

# CliniCum

Das Magazin für die Führungskräfte im Krankenhaus

## Lornoxicam



Relatório de peritos

Encontro de peritos em 3 de Abril de 2003

Univ.-Prof. Dr. Günther Bernatzky, Univ.-Prof. Mag. Dr. Eckhard Beubler,  
Prim. Univ.-Doz. Dr. Attila Dunky, Prim. Univ.-Doz. Dr. Ludwig Erlacher, OA Dr. Josef Hermann,  
Univ.-Prof. DDr. Manfred Herold, Univ.-Prof. Dr. Klaus Hoerauf, Univ.-Prof. Dr. Gerold Holzer,  
O. Univ.-Prof. Dr. Rainer Kotz, O. Univ.-Prof. Dr. Hans-Georg Kress, OA Dr. Christian Lampl,  
Prim. Dr. Burkhard Leeb, Univ.-Doz. Dr. Rudolf Likar, O. Univ.-Prof. Dr. Christian Roland Noe,  
Prim. Univ.-Doz. Dr. Franz Rainer, O. Univ.-Prof. Dr. Jürgen Sandkühler,  
Univ.-Prof. Dr. Ernst Singer, Prim. Univ.-Doz. Dr. Franz Singer, O. Univ.-Prof. Dr. Reinhard Windhager

Presidência: Prim. Univ.-Prof. Dr. Hans Bröll  
Prim. Univ.-Prof. Dr. Wilfried Ilias

# Prefácio



**Prim. Univ.-Prof. Dr. Hans Bröll**  
Serviço de Medicina II,  
Kaiser-Franz-Josef-Spital,  
Viena



**Prim. Univ.-Prof. Dr. Wilfried Ilias**  
Serviço de Anestesia e  
Medicina Intensiva, Kran-  
kenhaus der Barmherzigen  
Brüder, Viena

*Os AINEs tornaram-se indispensáveis no âmbito da terapêutica medicamentosa de afecções do aparelho locomotor desde há meio século. Sendo medicamentos eficazes, são caracterizados, porém, por um perfil diferenciado de efeitos secundários. Muitas vezes, os AINEs têm de ser utilizados como tratamento a longo prazo. Por isso, os riscos dos efeitos secundários têm de ser incluídos no conceito da utilização. A investigação farmacológica tenta desde há décadas desenvolver substâncias analgésicas, anti-inflamatórias e antipiréticas mais toleráveis. Com o Lornoxicam, o professor Dieter Binder desenvolveu na Áustria uma substância que satisfaz essas exigências.*

*Baseando-se em todos os dados existentes tal como nas experiências com o Lornoxicam na prática clínica diária, um comité interdisciplinar acaba de elaborar o presente relatório de peritos. Este reflecte a opinião consensual dos especialistas em relação ao perfil de efeitos tal como à utilização clínica do Lornoxicam.*

*Como o professor Dieter Binder faleceu subitamente no decurso deste projecto, o presente relatório é dedicado em sua memória.*

*Assim sendo, assinam*

Prim. Univ.-Prof. Dr. Hans Bröll

Prim. Univ.-Prof. Dr. Wilfried Ilias

Mag. Andrea Budin, Medizin Akademie

Karl E. Buresch, Medizin Akademie

## Em memória de Univ.-Prof. Dr. Dieter Binder

Dieter Binder, professor universitário jubilado de química orgânica, foi com certeza o farmacologista de maior êxito que a Áustria teve nas últimas décadas. Lançou três produtos no mercado, um destes foi o Lornoxicam. Binder era um discípulo tardio de Otto Hromatka.

Trabalhou conjuntamente com Hromatka apenas nos seus últimos anos na investigação farmacêutica – e isso com grande sucesso e reconhecimento internacional. O Brotizolam, uma benzodicepina, que ocupa sobretudo no Japão grandes partes do mercado, foi desenvolvido por Binder e atinge hoje vendas de cerca de um bilião de dólares por ano. Binder e o seu Instituto distinguiram-se especialmente no domínio da pesquisa relativa ao anel de tiófeno e às possibilidades da sua substituição que permitem um ajustamento muito específico dos efeitos farmacológicos. O Lornoxi-



cam é um de vários resultados desta pesquisa. A filosofia de Binder consistiu em efectuar a pesquisa de forma a que estivesse apoiada em conceitos inteligentes e bem elaborados. Esta abordagem é com certeza responsável por uma parte do seu êxito. Até à sua morte súbita em 17 de Fevereiro de 2003, ocupou-se em pleno numa série de projectos inovadores.

Dieter Binder participou também na elaboração do conceito do presente relatório de especialistas. Por isso, compreender-se-á que, como homenagem a Dieter Binder, uma das personalidades mais originais da cena da investigação austríaca, todos os participantes neste projecto lhe queiram dedicar o mesmo.

*O. Univ.-Prof. Dr. Christian Roland Noe*

## I. Introdução

A gama de acção dos "anti-inflamatórios não esteróides" (AINEs) compreende a analgesia assim como a acção anti-inflamatória e antipirética que não perderam a sua importância na medicina de hoje. A investigação relativa aos efeitos complexos dos AINEs ainda não está de modo nenhum concluída; pensemos apenas na discussão em curso sobre o papel das isoenzimas da ciclo-oxigenase (COX), o ponto de ataque mais importante dos AINEs.

