



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos em Saúde

**FATORES ASSOCIADOS AO USO DE ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO
ESTEROIDAIIS EM POPULAÇÃO DE FUNCIONÁRIOS DE UMA
UNIVERSIDADE DO RIO DE JANEIRO**

Tatiana Chama Borges Luz

Orientadora: Professora Dra. Suely Rozenfeld

Rio de Janeiro, RJ

Abril de 2003

L979f Luz, Tatiana Chama Borges
Fatores associados ao uso de antiinflamatórios não esteroidais em população de funcionários de uma universidade do Rio de Janeiro / Tatiana Chama Borges Luz. Rio de Janeiro: s.n., 2003.

91p., tab, graf

Orientadora: Rozenfeld, Suely
Dissertação de Mestrado apresentada à Escola Nacional de Saúde Pública.

1.Antitnfamatórios Não Esteroidais. 2.Uso de Medicamentos. 3.Prescrição de Medicamentos. 4.Trabalhadores. 5.Universidades.

CDD - 20. ed. – 615.4

Ao meu marido,

Reinaldo

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, por terem sempre me incentivado e me ensinado a importância da educação, da dedicação e do trabalho.

Ao meu marido, Reinaldo, pelo apoio incondicional, pelo companheirismo, pela compreensão e por suportar tantos dias e noites subtraídas de nosso convívio.

À Professora Suely Rozenfeld, pela paciência, pela atenção e orientação constantes, por estar sempre disponível e aberta à discussão, mesmo diante de minhas dificuldades, para que pudéssemos concretizar este trabalho.

Às Professoras Dóra Chor, Gabriela Bittencourt Gonzalez Mosegui, Inês Mattos e Cláudia Garcia Serpa Osório de Castro por aceitarem compor a banca de defesa desta dissertação e pelas críticas e sugestões tão importantes para que este trabalho pudesse chegar à sua forma final.

Meu reconhecimento, também, aos Professores Cláudia de Souza Lopes e Eduardo Faerstein, por proporcionarem a minha participação no Estudo Pró-Saúde, e a Elir Ferrari, por me enviar os bancos de dados e estar sempre pronto a esclarecer as minhas dúvidas. Reafirmo, novamente, o compromisso de confidencialidade em relação às informações recebidas tanto no que se refere a este trabalho quanto a outros que dele se originem.

Por fim, agradeço ao pessoal da Biblioteca e da Secretaria Acadêmica e Corpo Docente da ENSP, pelo apoio constante durante o curso.

RESUMO

LUZ, Tatiana Chama Borges. **Fatores associados ao uso de antiinflamatórios não esteroidais em população de funcionários de uma universidade do Rio de Janeiro.**

Orientadora: Suely Rozenfeld. Rio de Janeiro: FIOCRUZ/ENSP, 2003. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública).

A utilização de medicamentos assume grande importância na sociedade atual por se constituir na prática terapêutica mais freqüente e de maior significância em termos econômicos. Os Antiinflamatórios Não-Esteroidais (AINE) estão entre os medicamentos mais utilizados no mundo, tanto através de prescrições médicas quanto por automedicação. Estima-se que mais de 30 milhões de pessoas tomem AINE diariamente, apesar do histórico de grave toxicidade e efeitos adversos, principalmente gastrointestinais.

O presente trabalho utilizou dados do I Censo Saúde de uma universidade do Rio de Janeiro (Estudo Pró-Saúde), no qual foram aplicados questionários auto-preenchíveis, no segundo semestre de 1999, com 4030 funcionários técnico-administrativos. Nesse estudo os AINE apareceram entre os principais produtos consumidos por esta população com uma prevalência de 7%. O diclofenaco foi o fármaco mais referido, com cerca de 60% do total, seguido do ácido mefenâmico (11,4%), piroxicam (6,1%) e nimesulida (5,7%).

Verificou-se que as mulheres têm maior chance de serem usuárias (OR=2,11; IC95%: 1,59-2,79). Os dados foram submetidos à análise multivariada, tendo sido propostos modelos logísticos por sexo. Após ajuste pelas covariáveis estudadas, a carga horária trabalhada na semana foi um importante preditor do uso de AINE tanto para homens quanto para mulheres (OR=1,03; IC95%: 1,01-1,04). Dor e artrose também se mostraram relevantes, com OR=2,89 (IC95%: 1,77-4,71) e OR=2,29 (IC95%: 1,10-4,75), respectivamente, para os homens; e OR=2,65 (IC95%: 1,89-3,70) e OR=2,00 (IC95%: 1,37-2,93), respectivamente, para as mulheres. Para os homens, a hérnia de disco foi ainda outro preditor (OR=2,27; IC95%: 0,93-5,54), enquanto que para as mulheres, LER (OR=1,64; IC95%: 1,15-2,35); cálculos vesical (OR=1,85; IC95%: 1,00-3,45) e renal (OR=1,81; IC95%: 1,12-2,91) foram identificados como preditores através da regressão.

Segundo o perfil de utilização dos AINE, as mulheres e os indivíduos com maior carga horária de trabalho semanal constituem grupos mais vulneráveis, em termos

de uso irracional e, portanto, mais sujeitos a programas de intervenção. Os resultados apontam para a importância das condições de trabalho no processo de desencadeamento de doenças.

ABSTRACT

LUZ, Tatiana Chama Borges. **Fatores associados ao uso de antiinflamatórios não esteroidais em população de funcionários de uma universidade do Rio de Janeiro.**

Orientadora: Suely Rozenfeld. Rio de Janeiro: FIOCRUZ/ENSP, 2003. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública).

The use of drugs has acquired great importance for today's society once it constitutes the most frequent and economically significant therapeutic practice. The Non-steroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs) are one of the most used drugs throughout the world, due not only to medical prescriptions but also to self-medication. It is estimated that over 30 millions people take NSAIDs daily, in despite of their historic of serious toxicity and adverse effects, mostly gatrointestinals.

The present work used data from the I Health Census, performed in a university from Rio de Janeiro (Pró-Saúde Study) through a multidimensional self-administered questionnaire applied to 4030 technical-administrative employees during the second semester of 1999. This study revealed that the NSAIDs were among the most consumed drugs for this population with a prevalence of 7%. Diclofenac was the most commonly used drug (60%), followed by mefenamic acid (11,4%), piroxicam (6,1%) and nimesulid (5,7%).

Women have presented great odds of being NSAID users (OR=2,11; 95%CI: 1,59-2,79). A multivariate analysis was performed and different logistic models were proposed according to sex. After adjustments, the week workload has been identified as an important predictor of the use of NSAIDs for both men and women (OR=1,03; 95%CI: 1,01-1,04). Pain and arthrosis have also shown to be relevant with OR=2,89 (95%CI: 1,77-4,71) and OR=2,29 (95%CI: 1,10-4,75), respectively, for men; and OR=2,65 (95%CI: 1,89-3,70) and OR=2,00 (95%CI: 1,37-2,93), respectively, for women. For men, hernia was still another predictor (OR=2,27; 95%CI: 0,93-5,54), while for women, cumulative trauma disorders (OR=1,64; IC95%: 1,15-2,35); bladder (OR=1,85; 95%CI: 1,00-3,45) and kidney calculi (OR=1,81; 95%CI: 1,12-2,91) were identified by the regression as predictors of NSAID use.

According to the profile of NSAID use, women and individuals with greater week workload constitute more vulnerable groups in terms of irrational use, being,

therefore, better suited to intervention programs. The results suggest the importance of working conditions in disease-generating process.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	OS ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS (AINE)	4
2.1	HISTÓRICO.....	4
2.2	RELEVÂNCIA ECONÔMICA	6
2.3	CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS	7
2.4	SEGURANÇA E EPIDEMIOLOGIA DE REAÇÕES ADVERSAS	9
2.5	INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	14
3	ESTUDOS DE UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS – EUM	16
3.1	APRESENTAÇÃO.....	16
3.2	EPIDEMIOLOGIA DO USO DE AINE	18
4	JUSTIFICATIVA	24
5	OBJETIVOS	26
5.1	OBJETIVO GERAL	26
5.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
6	SUJEITOS E MÉTODOS	27
6.1	O ESTUDO PRÓ-SAÚDE.....	27
6.1.1	População do Estudo	27
6.1.2	Delineamento do Estudo.....	28
6.1.3	Instrumento.....	28
6.1.4	Pré-Testes, Estudo Piloto e Estudo de Confiabilidade	29
6.1.5	Coleta de Dados, Revisão e Digitação.....	30
6.2	O ESTUDO ATUAL	30
6.2.1	Variáveis.....	30
7	ANÁLISE DOS DADOS	32
7.1	PREPARAÇÃO DO BANCO DE DADOS.....	32
7.2	ETAPAS DA ANÁLISE	33
7.2.1	Análise Univariada – Descrição dos Usuários e dos Medicamentos.....	33
7.2.2	Análise Bivariada – Comparação entre Grupos	35

7.2.3	Análise Estratificada – Avaliação de variáveis de confundimento em potencial e de modificadores de efeito	37
7.2.4	Análise Multivariada	38
8	RESULTADOS	40
8.1	A POPULAÇÃO	40
8.2	OS USUÁRIOS	43
8.3	OS PRODUTOS.....	43
8.3.1	Os AINE e as listas de medicamentos essenciais	45
8.3.2	Utilização simultânea de outros medicamentos.....	46
8.3.3	Redundâncias e Interações Medicamentosas.....	46
8.4	DIFERENÇAS ENTRE USUÁRIOS E NÃO USUÁRIOS DE AINE.....	48
8.4.1	Perfil demográfico e sócio-econômico	49
8.4.2	Perfil de saúde	51
8.4.3	Hábitos de vida	53
8.5	ANÁLISE ESTRATIFICADA	54
8.5.1	Estudo do efeito do Sexo	55
8.5.2	Estudo do efeito da idade	60
8.6	PREDITORES DO USO DE AINE.....	65
8.6.1	Preditores para homens.....	65
8.6.2	Preditores para mulheres	66
9	DISCUSSÃO	67
9.1	A QUALIDADE DOS PRODUTOS UTILIZADOS	67
9.2	OS AINE E A POPULAÇÃO DO PRÓ-SAÚDE	71
9.3	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	76
10	CONCLUSÕES E SUGESTÕES	78
11	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	82
	ANEXO 1 – RELAÇÃO DOS AINE REFERIDOS PELA POPULAÇÃO DO PRÓ-SAÚDE.....	91
	ANEXO 2 – QUESTIONÁRIO RESUMIDO / PRÓ-SAÚDE/1999.....	92

Lista de Quadros

Quadro 1 – Variáveis criadas para a análise univariada – Pró-Saúde/1999	35
Quadro 2 – Variáveis demográficas e sócio-econômicas, categorias e códigos – Pró-Saúde/1999.....	35
Quadro 3 – Variáveis relacionadas à saúde, categorias e códigos – Pró-Saúde/1999... 36	
Quadro 4 – Variáveis relacionadas aos hábitos de vida, categorias e códigos – Pró-Saúde/1999.....	36
Quadro 5 – Categorias originais e novas categorias de variáveis em estudo – Pró-Saúde/1999.....	37
Quadro 6 – Processo de re-categorização de variáveis, categorias e códigos – Pró-Saúde/1999.....	38
Quadro 7 – Associações em doses fixas e respectivas composições químicas referidas pelos usuários de AINE – Pró-Saúde/1999	45
Quadro 8 – Possíveis interações medicamentosas por classe terapêutica envolvendo AINE – Pró-Saúde/1999	48

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Perfil Demográfico e sócio-econômico dos funcionários técnico-administrativos – Pró-Saúde/1999.....	41
Tabela 2 – Distribuição dos usuários por número de medicamentos contendo AINE – Pró-Saúde/1999	43
Tabela 3 – Frequência dos produtos mais consumidos - Pró-Saúde/1999	44
Tabela 4 – Frequência das substâncias ativas mais consumidas – Pró-Saúde/1999	45
Tabela 5 – Distribuição dos AINE utilizados, segundo as listas de Medicamentos Essenciais da OMS/2002 e da RENAME/2002	46
Tabela 6 – Distribuição dos usuários de AINE por número de outros medicamentos utilizados simultaneamente – Pró-Saúde/1999	46
Tabela 7 – Descrição e frequência dos eventos de redundância em usuários de AINE – Pró-Saúde/1999	47
Tabela 8 – Frequência por classe terapêutica de possíveis interações envolvendo AINE – Pró-Saúde/1999	48
Tabela 9 – Número de interações a que usuários de AINE estão expostos – Pró-Saúde/1999	48
Tabela 10 – Análise das variáveis contínuas segundo utilização de AINE – Pró-Saúde/1999.....	49
Tabela 11 – Perfil demográfico e sócio-econômico – Pró-Saúde/1999	50
Tabela 12 – Estado geral de saúde e condições patológicas pré-existentes – Pró-Saúde/1999.....	52
Tabela 13 – Dor incapacitante ou outro problema de saúde – Pró-saúde/1999	53
Tabela 14 – Variáveis relacionadas aos hábitos de vida - Pró-Saúde/1999	53
Tabela 15 – Resumo dos resultados da análise bivariada – Pró-Saúde/1999.....	54
Tabela 16 – Perfil demográfico e sócio-econômico segundo sexo – Pró-Saúde/1999... 56	
Tabela 17 – Estado geral de saúde e condições patológicas pré-existentes segundo sexo – Pró-Saúde/1999	57
Tabela 18 – Dor incapacitante ou outro problema de saúde segundo sexo – Pró-saúde/1999.....	59
Tabela 19 – Variáveis relacionadas aos hábitos de vida segundo sexo – Pró-Saúde/1999.....	60
Tabela 20 – Perfil demográfico e sócio-econômico segundo a idade – Pró-Saúde/1999.....	61

Tabela 21 – Estado geral de saúde e condições patológicas pré-existentes segundo a idade – Pró-Saúde/1999.....	62
Tabela 22 – Dor incapacitante ou outro problema de saúde segundo a idade – Pró-saúde/1999.....	63
Tabela 23 – Variáveis relacionadas aos hábitos de vida segundo a idade – Pró-Saúde/1999.....	64
Tabela 24 – Fatores preditivos para o uso de AINE em homens – Pró-Saúde/1999.....	65
Tabela 25 – Fatores preditivos para o uso de AINE em mulheres – Pró-Saúde/1999 ..	66

1 INTRODUÇÃO

A terapêutica farmacológica atual é uma prática relativamente recente. No início do século XIX a maioria dos medicamentos era de origem natural, de estrutura química e natureza desconhecidas (Laporte *et al*, 1989). A prescrição médica, mediante fórmulas magistrais, era preparada artesanalmente em farmácias e o comércio era bastante limitado (Sobravime, 2001).

O crescimento da economia sob forma global e o funcionamento dos sistemas de seguridade social, entretanto, imprimiram um ritmo inimaginável na dinâmica de produção e comercialização de produtos medicinais em escala industrial (Sobravime, 2001).

O primeiro terço do século XX viu a introdução dos primeiros barbitúricos, arsenicais e da insulina na terapêutica. Após os anos 40 começou a introdução maciça de novos fármacos e, a partir das décadas de 50 e 60, a curva indicativa de registros de patentes passa a ser logarítmica (Laporte *et al*, 1989; Castro, 2000).

No período compreendido entre 1987 e 1988, a indústria farmacêutica cresceu 13%, valor bem acima do crescimento médio da economia mundial, que alcançou apenas 4%. Em 1990, o valor do mercado farmacêutico mundial foi estimado entre 174 e 186 bilhões de dólares e as projeções para o ano 2000 chegam a 330 bilhões de dólares (Sobravime, 2001).

O mercado brasileiro, em particular, tem demonstrado um rápido crescimento nos últimos anos. Em 1977, o Brasil ocupava o quinto lugar em vendas “per capita” de produtos farmacêuticos, tendo sido o segundo maior vendedor de medicamentos da América, perdendo somente para os Estados Unidos. O consumo médio de medicamentos pela população brasileira em 1980 apresentava uma evolução superior a 50% em relação a 1974 (Simões *et al*, 1986/87). Em 1994, o Brasil era considerado o nono maior mercado, movimentando cifras entre três e quatro bilhões de dólares. Dados mais recentes indicam que o Brasil representa um mercado de aproximadamente 10,3 bilhões de dólares anuais e está relacionado entre os cinco maiores consumidores de medicamentos do mundo (Wilken & Bermudez, 1998). Há várias razões para se acreditar que o mercado farmacêutico continuará a crescer, entre elas o envelhecimento da população, a urbanização, a presença de enfermidades crônicas, emergentes e re-

emergentes, além do desenvolvimento de novos produtos graças a um melhor conhecimento científico de processos a níveis celular e molecular (Bermudez & Bonfim, 1999).

Observada com maior proximidade da vida cotidiana, a utilização de medicamentos é ocasionada por duas razões: devido a uma prescrição médica, ou fruto da automedicação (Angeles-Chimal *et al*, 1992).

A prescrição médica é de responsabilidade dos profissionais de saúde e das instituições prestadoras de serviço de atenção médica que devem se conscientizar e capacitar a equipe para que a prescrição seja criteriosa, racional e eficaz (Angeles-Chimal *et al*, 1992). Entretanto, na prática, estima-se que mais de 80% das consultas médicas resultem na prescrição de um ou mais medicamentos, apesar do curto tempo destinado ao atendimento (Franco *et al*, 1986/87). Com relação à escolha dos medicamentos a serem prescritos, postula-se que outros fatores, não obrigatoriamente baseados em evidências clínicas, podem influenciar a conduta terapêutica, como, por exemplo, o *marketing* da indústria farmacêutica, do qual os profissionais de saúde praticamente dependem para obter informação sobre o uso de medicamentos, e a formação profissional, uma vez que existem poucas faculdades de medicina, sobretudo em países em desenvolvimento, que oferecem cursos de Farmacologia Clínica e de Terapêutica na graduação, orientados ao uso correto de medicamentos (Bergman *et al*, 2000, Sobravime, 2001).

A automedicação, por outro lado, é uma forma de auto-atenção à saúde, independente da atuação de um profissional e, por isso, um problema mais complexo. A sua prática é favorecida na medida em que podem ser utilizados medicamentos industrializados ou remédios caseiros, adquiridos sem receita, ou através de outros membros da família ou do círculo social, e mesmo através de sobras de prescrições. Pode-se ainda reutilizar receitas antigas, descumprir a prescrição profissional, prolongando ou interrompendo precocemente a dosagem e a duração do tratamento (Loyola *et al*, 2002). Na automedicação entram em jogo aspectos atribuíveis à população tais como, a cultura, os usos e os costumes que, de alguma maneira, são influenciados pelo grande aparato comercial do qual se beneficiam as empresas produtoras de medicamentos (Angeles-Chimal *et al*, 1992).

Pelo exposto, o medicamento torna-se excelente objeto de estudo, uma vez que, ao mesmo tempo em que é instrumento de lucro da indústria, constitui-se em um

elemento com características especiais no contexto global da medicina (Laporte *et al*, 1989, Castro *et al*, 2000).

O medicamento é um agente capaz de produzir efeitos iatrogênicos, além de ser um indicador sócio-cultural e sanitário (Tognoni, 1983) e de ser a prática terapêutica mais freqüente e de maior significância em termos econômicos (Franco *et al*, 1986/87).

Como instrumento terapêutico o medicamento congrega possibilidades de benefício ou de risco, usualmente simultâneos (Castro *et al*, 2000). Neste sentido, realizar estudos que caracterizem a sua utilização traduz-se em importante ferramenta tanto para profissionais, quanto para autoridades sanitárias e instituições de saúde. Os resultados de tais estudos permitem, entre outras coisas, conhecer e avaliar a existência de inadequação no uso dos medicamentos, obter informações sobre o cumprimento das prescrições, identificar as condições patológicas de maior prevalência, conhecer os fármacos mais consumidos, bem como as motivações para sua prescrição e/ou consumo (Pepe, 1994; Castro *et al*, 2000).

2 OS ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS (AINE)

2.1 Histórico

A história dos AINE remete ao uso de extrato de casca de salgueiro na pré-história e avança até a fronteira dos avanços tecnológicos e novas indicações para o uso de aspirina e outros antiinflamatórios (Jones, 2001).

Os assírios utilizavam extratos de folhas de salgueiro para o alívio de sintomas músculo-esqueléticos e os egípcios utilizavam decocção de folhas de murta e salgueiro para dores nas articulações e para o alívio da dor e da inflamação associadas a ferimentos (Jones, 2001).

O ingrediente ativo da casca de salgueiro era um glicosídeo amargo conhecido como salicina, isolado pela primeira vez em sua forma pura por Leroux em 1829, que também demonstrou seu efeito antipirético. A hidrólise da salicina produz glicose e álcool salicílico. Este último pode ser convertido em ácido salicílico, seja *in vivo* ou através de manipulação química (Insel, 1996).

A primeira descrição quase-científica do uso de casca de salgueiro como agente antiinflamatório é atribuída ao reverendo Edmund Stone, do Reino Unido, em 1763. Ele escreveu uma carta ao presidente da *Royal Society* descrevendo o sucesso do tratamento de pacientes com febre, provavelmente portadores de malária, com cerca de 1 grama de casca de salgueiro em pó, tomada com um pouco de água a cada 4 horas. Como o salgueiro crescia nas áreas pantanosas úmidas, “onde as febres eram muito comuns”, Stone raciocinou que a planta provavelmente possuía propriedades curativas adequadas a esta condição (Insel, 1996; Jones, 2001).

Já o primeiro ensaio-clínico sobre o uso da salicina foi publicado em 1876, e é creditado a Thomas MacLagan, um médico escocês, que se auto administrou 2 gramas da substância, e depois administrou a pacientes com reumatismo agudo, obtendo uma completa remissão da febre e da inflamação das articulações (Jones, 2001).

Em 1875 foi usado pela primeira vez o salicilato de sódio no tratamento da febre reumática e como antipirético. As descobertas de seus efeitos uricosúricos e da sua

utilidade no tratamento da gota vieram logo depois. O sucesso enorme deste tratamento levou Hoffman, um químico contratado pela empresa alemã Bayer, a preparar o ácido acetilsalicílico, baseado num antigo e esquecido trabalho realizado por Gerhardt em 1853. Depois da demonstração dos seus efeitos antiinflamatórios, este composto foi introduzido na medicina em 1899 por Dreser, sob o nome de aspirina. Este nome é formado por “A” de acetil e “spir” de *Spirea ulmania*, planta a partir da qual o ácido acetilsalicílico foi isolado (Insel, 1996; Jones, 2001).

Comparados à aspirina, os outros AINE têm uma história mais curta, mas não por isso menos interessante. O ibuprofeno, por exemplo, foi o primeiro AINE não derivado da aspirina identificado a partir de centenas de compostos descobertos pela Boots Company, no início dos anos 50. A partir de 1970, este fármaco começou a ser prescrito para o tratamento de distúrbios músculo-esqueléticos. Nos anos subsequentes, novas classes de AINE foram identificadas e uma série de novos agentes chegou ao mercado (Jones, 2001).

Nos últimos 10 anos observa-se que proliferaram novos AINE, entretanto, comparados à aspirina, nenhum deles conseguiu sobrepujar sua eficácia, quer em estudos experimentais ou em ensaios clínicos randomizados. A avaliação de sua eficácia e efetividade encontra algumas dificuldades, principalmente nas doenças reumáticas, uma vez que são doenças crônicas, tratadas com uso prolongado de medicamentos e, geralmente, os estudos investigam o uso durante períodos curtos (Fuchs & Wannamacher, 1998).

Atualmente, mais de 100 diferentes agentes estão disponíveis, além dos que estão em avançado estágio de desenvolvimento. A busca por novos AINE mais eficazes e melhor tolerados é constante e tem sido impulsionada através dos estudos com os agentes liberadores de óxido nítrico, inibidores de peroxidase, enantiômeros de AINE conhecidos, AINE associados a antireumáticos moduladores de citocinas e inibidores seletivos da enzima ciclooxigenase tipo 2 (COX-2) (Meyler's, 2000).

A introdução dos inibidores seletivos da COX-2, conhecidos como “coxibs”, merece destaque porque resultou na maior utilização de novos fármacos de todos os tempos. Os “coxibs” foram desenvolvidos com base na hipótese de que a inibição seletiva da COX-2 resultaria na manutenção dos efeitos terapêuticos dos AINE com

restrição de seus efeitos deletérios tradicionais¹ (Emery, 2001). Schnitzer (2001), entretanto, postula que esses fármacos apresentam alguns efeitos colaterais observados com os AINE tradicionais, principalmente em nível renal, manifestando-se por um aumento na incidência de hipertensão e edema. Ainda segundo o autor, os coxibs possivelmente exercem efeitos sobre a fertilidade. Estes efeitos ainda precisam ser melhor avaliados através de ensaios clínicos bem controlados.

2.2 Relevância Econômica

Os AINE são uma importante classe de medicamentos, de grande interesse clínico e elevado consumo (Avilés, 1998). Estes fármacos se encontram entre os mais amplamente prescritos dentre todos os agentes terapêuticos no mundo, muito embora tenham um histórico de grave toxicidade e efeitos adversos (Jones, 2001). A maioria das prescrições de AINE ocorre na atenção primária, principalmente para artrite, osteoartrite, dismenorréia primária, entre outras (Hawkey *et al*, 2000), e, segundo Tamblyn *et al* (1997), a cada ano, 70 milhões de prescrições são dispensadas nos Estados Unidos, 20 milhões na Inglaterra e 10 milhões no Canadá. No Brasil, esse dado não está disponível.

O número de produtos lançados nos EUA triplicou entre 1974 e 1980. Entre os vinte produtos líderes de venda no mundo, em 1990, os AINE estavam presentes com três representantes: o diclofenaco, o naproxeno e o piroxicam. O mercado mundial de produtos para o tratamento da artrite, que inclui os AINE, chegou a 4% do mercado de medicamentos em 1991, com valores de US\$ 6,7 bilhões de dólares (Pepe, 1994).

