

Segurança e racionalidade de combinações analgésicas isentas de prescrição



Letícia Nogueira Leite, MSc, PhD

Farmacêutica do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos/Conselho Federal de Farmácia

ORCID: 0000-0002-4490-5165

Introdução

Chamam-se de combinações em doses fixas os medicamentos que contêm dois ou mais fármacos em formulação única¹. Embora haja estímulo para que sejam desenvolvidas e usadas,

muitas vezes são irracionais em sua composição ou acarretam prejuízos para o usuário. Alguns aspectos devem ser observados antes de optar pelo emprego das combinações (Quadro 1).

Quadro 1. Aspectos que devem ser levados em consideração antes de optar pelo emprego das combinações em doses fixas.

1. Se todos os fármacos da formulação apresentam eficácia para a indicação proposta;
2. Se todos os fármacos da formulação estão em dose adequada aos pacientes que dela possam se beneficiar;
3. Se há possibilidade de se requerer ajuste de dose para um ou mais dos fármacos da formulação;
4. Se os perfis farmacocinéticos dos fármacos presentes na formulação são compatíveis com o esquema posológico proposto;
5. Se há risco de aumento de efeito adverso clinicamente relevante entre os fármacos da formulação;
6. Se há risco de interação indesejada entre os fármacos, e
7. Se os pacientes podem desenvolver tolerância a algum dos fármacos.

Fonte: adaptado de Wannmacher; Hoefler (p. 1)¹.



Além de efetivos e seguros, os medicamentos devem ser preferencialmente de baixo custo, de fácil aquisição e administração. É importante que o profissional de saúde informe os usuários sobre a composição desses produtos e sobre situações específicas que podem aumentar o risco de efeitos adversos e de intoxicações (por exemplo, o uso de dois ou mais medicamentos com duplicidade desses fármacos)^{1,2}.

Analgésicos e adjuvantes terapêuticos têm sido usados de forma combinada, visando suplementar eficácia, exercer efeito corretivo sobre ação indesejável de um deles ou lograr novo efeito, de modo a evitar o uso de fármacos menos seguros. As combinações, particularmente formulações contendo cafeína e relaxantes musculares com ácido acetilsalicílico, dipirona ou paracetamol, são amplamente utilizadas para dor, incluindo dores musculoesqueléticas, enxaqueca e outras cefaleias. A seguir, são sumarizadas situações que requerem cautela no uso de combinações analgésicas, particularmente aquelas isentas de prescrição.

Cafeína

A cafeína é uma metilxantina que inibe a enzima fosfodiesterase e possui efeitos antagonistas nos receptores centrais de adenosina. É um estimulante do sistema nervoso central e do centro respiratório³. Tem sido amplamente utilizada em preparações analgésicas para aumentar a analgesia, todavia, seu benefício é discutível. Não é considerada um analgésico quando

isolada, mas tem sido usada como adjuvante em combinação com vários analgésicos isentos de prescrição por muitos anos, na crença de que aumenta o efeito analgésico⁴. Os mecanismos propostos pelos quais a cafeína pode contribuir para aumentar a eficácia de analgésicos incluem⁴:

- melhora da absorção, por meio da diminuição do pH e aumento do fluxo sanguíneo gástrico;
- redução da depuração metabólica de medicamentos por meio de redução do fluxo sanguíneo hepático;
- bloqueio das ações periféricas pró-nociceptivas da adenosina;
- regulação negativa da transcrição da COX-2;
- mudanças no humor e estado emocional, contribuindo para mudanças na percepção da dor.

Uma revisão Cochrane⁵ envolvendo 20 ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos (n=7238), avaliou a eficácia relativa de uma única dose de um analgésico combinado à cafeína e a mesma dose do analgésico isolado, sem restrição sobre o analgésico utilizado ou o quadro algico estudado. A busca incluiu as bases de dados *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, *Medline*, *Embase* e *Oxford Pain Relief Database*, pesquisadas até agosto de 2014. A maioria dos estudos usou paracetamol (500 mg a 1500 mg) ou ibuprofeno (100 mg a 400 mg), com 100 mg a 200 mg de cafeína. As condições de dor mais comumente estudadas foram dor dentária pós-operatória, dor pós-parto e cefaleia. Houve um pequeno benefício na analgesia, em cerca de 5% a 10% dos participantes, quando utilizado o analgésico + cafeína em comparação com analgésico isolado [Número necessário para tratar (NNT) 14; Intervalo de confiança de 95% (IC95%): 9,9-24; Risco relativo

(RR) 1,2 (IC95%:1,1-1,3)], que não dependeu do tipo de analgésico combinado. O uso do analgésico + cafeína aumenta discretamente o número de pessoas que obtêm alívio da dor. Não foram relatados eventos adversos graves relacionados ao analgésico ou à cafeína nesses estudos (evidência de baixa qualidade).

