

Efeito analgésico do piroxicam para tratamento de dor aguda induzida*

Analgesic effect of piroxicam for treatment of induced acute pain

Hugo Campos Oliveira Santos¹, Kelly Cristina Borges Tacon², Luiz Carlos da Cunha³, Eduardo Camelo Castro⁴, Waldemar Naves do Amaral⁵

*Recebido da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás. Goiânia, GO.

• Este artigo é parte da Especialização de Hugo Campos Oliveira Santos da Universidade Federal de Goiás (UFG).

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A dor e a inflamação representam processos fisiopatológicos fundamentais para eliminar os estímulos lesivos ao organismo vivo. O objetivo deste estudo foi comparar a eficácia do produto de referência Feldene® com um produto similar (FLX), no tratamento de dor sensorial aguda induzida em camundongos.

MÉTODO: Ensaio pré-clínico com 18 camundongos albinos fêmeas (*Mus musculus*), variedade (*Swiss-Webster*), jovens e sadios, divididos em 3 grupos de 6 animais cada, para avaliação do efeito analgésico do piroxicam, comparativo entre os produtos de referência e similar. O tratamento constituiu-se de 1 mg/kg para os grupos A: piroxicam referência, B: controle (placebo-veículo) e C: piroxicam similar (FLX). Após 1h da administração dos tratamentos, administrou-se ácido acético a 0,6% (0,1 mL/10g) por

via intraperitoneal e realizada a contagem das contorções abdominais durante 30 minutos. Os dados obtidos foram descritos em médias e desvios-padrões das médias.

RESULTADOS: Observou-se diferença significativa no número de contorções para o produto referência $15,50 \pm 3,50$, produto similar $26,67 \pm 7,87$, quando comparado ao placebo $146,83 \pm 8,82$. Também foi observada a redução do número de contorções quando comparado o medicamento de referência (90%) com o produto similar (82%). Considerou-se significativo quando $p < 0,05$ (teste de Tukey).

CONCLUSÃO: Conforme esperado, o piroxicam demonstrou ser eficaz para o controle das contorções abdominais. O produto referência apresentou melhores resultados visto que obteve menor número de contorções e sua média foi considerável em relação ao produto similar.

Descritores: Analgésico, Dor abdominal, Piroxicam.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Pain and inflammation represent fundamental pathophysiological processes to eliminate the injurious stimuli to the living organism. The aim of this study was to compare the effectiveness of the reference product Feldene®, (FLX) with a similar product for the treatment of acute sensory pain induced in mice.

METHOD: Pre-clinical testing with 18 female albino mice (*Mus musculus*) Swiss-Webster variety, young and healthy, were divided into 3 groups of 6 animals each, to evaluate the analgesic effect of piroxicam, comparing the reference products and similar. The treatment consisted of 1mg/kg for groups A: piroxicam reference, B: control (placebo-vehicle) and C: similar to piroxicam (FLX). After 1h of treatment administration, was given 0.6% acetic acid (0.1 mL/10g) by i.p. and the counting of contortions for 30 minutes. Data were expressed as means and standard deviations of means.

RESULTS: There was a significant difference in the number of contortions to the reference product 15.50 ± 3.50 , 26.67 ± 7.87 similar products, compared to 146.83 ± 8.82 placebo. We noted the reduction in the number of contortions when compared to the reference product (90%) with similar product (82%). We considered $p < 0.05$ significant difference (Tukey test).

CONCLUSION: As expected, the piroxicam proved effective to control the writhing. The reference product showed the best results obtained since a smaller number of contortions and its average was considerable when compared to the like product.

Keywords: Abdominal pain, Analgesics, Piroxicam.

