

ESTUDO COMPARATIVO DA CONDUTA TERAPÊUTICA NO USO DO MELOXICAM DE FARMÁCIA MAGISTRAL

LESSANDRO FRANCISCO RIBEIRO
THAÍS COBRA BIANCO

Farmacêuticos, especialistas em Farmácia Magistral, Universidade Federal de Alfenas, UNIFAL, Alfenas, MG.

Autor responsável: T.C. Bianco. E-mail: thaiscobrabianco@hotmail.com

INTRODUÇÃO

As dores crônicas afetam largamente a população mundial. Na Europa, um em cada cinco adultos é afetado por algum tipo de dor e/ou inflamação (BREIVIK *et al.*, 2006), limitando suas funções, tornando um enorme problema para a saúde. Osteoartrite, artrite reumatóide e dores nas costas entre outros, têm um impacto altamente negativo na qualidade de vida das pessoas na comunidade (SPRANGERS *et al.*, 2000).

Conhecidos pela humanidade há cerca de 100 anos, os compostos antiinflamatórios não esteroidais (AINES) são importantes instrumentos no tratamento da dor (KUMMER & COELHO, 2002). Os AINES são fármacos analgésicos e antiinflamatórios eficazes, que formam o principal grupo farmacológico para o tratamento de vários tipos de dor, mas têm um número conhecido de efeitos adversos. Aos AINES estão associados danos gastrintestinais (ALLISON *et al.*, 1992; HERNÁNDEZ-DIAS *et al.*, 2000), dano renal agudo (HENRY *et al.*, 1997; GRIFFIN *et al.*, 2000) e insuficiência cardíaca congestiva (PAGE & HENRY, 2000; GARCIA RODRIGUEZ & HERNÁNDEZ-DIAS, 2003).

Embora o uso dos AINES esteja associado a uma série de efeitos colaterais muitos pacientes ainda necessitam da terapia prolongada com estes medicamentos para uma analgesia efetiva (KASMAN & BADLEY, 2003).

A maioria dos AINES age inibindo, de maneira inespecífica a ciclooxigenase (COX). A COX é uma enzima necessária para a conversão do ácido araquidônico (um ácido graxo que apresenta um papel regulador chave na fisiologia celular) em prostaglandinas, que possuem uma variedade clínica de atuação como: papel central na inflamação, coagulação sanguínea, ovulação, metabolismo ósseo, crescimento e desenvolvimento neuronal, cicatri-

zação de feridas, função renal, tônus vascular e respostas imunes. Por conta deste amplo papel das prostaglandinas na fisiologia humana, não é surpreendente a possibilidade de vários efeitos colaterais mediante o uso de AINES (KUMMER & COELHO, 2002).

Existem duas isoformas de COX bem conhecidas: COX-1 e COX-2 (JONES, 2001). A COX-1, ou constitutiva, ocorre na maioria das células e é expressa fisiologicamente; as prostaglandinas derivadas destas suprem a integridade hemostática, participam da citoproteção da mucosa gástrica, homeostasia renal e plaquetária.

A COX-2, ou indutiva, é expressa em maior quantidade mediante presença de citocinas, fatores de crescimento e estimulantes tumorais; as prostaglandinas derivadas destas contribuem predominantemente para a inflamação (TOPPER *et al.*, 1996; FITZGERALD & PATRONO, 2001; HARRIS & BREYER, 2001). Entretanto, a COX-2 também é expressa constitutivamente em tecidos como o sistema nervoso central e rins. Uma terceira isoforma de COX, a COX-3 foi recentemente descoberta, expressa no córtex cerebral e coração, a qual, ao contrário da COX-1 e COX-2, não produziria prostanóides pró-inflamatórios, mas sim substâncias antiinflamatórias (CHANDRASEKHARAN *et al.*, 2002; WILLOUGHBY *et al.*, 2000).

No início da década de 90 foram introduzidos os inibidores seletivos de COX-2, que causam menos efeitos adversos sobre o trato gastrintestinal (PÉREZ *et al.*, 2002). A introdução desta nova classe de medicamentos resultou em um rápido aumento no número de pessoas expostas aos antiinflamatórios. Muitas pessoas que não podiam fazer uso dos AINES, agora estão usando os inibidores da COX-2 (MANDANI *et al.*, 2002; MUHAMMAD *et al.*, 2006).

Os inibidores de COX-2 se classificam em seletivos e específicos. Dentro do primeiro grupo se incluem aque-

les “preferencialmente” seletivos para COX-2. Os primeiros disponíveis no mercado foram Nimesulide e o Meloxicam, inibidores significativamente melhores de COX-2 que de COX-1 (PÉREZ *et al.*, 2002).

O Meloxicam é um moderno derivado enolcarboxâmido relacionado com os oxicanos (piroxicam, tenoxicam, sudoxicam) que desenvolve uma potente atividade inibitória seletiva sobre a COX-2, tanto *in vitro* como *in vivo*, na cascata biossintética das prostaglandinas. Estima-se que tem uma seletividade entre 3 e 77 vezes maior para COX-2. Esta seletividade, entretanto, diminui ao aumentar a dose do fármaco (PÉREZ *et al.*, 2002). Este bloqueio seletivo sobre a COX-2 lhe confere duplo benefício terapêutico ao conseguir, por um lado, uma notável atividade antiinflamatória-analgésica nos pacientes reumáticos (artrite reumatóide, osteoartrite, osteoartrose) e, por outro, uma excelente tolerância com mínimos efeitos gastrolesivos ou ulcerogênicos.

