

JUNHO 1987



ACTA

REUMATOLÓGICA
PORTUGUESA

VOL. XII
4 (SUPLEM.)

Sociedade
Portuguesa de
Reumatologia

OS AINE'S NÃO SÃO TODOS IGUAIS...

PROTECÇÃO A CARTILAGEM



Feldene 20

PIROXICAM *

UMA VEZ
AO DIA

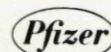
ALÉM DA COMPROVADA EFICÁCIA
E BOA TOLERÂNCIA...

UM MODO DE ACÇÃO DIFERENTE

APRESENTAÇÕES:

FELDENE * Cápsulas: Embalagens com 16 cápsulas de 10 mg
FELDENE * Cápsulas: Embalagens com 60 cápsulas de 10 mg
FELDENE * Cápsulas: Embalagens com 30 cápsulas de 20 mg
FELDENE * DM Cápsulas: Embalagens com 8 cápsulas de 20 mg
FELDENE * Supositórios: Embalagens com 12 supositórios de 20 mg

P.V.P. 823\$00; S.N.S. 165\$00
P.V.P. 2508\$00; S.N.S. 502\$00
P.V.P. 2376\$00; S.N.S. 475\$00
P.V.P. 780\$00; S.N.S. 156\$00
P.V.P. 1121\$00; S.N.S. 224\$00



Para mais informações sobre o produto solicitar a
Laboratórios Pfizer, Seixal — Apartado 1402 — 1012 LISBOA CODEX



ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA

(TRIMESTRAL)

Volume XII – Tomo 2 (Suplem.)

1987 – Junho

N.º 43

TRABALHOS APRESENTADOS NO SIMPÓSIO DO PIROXICAM (FELDENE*) EM 21 DE FEVEREIRO DE 1987

Presidência: PROF. A. LOPES VAZ

Sumário

TOSCANO RICO	– Interações entre mediadores químicos e cronicidade do processo inflamatório	3
F. TEIXEIRA	– O modo de acção dos AINE: Aspectos actuais	15
S. ABRAMSON	– Inhibition of neutrophil activation by nonsteroidal anti-inflammatory drugs	31
K. BRANDT	– The effects of antirheumatic drugs on articular cartilage	39
GUY HEYNEN	– Toleration and safety of Piroxicam	43
J. AMORIM	– Piroxicam: Estudos cruzados no tratamento das artroses do joelho e da anca (experiência portuguesa)	53
T. DA COSTA	– Estudo cruzado, aberto, do Piroxicam vs. oxaprozín no tratamento da osteoartrose	55
CONCEIÇÃO REIS	– O tratamento das artroses do joelho e da anca. Estudo cruzado, aberto do Piroxicam vs. naproxeno	59
GALVÃO FIGUEIREDO	– Estudo cruzado, aberto, do Piroxicam vs. diclofenac nas artroses da anca e do joelho	73

Registo: Inscrita na Direcção-Geral da Comunicação Social com o n.º 101897.

EDIÇÃO E PROPRIEDADE: Sociedade Portuguesa de Reumatologia (Liga Portuguesa contra o Reumatismo)

REDACÇÃO E ADMINISTRAÇÃO: Sociedade Portuguesa de Reumatologia – Rua de D. Estefânia, 187-189 – 1000 Lisboa – Telef. 572326 - 40764

COMPOSIÇÃO E IMPRESSÃO: Cromotipo, artes gráficas, Lda. – Rua Passos Manuel, 78-A e 78-B – 1100 Lisboa – Telef. 533911

ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA

Sommaire

TOSCANO RICO – Interactions entre les médiateurs chimiques et le chronicité du processus inflammatoire	3
F. TEIXEIRA – Le mode d'action des AINSs: Des aspects actuels	15
S. ABRAMSON – Inhibition de la activation du neutrophil par les anti-inflammatoires non-steróidien	33
K. BRANDT – Les effets des antiréumatisques dans la cartilage articulaire	41
GUY HEYENEN – Tolérance et sécurité du Piroxicam	45
J. AMORIM – Piroxicam: Études croisés dans le traitement des ostéoartroses de la hanche et du genou (expérience portugaise)	55
T. DA COSTA – Étude croisée, ouvert, du Piroxicam vs oxaprozine dans le traitement des ostéoartroses	57
CONCEIÇÃO REIS – Le traitement des arthroses de la hanche et du genou. Étude croisée, ouvert, du Piroxicam vs naproxène	61
GALVÃO FIGUEIREDO – Étude croisée, ouvert, du Piroxicam vs diclofénac dans les arthroses de la hanche et du genou	75

Summary

TOSCANO RICO – Interactions between chemical mediators and chronicity of the inflammatory process	3
F. TEIXEIRA – Mode of Action of NSAIDs: Actual aspects	15
S. ABRAMSON – Inhibition of neutrophil activation by nonsteroidal anti-inflammatory drugs	33
K. BRANDT – The effects of antirheumatic drugs on articular cartilage	41
GUY HEYENEN – Toleration and safety of Piroxicam	45
J. AMORIM – Piroxicam: Crossover studies in the treatment of osteoarthritis of the hip and knee (portuguese experience)	55
T. DA COSTA – Open, crossover study of Piroxicam vs oxaprozine in the treatment of Osteoarthritis	57
CONCEIÇÃO REIS – The treatment of Arthritis of hip and knee. Open, crossover study of Piroxicam vs naproxen	61
GALVÃO FIGUEIREDO – Open, crossover study of Piroxicam vs diclofenac in arthritis of hip and knee	75

FICHA TÉCNICA:

DIRECTOR: Doutor M. Viana Queiroz. REDACTOR-CHEFE: Dr. Robert Pereira Martins.

REDACTORES: Drs. Adriano Neto, A. C. Alves de Matos, António Vilar, Aurora Marques, C. Miranda Rosa, Jaime C. Branco, João Ramos, J. F. Ribeiro da Silva, J. Espírito Santo, J. Canas da Silva, J. A. Melo Gomes, J. Teixeira da Costa, M.ª Cristina Catita e Mário Bexiga. REDACTOR CORRESPONDENTE EM FRANÇA: Dr. João Rego (Toulouse).

CONSELHO CIENTÍFICO: O Conselho Científico da Sociedade Portuguesa de Reumatologia.

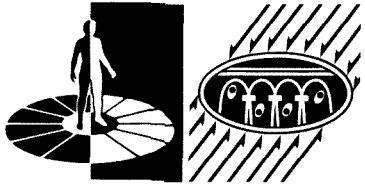
DISTRIBUIÇÃO: Aos membros da Sociedade Portuguesa de Reumatologia e, sempre que possível, a Instituições Médicas, de Reumatologia ou não, nacionais e estrangeiras (Ligas, Faculdades, Centros Científicos, Sociedades Médicas, Hospitais e Serviços), Revistas e Jornais Médicos e a outras Instituições Culturais).

PUBLICAÇÃO: Trimestral (Março, Junho, Setembro e Dezembro). Faz e solicita a permuta. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA: *Acta Reuma. Port.*, volume (tomo): pág.-pág., ano.

Assinatura anual (1 volume 4 tomos): Portugal, 800\$00; Espanha, 1200 Pst; Resto do Mundo, US\$20.

Número avulso: 280\$00; US\$5.

Colaboração dos Laboratórios Pfizer, S.A.



PROTECÇÃO
À
CARTILAGEM

AINE'S NA PRÁTICA CLÍNICA
—ASPECTOS ACTUAIS—

LISBOA, 21 de Fevereiro de 1987

INTERACÇÕES ENTRE MEDIADORES QUÍMICOS E CRONICIDADE DO PROCESSO INFLAMATÓRIO

J. M. TOSCANO RICO

RESUMO – A reacção inflamatória como resposta uniforme do tecido intersticial a um grande número de agressões. A reacção vascular inicial e o círculo vicioso da inflamação crónica: Lesão tissular – Libertação de compostos quimiotácticos – Infiltração leucocitária – Libertação de compostos citotóxicos – Lesão tissular.

A cascata do ácido araquidónico, metabolitos gerados pela ciclooxigenase e pela lipooxigenase, sua importância na manutenção do processo inflamatório e libertação de radicais livres.

A formação de radicais livres no foco inflamatório, a autopropagação da oxidação dos lipídios das membranas celulares. Efeitos biológicos dos radicais de oxigénio.

Interacção dos radicais de oxigénio com os lipídios celulares como causa de lesão.

O efeito dos anti-inflamatórios não esteróides no processo inflamatório crónico. A inibição da ciclooxigenase. A inibição das lipooxigenases. A captação de radicais livres.

O efeito dos inactivadores de radicais livres no processo inflamatório crónico.

Possibilidade de intervenção por estes dois tipos de mecanismos na terapêutica das inflamações crónicas. Perspectivas de evolução terapêutica no futuro.

A reacção inflamatória é a expressão final comum da resposta do tecido conectivo a uma enorme variedade de noxas, desde físicas como os traumatismos mecânicos ou as radiações ionizantes, a químicos como compostos cáusticos, ou biológicos como toxinas bacterianas e reacções imunológicas.

Traduz-se inicialmente por uma alteração vascular, vasodilatação e aumento da permeabilidade, numa segunda fase, em processos mais graves, por uma acumulação de células migratórias, polimorfonucleares e macrófagos.

É este conjunto de fenómenos que gera o clássico quadrilátero descrito por Celso na Roma do tempo de Nero, ao qual no século passado Virchow acrescentou um quinto elemento o "lesio functio" a perturbação da função, para reforçar as consequências do processo.

Desde os tempos clássicos até ao presente a sintomatologia não se modificou mas a essência do fenómeno é muito melhor conhecida, já a nível molecular em algumas das suas causas. No entanto ainda subsistem aspectos desconhecidos, assim como têm vindo a ser descobertas diversas interrelações entre compostos endógenos responsáveis pelo desencadear e pela manutenção da reacção inflamatória.

A evolução do processo inflamatório é variável consoante a intensidade da lesão e a sua duração. De um modo geral, agressões mais ligeiras, induzindo apenas uma resposta vascular, não determinam lesões orgânicas ou reliquats definitivos. Já o mesmo não se verifica em situações que pela sua causa ou pela sua intensidade envolvam uma necrose dos tecidos ou uma acumulação de células migratórias, especialmente aquelas com uma evolução prolongada. Nestes casos, o tecido original, destruído, é substituído por fibroblastos que proliferam localmente, depositam colagénio e terminam a cura pela formação de tecido cicatricial. Este tecido pelas suas propriedades, se localizado em pontos cruciais como as articulações ou as válvulas cardíacas pode levar a quadros clínicos que ultrapassam em gravidade e duração a lesão inicial.

Os aspectos morfológicos, macroscópicos e microscópicos da reacção inflamatória podem considerar-se bem conhecidos. Já o mesmo não se verifica com as perturbações bioquímicas que acompanham a inflamação. A sua transitoriedade, a multiplicidade de compostos envolvidos, a instabilidade de muitos mediadores, a interacção entre substâncias muito diversas e células muito diferentes, cria um sistema altamente difícil de analisar e de circunscrever a uma descrição global.

De um modo geral têm sido referidos quatro grupos de mediadores nas reacções inflamatórias. A sua importância relativa pode variar consoante a causa determinante da lesão, mas a partir de certa altura, especialmente nas situações crónicas, todos eles estão envolvidos. Num primeiro grupo incluem-se os metabolitos do ácido araquidónico, um dos ácidos gordos poli-insaturados, essenciais para o equilíbrio biológico do organismo, ubiqüitariamente distribuído nos fosfolípidos da membrana celular.

Num segundo grupo consideram-se os radicais de oxigénio que surgem no decurso de diversas reacções químicas, como a metabolização do ácido araquidónico, ou da actividade fagocitária das células migratórias.

O terceiro grupo é constituído por aminas, das quais as mais importantes são a histamina e a serotonina, em parte libertadas de depósitos celulares como os mastócitos, em parte geradas “de novo” pela descarboxilação de aminoácidos.

Finalmente o quarto grupo reúne polipeptidos e proteínas, algumas com actividade enzimática lesiva para as células, como as libertadas a partir dos lisosomas, outras responsáveis pela génese dos mediadores químicos da inflamação, outras ainda agentes directos, modificando a vasomotricidade, ou estimulando as terminações sensitivas da dor como a bradicinina.

