

AVALIAÇÃO DA DISPENSAÇÃO DE FÁRMACOS PARCIALMENTE SELETIVOS PARA COX-2

Cícero Cardoso VALLE FILHO¹ & Denise Aparecida da SILVA^{1*}

¹ Universidade Iguaçu - UNIG - *Campus V* - Itaperuna, RJ.

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

RESUMO

Uma pesquisa foi realizada com o objetivo de avaliar um potencial aumento na venda de fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) parcialmente seletivos para a COX-2 durante o período de julho de 2009 a junho de 2011, em uma drogaria localizada no município de Itaperuna, estado do Rio de Janeiro. Durante o período estudado foi dispensado um total de 802 AINEs parcialmente seletivos para a COX-2, dentre os quais 59,85% foram de nimesulida, 5,74% de etodolaco e 34,41% de meloxicam. No primeiro semestre avaliado a dispensação total de AINEs parcialmente seletivos foi equivalente a 92, no segundo semestre a dispensação total foi equivalente a 159, no terceiro semestre a dispensação total foi de 219 AINEs parcialmente seletivos para COX-2 e no quarto semestre foram dispensados 332. Os resultados indicaram maior dispensação dos medicamentos desta classe no mês de abril de 2011 sendo que tanto a nimesulida, quanto o meloxicam e o etodolaco foram mais dispensados no último semestre do estudo. De acordo com a metodologia utilizada pode-se concluir que a dispensação dos AINEs parcialmente seletivos vem crescendo a cada ano e que a nimesulida apresenta o maior índice de crescimento; a maior indicação da nimesulida tem sido para crianças; os meses correspondentes ao período de inverno apresentam maior dispensação de AINEs parcialmente seletivos para a COX-2.

Palavras-chave: Anti-inflamatórios; nimesulida; meloxicam; etodolaco.

THE SALE'S EVALUATION OF DRUGS PARTIALLY SELECTIVES TO COX-2

ABSTRACT

An research was carried out in order to evaluate the potential increase in non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) partially selective for COX-2 sold during the period of July of 2009 to June of 2011 in a drugstore located in the Itaperuna city, state of Rio de Janeiro. During the study period the total of partially selective for COX-2 NSAIDs sold was equivalent to 802, among which 59.85% were of nimesulide, 5.74% of etodolac and 34.41% of meloxicam. In the first semester the total dispensation of partially selective NSAIDs was equivalent to 92, in the second semester the total dispensation was equivalent to 159, in the third the total dispensation was 219 partially selective for COX-2 NSAIDs and in the fourth semester were dispensated the total of 332. The results showed greater dispensation of drugs of this class in April of 2011 and nimesulide, meloxicam and etodolac were more sold in the last semester of study. According to the methodology used can be concluded that the dispensation of partially selective NSAIDs is growing every year and that nimesulide has the highest rate of growth, the principal indication of nimesulide has been for children, the months corresponding to the period of winter presents a higher dispensation of partially selective for COX-2 NSAIDs.

Keywords: Anti-inflammatory; nimesulide; meloxicam; etodolac.

1 – Introdução

Os fármacos anti-inflamatórios são classificados em dois grupos que incluem os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e os anti-inflamatórios esteroidais (AIEs), representados pelos corticosteróides. Os AINEs estão entre os mais utilizados entre todos os agentes terapêuticos (KATZUNG, 2007; MELGAÇO et al., 2010). O primeiro medicamento a ser introduzido nesta classe foi o ácido acetilsalicílico (AAS) que é considerado protótipo dos AINEs, porém, várias outras classes foram introduzidas tais como os derivados do para-aminofenol, representados pelo paracetamol ou acetaminofeno como também é descrito; os derivados do ácido indolacético como a indometacina e o sulindaco; derivados do ácido heteroaril acéticos como a tolmetina, diclofenaco e cetocoralaco; derivados do ácido arilpropionico como o ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, cetoprofeno, fenoprofeno e oxaproxina; derivados do ácido antranílico como o ácido mefenâmico e o ácido meclofenâmico, também chamados de fenamatos; derivados do ácido enólico como o piroxicam e o meloxicam; derivados pirazolônicos como a antipirina, aminopirina, feprazona, fenilbutazona e a dipirona (mais usada do grupo); derivados da alcalona como a nabumetona; derivados das sulfonanilidas como a nimesulida (SILVA, 2010). Os AINEs são divididos em várias classes químicas, e essa diversidade química é responsável pela ampla variedade de características farmacocinéticas. Embora existam muitas diferenças na cinética dos AINEs, esses fármacos possuem algumas propriedades gerais em comum sendo que todos os AINEs, à exceção de um (nabumetona), são ácidos orgânicos fracos (KATZUNG, 2007). Tal classe de medicamentos corresponde a mais prescrita, em especial após os 65 anos, sendo usados como analgésicos, antipiréticos e anti-inflamatórios, pois aliviam a dor e a rigidez articular e apresentam um índice terapêutico satisfatório. Dentre os salicilatos, o AAS ainda é o mais amplamente consumido da classe dos AINEs, servindo de padrão para comparação e avaliação com os outros (ALVES et al., 2005; BRUNTON et al., 2006; FINKEL et al., 2010).