O elevado potencial lucrativo dos AINE torna atraente para a indústria farmacêutica investir no desenvolvimento de novos produtos dessa classe. Em decorrência disto, o mercado dos antiinflamatórios em muitos países é inadequado, submetendo a população a riscos desnecessários, pois muitos produtos são lançados com grande publicidade; alguns destes são rapidamente retirados devido a graves efeitos adversos. É o caso, por exemplo, do fármaco benoxafeno, comercializado pelo nome Opren® pela empresa Eli Lilly, que o lançou mundialmente em 1980. O produto foi retirado do mercado pouco depois devido à alta incidência de efeitos graves, incluindo

¹ A farmacologia dos AINE e sua segurança estão descritos nos itens 2.3 e 2.4

óbitos. No Reino Unido, pelo menos 100 pessoas morreram e 4 mil sofreram efeitos adversos, principalmente transtornos da pele e gastrointestinais (Chetley, 1994).

Os AINE são o grupo mais consumido pela população adulta espanhola, especialmente por indivíduos acima de 55 anos, em decorrência da automedicação, e seu abuso pode aumentar o risco de interações medicamentosas e de reações adversas (Alonso *et al*, 1997; Avilés, 1998).

Pelo exposto, e, como o envelhecimento populacional intensifica a carga de problemas osteoarticulares, pode-se supor que as vendas de AINE continuarão a aumentar cada vez mais.

2.3 Características Farmacológicas

Os AINE constituem um grupo heterogêneo de compostos que, embora não estejam quimicamente relacionados, compartilham algumas ações terapêuticas, como propriedades analgésica, antitérmica, antiinflamatória e antitrombótica. Como representantes do grupo destacam-se o ácido acetilsalicílico (aspirina) e vários outros grupos de ácidos orgânicos, que incluem os derivados do ácido propiônico (p. ex., ibuprofeno e naproxeno), os derivados do ácido acético (indometacina, etc) e os ácidos enólicos (piroxicam, tenoxicam, entre outros). O paracetamol é um agente antiinflamatório muito fraco, porém eficaz como antipirético e analgésico, e não provoca alguns dos efeitos colaterais dos AINE, como lesão do trato gastrointestinal e bloqueio da agregação plaquetária (Insel, 1996).

Com relação ao tempo de meia-vida, os AINE podem ser divididos em duas categorias: aqueles que apresentam tempo de meia-vida curto (p. ex.: ibuprofeno, nimesulida, indometacina, paracetamol) e aqueles que apresentam tempo de meia-vida longo (naproxeno, piroxicam, tenoxicam, fenilbutazona, nabumetona, etc). Embora as diferenças relativas aos efeitos clínicos entre estas duas categorias sejam pouco compreendidas, o tempo de meia-vida tem servido como um guia para os esquemas posológicos, nos quais os intervalos entre as administrações são diminuídos ou aumentados de acordo com o fármaco. A utilização de AINE com tempo de meia-vida longo, no entanto, tem um grande potencial para causar efeitos adversos em alguns pacientes e pode, em certos indivíduos, provocar o acúmulo do fármaco no organismo (Meyler's, 2000).

Os AINE têm sua principal indicação clínica para distúrbios músculo-esqueléticos, tais como artrite reumatóide, osteoartrite e espondilite anquilosante, contudo são considerados fármacos sintomáticos, pois não interferem na história natural das doenças inflamatórias e não interrompem a progressão da lesão patológica dos tecidos durante os episódios graves. Eles proporcionam apenas alívio da dor e da inflamação associadas a estes distúrbios. Os AINE são também indicados para reduzir a dor de intensidade leve a moderada, incluindo a da dismenorréia primária e a da enxaqueca e a febre (Insel, 1996, Fuchs & Wannamacher, 1998). Alguns AINE são considerados ainda agentes tocolíticos, inibindo o trabalho de parto prematuro. A propriedade de promover hipercalemia tem sido aproveitada no tratamento da síndrome de Bartter, caracterizada por hipocalemia, hiper-reninemia, hiperaldoosteronismo, hiperplasia justaglomerular e resistência ao efeito pressor da angiotensina II (Fuchs & Wannamacher, 1998).

A indometacina e seus correlatos, e o ácido acetilsalicílico, têm sido utilizados para outras indicações, como a persistência de ducto arterioso em recém-nascidos e a prevenção primária e secundária dos acidentes tromboembólicos, respectivamente (Fuchs & Wannamacher, 1998).

A maioria dos AINE têm eficácia antiinflamatória similar. Eles exercem seus efeitos antiinflamatórios através da inibição da atividade da enzima ciclooxigenase (COX), resultando em formação diminuída dos precursores de prostaglandinas e tromboxanos a partir do ácido araquidônico. Este mecanismo é a base de seus efeitos terapêuticos, bem como de sua toxicidade, pois grande parte dos AINE disponíveis atualmente inibe tanto a atividade da ciclooxigenase tipo 1 (COX-1, constitutiva, encontrada nos vasos sanguíneos, estômago e rins, responsável pelos efeitos fisiológicos das prostaglandinas em sítios gástricos e renais), quanto da ciclooxigenase tipo 2 (COX-2, induzida na presença da inflamação). A ação dos AINE sobre as ciclooxigenases é reversível para a maioria dos AINE, exceto para a aspirina. A aspirina acetila a ciclooxigenase de forma irreversível e não-seletiva. Esta é uma diferença importante da aspirina, já que a duração dos seus efeitos está relacionada à taxa de renovação das ciclooxigenases nos diversos tecidos-alvo (Insel, 1996; Fuchs & Wannamacher, 1998; Jones, 2001).

A despeito das propriedades farmacológicas apresentadas, é consenso entre os especialistas, que mesmo com eficácia antiinflamatória similar, há respostas

terapêuticas individuais diferenciadas segundo o tipo de AINE utilizado, cujo mecanismo não está elucidado. Sendo assim, boa parte da conduta médica vem da experiência dos profissionais, carecendo de uma avaliação mais rigorosa. De modo geral, sabe-se que os agentes novos são mais caros e que a maior experiência com um dado agente é o fator de escolha do mesmo, uma vez que efeitos raros e mais graves somente podem ser detectados após uso extensivo de um fármaco (Fuchs & Wannamacher, 1998).

2.4 Segurança e Epidemiologia de Reações Adversas

Os AINE apresentam efeitos adversos qualitativamente iguais, havendo diferenças na intensidade, e portanto, na prevalência dos mesmos. Os efeitos colaterais principais relacionados a esses fármacos são ulceração e intolerância gastrointestinal, bloqueio da agregação plaquetária, inibição da motilidade uterina, inibição da função renal mediada por prostaglandinas e reações de hipersensibilidade. A inibição da COX-1 é, pelo menos em parte, responsável por alguns destes efeitos, destacando-se a toxicidade renal e gastrointestinal (Insel, 1996; Fuchs & Wannamacher, 1998, Jones, 2001).

Bergman *et al* (2000), realizaram um estudo em países europeus para estimar até que ponto a evidência de toxicidade gastrointestinal é levada em consideração na prescrição de AINE. O cetoprofeno e o piroxicam foram considerados fármacos de alto risco para o desenvolvimento de eventos adversos gastrointestinais, e o ibuprofeno e o diclofenaco como de baixo risco. Os demais AINE foram considerados de risco intermediário para desenvolvimento do referido evento. Os autores observaram que a Dinamarca apresentou o melhor perfil, com 63% de uso de AINE de baixo risco contra 11% de alto risco, diferentemente da Itália, que apresentou 38% de uso de AINE de alto risco contra 26% de baixo risco.

Toxicidade Gastrointestinal

As desordens gastrointestinais representam o principal efeito adverso associado ao uso de AINE, podendo ser graves e resultar em custos extras significativos (Chevat *et al*, 2001). As manifestações digestivas podem ser classificadas em três amplas categorias: (1) sintomas não-específicos, como náuseas, vômitos, eritema, sensação de queimação, flatulência, anorexia, diarreia, dispepsia e dor abdominal, (2) lesões na

mucosa, como ulceração gástrica e duodenal e (3) complicações gastrointestinais graves, como úlceras perfuradas e hemorragia (Fuchs & Wannamacher, 1998; Singh & Triadafilopoulos, 1999).

Embora a irritação local causada pelos medicamentos administrados por via oral possibilite a difusão retrógrada do ácido para a mucosa gástrica e produza lesão tecidual, a administração parenteral também pode causar lesão e sangramentos devidos à inibição da biossíntese de prostaglandinas gástricas, especialmente PGI₂ e PGE₂, que funcionam como substâncias protetoras da mucosa. Também é provável que o aumento da formação dos produtos das lipooxigenases contribua para a ulcerogênese nos pacientes tratados com AINE e haja uma relação com a infecção pelo *Helicobacter pylori* (Insel, 1996).

Os pacientes que usam AINE por períodos prolongados apresentam um risco relativo cerca de quatro vezes maior de desenvolvimento de efeitos colaterais, como hemorragias e úlceras gastrointestinais, em comparação com os pacientes que não os utilizam (Griffin & Scheiman, 2001).

Estima-se que a toxicidade gastrointestinal seja fatal em 10 a 15% das hospitalizações por hemorragia gastrointestinal superior relacionada ao uso de AINE (Singh & Triadafilopoulos, 1999). Nos Estados Unidos, o custo anual associado às complicações gastrointestinais foi estimado em US\$ 3,9 bilhões para a população portadora de artrite (Chevat *et al*, 2001).

Segundo Tamblyn *et al*, 1997, os estudos realizados no Canadá, Estados Unidos, Austrália e Inglaterra têm demonstrado que o uso de AINE aumenta o risco de hospitalização e morte por sangramento e perfuração gastrointestinal. A cada ano, no Canadá, 356 mortes e 3897 hospitalizações são atribuídas ao uso de AINE. Nos Estados Unidos os números chegam a 7600 mortes e 76000 hospitalizações.

De acordo com Clinard *et al* (1999), em países como a França e o Reino Unido, que possuem cerca de 60 milhões de habitantes, hemorragias gastrointestinais induzidas por AINE podem ser responsáveis por cerca de 500 a 2000 mortes. Os pacientes que apresentam os maiores riscos são aqueles com idade avançada, história de úlcera, em uso concomitante de anticoagulantes ou corticosteróides, em uso de altas doses de AINE ou de múltiplos AINE.

Estima-se que, em média, 10 a 12% dos pacientes apresentam dispepsia quando utilizam AINE, mas esta proporção pode variar de 5 a 50% dependendo do fármaco, da população e do desenho do estudo. Estima-se que, dentro de um período de uso de 6 meses, os pacientes portadores de artrite reumatóide com esta reação descontinuarão o tratamento (Singh & Triadafilopoulos, 1999).

Toxicidade Renal

Os AINE produzem múltiplos efeitos renais indesejáveis: insuficiência renal, síndrome nefrótica e/ou nefrite intersticial, nefrite intersitica crônica, necrose papilar renal, necrose tubular aguda, vasculite, glomerulonefrite e nefropatia obstrutiva. Os AINE podem interferir na hemostasia causando edema, hipercalemia e comprometimento do efeito natriurético dos diuréticos (Meyler, 2000). A maioria destes efeitos é atribuída à inibição da síntese renal de prostaglandinas, o que influencia o fluxo sanguíneo cortical, a taxa de filtração glomerular e a excreção de água e eletrólitos. Praticamente todos os AINE podem diminuir a produção renal de prostaglandinas e causar deterioração da função renal sob condições de diminuição do volume efetivo circulante (Griffin *et al*, 2000). Eles têm sido responsáveis por muitos casos de insuficiência renal aguda e de síndrome nefrótica, que se desenvolve insidiosamente, não dependendo nem da dose, nem do tempo de uso do fármaco. Os pacientes raramente apresentam sintomas sugestivos de uma reação de hipersensibilidade, de modo que a doença pode passar despercebida até atingir uma fase avançada (Katsung, 1994).

Sugere-se que a incidência global de nefrotoxicidade associada a AINE é pequena. O risco de disfunção renal associada ao uso de AINE tem sido motivo de controvérsia. Há evidências de que a insuficiência cardíaca congestiva ou a cirrose hepática aumentam o risco de disfunção renal associada ao uso de AINE. Ainda não se sabe se a idade avançada é um fator de risco, se o risco varia de acordo com o AINE utilizado, ou se a função renal continua deteriorada, estabiliza-se ou melhora após a descontinuação do uso do fármaco (Meylers, 2000).

Evans *et al* (1995) conduziram um estudo caso-controle no Reino Unido, com 207 pacientes hospitalizados por insuficiência renal aguda (IRA) e 1649 controles comunitários e hospitalizados. Foi observada uma associação significativa entre uso recente de AINE e hospitalizações por IRA, com *Odds Ratio* (OR) de 2,2 (IC 95%:

1,49-3,25) com os controles da comunidade, e de 1,84 (IC 95%: 1,15-2,93) com os controles hospitalizados.

Reações hematológicas

A maioria dos AINE, em especial a indometacina, o ibuprofeno, o fenoprofeno, o naproxeno e o piroxicam, podem causar graves desordens hematológicas como trombocitopenia, agranulocitose, anemia aplástica e anemia hemolítica (Wannmacher & Fuchs, 1998). A trombocitopenia é de gravidade geralmente moderada, é reversível e tem baixa letalidade, entretanto mortes por hemorragia têm sido notificadas, especialmente com a indometacina e a fenilbutazona. Pode ocorrer também leucopenia (Meylers, 2000). As alterações hematológicas podem resultar em incidência aumentada de infecções microbianas, demora na cicatrização e sangramento gengival (USP DI, 2002).

Não há estimativas acuradas da incidência global de anemia aplástica e agranulocitose, ou do risco de desenvolver estas doenças com o uso de um AINE em particular. Estima-se que a incidência global de agranulocitose associada ao uso de AINE na comunidade seja 4,4 por milhão. Este valor pode ser maior (6,2 por milhão) se considerados os casos hospitalares. A taxa de letalidade está em torno de 10% e a taxa anual de mortalidade é estimada em 0,4 por milhão de habitantes. A dipirona, a indometacina e a fenilbutazona são fármacos significativamente associados à ocorrência de agranulocitose (Meylers, 2000).

Reações hepáticas

Podem surgir reações hepáticas em decorrência do uso de AINE, de alterações transitórias (aumento de aminotransferases séricas) até quadros fatais (Wannmacher & Fuchs, 1998). As reações graves decorrentes do uso de AINE são raras e imprevisíveis, sugerindo que a maioria ocorra devido à hipersensibilidade ou idiosincrasia. O *Food and Drug Administration* (FDA), agência reguladora norte-americana, no entanto, tem reconhecido as reações hepáticas como “efeitos clássicos” do uso de AINE (Meylers, 2000). A fenilbutazona tem sido associada à necrose hepática, e os fármacos sulindaco, indometacina, ibuprofeno e naproxeno à hepatite colestática. O tratamento prolongado com AINE pode causar hepatite crônica (Wannmacher & Fuchs, 1998).

A incidência e a gravidade das reações hepáticas devidas aos AINE comumente utilizados é de difícil estimativa porque há poucas revisões sistemáticas ou

grandes estudos epidemiológicos. Os centros de monitoramento internacionais, como o australiano e o sueco têm dado maior atenção a fármacos como sulindaco e diclofenaco, em decorrência da frequência aparentemente aumentada de reações hepáticas envolvendo esses fármacos. As reações hepáticas ocasionadas por sulindaco são caracterizadas por colestase. O diclofenaco está associado a um transtorno hepatocelular agudo reconhecido como causa rara de lesão hepatocelular aguda (Meylers, 2000).

Reações de hipersensibilidade

A intolerância aos AINE manifesta-se de forma variada (laringoespasma, broncoespasmo, dermatite, urticária, angioedema e choque anafilático), semelhante à reações alérgicas, mas sem envolver a participação de IgE, pois são reações consideradas idiossincráticas. As reações anafiláticas, embora raras, podem ser graves e até mesmo fatais (Wannmacher & Fuchs, 1998).

Outras reações

Os AINE podem produzir um efeito antidiurético, com aumento da volemia e predisposição ao edema e à descompensação da insuficiência cardíaca. Os derivados pirazolônicos são os mais implicados, e podem aumentar o volume plasmático em 50% (Wannmacher & Fuchs, 1998).

O uso prolongado de AAS pode provocar salicismo, intoxicação crônica caracterizada por zumbidos, confusão, surdez para altos tons, delírios, psicoses, estupor, coma e ventilação superficial por edema pulmonar (Wannmacher & Fuchs, 1998).

A asma induzida por AINE aparece em 10% dos pacientes predispostos (aqueles que apresentam rinite vasomotora, congestão e pólipos nasais) e acompanha-se de rinorréia, hiperemia da conjuntiva e outros sintomas respiratórios altos (Wannmacher & Fuchs, 1998).

As reações no sistema nervoso central, as dermatológicas e os distúrbios visuais podem ocorrer com o piroxicam, o ibuprofeno, o cetoprofeno e o flurbiprofeno (Rozenfeld & Pepe, 1992).

2.5 Interações Medicamentosas

A utilização de vários fármacos para obter o objetivo terapêutico desejado ou para tratar doenças coexistentes é uma prática freqüente. Entretanto, não se deve desconsiderar a possibilidade de ocorrência de interações medicamentosas, isto é, a possibilidade de que um fármaco altere a intensidade dos efeitos farmacológicos de outro fármaco que seja administrado conjuntamente (Insel, 1996).

Os AINE, assim como outros agentes terapêuticos, também podem apresentar interações medicamentosas. Dentre as mais importantes estão a redução ou reversão dos efeitos anti-hipertensivos de diuréticos, betabloqueadores adrenérgicos e inibidores da enzima de conversão de angiotensina observados com a administração simultânea de AINE. O mecanismo da interação não está completamente elucidado, mas acredita-se que decorra da inibição da síntese de prostaglandinas renais e/ou devido à retenção de sódio e fluidos pelos AINE (USP DI, 2002).

O uso simultâneo de AINE e um agente antidiabético oral ou insulina é outra interação medicamentosa que merece destaque, pois está relacionado a um aumento do efeito hipoglicêmico destas medicações. Explica-se tal efeito em função das prostaglandinas estarem diretamente envolvidas na regulação do metabolismo da glicose e possivelmente também devido ao deslocamento dos agentes antidiabéticos de seus locais de ligação nas proteínas plasmáticas (USP DI, 2002).

A associação de dois AINE não traz benefícios, pois resulta em menores concentrações séricas de um deles, além de aumentar o risco de toxicidade gastrointestinal, incluindo ulceração e hemorragia (Wannmacher & Fuchs, 1998, USP DI, 2002). A administração simultânea de AINE e corticoesteróides, álcool, suplementos de potássio, colchicina, anticoagulantes orais, derivados cumarínicos ou heparínicos e outros agentes antiplaquetários também aumenta o risco de toxicidade gastrointestinal, com ulceração e hemorragia. A interação medicamentosa entre AINE e ácido acetilsalicílico é bastante relevante uma vez que pode provocar, além dos danos no trato gastrointestinal, hemorragias em outros locais devido à inibição da agregação plaquetária aditiva. Já o uso prolongado de AINE e paracetamol pode aumentar o risco de efeitos adversos renais. A associação entre paracetamol e diflunisal pode aumentar o risco de hepatotoxicidade induzida pelo primeiro, uma vez que o diflunisal pode aumentar as concentrações plasmáticas do paracetamol em 50% (USP DI, 2002).

A administração conjunta de AINE e metotrexato pode aumentar o risco de toxicidade que, em alguns casos, pode ser fatal. Os AINE podem deslocar o metotrexato de seu sítio de ligação nas proteínas plasmáticas e/ou diminuir a eliminação renal, resultando em uma concentração plasmática aumentada do fármaco (Insel, 1996; USP DI, 2002).

O risco de nefrotoxicidade induzida por agentes nefrotóxicos, como ciclosporina e compostos do ouro, é aumentado quando há administração conjunta com AINE (USP DI, 2002).

Além das interações citadas, existe também a possibilidade de prejudicar a coagulação sanguínea e/ou aumentar o risco de sangramento na associação entre AINE e outro fármaco que tenha potencial para causar hipoprotrombinemia, trombocitopenia ou ulceração gastrointestinal e hemorragia (USP DI, 2002).

3 ESTUDOS DE UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS – EUM

3.1 Apresentação

Para descrever, explicar, controlar e prever os efeitos e a utilização dos tratamentos farmacológicos no tempo, no espaço e numa população definida, surge a farmacoepidemiologia, ou epidemiologia do medicamento. A farmacoepidemiologia originou-se da interseção da farmacologia clínica com a epidemiologia (Castro *et al*, 2000) e pode ser entendida como a aplicação do conhecimento epidemiológico, métodos e raciocínio para estudar os efeitos dos medicamentos (benéficos e adversos) e o seu uso em populações humanas (Hartzema *et al*, 1990).

Uma das vertentes da farmacoepidemiologia são os Estudos de Utilização de Medicamentos – EUM (Castro *et al*, 2000). Os EUM são definidos como “estudos sobre comercialização, distribuição, prescrição, dispensação e utilização dos medicamentos na sociedade e suas consequências sanitárias, sociais e económicas” (Bermudez & Bonfim, 1999).

Os países europeus, no final dos anos 60 e início dos anos 70, foram pioneiros na realização de EUM baseados em dados de utilização de medicamentos pela população. Nesta época os estudos tinham como foco principal o atendimento a necessidades administrativas, não relacionando as estatísticas de uso de medicamentos aos dados populacionais (Hartzema *et al*, 1990).

Os primeiros estudos utilizavam dados de vendas brutas de medicamentos como principal indicador. A utilização de dados baseados em custo de produtos, entretanto, pode introduzir erros de medida porque os preços variam de acordo com o canal de distribuição, a quantidade comprada, as taxas de importação, diferenças nas taxas de câmbio entre os países e com as políticas regulatórias, introduzindo consideráveis limitações na interpretação dos resultados (Hartzema *et al*, 1990).

Posteriormente, os estudos foram se direcionando para uma abordagem mais epidemiológica, tendo o denominador populacional se tornado cada vez mais

importante. Desenvolveram-se medidas mais adequadas para a utilização de medicamentos, aquelas provenientes dos dados de prescrição médica ou de dispensação farmacêutica (Hartzema *et al*, 1990).

No final da década de 1980, Rozenfeld (1989), concluía que os EUM realizados mundialmente mostravam um panorama no qual apareciam distorções comuns à maioria dos países: abundância de produtos desnecessários ou com potencial tóxico; prescrição irracional; automedicação e outros. No Brasil, por exemplo, o padrão de consumo era, em linhas gerais, caracterizado por elevados níveis de utilização de medicação sintomática e pela automedicação.

O que se observa hoje é que este panorama não se modificou. A questão do consumo de medicamentos assume grande importância na sociedade atual, merecendo destaque o *marketing* poderoso da indústria farmacêutica, responsável pela prescrição e consumo de medicamentos sem eficácia estabelecida, e desvinculados da realidade nosológica da população (Mosegui *et al*, 1999).

Como já destacado anteriormente, os EUM são muito úteis para conhecer as motivações para a prescrição ou consumo de medicamentos. Sendo assim, uma abordagem importante é a identificação dos fatores associados ao uso dos produtos farmacêuticos, isto é, os fatores preditivos.

Segundo Avilés (1998) os fatores associados ao consumo de medicamentos são numerosos e de natureza distinta. Entre os principais se destacam a idade, o sexo e a oferta dos produtos.

Na atualidade, a idade é um dos principais fatores que influenciam o consumo de medicamentos, sendo um achado consistente a alta prevalência de uso de medicamentos entre os idosos (Huf, 1999).

Existem trabalhos na literatura sobre a influência da morbidade, do estado de saúde auto-referido, do uso de serviços de saúde e do estilo de vida, entre outros, no uso e/ou consumo de medicamentos. Merece destaque o estudo de Eggen (1994) que realizou um inquérito transversal entre 1986 e 1987 em uma região da Noruega. Participaram da pesquisa homens e mulheres adultos e uma amostra de 10% da população entre 12 e 19 anos de idade totalizando 21647 pessoas. Analgésicos e preparações para pele foram os medicamentos mais utilizados, especialmente entre os indivíduos mais jovens, tendo sido apontados como motivos do uso alívio da dor e febre

por cerca de 50% dos entrevistados. Observou-se aumento significativo na proporção de usuários com a idade e maior proporção de usuários entre portadores de doenças crônicas. O estudo revelou que a chance de ser um usuário de medicamentos foi duas vezes maior em mulheres do que em homens (OR = 2,00; IC 95%: 1,90-2,18); e, ajustando-se por todas as co-variáveis, as diferenças na utilização de medicamentos quanto ao gênero diminuíram (OR = 1,40; IC 95%: 1,32-1,54).

A autora agrupou os indivíduos por sexo e realizou duas análises de regressão logística. Os resultados demonstraram que a presença de uma condição patológica crônica foi o preditor mais importante para o uso de medicamentos, com *Odds Ratio* (OR) igual a 2,5 para o grupo de mulheres (IC 95%: 2,29-2,81) e 3,5 (IC 95%: 3,08-3,91) para o grupo de homens (OR ajustados). O número de visitas a médicos ficou em segundo lugar, com OR de 2,4 (IC 95%: 2,10-2,74) para as mulheres e 3,2 (IC 95%: 2,80-3,76) para os homens. A presença de dor, o estado de saúde auto-referido e o número de infecções, apresentaram OR com magnitude semelhante para ambos os sexos (em torno de 2) e também foram considerados importantes preditores para o uso de medicamentos.

Apesar da relevância de pesquisas que procuram identificar fatores associados e/ou preditivos do uso de medicamentos, no Brasil, até o presente momento, verifica-se que estudos epidemiológicos dessa natureza são muito escassos.

3.2 Epidemiologia do Uso de AINE

De acordo com dados internacionais, os AINE são uma das classes de medicamentos mais utilizadas. Estima-se que mais de 30 milhões de pessoas no mundo tomem AINE diariamente (Singh *et al*, 1996). Somente nos Estados Unidos são vendidos, anualmente, mais de 30 bilhões de comprimidos (Hanlon *et al*, 1997, Wolfe *et al*, 1999).