Os representantes deste grupo de medicamentos são os analgésicos mais frequentemente receitados e é justamente a combinação dos efeitos mencionados que tornam este grupo de medicamentos tão importante. Muitas situações álgicas estão ligadas a um processo inflamatório e, por isso, faz sentido recorrer a estas substâncias. Como a taxa de efeitos secundários é bastante alta, particularmente neste grupo de medicamentos, a aplicação dever-se-ia fazer também de maneira especialmente cuidadosa.

A necessidade de substituir, em caso de incompatibilidade, um AINE por um outro continua a justificar os esforços feitos para o desenvolvimento de substâncias novas deste grupo.

O Lornoxicam inibe o sistema COX-1/COX-2, a produção de interleucina 6 tal como a sintase NO induzível [1]. Pode ser administrado por via intramuscular e intravenosa, situando-se a biodisponibilidade a mais de 90 % após uma administração oral. Mesmo que a semivida de eliminação seja apenas de cerca de quatro horas [2], a duração dos efeitos aumenta, à semelhança de outros analgésicos antipiréticos ácidos, para cerca de oito horas. A potência analgésica do Lornoxicam é considerável: em dosagens de 16mg (i.m.), o efeito analgésico é comparável à morfina 20mg (i.m.) ou 50mg de tramadol (i.v.) [3,4].

As indicações terapêuticas do Lornoxicam são as doenças reumáticas assim como a analgesia perioperatória.

## 2. Os anti-inflamatórios não esteróides

### 2.1 Os efeitos dos AINEs

Os AINEs têm um efeito analgésico, antipirético e anti-inflamatório, considerando-se responsável por todos os três efeitos a inibição da ciclo-oxigenase como mecanismo mais importante e, por conseguinte, a formação reduzida de prostaglandina. As prostaglandinas, em primeiro lugar a prostaglandina E<sub>2</sub>, sensibilizam os nociceptores no tecido lesado sem que provoquem, elas próprias, dores. O bloqueio da síntese de prostaglandina leva a uma inibição

periférica e central das dores. Enquanto que, no tecido inflamado, a inibição da sensibilização dos receptores álgicos se situa no primeiro plano, no sistema nervoso central inibe-se a transmissão sináptica da estimulação.

### 2.2 Isoenzimas da ciclo-oxigenase

No início dos anos 90, foram descobertas as isoenzimas da ciclo-oxigenase (COX). A COX-1 está presente de forma constitutiva em quase todos os tipos de células, como nos rins, no estômago, nas plaquetas e no endotélio dos vasos, regulando as adaptações fisiológicas como "house keeping enzyme". A indução da COX-2 efectua-se no âmbito de lesões do tecido e inflamações através de citocinas, como a interleucina 1, factor  $\alpha$  de necrose tumoral, mitogénios e factores de crescimento. A indução da COX-2 foi observada em macrófagos, células endoteliais, plaquetas e osteoblastos. No tecido sinovial de doentes sofrendo de artrite reumatóide e osteoartrose foram registados também níveis mais elevados de COX-2 [5]. Os glucocorticóides podem inibir a indução da síntese de COX-2 e citocinas anti-inflamatórias, como IL-4, IL-10 e IL-13, inibem igualmente a formação da COX-2. Estes resultados puseram a hipótese de que uma inibição selectiva da COX-2 para o tratamento de inflamações e da dor pode ter menos efeitos no tracto gastrointestinal, nos rins e na coagulação sanguínea. Contrariamente ao conceito original, a COX-2 desempenha um papel importante também na protecção da mucosa gástrica. Daí resulta que, na presença de uma úlcera, mesmo que o doente esteja a ser tratado com um inibidor puro da COX-2, tem indicação para ser tratado com um inibidor da bomba de prótons. No que diz respeito aos rins, evidenciou-se que a COX-2 está presente também de forma constitutiva. Como a agregação plaquetária é activada exclusivamente através da COX-1, a capacidade dos AINEs de inibir também a COX-1 pode ser apreciada de maneira positiva em certas circunstâncias. A COX-2 exprime-se de forma constitutiva também nas células nervosas de todas as camadas da espinal medula. No caso de uma inflamação periférica, por ex. numa articulação, mesmo no caso duma localização unilateral desta inflamação, a COX-2 é regulada bilateralmente para cima pela espinal medula. Nas lesões de nervos periféricos, a COX-2 exprime-se não só nas células nervosas, mas também nas células não nervosas da espinal medula. A maior expressão da COX-2 na espinal medula aumenta a libertação das prostaglandinas quer basais quer inflamatórias. Com base nestas conclusões, a espinal medula parece ser um ponto de acção importante para os efeitos dos AINEs. A libertação de prostaglandinas secundária a processos inflamatórios desencadeia uma hiperalgesia através da espinal medula; os AINEs inibem a libertação de

PGE2 e reduzem a hiperalgesia. A descoberta duma variante da COX-1 que os autores denominaram de COX-3 e que é inibida pelo paracetamol, pela fenacetina e pelo metamizol dá origem a especulações sobre o mecanismo de acção também destas substâncias, cujos efeitos não foram claramente explicados até hoje [7].