A fácil e pronta reversibilidade dos processos inflamatórios agudos não põe problemas fisiopatológicos, bioquímicos ou mesmo terapêuticos tão complexos como as inflamações crónicas. A elevada frequência destas, o grau de sofrimento que provocam e a grave perturbação funcional a que conduzem têm sido as motivações para uma investigação continuada, ainda em curso, no sentido de se encontrarem fármacos tão activos e tão isentos de acções acessórias quanto possível. Referir-nos-emos por isso em seguida de um modo mais pormenorizado às inflamações crónicas, das quais as mais frequentes são as que envolvem as articulações.

Nestas situações existe um verdadeiro ciclo vicioso em que a lesão inicial é frequentemente o “*primum movens*” de um processo que em seguida se autonomiza. Esta autonomia resulta do facto da lesão celular libertar compostos quimiotácticos responsáveis pela acumulação de células migratórias, e destas, por sua vez, libertarem compostos lesivos para as células e também quimiotácticos. Assim, a classificação dos mediadores da inflamação numa base química tem apenas fins didácticos, não evidenciando as interrelações entre eles.

Entre os mediadores químicos melhor conhecidos contam-se os metabolitos do ácido araquidónico. Originando-se neste composto, pela acção de diversos sistemas enzimáticos formam-se numerosas substâncias frequentemente designadas globalmente como a “cascata de ácido araquidónico”.

O ácido araquidónico é um componente normal dos fosfolípidos da membrana celular e é libertado em consequência da activação de um enzima, a fosfolipase A_2 . A activação dá-se quando há qualquer agressão à célula que determine uma perturbação da membrana e acompanha-se de uma entrada de cálcio para a célula.

Não se sabe ainda se estes dois fenómenos são concomitantes ou se é o aumento do cálcio livre intracelular que por sua vez desencadeia a activação do enzima. De qualquer modo os agentes bloqueadores dos canais de cálcio diminuem a reactividade das células (Elferink e Deierkauf, 1984).

Como a quantidade de metabolitos do ácido araquidónico pré-formados nos tecidos é muito reduzida, e a capacidade da sua produção muito elevada, a fosfolipase A_2 desempenha um papel muito importante no desencadear da “cascata” por ser o elemento limitante de todo o processo subsequente.

O ácido araquidónico livre é metabolizado principalmente por duas vias. A via da ciclooxygenase é a mais conhecida e a estudada há mais tempo. A via alternante, e por vezes simultânea, é a das lipooxygenases.

A ciclooxigenase é um complexo enzimático ligado aos microsomas celulares e ubiquitariamente distribuído por todas as células. Pela sua actuação formam-se endoperoxidos cíclicos, biologicamente activos, embora possivelmente limitados na sua acção por terem uma semi-vida muito curta. Foram designados Prostaglandinas G_2 e H_2 . A partir deles e por isomerização formam-se as prostaglandinas estáveis das quais as mais importantes são a PGE_2 e a $PGF_2\alpha$. Outras são conhecidas como a PGD_2 , e os metabolitos derivados da PGH_2 por isomerização e desidratação: a PGA_2 , a PGB_2 e a PGC_2 cujo papel se desconhece, discutindo-se mesmo se não são apenas compostos artificiais surgindo no decurso das diversas e complexas manobras de extracção, purificação e doseamento das outras prostaglandinas. A partir da PGH_2 e por actuação de sintetases específicas podem ainda formar-se dois outros derivados dotados de uma elevada actividade biológica, compensada em parte pela sua curta semi-vida. Um deles é o tromboxano A_2 (TxA_2) (Hamberg et al, 1974).

Formado essencialmente nas plaquetas é dotado de uma potente actividade agregante plaquetar e estimulante do músculo liso, mais evidente nos vasos e nos brônquios. O outro é a prostaciclina ou prostaglandina I_2 (PGI_2). Possui propriedades opostas, diminuindo a agregação das plaquetas e dilatando os vasos (Moncada e Vane, 1979).

Procurando uma interrelação entre os diversos mediadores químicos presentes no foco inflamatório deve referir-se que no decurso da acção da ciclooxigenase, e em consequência dela, geram-se radicais de oxigénio, altamente reactivos e por isso contribuindo para a lesão celular. Este é já um exemplo de um factor que tende a prolongar a reacção inflamatória.

A segunda via de metabolização do ácido araquidónico, conhecida há menos tempo, resulta da actuação de lipooxigenases. Têm sido descritos três tipos destes enzimas, actuando sobre locais diferentes da molécula do ácido araquidónico. Todos eles conduzem numa primeira fase à formação de hidroperoxiácidos a partir dos quais surgem os respectivos hidroxiácidos. Nos polimorfonucleares predominam a 5-lipooxigenase e a 15-lipooxigenase, nas plaquetas a 12-lipooxigenase. O número corresponde ao átomo de carbono do ácido araquidónico onde os radicais químicos são introduzidos.

A "cascata" do lado das lipooxigenases continua-se, a partir do ácido 5-hidroperoxi-eicosa-tetraenoico (5-HPETE), pela formação de compostos globalmente designados por leucotrienos. O primeiro é o leucotrieno A_4 (LTA_4) do qual derivam o LTB_4 e o LTC_4 e deste último o LTD_4 e o LTE_4 .

O quadro dos metabolitos do ácido araquidónico tem vindo a aumentar gradualmente pelo conhecimento de outros compostos. Dos últimos a serem descritos são as lipoxinas A e B resultantes da actuação das duas lipooxigenases 5 e 15.

A metabolização do ácido araquidónico segundo uma ou outra das vias depende de diversos factores entre os quais os mais importantes parecem ser a abundância relativa da ciclooxigenase ou da lipooxigenase e o seu estado funcional.

Com algumas diferenças, por vezes mais de ordem quantitativa do que qualitativas, estes diversos metabolitos exercem sete tipos de efeitos rela-

cionados com o processo inflamatório. Dilatam os vasos, aumentam a permeabilidade vascular, exercem um poderoso efeito quimiotáctico sobre as células migratórias, estimulam o músculo liso, estimulam as terminações nervosas sensibilizando-as também para os efeitos de outros compostos como a bradicinina, promovem a agregação das plaquetas, promovem a desgranulação dos mastócitos e dos polimorfonucleares libertando os enzimas e outros mediadores contidos nos grânulos celulares e lisosomas para o espaço intersticial.

Em relação aos efeitos vasculares são sobretudo marcados os efeitos vasodilatadores das PGE_2 , PGD_2 , PGI_2 (Horton e Main 1963, Nakano e Cole 1969), vasoconstritores da PGF_2 e TxA_2 , aumentadores da permeabilidade vascular da PGE_2 , PGD_2 , PGI_2 , PGG_2 , PGH_2 , e dos leucotrienos. Estes últimos são também potentes agentes quimiotácticos, ao contrário do que sucede com a PGE_2 que tende a inibir os movimentos das células migratórias. Em relação com este mecanismo, sem dúvida um dos mais importantes para a cronicidade dos processos inflamatórios, existe mais uma ligação a outro sistema de lesão tecidular. Os polimorfonucleares e os macrófagos quando estimulados libertam, como dissemos, radicais de oxigénio que por sua vez também são quimiotácticos. A lesão tecidular activando estas células desencadeia por sua vez mais um sistema tendendo a auto-sustentar-se.

A estimulação do músculo liso, em que o brônquico é um dos mais importantes para além do vascular, é desencadeada pelos endoperóxidos ciclicos (PGG_2 e PGH_2), pelo TxA_2 , pela $PGF_2\alpha$ e pelos leucotrienos. Pelo contrário a PGE_2 , relaxa o músculo liso. Já este composto é importante como agente estimulante das terminações nervosas sensitivas. Coadjuvando a histamina na génese do prurido, e facilita a estimulação dolorosa provocada pela bradicinina.

Para além das células migratórias, as plaquetas têm vindo a ser também responsabilizadas no âmbito da reacção inflamatória e por mecanismos diversos. A um deles já nos referimos, a síntese de metabolitos do ácido araquidónico, prostaglandinas e tromboxano A_2 , libertação de serotonina.

Nos últimos anos tem vindo a dar-se uma crescente atenção a um outro grupo de agentes flogísticos ligado ainda aos fosfolípidos da membrana, mas agora o resto da molécula após a subtracção do ácido araquidónico. São derivados da fosfatidilcolina. Globalmente designados como PAF-acether, abreviatura de Platelet-Activating-Factor (1-0-alkil-2 acetil-sn-3 glicerofosforilcolina). Para além das plaquetas é também sintetizado pelos polimorfonucleares e pelos macrófagos. Induz a agregação das plaquetas e a sua reacção de libertação, desencadeando a formação de TxA_2 , prostaglandinas e leucotrienos. O PAF-acether é um poderoso estimulante do músculo liso, aumenta a permeabilidade vascular, diminui o débito coronário e a contractilidade cardíaca.

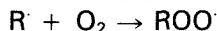
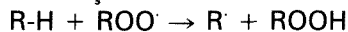
Novamente, em relação com as plaquetas, existe uma ligação entre a sua actuação no foco inflamatório e a formação de radicais de oxigénio. Para além da sua libertação no decurso da actividade metabólica já referida, as perturbações circulatórias locais, com estase sanguínea resultante

da vasodilatação e do aumento da permeabilidade vascular, associadas a um enorme aumento no consumo de oxigénio, geram condições propícias para a activação de um enzima, a oxidase do NADPH fonte igualmente de radicais de oxigénio.

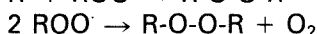
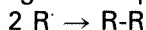
Ao longo deste trabalho referimo-nos por diversas vezes a estes radicais. De um modo geral os radicais livres são grupos de átomos com um número ímpar de electrões, podendo por isso ser positivos, negativos ou neutros. Podem surgir por diversos mecanismos: Homólise de ligações fracas ($A:B \rightarrow A\cdot + B\cdot$; a acção de radiações ionizantes ($H_2O \xrightarrow{h\nu} H_2O^+ + e^-$); fotólise ($A:B \xrightarrow{h\nu} A\cdot + B\cdot$); transferência de um electrão de um metal ou de um composto orgânico para outro ($Fe^{++} + A \rightarrow Fe^{+++} + A\cdot$); acção de compostos químicos como o ozono (O_3), o óxido nitroso (NO_2), ou o singleto oxigénio (1O_2); processos enzimáticos como já alguns foram mencionados. (Manso, 1984).

Nos mecanismos de lesão celular já nos referimos às perturbações da membrana. Entre elas, a auto-oxidação dos ácidos lipídicos não saturados é um fenómeno da maior importância porque tende a auto-propagar-se gerando assim condições não só de progressivo agravamento da lesão numa determinada célula como também facilitando a continuação do processo ao longo do tempo.

A reacção desenvolve-se em dois tempos (Porter e Wagner, 1986).

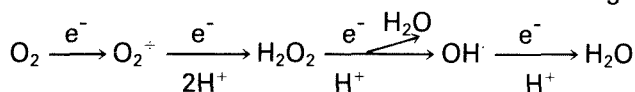


Esta segunda reacção só é praticamente dependente da velocidade de difusão do oxigénio (Maillard et al, 1983) e continua até desaparecer todo o oxigénio disponível ou quando se formarem produtos estáveis:



Este mecanismo de auto-oxidação quando atinge os lípidos da membrana pode levar, por exemplo, à formação de hidroperoxiácidos a partir do ácido araquidónico quando em presença de concentrações elevadas de dadores de hidrogénio.

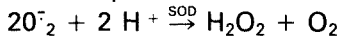
Entre os numerosos radicais livres descritos em sistemas biológicos são da maior importância os de oxigénio. Cada molécula de oxigénio recebe 4 electrões até formar duas moléculas de água.



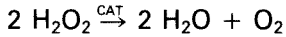
O primeiro elemento que surge é designado por radical superóxido. Captando um segundo electrão origina o radical $O_2^{\cdot -}$ que se combina imediatamente com dois protões (hidrogeniões) formando o peróxido de hidrogénio. A terceira fase de redução do oxigénio é constituída pelo radical hidroxil ($OH\cdot$) e no termo da quarta reacção de redução forma-se a água.

Uma outra espécie molecular que se pode formar a partir do oxigénio resulta da sua activação. Pela adição de 22 kcal/mole forma-se o singleto oxigénio (1O_2).

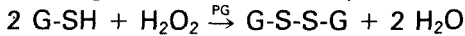
São estes os radicais mais frequentes dada a abundância da água no organismo. Por sua vez existem três tipos de mecanismos de inactivação destes radicais de oxigénio (Manso, 1984). Um deles é a superóxido dismutase (SOD) que cataliza a reacção:



Outro é a catalase (CAT) que desdobra o peróxido de hidrogénio nos peróxissomas:



O terceiro é a peroxidase do glutatião (PG) que neutraliza o peróxido de hidrogénio no citoplasma e na membrana da célula, formando simultaneamente glutatião oxidado a partir da forma reduzida (G-SH).