Nesse sentido, os estudos clínicos têm demonstrado que os pacientes tratados com Meloxicam experimentam menos efeitos adversos gastrintestinais que aqueles tratados com outros agentes antiinflamatórios não-esteroidais não seletivos. Este derivado oxicano possui uma boa absorção digestiva e uma ótima biodisponibilidade (89%), após uma única dose oral. As características farmacotécnicas mais destacadas são: sua prolongada absorção suas concentrações séricas sustentadas e sua longa meia-vida de eliminação (20 horas), permitindo sua administração em dose única diária.

Após a absorção digestiva, difunde-se facilmente até o sangue e tecidos inflamados, possui elevada ligação às proteínas plasmáticas (99%) e seus metabólitos são excretados em igual proporção tanto na urina quanto nas fezes. A farmacocinética não é afetada por insuficiência hepática ou renal leve ou moderada e os parâmetros farmacocinéticos são lineares para limites de doses entre 7,5 e 30 mg. (P. R. VADE-MÉCUM, 2005/2006).

Teoricamente, a inibição seletiva da COX-2 seria capaz de suprir o efeito antiinflamatório sem alterar a citoproteção gástrica e a função plaquetária. Entretanto, apesar do Meloxicam ser um agente antiinflamatório não-esteroidal com favorável tolerância gastrintestinal (ENGELHARDT *et al.*, 1995b) e ser um inibidor significativamente melhor de COX-2 que de COX-1 (PÉREZ *et al.*, 2002).

A grande maioria das prescrições médicas de meloxicam, na cidade de Paraisópolis - MG são acompanhadas de bloqueadores de histamina (H2) como a ranitidina ou de inibidores da bomba de prótons como o omeprazol, que se mostraram eficazes na prevenção da úlcera gastrintestinal.

ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO-ESTEROIDAIS

A reação inflamatória é um procedimento normal inerente do organismo sadio, que visa expulsar agentes invasores ou perturbadores da homeostasia, a fim de resolver transtornos por eles causados. Entretanto, apesar de normalmente ser um processo benéfico, a resposta inflamatória pode tomar rumos incontroláveis, trazendo transtornos severos que podem culminar com a perda de função do órgão ou tecido afetado. Por esse motivo, em muitas das oportunidades inflamatórias, temos que lançar mão das drogas antiinflamatórias, que podem ser esteroidais (corticosteróides) ou não (RANG *et al.*, 2004).

Desde Hipócrates são conhecidas as propriedades antiinflamatórias do Álcool Salicílico extraído da casca do salgueiro. Posteriormente esse medicamento foi empregado como antifebril. A síntese laboratorial do Ácido Salicílico ocorreu em 1859 e seu efeito analgésico foi determinado por volta de 1876, sendo o produto amplamente empregado na reumatologia. Os efeitos gastrintestinais indesejáveis e o sabor amargo da substância levaram a pesquisa de novos produtos desse grupo.

O Ácido Acetil Salicílico (AAS) foi primeiramente sintetizado laboratorialmente em 1897, através da acetilação do ácido salicílico, recebendo o nome de Aspirina. Posteriormente foram demonstradas as qualidades analgésicas e antipiréticas da substância.

Após a segunda grande guerra foi sintetizada a Fenilbutazona, sendo posteriormente comercializada (1952) com o nome de Butazolidina, que possuía poderosos efeitos antiinflamatórios. A partir daí muitos outros medicamentos do Grupo dos AINES foram produzidos (BRODY *et al.*, 2006).

Portanto os AINES a muito são empregados preventiva ou terapêuticamente na clínica e cirurgia médica devido às suas propriedades antiinflamatórias, analgésicas e antipiréticas. Entretanto também possuem efeitos indesejáveis e seu emprego deve ser criterioso e racional, após a avaliação de suas propriedades farmacológicas, a fim de se aproveitar ao máximo os efeitos desejáveis e minimizar os efeitos indesejáveis.

Devido à alta incidência de efeitos colaterais relacionados aos antiinflamatórios não hormonais (AINES), a descoberta de duas isoformas da enzima ciclooxigenase, classificadas como: COX-1 ou constitutiva e COX-2 ou indutiva, formulou o paradigma que as propriedades antiinflamatórias dos AINES seriam mediadas através da inibição da enzima COX-2; já os efeitos colaterais, do bloqueio da COX-1.

Ciclooxigenase (COX)

Apesar da COX, ter sido identificada há mais de 20 anos (VANE, 1971), maior progresso no entendimento de suas funções tem acontecido na última década. O impulso nas pesquisas advém do fato dos AINES terem comprovada eficácia em diversas indicações terapêuticas, mas apresentarem importantes efeitos colaterais, principalmente gastrointestinais. O termo COX deve-se ao seu proposto mecanismo de ação consistir na formação de peróxidos bicíclicos (endoperóxidos) a partir da oxigenação de ácidos graxos polinsaturados (MARNETT *et al.*, 1999). Nos últimos anos, tem se tornado claro que existem duas isoformas homólogas da COX, sendo referidas como COX-1 e COX-2 (JONES, 2001). Em quase todos os tecidos normais foi detectada a presença estrutural da COX-1 (DUBOIS *et al.*, 1998) e baixos a indetectáveis níveis da COX-2 à qual pode ser expressa em maior quantidade mediante presença de citocinas, fatores de crescimento e estimulantes tumorais (FITZGERALD & PATRONO, 2001; HARRIS & BREYER, 2001), sugerindo sua relevância no câncer e em processos inflamatórios. Expressão aumentada de COX-2 também tem sido implicada na Doença de Alzheimer, além de outras condições neurológicas. Desta forma, à COX-1 foi dado o nome de constitutiva; à COX-2, indutiva. Embora aproximadamente 60% homólogas, com peso molecular cerca de 70kD e com similares mecanismos de metabolização do ácido araquidônico (SCHONBECK *et al.*, 1999), as isoformas COX-1 e 2 apresentam algumas diferenças como: a) seqüência genética diferente para cada isoforma; b) o sítio de ligação do agente inibidor na isoforma COX-2 é estruturalmente cerca de 25% maior que o da COX-1 (BROOKS *et al.*, 1999); c) A COX-1 é uma enzima presente na maioria dos tecidos.