### 2.3 Efeitos secundários

A maior parte dos efeitos indesejáveis dos AINEs podem explicar-se igualmente pela inibição da síntese de prostaglandina [8]. Por isso, a indicação duma medicação com AINEs a longo prazo deve estar sujeita a critérios apertados. Em primeiro lugar é o tracto gastrointestinal que sofre os efeitos secundários. Os sintomas podem ser inofensivos, como náusea, dores de estômago e hemorragias agudas na mucosa do estômago, mas também perigosos, como ulcerações com perfuração e hemorragias gastrintestinais que podem pôr em causa a vida dos doentes. Por isso, em caso de doentes de risco (quadro 1), está indicada, uma protecção adequada do estômago (quadro 2) [9]. Outros efeitos secundários dos AINEs são as perturbações da função renal, a inibição da agregação plaquetária, reacções cutâneas e pseudoalérgicas com broncoespasmo (asma da aspirina). Das interacções com outros medicamentos deve ter-se em conta particularmente a com anticoagulantes e antidiabéticos orais deslocados pelos AINEs da sua ligação às proteínas do plasma de modo que existe um risco maior de hemorragias ou o risco duma hipoglicémia. Além disso, há interacções dos AINEs com antihipertensores, como os inibidores da ECA, cujo efeito antihipertensor pode ser diminuído [10]. Os AINEs estão contraindicados em caso de doentes que sofrem de úlceras gastrintestinais, grávidas no terceiro trimestre duma gravidez e no período de aleitamento. Para além de efeitos secundários periféricos, os AINEs têm também efeitos secundários gerais, como cansaço.



**Univ.-Prof. Dr. Günther Bernatzky**  
Faculdade de Ciências Naturais, Universidade de Salzburgo



**Univ.-Prof. Mag. Dr. Eckhard Beubler**  
Instituto de Farmacologia Experimental e Clínica, Universidade de Graz



**Prim. Univ.-Doz. Dr. Attila Dunky**  
Serviço de Medicina V, Wilhelminenspital, Viena



**Prim. Univ.-Doz. Dr. Ludwig Erlacher**  
Serviço de Medicina Interna, KH der Elisabethinen, Klagenfurt



**OA Dr. Josef Hermann**  
Consulta de Reumatologia, Clínica Universitária de Medicina, Graz



**Univ.-Prof. DDr. Manfred Herold**  
Clínica Universitária de Medicina Interna, Innsbruck

### 2.4 A importância dos AINEs em reumatologia

Os AINEs são os medicamentos de primeira escolha em reumatologia – apenas nos EUA aproximadamente 30 milhões de pessoas utilizam um ou mais AINEs, na Áustria foram prescritos no período de Julho de 2000 até Junho de 2001 cerca de 2,9 milhões. Desta maneira torna-se também compreensível que os AINEs representam um factor considerável de despesas em Medicina.

Da gama dos efeitos dos AINEs – anti-inflamatórios, analgésicos, antipiréticos – é na prática clínica reumatológica sobretudo o efeito anti-inflamatório e o efeito analgésico que têm importância. Neste caso, deve ter-se em consideração que os efeitos das várias substâncias podem ser bem diferentes quando administradas a várias pessoas.

Em princípio, quando é indicado um tratamento com AINEs em reumatologia, é aconselhável a sua administração em monoterapia. A preparação escolhida pode ser utilizada na dosagem máxima admissível.

Os AINEs diminuem os sinais (como tumefacção e rubor) e os sintomas inflamatórios articulares (como a dor). Não são, porém, capazes de eliminar a causa que está na origem da inflamação. No caso de doenças reumáticas inflamatórias não intervêm no decurso da doença, não pertencem, portanto, aos "disease modifying drugs". A eficácia dos AINEs em diversas doenças reumáticas está hoje comprovada

segundo os critérios da "Evidence Based Medicine". No caso de osteoartrose deveria fazer-se uma primeira tentativa de tratamento com paracetamol, administrando-se um AINE apenas no caso de não se verificar melhoria [11].

A eficácia dos AINEs em reumatologia está absolutamente comprovada no caso da artrite reumatóide, de espondiloartropatias, espondilartritides seronegativas, gota, artroses e colagenoses (lupus eritematoso sistémico/LES). Além

#### Quadro 1: Factores de risco em doentes tratados com AINEs [9]

- idade superior a 65 anos
- antecedentes de úlcera péptica
- terapêutica permanente com corticosteróides
- administração concomitante de ácido acetilsalicílico
- terapêutica simultânea com anticoagulantes

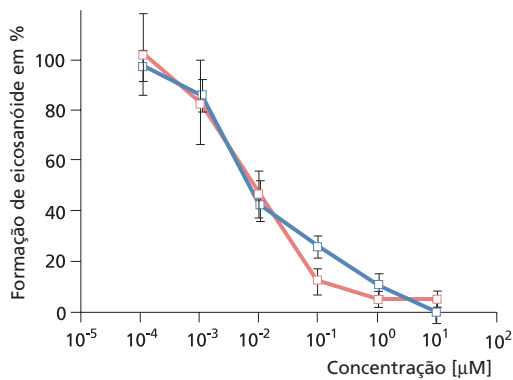
#### Quadro 2: Profilaxia primária de gastropatia causada por um AINE [9]

No caso de doentes com factores de risco para desenvolver uma gastropatia causada por um AINE, recomenda-se proceder da seguinte maneira:

Protecção gástrica com

1. IBP (p. ex.: pantoprazólis ou omeprazol 20mg/dia)
2. misoprostol 4x200mcg/dia
3. famotidina 2x40mg/dia

**Gráfico 1:**  
Inibição isotérmica aproximativa da COX-1 e COX-2 por Lornoxicam (in vitro) [1]



disso, os AINEs são utilizados com sucesso também p. ex. no caso de artrite psoriásica ou de artrite reactiva. Para a avaliação objectiva da diminuição da dor, estão disponíveis escalas para o controlo terapêutico. Muitas vezes observa-se uma diminuição da dor mesmo com doses de AINEs ainda insuficientes para desenvolver o efeito anti-inflamatório.