Como vê, o primeiro elemento a ser gerado é o radical superóxido que pode subsequentemente desencadear, de um modo mais ou menos directo, o aparecimento do peróxido de hidrogénio e do radical hidroxil. Estes radicais têm progressivamente vindo a ser reconhecidos como factores patogénicos em numerosas situações como a intoxicação pelo oxigénio, diabetes induzida quimicamente, lesões pós-isquémia no intestino, coração, fígado, rim, pâncreas.

As lesões provocadas resultam não só de alterações da actividade de numerosos enzimas como da reacção em cadeia desencadeada nos lípidos da membrana de outras células, para além de um efeito indirecto sobre a infiltração do foco inflamatório por células migratórias, em particular polimorfonucleares neutrófilos.

Petrone et al (1980) sugeriram que o radical superóxido poderia activar um factor latente em circulação no plasma, dotado de propriedades quimiotácticas. Este parece ser um composto lipídico não ligado à albumina por uma ligação covalente mas transportado por ela, e ambos necessários para se dar a atracção dos neutrófilos. Ao contrário dos leucotrienos e das lipoxinas este factor não induz a desgranulação das células. No entanto, ao contribuir para lhes aumentar o número no foco inflamatório, já favorece a cronicidade do processo.

É neste ambiente biológico que os anti-inflamatórios são chamados a actuar. Não mencionando agora os glucocorticoides que actuam por induzirem a formação de uma proteína, a lipocortina, que inibe a actividade da fosfolipase A₂, referir-nos-emos apenas ao grupo dos componentes genericamente designados por anti-inflamatórios não esteróides (AINE).

Para a maior parte deles, o elemento fundamental que tem sido invocado para explicar a actividade anti-inflamatória é a inibição da ciclooxigenase e, para alguns deles, também da lipooxigenase. Em certos casos a maior actividade sobre a ciclooxigenase verifica-se apenas com concentrações ou doses mais pequenas bloqueando os compostos ambos os enzimas em doses mais elevadas. É o caso, por exemplo, da indometacina. Inclusivamente, se a causa de lesão se mantiver e apenas a ciclooxigenase for bloqueada, o ácido araquidónico que se continue a libertar é desviado para a lipooxigenase com a subsequente formação de uma exagerada quantidade de leucotrienos (Blackham, et al, 1986).

Procuram-se também substâncias com uma electividade maior para a lipooxigenase, porque em inflamações crónicas a PGE₂ pode até contribuir para diminuir a acumulação de células migratórias, possivelmente pela sua actividade estimulante da adenilciclase. Descreveram-se assim a fenindona (Higgs et al, 1979), o benoxapofeno e a timegadina (Ahnfelt-Rome, 1982) que são mais eficazes em relação à 5-lipooxigenase.

É num domínio intermédio, entre a interferência na síntese dos mediadores químicos e o bloqueio da sua libertação que parecem situar-se os flavonoides, compostos sintetizados por numerosas espécies vegetais (Havsteen, 1984). Embora o seu mecanismo de acção não se possa considerar ainda como totalmente esclarecido, alguns trabalhos, como o de Ronziere et al (1981), parecem sugerir uma inibição da ciclooxigenase, ou da lipooxigenase (Hope et al, 1983).

Nos últimos anos diversos Autores têm vindo a procurar encontrar uma via diferente, eventualmente complementar da inibição do metabolismo do ácido araquidónico, para diminuir a intensidade dos processos inflamatórios. Como a possibilidade de intervenção do ião superóxido e dos outros radicais de oxigénio no processo inflamatório tem sido recentemente salientada, diversos investigadores tentaram verificar se a redução da formação destes compostos ou a sua inactivação poderiam exercer qualquer efeito benéfico em inflamações experimentais.

Assim, por exemplo, conhecido como é o aparecimento de radicais hidroxil (OH[·]) pelo ião superóxido em presença de ferro, Yoshine et al (1984) estudaram os efeitos da desferroxamina, um agente quelante do ferro, sobre a inflamação provocada pela aplicação de um antigénio, seguindo a técnica da bolsa de granuloma do rato. Verificaram que a fase aguda do processo era agravada, ao contrário do que se observava no decurso da evolução crónica do granuloma. Explicam estes resultados por um aumento da longevidade dos neutrófilos, com uma maior libertação de enzimas proteolíticos e mais tardiamente por uma inibição da formação de colagéneo. Ozaki et al (1986) estudaram diversos inibidores da 5-lipooxigenase em relação com as diversas funções dos neutrófilos, entre as quais a produção de iões superóxido e hidroxil. Em relação a estes dois radicais o ácido nor-dihidro-guaiaretico apenas reduziu a formação de OH[·], enquanto que a esculetina inibiu tanto o aparecimento de O₂^{-·} como de OH[·]. Os outros compostos investigados, ácido eicosa-tetrainoico, AA861 (2-(12-hidroxidodeca-5, 10 diinil)-3,5,6 trimetil-1,4 benzoquinona) e U-60257 (6,9 de-epoxi-6,9-(fenilimino) $\Delta^{6,8}$ -prostaglandina I₁) foram mais eficazes em relação à desgranulação induzida por diversos estímulos químicos e à síntese de LTB₄ do que em relação à produção de radicais livres ou à oxidação do NADPH.

Gradualmente, tem vindo a surgir a possibilidade de os inactivadores dos radicais superóxido actuarem como anti-inflamatórios, e recíproca-mente de alguns anti-inflamatórios, pelo menos em parte, actuarem também por este mecanismo para além de inibirem o metabolismo do ácido araquidónico.

Assim, por exemplo, Sinaceur et al (1984) demonstraram "in vitro" que a desferrioxamina era capaz de inactivar o radical superóxido gerado pela

conversão da xantina a ácido úrico catalizada pela xantina oxidase. O efeito de compostos com funções redutoras na molécula (grupos sulfidrilo) sobre a produção de radicais superóxido e do peróxido de hidrogénio foi investigado por Rajkovic e Williams (1984) *in vitro* utilizando polimorfonucleares neutrófilos isolados e estimulados por diversos mecanismos. Com excepção da glutathiona reduzida, os outros compostos ensaiados, penicilamina, cisteína, mercaptopropionil glicina, ácido hidroxifenil mercaptopropionil tiazolidina carboxílico, mercapto metilpropanoílcisteína e mercaptopropionil histidina, diminuíram a produção daquele radical e do peróxido de hidrogénio. Pelo contrário apenas o pré-tratamento dos neutrófilos com subsequente lavagem do composto sulfidrílico aumentava a produção de O_2^- . Utilizando macrófagos pulmonares isolados Hoffman e Autor (1982) evidenciaram que alguns inibidores de enzimas proteolíticas, L-1 tosilamido-2 feniletilclorometil cetona e N- α -p tosil-l-lisina clorometil cetona eram mais eficazes que o ácido acetilsalicílico e o ibuprofeno na redução da produção de radicais superóxido mas não em relação ao aumento do consumo de oxigénio após activação das células. Concluem por isso que este último fenómeno não deve ser apenas devido à produção de radicais livres.

Para além de uma interferência com a produção do radical superóxido a sua inactivação tem sido também procurada essencialmente por duas vias diferentes uma delas utilizando o próprio enzima que cataliza a sua dismutação em peróxido de hidrogénio, a superóxido dismutase. A outra, investigando a possibilidade dos anti-inflamatórios não esteróides ou de outros compostos inactivarem os radicais livres.

O efeito anti-inflamatório da superóxido dismutase já tem sido referido por diversos Autores, e traduz-se por uma redução no número de polimorfonucleares no foco inflamatório, por uma redução na peroxidação dos lipídios das membranas celulares, na inibição das alterações cromosómicas, pela recuperação da viscosidade dos líquidos sinovial e intersticial, pela redução O_2^- extracelular produzido pelos polimorfonucleares, em particular quando activados, pela redução das ligações cruzadas entre macromoléculas, na origem da fibrose cicatricial.

Assim, por exemplo, Baret et al (1984) estudaram diversos enzimas análogos, contendo manganésio uns, cobre outros, sobre a reacção inflamatória provocada pela carragenina no rato. Os resultados foram contraditórios. Alguma actividade antiflogística encontrada não se relacionava com a dose ou com as concentrações circulantes. Michelson et al (1986) e Jadot et al (1986 a,b,c) compararam a actividade anti-inflamatória de 18 superóxido dismutases de diversas origens sobre processos inflamatórios experimentais induzidos no rato pela carragenina, pela adriamicina e pelo adjuvante de Freund. As variações das actividades foram muito grandes. Como a semi-vida da superóxido dismutase é muito curta, alguns Autores como Veronese et al (1983) procuraram alongar a sua permanência no organismo ligando-a a um polímero, o metoxi-polietilenoglicol.

Para além de um mecanismo enzimático de inactivação do ião superóxido, alguns compostos foram descritos como capazes de o inactivar. É por

exemplo o caso do ácido 2,3 dihidrobenzóico, do ácido gentísico, e de um composto, o Ebselen (PZ 51) descrito há pouco tempo por Parnham et al (1984).

Esta última substância contém selênio, tal como a peroxidase da glutathiona e possui uma actividade anti-inflamatória. Também Rufer et al (1982) mencionaram diversos derivados metano-sulfoanilídicos com propriedades análogas. As propriedades anti-oxidantes de alguns anti-inflamatórios não esteróides foram investigadas por Duniec et al (1983) sobre a peroxidação de lípidos, induzida não enzimaticamente pelo ácido ascórbico ou enzimaticamente pela oxidase de NADPH. O efeito do ácido ascórbico não foi influenciado pelo ácido acetilsalicílico, ou pela indometacina em concentrações suficientes para inibirem a ciclooxigenase, ao contrário do que se verificou com o BW 755 C, a fenilhidrazina, o ácido cafeico, a clorpromazina e o ácido eicosa-tetraínico. Em relação à peroxidação ligada à formação de radicais superóxido pela oxidase do NADPH, também o ácido acetilsalicílico e a indometacina não evidenciaram qualquer actividade ao contrário das outras substâncias, das quais o BW 755 C, o paracetamol e a clorpromazina foram os mais eficazes. No entanto Hiller e Wilson (1983) mostraram que iões hidroxil gerados por radiólise da água eram capazes de reagir rapidamente com diversos anti-inflamatórios não esteróides: ácido metiazínico, indometacina, flurbiprofeno e ácido acetilsalicílico, bem como com a penicilamina.

Burch et al (1983) compararam a indometacina, o naproxeno, o meclofenamato e o piroxicam em relação à inibição da captação de cálcio pelas mitocôndrias, microsomas e vesículas membranosas comparando-a com a inibição da síntese de prostaglandinas e tromboxano. Concluíram que os efeitos destes compostos, em especial, do piroxicam, não podem ser exclusivamente atribuídos à inibição do metabolismo do ácido araquidónico. Kaplan et al (1984) utilizaram diversos anti-inflamatórios não esteróides: ácido acetilsalicílico, indometacina, ibuprofen e piroxicam, estudando os seus efeitos sobre neutrófilos humanos *in vitro* e *in vivo*. Verificaram assim que o ácido acetilsalicílico e o piroxicam bloqueavam a agregação dos neutrófilos, a desgranulação e a produção de radicais superóxido, enquanto que o ibuprofen apenas inibia os dois primeiros, e a indometacina reduzia unicamente a agregação quando as células eram activadas por um polipeptido, a N-formil-metionil-leucil-fenilalanina (FMLP). Apenas o piroxicam impedia a libertação de radicais superóxido após estimulação com o acetato de forbol miristato ou com a concanavalina A. Hanel e Lands (1982) demonstraram também que a inactivação dos radicais superóxido reforçava a actividade de diversos anti-inflamatórios não esteróides, particularmente em relação ao ácido mefenâmico. Admitem que, para iniciar e manter a reacção da ciclooxigenase, é necessária a presença de níveis constantes, embora muito reduzidos de hidroperóxidos. Assim os compostos que removam os radicais necessários para o funcionamento deste enzima são mais activos quando a concentração de hidroperóxido é reduzida a valores muito baixos.

