Clínicos dos Medicamentos de Uso Corrente. Núcleo de Assistência Farmacêutica, Escola Nacional de Saúde Pública, Centro Colaborador da OPAS/OMS em Políticas Farmacêuticas. Disponível em <http://www.opas.org.br/medicamentos/index.cfm?ent=2&carregar=4&cat=2#>. Cited 20 February 2004.
22. Wannmacher L, Ferreira, MBC. Princípios Gerais no Tratamento da Inflamação. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC. *Farmacologia Clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. p 295.
23. Lidgren L. The bone and decade 2000-2010. *Bulletin of the World Health Organization* 2003;81:9-[Editoriais]
24. Woolf AD, Pfleger B. (2003) Burden of major musculoskeletal conditions. *Bulletin of the World Health Organization*; 81:646-56
25. Atanasova I, Terziivanor D. (1994) Utilization of some NSAID'S and H₂-blocker in two hospitals. *Int J Clin Pharmacol Ther* 32(4):174-6.
26. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo demográfico 2000 e Contagem da população. Disponível em: <http://sidra.ibge.gov.br/bda/tabela/listabl.asp?z=cd&o=4&i=P&c=1518>) Cited 26 eember 2005.
27. Hyllested M, Jones S, Pedersen JL, Kehlet H. (2002) Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review. *Br J Anaesth* 88(2):99-214.
28. Wilder-Smith CH, Dyer RA, Torr G, Coetzee E. (2003) Postoperative sensitization and pain after cesarean delivery and the effects of single im doses of tramadol and diclofenac alone and in combination. *Anesth Analg* 97(2):526-33.
29. Levy MH. Pharmacologic treatment of câncer pain. (1996) *N Engl J Med*;335:1124-1132.
30. An Expert Working Group of the European Association for Palliative Care. Morphine in cancer pain: modes of administration. (1996) *BMJ*;312:823-826.
31. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Model List Essential Medicines. 14th edition (March 2005). Disponível em : <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>. Acesso em 26/12/2005. Cited 27 December 2005.
32. Henry D, Lim LL, García Rodrigues LA, Perez Gutthann S, Carson JL, Griffin M, Savage et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ*. 1996 Jun 22;312(7046):1563-6.
33. García Rodrigues LA. Variability in risk of gastrointestinal complications with different nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med*. 1998 Mar 30;104(3A):30S-34S; discussion 41S-42S.
34. Rohde LE (2003) Antitrombóticos Fundamentos Farmacológicos-Clínicos dos Medicamentos de Uso Corrente. Núcleo de Assistência Farmacêutica, Escola Nacional de Saúde Pública, Centro Colaborador da OPAS/OMS em Políticas Farmacêuticas. Disponível em

<http://www.opas.org.br/medicamentos/index.cfm?ent=2&carregar=4&cat=2#>. Cited 30 May 2004.

35. Uemura S, Ochio T, Sugano K, Makuch R. Systematic review for evaluation of tolerability of nonsteroidal antiinflammatory drugs in osteoarthritis patients in Japan. *Journal of Orthopaedic Sci* 2003 May;8(3):279-87.

36. Laine L. (2001) Approaches to Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use in the High-Risk Patient. *Gastroenterology* 120(3):594-606.

37. Sehn R, Camargo AL, Heineck I, Ferreira MBC. Interações medicamentosas potenciais em prescrições de pacientes hospitalizados. *Infarma* 2003 set-out;15(9-10):77-81.

38. Lamarque D, Chaussade S. (2003) Risk factors for upper digestive tract toxicity with NSAIDs (excluding *Helicobacter pylori*) *Presse Med* Nov 22;32(37 Pt 2):S56-9

39. Moreira LB, Fuchs FD, Moraes RS, Bredemeier M, Cardozo S. (1995) Prevalence of smoking and associated factors in a metropolitan area of southern Brazil. *Rev Saúde Pública*; 29:46-51

40. Moreira LB, Duncan FD, Moraes RS, Bredemeier M, Duncan BB. (1998) Alcohol intake and blood pressure: the importance of time elapsed since last drink. *J Hypertens*;16:175-180

41. Soll AH. (1996) Consensus conference. Medical treatment of peptic ulcers disease. Practice guidelines. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *JAMA*; 275:622-629.

42. Liu J-Y, Chen TJ, Hwang SJ. (2001) Concomitant prescription of non-steroidal anti-inflammatory drugs and antacids in the outpatient setting of a medical center in Taiwan: a prescription database study. *Eur J Clin Pharmacol* 57(6-7):505-508.

43. Helin-Salmivaara A, Klaukka T, Huupponen R. (2003) Heavy users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a nationwide prescription database study in Finland. *Eur J Clin Pharmacol* ;Sep;59(5-6):477-82.

44. Vlahovic-Palcevski V, Wettermark B, Bergman U. (2002) Quality of non-steroidal anti-inflammatory drug prescribing in Croatia (Rijeka) and Sweden (Stockholm). *Eur J Clin Pharmacol* 58(3):209-14.

45. McManus P, Primrose JG, Henry DA, Birkett DJ, Lindner J, Day RO. (1996) Pattern of non-steroidal anti-inflammatory drug use in Australia 1990-1994. A report from the drug utilization sub-committee of the pharmaceutical benefits advisory committee. *Med J Aust* 164(10):589-92.

46. Meyboom RH, Heksyer YA, Egberts AC, Gribnan FW, Edwards IR. (1997) Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. *Drug Saf*; Dec;17(6):374-89.

4.2 Artigo em Português

Avaliação Farmacoepidemiológica de Antiinflamatórios Não-Esteróides (AINE) em hospital geral do interior do RS

Hahn, Siomara R; Moreira, Leila B.

Cursos de Farmácia da Universidade de Passo Fundo, RS, Brasil e Programa de Pós-Graduação em Medicina – Ciências Médicas da UFRGS (Farm^a Hahn)

Unidade de Farmacologia Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Departamento de Farmacologia do ICBS (Dra.Moreira), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, RS, Brasil.

Correspondência para os autores:

Siomara R. Hahn, Curso de Farmácia

Universidade de Passo Fundo

Teixeira Soares, 817,

CEP 99010-080, Passo Fundo, Rio Grande do Sul, Brasil.