Na Inglaterra, em 1988, 21 milhões de prescrições de AINE foram enviadas ao *National Health Service*, sendo que o fármaco diclofenaco apareceu como o AINE mais prescrito, totalizando 6,9 milhões de prescrições, seguido de ibuprofeno e naproxeno cada um com 5,7 e 1,6 milhões de prescrições, respectivamente (Jones, 2001).

Embora os dados apresentados sejam relativos apenas ao número de prescrições médicas de AINE, não significa dizer que as mesmas estejam adequadas do ponto de vista terapêutico. Os AINE aliviam a dor tão eficazmente que acabam sendo muito atrativos tanto para médicos quanto para pacientes. Em muitas ocasiões, os AINE são prescritos sem considerar outros analgésicos alternativos, como o paracetamol (Hawkey, 2000).

Na literatura, há vários estudos que verificaram distorções com relação aos esquemas prescritos. McManus *et al* (1996), para determinar o padrão de uso de AINE na comunidade australiana, estudaram uma série temporal e analisaram dados provenientes de uma base nacional de dados de uso de medicamentos, expressos em Dose Diária Definida (DDD)² por mil habitantes por dia. O período analisado foi compreendido entre 1990 e 1994. Os autores observaram um declínio substancial na utilização de AINE no período (de 50,1 DDDs/1000 hab./dia em 1990 para 34,6 DDDs/1000 hab./dia em 1994). Entretanto, mesmo tendo ocorrido uma redução em torno de 31%, os níveis continuaram altos quando comparados à outros países como França, Alemanha e Itália. Observou-se uma redução no uso de fármacos com menor risco para complicações gastrointestinais, como ibuprofeno, diclofenaco e diflunisal. Entretanto, segundo os autores, fármacos com elevado risco para complicações gastrointestinais, como piroxicam e cetoprofeno, mantiveram o padrão de uso inalterado entre 1991 e 1994.

Juanes *et al* (1997) realizaram um estudo retrospectivo transversal, em 25 províncias na Espanha, para analisar o consumo de medicamentos através de indicadores de qualidade das prescrições. Foram analisados dados de prescrições médicas aviadas em farmácias durante o ano de 1997, numa população de 13.980.760 pessoas. O consumo foi expresso em DDD/1000hab/dia e foi calculado um indicador de qualidade de prescrição a partir de uma ponderação de indicadores de qualidade de prescrição específicos de cada grupo terapêutico (antidiabéticos orais, antiagregantes plaquetários, antihipertensivos, AINE, entre outros). Observou-se que o percentual de consumo de ibuprofeno, naproxeno e diclofenaco sobre o total de AINE oscilou entre 34% e 50%, um valor muito inferior ao padrão proposto (70% de consumo dos três

² A DDD é uma unidade técnica internacional de medida do consumo de medicamentos e representa a dose diária média de cada fármaco na sua indicação principal. O número de DDD consumidas num país, região ou centro determinado se expressa por 1000 habitantes por dia, o que proporciona uma idéia aproximada do volume da população tratada com uma dose habitual diária do fármaco (Laporte et al, 1989).

fármacos sobre o total de AINE). Segundo os autores, de acordo com a boa prática de prescrição de AINE, deve-se optar por um dos 3 fármacos como primeira escolha para a maioria dos casos, mas os resultados do estudo sugerem, entretanto, emprego de AINE de comercialização recente, sem comprovação de vantagens significativas que justifiquem seu uso em detrimento dos de primeira eleição.

Tamblyn *et al* (1997) acompanharam uma coorte de 112 médicos no Canadá e estimaram que prescrições desnecessárias de AINE foram feitas em 37,4% das visitas a pacientes com dor crônica de quadril, sendo o naproxeno, o diclofenaco e o cetoprofeno os mais freqüentemente prescritos, com 25%, 20,8% e 16,7% das prescrições, respectivamente. A chance de receber uma prescrição desnecessária foi maior quando as contraindicações para uso de AINE não foram completamente investigadas pelo prescritor (OR = 2,3; IC 95%: 1,0-5,2) e quando se tratava de prescritor residente (OR = 4,1; IC 95%: 1,2-14,7), comparado a prescritor clínico geral. Pacientes que relataram gastropatia relacionada ao uso de AINE receberam tratamento considerado ótimo em apenas 11,7% das visitas. Para mais da metade dos pacientes que receberam prescrição de AINE (51,9%) não foi prescrita terapia gastroprotetora adicional na presença de histórico de úlcera e intolerância ao ácido acetilsalicílico. Ao contrário das recomendações da literatura, os AINE foram prescritos mesmo quando o paciente era idoso e tinha contraindicação para o uso.

Entre abril e junho de 1999, Clinard *et al* realizaram um inquérito com clínicos gerais, na França, com o objetivo de examinar os fatores determinantes para prescrição simultânea de AINE e fármacos citoprotetores. Os pacientes incluídos no estudo eram adultos que receberam prescrição de AINE. Foram analisadas 791 prescrições de AINE sendo que 57,4% foram prescritas para tratar desordens agudas, em proporções maiores para o sexo feminino (64,2% contra 48,2% referentes ao sexo masculino). A maioria dos pacientes para os quais foram prescritos AINE tinham menos de 65 anos (78,6%). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os sexos com relação à distribuição de prescrições de AINE. Mais de um quarto dos pacientes tinham história prévia de desordens digestivas. O piroxicam, o cetoprofeno e o diclofenaco, nesta ordem, foram os mais freqüentemente prescritos (58% de todas as prescrições). Ressalta-se que o piroxicam é considerado de alto risco para complicações gastrointestinais. Observou-se, também, que a idade, a presença de problemas digestivos e história de baixa tolerância a um AINE, apresentaram associação estatisticamente significativa para prescrição de fármacos citoprotetores ($p < 0,001$).

Hawkey *et al* (2000), para avaliar a utilização de AINE na prática clínica, realizaram um inquérito com uma amostra de 1137 pacientes no Reino Unido. Foi observado que apenas 4,7% do total de AINE prescritos foram indicados para pacientes portadores de artrite reumatóide. Cerca de 23% dos pacientes portadores de osteoartrite receberam prescrição de AINE. Outros sintomas, como músculo-esqueléticos inespecíficos, foram as principais razões para as prescrições dessa classe de medicamentos. O ibuprofeno, o diclofenaco e o naproxeno foram os fármacos mais comumente prescritos (85% do total). Observou-se que a proporção de pacientes recebendo prescrição de AINE cresce com a idade. Na faixa etária de 15 a 64 anos, a prevalência foi de 6,1%, aumentando para 13,2% na faixa entre 65-74 anos de idade. A ocorrência de sintomas gastrointestinais (náuseas, vômitos, dispepsia), foi referida com maior frequência por pacientes mais jovens do que mais velhos (26,4% com idade entre 18 e 44 anos, contra 13,1% com idade maior do que 75 anos).

Não existem muitos estudos brasileiros sobre hábitos de prescrição de AINE. Destaca-se o estudo realizado por Pepe (1994) sobre a prescrição de medicamentos em unidade de atenção primária. Foram analisadas prescrições de 1211 pacientes e a taxa de prescrição de AINE foi de 14,2%, com maior frequência para as mulheres (73,2%). A idade média dos pacientes que receberam prescrição de AINE foi de 44,97 anos ($\pm 19,64$). O diclofenaco (26,1%), o ácido acetilsalicílico (21,6%) e o piroxicam (15%) foram os mais prescritos, totalizando 62,7% do total de AINE.

Os estudos já apresentados abordam aspectos da prescrição de AINE. Por outro lado, inquéritos populacionais também podem ser úteis para conhecer o modo e a extensão com que esses produtos são consumidos pela população. Sihvo *et al* (2000), através de um inquérito de base populacional realizado entre 1995 e 1996 na Finlândia (n = 10477 pessoas), avaliaram a frequência do uso contínuo de fármacos *over-the-counter* (OTC), isto é, fármacos que podem ser vendidos sem apresentação de receituário médico. Observou-se que 2957 pessoas (28%) utilizaram esses medicamentos dois dias antes da entrevista. Dentre os produtos mais citados estavam vitaminas, AINE e outros analgésicos, utilizados principalmente por mulheres e idosos.

Ballina *et al* (2002) realizaram um inquérito transversal entre 1998 e 1999 com uma amostra representativa da população adulta espanhola para estimar a frequência do uso de AINE, de episódios adversos gastrointestinais (GI) e sua repercussão sócio-sanitária. Foram entrevistadas 2192 pessoas, das quais 519 (24%) referiram uso de

AINE durante pelo menos um mês no ano anterior à pesquisa. Dentre os usuários, 212 (40,8%) eram portadores de enfermidade reumática crônica e 131 (23,7) referiram algum efeito adverso devido ao uso. Observou-se uma tendência crescente de consumo de AINE com a idade, com chance de ser usuário 1,68 (IC 95%: 1,37-2,05) vezes maior para indivíduos com mais de 45 anos comparados àqueles com idade inferior. As mulheres usaram AINE mais freqüentemente do que os homens (22,2% contra 19,1%), embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa (OR = 1,21; IC 95%: 0,67-1,19). A prevalência acumulada anual de consumo de AINE, no mínimo por um mês, foi estimada em 20,6% (IC 95%: 12,0-35,5), o que significa dizer que mais de 6 milhões de adultos foram usuários destes produtos naquele período.

No Brasil não existem muitos estudos disponíveis sobre consumo de medicamentos na população, sendo mais difícil ainda encontrar estimativas nacionais sobre consumo da classe dos AINE. Merecem destaque os estudos realizados por Ferraz *et al* (1996), Arrais *et al* (1997) e Mosegui *et al* (1999).

Ferraz *et al* (1996), visitaram uma amostra definida de farmácias em São Paulo para avaliar a disponibilidade de fármacos *over-the-counter* (OTC). Um resultado importante da pesquisa é que os AINE foram o grupo de fármacos mais sugerido pelos balconistas, com 42,85% das indicações.

Arrais *et al* (1997) realizaram um estudo descritivo da automedicação no Brasil para identificar aspectos problemáticos passíveis de intervenção. Foi realizada pesquisa de campo em duas grandes capitais, Fortaleza e Belo Horizonte, e uma amostra representativa do Estado de São Paulo (cinco regiões de Saúde), com 4420 pessoas. Os AINE foram a terceira classe terapêutica mais procurada, com 5,6% do total. O diclofenaco foi o AINE mais procurado, com uma freqüência de 53,0% e o piroxicam com 16,0%. Ocorreu também procura relevante por produtos mais tóxicos (p. ex.: fenilbutazona) e com escassa informação (p. ex.: benzidamina e nimesulida). Considerando-se ainda todos os fármacos procurados, o diclofenaco apareceu em quinto lugar. Em 24,3% dos casos o motivo da procura dos medicamentos se relacionava a sintomas dolorosos (dor de cabeça, dor muscular, cólica, dismenorréia primária e outros).

Mosegui *et al* (1999) avaliaram a qualidade do uso de medicamentos em 634 mulheres com mais de 60 anos de idade, que freqüentam a Universidade Aberta da Terceira Idade no Rio de Janeiro. Os AINE foram a quinta classe terapêutica mais

consumida, com 5,6% do total. Quando considerados os princípios ativos, o diclofenaco ficou em quarto lugar, com 2,7% do total. Os AINE apareceram ainda como a principal classe terapêutica envolvida em eventos de redundância – uso de fármacos pertencentes a uma mesma classe terapêutica – em 51 eventos (56,1% do total).

4 JUSTIFICATIVA

A prioridade a um medicamento específico ou a uma classe de medicamentos, em pesquisas que possuem os medicamentos como ponto de partida, pode ser vantajosa, pois permite verificar em que medida eles estão disponíveis na comunidade e discutir aspectos econômicos e de sua distribuição (Mosegui, 1997).

Nesse sentido, os AINE constituem um grupo de interesse, pois apresentam propriedades que os tornam muito atrativos tanto para os médicos quanto para os pacientes, como efeitos analgésico, antipirético e antiinflamatório, e, porque, segundo Jones (2001) são uma das classes de medicamentos mais consumidas no mundo. Entretanto, alguns autores encontraram distorções em relação ao seu emprego (Avilés *et al*, 1998). Eles são prescritos mesmo quando há alternativas terapêuticas (Hawkey, 2000) e são muito utilizados por automedicação, talvez pela crença de que tenham efeito analgésico superior ao da dipirona, do paracetamol ou do ácido acetilsalicílico (Wannmacher & Fuchs, 1998).

Os AINE têm significativo histórico de grave toxicidade e efeitos adversos (Jones, 2001). De acordo Lanza *et al* (1995), o risco relativo para ulcera péptica e hemorragia gastrointestinal associados ao uso de AINE varia de 3 a 5, mas a maioria dos estudos é realizada com pacientes hospitalizados, especialmente acima de 65 anos de idade. A experiência mostra, entretanto, que a maior parte da morbidade imputada ao uso desses produtos se manifesta por eventos que não necessitam hospitalização. Além disso, há poucos dados disponíveis a respeito de seus efeitos em adultos jovens.

No final de 1998 foi criado um programa integrado de atividades de pesquisa, ensino e extensão, relacionado à promoção da saúde de funcionários, docentes e alunos de uma universidade no Rio de Janeiro, chamado Pró-Saúde (Faerstein & Lopes, 2000).

Atualmente, a principal investigação em desenvolvimento no âmbito do Pró-Saúde é o Estudo Pró-Saúde, um estudo de coorte cuja primeira coleta de informações foi realizada em uma universidade do Rio de Janeiro (I Censo Saúde), entre agosto e novembro de 1999. Seu objetivo geral é investigar o papel de determinantes biológicos e sociais nos padrões de comportamento de saúde e de morbidade em uma coorte de cerca de 4 mil funcionários (Lopes & Faerstein, 2001). O seguimento da coorte incluirá

contatos bienais com os participantes, voltados para a avaliação de desfechos em estudo, além da complementação e atualização de dados de base (Chor *et al*, 2001).

Este tipo de estudo, realizado no ambiente de trabalho, oferece algumas vantagens. O ambiente de trabalho tem sido apontado como um local favorável para modificar hábitos, já que nestes, os funcionários passam a maior parte do dia, proporcionando excelentes oportunidades para ações educativas, o que permite reduzir o absenteísmo e gastos com doença (Griep *et al*, 1998). Além disso, a realização de pesquisas neste local combina baixo custo, padronização do ambiente para preenchimento de questionários e inclusão de estratégias de ajuda aos respondentes, permitindo ainda taxas de participação maiores do que, por exemplo, quando os questionários são enviados pelo correio (Faerstein *et al*, 1999).

Tendo em vista o impacto dos AINE sobre a saúde, adquire importância significativa a realização de um estudo com base nas informações coletadas no Estudo Pró-Saúde, que possibilite identificar os problemas mais relevantes no processo de utilização de AINE em uma população de trabalhadores. A partir daí, será possível gerar hipóteses a serem testadas em estudos posteriores, fornecendo subsídios adequados para a identificação de problemas, que permitam aprimorar a qualidade da atenção à saúde.

5 OBJETIVOS

5.1 Objetivo Geral

Analisar os fatores associados ao uso de antiinflamatórios não esteroidais em população de funcionários técnico-administrativos de uma universidade do Rio de Janeiro.

5.2 Objetivos Específicos

São objetivos específicos do presente trabalho:

- descrever os antiinflamatórios não esteróides (AINE) usados pela população do estudo, do ponto de vista quantitativo e qualitativo;
- avaliar o grau de concordância entre os fármacos utilizados e as recomendações da literatura, com ênfase nas indicações terapêuticas e nas contra-indicações;
- identificar grupos terapêuticos empregados concomitantemente aos AINE na população de estudo, com base no seu potencial para causar interações medicamentosas;
- identificar fatores associados ao uso de AINE.

6 SUJEITOS E MÉTODOS

6.1 O Estudo Pró-Saúde

6.1.1 População do Estudo

A população elegível para a primeira etapa de coleta de dados foi composta por 4.407 funcionários técnico-administrativos, efetivos, que concordassem em participar do Estudo Pró-Saúde. Excluíram-se os funcionários que se encontravam de licença, por motivos diferentes de doença ou maternidade, aqueles cedidos a outras instituições e os aposentados. Da população elegível, 9,9% não foram entrevistados por se recusarem a preencher o questionário ou por se encontrarem de licença-prêmio, licença médica, ou ainda, por não terem sido localizados. A população final foi constituída, por conseguinte, de 4030 pessoas (Aranha,2002).

Dentre os participantes, 48% dos funcionários trabalhavam no hospital universitário (HU), sendo que destes, 69% eram do sexo feminino. Os demais trabalhavam nos *campi* (52%). Nestes locais, verificou-se o predomínio era do sexo masculino (56%), ao contrário do observado no HU (Faerstein & Lopes, 2000).

Cerca de 75% dos funcionários do HU e dos *campi* tinham idade entre 30 e 49 anos; nos *campi*, entretanto, era mais alta a proporção de funcionários mais jovens (entre 20 e 29 anos de idade). Quanto ao nível de escolaridade, foi observado que 24% dos funcionários tinham 1º grau completo ou incompleto, 36% tinham 2º grau e 40% tinham 3º grau (Faerstein & Lopes, 2000).

Perguntados sobre como consideravam, de modo geral, seu estado geral de saúde, a maior parte dos funcionários respondeu “bom” ou “muito bom”. Entretanto, 13% e 15%, respectivamente, das mulheres e dos homens que trabalham nos *campi* e 27% e 15%, respectivamente, das mulheres e dos homens que trabalham no HU consideraram seu estado de saúde “regular” ou “ruim” (Faerstein & Lopes, 2000).

As 10 condições patológicas pré-existentes mais freqüentemente citadas pelos funcionários foram, em ordem decrescente, gastrite, hipercolesterolemia, LER (lesão

por esforço repetitivo), artrose, asma, cálculo renal, úlceras gástrica e duodenal, hérnia de disco, diabetes e tuberculose. Dentre as condições patológicas apontadas, LER (11% no sexo masculino e 22% no sexo feminino) e artrose (6% no sexo masculino e 17% no sexo feminino) foram as que apresentaram as maiores diferenças em relação às frequências por sexo (Faerstein & Lopes, 2000).

Em relação à utilização de medicamentos no período correspondente às duas últimas semanas anteriores ao censo, 64% das mulheres e 39% dos homens informaram terem utilizado pelo menos um medicamento, sendo as classes analgésicos, cardiovasculares, psicotrópicos, antiinflamatórios, fármacos para distúrbios do aparelho digestivo, vitaminas, antihipertensivos, antigripais e homeopáticos ou naturais, em ordem decrescente, as mais freqüentemente citadas (Faerstein & Lopes, 2000).

6.1.2 Delineamento do Estudo

Embora o Estudo Pró-Saúde seja um estudo longitudinal e a segunda fase de coleta de dados tenha sido realizada em 2001, as informações coletadas na primeira fase, podem ser analisadas de acordo com o delineamento transversal. Foram recrutados 50 aplicadores submetidos ao treinamento para aplicação do questionário e padronização na aferição das medidas antropométricas, peso e altura, realizadas após o preenchimento do questionário. Durante o treinamento foi ressaltada a importância da adesão dos participantes do estudo. Foram simuladas algumas situações que poderiam ocorrer no trabalho de campo e elaborados manuais para os supervisores, aplicadores, revisores e digitadores.

6.1.3 Instrumento

Foi utilizado um questionário auto-preenchível com perguntas estruturadas, fechadas e abertas, desenvolvidas pelos pesquisadores do Pró-Saúde, após extensa revisão dos questionários utilizados em estudos semelhantes. O questionário contemplou questões relativas aos determinantes sociais de hábitos, comportamento e eventos relacionados à saúde, como por exemplo o estado de saúde auto-referido, situação sócio-demográfica, perfil econômico, além de outros aspectos como internações hospitalares nos últimos 12 meses anteriores ao censo, realização de exames laboratoriais, consultas médicas, hábitos alimentares, uso de substâncias como cigarro e

álcool, prática de exercícios físicos, entre outras. O questionário apresenta-se dividido em seis blocos, sendo o último dirigido especialmente para as mulheres, totalizando 124 perguntas para serem respondidas por ambos os sexos, além de 25 questões extras para serem respondidas apenas pelas mulheres (Aranha, 2002).

6.1.4 Pré-Testes, Estudo Piloto e Estudo de Confiabilidade

O estudo passou por cinco etapas de pré-testes envolvendo voluntários com o perfil social e funcional semelhantes à população-alvo do estudo, tendo participado funcionários técnico-administrativos da Fundação Oswaldo Cruz, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Universidade Federal Fluminense e Secretaria Estadual de Saúde do Rio de Janeiro. Nestas etapas foram avaliadas a adequação, variabilidade e clareza das respostas e também os aspectos relacionados ao processamento de dados (Aranha, 2002).

O estudo piloto, por sua vez, contou com a participação de uma amostra sistemática de 200 funcionários técnico-administrativos da universidade em estudo, que não pertenciam ao quadro efetivo de trabalhadores e que participavam do corpo universitário como prestadores de serviços. A composição desta amostra procurou se aproximar das características sociais e demográficas dos funcionários efetivos da instituição (principalmente em relação a gênero, faixa etária e escolaridade). A seguir utilizou-se um estudo de confiabilidade teste-reteste com um intervalo de duas semanas entre as duas aferições. O preenchimento integral do questionário, previamente agendado, teve a duração de cerca de 30-40 minutos, durante a jornada de trabalho (Faerstein & Lopes, 2001).

6.1.5 Coleta de Dados, Revisão e Digitação

O questionário foi aplicado nas salas de cada uma das unidades da universidade, dentro do horário do expediente. Após o término da coleta dos dados, iniciou-se a etapa de limpeza dos dados através da revisão de todos os questionários antes da digitação, que foi realizada de forma dupla e independente. Posteriormente foi construído um banco de dados utilizando o software EPI INFO versão 6.4. Para as questões abertas e outras de interesse específico foram criados três sub-arquivos de trabalho (bancos de dados em DBASE III, Ashton-Tate, 1988). Antes do início das análises foi realizada a padronização das grafias e correção, no banco de dados, dos erros de digitação (Faerstein & Lopes, 2000).

6.2 O Estudo Atual

O estudo atual utilizou os dados coletados através do Estudo Pró-Saúde (I Censo Saúde, 1999). A fonte de informação consiste no banco de dados original contendo informações de 4030 funcionários técnico-administrativos.

A informação sobre a exposição aos medicamentos foi coletada através de uma única pergunta aberta no questionário com o seguinte enunciado:

“Nas últimas duas semanas, você usou algum medicamento? Se sim, que medicamento(s) você usou nas últimas duas semanas?”

6.2.1 Variáveis

Para o presente estudo a variável de interesse central é o uso de AINE.

A escolha das covariáveis foi baseada nos trabalhos de Eggen (1994), Furu *et al* (1997), Figueiras *et al* (2000), Sihvo *et al* (2002), que estudaram fatores associados ao uso de medicamentos, além dos estudos de Andrade (2001) e Aranha (2002), que foram realizados com dados do Estudo Pró-Saúde. A partir daí, foram priorizadas as covariáveis a seguir (vide perguntas em anexo):

- a) Demográficas e sócio-econômicas: sexo, grau de instrução, idade, situação conjugal, carga horária trabalhada na semana, renda mensal, situação do imóvel de residência, início da vida profissional, regime de trabalho como plantonista (diário ou noturno).
- b) Relacionadas à saúde: estado geral de saúde, condições patológicas pré-existentes (diabetes, cálculos renal e vesical, úlcera péptica, gastrite, LER, artrose, hérnia de disco) e condição patológica atual (dor incapacitante ou outra condição patológica) (vide perguntas A9 e A10, em anexo).
- c) Relacionadas aos hábitos de vida: utilização de medicamentos, prática de exercícios físicos e uso de cigarro e álcool.

7 ANÁLISE DOS DADOS

Para a realização das análises estatísticas foram utilizados os *softwares* SPSS versão 9.0, EpiInfo versão 6.0 e Microsoft Excel 2000. O preparo do banco de dados e as etapas percorridas na análise estão descritos a seguir.

7.1 Preparação do Banco de Dados

Inicialmente, foram consideradas as respostas dos participantes do estudo à questão sobre utilização prévia de medicamentos nos últimos quinze dias anteriores à pesquisa. A posologia (dosagem diária), a concentração dos princípios ativos (em miligramas ou outra unidade de medida) e a forma farmacêutica (comprimido, solução oral, solução injetável, entre outras) não foram sistematicamente referidas pelos participantes do estudo.

Para identificar as substâncias a partir dos nomes comerciais foi empregado o Dicionário de Especialidades Farmacêuticas DEF 2001/2002, o Dicionário Terapêutico Guanabara 2000/2001 e o Dicionário de Medicamentos Genéricos e Similares/1999, além do banco de dados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), disponível em <<http://www.anvisa.gov.br/scriptsweb/MedicamentoProd.asp>>.

Criou-se a variável “Uso de Medicamentos”, com três níveis de classificação (1 = uso de medicamentos; 2 = não uso de medicamentos e 3 = sem informação). Os usuários de medicamentos foram todos os participantes que referiram uso de medicamentos industrializados nas duas semanas que precederam a pesquisa. Não usuários de medicamentos foram os respondentes que não referiram uso de nenhuma substância, e aqueles que referiram uso de medicamentos homeopáticos, fitoterápicos, florais de Bach, medicamentos sem formulação clara, chás, decoctos e tinturas. As respostas em branco, ilegíveis ou inválidas (marcação de mais de 1 resposta no questionário), ou codificações como, por exemplo, “Não respondeu”, “Está nos comentários”, “Ver obs do respondente”) foram consideradas sem informação e, posteriormente, excluídas. Este procedimento permitiu classificar os participantes do estudo como “usuários” ou “não usuários” de medicamentos.