Em menores quantidades, a COX-2 encontra-se em determinados tecidos como cérebro, intestinos, rins, testículos, glândula tireóide, pâncreas (BEEJAV & WOLFE, 1999); diante de quadro inflamatório, sua expressão é aumentada cerca de 20 vezes ou mais; d) Além do ácido araquidônico, a COX-2 também é capaz de agir no metabolismo de outras substâncias como: ácido linolênico e ácido linoléico (SCHONBECK *et al.*, 1999).

Em geral, os AINES inibem, de forma variável, ambas as isoformas COX em suas dosagens terapêuticas. Dois agentes que mostram algum grau de inibição "preferencial" COX-2 são o meloxicam e o nimesulide. (KUMMER *et al.*, 2002).

Meloxicam

O meloxicam é uma enolcarboxamina, relativamente insolúvel em pH baixo, demonstrando boa tolerabilidade

ao nível intestinal. Seu acesso intracelular efetivo à sua enzima alvo, COX-2, é assegurado por suas propriedades lipofílica e anfifílica.

Sua estrutura molecular é $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ e sua massa molecular é de 351,4.

Alterações mínimas na estrutura do meloxicam alteram sua afinidade pela COX-2. Portanto, mudando a substituição do metil da posição 5' para 4' no grupo tiazol, remove-se a inibição seletiva de COX-2 em relação à COX-1 (PAIRET *et al.*, 1995).

O meloxicam é anfifílico e menos solúvel em pH baixo que outros AINES. Como resultado, o meloxicam é absorvido ao longo de toda a extensão do trato GI, ao invés de ser absorvido principalmente no estômago e no trato GI superior, como ocorre com alguns AINES. Esse é outro fator que contribui para a melhor tolerabilidade local da mucosa gástrica.

O meloxicam é um novo antiinflamatório não-esteróide (AINE) que apresenta atividades antiinflamatória, analgésica e antipirética, semelhantes ou superiores às de outros AINES.

Seu melhor perfil farmacológico pode ser explicado pela inibição seletiva da forma induzível de COX-2. A seletividade do meloxicam pela COX-2 em relação à COX-1 (a forma constitutiva da COX) tem sido demonstrada através de vários métodos de pesquisa *in vitro*, incluindo células animais, enzimas recombinantes humanas e células humanas bem como *in vivo*, quando se estudou a inibição da síntese de prostaglandinas em tecidos normais (estômago e rim) e inflamados.

O meloxicam foi inicialmente caracterizado em modelos animais *in vitro* antes que se soubesse da existência da COX-2. Ele exibia melhor perfil farmacológico em comparação como os AINES clássicos. Contudo, não se dispunha de nenhuma base para explicar seu melhor perfil de segurança até a descoberta da COX-2. Sabe-se agora que o meloxicam inibe preferencialmente a COX-2, o que explica sua margem de segurança mais elevada em comparação com os outros AINES convencionais.

Foram igualmente desenvolvidos modelos clássicos para investigar os efeitos do meloxicam. Os resultados indicam que o meloxicam demonstra um efeito antiinflamatório mais prolongado e sustentável em relação a outros AINES. Isso pode ser devido, em parte, à meia-vida mais longa do meloxicam, segundo Bush *et al.* (1994).

Além disso, o meloxicam foi equipotente ao piroxicam, à indometacina e ao diclofenaco no controle de edema induzido por caulim (ENGELHARDT *et al.*, 1995b)

O efeito adverso limitante da dose mais freqüente de todos os AINES é a ulcerogenicidade gástrica. Portanto, é fundamental que se defina a diferença entre dose eficaz e

dose ulcerogênica do AINE, para que se possa determinar seu uso terapêutico.

Num estudo conduzido em ratos de ambos os sexos por Engelhardt *et al.* (1995b), o meloxicam, tal como outros AINES, produziu lesões gástricas de forma dose-dependente. Contudo o potencial ulcerogênico do meloxicam no estômago de rato foi inferior à do piroxicam.

Mais importante ainda é o fato de que foi feita também uma avaliação do índice terapêutico dos AINES testados, ou seja, uma determinação da relação risco/benefício da droga, calculada pela relação de DE_{50} ulcerogênico/ DI_{50} antiinflamatório, contra a reação secundária do rato com artrite adjuvante indicam que a ulcerogenicidade do meloxicam no estômago do rato é pequena quando medida em relação à eficácia antiinflamatória no rato com artrite adjuvante. Sob condições usuais de administração (dosa-gem única, oral e diária), o meloxicam tem mais do que três vezes a potência antiinflamatória do piroxicam, da indometacina e do diclofenaco, e cerca de 100 vezes a do naproxeno, no rato. Com base nesses valores, o alcance terapêutico do meloxicam é de 6-20 vezes maior do que o de todos os AINES testados (ENGELHARDT *et al.*, 1995b).