1. Farmacêutico; Especialista em Controle de Qualidade de Medicamento da Universidade Federal de Goiás (UFG); Mestre em Ciências Farmacêuticas (UFG); Doutorando em Ciências da Saúde (UFG). Goiânia, GO, Brasil

2. Fisioterapeuta; Especialista em Fisioterapia Cardiorrespiratória da Universidade Estadual de Goiás (UEG); Mestre em Ciências da Saúde (UFG); Doutoranda em Ciências da Saúde (UFG). Goiânia, GO, Brasil

3. Farmacêutico; Mestre em Fármacos e Medicamentos Químicos e Biologia da Universidade de São Paulo (USP), Doutorado em Fármacos e Medicamentos (USP). Professor da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás (UFG). Goiânia, GO, Brasil

4. Médico com Residência em Ginecologia e Especialização em Reprodução Humana (Santa Casa de São Paulo). Professor de Saúde da Mulher do Curso de Medicina (PCU). Professor do Curso de Pós-Graduação em Reprodução Humana da Pontifícia Universidade Católica (PUC). Goiânia, GO, Brasil

5. Médico e Professor da Universidade Federal de Goiás (1985); Especialista em Obstetrícia e Ginecologia pelo Instituto Nacional de Assistência Médica da Previdência Social (1988), Mestre em Doenças Infecciosas e Parasitárias pelo Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (2003); Doutor em Doenças Infecciosas e Parasitárias pelo Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (2006). Goiânia, GO, Brasil

Apresentado em 10 de novembro de 2010

Aceito para publicação em 23 de março de 2011

Fontes de fomento: nenhuma

Endereço para correspondência

Hugo Campos Oliveira Santos

Rua 208 A, 115/102 B – Vila Nova

74635-050 Goiânia, GO.

Fone: (62) 8235-2531

E-mail: hugosantosfarma@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

INTRODUÇÃO

A dor sensorial e a inflamação representam processos fisiopatológicos desencadeados pelos estímulos lesivos de substâncias endógenas ativadas no decorrer do processo, como aminas vasoativas (histamina), eicosanoides (metabólitos do ácido araquidônico, prostaglandinas e leucotrienos), fator ativador de plaquetas (PAF), citocinas e outros¹.

O uso de fármacos analgésicos e anti-inflamatórios apresentou um notável aumento no uso clínico para tratamento da dor nos últimos 15 anos. Este aumento pode ser atribuído à facilidade e confiabilidade dos modernos testes “*in vitro*” e “*in vivo*” para a detecção da ação farmacológica desejada². Esses fármacos vêm sendo cada vez mais motivos de numerosas pesquisas e estudos realizados mundialmente, sobretudo com relação ao controle de qualidade³.

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINES) são utilizados sob diversas formulações e estão entre os mais prescritos do mundo. Cerca de 40 mil toneladas de aspirina são consumidas indiscriminadamente juntamente com dezenas de outros AINES disponíveis no mercado mundial. O piroxicam, classificado como AINES derivado do *oxicam*, possui atividade anti-inflamatória, analgésica, antipirética e age inibindo as enzimas ciclo-oxigenases COX-1 e COX-2, de forma não seletiva⁴.

O piroxicam é prescrito no tratamento de várias doenças ginecológicas, tais como dismenorrea primária, endometriose, cisto hemorrágico, dor pós-operatória e não ginecológicas como a artrite reumatoide, osteoartrite, distúrbios musculoesqueléticos e gota⁴. Em Ginecologia os analgésicos e anti-inflamatórios são utilizados para o alívio da dor. Acredita-se que a causa primária da dismenorrea primária seja a produção uterina excessiva de prostaglandinas, primariamente derivadas da atividade da enzima ciclo-oxigenase-2, bem como do desequilíbrio entre a quantidade de prostanoídes e, provavelmente, eicosanoides produzidos no endométrio durante a menstruação⁵. Já a endometriose por induzir uma reação inflamatória tem-se utilizado os AINES exclusivamente para o alívio da dor⁶.

As indústrias farmacêuticas estabelecidas em território brasileiro devem cumprir com o estabelecido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA na RDC nº 210)⁷, que determina as boas práticas de fabricação para produção de medicamentos genéricos, similares e de referência. A Lei 9.787 estabelece que do medicamento genérico espera-se que seja capaz de ser intercambiável com o medicamento de referência, designado pela Denominação Comum Brasileira ou na ausência desta, pela Denominação Comum Internacional¹¹. Para tanto, realizam-se testes de equivalência farmacêutica, biodisponibilidade e bioequivalência^{7,8}.