Doses de cafeína menores que 65 mg têm benefício clínico duvidoso, mas há no mercado brasileiro algumas associações com essas dosagens. Uma revisão da literatura, publicada em 2001, demonstrou que há alguma evidência de que a cafeína possa ser útil como adjuvante do analgésico no alívio da cefaleia, mas, aparentemente, a dose deve ser de no mínimo 65 mg; doses maiores podem aumentar o risco de um evento adverso [(RR=1,60 (IC95%:1,26-2,03)]. As evidências para esses efeitos da cafeína em outros tipos de dor, como pós-parto, pós-operatória, dental, reumática e dores do câncer, foram inconclusivas⁶.

A cafeína pode causar irritação gastrointestinal, insônia, agitação, nervosismo ou inquietação. Doses mais altas de cafeína também podem causar palpitações ou taquiarritmia, além de aumentar a frequência e a gravidade de eventos adversos. É fundamental instruir os pacientes a relatar sinais/sintomas de estimulação excessiva do sistema nervoso central ou disritmia cardíaca³.

Relaxantes musculares

Os relaxantes musculares formam um grupo heterogêneo de medicamentos com uma ampla variedade de indicações, como tratamento de condições musculoesqueléticas periféricas, dores neuropáticas, espasticidade, fibromialgia, cefaleia tensional, discinesias tardias e ataxia⁷. Os relaxantes musculares antiespasmódicos são usados para diminuir o espas-

mo muscular associado a condições dolorosas como a dor lombar. Podem ser classificados em benzodiazepínicos e não benzodiazepínicos. Os não benzodiazepínicos incluem uma variedade de fármacos que podem atuar no tronco encefálico ou no nível da medula espinhal⁸.

Muitas vezes, os relaxantes musculares não benzodiazepínicos são utilizados como adjuvantes no enfrentamento da dor e, frequentemente, compõem os medicamentos isentos de prescrição (MIP). Segundo o guia da Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa – Interfarma, o segundo e o sexto medicamentos mais vendidos em 2019 eram associações de analgésico com relaxante muscular^{7,9}. Entre os relaxantes musculares não benzodiazepínicos empregados em formulações de MIP estão o carisoprodol e a orfenadrina.

O carisoprodol é um relaxante dos músculos esqueléticos, de ação central, utilizado para tratar o desconforto associado a condições musculoesqueléticas agudas e dolorosas. O mecanismo de ação do carisoprodol ainda não é totalmente conhecido, mas dados em animais sugerem que doses altas podem deprimir preferencialmente os reflexos polissinápticos. O carisoprodol tem efeitos antiespasmódicos moderados e é levemente sedativo^{3,10}.

Para o tratamento de distúrbios musculoesqueléticos em adultos, o carisoprodol é geralmente empregado, por via oral, em três a quatro doses diárias de 250 mg a 350 mg. No entanto, diversas formulações isentas de prescrição comercializadas no Brasil têm dosagens menores, não alcançando, portanto, a dose mínima eficaz relatada em diversos estudos^{3,13}.

Importante salientar que até o momento, as evidências de eficácia do carisoprodol quando associado a analgésico são escassas. Os poucos estudos que apóiam a eficácia do carisoprodol

no alívio da dor musculoesquelética apresentam importantes deficiências metodológicas e na análise estatística. Além disso, o carisoprodol é associado a risco de abuso, comprometimento psicomotor e intoxicação, além de ser considerado impróprio para idosos em razão dos efeitos anticolinérgicos, sedação e risco de queda. Se for usado, o carisoprodol deve ser limitado a terapia de curto prazo (14 dias) e evitado em pacientes com história de abuso^{3,10,11,12}.

Uma revisão Cochrane¹², envolvendo ensaios clínicos randomizados e duplo-cegos, avaliou a eficácia e a segurança de relaxantes musculares benzodiazepínicos e não benzodiazepínicos como adjuntos no tratamento da dor lombar inespecífica. A busca incluiu as bases de dados *Cochrane Library*, *Medline* e *Embase*, até outubro de 2002.

Nesta revisão, foram feitas metanálises para avaliar os desfechos *presença de dor* (três ensaios clínicos incluídos; n= 469 pacientes) e *eficácia global na perspectiva do paciente* (três ensaios clínicos incluídos; n= 303), por períodos de seguimento de 2 a 4 dias ou de 5 a 7 dias. Os resultados das metanálises não demonstraram diferença estatisticamente significativa da adição de relaxante muscular não benzodiazepínico aos analgésicos e anti-inflamatórios não esteroides (AINE), em comparação ao placebo. Por outro lado, em uma das metanálises que avaliaram o desfecho *efeito adverso* (três ensaios clínicos incluídos; n= 506 pacientes), a adição de relaxante muscular não benzodiazepínico aos analgésicos e AINE aumentou o risco de efeito adverso sobre o sistema nervoso central (RR: 2,77; IC95%: 1,18-6,46; I²: 51%).