Telefone: (54) 3168530. Endereço eletrônico:siomara@saude.upf.br

RESUMO

Objetivos: Os antiinflamatórios não-esteróides (AINE) são amplamente utilizados para uma variedade de condições clínicas, mas podem provocar reações adversas, mais frequentemente relacionadas a problemas gastrintestinais. Este estudo teve o objetivo de avaliar a utilização de AINE em um Hospital escola de médio porte, considerando as indicações mais frequentes de AINE, quantidade prescrita através da Dose Diária Definida (DDD), reações adversas (RAM) apresentadas pelos pacientes hospitalizados em uso de AINE e possíveis fatores de risco. **Métodos:** Realizou-se um estudo transversal com amostra de conveniência incluindo todos os pacientes internados que receberam prescrição de AINE. Os dados sobre reações adversas a AINE foram coletados por meio de entrevista e dos registros no prontuário médico; as indicações para AINE foram informadas pelo médico, por meio de questionário autopreenchido. A DDD foi calculada para cada AINE. **Resultados:** Incluíram-se 411 pacientes com idade média de $54,1 \pm 18,5$ anos, 64,5% eram mulheres. A prevalência de RAM a AINE foi de 26,8% (IC 22,5-31,1). Os AINE mais frequentemente prescritos foram cetoprofeno (39,3%), tenoxicam (22%) e ácido acetilsalicílico (17,4%). Somente 5,6% dos pacientes usaram inibidores seletivos da COX-2. AINE foram indicados principalmente para analgesia pós-operatória (53,5%), outras analgesias (19,2%), como antitrombótico (18,7%), antiinflamatório (8,4%) e antipirético (0,2%). O consumo total de AINE em 4 meses foi 19,13 DDD/leito/dias e foi maior para cetoprofeno injetável. As RAM aos AINE mais frequentes foram dor epigástrica (21%), náusea (18,3%), vômito (14,2%) e dispepsia (13,8%). Melena (1,0%) e hematêmese (1,0%) também foram rela-

tadas. Somente fumo associou-se com RAM (RR 0,36; IC 0,15 – 0,84). Ocorreram $2,97 \pm 2,25$ potenciais interações medicamentosas por prescrição. Conclusão: AINE foram mais frequentemente prescritos para analgesia pós-operatória. Não foram registrados RAM graves no curto período de uso. Não foram identificados fatores de risco e o potencial para interações foi elevado. Para cada 100 leitos, 19,13 pacientes (19,13%) usaram uma DDD no período.

Palavras-chaves: antiinflamatórios não-esteróides; dose diária definida; estudo de utilização, reações adversas a medicamentos; pacientes hospitalizados; farmacoepidemiologia

INTRODUÇÃO

Fármacos antiinflamatórios não-esteróides (AINE) são amplamente utilizados para uma variedade de situações clínicas devido a sua ação antitérmica, analgésica e antiinflamatória, mas sua indicação principal está relacionada às doenças músculo-esqueléticas [1]. Estima-se que ocorram mundialmente 73 milhões de prescrições anuais de AINE [2]. Em 1999, mais que 18,5 milhões de cursos de AINE foram prescritos na Inglaterra e País de Gales [3] para condições músculo-esqueléticas e na Espanha foram vendidas mais de 31 milhões de embalagens de AINE [4]. Nos EUA, respondem por mais de 70 milhões de prescrições e mais de 30 bilhões de comprimidos de venda livre comercializados anualmente [5]. No Brasil em 2004, totalizavam 340 milhões de dólares em vendas, em 12 meses [6]. AINE podem provocar reações adversas (RAM) importantes, mais freqüentemente relacionados a distúrbios gastrintestinais e sangüíneos, além de problemas renais [7], que acarretam aumento de morbidade e de custos para o sistema de saúde[8]. Cerca de 15 a 40% dos usuários de AINE sofrem de dispepsia [5,7], sendo que a freqüência de episódios adversos gastrintestinais é em torno de 23% [4]. Fatores de risco para RAM gastrintestinais são idade superior a 60 anos, história de úlcera péptica, uso concomitante de corticóides ou de anticoagulante, altas doses de AINE ou mais de um AINE, e enfermidades sistêmicas graves [9,10]. O risco de sangramento gastrintestinal e/ou perfuração é 2 a 25 vezes maior em relação a não usuários de AINE, dependendo dos pacientes avaliados, do agente e dose utilizados [11,12,13,14]. Os inibidores seletivos da ciclooxygenase apresentam menos RAM gastrintestinais [15,16], mas

têm sido implicados em aumento de risco cardiovascular, como insuficiência cardíaca congestiva, infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico [17,18,19].

Esta observação ressalta a importância da avaliação constante da efetividade e segurança dos medicamentos. Estudos de utilização podem mostrar os desvio entre condições ideais sob as quais os medicamentos foram originalmente estudados e a prática clínica. Este estudo teve como objetivo avaliar a utilização de AINE em hospital geral do interior de um estado do sul do Brasil, considerando as indicações mais frequentes para AINE, quantidade de AINE prescritos por meio da Dose Diária Definida (DDD), reações adversas apresentadas pelos pacientes em uso de AINE na internação e possíveis fatores de risco para a ocorrência dessas reações.

Métodos

Realizou-se um estudo transversal, com amostra de conveniência incluindo todos os pacientes adultos internados no período de 01 de setembro a 31 de dezembro de 2002 e que tiveram AINE prescrito. Os pacientes em uso de AINE foram selecionados por meio do sistema informatizado do Serviço de Farmácia do Hospital (SFH). O desfecho foi definido como sinal ou sintoma relatado pelo paciente ou registrado no prontuário compatível com as reações adversas a AINE estabelecidas na literatura e sem aplicação de algoritmos de causalidade. Os dados foram aferidos por equipe treinada, através de entrevista com perguntas abertas sobre a ocorrência de queixas que o paciente relacionava ao uso do antiinflamatório durante a internação hospitalar. A indicação de uso foi aferida por questionário preenchido pelo médico assistente. Os prontuários dos pacientes foram revisados após a alta hospitalar, buscando na evolução médica e de enfermagem a complementação das informações pertinentes ao estudo. O consumo de AINE prescrito foi calculado por meio da Dose Diária Definida (DDD) conforme fórmula preconizada pela OMS [20]:

$$DDD\ 100/\text{leito}/\text{dias} = n^\circ\ \text{de}\ DDD \times 100 / \text{Índice de ocupação de leitos} \times n^\circ\ \text{de leitos disponíveis} \times \text{tempo em dias.}$$

Os dados foram analisados com auxílio do Statistical Package for the Social Sciences (versão 10). Foi utilizada estatística descritiva, com medidas de tendência central e dispersão da amostra, nível de significância de 0,05 e intervalo de confiança de 95%, quando aplicável.

Associações brutas foram analisadas por meio dos testes Qui-Quadrado e *t* de Student para amostras independentes. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição e todos os participantes assinaram o consentimento informado.

Resultados

Incluíram-se no estudo 411 pacientes com idade média de $54,1 \pm 18,5$ anos, 33% com mais de 65 anos. Aproximadamente dois terços eram mulheres (64,5%), 11,7% fumantes, 14,8% consumiam bebidas alcoólicas e 24,1% utilizaram AINE antes da internação. O número médio de medicamentos usados por paciente na internação foi de $12,5 \pm 5,5$, havendo $3,0 \pm 2,3$ potenciais interações medicamentosas em média, por prescrição. A prevalência de reações adversas a AINE foi de 26,8% (IC 22,5-31,1). Os pacientes com reações adversas possuíam idade média de $55,3 \pm 19,0$ anos, em sua maioria eram mulheres, não tabagistas e que não consumiam bebidas alcoólicas regularmente (tabela 1). Entre os AINE prescritos (tabela 2), cetoprofeno foi o mais freqüente (39,3%), seguido pelo tenoxicam (22%) e ácido acetilsalicílico (17,4%) e somente 5,6% dos pacientes usaram AINE seletivo para COX-2. O tempo de utilização variou de 1 a 29 dias, com moda de 2 dias (17,3% dos pacientes) e 53% dos pacientes usaram-no por até 4 dias. AINE foram indicados para analgesia pós-cirúrgica (53,5%), outras analgesias (19,2%), como antitrombótico (18,7%), antiinflamatório (8,4%) e antitérmico (0,2%). Nenhuma prescrição foi feita por reumatologista.