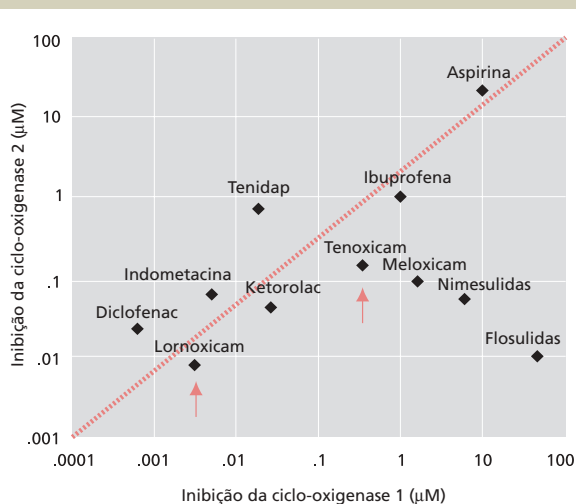
### 3. Lornoxicam

#### 3.1 A farmacologia do Lornoxicam

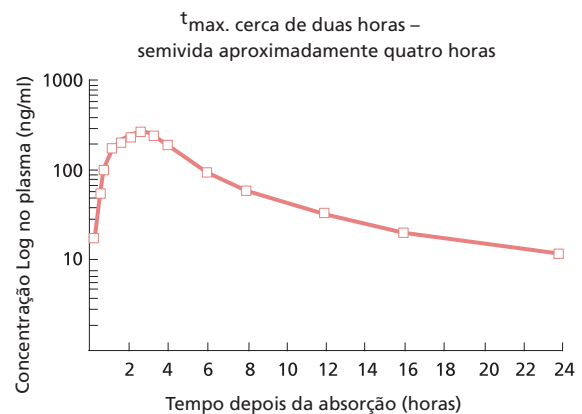
##### 3.1.1 As propriedades farmacodinâmicas

O Lornoxicam é um agente do tipo de analgésicos anti-piréticos ácidos. A acumulação de analgésicos ácidos no tecido inflamado é considerada como o factor decisivo do seu efeito anti-inflamatório. No caso de reacções inflamatórias dolorosas produzem-se no tecido inflamado lesões capilares e uma libertação de proteínas do plasma transportadoras de fármacos para o espaço extravascular. Devido ao valor pH reduzido no tecido inflamado, os ácidos analgésicos do espaço extracelular podem penetrar

**Gráfico 2:**  
Inibição potente das duas isoenzimas COX por Lornoxicam [13]



**Gráfico 3:**  
Farmacocinética de Lornoxicam em pessoas sãs [2, 14]



mais facilmente na célula. Desta maneira pode-se explicar também por que a duração dos efeitos das substâncias ácidas é geralmente mais longa do que se poderia pressupor dada a sua semivida no plasma. O tecido inflamado comporta-se provavelmente como um compartimento profundo cujo enchimento e evacuação se adaptam com bastante atraso à concentração no plasma [12]. O mecanismo do Lornoxicam de produzir efeitos baseia-se da mesma maneira como o dos outros AINEs numa inibição da ciclo-oxigenase (COX), a inibição da COX-1 estando em equilíbrio com a da COX-2 (ver o gráfico 1).

A efectividade in vitro do Lornoxicam para com as duas isoenzimas da COX é semelhante à do Diclofenac e de cerca de duas potências de dez mais forte do que a do Tenoxicam (ver o gráfico 2).

##### 3.1.2 As propriedades farmacocinéticas

A biodisponibilidade do Lornoxicam após administração oral é superior a 90%. As concentrações plasmáticas máximas são atingidas ao fim de cerca de duas horas; a semivida de eliminação é no plasma – no caso de uma função hepática e renal normais – de quatro horas (ver o gráfico 3). Em doentes idosos a "clearance" do Lornoxicam é reduzida em cerca de 30 a 40%, o que significa que a semivida é um pouco mais prolongada. Também no caso de doentes com insuficiência renal ou hepática, não se registam diferenças significativas no perfil cinético. Devido à semivida curta, não é de recear uma acumulação mesmo no caso duma administração repetida – contrariamente ao caso de AINEs com semividas mais longas. O Lornoxicam é metabolizado (como outros oxicames e também o Diclofenac) pelo citocromo P450 (CYP2C9). Devido ao polimorfismo genético existem para esta enzima metabolizadores lentos de que pode resultar um acentuado aumento plasmático dos níveis do Lornoxicam.