O medicamento de referência é o produto inovador registrado, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente. Já o medicamento similar é aquele que contém o mesmo princípio ativo, na mesma dose, forma farmacêutica, via de administração e posologia do medicamento de referência registrado na ANVISA, devendo ser identificado por nome comercial⁹.

O medicamento de referência é aquele cuja biodisponibilidade é determinada durante o desenvolvimento do produto, tendo sua eficácia e segurança comprovadas por meio de ensaios clínicos, antes da obtenção do registro para comercialização. A empresa

fabricante desenvolveu a formulação e a forma farmacêutica adequadas à via de administração e o objetivo terapêutico do medicamento, validando os processos de fabricação, bem como as especificações¹⁰.

O objetivo deste estudo foi comparar, na forma de protocolo experimental pré-clínico, a eficácia do produto referência Feldene® com um produto similar FLX, no tratamento de dor sensorial aguda induzida em camundongos.

MÉTODO

Após aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos e Animais da Universidade Federal de Goiás (UFG) (nº 30/2009), realizou-se este estudo prospectivo, pré-clínico, experimental, no Laboratório de Toxicologia da Faculdade de Farmácia da UFG de acordo com as orientações do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), além de observar as exigências dispostas na Lei nº 11794/2008 (Lei Arouca)¹¹.

Foram utilizados camundongos fêmeas (*Mus musculus*), albinos, variedade *Swiss-Webster*, adultos, com idade de 2 a 3 meses, peso médio de 39,42 g, provenientes do Biotério Central da UFG.

Os animais foram acondicionados em gaiolas plásticas, subdivididos em 3 grupos com 6 animais/gaiola (Grupos A, B e C), em estantes ventiladas, temperatura controlada (24±2° C), em ciclo claro/escuro de 12h e tratados com água filtrada e ração *ad libitum*.

Equipamentos e reagentes

Gaiolas de plástico, 18 seringas 1 mL, 18 agulhas para insulina, 3 cânulas para gavagem, cronômetro, calculadora *Kenko*, balança semi-analítica (GEHAKA), 250 mL de solução fisiológica a 0,9%, ácido acético a 0,6% diluído em solução salina (0,1 mL/10 g), balão volumétrico de 100 mL, béquer de 5, 10 e 50 mL, pipeta volumétrica de 1 mL, peras, espátulas inoxidáveis, vidro de relógio pequeno, bastão de vidro, canetas e pincel, aquário, pasta de anotações, luvas, jaleco, funil de contenção, touca e máscara.

Produto similar: obtido do mercado formal, de laboratório tradicional fabricante de genéricos e similares, denominado FLX, cujo princípio ativo era piroxicam na apresentação de caixa com 15 cápsulas contendo 20 mg de piroxicam cada. Excipientes: lactose, amido de milho, celulose microcristalina (Lote 204-04008F).

Produto referência: contém o mesmo princípio ativo, com apresentação em caixa com 15 cápsulas contendo 20 mg de piroxicam cada e os seguintes excipientes: amido de milho, cápsula de gelatina dura, lactose, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio (Lote 205-1760F).

O **Grupo A** foi tratado com produto referência (dose 1 mg/kg), pesou-se em vidro de relógio 40 mg de piroxicam diluído em 100 mL de solução fisiológica a 0,9% (SF) e administrou-se 0,1 mL (dose 0,04 mg de piroxicam) por animal através de gavagem.

O **Grupo B** foi tratado com solução fisiológica a 0,9%, 0,1 mL para cada animal, por gavagem, e funcionou com grupo controle negativo (placebo).

O **Grupo C** foi tratado com o produto similar FLX, (dose de 1 mg/kg), assim preparado: pesou-se em vidro de relógio 40 mg de piroxicam diluído em 100 mL de solução fisiológica a 0,9% (SF) e administrou-se 0,1 mL (dose 0,04 mg de piroxicam) por animal através de gavagem.

Teste de contorção induzida por ácido acético (*Writhing Test*)

Após 1h dos tratamentos injetou-se ácido acético a 0,6% diluído em solução fisiológica a 0,9 % (0,1 mL/10g) em todos os animais por via intraperitoneal utilizando seringa e agulha. Este procedimento induz a dor aguda de mediação periférica causada por reação exsudativa inflamatória peritoneal de origem química. Após 5 min iniciou-se a contagem das contorções abdominais para cada animal, durante 30 min, relacionando graficamente as médias $\pm$ desvios-padrões das contorções acumuladas em função do tempo¹¹.