ESTUDOS CLÍNICOS

Estudos clínicos demonstram que os pacientes tratados com meloxicam sofrem menos eventos adversos gastrointestinais (GI) do que aqueles tratados com outros AINES. Essa vantagem resulta em melhor segurança e tolerabilidade para o paciente.

O discreto efeito do meloxicam sobre o trato GI pode ser atribuído à sua marcada seletividade pela COX-2, uma enzima reconhecida como alvo principal dos AINES. A inibição dessa enzima bloqueia a produção de prostaglandinas (PGs) que, apesar de potentes mediadores da inflamação, exercem também efeito protetor a órgãos importantes como estômago e rins.

É lógico concluir, portanto, que AINES com maior seletividade pela COX-2 possam apresentar menor dano às funções homeostáticas, tais como proteção da mucosa gástrica e ao tecido renal. Uma meta-análise dos estudos sobre segurança indica que o meloxicam, como inibidor seletivo para COX-2, tem significativamente menos efeitos gástricos que o piroxicam, o diclofenaco e o naproxeno (DISTEL *et al.*, 1996). O meloxicam demonstra com frequência a inibição seletiva da COX-2 numa grande variedade de sistemas de testes.

O perfil toxicológico comparativo do meloxicam e de outros AINES, conforme examinado por Lehman *et al.* (1996), sugere que ele pode ser usado seguramente no homem. O meloxicam causa menos danos gastrointestinais do que 20 mg de piroxicam em estudo duplo-cego,

controlado por placebo, com duração de 4 semanas em 51 voluntários sadios do sexo masculino (PATOIA *et al.*, 1996), sendo apropriado para administração diária única e a mudança de formulação não compromete a eficácia ou segurança, o que permite ao paciente mudar a formulação de acordo com sua conveniência.

FARMACOCINÉTICA

O meloxicam tem meia-vida de eliminação de aproximadamente 20 horas o que o torna ideal para a tomada diária única e sofre reabsorção gastrointestinal, o que possibilita a manutenção de concentrações medicamentosas eficazes no decorrer de todo o período de tratamento. É metabolizado em quatro metabólitos principais biologicamente inativos. Os metabólitos individuais são excretados em proporções iguais tanto na urina como nas fezes. É quase que completamente absorvido e sua ligação às proteínas plasmáticas é superior a 99%.

O meloxicam não interage com alimentos, antiácido, ácido acetilsalicílico, cimetidina, beta-acetildigoxina, metotrexato, warfarin ou furosemida. A farmacocinética do meloxicam não é afetada por insuficiência hepática ou disfunção renal leve ou moderada. A insuficiência renal em estágio final diminui as concentrações totais.

A absorção do meloxicam por vias intramusculares, oral e retal foi analisada por Türck *et al.* (1996a). O meloxicam é quase que totalmente absorvido após administração oral, com biodisponibilidade de 89% após dose única de 30 mg (TÜRCK *et al.*, 1996a).

A absorção é independente da dose ao longo da faixa de 7,5 a 30 mg, conduzindo a aumentos lineares de dose nas concentrações plasmáticas (TÜRCK *et al.*, 1996a). Isto possibilita fácil titulação de dose para pacientes que mudam para doses mais elevadas.

O meloxicam tem alta ligação com proteínas, sendo que mais de 99% se ligam à albumina (TÜRCK *et al.*, 1996b), de acordo com um volume restrito de distribuição (TÜRCK *et al.*, 1996a).

O volume de distribuição está ao redor de 10-15 litros (TÜRCK *et al.*, 1996a), o qual se equipara aproximadamente com o espaço extracelular, embora o meloxicam também tenha demonstrado penetrar noutros tecidos. Estudos conduzidos por Degner *et al.* (1994) demonstram que a concentração no líquido sinovial é aproximadamente a metade da plasmática (40-57%), com concentrações ligeiramente inferiores observadas nos tecidos adjacentes. Esses achados são limitantes aos resultados relatados para o piroxicam e o tenoxicam, com proporções plasmáticas de fluido sinovial de 0,6 e 0,43, respectivamente (DAY *et al.*, 1991; KUROWISK & DUNKY, 1988). Assim sendo, o me-

loxicam demonstra farmacocinética transsinovial em doses semelhantes às de outros AINES. Estudos em animais também demonstram o meloxicam altamente concentrado em tecidos inflamados (BUSH & ENGELHARDT, 1990). Como o tecido inflamado se caracteriza por extravasamento e provavelmente uma diminuição nos valores de pH, esses fatores podem criar condições apropriadas para “capturar” o meloxicam da circulação (TÜRCK *et al.*, 1996a).

O meloxicam é amplamente metabolizado com o aparecimento de apenas alguns traços (<1%) da droga-base na urina e nas fezes (SCHIMID *et al.*, 1995b). Quatro metabólitos principais foram identificados tanto no rato (SCHIMID *et al.*, 1995a) quanto no homem (SCHIMID *et al.*, 1995b). Esses metabólitos são formados pela oxidação do grupo metil da metade de tiazolil. Seguida de clivagem oxidativa do anel de benzotiazina. Os quatro metabólitos principais são biologicamente inativos (ENGELHARDT & TRUMMILTZ, 1990) e o metabolismo do meloxicam é amplamente mediado através do citocromo P450 2C, provavelmente isoenzima 2C9 (TÜRCK *et al.*, 1996a). O meloxicam tem meia-vida de eliminação relativamente curta em comparação com outros oxicans (por exemplo, piroxicam e tenoxicam). A $t_{1/2}$ de eliminação do meloxicam é de aproximadamente 20 h, em comparação com a do piroxicam que é de 53 h (HOBBS, 1986) e a do tenoxicam, 65-70 h (NILSEN, 1994). Isto possibilita a dosagem diária única eficaz sem a necessidade de formulações de liberação lenta, as quais podem ser influenciadas pela concomitante ingestão de alimento (TÜRCK *et al.*, 1995).