##### 3.1.3 Interações

A concentração plasmática do Lornoxicam e de numerosos outros AINEs no plasma é aumentada pela cimetidina, mas não pela ranitidina. O Lornoxicam diminui a "clearance" renal da digoxina. Além disso, o Lornoxicam pode aumentar a concentração sérica de



metotrexato e de ciclosporina. São igualmente possíveis interações com os indutores de CYP-2C9 (p. ex. rifamicina).

### 3.1.4 Efeitos indesejáveis

Em estudos amplos, 16% dos doentes puderam experimentar reacções adversas do tracto gastrointestinal [15]. Com este resultado, o Lornoxicam situa-se inteiramente ao nível de muitos outros AINEs não selectivos. Os outros efeitos secundários do Lornoxicam são poucos, podendo-se considerar em geral como AINE com um perfil típico no que diz respeito a efeitos secundários. Quanto a perturbações da função renal e hepática, o Lornoxicam tem bons resultados em comparação com outros AINEs (ver os gráficos 4 e 5). Não se observam aumentos significativos dos valores da função renal e hepática com o Lornoxicam. A administração de AINEs e também do Lornoxicam deve-se-á, contudo, fazer com cuidado no caso de uma insuficiência renal ou hepática. O que é favorável no contexto duma insuficiência renal é a semivida curta do Lornoxicam, pois permite ao rim fases de recuperação entre a administração das doses. O aumento do volume de líquido extracelular



**Univ.-Prof. Dr. Klaus Hoerauf**  
Clínica Universitária de Anestesia e de Medicina Intensiva Geral, Viena



**Univ.-Prof. Dr. Gerold Holzer**  
Clínica Universitária de Ortopedia, Viena



**O. Univ.-Prof. Dr. Rainer Kotz**  
Clínica Universitária de Ortopedia, Viena



**O. Univ.-Prof. Dr. Hans-Georg Kress**  
Clínica Universitária de Anestesia e de Medicina Intensiva Geral, Viena

pelos AINEs tem também importância na prática clínica, pois pode causar problemas cardíacos em pessoas predispostas.

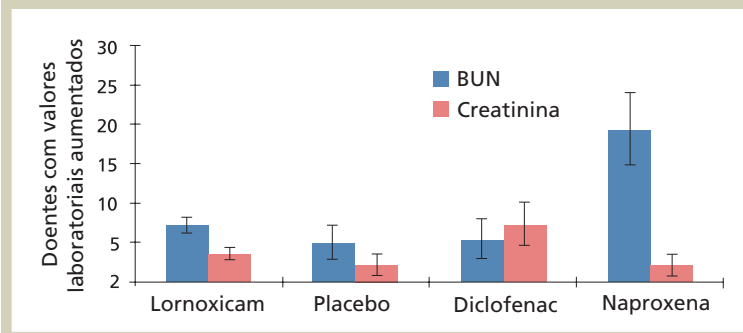
### 3.1.5 Controlo da função renal

No caso de uma administração do Lornoxicam, como também de numerosos outros AINEs, a função renal deverá ser controlada em certas situações (ver o gráfico 3). Neste caso tem de se ter em conta o facto de apenas a "clearance" de creatinina permitir uma monitorização da função renal. A administração simultânea de um AINE e heparina numa anestesia espinal ou peridural aumenta o risco de hematoma espinal/epidural.

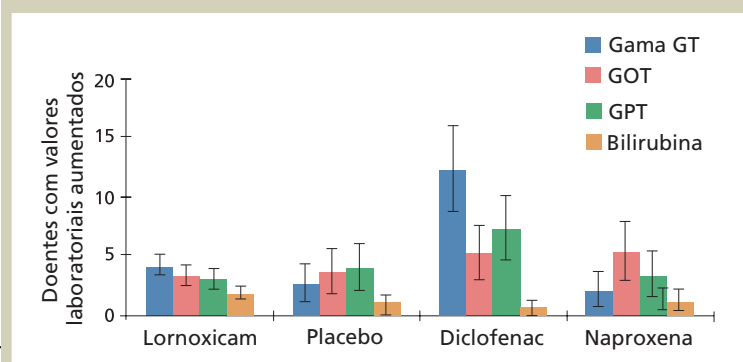
## 3.2. Indicações terapêuticas

A eficácia do Lornoxicam foi comprovada em doentes sofrendo de artrite reumatóide, de espondilite anquilosante, osteoartrite, lombalgias crónicas, hérnias disciais e outros problemas ortopédicos bem como em terapêutica analgésica geral e perioperatória.

**Gráfico 4:**  
**Modificações dos valores renais com diferentes AINEs [16]**



**Gráfico 5:**  
**Modificações dos valores hepáticos com diferentes AINEs [16]**



### 3.2.1 Artrite reumatóide

Num estudo duplamente cego randomizado [17], o Lornoxicam, administrado na dose de 3x4mg, foi comparado com 3x50mg do Diclofenac durante três semanas em 316 doentes sofrendo de artrite reumatóide. A idade média dos participantes era de cerca de 55 anos, a duração da doença até ao momento do estudo era de seis a sete anos. As duas substâncias mostraram a mesma eficácia em vários parâmetros funcionais, tal como o índice Richie, a escala analgésica visual (VAS), a rigidez matinal (MSK) e a força de encerramento do punho (FSK) (ver o gráfico 6). Na prática clínica verifica-se que, baseado na sua quantidade em mg, o Lornoxicam representa uma carga inferior de substância do que numerosos outros AINEs, enquanto que o efeito sobre as ciclooxigenases apresenta o mesmo perfil de eficácia (ver também os gráficos 4 e 5). A concentração do Lornoxicam no líquido sinovial de doentes sofrendo de artrite reumatóide ou de gonartrite é mais ou menos metade da concentração no plasma, o que representa uma relação inteiramente aceitável do ponto de vista terapêutico da artrite. A concentração do Lornoxicam na sinovial diminui paralelamente à sua concentração no plasma, atingindo cerca de oito horas depois um efeito não terapêutico.