Foi também criada a variável “Uso de AINE”, com dois níveis. Os usuários de AINE foram os indivíduos que fizeram uso de, no mínimo, um produto contendo um fármaco representante dessa classe de medicamentos, ou uma associação medicamentosa contendo AINE (ver relação em anexo, pág 92). Também foram considerados usuários aqueles participantes que não especificaram o fármaco utilizado, mas referiram uso de “antiinflamatório” ou “antiinflamatório não esteroideal” (AINE = 1). Os indivíduos que referiram uso de apresentações comerciais contendo AINE para uso tópico e os demais foram considerados não usuários de AINE (AINE = 0).

Os fármacos paracetamol, dipirona e ácido acetilsalicílico não foram considerados AINE. Justifica-se a exclusão da dipirona e do paracetamol porque atuam como analgésicos e antipiréticos e não apresentam ação antiinflamatória (Insel, 1996, Mazario *et al*, 1999). O ácido acetilsalicílico (AAS) foi excluído porque o efeito antiinflamatório ocorre com doses que variam de 3 a 6g por dia, podendo ser mais alta dependendo do caso; e por não estar disponível a informação sobre a dosagem no banco de dados. Além disso, na concentração 100 mg - popularmente conhecido como AAS infantil -, o fármaco não apresenta efeito antiinflamatório e é comumente utilizado como antiagregante plaquetário (Insel, 1996 e Fuchs & Wannamacher, 1998).

7.2 Etapas da Análise

7.2.1 Análise Univariada – Descrição dos Usuários e dos Medicamentos

Para descrever os AINE na população foram analisados o consumo e a oferta dos produtos. O consumo de AINE foi avaliado segundo a quantidade e a qualidade das especialidades farmacêuticas. Calcularam-se os seguintes indicadores:

- a) Proporção de usuários segundo número de especialidades farmacêuticas contendo AINE;
- b) Proporção de usuários segundo número de especialidades farmacêuticas com superposição de efeitos (redundância). Considera-se como uso redundante de fármacos a utilização de mais de um medicamento de uma mesma classe terapêutica (Berstein, 1989), no caso do presente estudo, a utilização de mais de um AINE. Desta forma, pode-se definir que:

$$\text{Proporção de eventos de Redundância} = \frac{\text{número de eventos de redundâncias}}{\text{total de usuários de AINE}}$$

- c) Proporção de usuários segundo o uso de especialidades farmacêuticas capazes de gerar interações medicamentosas com os AINE. Foi avaliado se os usuários de AINE referiram também uso de outros medicamentos. As substâncias foram classificadas por grupos farmacológicos. Para identificar as possíveis interações medicamentosas utilizou-se como fontes de consulta Insel, 1996, USP DI, 2002 e Meyler's, 2000 e destacadas as de maior relevância clínica de acordo com as obras supracitadas. Os eventos de interação foram calculados pela seguinte equação:

$$\text{Proporção de eventos de Interações} = \frac{\text{número de eventos de interação}}{\text{total de usuários de AINE}}$$

A frequência de cada princípio ativo não foi computada apenas pela sua ocorrência em medicamentos, mas também pela presença em associações medicamentosas.

Para avaliar a oferta de AINE na população pesquisada estudaram-se os produtos consumidos através da análise de especialidades farmacêuticas (produtos) e das substâncias ativas. Os indicadores foram os seguintes:

- a) Proporção de especialidades farmacêuticas segundo inclusão na lista nacional de medicamentos essenciais (RENAME/2002);
- b) Proporção de especialidades farmacêuticas segundo inclusão na lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial de Saúde (OMS/2002).

A análise univariada foi realizada com as seguintes variáveis, descritas no Quadro 1, a seguir.

Quadro 1 – Variáveis criadas para a análise univariada – Pró-Saúde/1999

Variável	Descrição	Tipo	Medida
Interação medicamentosa	Classificar os usuários em função da possível existência de interações	Categórica	0 = ausência de interação 1 = possível interação
Tipo de Interação medicamentosa	Classificar as possíveis interações medicamentosas a que os usuários de AINE estão expostos	Categórica	Dependente do número de classes terapêuticas referidas
Redundância	Classificar os usuários em função da existência de redundâncias	Categórica	0 = ausência de redundância 1 = existência de redundância
Número de AINE	Quantificar o número de diferentes AINE referidos	Contínua	
Número de AINE constante das listas de medicamentos essenciais (OMS e RENAME)	Quantificar os AINE quanto à inclusão nas listas de medicamentos essenciais	Contínua	

7.2.2 Análise Bivariada – Comparação entre Grupos

Os usuários de AINE foram comparados aos não usuários, de forma a verificar diferenças entre ambos, com relação às características sócio-econômicas, demográficas e de morbidade. Algumas variáveis foram empregadas com as mesmas categorias do estudo original e estão descritas nos Quadros 2, 3 e 4.

Quadro 2 – Variáveis demográficas e sócio-econômicas, categorias e códigos – Pró-Saúde/1999

Variável	Categoria	Código
Sexo	Masculino	1
	Feminino	2
Situação Conjugal	Casado	1
	Separado/Divorciado	2
	Viúvo	3
	Solteiro	4
Trabalho como plantonista	Sim	1
	Não	2

Quadro 3 – Variáveis relacionadas à saúde, categorias e códigos – Pró-Saúde/1999

Variável	Categoria	Código
Estado geral de saúde	Muito bom	1
	Bom	2
	Regular	3
	Ruim	4
Condições patológicas pré-existentes (diabetes, cálculos renal e vesical, úlcera, gastrite, LER, artrose, hérnia de disco)	Sim	1
	Não	2
Dor incapacitante (cabeça, dente, pescoço ou ombros, costas ou coluna)	Sim	1
	Não	2
Outro problema de saúde	Sim	1
	Não	2

Quadro 4 – Variáveis relacionadas aos hábitos de vida, categorias e códigos – Pró-Saúde/1999

Variável	Categoria	Código
Prática de atividades físicas	Sim	1
	Não	2
Tabagismo	Sim	1
	Não	2
Uso de bebida alcoólica	Sim	1
	Não	2

Outras variáveis foram re-categorizadas, para simplifica-las, como é o caso da escolaridade, da renda mensal e da situação do imóvel de residência. O processo de re-categorização está apresentado no Quadro 5. As variáveis idade, idade em que começou a trabalhar e carga horária trabalhada na semana, são contínuas. Com elas, foram obtidas as medidas de tendência central e de dispersão.

Todas as variáveis foram testadas para avaliar as possíveis diferenças entre usuários e não usuários de AINE. A variável resposta foi “uso de AINE”. As variáveis contínuas passaram pelo teste de normalidade e foi realizado o teste de médias apropriado (teste t para amostras independentes para distribuições normais ou teste U de Mann-Whitney para distribuições não normais, com nível de significância de 5%). Aquelas que apresentaram significância estatística foram agrupadas em categorias. Estas variáveis e as demais variáveis categóricas foram submetidas ao teste estatístico χ^2 (qui-quadrado de Pearson). Foram estimadas as razões de prevalência (RP) e os respectivos intervalos de confiança (IC) a um nível de 95% de confiança.

As variáveis idade e carga horária trabalhada na semana foram categorizadas e re-analisadas. As categorias da variável idade foram estabelecidas com base no trabalho de Faerstein *et al* (2000). Já com relação a variável carga horária trabalhada na semana, optou-se por agrupá-la em 4 categorias. Esta variável foi posteriormente submetida ao teste qui-quadrado de tendência linear (teste de extensão de Mantel), com nível de significância de 5%.

Quadro 5 – Categorias originais e novas categorias de variáveis em estudo – Pró-Saúde/1999

Variável	Categorias do Estudo Original	Código	Categorias do Estudo Atual	Código
Escolaridade	1º Grau incompleto	1	1º Grau	1
	1º Grau completo	2		
	2º Grau incompleto	3	2º Grau	2
	2º Grau completo	4		
	Universitário incompleto	5	≥ 3º Grau	3
	Universitário completo	6		
	Pós-graduação	7		
Renda Mensal	Até 1500 reais	1	Até 1500 reais	1
	Entre 501 e 1000 reais	2	Entre 1501 e 3000 reais	2
	Entre 1001 e 1500 reais	3		
	Entre 1501 e 2000 reais	4		
	Entre 2001 e 2500 reais	5		
	Entre 2501 e 3000 reais	6		
	Entre 3001 e 4000 reais	7		
	Entre 4001 e 5000 reais	8		
	≥ 5000 reais	9		
Situação do imóvel de residência	Alugado	1	Próprio*	1
	Próprio – já pago	2	Não próprio	2
	Próprio – ainda pagando	3		
	Cedido por pessoa ou empresa	4		
	Outra Condição	5		

* Próprio inclui o imóvel já pago e ainda pagando

7.2.3 Análise Estratificada – Avaliação de variáveis de confundimento em potencial e de modificadores de efeito

Para detectar se as associações entre as covariáveis e o uso de AINE variam entre os sexos e entre diferentes grupos etários foram realizadas análises estratificadas. Os usuários de AINE foram comparados aos não usuários, dentro de cada estrato.

Foram estimadas as *odds ratios* (OR)³ e os intervalos de 95% de confiança para cada estrato. Foi realizado o teste de homogeneidade de Woolf para testar a modificação de efeito, isto é, a interação entre a variável de estratificação e a associação entre a exposição e o desfecho, com adoção do valor de p de 0,10. Depois de excluída a modificação de efeito foi estimada a *odds ratio* ponderada de Mantel-Haenszel (OR_{MH}), com intervalo de 95% de confiança. Algumas variáveis foram re-categorizadas para possibilitar as análises. O processo de re-categorização está apresentado no Quadro 6.

Quadro 6 – Processo de re-categorização de variáveis, categorias e códigos – Pró-Saúde/1999

Variável	Categorias para Análise Bivariada	Código	Categorias para Análise Estratificada	Código
Idade	20 a 29 anos	1	20 a 39 anos 40 anos ou mais	1
	30 a 39 anos	2		2
	40 a 49 anos	3		
	50 anos ou mais	4		
Escolaridade	1º Grau	1º Grau	Até 2º Grau ≥ 3º Grau	1
	2º Grau	2º Grau		2
	≥ 3º Grau	≥ 3º Grau		
Situação conjugal	Casado/União	1	Casado Não casado	1
	Separado/Divorciado	2		2
	Viúvo	3		
	Solteiro	4		
Renda Mensal	Até 1500 reais	1	Até 2000 reais ≥ 2001 reais	1
	Entre 1501 e 3000 reais	2		2
	≥ 3001 reais	3		
Estado geral de saúde	Muito bom	1	Muito bom/Bom Regular/Ruim	1
	Bom	2		2
	Regular	3		
	Ruim	4		

7.2.4 Análise Multivariada

Foi realizada através de regressão logística, uma vez que o desfecho era dicotômico e havia necessidade de analisar múltiplas variáveis simultaneamente. Este tipo de análise permitiu ajustar os dados, que foram modelados para estimar, através da *odds ratio* (OR), a magnitude da associação das covariáveis com o uso de AINE.

³ Segundo Szklo & Nieto (2000), a *odds ratio* se aproxima da proporção quando esta é pequena, optando-se assim por utilizar esta medida de associação.

Tendo em vista que o sexo está entre os principais fatores associados ao uso de medicamentos (Avilés, 1998), tratando-se de um potencial confundidor/modificador de efeito, foram propostos dois diferentes modelos de regressão logística, um para homens, outro para mulheres, baseados nos resultados da análise estratificada.

A estratégia de construção dos modelos consistiu na realização de uma regressão logística pelo método direto (enter), adicionando-se variáveis consideradas relevantes, a partir dos resultados das análises bivariada e estratificada, com nível de 10% de significância ou menor. As variáveis relacionadas à dor foram agrupadas e analisadas em conjunto, constituindo uma nova variável “dor”, com dois níveis, sendo 0 para ausência e 1 para presença do sintoma.

Introduziram-se as variáveis uma a uma. Cada variável teve sua contribuição ao modelo verificada através do teste da razão de verossimilhança, e da comparação dos coeficientes entre os modelos completo e reduzido (com e sem a variável, respectivamente), de modo a se chegar aos modelos definitivos. Além destas análises, foram considerados ainda os intervalos de confiança de OR estimadas e aspectos relativos à plausibilidade biológica, o que acarretou a exclusão de variáveis apesar de sua contribuição estatística para o modelo (Hosmer & Lemeshow (1989).

Segundo Jekel *et al* (1999) mais informação é contida em dados contínuos do que em dados ordinais, pois estes dados não somente mostram a posição de diferentes observações relativas umas às outras, mas o grau em que uma observação difere da outra, além de geralmente permitir aos investigadores fazer inferências mais detalhadas. Com base no exposto, foi avaliada a hipótese de linearidade para variáveis contínuas conforme o procedimento descrito por Hosmer & Lemeshow (1989), o qual consiste em categorizar a variável de acordo com seus quartis, substituí-la pela variável categorizada no modelo, calcular as *odds ratio* para cada uma das categorias utilizando o primeiro quartil como categoria de referência e construir gráficos *log-odds* versus ponto médio dos quartis. O formato da curva obtida indica o tipo de relação (linear, quadrática, binária, etc). No caso de obtenção de curva linear, a variável pode ser adotada como contínua.

8 RESULTADOS

8.1 A População

Após a exclusão, no banco de dados, das respostas consideradas sem informação para a variável “uso de medicamentos”, houve uma redução de 4030 para 3928 questionários válidos. Foram perdidas informações de 102 respondentes (2,5% do total). Algumas características dos respondentes estão apresentadas nas Tabela 1 e nas Figuras 1 e 2.

A partir da análise da Tabela 1, observa-se que a população é composta por um número um pouco maior de mulheres do que de homens (55,6%); mais de 70% encontra-se no grupo etário de 30 e 49 anos de idade e mais da metade tem o 3º grau (completo ou incompleto). Cerca de 60% são casados, com imóvel de residência próprio e com uma carga horária semanal de trabalho que varia entre 21 e 40 horas. Mais de 80% não trabalha em regime de plantão e tem uma renda familiar líquida que vai até 3000 reais mensais.

Em relação ao seu próprio estado geral de saúde, quase 20% dos respondentes (n = 708) o avaliaram como “regular ou ruim”. Dentre estes, 36% são homens (n = 257) e 64%, mulheres (n = 451).

Considerando todos os respondentes que referiram a presença de condições patológicas pré-existent (n = 3900), cerca de 50% citaram a presença de pelo menos uma daquelas relacionadas na Figura 1. Com exceção da hérnia de disco e do diabetes, que tiveram frequência semelhante para ambos os sexos, as condições patológicas artrose, LER, gastrite e cálculo vesical foram mais frequentemente citadas pelas mulheres e, úlcera e cálculo renal, pelos homens.

Verificou-se que cerca de 40% dos respondentes (n = 1566) referiram pelo menos um tipo de dor incapacitante ou outro problema de saúde nas duas semanas anteriores à pesquisa (Figura 2). Em todos esses casos o relato foi mais frequente entre as mulheres, excetuando-se a dor de dente, que teve frequência semelhante em ambos os sexos.

Tabela 1 – Perfil Demográfico e sócio-econômico da população estudada – Pró-Saúde/1999

		Respondentes	
		N	%
Sexo	Masculino	1745	44,4
	Feminino	2183	55,6
Idade	20-29	462	11,8
	30-39	1531	39,0
	40-49	1393	35,5
	50 anos ou mais	542	13,8
Escolaridade	1º grau	548	14,1
	2º grau	1196	30,7
	3º grau	2149	55,2
Carga horária trabalhada na semana	Até 20 horas	195	5,0
	21 a 40 horas	2380	60,6
	41 a 60 horas	907	23,1
	61 a 80 horas	260	6,6
Trabalho como plantonista	Sim	674	17,3
	Não	3212	82,7
Situação conjugal	Casado/União	2311	60,9
	Separado/Divorciado	588	15,5
	Viúvo	111	2,9
	Solteiro	787	20,7
Situação do imóvel de residência	Próprio	2533	65,1
	Não próprio	1356	34,9
Renda mensal	Até 1500 reais	1496	38,8
	Entre 1501 e 3000 reais	1576	40,8
	≥ 3001 reais	787	20,4

Figura 1 – Condições patológicas pré-existentes segundo sexo – Pró-Saúde/99

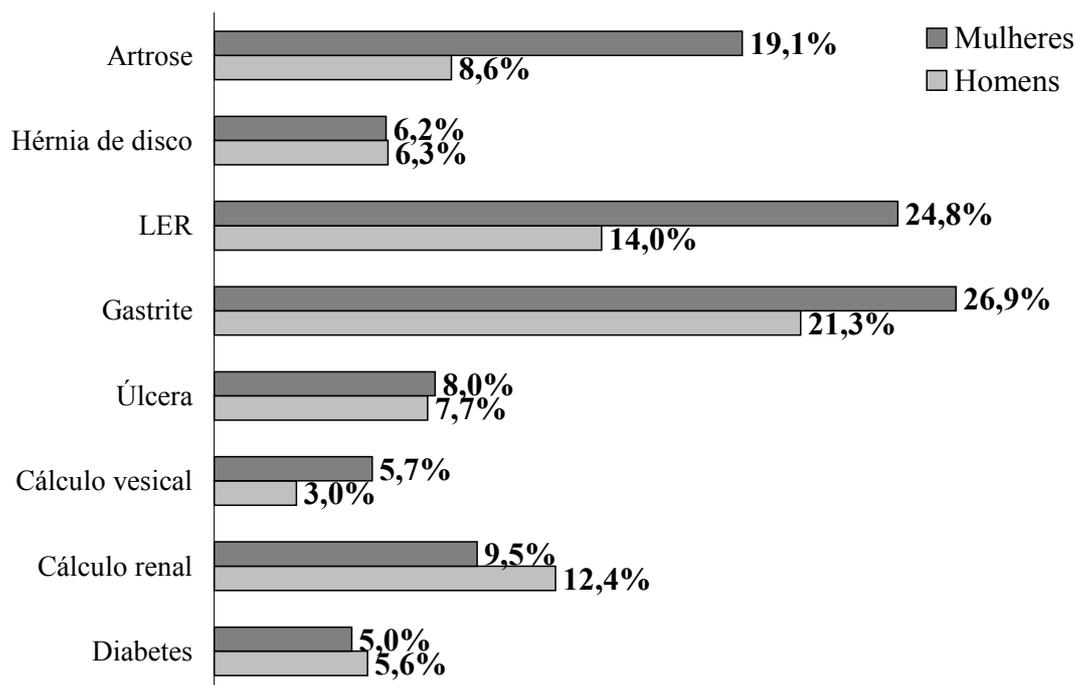
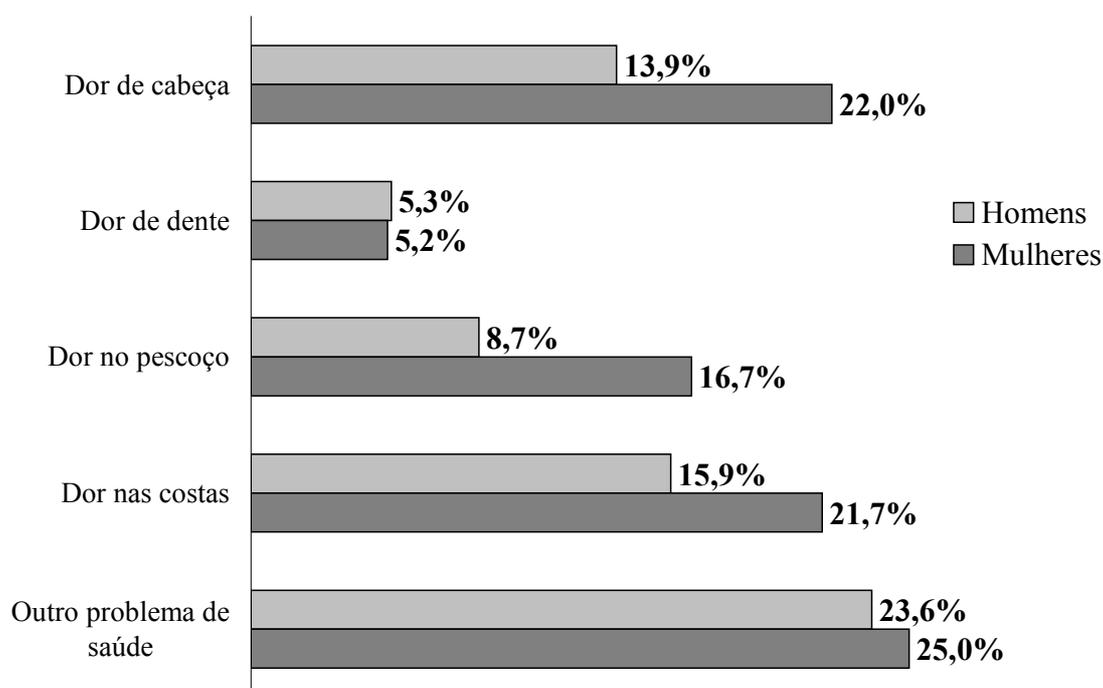


Figura 2 – Dor incapacitante ou outro problema de saúde segundo sexo – Pró-Saúde/99



8.2 Os Usuários

Dentre os 3928 funcionários técnico-administrativos, 6,8% (267) referiram uso de pelo menos um AINE nas duas semanas anteriores à pesquisa. Considerando-se apenas os participantes que informaram terem feito uso de medicamentos (n = 2007), a prevalência de utilização de AINE foi de 13,3%.

A distribuição dos entrevistados por número de AINE utilizados mostrou que 20 pessoas (cerca de 7,5% dos usuários de AINE) utilizaram pelo menos dois diferentes produtos (Tabela 2). Apenas um entrevistado referiu uso de três fármacos simultaneamente (indometacina, diclofenaco e piroxicam).

Tabela 2 – Distribuição dos usuários por número de medicamentos contendo AINE – Pró-Saúde/1999

Número de medicamentos contendo AINE	n	Percentual
1	247	92,5
2	19	7,1
3	1	0,4
Total	267	100

8.3 Os Produtos

Entre as 246 especialidades farmacêuticas contendo AINE citadas pela população estudada, foram identificadas 39 marcas comerciais distintas e 16 diferentes nomes químicos. Quinze por cento dos usuários de AINE não especificaram o fármaco utilizado.

A marca Voltaren®, cujo princípio ativo é o diclofenaco, foi a mais utilizada pelos usuários de AINE, seguida dos produtos Cataflan®, Ponstan®, e Tandrilax®. Das apresentações comerciais reportadas pelos usuários, 10 perfazem cerca de 75% do total de produtos. Os produtos mais consumidos e as respectivas frequências estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 – Frequência dos produtos mais consumidos - Pró-Saúde/1999

Nome Comercial	Frequência	%	% acumulado
Voltaren	50	20,3	20,3
Cataflan	36	14,6	35,0
Ponstan	28	11,4	46,3
Tandrilax	18	7,3	53,7
Feldene	13	5,3	58,9
Beserol	9	3,7	62,6
Artren	7	2,8	65,4
Tilatil	8	3,3	68,7
Nisulid	7	2,8	71,5
Profenid	7	2,8	74,4
Biofenac	6	2,4	76,8
Movatec	5	2,0	78,9
Outros	52	21,1	100
Total	246	100	

* Não especificado = 42

Voltaren® também foi a apresentação mais utilizada simultaneamente com outro AINE, conforme responderam 6% dos entrevistados que fizeram uso associado de 2 ou mais produtos desta classe terapêutica.

Verificou-se que dentre as substâncias ativas mais referidas, o diclofenaco aparece em destaque, com cerca de 60% do total, seguido de ácido mefenâmico, piroxicam, nimesulida e tenoxicam. Em conjunto, estes 5 fármacos perfazem 86% do total de substâncias referidas pelos participantes do estudo (Tabela 4). O diclofenaco é o princípio ativo dos dois primeiros, do quarto, do sexto, do sétimo e do décimo produtos consumidos pela população estudada (Tabela 3).

A avaliação dos produtos, segundo o número de princípios ativos, mostrou que dentre as 39 marcas comerciais encontradas, 89,7% (35) são monofármacos, isto é, contêm apenas um princípio ativo em sua formulação, e 10,3% (4) são associações em doses fixas, ou seja, produtos com mais de um princípio ativo em sua composição. Das associações medicamentosas encontradas, quase todos os produtos apresentam em sua composição um AINE e um fármaco analgésico e antipirético. A composição química das associações referidas pelos usuários está apresentada no Quadro 7.

Tabela 4 – Freqüência das substâncias ativas mais consumidas – Pró-Saúde/1999

Substância ativa	Freqüência	%	% acumulado
Diclofenaco	143	58,1	58,1
Ácido mefenâmico	28	11,4	69,5
Piroxicam	15	6,1	75,6
Nimesulida	14	5,7	81,3
Tenoxicam	11	4,5	85,8
Cetoprofeno	9	3,7	89,4
Meloxicam	6	2,4	91,9
Naproxeno	6	2,4	94,3
Fenilbutazona	3	1,2	95,5
Indometacina	3	1,2	96,7
Outros	8	3,3	100
Total	246	100	

* Não especificado = 42

Quadro 7 – Associações em doses fixas e respectivas composições químicas referidas pelos usuários de AINE – Pró-Saúde/1999

Nome Comercial	Composição química
Tandrilax	Diclofenaco, paracetamol, carisoprodol
Beserol	Diclofenaco, paracetamol, carisoprodol, cafeína
Mioflex	Fenilbutazona, paracetamol, carisoprodol
Algi-peralgin	Oxifenilbutazona, paracetamol

8.3.1 Os AINE e as listas de medicamentos essenciais

Foi também avaliada a proporção de AINE utilizados de acordo com aqueles presentes nas listas de medicamentos essenciais da Organização Mundial de Saúde (OMS/2002) e na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME/2002)⁴. Os únicos AINE constantes das relações são o ácido acetilsalicílico (AAS) e o ibuprofeno. No presente estudo, apenas o ibuprofeno foi considerado AINE, uma vez que o AAS foi excluído por razões metodológicas. Na Tabela 5 observa-se o percentual de concordância dos medicamentos utilizados com o recomendado nas listas.