Os efeitos adversos dos AINES, especialmente os eventos gastrintestinais, são altamente preocupantes. Os AINES têm sido associados até agora à alta incidência de eventos adversos gastrintestinais e, devido a seu uso generalizado, isto se traduziu em pesado ônus para a reserva de medicina social (FRIES, 1991). O melhor perfil de segurança do meloxicam em comparação com outros AINES está demonstrado pela análise de dados coletados em todos os estudos clínicos (DISTEL *et al.*, 1996). A análise envolveu a comparação de dados no decorrer da exposição de 50 pacientes tratados com meloxicam. Os resultados demonstram que o meloxicam compara-se favoravelmente com a rotulagem do FDA para AINES, quanto a efeitos adversos gastrintestinais. Acredita-se que o perfil de segurança do meloxicam seja devido à inibição preferencial do meloxicam pela COX-2.

MATERIAL E MÉTODOS

A autorização para participação no estudo foi obtida através da assinatura do termo de consentimento pelos usuários do Meloxicam (ANEXO I). O presente trabalho foi

aprovado junto ao Comitê de Ética em Pesquisas da Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG).

Análises das prescrições

Das prescrições de Meloxicam dispensadas pela farmácia Droga Ponto no período determinado, se tomou uma amostra integrada por 50 delas, onde foram analisados os seguintes pontos:

- Conteúdo da prescrição - Meloxicam não associado ou associado a protetores gástricos.
- Prescrição de fórmulas magistrais ou especialidades farmacêuticas.

Análise do efeito do meloxicam sobre o trato gastrointestinal

Foi realizada uma pesquisa quanto à ocorrência de possíveis transtornos gastrintestinais, através da aplicação de um questionário (APÊNDICE I) aplicado aos pacientes selecionados. Esta tarefa foi efetuada tanto na Farmácia como em entrevista em suas próprias casas, após o uso do medicamento pelo tempo necessário.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Características Gerais

O trabalho foi realizado com 50 pessoas, sendo 16 do sexo masculino (32%) e 34 do sexo feminino (68%). As idades variaram de 19 a 82 anos e a posologia prescrita foi de 7,5 a 16 mg, registrando-se 34 posologias de Meloxicam 15mg/dia (68%). A média da duração do tratamento foi de quatro semanas.

Análises das prescrições

A Figura 1 nos mostra que das 50 prescrições analisadas, foram detectadas 33 fórmulas magistrais (66%) e 17 especialidades farmacêuticas (34%).

Todas as especialidades farmacêuticas foram prescritas sem a adição de uma outra especialidade protetora gástrica. Das 33 fórmulas magistrais, 8 foram apenas de Meloxicam e 25 estavam associadas a protetores gástricos (76%), sendo o número de prescrições não associadas significativamente menor quando comparado às associadas aos protetores gástricos (Figura 1).

Posteriormente foram analisadas todas as prescrições, sendo que 25 delas foram apenas de Meloxicam e 25 estavam associadas a protetores gástricos (50%) (Figura 2).

Figura 1. Análise das prescrições: Foram analisadas 50 prescrições dispensadas na farmácia Droga Ponto, quanto ao tipo de Meloxicam prescrito, num período de dois meses. Os resultados representam a porcentagem de prescrições magistrais (66%) e de especialidades farmacêuticas (34%).

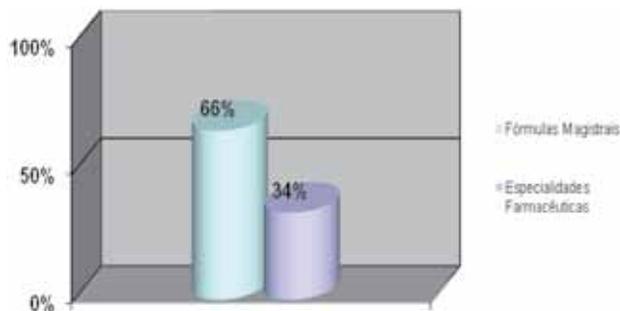


Figura 2. Fórmulas farmacêuticas. Foram analisadas 33 prescrições magistrais dispensadas na farmácia Droga Ponto, quanto a não associação ou associação do Meloxicam a protetores gástricos, num período de dois meses. Os resultados representam a porcentagem de prescrições magistrais não associadas (24%) e associadas (76%).