### 3.2.2 Artrose (osteoartrite)

No tratamento da osteoartrite, as directivas austríacas [18] bem como as internacionais, recomendam a aplicação de AINEs a partir da fase

dolorosa. O Lornoxicam, na dosagem de 12 e 16mg/dia, tem efeito na osteoartrite da anca e da articulação do joelho; o perfil de segurança e de tolerabilidade do Lornoxicam é comparável ao do Diclofenac.

Há dois estudos importantes do Lornoxicam nesta situação. Num estudo duplamente cego, multicêntrico, controlado através de placebos [19], o Lornoxicam foi administrado durante quatro semanas em doentes sofrendo de osteoartrite da anca e do joelho. 184 doentes foram randomizados, 160 finalmente incluídos na análise "intention-to-treat". A taxa de perda foi relativamente alta – só 117 doentes concluíram o estudo. Foram comparados 40 doentes que receberam placebo e três grupos de 40 doentes cada um sendo medicado com Lornoxicam na dose de 6mg, 8mg e 12mg/dia. Conclusão: No parâmetro da dor, tanto 8 como 12mg do Lornoxicam tiveram significativamente melhor sucesso em comparação com o placebo. No índice Lequesne, comparável mais ou menos ao WOMAC-Score mais utilizado correntemente hoje, tanto 6 como 12mg do Lornoxicam tiveram resultados significativamente melhores do que o placebo. No que diz respeito à tolerabilidade, não se mostrou diferença nenhuma entre o placebo e o Lornoxicam na dosagem de 6mg/dia. Os grupos de 8 e 12mg de Lornoxicam diário mostraram um ligeiro aumento de efeitos indesejáveis em comparação com o placebo, sendo sobretudo a diarreia a que era mais frequente no grupo do Lornoxicam. Por outro lado, a frequência de queixas dispépticas foi aproximadamente idêntica. Os autores deste estudo concluíram que o Lornoxicam nas doses de 6, 8 e 12mg/dia é eficaz em doentes com osteoartrite da anca e da articulação do joelho e que a sua tolerabilidade é melhor nestas doses do que se poderia esperar para este tipo de substâncias. Num segundo estudo multicêntrico randomizado [20], em doentes sofrendo de osteoartrite da anca e da articulação do joelho foi administrado o Lornoxicam nas doses de 12mg/dia (3x4mg) e 16mg/dia (2x8mg) e comparado com 150mg/dia (3x50mg) do Diclofenac, administrado a 135 doentes durante 12 semanas. Em caso de 85 doentes o tratamento com o Lornoxicam foi continuado mais 40 semanas para documentar a tolerabilidade e segurança do Lornoxicam. Conclusão: Tanto na dor como no índice Lequesne não houve diferença entre o Lornoxicam e o Diclofenac. No que diz respeito aos efeitos indesejáveis não existiu uma diferença significativa



**OA Dr. Christian Lampl**  
Serviço de Neurologia e Psiquiatria, Krankenhaus Linz



**Prim. Dr. Burkhard Leeb**  
Serviço de Reumatologia, Krankenhaus Stockerau



**Univ.-Doz. Dr. Rudolf Likar**  
Serviço de Anestesia, Landeskrankenhaus Klagenfurt



**O. Univ.-Prof. Dr. Christian Roland Noe**  
Instituto de Química Farmacêutica, Universidade de Viena



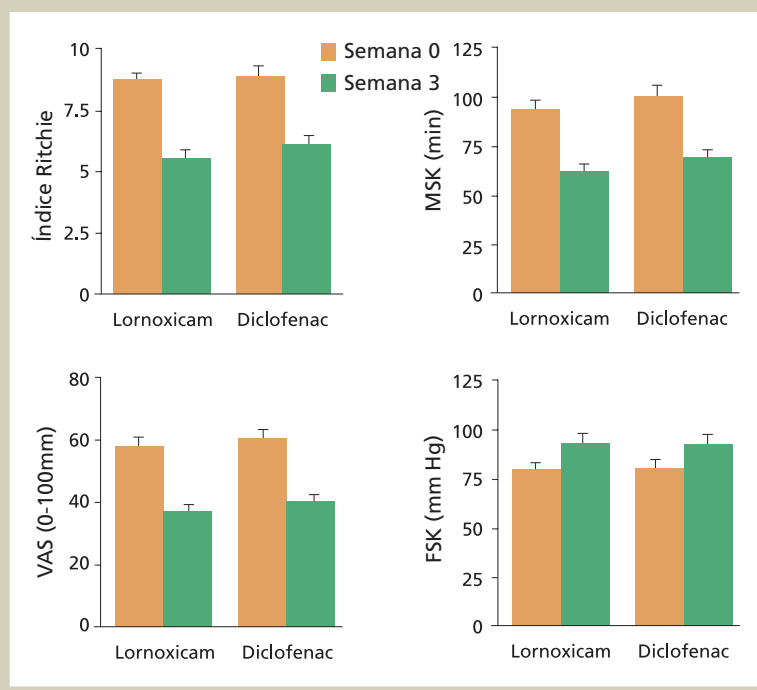
**Prim. Univ.-Doz. Dr. Franz Rainer**  
Serviço de Medicina, KH der Barmherzigen Brüder Graz-Eggenberg

entre as duas substâncias. Com o Diclofenac observou-se um ligeiro aumento de cefaleias e dores abdominais, enquanto que com o Lornoxicam foi mais frequente a dispepsia e a diarreia.