Pode concluir-se assim, com uma base experimental já bastante sólida, que os radicais livres, em especial o ião superóxido que é o primeiro ele-

mento a ser gerado, são libertados no foco inflamatório e são lesivos para as células, contribuindo para o agravamento da situação e para a sua manutenção. Diversos compostos, pertencentes ao grupo dos anti-inflamatórios não esteróides ou não, podem reduzir a produção destes radicais ou inactivá-los depois de formados, e assim contribuir para melhorar a reacção inflamatória. No entanto os métodos de estudo ainda são muito heterogêneos, verificando-se que os efeitos observados variam com a natureza do estímulo aplicado aos polimorfonucleares neutrófilos ou aos macrófagos. A maior parte das investigações tem sido realizada *in vitro* sobre células isoladas ou utilizando apenas sistemas enzimáticos, o que dificulta a previsão das suas potencialidades terapêuticas no homem.

É assim previsível que o melhor conhecimento da capacidade de substâncias já conhecidas como anti-inflamatórias de inactivarem radicais livres possa explicar algumas das diferenças de actividade verificadas. O melhor conhecimento da bioquímica e da fisiopatologia da reacção inflamatória poderá também vir a permitir obter compostos terapeuticamente mais eficazes.

BIBLIOGRAFIA

AHNFELT-ROME, J., ARRIGONI-MARTELLI, E. (1982) – Multiple effects of a new anti-inflammatory agent, tipegadine, on arachidonic acid release and metabolism in neutrophils and platelets. *Biochem. Pharmacol.* 31:2619-2624.

BARET, A., JADOT, G., MICHELSON, A. M. (1984) – Pharmacokinetic and anti-inflammatory properties in the rat of superoxide dismutases (Cu-SODs and Mn SOD) from various species. *Biochem. Pharmacol.* 33:2755-2760.

BLACKHAM, A., NORRIS, A. A., WOODS, F. A. M. (1986) – Models for evaluating the anti-inflammatory effects of inhibitors of arachidonic acid metabolism. *J. Pharm. Pharmacol.* 37:787-793.

BURCH, R. M., WISE, W. C., HALUSHKA, P. V. (1983) – Prostaglandin-independent inhibition of calcium transport by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Differential effects of carboxylic acids and piroxicam. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 227:84-91.

DUNIEC, Z., ROBAK, J., GRYGLEWSR, R. (1983) – Antioxidant properties of some chemicals vs their influence on cyclooxygenase and lipoxidase activities. *Biochem. Pharmacol.* 32:2283-2286.

ELFERINK, J. G. R., DEIERKAUF, M. (1984) – The effect of verapamil and other calcium antagonists on chemotaxis of polymorphonuclear leukocytes. *Biochem. Pharmacol.* 33:35-39.

HAMBERG, M., SOENSSON, J., WAKABAYASHI, T., SAMUELLSSON, B. (1974) – Isolation and structures of two prostaglandin endoperoxydes that cause platelet aggregation. *Proc. Nat. Acad. Sc. (Wash)* 71:345-349.

HANEL, A. M., LANDS, W. E. M. (1982) – Modification of anti-inflammatory drug effectiveness by ambient lipid peroxides. *Biochem. Pharmacol.* 31:3307-3311.

HAVSTEEN, B. (1983) – Flavonoids, a class of natural products of high pharmacological potency. *Biochem. Pharmacol.* 32:1141-1148.

HIGGS, G. A., FLOWER, R. J., VANE, J. R. (1979) – A new approach to anti-inflammatory drugs. *Biochem. Pharmacol.* 28:1959-1961.

HILLER, KO, WILSON, R. L. (1983) – Hydroxyl-free radicals and anti-inflammatory drugs: biological inactivation studies and reaction rate constants.

HOFFMAN, M., AUTOR, A. P. (1982) – Effect of cyclooxygenase inhibitors and protease inhibitors on phorbol-induced stimulation of oxygen consumption and superoxide production by rat pulmonary macrophages. *Biochem. Pharmacol.* 31:775-780.

- HOPE, W. C., WELTON, A. F., FIEDLER-NAGY, C., BATULA-BERNARDO, C., COFFEY, J. W. (1983) – In vitro inhibition of the biosynthesis of slow reacting substance of anaphylaxis (SRS-A) and lipoxygenase activity by puerctetin. *Biochem. Pharmacol.* 32:367-371.
- HORTON, E. W., MAIN, I. H. R. (1983) – A comparison of the biological activities of four prostaglandins. *Brit. J. Pharmacol.* 21:182-189.
- IRITA, K., FUJITA, I., TAKESHIGE, K., MINAKAMI, S., YOSHITAKE, J. (1986) – Calcium channel antagonist induced inhibition of superoxide production in human neutrophils.
- JADOT, G., MICHELSON, A. M., PUGET, K. (1986a) – Anti-inflammatory activity of superoxide dismutases: inhibition of carrageenan induced edema in rats. *Free Rad. Res. Comms.* 1:395-403.
- JADOT, G., MICHELSON, A. M., PUGET, K. (1986b) – Anti-inflammatory activity of superoxide dismutases: inhibition of adriamycin induced edema in rats. *Free Rad. Res. Comms.* 2:19-26.
- JADOT, G., MICHELSON, A. M., PUGET, K. (1986c) – Anti-inflammatory activity of superoxide dismutases: Studies on adjuvant induced polyarthritis in rats. *Free Rad. Res. Comms.* 2:27-42.
- KAPLAN, H. B., EDELSON, H. S., KORCHAK, H. M., GIVEN, W. P., ABRAMSON, S., WEISS-MANN (1984) – Effects of non-steroidal anti-inflammatory agents on human neutrophil functions in vitro and in vivo. *Biochem. Pharmacol.* 33:371-378.
- MAILLARD, B., INGOLD, K. U., SCAIANO, J. C. (1983) – Rate constants for the reaction of free radicals with oxygen in solution. *J. Am. Chem. Soc.* 105:5095.
- MANSO, C. (1984) – Radicais de oxigénio em fisiopatologia. *Acta Med. Port.* 5:103-107.
- MICHELSON, A. M., PUGET, K., JADOT, G. (1986) – Anti-inflammatory activity of superoxide dismutases: comparison of enzymes from different sources in different models in rats: mechanism of action. *Free Rad. Res. Comms* 2:43-56.
- MONCADA, S., VANE, J. R. (1979) – Arachidonic acid metabolites and the interactions between platelets and blood vessel walls. *New Engl. J. Med.* 300:1142-1147.
- NAKANO, J., COLE, B. (1969) – Effects of prostaglandins E₁ and F_{2alpha} on systemic, pulmonary and splenic circulations in dogs. *Am. J. Physiol.* 217:222-227.
- OZAKI, Y., OHASHI, T., NIWA, Y. (1986) – A comparative study on the effects of inhibitors of the lipoxygenase pathway on neutrophil function. *Biochem. Pharmacol.* 35:3481-3488.
- PARNHAM, M. J., LEYCK, S., DEREN, N., WINKELMAN, J., GRAF, E. (1984) – PZ 51:A GSH-peroxidase-like organoselenium compound with anti-inflammatory activity in Abstr 102, III Intern. Congress on Inflammation. Paris.
- PETRONE, W. F., ENGLISH, D. K., WONG, K., McCORD, J. M. (1980) – Free radicals and inflammation: Superoxide dependent activation of a neutrophil chemotactic factor in plasma. *Proc. Nat. Acad. Sc. (U.S.A.)* 77:1159-1163.
- PORTER, N. A., WAGNER, C. R. (1986) – Phospholipid autoxidation. *Adv. Free Radical Biology & Medicine* 2:283-323.
- RAJKOVIC, I. A., WILLIAMS, R. (1984) – Enhancement of neutrophil response by SH-containing compounds: modulation of superoxide and hydrogen peroxide production. *Biochem. Pharmacol.* 33:1249-1256.
- RONZIERE, M. C. HERBACE, D., GARRONE, E., FREY, J. (1981) – Influence of some flavonoids on reticulation of collagen fibrils in vitro. *Biochem. Pharmacol.* 30:1771-1776.
- RUFER, C., SCHILLINGER, E., BOTTCHE, I., REPENTHIN, W., HERRMANN, C. (1982) – Non-steroidal anti-inflammatories XII – Mode of action of anti-inflammatory methana sulfoanilides. *Biochem. Pharmacol.* 31:3591-3596.
- SINACEUR, J., RIBIERE, C., NORDMANN, J., NORDMANN, R. (1984) – Desferrioxamine: a scavenger of superoxide radicals?. *Biochem. Pharmacol.* 33:1693-1694.
- VERONESE, F. R., BOCCU, E., SCHIAVON, O., VELO, G. P. CONFORTI, A., FRANCO, L., MILANINO, R. (1983). – Anti-inflammatory and pharmacokinetic properties of superoxide dismutase derivatized with polyethylene glycol via active esters. *J. Pharm. Pharmacol.* 35:757-758.

O MODO DE ACÇÃO DOS A.I.N.E.: ASPECTOS ACTUAIS

FREDERICO TEIXEIRA*

RESUMO – Os «anti-inflamatórios não esteróides» (A.I.N.E.) constituem hoje um grupo de fármacos extraordinariamente importantes tanto sob o ponto de vista terapêutico como sob o ponto de vista de investigação bioquímica e fisiopatológica.

Tal importância começou a ser-lhe reconhecida após a descoberta do papel das prostaglandinas e do tromboxano como moduladores da reacção inflamatória e com a comprovação da capacidade de inibir a síntese daquelas substâncias por bloqueio da cicloxigenase – propriedade comum a todos os A.I.N.E., apesar da sua heterogeneidade química. Aumentou à medida que se foi conhecendo a outra vertente da cascata do ácido araquidónico – a lipoxigenase – e à medida que se têm vindo a esclarecer não só as interrelações possíveis entre as actividades das substâncias formadas pelas duas vias e de outras (tais como histamina, serotonina, cininas, factores do sistema de complemento) como as hipóteses de acção dos A.I.N.E. em algumas dessas interrelações.

Assim, hoje, no mecanismo de acção dos A.I.N.E. há a considerar não apenas a capacidade de inibir a cicloxigenase e conseqüente síntese de prostaglandinas e tromboxano (sua importância nas reacções de vasomotricidade e de alterações de permeabilidade que acompanham o processo inflamatório) mas também, consoante o composto, sua concentração tecidual ou especificidade própria: a capacidade de inibir a lipoxigenase e conseqüente formação de leucotrienos e lipoxinas (sua importância como factores quimiotácticos e/ou de estimulação de produção de enzimas lisosómicas e de radicais livres de oxigénio capazes de lesão celular ou tecidual); a capacidade de impedir a formação desses radicais tais como os radicais superóxido, radicais hidroxilo ou peróxido de hidrogénio (consequência do mecanismo anterior? Por interferência directa com os neutrófilos activados? Interferência com a NADPH-oxidase?) ou de activar o seu desaparecimento (papel da superóxido dismutase, da catalase ou de outras peroxidases, individual ou colectivamente?).

* Professor Catedrático de Farmacologia Clínica da Faculdade de Medicina de Coimbra.

Os “anti-inflamatórios não esteróides” (A.I.N.E.) foram definidos durante algum tempo como um grupo de fármacos capazes de diminuir, mas não anular, a reacção inflamatória por bloqueio da síntese de prostaglandinas e tromboxano, num efeito resultante da inibição da cicloxigenase. Aliás, mecanismo que explica, pelo menos parcialmente, algumas das suas outras actividades, tais como a analgésica, antipirética, antiagregante plaquetar. Hoje, porém, já não chega tal propriedade para os caracterizar e, para além dela, consoante o composto e concentração atingida no local de acção, outros mecanismos podem ser invocados, em algumas situações patológicas até tanto ou mais importante do que aquele.

A reacção inflamatória, clinicamente definida pelos clássicos “sinais cardinais de Celsus” – CALOR, RUBOR, TUMOR e DOR – a que, e particularmente em Reumatologia, se veio associar um quinto sinal – a PERDA FUNCIONAL, assinalada por Galien –, é, pelo menos à partida, um meio de defesa do organismo contra agressões diversas, de natureza:

– **Física**, como os traumatismos ou as radiações ionizantes;

– **Química**, como os agentes cáusticos;

– ou **Biológica**, como as toxinas dos micro-organismos, os microcristais de ácido úrico, as reacções imunológicas.