Embora os AINEs sejam estruturalmente diferentes, apresentam mecanismo de ação semelhante que é atribuído, principalmente, ao bloqueio da biossíntese das prostaglandinas, através da inibição da enzima ciclooxigenase (COX). As reações mediadas pelas COXs a partir do ácido araquidônico produzem PGG₂, que sob ação da peroxidase forma PGH₂, sendo então convertidas às prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos (TXs). As prostaglandinas apresentam ação vasodilatadora sendo que a PGD₂ é liberada de mastócitos ativado por estímulos alérgicos ou outros. A PGE₂ inibe a ação de linfócitos e outras células que participam das respostas alérgicas ou inflamatórias, além de promover vasodilatação, sensibilização dos nociceptores (hiperalgesia) e estimular os centros hipotalâmicos de termorregulação. A prostaglandina I₂ (prostaciclina) predomina no endotélio vascular e atua causando vasodilatação e inibição da atividade plaquetária. O tromboxano, predominante nas plaquetas, causa efeitos contrários como vasoconstrição e agregação plaquetária (MINOSSI et al., 1998; KUMMER; COELHO, 2002). As enzimas COX são encontradas em isoformas diferentes e são codificadas por dois genes diferentes, sendo a COX-1 e a COX-2 codificadas pelo gene 1 da COX e a COX-3 codificada pelo gene 2. A COX-1 está expressa constitutivamente nas células e regula ações fisiológicas enquanto a COX-2, a qual é 60% homóloga a COX-1, é altamente expressa por qualquer célula em resposta aos mediadores pro-inflamatórios (citocinas, fatores de crescimento, lipopolissacarídeos) e está presente na mucosa nasal de indivíduos normais. A COX-3 é expressa constitutivamente (VARALDA; MOTA, 2009; MENDES et al., 2012).

Os AINEs podem apresentar diferente capacidade de inibição das enzimas COX-1 e COX-2 e foram classificados, inicialmente, como seletivos e não seletivos para a COX-2, sendo que os últimos citados foram introduzidos primeiro. Devido à falta de seletividade pela COX-2 há também a inibição da COX-1 o que promove vários efeitos colaterais inerentes a

tais medicamentos, dentre os quais o mais comum corresponde às dores epigástricas e risco de evolução para um quadro de úlcera (SANTOS et al., 2007; FINKEL et al., 2010). Posteriormente com a modificação molecular destas drogas foram desenvolvidos os AINES com capacidade de inibição sobre a enzima COX-2 de forma mais seletiva, tais como o celecoxibe, parecoxibe, valdecoxibe, rofecoxibe e etoricoxibe, os quais inibem quase estritamente a enzima COX-2, sendo denominados inibidores específicos ou seletivos da enzima e conhecidos como coxibes (TALLEY et al., 1999; BATLOUNI, 2010). A seletividade para COX-2 de determinado AINE pode ser definida pela razão entre o IC50 (concentração necessária para inibição de 50% da enzima) para COX-2 sobre o IC50 para COX-1 (IC50 COX-2/ IC50 COX-1). Os AINES com valores inferiores a um são considerados inibidores altamente seletivos da COX-2. Sendo assim, a dose utilizada para bloquear a COX-2 é menor que a necessária para inibir a COX-1. Por outro lado, os compostos com razão maior que um podem ser considerados seletivos para COX-1 e os com proporção igual a um são denominados não seletivos (SILVA, 2010).