⁴ Os medicamentos essenciais são aqueles que atendem às necessidades de assistência à saúde da maioria da população. A lista proposta pela OMS é uma alternativa para oferecer às populações medicamentos com qualidade, eficazes, seguros e a preços acessíveis (Sobravime, 2001). A última lista é a 12^a, revisada em abril de 2002, disponível em <http://www.who.int/medicines/edl.html>. Desde a década de 70 a OMS tem estimulado a elaboração de listas nacionais de medicamentos essenciais como diretriz fundamental na política de saúde. No Brasil a última revisão da lista nacional de medicamentos essenciais foi publicada em 2002 (Rename, 2002).

Tabela 5 – Distribuição dos AINE utilizados, segundo as listas de Medicamentos Essenciais da OMS/2002 e da RENAME/2002

Classificação	OMS e RENAME	
	n	%
Concordância	1	6,3
Discordância	15	93,8
Total	16	100

8.3.2 Utilização simultânea de outros medicamentos

Cerca de 66% dos usuários de AINE referiram também o uso simultâneo de outros medicamentos (n = 177). A distribuição dos usuários de AINE de acordo com o número de outros medicamentos utilizados concomitantemente é mostrada na Tabela 6.

Entre as substâncias mais consumidas destacam-se analgésicos como dipirona e paracetamol. O ácido acetilsalicílico apareceu em terceiro lugar, seguido de bromazepam e vitaminas. Com relação aos produtos mais referidos pelos respondentes do estudo, destacam-se os analgésicos Neosaldina, Dipirona, Dorflex, Novalgina e Tylenol e o ansiolítico Lexotan.

Tabela 6 – Distribuição dos usuários de AINE por número de outros medicamentos utilizados simultaneamente – Pró-Saúde/1999

Número de medicamentos	n	Percentual
Nenhum	90	33,7
1	98	36,7
2	49	18,4
3	20	7,5
4	7	2,6
5	2	0,8
6	1	0,4
Total	267	100

8.3.3 Redundâncias e Interações Medicamentosas

A análise qualitativa do consumo individual dos medicamentos permite observar as redundâncias e as interações medicamentosas. Por evento de redundância considerou-se a utilização de mais de um medicamento da mesma classe terapêutica dos AINE.

Verificou-se que 20 pessoas (7,5% dos usuários de AINE) estão envolvidas em eventos de redundância. Destas, 19 utilizaram 2 diferentes AINE, e uma pessoa utilizou 3 diferentes representantes desta classe terapêutica (indometacina, diclofenaco e piroxicam), resultando em 22 eventos de redundância. Assim, o número total de eventos de redundância numa população onde 267 pessoas fizeram uso de pelo menos um AINE, gerou uma razão de 0,1 evento por pessoa. Os resultados estão apresentados na Tabela 7.

Tabela 7 – Descrição e frequência dos eventos de redundância entre usuários de AINE – Pró-Saúde/1999

AINE		Frequência do evento
Substância 1	Substância 2	
Diclofenaco	AINE*	1
	Ácido Mefenâmico	2
	Cetoprofeno	2
	Diclofenaco	4
	Indometacina	1
	Nimesulida	2
	Piroxicam	3
	Tenoxicam	2
Fenilbutazona	Cetoprofeno	1
Nimesulida	AINE*	1
	Naproxeno	1
Piroxicam	AINE*	1
	Indometacina	1
TOTAL		22

* Fármaco não especificado pelo respondente

Com relação às interações medicamentosas, há 284 eventos, isto é, ocasiões em que houve uso simultâneo de AINE e de, pelo menos, uma outra substância com possibilidade de interação medicamentosa. Estes números geraram uma razão de 1,06 eventos por usuário.

Analisando os eventos por classes terapêuticas, foram observadas 9 possíveis interações distintas. Merecem destaque os eventos envolvendo álcool e analgésicos, responsáveis por mais de 80% do total. Os principais tipos de interação, por classe farmacológica, estão descritos no Quadro 8. Na Tabela 8 estão apresentadas as frequências das possíveis interações envolvendo AINE.

Quadro 8 – Possíveis interações medicamentosas por classe terapêutica envolvendo AINE – Pró-Saúde/1999

Classe Terapêutica	Efeito
Analgésicos não opióides	Toxicidade gastrointestinal
Antihipertensivos, Diuréticos	Redução ou reversão do efeito do antihipertensivo
Corticosteróides, Antigotosos, Álcool	Toxicidade gastrointestinal , podendo levar à ulceração e hemorragia.
Antidiabéticos	Aumento do efeito hipoglicêmico do antidiabético
Antimetabólitos	Toxicidade por acúmulo do antimetabólito

Tabela 8 – Frequência por classe terapêutica de possíveis interações envolvendo AINE – Pró-Saúde/1999

Classe Terapêutica	Frequência	%
Álcool	134	47,2
Analgésicos não opióides	106	37,3
Antihipertensivos	23	8,1
Diuréticos	9	3,2
Corticosteróides	7	2,5
Antidiabéticos	3	1,1
Antigotosos	1	0,4
Antimetabólitos	1	0,4
Total	284	100

Avaliou-se também a distribuição dos usuários de AINE em relação ao número de interações medicamentosas a que estão expostos. Cerca de 70% dos usuários estão expostos a pelo menos uma interação medicamentosa importante. Os dados estão apresentados na Tabela 9.

Tabela 9 – Número de interações a que usuários de AINE estão expostos – Pró-Saúde/1999

Número de interações	Frequência	%
Nenhuma	79	29,6
Uma	109	40,8
Duas	66	24,7
Três	9	3,4
Quatro	4	1,5
Total	267	100

8.4 Diferenças entre usuários e não usuários de AINE

Na Tabela 10 apresentamos a distribuição das variáveis idade atual, idade em que começou a trabalhar e carga horária trabalhada na semana nos grupos de usuários e não usuários, com os testes correspondentes. Como se pode observar, a diferenças entre

os valores das médias da variável carga horária trabalhada na semana foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Os usuários de AINE referiram maior carga horária trabalhada (média de 46 horas semanais) do que os não usuários (média de 44 horas semanais). Para as variáveis idade e idade em que começou a trabalhar não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

Tabela 10 – Análise das variáveis relacionadas à idade e às condições de trabalho segundo utilização de AINE – Pró-Saúde/1999

	Usuários			Não usuários			p
	N	Média	Desvio-padrão	N	Média	Desvio-padrão	
Idade	267	40,3	9,0	3661	40,0	8,7	0,492
Idade em que começou a trabalhar	265	18,2	4,9	3622	18,0	4,7	0,384
Carga horária trabalhada na semana	247	45,8	11,5	3315	43,9	10,5	<0,001*

* Teste de Mann-Whitney.

8.4.1 Perfil demográfico e sócio-econômico

Verificou-se que a prevalência de uso de AINE é duas vezes maior em mulheres do que em homens (RP = 2,01; IC 95%: 1,55-2,60). Os respondentes que referiram trabalhar em regime de plantão têm maior prevalência de uso de AINE, ou seja, 39% a mais maior do que aqueles que não executam este tipo de trabalho (RP = 1,39; IC 95%: 1,05-1,83). Para indivíduos que trabalham entre 60 e 80 horas semanais a prevalência do uso de AINE é 4,5 vezes maior do que para aqueles que trabalham até 20 horas (RP = 4,50; IC 95%: 1,78-11,39). Para esta variável foi realizado ainda o teste χ^2 de tendência linear. Os resultados obtidos foram estatisticamente significativos. O teste de tendência linear revelou que há aumento linear da prevalência de uso de AINE com a carga horária de trabalho referida ($\chi^2 = 13,12$; $p < 0,001$). Para as demais variáveis (idade, escolaridade, situação conjugal, situação do imóvel de residência e renda mensal) não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre usuários e não usuários de AINE. Apesar de não ter alcançado significância estatística, a prevalência de uso de AINE foi 11% e 23% maior nas duas categorias de maior renda. Os resultados estão na Tabela 11.

Tabela 11 – Perfil demográfico e sócio-econômico entre usuários e não usuários de AINE – Pró-Saúde/1999

Variáveis	Usuários		Não usuários		RP	IC 95%	p	
	N	%	N	%				
Sexo	Masculino	76	28,5	1669	45,6	1,00	-	<0,001
	Feminino	191	71,5	1992	54,4	2,01	1,55-2,60	
Idade	20-29	34	12,7	428	11,7	1,00	-	0,676
	30-39	97	36,3	1434	39,2	0,86	0,59-1,25	
	40-49	94	35,2	1299	35,5	0,92	0,63-1,34	
	50 anos ou mais	42	15,7	500	13,7	1,05	0,68-1,63	
Escolaridade	1º grau	35	13,2	513	14,1	1,00	-	0,910
	2º grau	83	31,3	1113	30,7	1,09	0,74-1,59	
	3º grau	147	55,5	2002	55,2	1,07	0,75-1,53	
Trabalho como plantonista	Não	206	77,4	3006	83,0	1,00	-	0,020
	Sim	60	22,6	614	17,0	1,39	1,05-1,83	
Carga horária trabalhada na semana	Até 20 horas	5	2,0	190	5,44	1,00	-	0,001
	21 a 40 horas	150	60,0	2230	63,86	2,46	1,02-5,92	
	41 a 60 horas	65	26,0	842	24,11	2,79	1,14-6,85	
	61 a 80 horas	30	12,0	230	6,59	4,50	1,78-11,39	
Situação conjugal	Casado/União	161	61,2	2150	60,8	1,00	-	0,673
	Separado/Divorciado	46	17,5	542	15,3	1,12	0,82-1,54	
	Viúvo	6	2,3	105	3,0	0,78	0,35-1,71	
	Solteiro	50	19,0	737	20,9	0,91	0,671,24	
Situação do imóvel de residência	Próprio	169	63,8	2364	65,2	1,00	-	0,631
	Não próprio	96	36,2	1260	34,8	1,06	0,83-1,35	
Renda mensal	Até 1500 reais	94	35,5	1402	39,0	1,00	-	0,409
	Entre 1501 e 3000 reais	110	41,5	1466	40,8	1,11	0,85-1,45	
	≥ 3001 reais	61	23,0	726	20,2	1,23	0,90-1,68	

Obs.: As variáveis apresentam totais diferentes de acordo com o número de respondentes.

8.4.2 Perfil de saúde

Para avaliar as possíveis diferenças entre os perfis de saúde dos usuários e não usuários de AINE foi estudada a associação com as variáveis estado geral de saúde, condições patológicas pré-existent (diabetes, cálculos renal e vesical, úlcera estomacal/duodenal, gastrite, LER, artrose, hérnia de disco) e condição patológica atual (dor incapacitante ou outro problema de saúde). Os resultados estão na Tabela 12 e na Tabela 13.

Os respondentes que referiram estado de saúde ruim têm prevalência de uso de AINE três vezes maior do que aqueles que o referiram muito bom (RP = 2,91; IC95%: 1,45-5,84). Foi observada maior proporção de usuários de AINE que referiram condições patológicas pré-existent comparadas aos não usuários. Os indivíduos que referiram artrose, hérnia de disco e LER têm maior prevalência de uso de AINE. Verificou-se que dentre todas as condições patológicas analisadas, os indivíduos que referiram artrose foram os que apresentaram maior prevalência de uso de AINE (RP = 2,81; IC 95%: 2,18-3,63). Observou-se ainda que indivíduos que reportaram gastrite tiveram prevalência de uso de AINE 40% maior do que aqueles que não relataram esta condição (RP = 1,40; IC 95%: 1,08-1,81). Por outro lado, o mesmo não ocorreu na presença de úlcera, na qual a prevalência de uso de AINE foi 27% menor para os indivíduos que a referiram, apesar de não ser significativa. Indivíduos que reportaram as condições patológicas diabetes, cálculos renal e vesical também apresentaram alta prevalência de uso de AINE. Destas, a presença de cálculo vesical foi a condição na qual observou-se maior prevalência de uso, com RP igual a 1,97 (IC 95%: 1,23-3,16) (ver Tabela 12).

Tabela 12 – Estado geral de saúde e condições patológicas pré-existent entre usuários e não usuários de AINE – Pró-Saúde/1999

Variáveis	Usuários		Não usuários		RP	IC 95%	p
	N	%	N	%			
Estado geral de saúde							
Muito bom	52	19,5	1064	29,2	1,00	-	<0,001
Bom	134	50,2	1950	53,6	1,38	1,01-1,88	
Regular	73	27,3	576	15,8	2,41	1,71-3,40	
Ruim	8	3,0	51	1,4	2,91	1,45-5,84	
Diabetes							
Não	247	93,9	3475	96,3	1,00	-	0,048
Sim	16	6,1	132	3,7	1,63	1,01-2,63	
Cálculo renal							
Não	228	86,7	3276	90,8	1,00	-	0,027
Sim	35	13,3	331	9,2	1,47	1,05-2,06	
Cálculo na vesícula							
Não	248	93,9	3503	97,0	1,00	-	0,006
Sim	16	6,1	107	3,0	1,97	1,23-3,16	
Úlcera							
Não	250	96,2	3368	94,8	1,00	-	0,345
Sim	10	3,8	184	5,2	0,75	0,40-1,38	
Gastrite							
Não	185	71,4	2785	78,2	1,00	-	0,011
Sim	74	28,6	776	21,8	1,40	1,08-1,81	
LER							
Não	169	67,1	2973	83,9	1,00	-	<0,001
Sim	83	32,9	570	16,1	2,36	1,84-3,03	
Artrose							
Não	188	72,6	3172	89,3	1,00	-	<0,001
Sim	71	27,4	380	10,7	2,81	2,18-3,63	
Hérnia de disco							
Não	238	92,6	3444	96,5	1,00	-	0,002
Sim	19	7,4	126	3,5	2,03	1,31-3,14	

Obs.: As variáveis apresentam totais diferentes de acordo com o número de respondentes.

Em relação à condição patológica atual, os usuários de AINE apresentaram sintomas álgicos em proporções significativamente maiores do que os não usuários. As maiores prevalências de uso de AINE foram observadas na presença de dor no pescoço ou ombros, e dor nas costas ou coluna, (RP = 3,32; IC 95%: 2,60-4,25 e RP = 3,31; IC 95%: 2,63-4,25, respectivamente). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas em relação a outros problemas de saúde (ver Tabela 13).

Tabela 13 – Dor incapacitante ou outro problema de saúde entre usuários e não usuários de AINE– Pró-saúde/1999

Variáveis	Usuários		Não usuários		RP	IC 95%	p	
	N	%	N	%				
Dor de cabeça	Não	204	77,3	3001	83,3	1,00	-	0,011*
	Sim	60	22,7	600	16,7	1,43	1,08-1,88	
Dor de dente	Não	244	92,8	3478	97,3	1,00	-	<0,001*
	Sim	19	7,2	98	2,7	2,48	1,61-3,80	
Dor no pescoço ou ombros	Não	184	70,5	3228	90,1	1,00	-	<0,001*
	Sim	77	29,5	353	9,9	3,32	2,60-4,25	
Dor nas costas ou coluna	Não	155	58,9	3022	84,4	1,00	-	0,000*
	Sim	108	41,1	560	15,6	3,31	2,63-4,18	
Outro problema de saúde	Não	209	86,0	2763	84,2	1,00	-	0,522
	Sim	34	14,0	518	15,8	0,88	0,62-1,24	

8.4.3 Hábitos de vida

Foram avaliadas as variáveis relacionadas aos hábitos de vida e verificada ausência de associação com as variáveis prática de exercícios físicos, tabagismo e uso de bebida alcoólica (ver Tabela 14).

Tabela 14 – Associação entre variáveis relacionadas aos hábitos de vida e uso de AINE - Pró-Saúde/1999

Variáveis	Usuários		Não usuários		RP	IC 95%	P	
	N	%	N	%				
Prática de atividades físicas	Não	144	58,1	1891	57,8	1,00	-	0,947
	Sim	104	41,9	1380	42,2	0,99	0,78-1,26	
Tabagismo	Não	195	80,6	2677	76,6	1,00	-	0,457
	Sim	47	19,4	731	21,4	0,89	0,65-1,21	
Uso de bebida alcoólica	Não	127	48,7	1575	45,1	1,00	-	0,275
	Sim	134	51,3	1921	54,9	0,87	0,69-1,10	

Em resumo, a análise bivariada mostrou que dentre as variáveis sócio-econômico e demográficas, houve associação estatisticamente significativa entre o uso de AINE e sexo, trabalho como plantonista e carga horária trabalhada na semana.

Houve também associação com as variáveis estado geral de saúde, diabetes, cálculo renal e vesical, gastrite, artrose, hérnia de disco e dores incapacitantes (de cabeça, de dente, no pescoço/ombros, nas costas/coluna), relacionadas ao perfil de saúde. As demais variáveis analisadas não apresentaram associações estatisticamente significativas com o uso de AINE. A tabela 15 resume os resultados mais importantes da análise bivariada.

Tabela 15 – Resumo dos resultados da análise bivariada entre uso de AINE e variáveis estudadas – Pró-Saúde/1999

Variáveis*	RP	IC 95%
Sexo feminino (masc/fem)	2,01	1,55-2,60
Trabalho como plantonista (não/sim)	1,39	1,05-1,83
Carga horária trabalhada na semana		
Até 20 horas	1,00	
21 a 40 horas	2,46	1,02-5,92
41 a 60 horas	2,79	1,14-6,85
61 a 80 horas	4,50	1,78-11,39
Estado geral de saúde		
Muito bom	1,00	
Bom	1,38	1,01-1,88
Regular	2,41	1,71-3,40
Ruim	2,91	1,45-5,84
Diabetes (não/sim)	1,63	1,01-2,63
Cálculo renal (não/sim)	1,47	1,05-2,06
Cálculo vesical (não/sim)	1,97	1,23-3,16
Gastrite (não/sim)	1,40	1,08-1,81
LER (não/sim)	2,36	1,84-3,03
Artrose (não/sim)	2,81	2,18-3,63
Hérnia de Disco (não/sim)	2,03	1,31-3,14
Dor de cabeça (não/sim)	1,43	1,08-1,88
Dor de dente (não/sim)	2,48	1,61-3,80
Dor no pescoço ou ombros (não/sim)	3,32	2,60-4,25
Dor nas costas ou coluna (não/sim)	3,31	2,63-4,18

*a primeira categoria apresentada é a de referência

8.5 Análise Estratificada

Nas Tabelas 16 a 23 estão as análises estratificadas, segundo o sexo e idade, incluindo as *odds ratio* e seus intervalos de 95% de confiança (IC), *odds ratio* ponderada de Mantel-Haenszel e de seus IC a 95%, além do teste de homogeneidade de Woolf, com o respectivo valor de p.

8.5.1 Estudo do efeito do Sexo

Inicialmente foram avaliadas as variáveis sócio-econômicas e demográficas idade, escolaridade, trabalho como plantonista, carga horária trabalhada na semana, situação conjugal, situação do imóvel de residência e renda mensal, segundo estratos de sexo.

Como se pode observar a partir da análise da Tabela 16, de acordo com o teste de Woolf não foi possível rejeitar a hipótese de homogeneidade entre os estratos de sexo para as variáveis idade, escolaridade, trabalho como plantonista, carga horária trabalhada na semana, situação conjugal, situação do imóvel de residência e renda mensal, o que permite, também, excluir o efeito modificador do sexo. As estimativas das OR bruta (OR_B) e de Mantel-Haenszel (OR_{MH}) calculadas não são muito diferentes, o que exclui o confundimento pelo sexo, exceto para as variáveis trabalho como plantonista e carga horária trabalhada na semana.

Para a variável trabalho como plantonista observou-se um pequeno confundimento ($OR_B = 1,43$ versus $OR_{MH} = 1,37$) e para a variável carga horária trabalhada na semana houve confundimento negativo ($OR_B = 1,38$ versus $OR_{MH} = 1,46$). Como se pode observar, embora os resultados devam ser interpretados com cautela já que a OR superestima a RP em estudo transversal, os indivíduos que trabalham como plantonista têm chance 37% maior de serem usuários de AINE e aqueles com carga horária trabalhada maior do que 40 horas têm chance 46% maior de serem usuários de AINE.

Tabela 16 – Perfil demográfico e sócio-econômico entre usuários e não usuários de AINE segundo sexo– Pró-Saúde/1999

Variáveis	Homens			Mulheres			OR Bruto	Mantel- Haenszel (IC 95%)	Woolf	
	Usuários		OR (IC 95%)	Usuárias		OR (IC 95%)			χ^2	p
	N	%		N	%					
Idade							1,07	1,04 (0,81-1,34)	0,60	0,440
20 a 39 anos	37	4,0	1,00	94	8,8	1,00				
40 anos ou mais	39	4,8	1,21 (0,77-1,92)	97	8,7	0,98 (0,73-1,32)				
Escolaridade							1,01	0,95 (0,74-1,22)	1,05	0,305
Até 2º grau	35	4,1	1,00	83	9,4	1,00				
3º grau	41	4,7	1,16 (0,73-1,85)	106	8,3	0,87 (0,65-1,18)				
Trabalho como plantonista							1,43	1,37 (1,02-1,85)	0,46	0,498
Não	59	4,0	1,00	147	8,4	1,00				
Sim	17	6,4	1,62 (0,93-2,82)	43	10,6	1,29 (0,90-1,84)				
Carga horária trabalhada na semana							1,38	1,46 (1,11-1,90)	1,03	0,309
Até 40 horas	38	3,5	1,00	117	7,9	1,00				
Mais de 40 horas	35	6,1	1,78 (1,11-2,85)	60	10,1	1,32 (0,95-1,83)				
Situação conjugal							0,98	0,87 (0,67-1,14)	0,75	0,386
Casado/União	57	4,8	1,00	104	9,2	1,00				
Não casado	18	3,5	0,71 (0,41-1,22)	84	8,7	0,94 (0,69-1,27)				
Situação do imóvel de residência							1,07	1,09 (0,84-1,41)	1,36	0,244
Próprio	51	4,6	1,00	118	8,2	1,00				
Não próprio	25	4,0	0,85 (0,52-1,39)	71	9,7	1,20 (0,88-1,64)				
Renda mensal							1,16	1,10 (0,85-1,41)	2,10	0,148
Até 2000 reais	40	3,8	1,00	102	8,9	1,00				
≥ 2001 reais	36	5,5	1,46 (0,92-2,32)	87	8,7	0,97 (0,72-1,31)				

Obs.: As variáveis apresentam totais diferentes de acordo com o número de respondentes. Os percentuais apresentados referem-se ao total de indivíduos por estrato de cada variável.

A seguir foram avaliadas as variáveis estado geral de saúde e condições patológicas pré-existent. Os resultados estão na Tabela 17.

Tabela 17 – Estado geral de saúde e condições patológicas pré-existent entre usuários e não usuários de AINE segundo sexo – Pró-Saúde/1999

Variáveis	Homens			Mulheres			OR Bruto	Mantel- Haenszel (IC 95%)	Woolf	
	Usuários		OR (IC 95%)	Usuárias		OR (IC 95%)			χ^2	p
	N	%		N	%					
Estado geral de saúde							2,09	1,98 (1,51-2,60)	0,37	0,543
Muito bom/Bom	59	4	1,00	127	7,4	1,00				
Regular/Ruim	17	6,6	1,7 (0,98-2,97)	64	14	2,08 (1,51-2,86)				
Diabetes							1,71	1,75 (1,03-2,99)	0,37	0,544
Não	71	4,3	1,00	176	8,5	1,00				
Sim	4	5,7	1,35 (0,48-3,80)	12	15	1,96 (1,04-3,70)				
Cálculo renal							1,52		3,86	0,049
Não	68	4,4	1,00	160	8,1	1,00				
Sim	7	3,8	0,84 (0,38-1,87)	28	16	2,08 (1,34-3,20)				
Cálculo na vesícula							2,11	1,80 (1,04-3,10)	-	-
Não	75	4,4	1,00	173	8,4	1,00				
Sim	0	0	0,00 -	16	16	2,05 (1,18-3,58)				
Úlcera							0,73	0,73 (0,38-1,39)	0,03	0,864
Não	71	4,4	1,00	179	8,9	1,00				
Sim	3	3,5	0,79 (0,24-2,57)	7	6,4	0,70 (0,32-1,53)				
Gastrite							1,44		3,14	0,076
Não	61	4,4	1,00	124	7,8	1,00				
Sim	12	3,7	0,83 (0,44-1,57)	62	12	1,58 (1,14-2,18)				
LER							2,56	2,31 (1,76-3,05)	0,00	0,963
Não	57	3,8	1,00	112	6,8	1,00				
Sim	16	8,5	2,34 (1,32-4,17)	67	14	2,31 (1,67-3,18)				
Artrose							3,15	2,74 (2,06-3,66)	0,44	0,505
Não	62	3,9	1,00	126	7,1	1,00				
Sim	12	12	3,37 (1,75-6,49)	59	17	2,63 (1,88-3,67)				
Hérnia de disco							2,18	2,19 (1,34-3,57)	0,60	0,437
Não	67	4,1	1,00	171	8,4	1,00				
Sim	7	11	2,87 (1,26-6,54)	12	15	1,91 (1,01-3,59)				

Obs.: As variáveis apresentam totais diferentes de acordo com o número de respondentes. Os percentuais apresentados referem-se ao total de indivíduos por estrato de cada variável.

A presença de cálculo renal parece ser fator de proteção, diminuindo a chance de ser usuário em 16% para os homens. Para as mulheres, a situação é oposta, ou seja, a presença da condição patológica dobra a chance de ser usuário de AINE. O teste de Woolf permite rejeitar a hipótese de homogeneidade entre os estratos, a um nível de

significância de 5% ($p = 0,05$), revelando interação na associação entre cálculo renal referido e o uso de AINE.