Resposta analgésica

As contorções, induzidas pelo ácido acético a 0,6% i.p., consistiram na contração da musculatura abdominal juntamente com a extensão das patas dos animais pré-tratados por via oral, 1h antes, com piroxicam similar, referência e com placebo. Após a injeção, os animais foram colocados sob funis de vidro (invertidos) individuais e o número de contorções abdominais foi contado durante 30 minutos.

Análise estatística

Os dados foram tabulados através do programa *Microsoft Office Excel*, descritos em médias $\pm$ desvios-padrões. Posteriormente foi utilizado o programa *Graph Pad Instat 3.0* para análise estatística. As análises foram submetidas à Análise de Variância (ANOVA), posteriormente foi sugerido o teste de Tukey para análise comparativa entre as variáveis considerando significativo quando $p < 0,05$.

RESULTADOS

O tempo das contorções de cada camundongo tratado com 1 mg/kg via oral (gavagem) pelo medicamento referência e similar foi registrado em minutos, após 30 min da injeção intraperitoneal de ácido acético a 0,6%, através da extensão da pata seguida de contorção de dor induzida. Os resultados obtidos por camundongo para cada grupo estão demonstrados na tabela 1.

Tabela 1 – Contorções abdominais em camundongos nos Grupos A (referência), B (controle) e C (similar FLX) em relação à inibição álgica (provocada por ácido acético a 0,6% i.p.)

Tratamento	Contorções/min (C) Aminais (camundongos)						
	C1	C2	C3	C4	C5	C6	Média $\pm$ DP
Grupo A	11	20	16	14	19	13	15,50 $\pm$ 3,50
Grupo B	139	160	143	153	137	149	146,83 $\pm$ 8,82
Grupo C	18	23	20	27	35	37	26,67 $\pm$ 7,87

DP = desvio-padrão da média.

Quando se avaliou o efeito analgésico causado pela administração oral do piroxicam do produto referência (Feldene) e do produto similar (FLX), comparados ao placebo (solução fisiológica a 0,9%) observou-se diferença estatisticamente significativa nos grupos tratados em relação ao placebo nas contorções abdominais induzidas (ANOVA), teste de Tukey ($p < 0,05$), conforme o gráfico 1.

Observou-se também diferença significativa quando se avaliaram as contorções abdominais entre os grupos tratados referência (Feldene) e similar (FLX), (ANOVA), teste de Tukey ($p < 0,001$), conforme o gráfico 2.

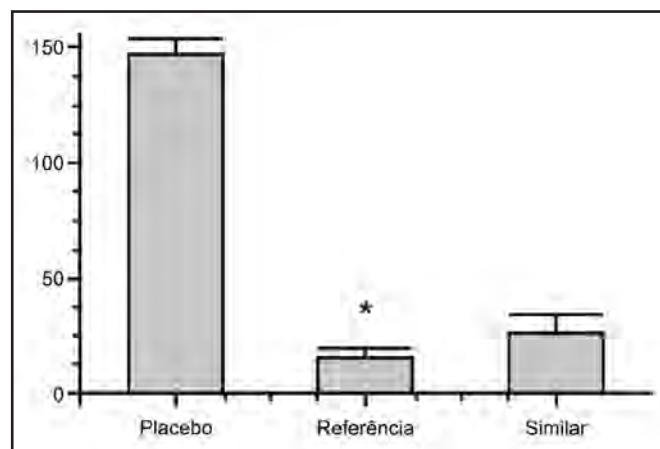


Gráfico 1 - Efeito analgésico causado pela administração oral do piroxicam do produto referência (Feldene) e do produto similar (FLX), comparados ao placebo (solução fisiológica a 0,9%) sobre as contorções abdominais induzidas (ANOVA, teste de Tukey $p < 0,05^*$).