A COX-1 desempenha um papel importante na manutenção das funções normais em nível vascular, gástrico e renal, catalisando a formação de prostanoídes de proteção. A COX-2 é induzida por estímulos inflamatórios e por citocinas circulantes. Conclui-se, então que as ações anti-inflamatórias dos AINES são devidas à inibição da COX-2, enquanto que os efeitos indesejáveis, tais como irritação gástrica e efeitos renais tóxicos, são devidos à inibição da enzima constitutiva COX-1, considerando-se os AINES não seletivos para a COX-2 (RANG et al., 2007). No entanto, vários estudos indicam que a COX-2 é constitutivamente expressa em tecidos renais de animais e humanos, sendo menos abundante que a COX-1. A expressão da COX-2 foi confirmada em podócitos e células do músculo liso das arteríolas, em rins saudáveis de humanos adultos, sendo detectada na mácula densa, estrutura cujas funções integram o sistema renina-angiotensina e o controle dos níveis de íons sódio e potássio na luz do túbulo distal, contribuindo, portanto para a manutenção do volume plasmático e da pressão sanguínea (KHAN et al., 1998; NANTEL et al., 1999). Desta forma, tanto a COX-2 quanto a COX-1 apresentam papel importante para a função renal, e a inibição seletiva dos coxibes pode, potencialmente, gerar comprometimentos dessa função (MICHELIN et al., 2006). Além disso, o fluxo sanguíneo normal é mantido através de um adequado equilíbrio entre a atividade do tromboxano A₂ (TXA₂) produzido pelas plaquetas, e a ação da prostaciclina (PGI₂) derivada da célula endotelial. O TXA₂ estimula a agregação plaquetária, sendo produzido fisiologicamente pela ação da COX-1. Por outro lado, a PGI₂ é responsável pela inibição da agregação plaquetária e, fisiologicamente é produzida através da COX-2 constitutiva (PATRONO, 1994; CATELLA-LAWSON; CROFFORD, 2001). Medicamentos inibidores específicos da COX-2 suprimem a produção de PGI₂ pelas células endoteliais, porém não apresentam efeito na produção de TXA₂ plaquetário, havendo assim um desequilíbrio que favorece a ocorrência de trombos (LIPSKY, 2001; KUMMER; COELHO, 2002). O celecoxibe, protótipo da classe dos coxibes, deve ser administrado com cautela em pacientes com hipertensão arterial e insuficiência cardíaca, estando relacionado ao aumento do risco cardiovascular (MURI et al., 2009). A maioria dos AINES apresenta eficácia anti-inflamatória similar e, de modo geral, os agentes mais recentes são mais onerosos. A maior experiência com um dado agente é fator de escolha, já que efeitos raros, mas graves, podem ser detectados somente após amplo uso dos fármacos. Por um lado têm-se os AINES não seletivos correlacionados aos quadros gástricos e de outro os coxibes que, devido à ação sobre a COX-2 constitutiva podem promover quadros de trombos sendo, portanto, contra-indicada tal classe de medicamentos em pacientes com doença cardiovascular (RANG et al., 2007; SILVA, 2010).

Há, no entanto, algumas drogas que apresentam efeito seletivo parcial sobre a COX-2, de modo que tais drogas, potencialmente, apresentam efeitos indesejáveis intermediários em

comparação aos seletivos e não seletivos para a enzima inflamatória (FINKEL et al., 2010). Ainda hoje são de escolha os fracos inibidores de COX-1, mas alguns destes AINES que inibem preferencialmente a enzima COX-2, tais como meloxicam, etodolaco e nimesulida, os quais são considerados inibidores parcialmente seletivos da COX-2, apresentam favorável tolerabilidade gastrointestinal e renal preservando o organismo de reações adversas ligadas à excessiva inibição da COX-1 (NOBLE et al., 1996).

O meloxicam é um AINE pertencente à classe do ácido enólico, um dos derivados dos oxicans e corresponde ao dióxido derivado da 4-hidroxibenzotiazinacarboxamida. Caracteriza-se como um pó amarelo, praticamente insolúvel em água e com alta solubilidade em ácidos fortes e bases. As drogas desta classe apresentam potente atividade em todos os modelos clássicos de inflamação sendo, por isso, muito utilizadas no tratamento da artrite reumatóide, na osteoartrite e osteoartrose dolorosa. Em voluntários saudáveis, o meloxicam nas concentrações de 7,5 e 15 mg causou menos danos na mucosa gastrointestinal quando comparado ao piroxicam na concentração de 20 mg (NOBLE et al., 1996; LIMA, 2004; OLIVEIRA, 2007). A farmacodinâmica do meloxicam indica uma ação parcialmente seletiva para a COX-2, sendo inferior se comparada aos coxibes, mas superior ao demonstrado por outros AINES convencionais como a indometacina, o ibuprofeno ou naproxeno, sugerindo assim uma melhor tolerabilidade gastrointestinal da droga em comparação com outros AINES menos seletivos. Baseando-se em estudos *in vitro*, inicialmente sugeriu-se que o meloxicam inibia seletivamente a COX-2, no entanto, quando testado *in vivo* em seres humanos, sua especificidade para a COX-2 foi somente cerca de 10 vezes maior do que aquela para a COX-1, apresentando ainda inibição plaquetária (TACCA et al., 2002; CARVALHO et al., 2004; YUAN et al., 2006; CARMO et al.; 2009; SILVA, 2010).