Em relação à gastrite percebe-se que a sua presença aumenta a chance de ser usuária de AINE em 60% para as mulheres, comparado àquelas que não referiram a condição. Para os homens, por outro lado, a presença de gastrite diminui a chance de ser usuário em 17%, embora não seja significativo. Os resultados observados apontam para a possibilidade de modificação do efeito pelo sexo a um nível de significância de 10% ($p = 0,076$).

A partir do teste de Woolf não é possível rejeitar a hipótese de homogeneidade entre os estratos para as variáveis estado geral de saúde, diabetes, úlcera, LER, artrose e hérnia de disco. Ressalta-se que o teste de Woolf não pôde ser realizado para a variável cálculo na vesícula porque nenhum homem usuário de AINE referiu esta condição. Observa-se que as estimativas das OR bruta (OR_B) e de Mantel-Haenszel (OR_{MH}) calculadas não são muito diferentes, para as variáveis estado geral de saúde, diabetes, úlcera, e hérnia, o que permite excluir o confundimento pelo sexo. Por outro lado, para as variáveis LER, artrose e cálculo na vesícula há pequeno confundimento pelo sexo.

Foram avaliados a condição patológica atual (dor incapacitante e outros problemas de saúde) e os hábitos de vida. Os resultados estão nas Tabelas 18 e 19.

A partir do teste de Woolf não é possível rejeitar a hipótese de homogeneidade entre os estratos de sexo para as variáveis dor incapacitante (de cabeça, de dente, no pescoço/ombros, nas costas/coluna), outro problema de saúde, tabagismo e uso de bebida alcoólica.

As estimativas das OR bruta (OR_B) e de Mantel-Haenszel (OR_{MH}) calculadas não são muito diferentes, para as variáveis outro problema de saúde, e as relacionadas aos hábitos de vida, permitindo excluir o confundimento pelo sexo. Entretanto, para as variáveis dor incapacitante (de cabeça, de dente, no pescoço/ombros, nas costas/coluna) há pequeno confundimento pelo sexo.

A prática de atividade física aumenta a chance de ser usuário de AINE em 55% entre os homens e, nas mulheres, exerce pequeno efeito de proteção, diminuindo a chance de ser usuária em 9%. O teste de Woolf permite rejeitar a hipótese de homogeneidade entre os estratos a um nível de 10% de significância ($p = 0,07$),

sugerindo modificação de efeito pelo sexo, na associação entre a prática de exercícios físicos e o uso de AINE.

Tabela 18 – Dor incapacitante ou outro problema de saúde entre usuários e não usuários de AINE segundo sexo – Pró-saúde/1999

Variáveis	Homens			Mulheres			OR Bruto	Mantel- Haenszel (IC 95%)	Woolf	
	Usuários		OR (IC 95%)	Usuárias		OR (IC 95%)			χ^2	p
	N	%		N	%					
Dor de cabeça							1,47	1,35 (1,00-1,83)	0,02	0,888
	Não	64 4,3	1,00	140 8,2	1,00					
	Sim	12 5,5	1,30 (0,69-2,44)	48 11	1,37 (0,97-1,93)					
Dor de dente							2,76	3,03 (1,86-4,93)	0,59	0,443
	Não	67 4,1	1,00	177 8,6	1,00					
	Sim	9 14	3,80 (1,80-8,01)	10 19	2,55 (1,26-5,16)					
Dor no pescoço ou ombros							3,83	3,47 (2,63-4,58)	0,15	0,695
	Não	60 3,8	1,00	124 6,8	1,00					
	Sim	16 13	3,86 (2,15-6,93)	61 20	3,37 (2,42-4,71)					
Dor nas costas ou coluna							3,76	3,57 (2,78-4,58)	0,42	0,515
	Não	46 3,1	1,00	109 6,4	1,00					
	Sim	29 12	4,11 (2,53-6,68)	79 19	3,39 (2,48-4,64)					
Outro problema de saúde							0,87	0,85 (0,59-1,24)	0,10	0,747
	Não	60 4,5	1,00	149 9,1	1,00					
	Sim	10 4,2	0,94 (0,47-1,86)	24 7,6	0,82 (0,52-1,29)					

Obs.: As variáveis apresentam totais diferentes de acordo com o número de respondentes. Os percentuais apresentados referem-se ao total de indivíduos por estrato de cada variável.

Tabela 19 – Variáveis relacionadas aos hábitos de vida entre usuários de não usuários de AINE segundo sexo – Pró-Saúde/1999

Variáveis	Homens			Mulheres			OR Bruto	Mantel-Haenszel (IC 95%)	Woolf		
	Usuários		OR	Usuárias		OR			χ^2	p	
	N	%	(IC 95%)	N	%	(IC 95%)					
Prática de atividades físicas	Não	29	3,6	1,00	115	9,3	1,00	0,99	0,90	3,19	0,074
	Sim	42	5,5	1,55 (0,96-2,52)	62	8,6	0,91 (0,66-1,26)				
Tabagismo	Não	58	4,6	1,00	137	8,5	1,00	0,88	0,90 (0,65-1,26)	0,94	0,333
	Sim	12	3,3	0,70 (0,37-1,31)	35	8,5	1,01 (0,68-1,48)				
Uso de bebida alcoólica	Não	27	4,4	1,00	100	9,1	1,00	0,87	0,97 (0,75-1,25)	0,02	0,901
	Sim	47	4,4	0,99 (0,61-1,61)	87	8,8	0,96 (0,71-1,29)				

Obs.: As variáveis apresentam totais diferentes de acordo com o número de respondentes. Os percentuais apresentados referem-se ao total de indivíduos por estrato de cada variável.

8.5.2 Estudo do efeito da idade

Inicialmente foram avaliadas as variáveis sócio-econômicas e demográficas sexo, escolaridade, trabalho como plantonista, carga horária trabalhada na semana, situação conjugal, situação do imóvel de residência e renda mensal. Os resultados são mostrados na Tabela 20.

A maior carga horária trabalhada na semana aumenta a chance de ser usuário de AINE em 80% considerando os indivíduos mais jovens, o que não é observado no estrato etário mais velho. Estas observações são confirmadas pelo teste de homogeneidade de Woolf, estatisticamente significativo ($p = 0,05$) apontando para modificação do efeito pela idade, na associação entre a carga horária trabalhada na semana e o uso de AINE.

Com relação à variável situação conjugal, considerando-se o grupo etário mais jovem, não ser casado parece ser um fator de proteção, diminuindo a chance de ser usuário em 26%. Para o grupo de indivíduos mais velhos, parece ocorrer o contrário, aumentando a chance de ser usuário em 31%. O teste de Woolf permite rejeitar a

hipótese de homogeneidade entre os estratos ($p = 0,03$), indicando efeito modificador da idade.

Observa-se que todas as estimativas das OR bruta (OR_B) e de Mantel-Haenszel (OR_{MH}) não são muito diferentes, o que permite excluir o confundimento pela idade. A partir do teste de Woolf não é possível rejeitar a hipótese de homogeneidade entre os estratos para as variáveis sexo, escolaridade, trabalho como plantonista, situação do imóvel de residência e renda mensal.

Tabela 20 – Perfil demográfico e sócio-econômico entre usuários e não usuários de AINE segundo idade – Pró-Saúde/1999

Variáveis	20 a 39 anos		Acima de 40 anos			OR Bruto	Mantel-Haenszel (IC 95%)	Woolf	
	Usuários		Usuárias		OR			χ^2	p
	N	%	OR (IC 95%)	N	%	OR (IC 95%)			
Sexo						2,11	2,10 (1,60-2,74)	0,60	0,440
Masculino	37	4,0	1,00	39	4,8	1,00			
Feminino	94	8,8	2,34 (1,58-3,46)	97	8,7	1,89 (1,29-2,77)			
Escolaridade						1,03	1,06 (0,81-1,37)	1,53	0,217
Até 2º grau	39	5,6	1,00	83	7,3	1,00			
3º grau	95	6,9	1,26 (0,86-1,85)	52	6,7	0,90 (0,63-1,30)			
Trabalho como plantonista						1,43	1,42 (1,06-1,92)	2,04	0,154
Não	97	5,9	1,00	109	7,0	1,00			
Sim	34	9,9	1,76 (1,17-2,65)	26	7,8	1,14 (0,73-1,77)			
Carga horária semanal						1,38		3,92	0,048
Até 40 horas	67	5,2	1,00	88	6,9	1,00			
Mais de 40 horas	57	9,0	1,80 (1,25-2,59)	38	7,1	1,04 (0,70-1,55)			
Situação conjugal						0,98		4,68	0,031
Casado/União	86	7,4	1,00	75	6,5	1,00			
Não casado	45	5,6	0,74 (0,51-1,07)	57	8,3	1,31 (0,91-1,87)			
Situação do imóvel de residência						1,07	1,07 (0,82-1,39)	0,29	0,589
Próprio	83	6,6	1,00	86	6,8	1,00			
Não próprio	47	6,5	0,99 (0,69-1,44)	49	7,7	1,15 (0,80-1,65)			
Renda mensal						1,16	1,17 (0,91-1,51)	0,96	0,327
Até 2000 reais	59	5,7	1,00	83	7,1	1,00			
≥ 2001 reais	71	7,5	1,33 (0,93-1,90)	52	7,3	1,03 (0,72-1,48)			

Obs.: As variáveis apresentam totais diferentes de acordo com o número de respondentes. Os percentuais apresentados referem-se ao total de indivíduos por estrato de cada variável.

A seguir foram avaliadas as variáveis de morbidade: estado geral de saúde e condições patológicas pré-existent. Os resultados estão apresentados na Tabela 21.

Tabela 21 – Estado geral de saúde e condições patológicas pré-existent entre usuários e não usuários de AINE segundo idade – Pró-Saúde/1999

Variáveis	20 a 39 anos			Acima de 40 anos			OR Bruto	Mantel- Haenszel (IC 95%)	Woolf	
	Usuários		OR	Usuárias		OR			χ^2	p
	N	%	(IC 95%)	N	%	(IC 95%)				
Estado geral de saúde							2,09	2,10	0,00	0,999
Muito bom/Bom	102	5,9	1,00	84	5,7	1,00		(1,60-2,77)		
Regular/Ruim	29	11,6	2,10 (1,36-3,25)	52	11,4	2,10 (1,46-3,02)				
Diabetes							1,62	1,66	0,51	0,476
Não	124	6,4	1,00	123	6,9	1,00		(0,97-2,83)		
Sim	4	13,8	2,36 (0,81-6,88)	12	10,1	1,50 (0,81-2,81)				
Cálculo renal							1,52	1,52	0,06	0,804
Não	111	6,2	1,00	117	6,8	1,00		(1,05-2,20)		
Sim	18	9,5	1,59 (0,95-2,69)	17	9,6	1,45 (0,85-2,47)				
Cálculo na vesícula							2,11	2,08	0,15	0,702
Não	124	6,4	1,00	124	6,8	1,00		(1,22-3,54)		
Sim	5	14,3	2,44 (0,93-6,40)	11	12,5	1,94 (1,01-3,75)				
Úlcera							0,73	0,72	0,00	0,994
Não	124	6,6	1,00	126	7,3	1,00		(0,37-1,37)		
Sim	3	4,8	0,71 (0,22-2,31)	7	5,3	0,72 (0,33-1,57)				
Gastrite							1,44	1,44	1,05	0,306
Não	86	5,7	1,00	99	6,8	1,00		(1,09-1,90)		
Sim	41	9,1	1,66 (1,13-2,45)	33	8,3	1,24 (0,82-1,86)				
LER							2,56	2,55	0,86	0,354
Não	83	5,1	1,00	86	5,7	1,00		(1,95-3,34)		
Sim	42	13,5	2,92 (1,97-4,33)	41	12,0	2,25 (1,52-3,33)				
Artrose							3,15	3,37	0,13	0,714
Não	113	6,0	1,00	75	5,1	1,00		(2,50-4,55)		
Sim	13	16,3	3,03 (1,63-5,66)	58	15,6	3,47 (2,41-5,00)				
Hérnia de disco							2,18		4,16	0,041
Não	118	6,1	1,00	120	6,8	1,00				
Sim	9	21,4	4,18 (1,95-8,93)	10	9,7	1,47 (0,74-2,89)				

Obs.: As variáveis apresentam totais diferentes de acordo com o número de respondentes. Os percentuais apresentados referem-se ao total de indivíduos por estrato de cada variável.

Todas as estimativas das OR bruta (OR_B) e de Mantel-Haenszel (OR_{MH}) não são muito diferentes, o que permite excluir o confundimento pela idade. A partir do teste de Woolf não é possível rejeitar a hipótese de homogeneidade entre os estratos para as variáveis estado geral de saúde, diabetes, cálculo renal, cálculo vesical, úlcera, gastrite e artrose.

Na presença de hérnia de disco, observou-se que a chance de ser usuário de AINE é quatro vezes maior, considerando o estrato de indivíduos mais jovens, e 50% maior considerando indivíduos mais velhos. O resultado do teste de Woolf foi significativo ($p = 0,04$), apontando para modificação de efeito pela idade na associação entre a hérnia de disco referida e o uso de AINE.

Foram avaliados a condição patológica atual (dor incapacitante e outros problemas de saúde) e os hábitos de vida. Os resultados estão nas Tabelas 22 e 23.

Tabela 22 – Dor incapacitante ou outro problema de saúde entre usuários e não usuários de AINE segundo idade – Pró-saúde/1999

Variáveis	20 a 39 anos			Acima de 40 anos			OR Bruto	Mantel-Haenszel (IC 95%)	Woolf		
	Usuários		OR (IC 95%)	Usuárias		OR (IC 95%)			χ^2	p	
	N	%		N	%						
Dor de cabeça	Não	91	5,7	1,00	113	7,0	1,00	1,47	1,49 (1,10-2,01)	1,75	0,185
	Sim	38	9,8	1,78 (1,20-2,65)	22	8,1	1,17 (0,73-1,89)				
Dor de dente	Não	122	6,3	1,00	122	6,8	1,00	2,76	2,73 (1,67-4,46)	0,08	0,776
	Sim	6	14,3	2,46 (1,02-5,96)	13	17,3	2,88 (1,54-5,38)				
Dor no pescoço ou ombros	Não	87	5,0	1,00	97	5,8	1,00	3,83	3,82 (2,91-5,00)	0,90	0,344
	Sim	40	18,7	4,40 (2,93-6,60)	37	17,1	3,33 (2,21-5,01)				
Dor nas costas ou coluna	Não	78	4,7	1,00	77	5,1	1,00	3,76	3,75 (2,93-4,80)	0,16	0,691
	Sim	51	16,4	3,97 (2,72-5,78)	57	16,0	3,57 (2,48-5,13)				
Outro problema de saúde	Não	108	7,2	1,00	101	6,9	1,00	0,87	0,87 (0,60-1,26)	2,46	0,117
	Sim	13	4,6	0,62 (0,35-1,12)	21	7,8	1,15 (0,70-1,87)				

Obs.: As variáveis apresentam totais diferentes de acordo com o número de respondentes. Os percentuais apresentados referem-se ao total de indivíduos por estrato de cada variável.

Percebe-se que todas as estimativas das OR bruta (OR_B) e de Mantel-Haenszel (OR_{MH}) calculadas são muito semelhantes, o que permite excluir o confundimento pela idade. A partir do teste de Woolf não é possível rejeitar a hipótese de homogeneidade entre os estratos de idade para as variáveis dor incapacitante (de cabeça, de dente, no pescoço/ombros, nas costas/coluna), outro problema de saúde, prática de atividades físicas, tabagismo e uso de bebida alcoólica.

Tabela 23 – Variáveis relacionadas aos hábitos de vida entre usuários e não usuários de AINE segundo idade – Pró-Saúde/1999

Variáveis	20 a 39 anos			Acima de 40 anos			OR Bruto	Mantel-Haenszel (IC 95%)	Woolf	
	Usuários		OR (IC 95%)	Usuárias		OR (IC 95%)			χ^2	p
	N	%		N	%					
Prática de atividades físicas	Não	75	7,0	1,00	69	7,2	1,00	0,99 (0,76-1,29)	0,36	0,549
	Sim	51	6,4	0,92 (0,63-1,32)	53	7,6	1,07 (0,74-1,56)			
Tabagismo	Não	108	6,7	1,00	87	6,9	1,00	0,88 (0,62-1,21)	0,77	0,379
	Sim	14	4,9	0,71 (0,40-1,26)	33	6,7	0,98 (0,64-1,48)			
Uso de bebida alcoólica	Não	62	7,1	1,00	65	7,8	1,00	0,87 (0,67-1,11)	0,01	0,931
	Sim	67	6,3	0,88 (0,61-1,25)	67	6,8	0,86 (0,60-1,22)			

Obs.: As variáveis apresentam totais diferentes de acordo com o número de respondentes. Os percentuais apresentados referem-se ao total de indivíduos por estrato de cada variável.

Em resumo, as associações entre uso de AINE e as variáveis do estudo não parecem ser confundidas pela idade. Entretanto, evidenciou-se interação entre a variável sexo e as variáveis cálculo renal e gastrite. Entre as mulheres, a presença dessas condições patológicas acentua ainda mais a chance de ser usuário de AINE. Por outro lado, evidenciou-se interação entre a variável idade e as variáveis carga horária trabalhada e hérnia de disco. Entre os mais jovens, trabalhar acima de 40 horas semanais e apresentar hérnia de disco aumenta as chances de ser usuário de AINE em 22% e em 65%, respectivamente, em relação aos mais velhos.

8.6 Preditores do uso de AINE

Iniciaram-se as análises pelas variáveis sócio-econômicas, carga horária trabalhada na semana e trabalho como plantonista, uma vez que apresentaram associação significativa com o uso de AINE. Além dos aspectos estatísticos, estas variáveis foram consideradas importantes uma vez que trata-se de um estudo seccional, realizado numa coorte de trabalhadores. A variável carga horária trabalhada foi mantida como contínua por ter sido confirmada a hipótese de linearidade conforme procedimento descrito no item 7.2.4.⁵ A seguir foi adicionada ao modelo a variável dor, por ter apresentado associação de maior magnitude com o uso de AINE. Por fim, foram incluídas no modelo as variáveis relacionadas às condições patológicas pré-existentes, uma a uma.

8.6.1 Preditores para homens

Analisaram-se dados de um total de 1745 homens. O modelo final está apresentado na Tabela 24. Após testar as variáveis idade, carga horária trabalhada na semana, trabalho como plantonista, dor, artrose, LER, hérnia de disco, diabete, cálculo renal, gastrite e estado geral de saúde, mantiveram-se no modelo carga horária trabalhada na semana, dor, artrose e hérnia de disco. Dentre as variáveis categóricas, o preditor mais importante é a dor com OR = 2,89; IC 95%: 1,77-4,71, seguida das variáveis artrose e hérnia de disco (OR = 2,29; IC 95%: 1,10-4,75 e OR = 2,27; IC 95%: 0,93-5,54).

Tabela 24 – Fatores preditivos para o uso de AINE em homens – Pró-Saúde/1999

Variáveis	OR bruta	IC 95%	OR ajustado	IC
Carga horária trabalhada na semana	1,03	1,01-1,05	1,03	1,01-1,04
Dor	2,91	1,83-4,63	2,89	1,77-4,71
Artrose	3,37	1,75-6,49	2,29	1,10-4,75
Hérnia de disco	2,87	1,26-6,54	2,27	0,93-5,54

Obs.: n = 1745; Verossimilhança (χ^2) = 38,220, 4 gl, p < 0,001. OR ajustados pelas variáveis testadas.

⁵ Verificou-se, através do procedimento descrito na seção 7.2.4, que a relação entre a variável carga horária trabalhada na semana e o *log-odds* neste modelo pode ser considerada linear, o que permitiu que a mesma fosse incluída nos modelos como variável contínua. Desse modo, a OR apresentada constitui o aumento na chance de que um indivíduo seja usuário de AINE em comparação a outro que trabalhe apenas uma hora a menos por semana. Caso se deseje utilizar intervalos maiores, p. ex.: 10 horas, basta elevar os valores apresentados, tanto da OR quanto dos IC, ao valor desejado, no caso 10.

8.6.2 Preditores para mulheres

Para o grupo feminino foram analisados dados de 2183 mulheres. Após testar as variáveis idade, carga horária trabalhada na semana, trabalho como plantonista, dor, artrose, LER, hérnia de disco, cálculo vesical, diabete, cálculo renal, gastrite, estado geral de saúde, as que se mantiveram no modelo final foram carga horária trabalhada na semana, dor, artrose, LER, cálculo vesical e cálculo renal (Tabela 25). Dentre as variáveis categóricas, o preditor mais importante é a dor, com OR = 2,65; IC 95%: 1,89-3,70, seguida das variáveis artrose, cálculos vesical, renal e LER (OR = 2,00; IC 95%: 1,37-2,93; OR = 1,85; IC 95%: 1,00-3,45; OR = 1,81; IC 95%: 1,12-2,91 e OR = 1,64; IC 95%: 1,15-2,35).

Tabela 25 – Fatores preditivos para o uso de AINE em mulheres – Pró-Saúde/1999

Variáveis	OR bruta	IC 95%	OR ajustado	IC
Carga horária trabalhada na semana	1,02	1,00-1,03	1,02	1,00-1,03
Dor	3,40	2,50-4,63	2,65	1,89-3,70
Artrose	2,63	1,88-3,67	2,00	1,37-2,93
LER	2,31	1,67-3,18	1,64	1,15-2,35
Cálculo vesical	2,05	1,18-3,58	1,85	1,00-3,45
Cálculo renal	2,08	1,34-3,20	1,81	1,12-2,91

Obs.: n = 2183; Verossimilhança (χ^2) = 87,434, 6 gl, p < 0,001. OR ajustados pelas variáveis testadas.

9 DISCUSSÃO

9.1 A qualidade dos produtos utilizados

Os AINE são uma classe terapêutica de difícil manejo, caracterizada pela existência de dois grandes equívocos em seu emprego: uso em situações não inflamatórias⁶ e uso em situações em que a reação inflamatória não deveria ser inibida – traumas, infecções –, por se constituir em proteção orgânica cujo tratamento deveria ser direcionado especificamente à gênese do problema (Fuchs & Wannamacher, 1998).

A despeito das razões que levaram os indivíduos a utilizarem esta classe de medicamentos, os resultados encontrados apontam para um perfil de utilização inadequado. Chama a atenção a grande diversidade de produtos e substâncias ativas referidas pela população estudada, especialmente por se tratar de indivíduos jovens e trabalhadores, teoricamente mais saudáveis do que a população em geral.

Vários fármacos foram utilizados pelos participantes do estudo, entretanto, os únicos AINE constantes das listas de medicamentos essenciais da OMS/2002 e RENAME/2002 são o ácido acetilsalicílico e o ibuprofeno. Analisando o percentual de concordância/discordância em comparação aos recomendados, observou-se que 94% (n = 15) das substâncias reportadas não fazem parte destas listas. Esse resultado é bastante preocupante porque as listas de medicamentos essenciais devem ser tomadas como um modelo de seleção de medicamentos; os fármacos selecionados nestas listas representam as opções terapêuticas mais adequadas e seguras para as nosologias mais prevalentes (RENAME, 2002). Pepe (1994), Arrais *et al* (1997) e Mosegui *et al* (1999), também avaliaram o percentual de concordância/discordância dos fármacos com as listas de medicamentos essenciais, e encontraram, respectivamente, 38,4%, 74,5% e 79% de discordância em relação ao preconizado pela OMS e 30,2; 83,1% e 72,2% de discordância com relação à RENAME. Os autores, entretanto, não avaliaram por classe terapêutica específica como os AINE. Sendo assim, seus resultados não podem ser utilizados como comparação para os resultados encontrados.

⁶ Reações imunitárias a agentes externos e processos auto-ímmunes, fraturas, entorses, lesões de tecidos moles pós-traumáticas, bursites, tenossinovites, fibrosites e dor com limitação funcional de pescoço, ombro, região lombossacra e joelhos (Fuchs & Wannamacher, 1998).

O diclofenaco, como o AINE mais referido pelos respondentes (cerca de 60% do total), merece comentário especial. A alta utilização deste fármaco também foi observada por outros autores no Brasil e em outros países, tanto em decorrência da automedicação quanto por prescrições médicas (Pepe, 1994; McManus *et al*, 1996; Juanes *et al*, 1997; Tamblym *et al*, 1997; Clinard *et al*, 1999; Hawkey *et al*, 2000; entre outros). Segundo Pepe (1994), pode-se supor que a preferência pelo diclofenaco seja fruto da influência da indústria farmacêutica, através de distribuição de amostras grátis e/ou da propaganda dos medicamentos. O diclofenaco é um fármaco considerado moderadamente seguro por McCarthy (1999) para toxicidade gastrointestinal, mas de acordo com Rodríguez *et al* (1994), quando comparado ao ibuprofeno o risco relativo para o desenvolvimento de hemorragia gastrointestinal superior e perfuração é cerca de um terço maior (RR = 3,9; IC 95%: 2,3-6,5, do diclofenaco *versus* RR = 2,9; IC 95%: 1,7-5,0, do ibuprofeno).

Outras substâncias referidas pelos usuários que se destacam, são o ácido mefenâmico, o piroxicam e a nimesulida. Terapeuticamente, o ácido mefenâmico não possui qualquer vantagem clara em relação aos outros AINE e pode causar grande desconforto intestinal, dispepsia e diarreia. As únicas indicações são para obtenção de analgesia e para atenuação dos os sintomas da dismenorréia primária. O piroxicam é um AINE de meia-vida longa, considerado de alto risco para o desenvolvimento de reações gastrointestinais (Insel, 1996), e, segundo Rodríguez *et al* (1994), o risco é cerca de seis vezes maior do que para o ibuprofeno (RR = 18,0; IC 95%: 8,2-39,6, *versus* RR = 2,9; IC 95%: 1,7-5,0, respectivamente). Ele também aparece como fármaco de grande consumo em alguns estudos no Brasil e em outros países (Pepe, 1994; Arrais *et al*, 1997; Clinard *et al*, 1999; Riedemann *et al*, 2001). A nimesulida, por sua vez, foi retirada do mercado em alguns países europeus em função do risco de hepatotoxicidade associada ao seu uso (Butlletí Groc, 2002).