A evolução desta reacção é, contudo, muito diferente consoante a natureza da agressão e a sua duração, o grau de lesão e até o local onde se processa. Assim, se tudo se deve a um traumatismo, a lesão inicial e predominante será a da vasodilatação e aumento da permeabilidade; se se trata de uma agressão de origem infecciosa, a resposta inflamatória será quase simultaneamente de reacção vascular e de mobilização de polimorfonucleares e de macrófagos; enquanto que, se se trata de uma agressão por microcristais (gota) ou de uma alteração imunológica (artrite reumatóide), tudo começará a nível tecidual, com activação dos processos linfocitários de processos de migração polimorfonuclear, de alterações consequentes à actividade fagocitária-lisosómica, isto é, enquanto no primeiro caso tudo poderá regredir até ao “*restitutio ad integrum*”, já no segundo caso, mas sobretudo em caso de agressão biológica, tudo pode arrastar-se como um processo inflamatório repetitivo em cujo ciclo é difícil definir o início, a sequência, o interrelacionamento de processos.

Ao longo dos anos têm-se procurado definir os factores intervenientes na reacção inflamatória, praticamente ao mesmo tempo que se vão definindo os mecanismos de acção dos fármacos utilizados no seu combate. Poderá dizer-se que tal procura se tem centrado sobre 4 áreas fundamentais:

1 – Até meados da década de 60, sabendo-se bastante acerca das alterações anatomopatológicas ocorridas durante o processo inflamatório, pouco se avançou quanto às suas alterações bioquímicas. Praticamente apenas se conhecia a implicação de substâncias vaso-activas, tais como a histamina e a serotonina, ou a importância do sistema das cininas, primeiramente relacionado com o fenómeno dor, depois com o factor vascular e mais tarde também considerado com interrelação com o factor de Hageman e sequente cascata de reacções plasmáticas.

2 – A importância dos factores do sistema de coagulação e do sistema de complemento quer nas alterações da permeabilidade quer nos fenómenos de quimiotaxia só passa realmente a ser reconhecida a partir de meados da década de 70, e ainda hoje tais factores são alvo de muitas interrogações.

3 – Quase simultaneamente, a investigação sobre as prostaglandinas, iniciada em meados da década de 60, ganha particular importância com o conhecimento das principais etapas da cascata do ácido araquidónico:

– primeiro, pela vertente da cicloxigenase, e conseqüente estudo da importância das prostaglandinas (sobretudo E_2 e I_2) e do tromboxano (A_2) na reacção inflamatória;

– depois, pela vertente das lipoxigenases, com formação de leucotrienos e lipoxinas e sua importância como factores quimiotácticos.

4 – Actualmente, a investigação volta-se para o estudo da existência de uma estreita interrelação entre todos os mediadores referidos, o tipo ou grau de lesões tecidulares, a estimulação do sistema imunitário, a libertação dos factores quimiotácticos, a formação de radicais livres e enzimas lisosómicas e a manutenção do processo em verdadeiro ciclo vicioso (Fig. 1).

Dentro de todos estes processos, a “cascata do ácido araquidónico” é hoje sem sombra de dúvida, o centro das investigações sobre a reacção inflamatória e o polo de referência de todos os estudos sobre novos A.I.N.E. (Fig. 2).

O ácido araquidónico surge na sequência da hidrólise dos fosfolípidos da membrana celular por acção de uma enzima, a fosfolipase A_2 . Tal acontece quando há agressão química, física ou biológica da célula e este processo é acompanhado da entrada de cálcio para o seu interior. A partir de então o ácido araquidónico vai ser metabolizado por duas vias diferentes: uma, conhecida há mais tempo, dependente de um composto enzimático designado por cicloxigenase; a outra, de conhecimento mais recente, na dependência das lipoxigenases.

A cicloxigenase, composto enzimático de algum modo ligado aos microsomas celulares, leva à formação das prostaglandinas e do tromboxano. As lipoxigenases, de que se conhecem pelo menos três, permitem a formação de leucotrienos e lipoxinas.

Mais pormenorizadamente, a cicloxigenase leva à formação de endoperóxidos (que chegaram a ser designados por prostaglandinas (G_2 e H_2)) os quais por isomerização, originam prostaglandinas estáveis (PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$ e PGI_2 ou Prostaciclina) e tromboxano (TXA_2). As lipoxigenases, por peroxidação, levam à formação de hidroperoxiácidos, nomeadamente os 5-HPETE, 12-HPETE e 15-HPETE (ácidos hidroxiperoxi-eicosatetraenóicos), a partir dos quais derivam os respectivos hidroxiácidos (5-HETE, 12-HETE e 15-HETE). A partir do 5-HPETE forma-se um grupo de compostos globalmente designados por leucotrienos: o primeiro é o 5-6 epóxido ou leucotrieno A_4 (LTA_4), a partir do qual derivam o LTB_4 e o LTC_4 e, deste último, o LTD_4 e o LTE_4 . De notar que da associação destes últimos três leucotrienos resulta um composto com características especiais e de importância fundamental na reacção anafiláctica e que recebe o nome de SRS-A (Slow

Reacting Substance of Anaphylaxis). A juntar a estes metabolitos do ácido araquidónico por via da acção das lipoxigenases, há ainda os derivados trihidroxi-eicosatetraenóicos, designados genericamente por lipoxinas: A (ácido 5, 6, 15-THETE) e B (5, 14, 15 THETE).

Está já hoje fora de discussão a implicação destes factores – PG, Tx, LT e Lipoxinas – na reacção inflamatória, podendo dizer-se que, globalmente, serão aí responsáveis total ou parcialmente por: vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, agregação plaquetária, quimiotactismo em relação às células migratórias (PMN), agregação leucocitária, libertação de compostos biologicamente activos, estimulação das terminações nervosas sensitivas, potenciação de acção de compostos simultaneamente libertados.

Menores certezas há quanto ao início, sequência, interrelacionamento, importância relativa dentro do processo. Se, por exemplo, em relação às Prostaglandinas se pode aceitar com relativa certeza:

– Que a prostaglandina E_2 , produzida fundamentalmente pelos macrófagos e fibroblastos dos tecidos articulares, para além de um efeito vasodilatador directo e de uma hipotética diminuição do tónus vasoconstritor simpático por redução de libertação de noradrenalina nas terminações nervosas adrenérgicas, activará as plaquetas na produção e libertação de serotonina ou, pelo menos, sensibilizará os vasos sanguíneos à acção da histamina, bradicinina e serotonina, do que resultará um aumento na permeabilidade vascular, edema e dor;

– Que a prostaglandina I_2 ou prostaciclina, produzida principalmente a nível do endotélio vascular, para além do efeito vasodilatador tem também um efeito oposto ao do tromboxano A_2 no que diz respeito à agregação plaquetária e à formação de trombos e que é possível serem estas duas substâncias complementares num equilíbrio necessário (vasodilatação, por parte da PGI_2 ; agregação plaquetária e vasoconstrição, pelo TxA_2 para prevenir hemorragias nos tecidos inflamados; de novo diminuição dessa agregação se em excesso ou até trombólise, pelos PGI_2).

Já é mais difícil de definir o papel das prostaglandinas nos processos inflamatórios crónicos ou na fase pós aguda quando iniciado o processo de proliferação de fibroblastos com elaboração de fibras de colagénio e de mucopolissacarídeos tendentes a reconstituir os tecidos lesados. E todavia, durante essa fase mantém-se no foco inflamatório um nível significativo de prostaglandinas (embora, como é evidente, muito inferior ao elevado nível verificado no exsudato durante a fase aguda). Aliás, o mesmo acontece no líquido sinovial dos doentes com artrite reumatóide. Fala-se então num papel modulador das prostaglandinas, talvez através da activação da adenilciclase e conseqüente aumento do AMP_c intracelular que se sabe ser capaz de inibir a actividade leucocitária e de reduzir a fragilidade da membrana dos lisosomas. Mas, pode também ser apenas um efeito de manutenção do processo em círculo vicioso, conseqüência da agressão da própria parede leucocitária pelas enzimas lisosomais e radicais superóxido libertados das células em actividade fagocitária.

Do mesmo modo, se, por exemplo, em relação aos leucotrienos e lipoxinas, se aceita já:

- A importância do SRS-A nos fenómenos de anafilaxia;
- A importância do leucotrieno B₄ como o mais potente factor quimiotáctico endógeno conhecido, induzindo nos leucócitos polimorfonucleares acentuada quimiotaxia, adesividade, libertação de enzimas lisosómicas e superóxidos;

- A pequena ou nula actividade quimiotáctica e de adesividade leucocitária das lipoxinas que, todavia, são capazes de, a nível tecidual, estimular os polimorfonucleares na formação de superóxidos e na libertação de enzimas lisosómicas;

Também continuam em controvérsia os mecanismos reguladores desse mesmo quimiotactismo, os processos de regulação da libertação de radicais superóxido e outros, os processos que interferem na sua captação e inactivação, a sua responsabilização ou não nas lesões celulares e tecidulares.

Na impossibilidade temporal de um maior desenvolvimento desta problemática, dois pontos fundamentais importa salientar:

1.º Quais os factores que regulam a activação leucocitária?

2.º Quais os mediadores finais responsáveis pelas lesões celulares e tecidulares?

1.º – Sobre o primeiro ponto, os factores quimiotácticos ou os factores que levam à activação dos leucócitos polimorfonucleares, já de considerar na fase aguda do processo inflamatório, são particularmente importantes na evolução do processo na sua fase crónica, sendo de referir como os mais importantes: o LT B₄ – o mais potente factor quimiotáctico endógeno conhecido; o PAF (ou “PAF-acether” – Platelet Aggregating Factor) – não apenas produzido pelas plaquetas ou levando à sua agregação como o seu nome sugere, mas também gerado nos basófilos, neutrófilos, macrófagos e em alguns tecidos, provavelmente derivado do resto dos fosfolipídeos depois da fosfolipase A₂ ter subtraído o ácido araquidónico, e dotado de significativa actividade quimiotáctica para além de acção directa sobre a fibra muscular lisa e cardíaca; a FMLP ou N-formil-metionil-leucil-phenilamina um dos quimiotácticos mais usados em experimentação; o Factor do complemento (C5_a) – particularmente evidente nas reacções ao factor agressivo imunitário.

2.º Quais os mediadores finais responsáveis pelas lesões celulares e tecidulares – e assim de algum modo responsáveis pela manutenção do processo em círculo vicioso?

Na sequência da estimulação dos polimorfonucleares e da fagocitose das partículas de ipsonização, os macrófagos respondem com a secreção de enzimas lisosómicas e a produção de radicais superóxido (O₂⁻), de peróxido de Hidrogénio (H₂O₂) e de radicais hidroxilo (OH⁻). Simultaneamente induzem, a nível da sua própria membrana celular, a formação dos produtos inflamatórios dependentes da cascata do ácido araquidónico, tais como PGs, Txs, leucotrienos – Fig. 3.

O conhecimento destas substâncias, dos mecanismos reguladores da sua produção e inactivação e das suas implicações no processo inflama-

tório, embora ainda com muitas lacunas e com hipóteses explicativas por vezes contraditórias, constitui talvez o maior avanço actual no domínio da investigação do mecanismo de acção dos AINE ou até na investigação de novos AINE.

O radical superóxido (O_2^-) produzido na respiração celular provavelmente sob a influência redutora da NADPH oxidase (enzima existente na membrana dos leucócitos polimorfonucleares), é rapidamente catalizado, a pH neutro, por um grupo de enzimas – as superóxido-dismutases (SOD), descobertas há 10 anos e metal-dependentes: do manganésio, do ferro ou do cobre e zinco –, originando peróxido de hidrogénio (H_2O_2) e oxigénio molecular (O_2) – Fig. 4.

Quando em baixas concentrações por diversas peroxidases ou, então, em quaisquer concentrações pela catalase, este peróxido de hidrogénio vai ser reduzido a água + oxigénio molecular.

No processo inflamatório, os neutrófilos e macrófagos produzem grandes quantidades de radicais superóxido e de peróxido de hidrogénio, permitindo que ocorra a reacção de Haber-Weiss, isto é, a formação de radicais hidroxilo (OH^-) a partir da interacção entre ambos.

Embora se saiba de há mais tempo que o peróxido de hidrogénio é um potente agente oxidante, lesivo de microorganismos invasores mas também capaz de levar à morte celular ou a lesões irreversíveis por exemplo da cartilagem, têm sido os radicais superóxido os indicados como mais lesivos durante a reacção inflamatória: capazes de despolimerização do ácido hialurónico, degradação do colagénio, inactivação de enzimas, oxidação de lipídeos polinsaturados, agressão e lise eritrocitária, destruição de ADN, morte de virus e bactérias, intensa actividade quimiotáctica após activação de um componente macromolecular plasmático mal definido ainda.