O consumo total de AINE no período de estudo foi de 19,13 DDD/100 leito/dias e foi maior para cetoprofeno parenteral (tabela 3). Houve prescrição concomitante de outros analgésicos não-opioides e/ou opioides para 87,6% dos pacientes, sendo que dipirona foi prescrita para 30,5% desses, paracetamol para 21,6%, meperidina 13,5%, tramadol 10,2%, associação de dipirona+prometazina+adifenina 8,6%, morfina 4,9%, associação de codeína+paracetamol 4,7%, nalbufina 2,2%, associação de lisina+clonixinato 0,6%.

As reações adversas aos AINE mais freqüentes foram dor epigástrica (21%), náusea (18,3%), vômito (14,2%) e dispepsia (13,8%) (tabela 4). Melena (1,0%) e hematêmese (1,0%) foram reações infreqüentes. Náusea foi a RAM a outros medicamentos mais relatada (21,7%). As prevalências de RAM gastrintestinais com uso de AINE (73%) ou de outros medicamentos (69,3%) não foram diferentes ($P=0,385$). Não houve associação de história de doença péptica

(2,7%), prescrição de anti-secretor (73,7%) e uso de álcool (14,8%) com RAM (tabela 1), embora 50% dos pacientes que usavam álcool, o fizessem de forma abusiva (≥ 30 g/dia homens e 15g/d mulheres). O uso concomitante de antiagregante plaquetário (5,4%), heparina profilática (19,7%), corticóide sistêmico (10,5%) ou anticoagulante (3,4%) não aumentou o risco de RAM. Em relação às doses utilizadas pelos pacientes, 257 (62,5%) utilizaram mais de uma unidade posológica/dia de AINE, não havendo associação com a ocorrência de RAM quando comparada a dose de até uma unidade posológica/dia, assim como o número de comorbidades e de fármacos prescritos na internação. Contudo, o número de fármacos utilizados foi maior entre os pacientes que receberam anti-ulcerosos (13,5 vs 9,9; $P < 0,001$). A idade não se associou à queixa de RAM por AINE, mas os dados sugerem interação com o número de fármacos prescritos (tabela 5). Somente tabagismo associou-se com RAM e, contrariamente ao esperado, diminuiu o risco (RR 0,36; IC 0,15 – 0,84), mantendo-se como fator protetor na análise multivariada (tabela 5), controlando para uso de anti-ulceroso, idade, número de fármacos prescritos durante a internação e incluindo termo de interação idadeXnúmero de fármacos (OR 0,28; IC 0,11-0,73).

Discussão

Os AINE são fármacos amplamente utilizados, mesmo em situações clínicas onde a reação inflamatória não existe ou não deve ser inibida [21] e, portanto, devem ser empregados quando o benefício advindo do controle da dor ou da limitação funcional imposta pelo processo inflamatório supera os riscos associados ao seu uso [22]. A principal indicação de AINE é para doenças músculo-esqueléticas [21], causas mais comuns de dor intensa a longo prazo, que provocam inaptidão física em centenas de milhares de pessoas no mundo [23]. Estima-se que no ano 2020 a osteoartrite, que afeta 9,6% dos homens e 18% das mulheres no mundo, será a quarta causa de incapacidade [24]. Espera-se, portanto, que o consumo de AINE continue crescendo, justificando a preocupação em monitorá-lo por meio de estudos de utilização de medicamentos.

Este é um dos poucos estudos de utilização de AINE em ambiente hospitalar [25], onde as peculiaridades dos pacientes podem determinar padrão de uso distinto daquele que ocorre na comunidade. Em relação à amostra, diferentemente da população geral de mesma idade

[26], predominaram mulheres, provavelmente pelo perfil de atendimento do hospital que inclui ginecologia e obstetrícia. Conforme dados obtidos do questionário preenchido pelo médico, a principal indicação foi analgesia pós-cirúrgica (53,5%). Este uso justifica-se pela eficácia dos AINE em dor pós-operatória moderada a intensa demonstrada em ensaios clínicos [27,28,29,30], assim como pela potencialização do efeito analgésico com a associação a opióides. Chama atenção a rara indicação de AINE como antitérmico, condição em que, no Brasil, dipirona (metamizole) é fármaco amplamente prescrito [21]. A prescrição de dipirona como agente analgésico ou antitérmico é controversa, devido ao risco de reações adversas que apresenta e a sugerida ineficácia da associação com AINE no alívio da dor [21].

Observou-se grande número de alternativas disponíveis para uso na instituição, o que não é racional do ponto de vista de medicamentos essenciais do Hospital [31]. Os medicamentos prescritos com maior frequência foram cetoprofeno e piroxicam, ambos com apresentação para uso intravenoso. Essa preferência pode estar associada à disponibilidade de apresentações farmacêuticas bem como à experiência de uso, particularmente no caso do cetoprofeno, que geralmente foi utilizado por via parenteral no período pós-cirúrgico, como pós-cesareana, seguido pela administração oral de comprimidos revestidos ou não. Porém, segundo a literatura [32,33], cetoprofeno está associado a maior risco de complicações gastrintestinais quando comparado aos demais AINE.

O uso de AAS como antiagregante plaquetário era esperado já que está indicado na prevenção de doenças cardiovasculares [34]. A utilização de inibidores seletivos da cicloxigenase foi baixa se comparada ao consumo dos AINE não seletivos, o que pode estar relacionado ao fato dessa classe de fármacos não fazer parte do guia farmacoterapêutico do Hospital em estudo, sendo dispensado em situações onde o médico assistente os considera indispensáveis.

A taxa de RAM a AINE registrada nesse estudo (26,8%) encontra-se na faixa descrita por outros estudos observacionais [4,35]. Assim como na literatura [4], as queixas gastrintestinais foram as mais prevalentes. Não foram observadas RAM graves. Embora tenham ocorrido melena (1,0%) e hematêmese (1,0%), as quais podem estar associadas ao uso do AINE, não é possível estabelecer relação causal visto que não foram aplicados

algoritmos específicos. O curto período de utilização de AINE (até 4 dias por metade dos pacientes) pode justificar a ausência de reações adversas graves, já que estudos afirmam que o risco aumenta com o passar do tempo, muito embora, segundo alguns autores, o risco seria maior no primeiro mês de uso [36].