Em relação à diversidade de AINE utilizados encontrou-se ainda algumas associações em doses fixas. Segundo a OMS, o uso de monofármacos, tem sido preconizado, e quando é necessário o uso de mais de uma substância, aconselha-se que elas sejam administradas em produtos separados e não como associações em doses fixas (Rozenfeld & Pepe, 1992).

As associações em doses fixas citadas pelos respondentes do Pró-Saúde foram o Tandrifax®, o Beserol®, o Mioflex® e o Algi-peralgim®. Esses produtos são mais

caros do que os AINE tradicionais. Em dezembro de 2002 no Rio de Janeiro, por exemplo, o preço mínimo de uma caixa com 30 comprimidos de Tandrilax®, tinha um preço de R\$19,06 enquanto que pode ser encontrado e não oferecem vantagem quanto à eficácia ou segurança com relação aos outros produtos análogos do mercado. São considerados irracionais do ponto de vista terapêutico. Na composição química das associações citadas, verifica-se a presença do fármaco carisoprodol em algumas delas (Tandrilax®, Beserol® e Mioflex®), da cafeína no produto Beserol® e das butazonas fenilbutazona e a oxifenbutazona nos produtos Mioflex® e Algi-peralgin®. O carisoprodol é um relaxante muscular pouco efetivo, que pode causar sedação e apresenta uma relação risco/benefício desfavorável (Stukh *et al*, 1994). A inclusão da cafeína não contribui para os efeitos analgésicos ou antiinflamatórios dos produtos e pode agravar a irritação gástrica (Chetley, 1994). Já as butazonas têm sido descritas como perigosas e tóxicas, especialmente propensas a causar anemia aplástica ou agranulocitose (Chetley, 1994). Atualmente, não são consideradas medicamentos de escolha para qualquer doença, devendo ser usadas apenas quando outros medicamentos falharam e, nestes casos, somente depois da avaliação cuidadosa dos riscos envolvidos e dos benefícios potenciais. É desaconselhado o uso no tratamento dos distúrbios músculo-esqueléticos triviais ou crônicos (Insel, 1996).

O uso inadequado dos AINE também pôde ser avaliado pelo número de redundâncias e potenciais interações medicamentosas encontradas. Em relação aos eventos de redundância, embora Mosegui *et al* (1999) tenham estudado uma população idosa e não tenham avaliado o fenômeno por grupo terapêutico, foi observado que dentre todos os grupos, os AINE foram os mais envolvidos nesses eventos, com 56,1% do total.

No presente estudo, verificou-se uma razão de 0,1 eventos de redundância por usuário, número cinco vezes maior do que o calculado a partir dos dados fornecidos por Sihvo *et al* (2000). Apesar das diferenças metodológicas que limitam a comparação, ainda assim o número de eventos observados em nosso estudo pode ser considerado alto. Supõe-se que a existência de redundâncias seja decorrente da crença infundada de que associar mais de um AINE potencializa o efeito terapêutico (Wannmacher & Fuchs, 1998). Mas, ao contrário do que se acredita, a associação de dois AINEs não traz benefícios, pois resulta em menores concentrações séricas de um deles, além de aumentar o risco de toxicidade gastrointestinal, incluindo ulceração e hemorragia (Wannmacher & Fuchs, 1998 e USP DI, 2002).

A respeito das potenciais interações medicamentosas a que os usuários de AINE estão expostos, ressalta-se que cerca de 70% dos indivíduos fizeram uso simultâneo de outros medicamentos e mais de 40% podem ter apresentado pelo menos uma interação importante. Este número é dez vezes maior do que o encontrado por Mosegui (1997) e Sihvo et al (2000). Sihvo et al (2000) observaram ainda que os AINE foram o grupo terapêutico mais envolvido em casos de interação, principalmente com antihipertensivos, e que a exposição era mais freqüente entre idosos, ausentes na população do Pró-Saúde.

Vale ressaltar, ainda, que mais de 80% dos eventos foram relacionados ao uso simultâneo de AINE e álcool ou AINE e analgésicos não opióides. O álcool é uma substância conhecida por causar problemas gastrointestinais (Neutel & Appel, 2000), e os usuários têm maiores riscos de desenvolvimento de úlcera péptica quanto maior for a dose ingerida. Kelly *et al* (1995) encontraram riscos crescentes para o desenvolvimento de úlcera, que variavam desde 1,4 (IC 95%: 1,1-1,8) para consumidores de 7 a 13 drinques por semana até 6,3 (IC 95%: 3,5-11) para consumidores de mais de 35 drinques por semana. Os AINE também são fatores de risco para o desenvolvimento de distúrbios gastrointestinais (Díaz *et al*, 2001). Neutel & Appel (2000) observaram que a utilização de AINE e álcool em altas doses eleva o risco de toxicidade gastrointestinal para 10,2 (IC 95%: 6,5-16,1).

A utilização de AINE e analgésicos não opióides potencializa o risco de toxicidade gastrointestinal (USP DI, 2002) e não oferece analgesia adicional (Chrischilles *et al*, 1990). A dipirona, o paracetamol e o ácido acetilsalicílico foram os principais analgésicos não opióides citados pelos participantes do estudo. Além dos efeitos gastrointestinais, segundo Chetley (1994), a interação medicamentosa entre AINE e ácido acetilsalicílico é bastante relevante uma vez que pode provocar hemorragias em outros aparelhos ou sistemas devido à inibição da agregação plaquetária aditiva. Já o uso prolongado de AINE e paracetamol pode aumentar o risco de efeitos adversos renais, e a associação dipirona e AINE aumenta o risco de agranulocitose.

Sihvo et al (2000) observaram que uma em cada dez pessoas que usavam analgésicos prescritos por um médico, também usava AINE adquiridos sem receita. Segundo os autores, o uso simultâneo pode ser explicado pelo fato das pessoas utilizarem vários medicamentos para diferentes tipos de dor. O presente trabalho

revelou um alto percentual de uso simultâneo de analgésicos e de AINE. Na literatura consultada não foi encontrada nenhuma referência de que o uso concorrente destes fármacos tenha indicação terapêutica (Rozenfeld & Pepe, 1992; Insel, 1996; Wannmacher & Fuchs, 1998; USP DI, 2002, etc), mesmo assim a associação é comumente observada, seja na prática clínica ou não.

9.2 Os AINE e a população do Estudo Pró-Saúde

A prevalência do uso de AINE na população estudada, 7%, foi menor do que a observada por Ballina *et al* (2002) e semelhante à encontrada por Sihvo *et al* (2000) e Arrais *et al* (1997).

Em relação ao estudo de Ballina *et al* (2002), que encontrou uma prevalência de 20,6%, essa diferença era esperada, uma vez que os autores estudaram indivíduos mais velhos ($50 \pm 17,1$ anos), do que a população do Pró-Saúde (40 ± 9 anos). Por outro lado, as estimativas obtidas por esse autor poderiam estar mais próximas das do Pró-Saúde, porque Ballina *et al* consideraram a prevalência como uso durante pelo menos um mês no ano anterior, que poderia traduzir-se na soma de vários períodos de uso ao longo do ano, e apontar para uma prevalência de uso em 15 dias mais próxima à encontrada aqui. Não se pode, inclusive, afastar a hipótese da prevalência encontrada ser maior do que 7%, pois muitos respondentes não especificaram o medicamento utilizado, tendo sido observadas respostas do tipo “usei remédios para dor”; “usei remédios para coluna”, “relaxantes musculares” e “analgésicos” que não foram consideradas uso de AINE.

Já Sihvo *et al* (2000) e Arrais *et al* (1997) realizaram inquéritos populacionais na Finlândia ($n = 10477$) e no Brasil ($n = 4174$), respectivamente. Sihvo *et al* (2000) encontraram uma prevalência de uso de AINE de 4,4% e Arrais *et al* (1997), de 5,6%.

Vale ressaltar que o estudo de Sihvo *et al* (2000), apesar de não apresentar uma grande diferença em relação aos resultados deste estudo, foi realizado na Finlândia, um país com tradição na adoção de medidas de proteção ao público e de promoção de tratamento médico, no que se refere à regulação e à legislação sobre fármacos. Nos países nórdicos, o número de produtos comercializados é muito reduzido (em torno de 2000 a 3000) e as combinações em doses fixas têm sido evitadas, a não ser que tenham

um valor terapêutico claramente superior ao dos produtos não combinados (Laporte *et al*, 1989), um cenário bem diferente do encontrado no Brasil.

Foram avaliados os fatores associados ao uso de AINE. Com relação às variáveis sócio-econômico e demográficas, existem controvérsias na literatura a respeito de sua contribuição para a utilização de medicamentos. Para Sihvo *et al* (2000), o uso de medicamentos está associado à idade e a um alto nível educacional, na Finlândia. Figueiras *et al* (2000), na Espanha, concluiu que indivíduos que vivem sozinhos, que vivem em cidades com mais de 2000 habitantes e aqueles que terminaram a educação formal na idade de 16 anos foram os que apresentaram as maiores prevalências de utilização. Por outro lado, Furu *et al* (1997) não observaram associação entre nível educacional, estado civil, e outras variáveis, com o uso de medicamentos na Noruega.

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas com a idade, a escolaridade, a situação conjugal, a situação do imóvel de residência e a renda na população do Estudo Pró-Saúde. As diferenças encontradas em relação aos outros estudos não são de fácil explicação. Entretanto, além desses estudos terem sido realizados em países muito diferentes do Brasil, talvez o fato de a população do Estudo Pró-Saúde ser, até certo ponto, homogênea possa explicar alguns achados, como a ausência de significância com relação à idade e escolaridade.

Por outro lado foram observadas associações estatisticamente significativas entre a utilização de AINE e sexo, carga horária trabalhada na semana e trabalho como plantonista.

As mulheres apresentaram prevalência de uso de AINE duas vezes maior do que os homens (RP = 2,01; IC 95%: 1,55-2,60). Este resultado está de acordo com outros autores (Svarstad *et al*, 1987; Furu *et al*, 1997; Figueiras *et al*, 2000; Sivo *et al*, 2000; Ballina *et al*, 2002). Postula-se que as mulheres consomem mais medicamentos porque têm maior conhecimento dos produtos farmacêuticos e vão a médicos e farmácias mais freqüentemente do que os homens (Figueiras *et al*, 2000). Eggen (1994) explica as diferenças em relação aos AINE por uma razão fisiológica, uma vez que ocorre aumento da procura por AINE/analgésicos durante o período menstrual. Para Ballina *et al* (2002) o maior consumo de AINE pelas mulheres também está relacionado ao predomínio de enfermidades reumáticas no sexo feminino.

Observou-se que os respondentes que referiram maior carga horária de trabalho têm maiores prevalências de uso de AINE. A análise estratificada mostrou que esta associação é modificada pela idade, pois os indivíduos mais jovens que trabalham mais de 40 horas semanais, têm chance 80% maior de serem usuários de AINE, enquanto para os mais velhos, nas mesmas condições, a chance é de apenas 4% maior. Esse achado sugere uma possível resistência a alguns efeitos danosos do trabalho continuado, adquirida com o tempo. Além disso, trabalhar como plantonista, apesar de não ter sido um dos preditores mais importantes, aumenta a chance de ser usuário de AINE em cerca de 42%. Não foi encontrado na literatura consultada nenhum estudo que avaliasse a relação entre o uso de AINE e carga horária trabalhada nem o regime de trabalho para permitir a comparação dos resultados.

Face à estrutura do questionário, não foi possível conhecer o motivo do uso dos medicamentos, nem tampouco se ele resultou de uma prescrição médica ou de automedicação. Entretanto, os usuários de AINE referiram pior estado de saúde, além de presença de condições patológicas crônicas (diabetes, cálculos renal e vesical, gastrite, LER, artrose e hérnia de disco) e sintomas álgicos (dores de cabeça, de dente, no pescoço/ombros e nas costas/coluna) em maior proporção do que os não usuários. Os resultados encontrados estão de acordo com dados da literatura. Eggen (1994), Furu *et al* (1997) e Sihvo *et al* (2000) também verificaram que pior estado de saúde auto-referido e presença de condições patológicas crônicas são preditores do uso de medicamentos em geral.

A partir da análise multivariada verificou-se que nem todas as variáveis associadas ao uso de AINE estão entre os principais preditores do uso desta classe de medicamentos. Julgamos pertinente, no entanto, tecer alguns comentários acerca daquelas variáveis.

A presença de diabetes aumenta a chance de ser usuário de AINE em cerca de 70%, e esta associação não parece ser modificada pelo sexo ou pela idade, nem sujeita a confundimentos por estes dois fatores. Ressalta-se que a utilização de AINE por diabéticos deve ser vista com cautela e monitorada, frente à possibilidade de interação medicamentosa destes fármacos com os hipoglicemiantes orais e insulina que pode resultar em aumento do efeito hipoglicêmico dos medicamentos (USP DI, 2002).

Observou-se que a gastrite diminui a chance de uso de AINE em homens. Segundo Hernández-Dias *et al* (2001), a incidência de sangramento gastrointestinal

superior e perfuração é mais freqüente em homens do que em mulheres, o que pode explicar a associação observada. Passos (2002) também observou que o risco de erosão ou úlcera gástrica ou duodenal é 2,8 vezes maior entre os homens do que entre as mulheres. Pelo exposto, é coerente supor que os homens evitem a utilização de AINE provavelmente porque já tiveram sangramento gastrointestinal.

Não foi observada associação estatisticamente significativa entre o uso de AINE e a presença de úlcera, embora se saiba que com o uso destes fármacos, o risco relativo para seu desenvolvimento é cerca de quatro vezes maior comparado a não usuários. O desenho do estudo, com informações coletadas transversalmente (fator e efeito foram observados ao mesmo tempo), pode explicar a ausência de associação, uma vez que é possível que os indivíduos que relataram úlcera tenham interrompido o uso de AINE em função de sua condição.

Todas as condições patológicas osteoarticulares mostraram associação estatisticamente significativa com o uso de AINE, o que era esperado porque estes fármacos têm indicação de uso nestas condições, segundo Insel (1996) e Fuchs & Wannamacher (1998).

Dentre as variáveis relacionadas aos hábitos de vida (prática de exercícios físicos, tabagismo e uso de bebida alcoólica), nenhuma se mostrou associada ao uso de AINE. Apesar das diferenças metodológicas, resultados semelhantes foram observados por Eggen (1994) e Furu et al (1997) em estudos que consideravam uso de diversos medicamentos.

Ao que parece a opção pela separação dos indivíduos por sexo para construção de modelos mais parcimoniosos na análise multivariada foi acertada. Em relação à carga horária trabalhada o efeito observado foi similar tanto para homens quanto para mulheres, demonstrando que uma carga horária maior aumenta a chance de ser usuário de AINE.

Observou-se que a presença de dor foi um preditor importante em todos os modelos construídos. Para Fuchs & Wannamacher (1998), existe uma crença de que “*os AINE têm efeito analgésico superior ao de simples analgésicos*”, o que pode explicar os resultados observados. Segundo Chetley (1994), substituir um analgésico simples por um AINE no tratamento de condições agudas como dores de cabeça não é uma decisão prudente e custo-efetiva, pois os AINE são medicamentos potentes com efeitos

secundários perigosos que deveriam ser usados com cuidado em moléstias triviais e autolimitadas.

Em relação às diferenças observadas quanto ao gênero, Chrischilles (1990) postulou que os homens são mais propensos a usarem AINE e analgésicos para dor em geral e outros motivos considerados irrelevantes para o uso destes medicamentos como estresse, “nervos”, digestão, entre outros, e as mulheres normalmente reportam o uso por uma razão específica, como artrite. Embora existam diferenças metodológicas que limitem a comparação dos resultados, pode-se supor que esta observação também seja válida para os participantes do Pró-Saúde.

A artrose é um preditor importante para ambos os sexos, o que é coerente, visto que há um benefício definido no tratamento desta condição patológica (Gøtzsche, 2000). A magnitude da associação foi um pouco maior em homens (OR = 2,29, IC 95%: 1,10-4,75) do que em mulheres (OR = 2,00; IC 95%: 1,37-2,93).

Para homens, além da dor e da artrose, outro preditor para o uso de AINE foi a hérnia de disco, com OR ajustada = 2,27; IC 95%: 0,93-5,54). Esse resultado é mais um indicativo da distorção do uso de AINE na população estudada, pois não há indicação de uso destes fármacos para esta condição patológica. Segundo Fuchs & Wannamacher (1998), as indicações para uso de AINE compreendem artrite reumatóide, gota, osteoartrite, polimiosite, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose sistêmica progressiva, poliartrite/ granulomatose de Wegener, polimialgia reumática, espondilite anquilosante e enteropatias.

Para as mulheres observou-se que cálculos vesical e renal também foram preditores relevantes. A presença destas condições patológicas aumenta a chance de ser usuária de AINE em mais de 80%. Vale ressaltar que não foi encontrada, na literatura consultada, nenhuma referência que indicasse o uso de AINE para estas condições. Segundo Greenberger et al, (1998), o tratamento geral para cálculo vesical pode ser cirúrgico, dependendo do caso, ou pode ser medicamentoso, com a utilização do fármaco ácido ursodesoxicólico (AUDC). Já no caso de cálculo renal, em função de suas diversas etiologias, Asplin et al (1998) indicam cirurgia e fármacos como diuréticos tiazídicos, colestiramina, fosfato oral, alopurinol, entre outros, considerando o tipo de cálculo e o paciente.

9.3 Limitações do Estudo

Apesar do estudo Pró-Saúde ser um estudo de coorte, o presente trabalho foi baseado na primeira coleta de dados, e, portanto, foi analisado como um estudo seccional. Como todo estudo desta natureza, há, sem dúvida, muitas vantagens que justificam sua adoção (baixo custo, facilidade e rapidez na obtenção das informações, alto potencial descritivo e simplicidade analítica, entre outras). Por outro lado, a investigação da situação de saúde realizada é instantânea, o que significa dizer que fator e efeito são observados num mesmo momento histórico, gerando um problema na determinação da relação temporal entre uma causa e um efeito presumido (Rouquayrol & Filho, 1999).

Não será possível extrapolar os resultados para a população em geral, mas acreditamos que seja possível generalizar os achados para uma parcela da população que vive em centros urbanos, é jovem e trabalhadora, com maior renda e mais acesso à medicamentos e à assistência médica do que a população adulta brasileira.

Há que se compreender que o Estudo Pró-Saúde abarca dimensões bastante variadas, considerando desde a história de diagnósticos médicos aos padrões de dieta e de atividade física, além de diversos aspectos sociais e psicológicos que podem influenciar a saúde. A questão sobre utilização de medicamentos, embora seja semelhante à realizada em outros estudos, é genérica e não vem seguida de outras perguntas, que permitam aprofundar as características dos produtos citados, já que não se tratava do objeto principal do estudo. Para desenvolver um bom estudo de utilização de medicamentos, é de suma importância não somente ter acesso à informação sobre os fármacos utilizados, mas à posologia diária, concentração do(s) princípio(s) ativo(s), forma farmacêutica e duração do tratamento. É preciso ainda, saber se o medicamento foi prescrito por um profissional de saúde ou se o uso foi decorrente de indicação de familiares, vizinhos, amigos, etc.

Quando a fonte de obtenção de dados para estudos de utilização de medicamentos é o próprio “paciente”, a informação é frequentemente limitada, porque nem sempre é possível obter informações relacionadas ao diagnóstico. Conseqüentemente pode-se incluir no estudo indivíduos com diferentes esquemas posológicos e/ou diferentes indicações para um medicamento em particular (Neutel, 1997).

No presente estudo foram considerados usuários de AINE todos os indivíduos que referiram uso de, no mínimo, um produto contendo um fármaco representante dessa classe de medicamentos, ou de uma associação medicamentosa contendo AINE, ou simplesmente indicaram uso de “antiinflamatório” ou de “antiinflamatório não esteroideal” no questionário do Pró-Saúde. É possível que tenha ocorrido subestimação, pois, como já explicitado anteriormente, muitos participantes não especificaram o medicamento utilizado e estes produtos podem ter sido AINE. Além disso, em função do desenho do estudo, pessoas com sérios problemas em relação ao uso de AINE podem não ter sido consideradas usuárias porque interromperam ou mudaram sua medicação na época da pesquisa.

Segundo Neutel (1997), nos estudos de utilização de medicamentos que priorizam os AINE, existe ainda uma particularidade que deve ser observada. Trata-se da distinção entre usuários esporádicos e usuários crônicos. Esta distinção é importante porque os usuários esporádicos são mais propensos a usarem AINE por determinadas razões como, por exemplo, devido a torções musculares, cólicas menstruais, cirurgias dentárias, entre outras, e os usuários crônicos, tendem a utilizar AINE devido às condições patológicas de longa duração, como a artrite reumatóide. Não foi possível diferenciar usuários contínuos de esporádicos neste trabalho, o que pode ter resultado numa população combinada de usuários crônicos e usuários esporádicos, conduzindo a resultados mais próximos aos característicos do grupo mais numeroso.

Na análise foi considerado que os medicamentos citados pelos respondentes, inclusive o álcool, foram utilizados simultaneamente. Esta decisão pode ter superestimado o número de potenciais interações medicamentosas e redundâncias.

10 CONCLUSÕES E SUGESTÕES

Os resultados encontrados apontam para um perfil inadequado de utilização de AINE.

Verificou-se um alto percentual de discordância entre os medicamentos referidos pela população e o preconizado pelas listas de medicamentos essenciais (OMS e RENAME). Dentre todos, o diclofenaco foi o mais citado, o que é preocupante, em função do maior risco relativo para o desenvolvimento de hemorragia gastrointestinal superior e perfuração comparado ao ibuprofeno. Outros fármacos que também foram citados e merecem atenção são o ácido mefenâmico, o piroxicam e a nimesulida. O ácido mefenâmico não possui qualquer vantagem clara em relação aos outros AINE, o piroxicam é um AINE considerado de alto risco para o desenvolvimento de reações gastrointestinais e a nimesulida foi retirada do mercado em alguns países europeus em função do risco de hepatotoxicidade associada ao seu uso.

A má qualidade do uso de AINE também pôde ser avaliada pelas associações em doses fixas citadas, consideradas irracionais do ponto de vista terapêutico, e ainda pelo uso redundante e potenciais interações medicamentosas principalmente com analgésicos e álcool.

Verificou-se que os usuários de AINE referiram pior estado de saúde, além de presença de condições patológicas crônicas (diabetes, cálculos renal e vesical, gastrite, LER, artrose e hérnia de disco) e sintomas algícos (dores de cabeça, de dente, no pescoço/ombros e nas costas/coluna) em maior proporção do que os não usuários.

As mulheres apresentaram prevalência de uso de AINE duas vezes maior do que os homens (RP = 2,01; IC 95%: 1,55-2,60), constituindo um grupo de interesse para novos estudos em relação à utilização destes medicamentos.

Os preditores importantes para o uso de AINE identificados através de regressões logísticas para homens foram carga horária trabalhada na semana, dor, artrose e hérnia de disco. Já para mulheres foram carga horária trabalhada na semana, dor, artrose, LER, cálculos vesical e renal.

Como se pode observar a carga horária trabalhada na semana foi um importante preditor tanto para homens quanto para mulheres, apontando para a importância das condições de trabalho no processo de desencadeamento de doenças.

A dor também apareceu como preditor para ambos os sexos, o que é preocupante uma vez que os AINE são medicamentos potentes com efeitos secundários perigosos.

A presença de hérnia de disco foi um fator preditivo para uso de AINE em homens, embora não haja indicação clássica para o uso destes fármacos para esta condição patológica, sugerindo o uso inadequado dessa classe de medicamentos. Para as mulheres a distorção do uso pode ser verificada através da associação entre cálculos renal e vesical e o uso de AINE, uma vez que não foi encontrada nenhuma referência na literatura consultada que indicasse a utilização destes medicamentos para estas condições.

O fato de a artrose ter sido um preditor importante do uso de AINE em mulheres é consistente com a literatura encontrada, a qual refere um maior consumo desses medicamentos pelas mulheres, relacionado ao predomínio de enfermidades reumáticas no sexo feminino. Essa associação também aparece no estrato de homens, porém com uma magnitude um pouco maior (OR = 2,29 contra OR = 2,00 em homens e mulheres, respectivamente).

Em virtude do quadro encontrado, são propostas atuações em diversos níveis:

- Junto ao prescritor, para que estes tenham em mente os principais questionamentos a serem respondidos antes da prescrição, tais como a eficácia dos AINE frente a analgésicos como paracetamol e ácido acetilsalicílico, a existência de diferenças farmacológicas entre os AINE, a utilização da menor dose terapêutica, entre outros, para fundamentar o uso racional dos AINE;
- Junto à comunidade, sugere-se a realização de campanhas educativas sobre os riscos destes medicamentos, uma vez que muitos usuários regulares de AINE desconhecem os potenciais efeitos colaterais;
- Junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), através do questionamento da forma pela qual os medicamentos são avaliados no momento do registro, isto porque nem todo produto novo oferece vantagens terapêuticas sobre os

já existentes. Mesmo que uma substância tenha valor terapêutico ela pode não ser necessária para garantir a atenção à saúde. Atualmente, ao lado de medicamentos essenciais, se encontram registrados medicamentos ineficazes, desnecessários e injustificadamente caros, configurando uma oferta irracional que vai condicionar a qualidade de uso dos medicamentos pela população. A referida Agência pode ser, ainda, mais rigorosa quanto às informações contidas nas bulas dos medicamentos, pois quando comparadas às americanas e inglesas, por exemplo, a quantidade de informações é mais restrita.