### 3.2.3 Reumatismo extra-articular

O uso de AINEs neste domínio é uma questão complexa; particularmente queixas como lombalgias crónicas podem tornar-se um grande problema terapêutico. Em 1997, foi realizado um estudo duplamente cego randomizado [21] em seis centros austríacos. Os doentes (n=201) tinham uma idade entre 18 e 65 anos e sofriam desde há mais de três meses de lombalgias (Low Back Pain). Foi comparado o Lornoxicam numa dosagem de 2x4mg por dia com o Diclofenac (2x50mg/dia). O ponto final primário do estudo foi a resposta da lombalgia à medicação. 190 doentes concluíram o estudo. Conclusão: Não há diferença na eficácia ou nos efeitos secundários entre o Lornoxicam e o Diclofenac. O Lornoxicam administrado na dosagem de 2x4mg/dia é tão eficaz na lombalgia como o Diclofenac administrado na dosagem de 2x50mg/dia. Outras indicações de aplicação são periartropatias, doenças dos tendões e das bainhas tendinosas e bolsas. O Lornoxicam é também amplamente utilizado em lesões posturais e sintomatologia da coluna vertebral por perturbações

**Gráfico 6:**  
**O Lornoxicam mostra a mesma eficácia como o Diclofenac no caso de artrite reumatóide [17]**



funcionais, espondilartroses, discopatias com e sem prolapso. Num estudo [22] compreendendo 96 doentes sofrendo de prolapso discal, o Lornoxicam foi comparado com morfina administrada por analgesia intravenosa controlada pelo doente (PCA), após intervenção cirúrgica de prolapso discal. A PCA teve a duração máxima de 24 horas. Os parâmetros do "outcome" foram alívio da dor na totalidade, alívio da dor por hora assim como as diferenças de intensidade da dor hora à hora. Os dois medicamentos tiveram a mesma eficácia. O Lornoxicam provocou menos efeitos secundários do que a morfina (21,7% no caso do Lornoxicam versus 38% no caso da morfina).

### 3.2.4 Terapêutica analgésica geral

Embora a escada em degraus da OMS para a terapêutica analgésica (ver o gráfico 7) seja apenas válida para o tratamento da dor cancerosa, esta escada tem também importância para



**O. Univ.-Prof. Dr. Jürgen Sandkühler**  
Instituto de Investigação Cerebral, Universidade de Viena



**Univ.-Prof. Dr. Ernst Singer**  
Instituto de Farmacologia, Universidade de Viena



**Prim. Univ.-Doz. Dr. Franz Singer**  
Sonderkrankenanstalt Laab im Walde



**O. Univ.-Prof. Dr. Reinhard Windhager**  
Clínica Universitária de Ortopedia, Graz

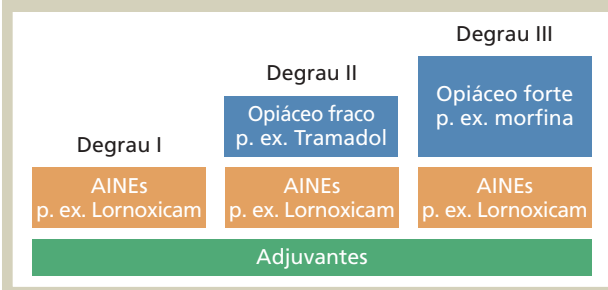
todos os outros tipos de terapêutica analgésica. Os AINEs desempenham um papel importante em todos os degraus da escada. Uma vantagem do Lornoxicam na terapêutica analgésica perioperatória resulta da semivida curta e do curto efeito sobre a agregação plaquetária. O Lornoxicam pode ser administrado sem dificuldade até poucas horas antes duma operação programada. A indicação existente nos manuais de preparação de cirurgias de interromper a administração de qualquer AINE uma semana antes da intervenção não se aplica ao Lornoxicam. Na terapêutica analgésica pós-operatória, o Lornoxicam ocupa também um lugar seguro. Uma das muitas razões deve-se ao facto de esta substância poder ser administrada i.v. A miscibilidade do Lornoxicam com certos opiáceos – concretamente tramadol, buprenorfina e morfina – é uma vantagem no controlo prático da dor. O Lornoxicam não deverá ser administrado conjuntamente com nalbufina, piritramida e nicomorfina.