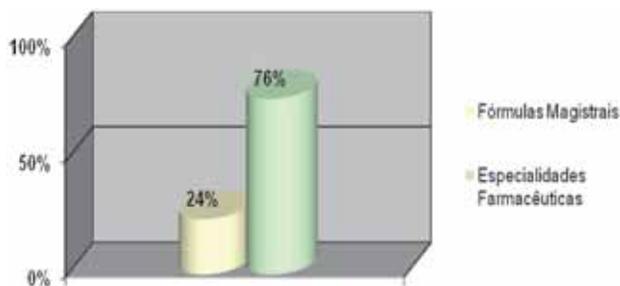
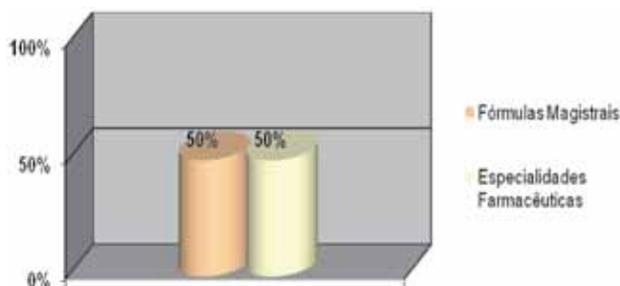


Figura 3. Fórmulas farmacêuticas. Foram analisadas 50 prescrições dispensadas na farmácia Droga Ponto, quanto a não associação ou associação do Meloxicam a protetores gástricos, num período de dois meses. Os resultados representam a porcentagem de prescrições não associadas (50%) e associadas (50%).

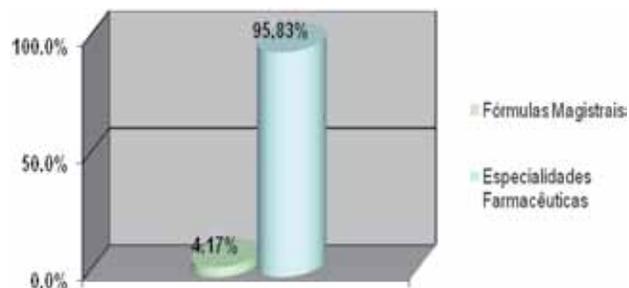


Análise do efeito do meloxicam sobre o trato gastrointestinal

Com o objetivo de avaliar o efeito de Meloxicam no trato gastrointestinal, foi realizada uma seleção: das 50 prescrições escolhidas anteriormente, 25 estavam associadas a protetores gástricos e, portanto foram excluídas desta análise, uma vez que a presença destes poderia mascarar o surgimento de qualquer alteração gástrica possivelmente provocada pelo Meloxicam. Também foi eliminada uma prescrição onde o paciente já apresentava um transtorno gástrico antes da utilização do medicamento. Assim sendo, foram analisados 24 pacientes quanto aos transtornos gástricos provocados pelo medicamento.

A figura 3 mostra que dos 24 pacientes analisados, 1 apresentou alguma alteração gástrica durante o tratamento (4,17%) e 23 não apresentaram nenhuma alteração (95,83%), sendo a ausência de transtornos significativamente maior quando comparado à presença.

Figura 4. Efeito do Meloxicam sobre o trato gastrointestinal: Foram analisados 24 pacientes de prescrições dispensadas na farmácia Droga Ponto, quanto ao aparecimento de transtornos gástricos com o uso do Meloxicam, durante o período médio de quatro semanas. Os resultados estão apresentados como porcentagem da ausência (95,83%) ou presença (4,17%) de transtornos gástricos.



DISCUSSÃO

A introdução dos inibidores seletivos de COX-2 prometeu eficácia equivalente aos AINES tradicionais com maior tolerabilidade gástrica, efeito adverso de maior importância para esta classe de medicamentos. O meloxicam, sendo um fármaco seletivo para COX-2, causaria menos transtornos gastrointestinais. Entretanto, na região de Paraisópolis - MG o que se verifica é um número grande prescrições de meloxicam associado a protetores

gástricos como os bloqueadores H-2 de histamina ou inibidores de bomba de prótons. Neste estudo comparamos o número de prescrições associadas ou não aos protetores gástricos assim como verificamos o aparecimento de danos gastrintestinais com o uso agudo deste medicamento.

Nossos resultados mostraram que ocorreu um número maior de prescrições magistrais (66%) quando comparados às especialidades farmacêuticas. Estes resultados estão de acordo com que afirma que a prescrição e uso das fórmulas magistrais estão sendo cada vez mais comuns e que isto se deve principalmente ao preço dos medicamentos manipulados, que na maior parte das vezes são mais baratos que os similares industrializados. Outra vantagem apontada para o uso de fórmulas magistrais é a individualização do tratamento em relação à posologia, entretanto não parece ser este o motivo das prescrições por nós estudadas, uma vez que a maioria delas obedece a uma dose de 15 mg, quantidade esta usualmente encontrada nas especialidades farmacêuticas.

Do total dos casos analisados, observamos que 50% das prescrições eram associações aos protetores gástricos, correspondendo todas às fórmulas magistrais. Esta conduta está em desacordo com Engelhardt *et al.* (1995b) que afirma que o meloxicam é um agente anti-inflamatório não esteroideal com favorável tolerância gastrintestinal, não necessitando, portanto, de proteção gástrica adicional.

Com relação às prescrições sem a associação com protetores gástricos, verificamos que a maioria dos pacientes que fizeram uso do meloxicam nas doses entre 7,5 e 15 mg/dia durante um tempo máximo de 28 dias, não apresentaram transtornos gastrintestinais significativos, ratificando o expressado por Engelhardt *et al.* (1995b) como citado acima e posteriormente por Noble & Balfour (1996) e Patrignani *et al.* (1997), que relataram que o meloxicam apresentava uma seletividade de 3 a 77 vezes maior para COX-2. Mais recentemente novos estudos confirmaram os trabalhos anteriores demonstrando uma preferência do meloxicam em inibir COX-2 (PANARA *et al.*, 1999; BLAIN *et al.*, 2002).