Não é de estranhar, por isso, que uma das atitudes terapêuticas mais procurada seja a de impedir a sua formação ou procurar a sua rápida eliminação à medida que se vão formando. Todavia, os trabalhos mais recentes começam a apresentar resultados contraditórios, desde os que, por exemplo, sugerem que aquela actividade quimiotáctica é anulada pela administração de superóxido-dismutase e não da catalase (Brawn e Fridovich, 1980), aos que dizem, e também citando apenas um exemplo, que a capacidade destes mediadores lesarem a cartilagem e inibirem a síntese de proteoglicanos condrocitários é praticamente abolida pela catalase mas não pela superóxido-dismutase (Schalkwijk e col., 1985).

É um pouco a partir destes e de outros dados que começa a admitir-se a importância da colaboração simultânea dos superóxidos e do peróxido de hidrogénio, talvez através da formação dos radicais hidroxilo (Brawn e Fridovich, 1980, McCord e col., 1980).

Quer tudo isto dizer que, e como dissemos no início, se os A.I.N.E. foram definidos durante algum tempo como um grupo de fármacos capazes de diminuir, mas não anular, a reacção inflamatória por bloqueio da ciclooxigenase e consequente síntese de prostaglandinas e tromboxano, hoje, por um lado, não chega já tal propriedade para caracterizar muitos dos já existentes, por outro lado, procuram-se fármacos com acção electiva ou pelo menos significativamente mais evidente a outros níveis.

1 – A nível de cascata do ácido araquidónico (Fig. 5):

a) – Logo no seu início, no bloqueio de fosfolipase A_2 e consequente bloqueio total da cascata:

– os corticosteróides – indirectamente através da lipomodulina ou da lipocortina;

– A quinacrina – antimalárico não usado pela sua toxicidade;

– Outros em estudo, como o **F2349**, um derivado propiónico;

b) – Pela **inibição da cicloxigenase** – o mecanismo comum à maioria dos A.I.N.E., quando em doses baixas, com consequente bloqueio da síntese de prostaglandinas e tromboxano mas permissibilidade de actuação da via das lipoxigenases.

c) – Pelo **inibição das lipoxigenases** – com consequente bloqueio da síntese dos leucotrienos e lipoxinas e, por isso, dos mais importantes factores quimiotácticos. Tem sido difícil encontrar fármacos selectivos, e os que existem encontram-se ainda em fase de estudo:

– o ácido nor-dihidro-guaiarético (NDGA);

– um derivado da quinolina – Rev. 5901;

– a dietilcarbamazina;

– Recentemente, é por este mecanismo que se pretende explicar a capacidade dos antagonistas do cálcio bloquear a síntese dos leucotrienos, embora provavelmente haja a considerar outros mecanismos tais como o da inibição da libertação dos mediadores químicos (Suzuki e col., 1982., Levine, 1983);

– Também ao **Ketoconazol**, um imidazol com actividade antifúngica, foi já atribuída selectividade inibitória da 5-lipoxigenase (Betens e col. 1985).

d) – Pela **inibição simultânea da cicloxigenase e das lipoxigenases** – de que quase todos os A.I.N.E. são capazes desde que em mais elevadas concentrações, mas que passou a ser uma hipótese promissora com a introdução do Benoxaprefeno (de utilização limitada devido à toxicidade):

– A timegadina

– A fenindiona (BW 755c)

– O ETYA – ácido eicosatetraínico, derivado do ácido eicosapentaenóico.

e) – Também a **formação do tromboxano A_2** pode ser bloqueada:

– Por inibição da **sintetase do tromboxano A_2** por exemplo com:

– OKY-1581 – um derivado metilnóico;

– MPPA – um derivado propenóico;

– Derivados do imidazol, como o dazoxibeno, o N-0164 ou o SQ 80 338;

– O ácido nor-dihidro-guaiarético (**NDGA**)

– ou então por feed-back negativo, devido a uma **acção directa sobre os receptores do tromboxano**, como o farão:

– o ácido 13-Azoprotanóico;

– o EPO45

– o U-44.069

– o U-51.605

f) – Por acção directa com os **receptores das prostaglandinas** – hipóteses em estudo já indicadas para os compostos ainda com o nome de código: HR 546 e SC 19220.

– ou com os **receptores de leucotrienos** – capacidade aventada para a própria indometacina e em estudo para o FPL 55712 (com estrutura semelhante à do cromoglicato de sódio).

2 – A nível da libertação, captação e inactivação dos radicais livres e enzimas lisosómicas:

É evidente que todos os fármacos que bloqueiam em qualquer das fases o desenrolar da cascata do ácido araquidónico poderão levar à anulação da migração polimorfonuclear, ao bloqueio da adesividade, da activação leucocitária e, conseqüentemente, da libertação dos radicais livres e de enzimas lisosómicas.

É evidente também que, neste caso, serão mais eficazes os que têm significativa ou electiva actuação sobre a vertente das lipoxigenases ou, com os outros, quando se empregam doses mais elevadas.

Isso é bem evidente no estudo comparativo de Kaplan e col. (de que transcrevemos a Fig. 6) em relação à capacidade de inibir a agregação dos polimorfonucleares estimulados pela FMLP: só com doses muito elevadas a aspirina o consegue; a indometacina tem uma potência significativa, mas o ETYA, que bloqueia simultaneamente as duas vertentes da cascata, consegue-o com concentrações baixas. Ou numa outra experiência de Abramson e col., 1984 (Fig. 7) em que se compara a mesma actividade inibitória entre o Ibuprofeno e o Piroxicam.

Mas não há paralelismo entre esta capacidade de inibir a agregação dos polimorfonucleares e a capacidade de inibir a produção de superóxidos ou enzimas lisosómicas. Por exemplo, a indometacina, com significativa potência em inibir a agregação dos PMN, não interfere com a produção de superóxidos e enzimas lisosómicas. Por sua vez, sob estimulação da FMLP, o ibuprofeno inibe a produção de enzimas lisosómicas mas nada faz quanto à produção de superóxidos. Já sob acção doutros estimulantes da agregação, por exemplo a concanavalina A, o ibuprofeno não tem nenhum efeito quanto à inibição da secreção das enzimas lisosómicas e superóxidos, enquanto, por sua vez, o piroxicam bloqueia a libertação de superóxidos mas não impede a libertação das enzimas lisosómicas (Kaplan e col., 1984).

Isto pressupõe, desde logo, que os diversos AINE, para além da sua acção a nível da cicloxigenase e/ou da lipoxigenase, podem ter outros mecanismos de acção próprios de cada grupo químico ou mesmo de cada um. Por exemplo, em relação ao piroxicam, alguns dos estudos recentes, já estes últimos de Kaplan e col., em 1984, e depois outros como os de Biemond e col., em 1986, demonstram a capacidade deste AINE bloquear a produção de superóxidos por inibição da NADPHoxidase.

3 – Outros fármacos:

Mas há outros fármacos que devem ainda referir-se, embora dificilmente caibam no actual conceito de AINE, porquanto, eventualmente dotados de alguma actividade sobre qualquer das fases da cascata do ácido araquidónico, do que são fundamentalmente capazes é de, por outros

mecanismos, diminuir ou bloquear a libertação dos radicais livres e/ou das enzimas lisosómicas ou levar à sua inactivação, directa ou indirectamente. É o caso, por exemplo, dos:

– **Flavonóides** – de quem, tem sido referida a capacidade de inibir a cicloxigenase, 5-lipoxigenase, a xantinoxidase, a libertação de mediadores químicos ou até a desgranulação por inibição da adenosinotriofosfatase.

– **Cromoglicato dissódico e pizotifeno** – particularmente em situações inflamatórias com uma base imunológica predominante do tipo alérgico.

– **Antagonistas do cálcio** – a quem, para além da já referida actividade inibidora das lipoxigenases, tem sido atribuída capacidade inibidora da fagocitose, da produção de enzimas lisosómicas ou de novos prostanóides consequentes à activação leucocitária.

A **citocalasina B** – potente inibidor da produção de superóxidos por modulação directa da organização da membrana plasmática dos macrófagos.

A **superóxido-dismutase**, hoje já de interesse terapêutico evidente pelas razões atrás expostas.

As **antiproteinasas** – nomeadamente as α_1 antitripsina e a α_2 macroglobulina capazes de inibir as proteases neutras e, eventualmente, bloquear o aparecimento de cininas ou de outros mediadores do processo inflamatório.

Terminamos repetindo mais uma vez as palavras com que começámos:

“Os AINE foram definidos como um grupo de fármacos capazes de diminuir, mas não anular, a reacção inflamatória por bloqueio da síntese de prostaglandinas e tromboxano, um efeito resultante da inibição da ciclo-xigenase. Hoje, porém, já não chega tal propriedade para os caracterizar...”.

BIBLIOGRAFIA

ABRAMSON, S., EDELSON, H., KARLAN, H., LUDEWIG, R., WEISSMANN, Q. – Inhibition of neutrophil activation by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Amer. J. Med.*, Oct. 15:3-6 (1984).

AHNFELT-ROME, J., ARRIGONI-MARTELLI, E. – Multiple effects of a new anti-inflammatory agent, timegadine, on arachidonic acid release and metabolism in neutrophils and platelets. *Biochem. Pharmacol.* 31:2619-2624 (1982).

ALQUIER, VAUTRAVERS, L., ROUX, H., VAUTRAVERS, Ph. – Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (A.I.N.E.). *Cah. Med.* 7 (13):715-741 (1982).

BARET, A., JADOT, G., MICHELSON, A.M. – Pharmacokinetic and anti-inflammatory properties in the rat of superoxide dismutases (Cu SOD_s and Mn SOD) from various species. *Biochem. Pharmacol.*, 33 (17):2755-2760 (1984).

BEETENS, J.R., LOOTS, W., SOMERS, Y., COENE, M.C., CLERCK, F. – Ketoconazole inhibits the biosynthesis of leukotrienes *in vitro* and *in vivo*. *Biochem. Pharmacol.*, 35 (6):883-891 (1985).

- BEREZIAT, G. – Les prostaglandines: aspect actuel de leur métabolisme et de leur action. *Vie. Med.* 4:105-114 (1983).
- BERTELE, V., CAETANO, G. de – Potentiation by dazoxiben, a thromboxane synthetase inhibitor, of platelet aggregation inhibitory activity of a thromboxane receptor antagonist and of prostacyclin. *Eur. J. Pharmacol.*, 85:331-333 (1982).
- BIEMOND, P., SWAAK, A.J.G., PENDERS, J.M.A., BEINDORFF, C.M., KOSTER, J.F. – Superoxide production by polymorphonuclear leucocytes in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: *in vivo* inhibition by the antirheumatic drug piroxicam due to interference with the activation of the NA-DPH-oxidase. *Annals of Rheum. Dis.*, 45:249-255 (1986).
- BRAWN, K., FRIDOVICH, I. – Superoxide radical and superoxide dismutases: threat and defense. *Acta Physiol. Scand.*, Suppl. 492:9-18 (1980).
- DEL MAESTRO, R.F. – An approach to free radical in medicine and biology. *Acta Physiol. Scand.*, Suppl. 492:153-168 (1980).
- DEL MAESTRO, R.F., THAW, H.H., BJORK, J., PLANKER, M., ARFORS, K.E. – Free radicals as mediators of tissue injury. *Acta Physiol. Scand.*, Suppl. 492:43-57 (1980).
- DELHON, A., TARAYRE, J.P., SPENCER, A., LAURESSERGUES, H., DELAUTIER, D., CHIGNARD, M. – F 2349. A new non-steroid anti-inflammatory substance with a broad spectrum of activity *in vitro*. Abst. 323 of III International Congress of Inflammation, Paris, 1984.
- DREUX, Cl. – Aspects actuels de phénomène de l'inflammation et du mode d'action des anti-inflammatoires. *Sem. Hôp. Paris*, 59 (46):3173-3176 (1983).
- ELFERINK, J.E.R., DEIERKAUF, M. – The effect of verapamil and other calcium antagonists on chemotaxis of polymorphonuclear leukocytes. *Biochem. Pharmacol.*, 33:35-39 (1984).
- FERREIRA, S.H. – Control of inflammatory pain. Abstracts 310 of III International Congress of Inflammation, Paris, 1984.
- FREEMAN, B.A., CRAPO, J.D. – Free radicals and tissue injury. *Laboratory Invest.*, 47 (5):412-425 (1982).
- GORDON, J.L. – Prostaglandinas e inflamação. Ed. Merck Sharp & Dohm. Lisboa. pp. 1-43 (1982).
- HALLIWELL, B., GUTTERIDGE, J.M.C. – Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem. J.* 219:1-14 (1984).
- HART, F.D., HUSKISSON, E.C. – Non-Steroidal anti-inflammatory drugs. *Drugs*, 27:232-255 (1984).
- HAVSTEEN, B. – Flavonoids, a class of natural products of high pharmacological potency. *Biochem. Pharmacol.*, 32:1141-1148 (1983).
- HIGGS, G.A. – Anti-inflammatory drugs and arachidonic acid metabolism. *Arq. Inst. Farm. Ther. Exp. Coimbra*, 21:35-54 (1983).