O etodolaco é derivado do ácido acético que apresenta atividades anti-inflamatória, antipirética e analgésica e está quimicamente relacionado com o grupo da indometacina. Apresenta alguma seletividade para a COX-2, sendo assim, em doses anti-inflamatórias a frequência de irritação gástrica pode ser menor que a dos outros AINES (XIMENES et al., 2005; BRUNTON et al., 2006; CHAHADE et al., 2008).

O AINE nimesulida é considerado um exemplo aberrante dos AINES, com boa potência *in vivo* em modelos inflamatórios, mas com fraca inibição *in vitro* de preparações da COX. A droga além de exibir especificidade de ação sobre a COX-2 apresenta, adicionalmente, outros efeitos que intensificam a sua atividade anti-inflamatória, como a inibição da ativação de neutrófilos e propriedades antioxidantes (TACCA et al., 2002). A nimesulida é um AINE derivado da sulfonanilida que apresenta potente efeito anti-inflamatório, analgésico e antipirético, atuando como inibidor seletivo da COX-2. Demonstrou eficácia e tolerabilidade semelhante ao celecoxibe no tratamento da osteoartrite em estudos que compararam os dois medicamentos. A dor noturna diminuiu mais precocemente no grupo celecoxibe sendo que nos parâmetros rigidez matinal, capacidade funcional e o índice de gravidade para a osteoartrite de joelho constatou-se uma resposta mais rápida em pacientes tratados com nimesulida (SILVA; MARCZYC, 2001; MAZZARINO; KNORST, 2007). A descoberta da especificidade da nimesulida foi, na realidade, constatada após a comercialização, sendo decorrente principalmente de observações clínicas e experimentais da reduzida incidência de efeitos colaterais gastrintestinais, sendo posteriormente constatada por estudos *in vitro* (TEIXEIRA, 2009). Acredita-se que a nimesulida representa junto com o etodolaco e o meloxicam a primeira geração propriamente dita dos inibidores específicos da COX-2 (CARVALHO et al., 2004). Pode-se constatar, portanto, que a prescrição de AINES parcialmente seletivos para COX-2 pode ser de suma importância para a diminuição da prevalência de doenças gástricas causadas pelo uso prolongado de AINES não seletivos, bem como para a diminuição dos riscos de trombos e doenças cardíacas e renais com o uso daqueles seletivos da COX-2. O objetivo desta pesquisa foi verificar a atual situação quanto à

prescrição de tais medicamentos e, assim, avaliar o grau de comprometimento dos profissionais no que se refere aos efeitos causados no organismo do paciente com relação aos outros fármacos da classe.

2 – Metodologia

Foi realizada uma pesquisa a campo em uma drogaria localizada no município de Itaperuna, Estado do Rio de Janeiro, durante o mês de setembro de 2011, quando foi verificada a dispensação de medicamentos da classe dos AINEs parcialmente seletivos para COX-2, ou seja, a nimesulida, o etodolaco e o meloxicam. A pesquisa foi realizada através da avaliação dos arquivos de vendas do estabelecimento referente ao período de julho de 2009 a junho de 2011, sendo que previamente foi disponibilizado um termo de autorização ao responsável. Os resultados foram avaliados através de estatística descritiva, de acordo com Guedes et al. (2012). Segundo os autores, a estatística subdivide-se em três áreas: descritiva, probabilística e inferencial. A estatística descritiva, como o próprio nome já diz, preocupa-se em descrever os dados, e seu objetivo básico é o de sintetizar uma série de valores de mesma natureza, permitindo dessa forma que se tenha uma visão global da variação desses valores, organiza e descreve os dados de três maneiras: por meio de tabelas, de gráficos e de medidas descritivas.

3 – Resultados

Durante o período estudado foi dispensado um total de 802 AINEs parcialmente seletivos para a COX-2, dentre os quais 480 (59,85%) foram de nimesulida, 46 (5,74%) de etodolaco e de 276 (34,41%) de meloxicam (Gráfico 1).

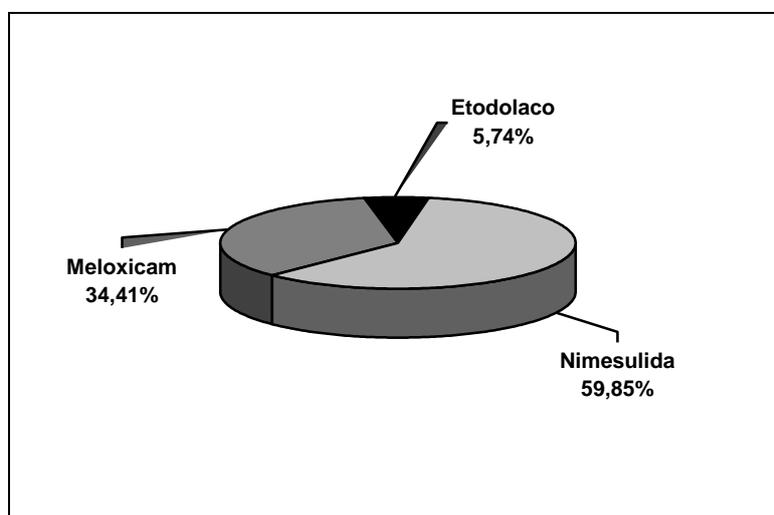


Gráfico 1. Percentual de AINEs parcialmente seletivos para COX-2 dispensado durante o período de julho de 2009 a junho de 2011 em uma drogaria do município de Itaperuna, RJ.