Outra característica de pacientes hospitalizados é o grande número de fármacos prescritos concomitantemente [37]. O número médio de medicamentos usados durante a internação (12,5) pode ser considerado elevado quando comparado com estudo realizado em hospital de ensino no sul do país (7,8) [37] e pode explicar o número não negligenciável de interações medicamentosas potenciais de qualquer tipo observado em nosso estudo.

A prevalência de reações adversas ao uso de outros fármacos (34,3%) foi superior à registrada para os AINE, sendo que a prescrição de vários medicamentos durante a internação pode ter levado a subestimativa da real prevalência de RAM aos AINE.

Os fatores de risco descritos na literatura [9,10] para RAM aos AINE, particularmente gastrintestinais, não foram confirmados. A proteção a RAM conferida pelo tabagismo é contrária ao esperado [38], e, talvez, explicada por viés de aferição uma vez que os pacientes poderiam estar sub-relatando a exposição ao tabaco assim como ao álcool, já que estudo populacional do sul do Brasil encontrou prevalência de tabagismo de 34,9% [39] e de uso de bebidas alcoólicas de 67,6% [40]. Por outro lado, menor preocupação de fumantes com sua saúde poderia levar a sub-relato de RAM como reflexo da não valorização de sintomas por estes pacientes.

A prevenção de lesões gastrintestinais em usuários crônicos de AINE pode ser obtida com antiulcerosos [41]. Porém, essa prática ocorre inclusive em pacientes hospitalizados, quer pela gravidade das patologias que apresentam quer pelo arsenal medicamentoso ao qual muitas vezes estão expostos. Embora mais de dois terços dos pacientes tenham recebido antiulceroso concomitante ao AINE, foi menos freqüente que em estudo realizado em Taiwan onde chegou a 87,3% [42]. No presente estudo, anti-ulcerosos foram prescritos mais freqüentemente para pacientes em uso de maior número de fármacos e a associação positiva com a ocorrência de RAM aos AINE pode refletir o uso sintomático, diante da queixa e pode

explicar a tendência a associação inversa de RAM com idade e número de fármacos prescritos (tabela 5).

A DDD é uma ferramenta que permite acompanhar o consumo dos medicamentos na comunidade ou em uma unidade de internação. A DDD para AINE calculada para essa unidade hospitalar foi de 19,1/100 leitos/dia. Não foram encontrados dados locais ou brasileiros para comparação. Em estudo realizado em hospitais de Sofia, Bulgária [25] os autores encontraram variações sazonais na DDD entre o hospital da cidade e o universitário. Estudos internacionais que trazem dados referentes à comunidade, dão conta de DDD mais elevadas como 61,2 DDD/1000hab/dia na Finlândia, de 28,6 em Estocolmo, 14,2 na Rijeka e 34,6 na Austrália [43,44,45]. Porém, não podem ser diretamente comparadas com as aqui registradas uma vez que as amostras possuem características diferentes. Essa metodologia deve ser adotada para acompanhar o consumo desses fármacos no decorrer do tempo.

Este estudo tem algumas limitações. Devido ao delineamento transversal e a não aplicação de algoritmos, não é possível estabelecer causalidade para as reações adversas. Mesmo tendo o cuidado de esclarecer para os pacientes qual o fármaco de interesse, o grande número de fármacos em uso pode constituir potencial fator de confusão, levando o paciente a referir o sintoma como uma RAM a fármaco, mas não necessariamente associada ao AINE. Por outro lado, os algoritmos, embora amplamente utilizados, mostram limitações na sua aplicabilidade e conclusões sobre causalidade entre fármaco e reação adversa [46]. A não identificação de fatores de risco para RAM também pode ser atribuída à falta de poder do estudo.

Em conclusão, este estudo mostrou que em um hospital geral do interior do RS no sul do Brasil, AINE são prescritos para analgesia pós-operatória mais freqüentemente. Não ocorreram RAM graves com uso por curto período de tempo, tendo sido prescrito anti-secretores para a maior parte dos pacientes. Não foram identificados fatores de risco para ocorrência de RAM, caracterizados por queixas gastrintestinais na maior parte das vezes. Dado o grande número de fármacos utilizados pelos pacientes internados, o potencial para interações foi alto. O consumo de AINE encontrado indica que para cada 100 pacientes

internados no período do estudo foram consumidas 19,13 DDD de AINE. Os dados de DDD permitirão acompanhamento do consumo neste Hospital e comparação com estudos futuros.

Tabela 1. Características dos pacientes usuários de AINE de acordo com a presença ou não de reações adversas aos AINE (n (%) ou média \pm DP)

	Com reação adversa ao AINE (n=110)	Sem reação adversa ao AINE (n=301)	P
Idade (anos)	55,3 \pm 19,0	53,7 \pm 18,3	0,434
Sexo Feminino	72 (65,5)	193 (64,1)	0,893
Peso	72,9 \pm 16,3	70,5 \pm 14,9	0,186
Consumo de Álcool	13 (11,8)	48 (15,9)	0,297
Tabagismo	5 (4,5)	43 (14,3)	0,006
Uso de AINE em casa	29 (26,4)	70 (23,3)	0,514
Tempo de Internação			0,661
\leq 3 dias	30 (27,3)	96 (31,9)	
4-6 dias	37 (33,6)	93 (30,9)	
\geq 7 dias	43 (39,1)	112 (37,2)	
Nº de fármacos na internação	12,4 \pm 5,5	12,8 \pm 5,5	0,529
Potenciais interações medicamentosas p/prescrição			0,748
0 – 1	34 (29,1)	83 (27,6)	
2 – 4	53 (43,5)	157 (52,2)	
5 ou mais	23 (27,4)	61 (20,2)	
Reação adversa a outro medicamento	41 (37,3)	100 (33,2)	0,444
Antiulceroso na internação	78 (70,9)	225 (74,8)	0,433
História de doença péptica	5 (4,5)	6 (2,0)	0,173 †
Presença de doença renal	2 (1,8)	11 (3,7)	0,528 †
Especialidade Médica			0,391
Clínica Médica	66 (60,0)	167 (55,5)	
Clínica Cirúrgica	22 (20,0)	80 (26,6)	
Ginecologia-Obstetrícia	22 (20,0)	54 (17,9)	

† Teste Exato de Fisher

Tabela 2. AINE prescritos na internação durante o período de estudo

AINE	%
Cetoprofeno	39,3 (212)
Tenoxicam	22,0 (119)
AAS	17,4 (94)
Diclofenaco sódico	7,4 (40)
Celecoxib	5,6 (30)
Meloxicam	2,0 (11)
Diclofenaco potássico	1,9 (10)
Ibuprofeno	1,1 (06)
Nimesulida	0,9 (05)
Piroxicam	0,9 (05)
Rofecoxib	0,7 (04)
Aceclofenaco	0,4 (02)
Diclofenaco/associação	0,4 (02)

Tabela 3. Quantidade consumida de AINE em_DDD/100 leitos/dia, no período de 01 de setembro a 31 de dezembro de 2002*.