- HIGGS, G.A., FLOWER, R.J., VANE, J.R. – A new approach to anti-inflammatory drugs. *Biochem. Pharmacol.* 28:1959-1961 (1979).
- HIGGS, G.A., MONCADA, S., VANE, J.R. – Eicosanoide in inflammation. *Annals Clin. Res.*, 16:287-299 (1984).
- HIGGS, G.A., MUGRIDGE, K.G., MONCADA, S. VANE, J.R. – The effect of a dual inhibitor on leucocyte accumulation and tissue damage. Abstract 336 of III International Congress of Inflammation, Paris, 1984.
- KHANDWALA, A., COUTTS, S., AMIN, D., SUTHERLAND, C. – Rev. 5901. A specific inhibitor of 5-lipoxygenase: Comparison of *in vitro* activity profile with non steroidal anti-inflammatory drugs. Abstr. 182 of III International Congress on Inflammation, Paris, 1984.
- KAPLAN, H.B., EDEUSON, H.S., KORCHAK, H.M., GIVEN, W.P., ABRAMSON, S., WEISSMAN – Effects of non-steroidal anti-inflammatory agents of human neutrophil functions *in vitro* and *in vivo*. *Biochem. Pharmacol.*, 33 (3):371-378 (1984).
- KOIVISTOINEN, P., HYVOKEN, L. – Effect of dietary factors on prostanoids. *Annals Clin. Res.*, 16:234-240 (1984).
- KONTUREK, S.J., PAWLIK, W. – Physiology and Pharmacology of Prostaglandins. *Digest. Dis. and Sci.*, 31(2):6s – 19s (1986).
- LEVINE, L. – Inhibition of the A-23187-stimulated leukotriene and prostaglandin biosynthesis of rat basophil leukemia (RBL-1) cells by non-steroidal anti-inflammatory drugs, anti-oxidants, and calcium channel blockers. *Biochem. Pharmacol.*, 32(20):3023-3026 (1983).
- LEWIS, G.P., PIPER, P.J. – Interactions of anti-inflammatory steroids with PG system in adipose tissue. *Biochem. Pharmacol.*, 25:1409-1412 (1978).
- McCORD, J.M., WONG, K., STOKES, S.H., PETRONE, W.F., ENGLISH, D. – Superoxide and inflammation: a mechanism for the anti-inflammatory activity of superoxide dismutase. *Acta Physiol. Scand. Suppl.* 492:25-30 (1980).
- MINTA, J.O., WILLIAMS, M.D. – Some nonsteroidal anti-inflammatory drugs inhibit the generation of superoxide anions by activated polymorphs by blocking ligand-receptor interactions. *J. Rheumatol.*, 12(4):751-757 (1985).
- MONCADA, S., FLOWER, R.J., VANE, J.R. – Prostaglandins, Prostacyclin, thromboxane A₂, and leukotrienes. In: GOODMAN and GILMAN'S – The Pharmacological Basis of Therapeutics, Macmillan Publishing Company, New York, 7th Ed. pp. 660-673 (1985).
- NEEDLEMAN, P. – Experimental arteries for evaluating prostaglandin biosynthesis and intrinsic function. *Biochem. Pharmacol.*, 27:1515-1518 (1978).
- OYANAGUI, Y. – Inhibition of superoxide anion production in non-stimulated guinea pig peritoneal exudate cells by anti-inflammatory drugs. *Biochem. Pharmacol.*, 27:777-782 (1978).
- ROUVEIX, B., LAVACHER, M. – Les médicaments anti-inflammatoires de la pharmacologie à la clinique. *Vie Med.*, 4:249-256 (1986).