Para fins comparativos, os medicamentos dispensados foram avaliados por semestres sendo que no primeiro semestre avaliado a dispensação total de AINEs parcialmente seletivos foi equivalente a 92 sendo que a nimesulida apresentou o equivalente a 58 dispensações, perfazendo 63,04% das dispensações de fármacos da citada classe. O meloxicam e o etodolaco apresentaram 32 (34,78%) e duas (2,17%) dispensações, respectivamente. No segundo semestre as dispensações totais foram equivalentes a 159 sendo de 97 (61,01%), 55 (34,59%) e sete (4,40%) para a nimesulida, meloxicam e etodolaco, respectivamente. No

terceiro semestre (dispensação total de 219 AINEs parcialmente seletivos para COX-2) as dispensações foram de 134 (61,19%), 71 (32,42%) e 14 (6,39%) para a nimesulida, meloxicam e etodolaco, respectivamente. No quarto e último semestre foram dispensados 332 AINEs parcialmente seletivos para a COX-2 e a dispensação da nimesulida foi equivalente a 191 (57,53%), enquanto que o meloxicam apresentou 118 dispensações (35,54%) e do etodolaco foi equivalente a 23 dispensações (6,93%). No gráfico 2 podem ser observadas as vendas totais em cada semestre avaliado e no gráfico 3 podem ser melhor observadas as vendas dos três medicamentos pesquisados ao longo do período avaliado.

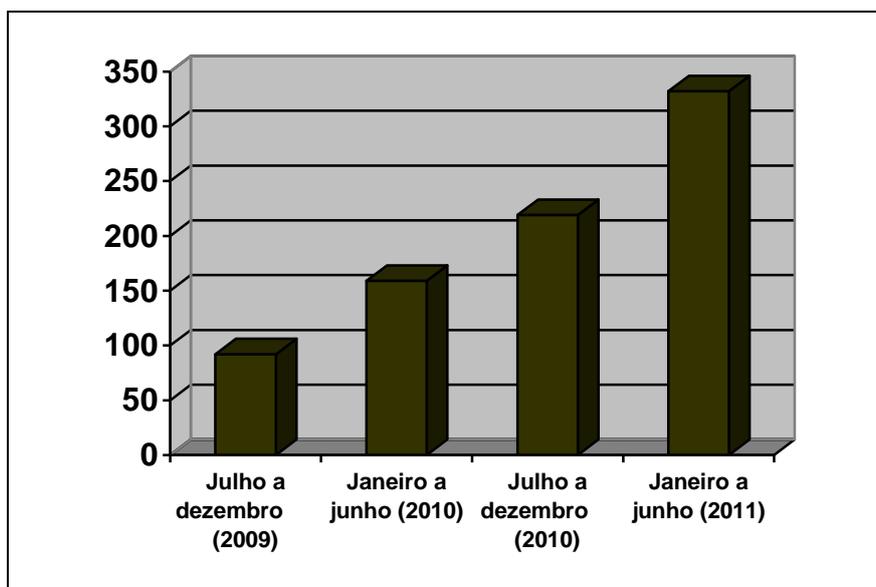


Gráfico 2. Dispensação total de AINEs parcialmente seletivos para COX-2 em cada semestre avaliado durante o período de julho de 2009 a junho de 2011 em uma farmácia do município de Itaperuna, RJ.

Os resultados indicaram maior dispensação dos medicamentos desta classe no mês de abril de 2011 no qual foram dispensadas no total 48 caixas de nimesulida. O meloxicam apresentou maior dispensação no mês de julho de 2011 quando foram dispensadas 31 caixas do medicamento e o etodolaco, por sua vez, apresentou maior dispensação no mês de junho de 2011 com o total de oito caixas dispensadas, mostrando assim que tanto a nimesulida, quanto o meloxicam e o etodolaco foram mais dispensados no último semestre do estudo em comparação aos primeiros.