Medicamento	*ATC(classificação no 5° nível)	Via de Administração	DDD/100 leitos/dia
Aceclofenaco	M01AB16	ORAL	0,02
Ácido acetilsalicílico	B01AC06	ORAL	4,34
Celecoxib	M01AH01	ORAL	1,10
Cetoprofeno	M01AE03	ORAL	2,00
		PARENTERAL	5,05
Diclofenaco /associação	M01AB55	ORAL	0,05
Diclofenaco	M01AB05	ORAL	1,34
		PARENTERAL	0,07
Ibuprofeno	M01AE01	ORAL	0,18
Meloxicam	M01AC06	ORAL	0,31
Nimesulida	M01AX17	ORAL	0,11
Piroxicam	M01AC01	ORAL	0,11
Rofecoxib	M01AH02	ORAL	0,06
Tenoxicam	M01AC02	ORAL	0,87
		PARENTERAL	3,52

* Anatomical-Therapeutic-Chemical(ATC) é um sistema unificado de classificação estabelecido pela *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*, onde os fármacos são classificados em grupos com 5 níveis diferentes de acordo com o órgão ou o sistema em que agem e suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas com o objetivo de organizar os fármacos

Tabela 4. Reações adversas mais freqüentes ao AINE e a OUTROS medicamentos relatados pelos pacientes do estudo.

	Reação Adversa <u>ao AINE</u> relatada pelos pacientes n (%)	Reação Adversa <u>a OUTRO</u> medicamento relatada pelos pacientes n (%)
Náusea	36 (18,3)	63 (21,7)
Vômito	28 (14,2)	48 (16,6)
Dispepsia	27 (13,8)	41 (14,1)
Dor epigástrica	41 (21,0)	37 (12,8)
Cefaléia	16 (8,2)	31 (10,7)
Tontura	16 (8,2)	30 (10,3)
Outros	12 (6,1)	19 (6,6)
Diarréia	5 (2,6)	7 (2,4)
Edema	6 (3,1)	5 (1,7)
Anorexia	3 (1,5)	4 (1,4)
Flatulência	2 (1,0)	3 (1,0)
Melena	2 (1,0)	2 (0,7)
Hematêmese	2 (1,0)	-
	196 (100)	290 (100)

Tabela 5. Fatores de risco para RAM a AINES

	RC	IC	P
N fármacos	0,88	0,77-1,00	0,054
Idade	0,97	0,94-1,00	0,069
Idade x N fármacos	1,00	1,00-1,00	0,081
Tabagismo	0,27	0,11-0,72	0,008
Uso anti-ulceroso	1,38	0,82-2,31	0,227

Refêrencias bibliográfias

1. Saag KG, Criswell LA, Sems KM, Nettleman MD, Kolluri S.(1991)Low dose corticosteroids in rheumatoid arthritis. *Semi Arthritis Rheum* 21:1-11.
2. Simon LS. (1995) Actions and toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Opin Rheumatol*,[S.I],v.44,n.4,p.1.
3. National Institute for Clinical Excellence. (2001) Guidance on the use of cyclooxygenase(COX)II selective inhibitors,celecoxib,rofecoxib,meloxicam,and etodolaco for osteoarthritis and reumathoid arthritis. London, NOCE (Technology Appraisal Guidance,27)
4. Ballina J, Carmona L, Laffon A. (2002) Impacto del consumo de AINE en la población general española. Resultados del estudio EPISER. *Rev Esp Reumatol* 29(7):337-42.
5. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. (1999) Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 30(24):1888-99.
6. Arruda, R.(2005) Novartis Lança Prexige ainda este mês.*Jornal Gazeta Mercantil*.
7. Willet LR,Carson JL,Strom BL. (1994) Epidemiology of gastrointestinal damage associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs.*Drug Safet* (10):170-181
8. Clinard F, Sgro C, Bardou M, Hillon P, Dumas M, Kreft-Jais C, et al. (2004) Association between concomitant use of several systemic NSAIDs and as excess risk of adverse drug reaction. A case/non-case study from the French Pharmacovigilance system database. *Eur J Clin Pharmacol Jun*;60(4):279-83.
9. Tamblyn R,Berkson L,Dauphinee WD,Gayton D,Grad R,Huang A, et al. (1997) Unnecessary prescribing of NSAIDs and the management of NSAIDs – Related gastropathy in medical practice. *Ann Intern Med* 127(6):429.
10. Zeitone, JMR., Monici, LT.(2000) Gastrites. *Rev Bras Med*. vol. 57, n.12.
11. Hernadez-Dias S, Rodrigues LA. (2000) Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrintestinal tract bleeding/perforation: an overview epidemiologic studies published in the 1990s.*Arch Int Méd*;160(14):2093-9.
12. Garcia Rodrigues LA, Cattaruzzi C, Troncon MG, Agostinis L. (1998) Risk of hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding associated with ketoralac, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, calcium antagonists, and other anti-hypertensive drugs. *Arch Intern Med* 158(1):33.
13. Vargas E, Cabrera L, Moron A, Garcia M, Soto J, Guadarrama I. (2001) Assessment of hospital costs related the diagnosis and treatment of upper gastrointestinal hemorrhages in patients consuming non steroid anti-inflammatory drugs. *Rev Esp Enferm Dig*; Madrid 93:390-7.
14. Holvoet J, Terriere L, Van Hee W, Verbist L, Fierens E, Hautekeete ML. (1991) Relation of upper gastrointestinal bleeding to non-steroidal anti-anflamatory drugs and aspirin: a case-control study. *Gut* 32(7):730-4.
15. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparasion of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000 Nov;343(21):1520-8.

16. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Welton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000 Sep 13;284(10):1247-
17. Bresalier RA, Sander RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K et al. Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) Trial Investigators. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med*; Mar 17;352(11):1092-102.
18. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Fowler R, Finn P, et al (2005) Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention (APC) Study Investigators. *N Engl J Med* 17;352(11):1071-80.
19. La decepção de los coxibs. *Butlletí Groc*, v.18,n.1,p.1-4, enero-febrero, 2005.
20. WORLD HEALTH ORGANIZATION/WHO COLLABORATING CENTRE for DRUG STATISTICS METHODOLOGY. WHO-Oslo. Disponível em :<http://www.whocc.no/atcddd> Acesso 10 January 2005.
21. Wannmacher L (2003) Antiinflamatórios Não-Esteróides. Fundamentos Farmacológicos-Clínicos dos Medicamentos de Uso Corrente. Núcleo de Assistência Farmacêutica, Escola Nacional de Saúde Pública, Centro Colaborador da OPAS/OMS em Políticas Farmacêuticas. Disponível em <http://www.opas.org.br/medicamentos/index.cfm?ent=2&carregar=4&cat=2#>. Acesso 20 Fevereiro 2004.
22. Wannmacher L, Ferreira, MBC. Princípios Gerais no Tratamento da Inflamação. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC. *Farmacologia Clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. p 295.
23. Lidgren L. The bone and decade 2000-2010. *Bulletin of the World Health Organization* 2003;81:9-[Editoriais]
24. Woolf AD, Pfleger B. (2003) Burden of major musculoskeletal conditions. *Bulletin of the World Health Organization*; 81:646-56
25. Atanasova I, Terziivanor D. (1994) Utilization of some NSAID'S and H₂-blocker in two hospitals. *Int J Clin Pharmacol Ther* 32(4):174-6.
26. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo demográfico 2000 e Contagem da população. Disponível em: <http://sidra.ibge.gov.br/bda/tabela/listabl.asp?z=cd&o=4&i=P&c=1518>) Acesso 26 eceber 2005.
27. Hyllested M, Jones S, Pedersen JL, Kehlet H. (2002) Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review. *Br J Anaesth* 88(2):99-214.
- Ref Type: Journal (Full)
28. Wilder-Smith CH, Dyer RA, Torr G, Coetzee E. (2003) Postoperative sensitization and pain after cesarean delivery and the effects of single im doses of tramadol and diclofenac alone and in combination. *Anesth Analg* 97(2):526-33.
29. Levy MH. Pharmacologic treatment of câncer pain. (1996) *N Engl J Med*;335:1124-1132.
30. An Expert Working Group of the European Association for Palliative Care. Morphine in cancer pain: modes of administration. (1996) *BMJ*;312:823-826.

31. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Model List Essential Medicines. 14th edition (March 2005). Disponível em : <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>. Acesso em 26/12/2005. Acesso 27 Dezembro 2005.
32. Henry D, Lim LL, García Rodrigues LA, Perez Gutthann S, Carson JL, Griffin M, Savage et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ*. 1996 Jun 22;312(7046):1563-6.
33. García Rodrigues LA. Variability in risk of gastrointestinal complications with different nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med*. 1998 Mar 30;104(3A):30S-34S; discussion 41S-42S.
34. Rohde LE (2003) Antitrombóticos Fundamentos Farmacológicos-Clínicos dos Medicamentos de Uso Corrente. Núcleo de Assistência Farmacêutica, Escola Nacional de Saúde Pública, Centro Colaborador da OPAS/OMS em Políticas Farmacêuticas. Disponível em <http://www.opas.org.br/medicamentos/index.cfm?ent=2&carregar=4&cat=2#>. Acesso 30 Maio 2004.
35. Uemura S, Ochio T, Sugano K, Makuch R. Systematic review for evaluation of tolerability of nonsteroidal antiinflammatory drugs in osteoarthritis patients in Japan. *Journal of Orthopaedic Sci* 2003 May;8(3):279-87.
36. Laine L. (2001) Approaches to Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use in the High-Risk Patient. *Gastroenterology* 120(3):594-606.
37. Sehn R, Camargo AL, Heineck I, Ferreira MBC. Interações medicamentosas potenciais em prescrições de pacientes hospitalizados. *Infarma* 2003 set-out;15(9-10):77-81.
38. Lamarque D, Chaussade S. (2003) Risk factors for upper digestive tract toxicity with NSAIDs (excluding *Helicobacter pylori*) *Presse Med* Nov 22;32(37 Pt 2):S56-9
39. Moreira LB, Fuchs FD, Moraes RS, Bredemeier M, Cardozo S. (1995) Prevalence of smoking and associated factors in a metropolitan área of southern Brazil. *Rev Saúde Pública*; 29:46-51
40. Moreira LB, Duncan FD, Moraes RS, Bredemeier M, Duncan BB. (1998) Alcohol intake and blood pressure: the importance of time elapsed since last drink. *J Hypertens*;16:175-180
41. Soll AH. (1996) Consensus conference. Medical treatment of peptic ulcers disease. Practice guidelines. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *JAMA*; 275:622-629.
42. Liu J-Y, Chen TJ, Hwang SJ. (2001) Concomitant prescription of non-steroidal anti-inflammatory drugs and antacids in the outpatient setting of a medical center in Taiwan: a prescription database study. *Eur J Clin Pharmacol* 57(6-7):505-508.
43. Helin-Salmivaara A, Klaukka T, Huupponen R. (2003) Heavy users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a nationwide prescription database study in Finland. *Eur J Clin Pharmacol* ;Sep;59(5-6):477-82.
44. Vlahovic-Palcevski V, Wettermark B, Bergman U. (2002) Quality of non-steroidal anti-inflammatory drug prescribing in Croatia (Rijeka) and Sweden (Stockholm). *Eur J Clin Pharmacol* 58(3):209-14.
45. McManus P, Primrose JG, Henry DA, Birkett DJ, Lindner J, Day RO. (1996) Pattern of non-steroidal anti-inflammatory drug use in Australia 1990-1994. A re-

port from the drug utilization sub-committee of the pharmaceutical benefits advisory committee. Med J Aust 164(10):589-92.

46. Meyboom RH, Heksyer YA, Egberts AC, Gribnan FW, Edwards IR. (1997) Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. Drug Saf; Dec; 17(6):374-89.

ANEXOS

Anexo A: Protocolo de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Passo Fundo (UPF).



UNIVERSIDADE DE PASSO FUNDO
VICE-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
DIVISÃO DE PESQUISA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
Resolução do Consun 1/2000
Carta nº 630 CONEP/ CNS/ MS

RESOLUÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa-UPF, que é reconhecido pelo CONEP, na reunião do dia 26/06/2002, analisou o projeto:

PROJETO nº: 32/2002

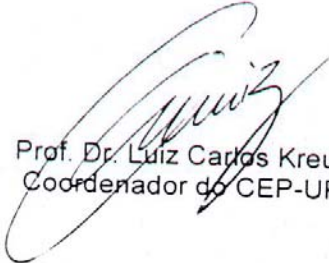
TÍTULO:

"UTILIZAÇÃO DE ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES (AINEs) EM PACIENTES ADULTOS INTERNADOS NO HOSPITAL DA CIDADE DE PASSO FUNDO"

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Siomara Regina Hahn

Este projeto foi analisado e obteve parecer **FAVORÁVEL**, por apresentar um Termo de Consentimento Informado, segundo a solicitação do ofício de 09 de setembro de 2002.

Passo Fundo, 23 de setembro de 2002


Prof. Dr. Luiz Carlos Kreutz
Coordenador do CEP-UPF

Anexo B: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

NOME DO ESTUDO: “Estudo sobre a utilização de Antiinflamatórios Não-esteróides em Pacientes Adultos Internados no Hospital da Cidade de Passo Fundo”.

INSTITUIÇÃO: Hospital da Cidade de Passo Fundo

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Siomara Regina Hahn

Telefone para contato: 0xx54 314 2350 e 99592954

NOME DO PACIENTE: _____

Nº Prontuário: _____

1. OBJETIVOS DESTE ESTUDO

A finalidade deste estudo é verificar a utilização de antiinflamatórios em pacientes adultos internados no Hospital da Cidade de Passo Fundo, verificando a ocorrência de efeitos adversos que possam estar relacionados com o uso destes medicamentos (remédios).