#### Quadro 3: Necessidade de controlos da função renal

Um controlo da função renal é necessário no caso da administração do Lornoxicam

- antes de grandes intervenções cirúrgicas
- no caso duma função renal sobrecarregada, p. ex. por causa de grandes perdas de sangue ou por desidratação importante
- no caso de falência cardíaca
- no caso de um tratamento simultâneo com diuréticos
- no caso de um tratamento simultâneo com medicamentos com efeito nefrotóxico possível ou conhecido

#### Gráfico 7: Escada em degraus da OMS para a terapêutica analgésica



#### Referências

- 1 Berg J, Fellner H, Christoph T, Grarup J, Stimmer D: *Inflamm Res* 1999; 48 (7): 369-79
- 2 Hitzberger G, Radhofer-Welte S, Takacs F, Rosenow D: *Postgrad Med J* 1990; 66 Suppl 4: S22-7
- 3 Norholt SE, Sindet-Pedersen S, Larsen U, Bang U, Ingerslev J, Nielsen O, Hansen HJ, Ersboll AK: *Pain* 1996 Oct; 47 (2-3): 335-43
- 4 Staunstrup H, Ovesen J, Larsen UT et al.: *J Clin Pharmacol* 39 (8): 834-841
- 5 Crofford LJ: In: Vane JR, Botting JH, Botting RM (eds) *Kluwer & Harvey, London*, pp 133-146
- 6 Ahmadi et al.: *Nat Neurosci* 2002; 5(1):34-40
- 7 Warner TW, Mitchell JA: *PNAS* 2002; 99: 13371-13373
- 8 Resch K: *Schmerz* 1991; 5: 3-12
- 9 H. Bröll, G. Krejs, ÖGGH, ÖGR: *Magenschutz bei NSARs; ClinCum Sonderausgabe Mai 2002*
- 10 Güttler K: In: *Differenzierte medikamentöse Schmerztherapie*, S. 99-195. Wörz, R. (Hrsg.). *Gustav-Fischer-Verlag, Stuttgart-Jena-New York* 1994
- 11 *EULAR-recommendations. Ann Rheum Dis* 2000; 59: 936-944
- 12 Waldvogel HH: *Analgetika, Antinozizeptiva, Adjuvantien*, 2. Auflage, Springer Verlag 2001, Buch D
- 13 Radhofer-Welte S, Rabassada X; *Drugs of Today* 2000, 36:55-76
- 14 Dittrich P, Radhofer-Welte S, Magometschnigg D, Kukovetz WR, Mayerhofer S, Ferber H: *Drugs Exp Clin Res*. 1990; 16 (2): 57-62
- 15 *Fachinformation von „XeFo“, Austria Codex*, 57, Band 3, 2002/2003
- 16 *Nycomed Safety Data Base*
- 17 Caruso I, Montrone F, Boari L et al.: *Adv Ther* 1994;11(3):132-138
- 18 H. Bröll, R. Kotz et al: *Arthrose – Diagnostik und Therapie; ClinCum Sonderausgabe September 2001*
- 19 Berry H, Bird HA et al.: *Ann Rheum Dis* 1992;51:238-242
- 20 Kidd B, Frenzel W et al.: *J Rheumatol* 1996;23(9):1605-1611
- 21 Mayrhofer F et al.: *Ann Exp Clin Med* 1997;4:53-59
- 22 Rosenow D et al.: *Anesth Analg* 1998;86:1045-1050

**Ficha técnica:** Editor: Medizin Medien Austria GmbH N° do registo de tratamento de dados: 0753211. **Direção da editora e redação:** Wiedner Hauptstraße 120-124, 1050 Viena, tel.: 01/546 00-0, fax: extensão 730, e-mail: [medizin@medizin-medien.at](mailto:medizin@medizin-medien.at) **Gerência:** Thomas Zembacher, extensão 110 **Responsáveis pelo conteúdo:** Univ.-Prof. Dr. Günther Bernatzky, Univ.-Prof. Mag. Dr. Eckhard Beubler, Prim. Univ. Doz. Dr. Attila Dunky, Prim. Univ. Doz. Dr. Ludwig Erlacher, OA Dr. Josef Hermann, Univ. Prof. DDr. Manfred Herold, Univ.-Prof. Dr. Klaus Hoerauf, Univ.-Prof. Dr. Gerold Holzer, O. Univ.-Prof. Dr. Rainer Kotz, O. Univ.-Prof. Dr. Hans-Georg Kress, OA Dr. Christian Lampl, Prim. Dr. Burkhard Leeb, Univ.-Doz. Dr. Rudolf Likar, O. Univ.-Prof. Dr. Christian Roland Noe, Prim. Univ.-Doz. Dr. Franz Rainer, O. Univ.-Prof. Dr. Jürgen Sandkühler, Univ.-Prof. Dr. Ernst Singer, Prim. Univ.-Doz. Dr. Franz Singer, O. Univ.-Prof. Dr. Reinhard Windhager **Presidência:** Prim. Univ.-Prof. Dr. Hans Bröll, Prim. Univ.-Prof. Dr. Wilfried Ilias **Capa:** Photo Disc-TM **Leitorado:** Mag. Dr. Theodor Granser **Direção artística:** Karl J. Kuba **Layout e DTP:** Johannes Spandl **Litografia:** Bernhard Computertext **Impressão:** Friedrich VDV, 4020 Linz **Tiragem:** 15.000 reimpressão, reprodução, mesmo parcial, apenas com autorização expressa escrita de Medizin Medien Austria GmbH. **Com o apoio amável da firma NYCOMED**