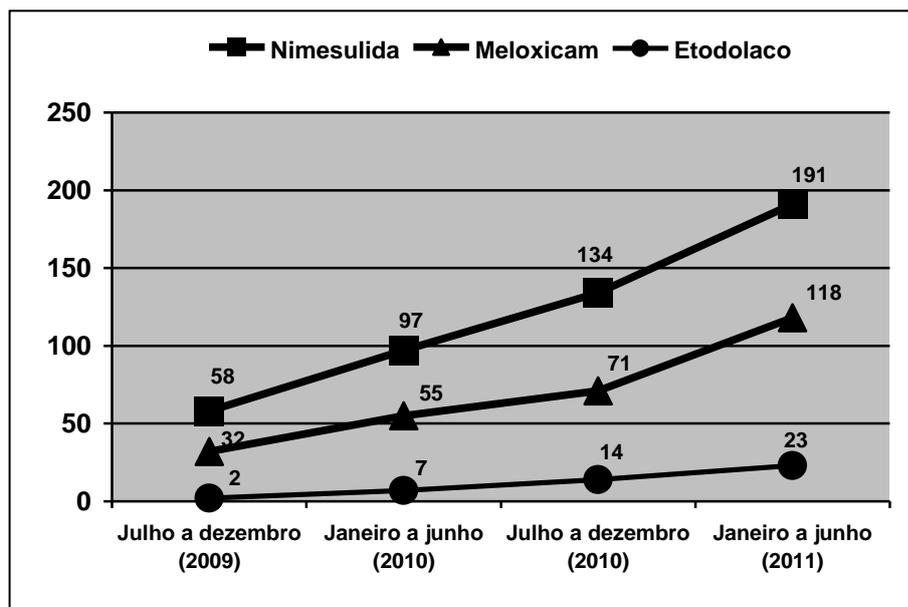


Gráfico 3. Dispensação da nimesulida, meloxicam e etodolaco em cada semestre avaliado durante o período de julho de 2009 a junho de 2011 em uma farmácia do município de Itaperuna, RJ.

4 – Discussão

Os resultados indicam aumento na dispensação de AINEs parcialmente seletivos para COX-2 ao longo dos dois últimos anos, podendo-se perceber que as vendas quase triplicaram ao se comparar o segundo semestre de 2009 ao primeiro semestre de 2011. Provavelmente, um fator importante que causou o aumento da dispensação destes fármacos foi a proibição ou medidas cautelares quanto à venda de alguns fármacos da classe dos coxibes. O etoricoxibe (Arcoxia 120 mg) foi registrado no Brasil em março de 2002 e teve sua comercialização liberada até outubro de 2008 e o lumiracoxibe (Prexige) que teve seu registro aprovado no Brasil em junho de 2005 foi comercializado até outubro de 2008 quando a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) decidiu suspender sua comercialização devido ao recebimento de 3.585 notificações de reações adversas, sendo 1.013 destes casos considerados graves. No mesmo período, houve a restrição da venda dos outros fármacos da classe, que a partir de então só poderiam ser dispensados com receita de controle.

Os coxibes são fármacos que apresentam seletividade para a enzima COX-2 e não apresentam efeitos adversos gastrintestinais tão significativos quanto os outros AINEs, assim, com a suspensão de alguns coxibes os pacientes procuraram orientações médicas para a substituição, quando os médicos optaram pelos fármacos que apresentavam seletividade parcial a COX-2, como a nimesulida, o meloxicam e o etodolaco, que apresentam menores índices de efeitos gastrintestinais e menores riscos de efeitos cardiovasculares comparados a outros AINEs do grupo. Pode-se dizer que tais medicamentos apresentam efeitos intermediários tanto em nível de trato gastrintestinal em relação aos AINEs não seletivos, quanto em nível cardiovascular em relação aos seletivos para a COX-2, ou seja, os coxibes. Portanto, acredita-se que a proibição e restrição da venda dos coxibes contribuíram significativamente para o aumento da dispensação dos AINEs parcialmente seletivos para COX-2.

Foi observada no presente estudo a maior dispensação de nimesulida em comparação aos demais AINEs parcialmente seletivos para a COX-2. Neste aspecto, vale ressaltar que as condições socioeconômicas são determinantes conhecidos no consumo de medicamentos, no entanto, ao se avaliar o custo dos medicamentos citados, não se observou diferenças que

possam ser significativas na escolha do medicamento. Embora, dentre os medicamentos pesquisados no estudo apenas um ainda esteja apresentando direito de patente, o etodolaco (Flancox - sendo o único comercializado com este princípio ativo), seu preço de venda não se apresenta mais elevado em relação aos demais de modo a ser um fator crucial na escolha, segundo pesquisa de preços no estado do Rio de Janeiro. Por outro lado, algo que pode ter sido importante na prescrição é a disponibilidade dos medicamentos em questão nas diferentes formulações farmacêuticas, ou seja, a nimesulida é disponibilizada no maior número de formulações, a saber: comprimidos, gotas orais, suspensão, gel e supositórios. O meloxicam está disponível na forma de comprimidos e injetável, enquanto que o etodolaco apresenta-se apenas na forma de comprimidos orais.