Também se deseja conhecer outros fatores que possam aumentar a ocorrência desses efeitos em pessoas que utilizam estes (medicamentos) remédios.

Além disto, busca-se informações sobre quais são os antiinflamatórios mais prescritos, em que quantidade e para que tipo de doenças.

2. EXPLICAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS

Sua participação no estudo será de duas maneiras:

- 1) respondendo um questionário elaborado e aplicado pelos pesquisadores que buscam informações referentes ao seu estado de saúde, uso de remédios e hábitos de vida.
- 2) permitindo que as informações que constam em seu prontuário médico possam ser utilizadas na pesquisa.

3. POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS

Por tratar-se de um estudo, onde os dados serão coletados do prontuário médico e das entrevistas realizadas, não acarretará riscos ou desconfortos para o paciente.

Não serão testados novos remédios ou novas formas de aplicação deles.

4. POSSÍVEIS BENEFÍCIOS DESTE ESTUDO

Os benefícios (as vantagens) resultantes de sua participação incluem a possibilidade de obterem-se informações que poderão contribuir para aperfeiçoar a utilização destes tipos de remédio. Não haverá benefício direto ao paciente pela participação na pesquisa.

5. EXCLUSÃO DO ESTUDO

O pesquisador responsável poderá caso entenda ser necessário, não utilizar as informações fornecidas pelo paciente ou de seu prontuário.

6. COBERTURA

Você não será recompensado financeiramente por participar deste estudo (não receberá dinheiro).

7. DIREITO DE DESISTÊNCIA

Você poderá desistir de participar a qualquer momento deste estudo.

8. SIGILO

O nome do paciente e todas as informações obtidas através deste estudo serão mantidos em segredo. Os resultados serão utilizados unicamente para fins científicos.

9. CONSENTIMENTO

Declaro ter lido – ou me foi lido - as informações acima antes de assinar este formulário. Foi-me dada ampla oportunidade de fazer perguntas, esclarecendo plenamente minhas dúvidas. Por este testemunho, tomo-me parte, voluntariamente, no presente estudo.

Assinatura do Paciente: _____ Data: _____

Testemunha: _____ Data: _____

Nome: _____

Assinatura do pesquisador: _____

Anexo C: Ficha de Coleta dos Dados

Ficha de Coleta dos Dados
HOSPITAL DA CIDADE DE PASSO FUNDO
PROJETO DE PESQUISA

Utilização De Antiinflamatórios Não Esteróides em pacientes adultos internados no
Hospital da Cidade de Passo Fundo

INFORMAÇÕES COLETADAS DO PRONTUÁRIO

Ficha Nº _____ Paciente _____

Atendimento: _____ Data: ___/___/___

01. Idade: _____ anos

02. Peso _____ kg

03. Sexo: F () M ()

04. Data da baixa hospitalar ___/___/___

 Data da alta hospitalar ___/___/___

 Tempo de internação: ___ dias

05. Especialidade médica que prescreveu o antiinflamatório:

() Clínica médica () Ginecologia e obstetrícia

() Reumatologia () Gastroenterologia

() Cirurgia () Traumatologia

() Cardiologia () Outra: _____

06. Qual antiinflamatório que está utilizando? Em que doses? Quantas vezes ao dia?

07. Indicação do AINE prescrito:

08. Tempo de utilização do AINE prescrito em dias durante a internação

09. Via administrada:

via oral via im via ev via retal

10. Horário de administração:

Antes das refeições (pelo menos 2 horas antes)

Durante as refeições

Antes de dormir

Após as refeições (até 2 horas após)

11. Motivo da internação - CID

12. Utiliza outro medicamento? Qual? (Durante a internação)

ENTREVISTA COM O PACIENTE

13. O senhor sentiu algum efeito adverso ATRIBUÍVEL ao AINE prescrito na internação?

nenhum náusea vômito tontura

dor epigástrica diarréia dispepsia

anorexia flatulência hemorragia digestiva-hematêmese

hemorragia digestiva-melena cefaléia edema

outro (especificar) _____

14. O senhor sentiu algum efeito adverso em relação a OUTROS MEDICAMENTOS prescritos na internação?

nenhum náusea vômito tontura

dor epigástrica diarréia dispepsia

anorexia flatulência hemorragia digestiva-hematêmese

hemorragia digestiva –melena

cefaléia edema outro (especificar) _____

15. O senhor toma(va) bebidas alcólicas?

- () Sim () Não
 () Não tomo mais, parou há ____ anos ____ meses
 () Toma ou tomou ____ anos

16. Com qual frequência?

- () Diariamente
 () Duas vezes por semana
 () Uma vez por semana
 () Menos de uma vez por semana
 () Não se aplica

17. Especifique o tipo e a quantidade usada:

- () Não se aplica

Tipo:

1. Cerveja 2. Cachaça 3. Vinho
 4. Whisky 5. Wodka 6. Outro _____

Tipo	<u>Unidades por semana</u>	
	Unidade	Número
1	_____	x _____
2	_____	x _____
3	_____	x _____
4	_____	x _____
5	_____	x _____
6.	_____	x _____

Unidades :

1. Martelo ou cálice de aperitivo (100ml)
 2. Copo comum ou cálice de vinho (250ml)
 3. Dose(60ml)
 4. ½ Garrafa ou litro
 5. 1 Garrafa ou litro
 6. 1 Lata (350ml)

18. O senhor fuma ou fumou?

- () Sim () Não
 () Não fuma mais, parou há ____ anos
 Fuma ou fumou ____ anos

19. Qual a quantidade que fuma(va) por dia? _____ nº cigarros/dia

20. Utiliza outro medicamento? Qual? Qual frequência? (Em Casa)

21. Possui outra patologia (doença)?

() Sim () Não Qual? _____ CID: _____

Anexo D: Questionário auto-preenchido pelo médico**UFRGS-Mestrado em Ciências Médicas**

Projeto de Pesquisa Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UPF

“Utilização de Antiinflamatórios Não-Esteróides (AINE) em Pacientes Adultos Internados
no Hospital da Cidade de Passo Fundo”

Responsável: Farmacêutica Siomara Regina Hahn

Prezado Médico:

Em virtude do projeto de pesquisa acima mencionado, um dos dados a ser coletado refere-se à indicação do AINE. Sendo assim, solicitamos a gentileza de informar qual a indicação neste caso, do AINE_____ prescrito para o paciente_____, internado no quarto_____ leito_____, e atendimento_____.

() analgésico para_____

() antiinflamatório para_____

() pós-cirúrgico () antitérmico () artrite reumatóide () artrite gotosa

() osteoartrite ou osteoartrose () espondilite anquilosante/entesopatias

() antitrombótico/protetor vascular () outros_____

Em caso de dúvida entrar em contato com Ramal 340

Certa de sua colaboração, agradeço antecipadamente.