Importante destacar que os três estudos usados nas metanálises que avaliaram os desfechos *presença de dor* e *eficácia global* estudaram associações de analgésicos/AINE com o relaxante muscular não benzodiazepínico tiza-

nidina. Na metanálise que avaliou o desfecho *efeito adverso* no sistema nervoso central foram utilizados 2 estudos com tizanidina e um estudo com ciclobenzaprina. Entretanto, não foi encontrado registro de medicamento no Brasil contendo tizanidina associada a analgésico ou AINE.

Nesse sentido, a *American Pain Society* recomenda o uso de paracetamol e AINE como fármacos de primeira linha para dor lombar aguda, reservando relaxantes musculares como tratamento alternativo^{14,15}. Os relaxantes musculares, como o carisoprodol e a orfenadrina, estão associados a mais efeitos adversos, como sedação, sonolência, tontura, cefaleia, visão turva, náusea e vômito^{12,16}.

A orfenadrina é um derivado da difenidramina que tem propriedades anti-histamínicas, anticolinérgicas e analgésicas. Geralmente, é associada a analgésicos não opioides e cafeína, com o objetivo de potencializar a ação analgésica da formulação¹⁷.

Um estudo duplo-cego (n=44), controlado por placebo, avaliou a eficácia da combinação de orfenadrina + paracetamol (35 mg + 450 mg), três vezes ao dia, por sete dias, em pacientes com mialgia secundária à tensão da musculatura cervical e tensão musculoesquelética torácica superior. O efeito do tratamento da dor foi avaliado diariamente, por meio de uma escala visual analógica. A combinação produziu um alívio significativo da dor no segundo dia de tratamento, em comparação com o placebo. Contudo, este estudo não avaliou os fármacos isolados o que impossibilita qualquer avaliação da superioridade da combinação¹⁸.

Um outro estudo¹⁹ duplo-cego, controlado por placebo (n=400), avaliou a eficácia do tratamento com clormezanona, orfenadrina e orfenadrina + paracetamol em pacientes com espasmos dolorosos de músculos esqueléticos,

causados por cinco doenças musculoesqueléticas comuns (tensão cervical, lombalgia aguda, síndrome das costas dolorosas, síndrome cervical e síndrome isquiática). As doses utilizadas foram cloromezanona 200 mg, três vezes ao dia; citrato de orfenadrina 100 mg, duas vezes ao dia; e orfenadrina 35 mg + paracetamol 450 mg, três vezes ao dia. Os pacientes foram tratados por uma semana e, em seguida, solicitados a fazer uma avaliação subjetiva do tratamento. Cinquenta e sete por cento melhoraram com cloromezanona, 66% melhoraram com orfenadrina e 71% melhoraram com a combinação orfenadrina + paracetamol; a resposta ao placebo foi de 53%. A superioridade da orfenadrina em relação ao placebo foi discreta.

Considerações finais

As combinações em doses fixas, no geral, devem ser usadas apenas se cada componente for necessário para o efeito desejado e se os potenciais benefícios clínicos superarem os riscos adicionados de efeitos adversos pelo uso de dois ou mais fármacos. Diversas formulações que contêm analgésicos e adjuvantes de forma combinada têm evidente relação benefício-dano desfavorável, comumente, em combinações injustificadas, com componentes ineficazes, perigosos, ou em dosagens subterapêuticas.

Muitos dos relaxantes musculares, por exemplo, são pouco tolerados pelos idosos, em razão dos efeitos anticolinérgicos, sedação e risco de quedas, e possíveis fraturas. Além disso, o carisoprodol e a orfenadrina estão associados a mais efeitos adversos, como sedação, sonolência, tontura, cefaleia, visão turva, náusea e vômito. A cafeína pode causar irritação gastrointestinal, insônia, agitação, nervosismo ou inquietação, e doses subterapêuticas são

Geralmente, a dose de orfenadrina utilizada para o tratamento de distúrbios musculoesqueléticos em adultos é de 100 mg, duas vezes ao dia, por via oral. No entanto, diversas formulações isentas de prescrição comercializadas no Brasil têm dosagens de 35 mg de orfenadrina, menores do que a dose indicada para o tratamento de distúrbios musculoesqueléticos^{3,13}.

A falta de evidência de alta qualidade é uma das principais limitações da literatura sobre relaxantes musculares utilizados em combinação com analgésicos para o tratamento de condições musculoesqueléticas. Muitos ensaios clínicos utilizam métodos não validados para avaliar importantes desfechos clínicos, como espasticidade, dor ou força muscular²⁰.

frequentemente utilizadas em combinação com analgésicos isentos de prescrição.