Os resultados também indicam que todos os três medicamentos estudados apresentaram maior número de dispensações nos meses de abril, junho e julho de 2011, períodos estes que equivalem ao inverno, no qual, geralmente, crianças e adultos estão mais susceptíveis a quadros inflamatórios bem como a gripes e resfriados, os quais são acompanhados de febre e dor. Sendo assim, em tais meses a procura pela classe de AINEs de modo geral é maior e, dentre eles os parcialmente seletivos para a COX-2 também. A nimesulida é bastante prescrita em casos de inflamação de garganta enquanto que o meloxicam e etodolaco apresentam maior indicação nos casos de dores associadas à osteoartrite, artrite reumatóide, doenças degenerativas das articulações e espondilite anquilosante. Nesta pesquisa foram incluídas as dispensações direcionadas a pacientes adultos e em crianças a partir de receita médica, podendo-se observar a prescrição somente de nimesulida no caso de crianças. Vale ressaltar que apenas a nimesulida apresenta formulação pediátrica sendo maior a prescrição das formulações em gotas e dos supositórios, consideradas as principais vias de administração neste grupo populacional. A nimesulida, segundo alguns autores como Carmo et al. (2009), assim como os demais AINEs mais recentemente introduzidos, não apresenta segurança comprovada em crianças e, segundo os próprios laboratórios, seu uso é indicado apenas em crianças com idade a partir de 12 anos.

Conforme foi observado no estudo do aumento da dispensação de nimesulida, etodolaco e meloxicam, apenas no caso de meloxicam e etodolaco principalmente, o consumo por mais de uma vez se deu por indicação médica, tendo a nimesulida uma maior dispensação por decisão própria ou por indicação. Estes dados indicam que ainda existe automedicação referente a alguns destes medicamentos, que na verdade correspondem à classe de medicamentos mais dispensada ao se avaliar pesquisas referentes à automedicação.

5 – Conclusões

De acordo com a metodologia utilizada pode-se concluir que a dispensação dos anti-inflamatórios parcialmente seletivos vem crescendo a cada ano, e que a nimesulida corresponde ao AINEs parcialmente seletivo para a COX-2 que apresenta o maior índice de crescimento; a maior indicação da nimesulida tem sido para crianças; os m correspondentes ao período de inverno apresentam maior dispensação de AINEs parcialm..... seletivos para a COX-2.

6 – REFERÊNCIAS

ALVES, A.C.; CHORILLI, M.; OSHIMA-FRANCO, Y. Intoxicação Medicamentosa no Idoso. *Saúde em Revista*, v. 7, n.15 p. 53-61, 2005.

BATLOUNI, M. Anti-inflamatórios não esteroides: Efeitos cardiovasculares, cérebro-vasculares e renais. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 94, n. 4, 2010, p. 556-563.

BRUNTON, L.L.; LAZO, J.S.; PARKER, K.L. *Goodman & Gilman - As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. São Paulo: Editora McGraw Hill, 11 ed., 2006, 1821 p.

CARMO, E.D. et al. Prescrição medicamentosa em odontopediatria. *Revista de Odontologia da UNESP Araraquara*, v. 38, n. 4, p. 256-62, 2009.

CARVALHO, W.A.; CARVALHO, R.D.S.; SANTOS, F.R. Analgésicos específicos da ciclooxigenase-2: Avanços terapêuticos. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v. 54, n. 3, 2004, p. 448-464.

CATELLA-LAWSON, F.; CROFFORD, L.J. Cyclooxygenase inhibition and thrombogenicity. *Am. J. Med.*, v. 110, p. 28-32, 2001.

CHAHADE, W.H.; GIORGI, R.D.N.; SZAJUBOK, J.C.M. Anti-inflamatórios não hormonais. *Einstein*, v. 6, n. 1, p. 166-174, 2008.

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

GUEDES, T. A. et al. *Projeto de Ensino Aprender Fazendo Estatística*. 49 p., 2012. Disponível em: http://www.tecnicodepetroleo.ufpr.br/apostilas/matematica/estatistica_descritiva.pdf
Acesso em 17 de set. de 2012.

KATZUNG, B.G. *Farmacologia Básica e Clínica*. São Paulo: MG Graw-Hill, 10 ed., 2007, 1088 p.

KHAN, K.N. et al. Interspecies differences in renal localization of cyclooxygenase isoforms: Implications in nosteroidal anti-inflammatory drug-related nephropathy. *Toxicol Pathol.*, v. 26, n. 5, p. 612-620, 1998.