Farmacêutica Siomara

European Journal of Clinical Pharmacology

Instructions to authors

1 Legal requirements

The author(s) guarantee(s) that the manuscript or parts of it has not been submitted or published elsewhere in any language without the consent of the copyright holders, that the rights of third parties will not be violated, and that the publisher will not be held legally responsible should there be any claims for compensation.

Authors wishing to include figures or text passages that have already been published elsewhere are required to obtain permission from the copyright owner and to include evidence that such permission has been granted when submitting their papers. Any material received without such evidence will be assumed to originate from the authors.

Manuscripts must be accompanied by the "Copyright Transfer Statement". The form is regularly published in this journal or can be obtained from <http://www.springeronline.com>.

Please include at the end of the acknowledgements a declaration that the experiments comply with the current laws of the country in which they were performed inclusive of ethics approval.

The editors reserve the right to reject manuscripts that do not comply with the above-mentioned requirements. The author(s) will be held responsible for false statements or failure to fulfill the above-mentioned requirements.

2 Editorial Procedure

Authors should submit their manuscripts to the EJCP Editor's Office online to facilitate even quicker and more efficient processing. Electronic submission substantially reduces the editorial processing and reviewing times and shortens overall publication times. Please log directly onto the site <http://ejcp.manuscriptcentral.com> and upload your manuscript following the on-screen instructions.

Please address correspondence to:

Prof. Rune Dahlqvist
Coordinating editor
Division of Clinical Pharmacology
University Hospital
90185 Umeå, Sweden
E-mail: Rune.Dahlqvist@pharm.umu.se
Fax: +46 90 120 430
Aina Mattsson
Editorial secretary
E-mail: Aina.Mattsson@pharm.umu.se
Fax: +46 90 120 430

3 Manuscript preparation

To allow speedy publication manuscripts should be prepared carefully in accordance with the following points:

All manuscripts are subject to copy editing.

Title page

- A concise and informative title
- The name(s) of the author(s)

- The affiliation(s) and address(es) of the author(s)
- The e-mail address, telephone and fax numbers of the communicating author

An **abstract** of preferably not more than 250 words should precede the main text. The abstract should be structured with the subheadings Objective, Methods, Results, Conclusion. Letters to the Editor or Case reports should not contain an abstract.

Abbreviations should be defined at first mention in the abstract and again in the main body of the text and used consistently thereafter. Abbreviations and units should conform to the Internationals System of Units (SI).

Footnotes to the text should be numbered consecutively and placed at the bottom of the page to which they refer.

References

The list of References should only include works that are cited in the text and that have been published or accepted for publication. Personal communications should only be mentioned in the text.

Journal titles should be abbreviated according to *Index Medicus*.

Citations in the text should be identified by *numbers in square brackets*, and the list of references at the end of the paper should be both *alphabetized* under the first author's name and numbered.

References by the same author or team of authors should be listed in chronological order. References with correct punctuation should be styled as follows:

Hage K, Bühl K, Fischer C, Knobel NG (1995) Estimation of the absolute bioavailability of flecainide using stable isotope technique. *Eur J Clin Pharmacol* 48: 51–55

Miller NS (1991) The pharmacology of alcohol and drugs of abuse and addiction. Springer, Berlin Heidelberg New York

MacIntyre I, Zaidi M, Milet C, Bevis PJR (1988) Hormonal control of extracellular calcium. In: Baker PF (ed) *Calcium in drug actions*. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 411–439

If available the **Digital Object Identifier (DOI)** of the cited literature should be added at the end of the reference in question.

Illustrations and Tables

All figures (photographs, graphs and diagrams) and tables should be cited in the text, and each numbered consecutively throughout. Lowercase letters (a, b etc.) should be used to identify figure parts. If illustrations are supplied with uppercase labeling, lowercase letters will still be used in the figure legends and citations. **Half-tone illustrations** (black and white color). Magnification should be indicated by *scale bars*. Details that might identify patients should be omitted unless absolutely necessary for

scientific reasons. Falsification or altering of data should never be used as a means of ensuring anonymity; masking of the eye region in photographs of patients may be inadequate. If identification of patients is unavoidable, the author must guarantee that the reproduction of illustrations in which a patient is recognizable is approved either by the patient him-/herself or by his/her legal representative.

Figure legends must be brief, self-sufficient explanations of the illustrations. The legends should be placed at the end of the text.

Tables should have a title and a legend explaining any abbreviation used in that table. Footnotes to tables be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data).

For **color illustrations** the authors will be expected to make a contribution towards the extra costs (€ 485.00, US \$ 435.00, plus 16% VAT), irrespective of the number of color figures.

4 Electronic supplementary material

Electronic supplementary material (ESM) for an article in the journal will be published in Springer Link provided the material is

- submitted to the Editor(s) in electronic form together with the paper and is subject to peer review
- accepted by the journals Editor(s)

ESM may consist of

- information that cannot be printed animations, video clips, sound recordings
- information that is more convenient in electronic form: sequences, spectral data, etc.
- large original data that relate to the paper, e.g. additional tables, illustrations (color and black & white) etc.

After acceptance by the journals Editor(s) ESM will be published as received from the author in the online version only. Reference will be given in the printed version.

5 Proof Reading

Authors should make their proof corrections on a printout of the pdf file supplied, checking that the text is complete and that all figures and tables are included. After online publication, further changes can only be made in form of an Erratum, which will be hyperlinked to the article.

6 Off Prints

Two (2) complimentary copies are supplied. Orders for offprints can be placed by returning the order form with the corrected proofs. When you order offprints, you are entitled to receive in addition a pdf file of your article for your own personal use.

European Journal of Clinical Pharmacology

Copyright Transfer Statement

The copyright to this article is transferred to Springer (respective to owner if other than Springer and for U.S. government employees: to the extent transferable) effective if and when the article is accepted for publication. The copyright transfer covers the exclusive right to reproduce and distribute the article, including reprints, translations, photographic reproductions, microform, electronic form (offline, online) or any other reproductions of similar nature.

An author may make his/her article published by Springer available on his/her

personal home page provided the source of the published article is cited and Springer and/or other owner is mentioned as copyright owner. Authors are requested to create a link to the published article in Springer's internet service. The link must be accompanied by the following text: "The original publication is available at springerlink.com". Please use the appropriate DOI for the article. Articles disseminated via SpringerLink are indexed, abstracted and referenced by many abstracting and information services,

bibliographic networks, subscription agencies, library networks, and consortia.

The author warrants that this contribution is original and that he/she has full power to make this grant. The author signs for and accepts responsibility for releasing this material on behalf of any and all co-authors.

After submission of this agreement signed by the corresponding author, changes of authorship or in the order of the authors listed will not be accepted by Springer.

Journal

Title of article

Author(s)

Author's signature

Date



<http://www.springeronline.com/228>

European Journal of Clinical Pharmacology

Coordinating Editor: R. Dahlqvist

ISSN: 0031-6970 (print version)

ISSN: 1432-1041 (electronic version)

Journal no. 228

Springer Berlin Heidelberg