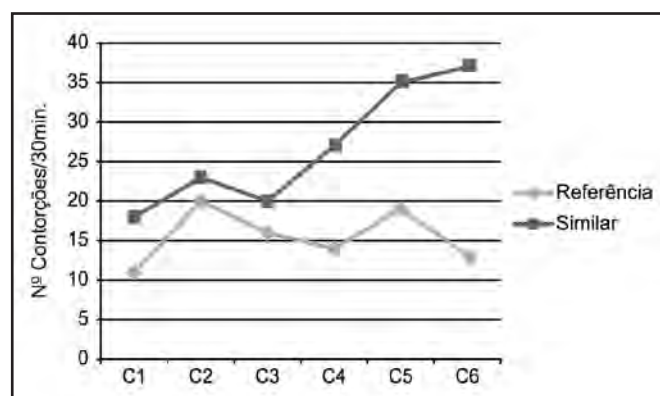


Gráfico 2 – Efeito inibitório de contorções abdominais induzidas por dor inflamatória aguda, dos medicamentos Feldene (referência) e do produto similar (FLX) (ANOVA).

Teste de Tukey ($p < 0,001$).

C = contorção

DISCUSSÃO

Fármacos com o mesmo princípio ativo têm ações muitas vezes diferenciadas relacionadas à extensão e/ou à sua velocidade de absorção, muitas vezes relacionadas aos seus excipientes. A avaliação da dor é considerada um parâmetro importante durante a utilização de medicamentos de mesmo princípio ativo. Para determinar se o FLX pode ser genérico do Feldene® devem-se realizar testes de dissolução, biodisponibilidade e bioequivalência^{7,8}, confirmando assim, a intercambiabilidade dos produtos no mercado. Desta forma, os pacientes poderiam escolher e comprar o produto com preço mais acessível e com a mesma qualidade e segurança.

O presente estudo se propôs a comparação entre medicamentos, utilizando testes farmacológicos. Analisou-se o efeito analgésico de dois medicamentos produzidos por indústrias diferentes, mas com a mesma forma farmacêutica e mesmo fármaco. Os resultados demonstraram pontos em comum entre os dois produtos testados, o que expressa a similaridade no efeito analgésico e na

redução das contorções abdominais causadas por ácido acético nos camundongos.

Os dois produtos proporcionaram elevada redução das contorções abdominais (Feldene® 90% e FLX 82%) quando comparados com o grupo de animais tratados somente com solução fisiológica. Adicionalmente, quando comparados os dois grupos tratados observou-se diferença estatística ($p < 0,001$) do grupo tratado com fármaco de referência em relação ao similar na avaliação das contorções abdominais dos camundongos.

Os AINES são os fármacos de segunda escolha na abordagem clínica. Sua utilização é limitada pelos efeitos colaterais, sensibilidade ao fármaco ou contraindicações, que são basicamente relacionadas aos efeitos gastrintestinais¹².

A utilização de piroxicam foi demonstrada em alguns estudos, conforme também publicado por Saltveit¹³, em estudo duplamente encoberto e controlado, também demonstrou eficácia e baixa incidência de efeitos colaterais. Também foi utilizado o piroxicam na apresentação sublingual onde demonstrou uma resposta efetiva e com rápido início de ação no alívio da dor¹⁴.

O piroxicam atua inibindo a atividade das enzimas ciclo-oxigenases 1 e 2, que catalisam a biossíntese das prostaglandinas e tromboxanos a partir do ácido araquidônico. Os AINES são a primeira linha no manuseio da dismenorreia primária¹⁵. Agem pela redução da atividade da via da ciclo-oxigenase, inibindo a síntese de prostaglandinas^{16,17,19}.

Diversos medicamentos têm sido utilizados no controle da dor provocada pela dismenorreia primária²⁰, com resultados satisfatórios, onde se podem destacar o piroxicam. Estudos evidenciam a eficácia dos inibidores não seletivos das ciclo-oxigenases, como ibuprofeno, naproxeno sódico, cetoprofeno, piroxicam e até mesmo de pílulas contraceptivas (estrógeno-progesterona)^{21,22}.

Testes farmacológicos simples, como este de contorção abdominal em camundongos, para triagem de efeitos analgésicos, podem ser úteis na diferenciação de eficiência entre duas formulações distintas e, oportunamente, poderão ser utilizados como estudo prévio de equivalência de formulações medicamentosas.