KUMMER, C.L.; COELHO, T.C.R.B. Anti-inflamatórios não esteroidais inibidores da ciclooxigenase-2 (Cox-2) - aspectos atuais. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v. 52, n. 4, 2002, p. 498-512.

LIMA, D. R. *Manual de Farmacologia Clínica, Terapêutica e Toxicologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, v. 3, 2004, 2240 p.

LIPSKY, P. E. Recommendations for the clinical use of cyclooxygenase-2-specific inhibitors. *Am. J. Med.*, v. 110, p. 03-05, 2001.

MAZZARINO, L.; KNORST, M.T. Desenvolvimento e caracterização farmacotécnica de formas farmacêuticas semi-sólidas contendo nimesulida. *Latin American Journal of Pharmacy*, v. 26, n. 3, p. 415-419, 2007.

MELGAÇO, S. S. C. et al. Nefrotoxicidade dos anti-inflamatórios não esteroidais. *Medicina*, Ribeirão Preto, v. 43, n. 4, p. 377-381, 2010.

MENDES, R. T. et al. Inibição seletiva da ciclo-oxigenase-2: riscos e benefícios. *Rev. Bras. Reumatol.*, v. 52, n. 5, 2012, p. 774-782.

MICHELIN, A. F. et al. Toxicidade renal de inibidores seletivos da ciclooxigenase-2: Celecoxib e Rofecoxib. *Rev. Ciênc. Méd.*, v. 15, n. 4, p. 321-332, 2006.

MINOSSI, J.G. et al. Ação do diclofenaco de sódio em anastomoses realizadas no intestino delgado de ratos. *Acta Cirúrgica Brasileira*, v. 13, n. 1, p. 37-43, 1998.

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

NANTEL, F. et al. Immunolocalization of cyclooxygenase--2 in the macula densa of human elderly. *FEBS Lett.*, v. 457, n. 3, p. 475-477, 1999.

NOBLE, S. et al. New anti-inflammatory agent meloxicam. *Magazine Title*, v. 51, n.3, p. 424-432, 1996.

OLIVEIRA, E.F.S. *Determinação analítica e estudo da liberação in vitro de meloxicam em comprimidos*. Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Alfenas, 2007. Disponível em: http://www2.unifal-mg.edu.br/ppgcienciasfarma/files/file/dissertacoes/erika_oliveira.pdf. Acesso em 21 de set. de 2011.

PATRONO, C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N. Eng. J Med.*, v. 330, p. 1287-1294, 1994.

RANG, H. P.; DALE, M.M.; RITTER, J. M., FLOWER, R. J. *Farmacologia*. Rio de Janeiro: Elsevier, 6 ed., 2007, 920 p.

SANTOS, J.L. et al. Síntese e modelagem molecular do novo derivado indolinônico como candidato a anti-inflamatório COX-2 seletivo. *Rev. Ciênc. Farmac. Bás. e Aplic.*, v. 28, n. 2, p. 235, 2007.

SILVA, P. *Farmacologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 8 ed., 2010, 1352 p.

SILVA, A.N.; MARCZYKL, R.S. Eficácia e tolerabilidade da nimesulida versus celecoxibe na osteoartrite. *Acta Ortopédica Brasileira*, v. 9, n.1, p. 42-54, 2001.

TACCA, M. et al. Efficacy and Tolerability of Meloxicam, a COX-2 Preferential Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug. *Clin Drug Invest.*, v. 22, n. 12, 2002. Disponível em: http://www.medscape.com/viewarticle/446868_1 Acesso em 25 de set. 2011.

TALLEY, J.J. et al. 4,5-Diaryloxazole inhibitors of cyclooxygenase-2 (COX-2). *Medicinal Research Reviews*, v. 19, n. 3, p. 199-208, 1999.

TEIXEIRA, R.S. *Nimesulida: Uso do medicamento pelos utentes da farmácia comunitária*. Dissertação para obtenção do grau de licenciatura em Ciências Farmacêuticas, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2009, 66 p. Disponível em: http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/1647/2/MONO_13199.pdf Acesso em 21 de setembro de 2011.

VARALDA, D.B.; MOTA, A.A. Reações adversas aos anti-inflamatórios não esteroidais. *Revista Brasileira de Immunopatologia*, v. 32, n. 1, p. 27-34, 2009.

XIMENES, A.O. et al. Estudo clínico, prospectivo, aberto, não comparativo, para avaliar a eficácia, segurança e a tolerabilidade do etodolaco no tratamento da osteoartrose sintomática de joelho(s), mão(s) ou quadril (is). *Revista Pediatria Moderna*, v. 9, n. 1, p. 35-39, 2005.

YUAN, Y. et al. Investigation of microemulsion system for transdermal delivery of meloxicam. *Internat. Journ. of Pharmaceutics*, v. 321, n. 1-2, p. 117-123, 2006.