Embora estudos demonstrem benefícios de algumas combinações de analgésicos e cafeína, carisoprodol ou orfenadrina, *versus* placebo, para o alívio da dor, a literatura ainda é limitada e faltam evidências de alta qualidade e estudos bem delineados comparando tais combinações aos analgésicos isolados. É importante considerar se o paciente necessita da associação de analgésico + adjuvante, ou se somente o analgésico seria suficiente.

Em vista disso, é essencial que a seleção do medicamento seja baseada, a despeito da efetividade para aquela indicação, no perfil de efeitos adversos, preferência do paciente, potencial de abuso, potencial de interação com outros medicamentos, custo e outras características individuais dos fármacos, sempre considerando as evidências existentes.

Referências

1. Wannmacher L, Hoefler R. Combinações em doses fixas: comentários farmacológicos, clínicos e comerciais. Brasília: Uso racional de medicamentos: temas selecionados. 2007;4(7). [acesso em 2 fev 2021]. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/>
2. Fuchs FN, Wannmacher L. Farmacologia Clínica. Fundamentos da Terapêutica Racional. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017.
3. IBM Micromedex® [internet]. Greenwood Village: IBM Watson Health [acesso em 2 mar 2021]. Disponível em: <https://www.micromedexsolutions.com/>
4. Derry S, Wien PJ, Moore RA. Single dose oral ibuprofen plus caffeine for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(7):CD011509.
5. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Caffeine as an analgesic adjuvant for acute pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(12).
6. Zhang WY. A benefit-risk assessment of caffeine as an analgesic adjuvant. *Drug Safety.* 2001;24(15):1127-42.
7. Cascaes LHFS, Oliveira JC. Evidências sobre relaxantes musculares de uso ambulatorial: Uma revisão da literatura. *Rev Bras Med Fam Comunidade.* 2017;12(39):1-14.
8. Jackson MD, Ryan DM. Drugs of Importance in Rehabilitation. In: DeLisa JA, editor. *Rehabilitation Medicine: Principles and Practice.* 2.ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company;1993.
9. Associação da Indústria Farmacêutica de pesquisa [internet]. Guia 2020 Interfarma [acesso em 20 mar 2021]. Disponível em: <https://www.interfarma.org.br>
10. Cascaes LHFS, Oliveira JC. Evidências sobre relaxantes musculares de uso ambulatorial: Uma revisão da literatura. *Rev Bras Med Fam Comunidade.* 2017;12(39):1-14. [http://dx.doi.org/10.5712/rbmf12\(39\)1500](http://dx.doi.org/10.5712/rbmf12(39)1500)
11. Boothby LA, Doering PL, Hatton RC. Carisoprodol: a marginally effective skeletal muscle relaxant with serious abuse potential. *Hosp Pharm.* 2003;38(4):337-45.
12. Van Tulder MW, Touray T, Furlan AD, Solway S, Bouter LM. Muscle relaxants for non-specific low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD004252.
13. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) [internet]. [acesso em 14 mar 2021]. Disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br>
14. U.S. Department of Health and Human Services. Pain Management Best Practices Inter-Agency Task Force Report: Updates, Gaps, Inconsistencies, and Recommendations. 2019. [acesso em 15 fev 2021] Disponível em: <https://www.hhs.gov/>
15. See S, Ginzburg R. Choosing a skeletal muscle relaxant. *Am Fam Physician.* 2008;78(3):365-70.
16. Rached RDV, Rosa CDP, Alfieri FM, Amaro SMC, Nogueira B, Dotta L et al. Chronic nonspecific low back pain: rehabilitation. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2013;59(6):536-53.
17. Waldman HJ. Centrally acting skeletal muscle relaxants and associated drugs. *J Pain Symptom Manage.* 1994;9(7):434-41.
18. Hoivik HO, Moe N. Effect of a combination of orphenadrine/paracetamol tablets (Norgesic) on myalgia: a double-blind comparison with placebo in general practice. *Curr Med Res Opin.* 1983;8:531-35.
19. Valtonen EJ. A controlled clinical trial of chlormezanone, orphenadrine, orphenadrine/paracetamol and placebo in the treatment of painful skeletal muscle spasms. *Ann Clin Res.* 1975;7(2):85-8.
20. Chou R, Peterson K, Helfand M. Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review. *J Pain Symptom Manage.* 2004;28(2):140-75.
21. Wong A, Sibbald A, Ferrero F, Plager M, Santolaya ME, Escobar AM, et al. Fever Pediatric Study Group. Antipyretic effects of dipyron versus ibuprofen versus acetaminophen in children: results of a multinational, randomized, modified double-blind study. *Clin Pediatr (Phila).* 2001;40(6):313-24.