Em contraposição ao expressado anteriormente foram notificadas várias reações adversas com o uso do meloxicam, onde publicam que no Reino Unido desde setembro de 1996 até 19 de junho de 1998 se havia recebido um total de 773 informes de 1339 supostas reações adversas a dito produto. Os transtornos notificados com mais frequência (41%) foram as reações gastrintestinais. Posteriormente alguns pesquisadores confirmaram que este medicamento, em doses normais, promoveu uma taxa maior do que a esperada de efeitos adversos gastrintestinais (MARTIN *et al.*, 2000).

De acordo com Kummer *et al.* (2002), tem sido difícil atribuir ao meloxicam relação de “segurança” gastrintestinal quando comparado com os demais AINES convencionais, já que apesar de preferencial inibição COX-2, as doses terapêuticas destas drogas também resultam em redução da atividade COX-1.

CONCLUSÕES

Ocorreu um número maior de prescrições magistrais quando comparados às especialidades farmacêuticas,

Metade das prescrições contendo meloxicam eram associações com os protetores gástricos;

O meloxicam quando prescrito sem o protetor gástrico não apresentou transtornos gastrintestinais significativos;

Portanto, parece que o meloxicam, na dose até 15 mg/dia, não necessita da associação com os protetores gástricos em suas formulações. Entende-se que um trabalho de conscientização dos prescritores faz-se necessário.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALLISON, M. C. *et al.* Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *The New England Journal of Medicine*, v. 327, p. 749-754, 1992.
- BEEJAV, V.; WOLFE, M. M. Cyclooxygenase2 selective inhibitors: panacea or flash in the pan? *Gastroenterology*, v. 117, p. 1022-1005, 1999.
- BLAIN, H. *et al.* Limitation of the in vitro whole blood assay for predicting the COX selectivity of NSAIDs in clinical use. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 53, p.255-65, 2002.
- BREIVIK, H. *et al.* Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of Pain*, v. 10, p. 287-333, 2006.
- BRODY, T. M. *et al.* *Farmacologia Humana*. 3. ed. São Paulo: Elsevier, 2006.
- BROOKS, P. *et al.* Interpreting the clinical significance of the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. *Rheumatology*, v. 38, p.779-788, 1999.
- BUSH, U.; ENGELHARDT, G. Distribution of meloxicam in joints of rats with adjuvant arthritis. *Drugs Under Experimental and Clinical Research*, v. 16, s. 2, p. 49-52, 1990.
- CHANDRASEKHARAN, N. V. *et al.* COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 99, p. 13926-13931, 2002.