CONCLUSÃO

Constatou-se que o fármaco piroxicam teve um efeito positivo na redução do número de contorções abdominais nos grupos dos animais tratados tanto referência (feldene) quanto similar (FLX), quando comparados ao grupo placebo. Evidenciou-se ainda um efeito significativo na redução das contorções abdominais quando se utilizou o produto referência em relação ao similar.

REFERÊNCIAS

1. Lapa AJ. Sociedade Brasileira de Farmacologia e Terapêutica Experimental: Métodos de Avaliação da Atividade Farmacológica de Plantas Medicinais, Bahia. SBPC 2001. p. 20-35.
2. Kalant H, Roschlau WHE. Princípios de farmacologia médica, 5ª ed. São Paulo: Atheneu; 1998. p. 40-56.
3. Parisotto G, De Souza JS, Ferrão MF, et al. Análise exploratória aplicada no estudo de medicamentos contendo piroxicam. Rev Bras Ciênc Farm 2005; 41(4):499-505.
4. Burke A, Smyth E, Fitzgerald DGA. Analgesic-antipyretic agents; pharmacotherapy of gout. In: Brunton LL, (Coordenadores), Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York: McGraw Hill; 2006. p. 671-715.
5. Bianchi M, Panerai AE. Effect of lornoxicam, piroxicam, and meloxicam in a model of thermal hindpaw hyperalgesia induced by formalin injection in rat tail. Pharmacol Res 2002;45(1):101-15.
6. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis Hum Reprod 2005;20(10):2698-704.
7. BRASIL. Presidência da República, Casa Civil, Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei Nº 11794, de 8 de outubro de 2008.
8. The United States Pharmacopeia. 24th ed. Rockville: United States pharmacopeial convention. 2000. p. 2569.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Lei nº. 9787 Dispõem sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Diário Oficial [da] União, Poder Executivo, Brasília, DF. 1999.
10. Storpirtis S, Oliveira PG, Rodrigues D, et al. Considerações biofarmacotécnicas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução e a absorção de fármacos. Rev Bras Cien Farm 1999;35(1):1-16.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC nº. 210 de 04 de agosto de 2003.
12. Venkat K, Brown MD, Barkin R. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroduodenal injury. Am J Ther 1998;54(2):263-72.
13. Saltveit T. Piroxicam in primary dysmenorrhea. Acta Obstet Gynecol Scand 1985;64(8):635-7.
14. Ragni N, Ciccarelli A. Primary dysmenorrhea treated with sublingual piroxicam. Minerva Ginecol 1993;45(7-8):365-75.
15. Doty E, Attaran M. Managing primary dysmenorrhea. J Pediatr Adolesc Gynecol 2006; 19(5):341-4.
16. Bagnoli VR, Arie WMY, Fonseca AM, et al. Dismenorréia primária: estudo para avaliação diagnóstica, eficácia e tolerabilidade do aceclofenaco. Rev Bras Med 1999;56(9):926-30.
17. Bravo RS. Ensaio clínico do meloxicam na dismenorréia primária em mulheres brasileiras. Rev Bras Med 2002;59(7):521-8.
18. Korolkovas, A. Dicionário terapêutico. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002. p. 211-2.
19. Alcalá FOM, Aldrete VEJA, Cortes RJR, et al. Eficácia e segurança do uso do inibidor seletivo da COX-2 versus antiinflamatório não esteróide clássico no tratamento sintomático da dismenorréia primária. Rev Bras Med 2003;60(11):882-7.
20. Dawood MY. Primary dysmenorrhea: advances in pathogenesis and management. Obstet Gynecol 2006;108(2):428-41.
21. Zhang WY, Li Wan Po A. Efficacy of minor analgesics in primary dysmenorrhoea: a systematic review. Br J Obstet Gynaecol 1998;105(7):780-9.
22. Daniels SE, Talwalker S, Torri S, et al. Valdecocix, a cyclooxygenase-2-specific inhibitor, is effective in treating primary dysmenorrhea. Obstet Gynecol 2002;100(2):350-8.