O presente estudo apresentou algumas limitações. Há necessidade de realizar estudos em que os pacientes que iniciam o uso de AINE possam ser acompanhados ao longo do tempo, possibilitando aferir com maior acurácia a duração de uso e explorar os fatores envolvidos. Uma pesquisa mais aprofundada poderia mostrar as motivações do uso dos AINE. Nesse sentido, sugere-se que seja solicitado aos participantes que apresentem cópias de receituários médicos ou bulas ou embalagens de medicamentos utilizados recentemente no dia da realização da pesquisa, e que futuras pesquisas contemplem:

- O motivo do uso, se foi resultante de uma prescrição médica, ou não, e a indicação terapêutica;
- A posologia diária, a concentração do(s) princípio(s) ativo(s), a forma farmacêutica, e a duração do tratamento;
- Exposições anteriores a medicamentos, de modo a permitir a diferenciação entre usuários crônicos e esporádicos, o que é particularmente importante no caso de estudos de AINE.

Por fim, deve-se ressaltar que a importância de estudos que forneçam informações sobre o uso de medicamentos é indiscutível, principalmente no Brasil onde os mesmos ainda são muito escassos.

O presente trabalho, na medida em que contribui para evidenciar o papel dos medicamentos, em especial dos AINE, vai ao encontro da recente priorização da qualidade como fator indispensável ao desenvolvimento da assistência farmacêutica no país. Neste sentido a participação constante do farmacêutico atuando mais intensamente em atividades de utilização racional de medicamentos e de atenção ao paciente, e como integrante definitivo da equipe multidisciplinar de saúde, além de promover a

valorização social e científica deste profissional, é bastante relevante, pois permite, entre outras coisas, diminuir os gastos com a saúde pública.

Obviamente, não se pretende aqui esgotar o assunto. Ao contrário, este estudo deve ser visto como ponto de partida para outras investigações que permitam um melhor entendimento dos aspectos relativos à utilização dos AINE e que possibilitem o aprimoramento do nosso sistema de saúde.

11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANDRADE, C. R., 2001. Associação entre Apoio Social e frequência relatada de auto-exame das mamas no Estudo Pró-Saúde. Dissertação de Mestrado, Rio de Janeiro: Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro.
2. ANGELES-CHIMAL, P.; MEDINA-FLORES, M. L. & MOLINA RODRIGUEZ, J. F., 1992. Automedicacion en población urbana de Cuernavaca, Morelos. *Salud Publica de Mexico*, 34:554-561.
3. ARANHA, R. N., 2002. Perfil de Saúde na Fase pré-menopausa e uso da Terapia de Reposição Hormonal: O Estudo Pró-Saúde. Dissertação de Mestrado, Rio de Janeiro: Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro.
4. ARRAIS, P. S.; COELHO, H. L. L.; BATISTA, M. C. D. S.; CARVALHO, M. L.; RIGHI, R. E. & ARNAU, J. M., 1997. Perfil da Automedicação no Brasil. *Revista de Saúde Pública*, 31:71-77.
5. ASPLIN, J. R.; COE, F.L. & FAVUS, M.J., 1998. Nefrolitíase. In: HARRISON MEDICINA INTERNA (HARRISON, T. R.; BRAUNWALD, E.; FAUCI, A. S.; ISSELBACHER, K. J.; WILSON, J. D.; MARTIN, J. B; KASPER, D. L.; HAUSER, S. L. & LONGO, D. L. org.), pp. 1672-1680, Rio de Janeiro: Editora McGraw-Hill.
6. AVILÉS, C. R.; CALERO, M. J. M.; SÁNCHEZ, V. M. & ROMERO, C. A. L., 1998. Uso racional de antiinflamatorios no esteroides en atención primaria. *Atención Primaria*, 22:177-180.
7. BALLINA, J.; CARMONA, L.; LAFFON, A. & Grupo de Estudio EPISER, 2002. Impacto del consumo de AINE en la población general española – Resultados del estudio EPISER. *Revista Española de Reumatología*, 29:337-342.
8. BANCO DE DADOS DE MEDICAMENTOS DA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA) - Disponível em <<http://www.anvisa.gov.br/scriptsweb/MedicamentoProd.asp>>. Acesso em jun/2002.

9. BERGMAN, U.; ANDERSON, M.; VACCHERI, A.; BJERRUM, L.; WETTERMARK, B. & MONTANARO, N., 2000. Deviations from evidence-based prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in three European regions. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 56:269-72.
10. BERMUDEZ, J. A. Z. & BONFIM, J. R. A., 1999. Medicamento e a reforma do setor saúde. São Paulo: Editora Hucitec-Sobravime.
11. BERMUDEZ, J. A. Z., 1995. Indústria Farmacêutica, Estado e Sociedade. São Paulo: Editora Hucitec-Sobravime.
12. BERSTEIN, L. R.; FOLKMAN, S. & LAZARUS, R. S., 1989. Characterization of the use and misuse of medications by an elderly, ambulatory population. *Medical Care*, 27:654-663.
13. BUTLLETÍ GROC, 2002. Las supuestas ventajas de celecoxib y rofecoxib: fraude científico., 15: 13-15.
14. CASTRO, C. G. S. O., 2000. Estudos de utilização de Medicamentos: Noções Básicas. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz.
15. CHETLEY, A., 1994. Medicamentos Problema. Chimbote: Gráfica Bellido.
16. CHEVAT, C.; PEÑA, B.; AL, M. J. & RUTTEN, F. F. H., 2001. Healthcare resource utilization and costs of treating NSAIDS-associated gastrointestinal toxicity. *Pharmacoeconomics*, 19:17-31.
17. CHOR, D., 1999. Saúde pública e mudanças de comportamento: uma questão contemporânea. *Cadernos de Saúde Pública*, 15:423-425.
18. CHOR, D.; GRIEP, R. H.; LOPES, C. S. & FAERSTEIN, E., 2001. Medidas de rede e apoio social no Estudo Pró-Saúde I: pré-testes e estudo piloto. *Cadernos de Saúde Pública*, 17:109-118.
19. CHRISCHILLES, E.A.; LEMKE, J.H.; WALLACE, R.B. & DRUBE, G.A., 1990. Prevalence and characteristics of multiple analgesic drug use in an elderly study group. *American Geriatrics Society*, 38:979-984.
20. CLINARD, F.; BARDOU, M; SGRO, C.; LEFEVRE, N.; RAPHAEL, F.; PAILLE, F.; DUMAS, M.; HILLON, P. & BONITHON-KOPP, C., 2001. Non-steroidal anti-

- inflammatory and cytoprotective drug co-prescription in general practice. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 57:737-743.
21. DICIONÁRIO DE ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS/DEF 2000/2001, 2000. Rio de Janeiro: Editora Publicações Científicas.
 22. EGGEN, A. E., 1994. Pattern of Drug use in a general Population – Prevalence and Predicting Factors: The Tromsø Study. *International Journal of epidemiology*, 23:1262-1271.
 23. EMERY, P., 2001. Cyclooxygenase-2: A Major Therapeutic Advance? *American Journal of Medicine*, 110:42S-45S.
 24. EVANS, J. M. M.; MCGREGOR, E.; McMAHON, A. D.; MCGILCHRIST, M. M.; JONES, M. C.; WHITE, G.; McDEVITT, D. G. & MacDONALD, T. M., 1995. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and hospitalization for acute renal failure. *Quarterly Journal of Medicine*, 88:551-557.
 25. FAERSTEIN, E. & LOPES, C. S. (org.), 2000. Resultados do I Censo Saúde UERJ. Rio de Janeiro: Editora Gráfica da UERJ.
 26. FAERSTEIN, E.; CHOR, D. & LOPES, C. S., 2001. Reliability of the information about the history of diagnosis and treatment of hypertension: Differences in regard to sex, age, and educational level. The pro-saude study. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 76:301-304.
 27. FAERSTEIN, E.; LOPES, C. S.; VALENTE, K.; SOLÉ PLÁ, M. A. & FERREIRA, M. B., 1999. Pré-testes de um questionário multidimensional autopreenchível: a experiência do Pró-Saúde. *Phisis*, 9:117-130.
 28. FERRAZ, M. B.; PEREIRA, R. B.; PAIVA, J. G. A.; ATRA, E. & SANTOS, J. Q., 1996. Availability of over-the-counter drugs for arthritis in Sao Paulo, Brazil. *Social Science & Medicine*, 42:1129-1131.
 29. FIGUEIRAS, A.; CAAMAÑO, F. & GESTAL-OTERO, J. J., 2000. Sociodemographics factors related to self-medication in Spain. *European Journal of Epidemiology*, 16:19-26.

30. FUCHS, F. D. & WANNMACHER, L., 1998. *Farmacologia Clínica – Fundamentos da Terapêutica Racional*. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan.
31. FURU, K.; STRAUME, B. & THELLE, D. S., 1997. Legal Drug Use in a General Population: Association with Gender, Morbidity, Health Care Utilization, and Lifestyle Characteristics. *Journal of Clinical Epidemiology*, 50:341-349.
32. GÖTZSCHE, P. C., 2000. Clinical Review - Extracts from “Clinical Evidence” - Non-steroidal anti-inflammatory drugs. *British Medical Journal*, 320: 1058-1061.
33. GREENBERGER, N. J. & ISSELBACHER, K. J., 1998. Doenças da vesícula biliar e dos ductos biliares. In: *HARRISON MEDICINA INTERNA* (HARRISON, T. R.; BRAUNWALD, E.; FAUCI, A. S.; ISSELBACHER, K. J.; WILSON, J. D.; MARTIN, J. B; KASPER, D. L.; HAUSER, S. L. & LONGO, D. L. org.), pp. 1835-1862, Rio de Janeiro: Editora McGraw-Hill.
34. GRIEP, R. H.; CHOR, D. & CAMACHO, L. A. B., 1998. Tabagismo entre trabalhadores de empresa bancária. *Revista de Saúde Pública*, 32:533-540.
35. GRIFFIN, M. R. & SCHEIMAN, J. M., 2001. Prospects for changing the burden of nonsteroidal anti-inflammatory drug toxicity. *American Journal of Medicine*, 8:33S-37S.
36. GRIFFIN, M. R.; YARED, A. & RAY, W. A., 2000. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Acute Renal Failure in Elderly Persons. *American Journal of Medicine*, 151:488-496.
37. HANLON, J. T.; SCHMADER, K. E.; LANDERMAN, L. R.; HORNER, R. D.; FILLENBAUM, G. G.; PIEPER, C. F.; WALL Jr., W. E.; KORONKOWSKI, M. J. & COHEN, H. J., 1997. Relation of Prescription Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use to Cognitive Function among Community-Dwelling Elderly, *Annals of Epidemiology*, 7:87-93.
38. HARTZEMA, A. G.; PORTA, M. S. & TILSON, H. H., 1990. *Pharmacoepidemiology: An Introduction*. Cincinnati: Editora Harvey Whitney Books.
39. HAWKEY, C. J.; CULLEN, D. J. E.; PEARSON, G.; HOLMES, S.; DOHERTY, M.; WILSON, J. V.; GARRUD, P.; GARNER, S.; MAYNARD, A. & LOGAN, R.

- F. A., 2000. Pharmacoepidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drug use in Nottingham general practices. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 14:177-185.
40. HERNÁNDEZ-DÍAZ, S. & GARCÍA-RODRÍGUEZ, L. A., 2001. Epidemiologic Assessment of the Safety of Conventional Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *The American Journal of Medicine*, 110:20S-27S.
41. HOSMER Jr., D. W. & LEMESHOW, S., 1989. *Applied Logistic Regression*. Nova York: John Wiley & Sons, Inc.
42. HUF, G., 1999. O uso prolongado de Benzodiazepínicos em mulheres de um Centro de Convivência para Idosos – UnATI / UERJ. Dissertação de Mestrado, Rio de Janeiro: Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro.
43. HUF, G.; LOPES, C. S. & ROZENFELD, S., 2000. O uso prolongado de benzodiazepínicos em mulheres de um centro de convivência para idosos. *Cadernos de Saúde Pública*, 16:351-362.
44. INSEL, P. A., 1996. Fármacos analgésico-antipiréticos e antiinflamatórios e medicamentos usados no tratamento da gota. In: GOODMAN & GILMAN: *As Bases Farmacológicas da Terapêutica* (HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, P. B. & GOODMAN GILMAN:, A., org.), pp. 450-480, Rio de Janeiro: Editora McGraw-Hill.
45. JEKEL, J. F.; ELMORE, J. G.; KATZ, D. L., 1996. *Epidemiologia, Bioestatística e Medicina Preventiva*. São Paulo. Editora Artmed.
46. JONES, R., 2001. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Prescribing: Past, Present, and Future. *The American Journal of Medicine*, 110:4S-7S.
47. JUANES, V. G.; VILLAR, M. A. C.; GONZÁLEZ, S. F.; GÓMEZ, J. A.; ALCÁNTARA, M. J. C.; GÓMEZ-SANDOVAL, M. A. M. & CALDENTEY, C. V., 2000. Análisis del consumo de medicamentos utilizando indicadores de calidad en la prescripción Atención Primaria, 25:46-60.
48. KATSUNG, B. G., 1994. *Farmacologia Básica e Clínica*. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan.

49. KELLY, J.P.; KAUFMAN D.W.; KOFF R.S., 1995. Alcohol consumption and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *American Journal of Gastroenterology*, 90:1058-1064.
50. KOROLKOVAS, A. & FRANÇA, F. F. A. C., 2000. *Dicionário Terapêutico Guanabara Edição 2000/2001*. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan.
51. LANZA, L. L.; WALKER, M. A.; BORTNICHALE, E. A. & DREYER, N. A., 1995. Peptic ulcer and gastrointestinal hemorrhage associated with nonsteroidal anti-inflammatory drug use in patients younger than 65 years. *Archives of Internal Medicine*, 155:1371-1377.
52. LAPORTE, J.R.; TOGNONI, G. & ROZENFELD, S., 1989. *Epidemiologia do Medicamento*. São Paulo-Rio de Janeiro: Editora Hucitec-Abrasco.
53. LOPES, C. S. & FAERSTEIN, E., 2001. Confiabilidade do relato de eventos de vida estressantes em um questionário autopreenchido: Estudo Pró-Saúde. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 23:126-133.
54. LOYOLA FILHO, A. I.; UCHOA, E.; GUERRA, H. L.; FIRMO, J. O. A. & LIMA-COSTA, M. F., 2002. Prevalência e fatores associados à automedicação: resultados do projeto Bambuí. *Revista de Saúde Pública*, 36:55-62.
55. MAZARIO, J. & HERRERO, J. F., 1999. Antinociceptive effects of metamizol (dipyrone) in rat single motor units. *Neuroscience Letters*, 274:179-182.
56. McCARTHY, D.M., 1999. Comparative toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *The American Journal of Medicine*, 107: 37S-46S.
57. McMANUS, P.; PRIMROSE, J. G.; HENRY, D. A.; BIRKETT, D. J.; LINDNER, J. & DAY, R. O., 1996. Pattern of non-steroidal antiinflammatory drug use in Australia 1990-1994 – A report from the Drug Utilization Sub-Committee of the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. *Medical Journal of Australia*, 164:589-592.
58. MOSEGUI, G. B. G., 1997. *Avaliação da qualidade do uso de medicamentos em idosos*. Dissertação de Mestrado, Rio de Janeiro: Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

59. MOSEGUI, G. B. G.; ROZENFELD, S.; VERAS, R. P. & VIANNA, C. M. M., 1999. Avaliação da qualidade do uso de medicamentos em idosos. *Revista de Saúde Pública*, 33:437-444.
60. NEUTEL, C.I. & APPEL, W.C., 2000. The effect of alcohol abuse on the risk of NSAID-related gastrointestinal events. *Annals of Epidemiology*, 10:246-250.
61. NEUTEL, C.I., 1997. The potential for Simpson's Paradox in Drug Utilization Studies. *Annals of Epidemiology*, 7:517-521.
62. PASSOS, M. M. B., 2002. O uso de antiinflamatórios não esteróides como fator de risco para reações adversas do trato gastrointestinal alto em pacientes submetidos à endoscopia: um estudo caso-controle. Tese de Doutorado, Rio de Janeiro: Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro.
63. PEPE, V. L. E., 1994. Estudo sobre a prescrição de Medicamentos em Unidade de Atenção Primária. Dissertação de Mestrado, Rio de Janeiro: Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro.
64. RIEDEMANN P.J.G; ILLESCA M.P. & DROGHETTI J.R., 2001. Automedicación en individuos de la Región de la Araucanía con problemas musculoesqueléticos. *Revista Médica Chilena*, 129:647-652.
65. RODRÍGUEZ, L.A.G & JICK, H., 1994. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *The Lancet*, 343:769-773.
66. ROUQUAYROL, M. Z. & ALMEIDA FILHO, N., 1999. *Epidemiologia e Saúde*. Rio de Janeiro: Editora Medsi.
67. ROZENFELD, S. & PEPE, V. L. E., 1992. *GTA – Guia Terapêutico Ambulatorial*. Porto Alegre: Editora Artes Médicas.
68. ROZENFELD, S., 1989. O uso de medicamentos no Brasil. In: *Epidemiologia do Medicamento* (LAPORTE, J. R.; TOGNONI, G. & ROZENFELD, S.), pp. 21-41, São Paulo-Rio de Janeiro: Editora Hucitec-Abrasco.
69. SCHNITZER, T. J., 2001. Cyclooxygenase-2 – Specific Inhibitors: Are They Safe? *American Journal of Medicine*, 110:46S-49S.

70. SIHVO, S.; KLAUKKA, T.; MARTIKAINEN, J. & HEMMINKI, E., 2000. Frequency of daily over-the-counter drug use and potential clinically significant over-the-counter-prescription drug interactions in the Finnish adult population. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 56:495-499.
71. SILVA, A.B., BARBOSA, V.F.G., 1999. *Dicionário de Medicamentos Genéricos e Similares*. Brasília: Editora DMG-IDUM.
72. SIMÕES.M. J. S. & FARACHE FILHO, A., 1986. Consumo de Medicamentos em Região do Estado de São Paulo (Brasil). *Revista de Saúde Pública*, 22:494-499.
73. SINGH, G. & TRIADAFILOPOULOS, G., 1999. Epidemiology of NSAID Induced Gastrointestinal Complications. *Journal of Rheumatology*, 26:18-24.
74. SINGH, G.; RAMEY, D. R.; MORFELD, D.; SHI, H.; HATOUM, H. T. & FRIES, J. F., 1996. Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. *Archives of Internal Medicine*, 156:1530-1536.
75. SZKLO, M.; NIETO, J., 2000. *Epidemiology - Beyond the basics*. Editora Aspen Publication.
76. STORPIRTS, S.; SUGAWARA, E. E.; YAMAGUCHI, A. M.; PASSIANOTTO, M. M.; ADORNO, E. B. & FAVATO, F. A., 1996. Avaliação do Perfil de Consumo de Medicamentos no Hospital Universitário da USP: Instrumento de Gestão e Racionalização de uso. *Revista Médica HU-USP*, 6:75-82.
77. STUCK, A. E.; BEERS, M. H.; STEINER, A.; ARONOW, H. U.; RUBENSTEIN, L. Z. & BECK, J. C., 1994. Inappropriate Medication Use in Community-Residing Older Persons. *Archives of Internal Medicine*, 154:2195-2200.
78. SVARSTAD, B.L.; CLEARY, P.D.; MECHANIC, D. & ROBERS, P.A., 1987. Gender differences in the acquisition of prescribed drugs: an epidemiological study. *Medical Care*, 25:1089-1098.
79. TAMBLYN, R.; BERKSON, L.; DAUPHINEE, W. D.; GAYTON, D.; GRAD, R.; HUNAG, A.; ISAAC, L.; McLEOD, P. & SNELL, L., 1997. Unnecessary prescribing of NSAIDS and the management of NSAID-related gastropathy in medical practice. *Annals of Internal Medicine*, 127:429-438.

80. USP DI ® (Drug Information for the Health Care Professional). MICROMEDEX, Inc., Greenwood Village, Colorado (110 expires [12/2001]), 2001.
81. WEST, S. L.; SAVITZ, D. A.; KOCH, G.; SHEFF, K. L.; STROM, B. L.; GUESS, H. A. & HARTZEMA, A. G., 1997. Demographics, Health Behaviors, and Past Drug Use as Predictors of Recall Accuracy for Previous Prescription Medication Use. *Journal of Clinical Epidemiology*, 50:975-980.
82. WHO (World Health Organization), 2002. Model List Essential Medicines. 29 January 2003 <<http://www.who.int/medicines/organization/par/edl/eml.shtml>>.
83. WILKEN, P. R. C. & BERMUDEZ, J. A. Z., 1999. *A Farmácia no Hospital: como avaliar?* Rio de Janeiro: Editora Ágora da Ilha.
84. WOLFE, M. M.; LICHTENSTEIN, R. & SINGH, G., 1999. Gastrointestinal Toxicity of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *The New England Journal of Medicine*, 340:1889-1897.

ANEXO 1 – Relação dos AINE referidos pela população do Pró-Saúde

DICLOFENACO

ÁCIDO MEFENÂMICO

PIROXICAM

NIMESSULIDA

TENOXICAM

CETOPROFENO

MELOXICAM

NAPROXENO

FENILBUTAZONA

INDOMETACINA

CELECOXIB

IBUPROFENO

ACECLOFENACO

ÁCIDO TOLFENÂMICO

OXIFEMBUTAZONA

ROFECOXIB

ANEXO 2 – QUESTIONÁRIO RESUMIDO / PRÓ-SAÚDE/1999



BLOCO A

Para começar, algumas perguntas se referem a seu estado de saúde, e a alguns problemas e saúde que você possa ter tido ou tenha.

A1. De um modo geral, em comparação a pessoas da sua idade, como você considera o seu próprio estado de saúde?

- 1 Muito bom
 2 Bom
 3 Regular
 4 Ruim

A8. Alguma vez um médico lhe informou que você teve ou tem...

Para CADA condição ou doença, marque SIM ou NÃO. Sempre que marcar SIM, informe COM QUE IDADE um MÉDICO lhe informou, pela primeira vez, que você teve ou tem a condição ou doença.

Diabetes (açúcar no sangue)?		Úlcera no estômago ou duodeno?	
1 Sim	Se SIM: ___ anos de idade	1 Sim	Se SIM: ___ anos de idade
2 Não		2 Não	
Gastrite?		LER (lesão por esforço repetitivo, tendinite/ sinovite)?	
1 Sim	Se SIM: ___ anos de idade	1 Sim	Se SIM: ___ anos de idade
2 Não		2 Não	
Cálculo (pedra) no rim?		Artrose (artrite, reumatismo)?	
1 Sim	Se SIM: ___ anos de idade	1 Sim	Se SIM: ___ anos de idade
2 Não		2 Não	
Cálculo (pedra) na vesícula?		Hérnia de disco?	
1 Sim	Se SIM: ___ anos de idade	1 Sim	Se SIM: ___ anos de idade
2 Não		2 Não	

A9. Nas ÚLTIMAS DUAS SEMANAS, você ficou impedido(a) de realizar alguma de suas atividades habituais (trabalho, estudo ou lazer) por ter tido algum dos tipos de DOR listados abaixo?

Marque SIM ou NÃO para cada tipo de dor.

Dor de cabeça	1 <input type="checkbox"/> Sim	2 <input type="checkbox"/> Não
Dor de dente	1 <input type="checkbox"/> Sim	2 <input type="checkbox"/> Não
Dor no pescoço ou ombros	1 <input type="checkbox"/> Sim	2 <input type="checkbox"/> Não
Dor nas costas ou coluna	1 <input type="checkbox"/> Sim	2 <input type="checkbox"/> Não

A10. Nas ÚLTIMAS DUAS SEMANAS, você ficou impedido(a) de realizar alguma de suas atividades habituais (trabalho, estudo ou lazer) por ALGUM OUTRO problema de saúde que você teve?

1 Sim

2 Não



BLOCO C

Agora, gostaríamos de saber a respeito da sua altura, história de peso e alguns hábitos.

C10. Nas ÚLTIMAS DUAS SEMANAS, você praticou alguma atividade física para melhorar sua saúde, condição física ou com objetivo estético ou de lazer?

1 Sim

2 Não

C14. Você fuma cigarros atualmente?

1 Sim

2 Não

C19. Nas ÚLTIMAS DUAS SEMANAS, você consumiu algum tipo de bebida alcoólica?

1 Sim

2 Não

**BLOCO E**

As próximas perguntas são sobre aspectos da sua história pessoal e de sua família.

E14. Com que idade você começou a trabalhar?

_____ anos

E15. Atualmente, você trabalha em algum plantão noturno ou de 24 horas, no HUPE, Campus da UERJ, ou fora da UERJ?

1 Sim

2 Não

E17. Em geral, quantas horas no total você trabalha por semana? (inclua horas-extras e qualquer atividade remunerada em emprego ou por conta própria)

_____ horas por semana

E19. Atualmente, você é...

1 Casado(a) ou vive em união

2 Separado(a), ou divorciado(a)

3 Viúvo(a)

4 Solteiro(a) (Nunca casou ou viveu em união)

E30. Qual a situação do imóvel em que você mora?

1 Alugado

2 Próprio – já pago

3 Próprio – ainda pagando

4 Cedido por pessoa ou empresa

5 Outra condição (especifique): _____

E33. No mês passado, qual foi aproximadamente sua renda familiar líquida, isto é, a soma de rendimentos, já com os descontos, de todas as pessoas que contribuem regularmente para as despesas de sua casa?

- 1 Até 500 reais
- 2 Entre 501 e 1000 reais
- 3 Entre 1001 e 1500 reais
- 4 Entre 1501 e 2000 reais
- 5 Entre 2001 e 2500 reais
- 6 Entre 2501 e 3000 reais
- 7 Entre 3001 e 4000 reais
- 8 Entre 4001 e 5000 reais
- 9 Mais de 5000 reais

E35. Qual é o seu grau de instrução?

- 1 1º grau incompleto
- 2 1º grau completo
- 3 2º grau incompleto
- 4 2º grau completo
- 5 Universitário incompleto
- 6 Universitário completo
- 7 Pós-graduação

E40. Qual é o seu sexo?

- 1 Masculino
- 2 Feminino

E41. Qual é a sua data de nascimento?

____/____/____
dia mês ano