- DAY, R. O. *et al.* The pharmacokinetics of total and unbound concentrations of tenoxicam in synovial fluid and plasma. *Arthritis and Rheumatism*, v. 24, p. 751-760, 1991.
- DEGNER, F. L.; HEINZEL, G.; BUXCH, U. Trnassynovial kinetics of meloxicam. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, v. 98, p. 121, 1994.
- DISTEL, M. *et al.* Safety of meloxicam: a global analysis of clinical trials. *British Journal of Rheumatology*, v. 35, s. 1, p. 68-77, 1996.
- DUBOIS, R. *et al.* Cyclooxygenase in biology and disease. *The FASEB Journal*, v. 12, p. 1063-1088, 1998;
- ENGELHARDT, G.; TRUMMILTZ, G. Biological activity of the main metabolites of meloxicam. *Drugs Under Experimental and Clinical Research*, v. 16, s. 2, p. 53-56, 1990.
- ENGELHARDT, G. *et al.* Antiinflammatory, analgesic, antipyretic and related properties of meloxicam, a new non-steroidal antiinflammatory agent with favourable gastrointestinal tolerance. *Inflammation Research*. v. 44, p. 423-433, 1995b.
- FITZGERALD, G. A.; PATRONO, C. The coxibs, selective inhibitor of cyclooxygenase-2. *The New England Journal of Medicine*, v.345, p. 433-442, 2001.
- FRIES, J. F. NSAID gastropathy: The second most deadly rheumatic disease? Epidemiology and risk appraisal. *The Journal of Rheumatology*. v. 18, p. 6-10, 1991.
- GARCIA RODRIGUEZ, L. A.; HERNANDEZ-DIAZ, S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a trigger of clinical heart failure. *Epidemiology*, v. 14, p. 240-246, 2003.
- GRIFFIN, M. R.; YARED, A.; RAY, W. A. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. *American Journal of Epidemiology*, v. 151, p. 488-496, 2000.
- HARRIS, R. C.; BREYER, M. D. Physiological regulation of cyclooxygenase-2 in the kidney. *American Journal Physiology - Renal Physiology*, v. 281, p. F1-F11, 2001.
- HENRY, D. *et al.* Consumption of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the development of functional renal impairment in elderly subjects. Results of a case-control study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 44, p. 85-90, 1997.
- HERNÁNDEZ-DIAZ, S.; GARCÍA RODRIGUEZ, L. A. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding and perforation: an overview of epidemiological studies published in the 1990s. *Archives of Internal Medicine*, v. 160, p. 2093-2099, 2000.
- HOBBS, D. C. Piroxicam pharmacokinetics recent clinical results relating kinetics and plasma levels to age, sex and adverse events. *American Journal of Medicine*, v. 81, s. 5b, p. 22-28, 1986.
- JONES, R. Nonsteroidal anti-inflammatory drug prescribing: past, present and future. *American Journal of Medicine*, v. 110, p. 4s-7s, 2001.
- KASMAN, N.; BADLEY, E. *Arthritis-related prescription medications. In: Health Canada. Arthritis in Canada. An ongoing challenge.* Ottawa, Ont: Health Canada; 2003.
- KUMMER, C. L.; COELHO, T. C. R. B. Antiinflamatórios não esteróides inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2): Aspectos atuais. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v.52, n. 4, p. 498-512, 2002.
- KUROWISK, M.; DUNKY, A. Transsynovial kinetics of piroxicam in patients with rheumatoid arthritis. *European Journal of Clinical Pharmacology*, v. 34, p.401-406, 1988.
- LEHMANN, H. A. *et al.* Meloxicam: a toxicological overview. *Journal of Inflammation*, v. 4, s. 2, p. 105-123, 1996.
- MAMDANI, M. *et al.* Initial patterns of use of COX-2 inhibitors by elderly patients in Ontario: findings and implications. *Canadian Medical Association Journal*, v.167, n.10, p.1125-1126, 2002.
- MARNETT, L. J. *et al.* Arachidonic acid oxygenation by COX-1 and COX-2. *Journal of Biological Chemistry*, v. 274, p. 22903-22906, 1999.
- MARTIN, R. M.; BISWAS, P.; MANN, R. D. The incidence of adverse events and risk factors for upper gastrointestinal disorders associated with meloxicam use amongst 19 087 patients in general practice in England: cohort study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 50, p. 35-42, 2000.
- MUHAMMAD, M. *et al.* Changes in rates of upper gastrointestinal hemorrhage after the introduction of cyclooxygenase-2 inhibitors in British Columbia and Ontario. *Canadian Medical Association Journal*, v. 175, n. 12, p.1535-1538, 2006.
- NILSEN, O. G. Clinical pharmacokinetics of tenoxicam. *Clinical Pharmacokinetics*, v. 26, p. 16-43, 1994.
- NOBLE, S.; BALFOUR, J. A. Meloxicam. *Drugs*. v. 51, s.3, p. 424-430, 1996.
- P. R. VADE-MÉCUM. *Vade-Mécum de Substâncias de uso Terapêutico.* 11. ed. São Paulo: Soriak, 2005/2006. 120p.
- PAGE, J.; HENRY, D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: An underrecognized public health problem. *Archives of Internal Medicine*, v. 160, p. 777-784, 2000.
- PAIRET, M.; VAN, R. J. Experimental models used to investigate the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Journal of Inflammation*, v. 47, p. 93-1001, 1995.
- PANARA, M. *et al.* Dose-dependent inhibition of platelet cyclooxygenase-1 and monocytecyclooxygenase-2 by meloxicam in healthy subjects. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 290, p. 276-280, 1999.
- PATOIA, L. *et al.* A 4-week, double-blind, parallel-group study to compare the gastrointestinal effects of meloxicam 7.5 mg, meloxicam 15 mg, piroxicam 20 mg and placebo by means of faecal blood loss, endoscopy and symptom evaluation in healthy volunteers. *British Journal of Rheumatology*, v. 35, s. 1, p. 61-67, 1996.

- PATRIGNANI, P. *et al.* Differential inhibition of human prostaglandin endoperoxide synthase-1 and -2 by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Journal of Physiology and Pharmacology*, v. 48, s. 4, p. 623-631.
- PÉREZ, R. G. *et al.* Antinflamatorios inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2). *Alergología e Inmunología Clínica*, v. 17, p. 247-254, 2002.
- RANG, H. P. *et al.* *Farmacologia*. 5. ed. São Paulo: Elsevier, 2004.
- SCHIMID, J. *et al.* Meloxicam (UH-AC 62 XX): metabolic and structure elucidation in rats. *Xenobiotica*, v. 5, s. 11, p. 1219-1236, 1995a.
- SCHIMID, J. *et al.* Meloxicam - pharmacokinetics and metabolic pattern intravenous infusion and oral administration to healthy subjects. *Drug Metabolism and Disposition*, v. 23, s. 11, p. 1206-1213, 1995b.
- SCHONBECK, U. *et al.* Augmented expression of COX-2 in human atherosclerotic lesions. *American Journal of Pathology*, v.155, p.1281-1291, 1999.
- SPRANGERS, M. A. *et al.* Which chronic conditions are associated with better or poorer quality of life? *Journal of Clinical Epidemiology*, v. 53, p. 895-907, 2000.
- TOPPER, J.N. *et al.* Identification of vascular endothelial genes differentially responsive to fluid mechanical stimuli: cyclooxygenase-2, manganese superoxide dismutase, and endothelial cell nitric oxide synthase are selectively up-regulated by steady laminar shear stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 93, p. 10417-10422, 1996.
- TÜRCK, D. *et al.* Effects of food on the pharmacokinetics of oral meloxicam. *Clinical Drug Investigation*, v. 9, s. 5, p. 270-276, 1995.
- TÜRCK, D. *et al.* A review of clinical pharmacokinetics of meloxicam. *British Journal of Rheumatology*, v. 35, s. 1, p. 13-16, 1996a.
- TÜRCK, D. *et al.* Clinical pharmacokinetics of meloxicam. *European Journal of Rheumatology Inflammation*, v. 15, s. 1, p. 270-276, 1996b.
- VANE, J. R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature*, v. 235, p. 231-232, 1971.
- WILLOUGHBY, D, A. *et al.* COX-1, COX-2, and COX-3 and the future of chronic inflammatory disease. *The Lancet*, v. 355, p. 646-648, 2000.