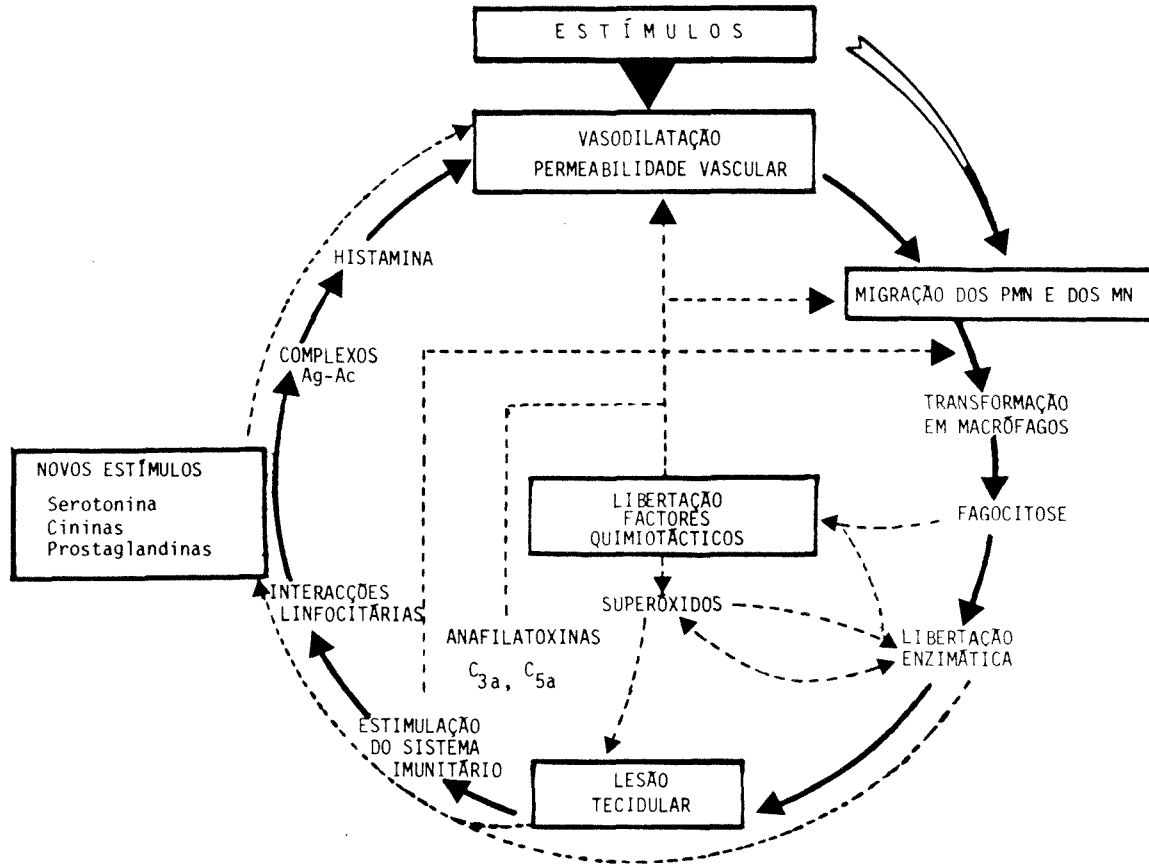


Fig. 1 – Ciclo do processo inflamatório

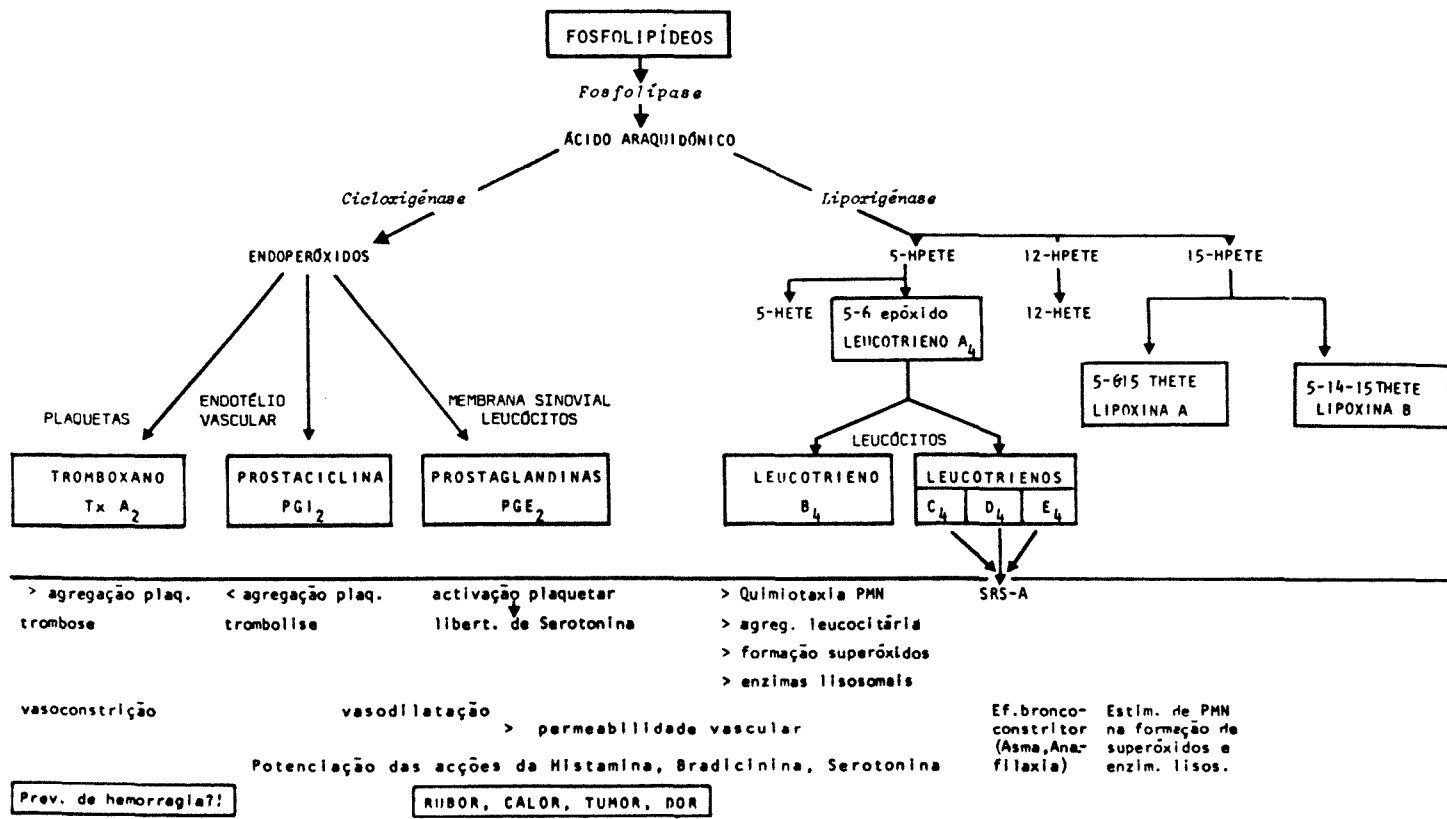


Fig. 2 – As “cascatas” do ácido araquidónico

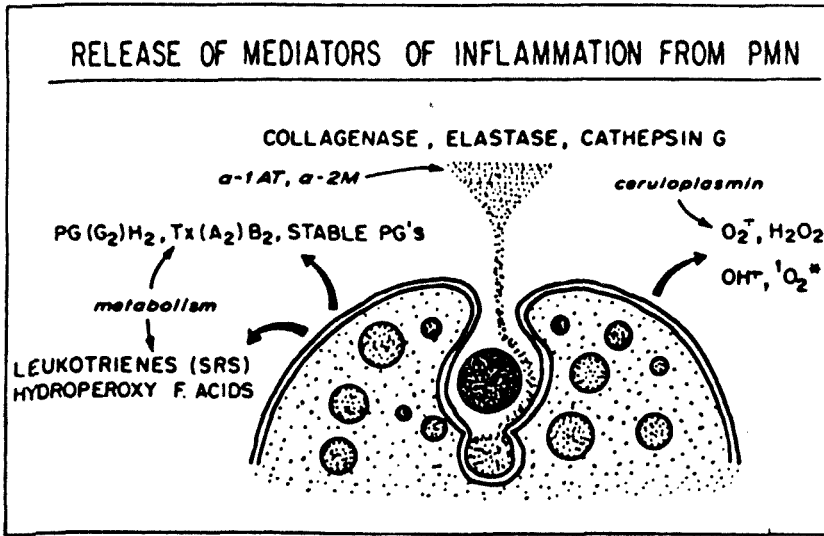


Fig. 3 – Liberação de mediadores da inflamação pelos polimorfonucleares

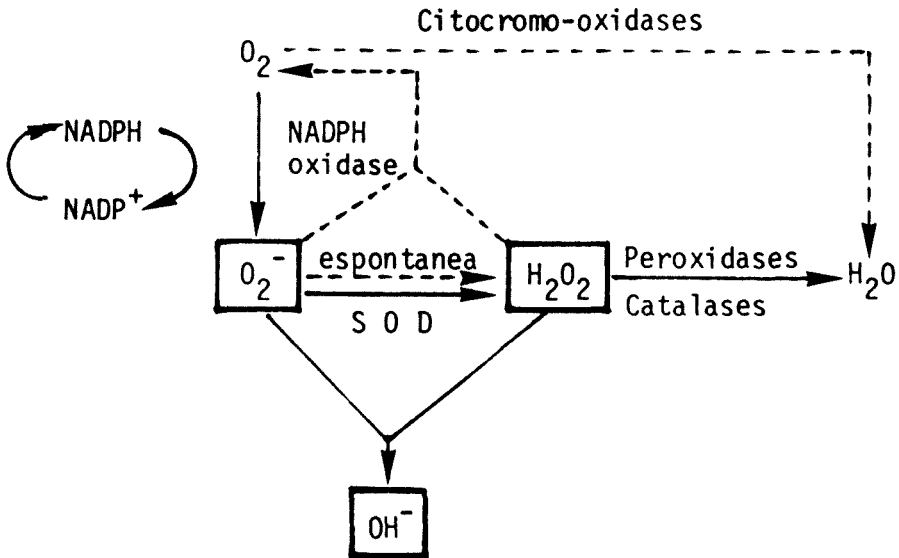


Fig. 4 – Produção e interacção dos radicais livres

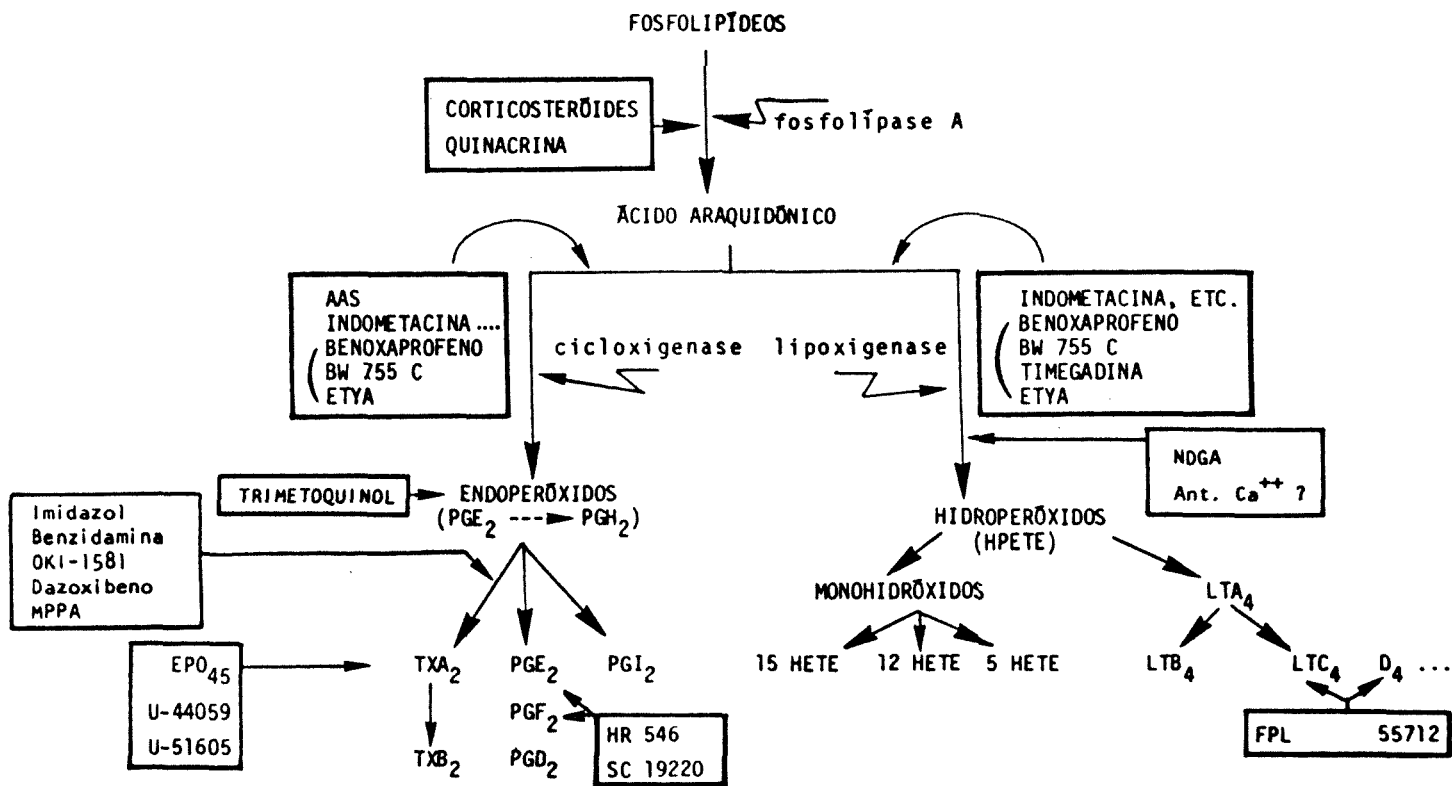


Fig. 5 – Mecanismo de acção dos principais A.I.N.E.

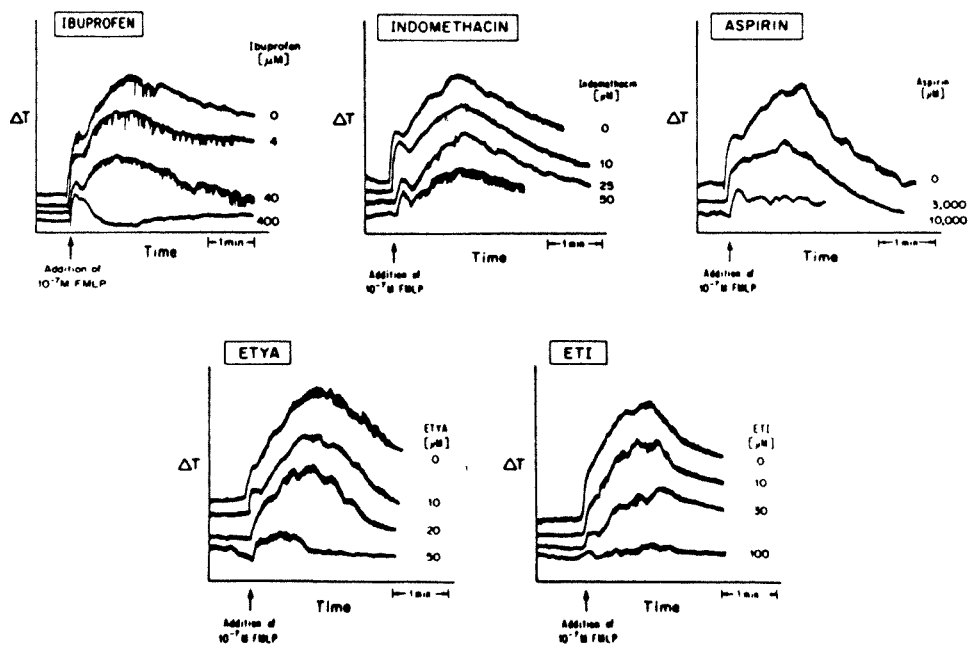


Fig. 6 – Capacidade de inibição da agregação dos PMN estimulados pela FMLP (extraído de Kaplan e col., 1984)

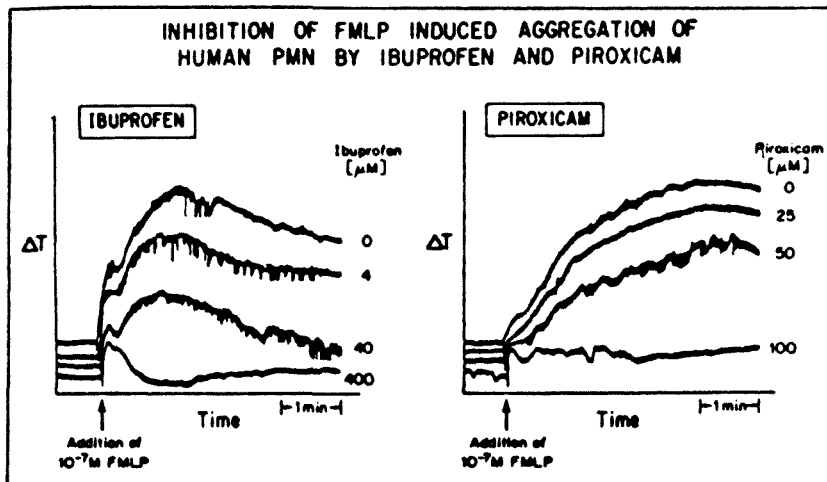


Fig. 7 – Capacidade de inibição da agregação dos PMN estimulados pela FMLP (extraído de Abramson e col., 1984)

INHIBITION OF NEUTROPHIL ACTIVATION BY NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

S. ABRAMSON, M. D.; H. EDELSON, M. D.; H. KAPLAN, B. S.;
R. LUDEWIG, B. S.; G. WEISSMAN, M. D.

From New York University Medical Center, New York, New York. Requests for reprints should be addressed to Dr. S. Abramson, New York University Medical Center, 550 First Avenue, New York, N. Y. 10016.

SUMMARY – Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are thought to prevent inflammation in rheumatoid arthritis by inhibiting prostaglandin synthesis. This observation does not explain, however, why nonsteroidal anti-inflammatory drugs are able to control inflammation caused by other mediators. To determine whether nonsteroidal anti-inflammatory drugs also exert an effect on neutrophil activation, in vitro and in vivo studies were undertaken. Aggregation, superoxide anion generation, and lysosomal enzyme release were assessed. The nonsteroidal anti-inflammatory drugs were found to inhibit these neutrophil responses, but the patterns of inhibition varied from drug to drug. These findings suggest that nonsteroidal anti-inflammatory drugs may have direct effects on neutrophil activation that are independent of their shared inhibition of prostaglandin synthesis.

Nonsteroidal anti-inflammatory agents form the basis of initial therapy for the inflammation associated with rheumatoid arthritis. They are thought to act by inhibiting prostaglandin synthesis, but this mechanism alone cannot account for the ability of these drugs to prevent inflammation caused by other mediators. The chronic tissue destruction in rheumatoid arthritis results from a variety of immune mechanisms, including neutrophil responses such as aggregation, superoxide generation, or lysosomal enzyme release. This investigation sought to determine whether nonsteroidal anti-inflammatory drugs prevent these responses in addition to inhibiting prostaglandin synthesis.

ROLE OF NEUTROPHILS

Although mononuclear cells in the pannus are responsible for much of the chronic destruction in rheumatoid arthritis, large numbers of polymorphonuclear leukocytes can also be found in the fluid and pannus of the joints [1]. The rheumatoid arthritis cell (so-called "ragocyte") is a neutrophil that is aspirated from synovial fluid containing peripherally situated cytoplasmic vacuoles, which contain immunoglobulin and rheumatoid factor. The micrographic appearance of such a cell and its ingested complexes belies the potentially destructive effects that are possible with the release of inflammatory substances. For instance, the extracellular regurgitation of lysosomal enzymes, such as collagenase, elastase, and cathepsins, during phagocytosis carries a significant potential for cartilage degradation [2-4].

The polymorphonuclear leukocytes also generate arachidonic acid products, such as prostaglandin E and leukotriene B₄, that can provoke intense inflammatory responses (Figure 1). Cell membrane damage [5] and hyaluronic acid degradation [6] can result from the release of superoxide anion (O_2^-) and other derived products of molecular oxygen. As polymorphonuclear leukocyte stimulation persists in rheumatoid joints, therefore, acute inflammation and chronic destruction pose increasing threats. The host's defense mechanisms usually counter this inappropriate release of media-

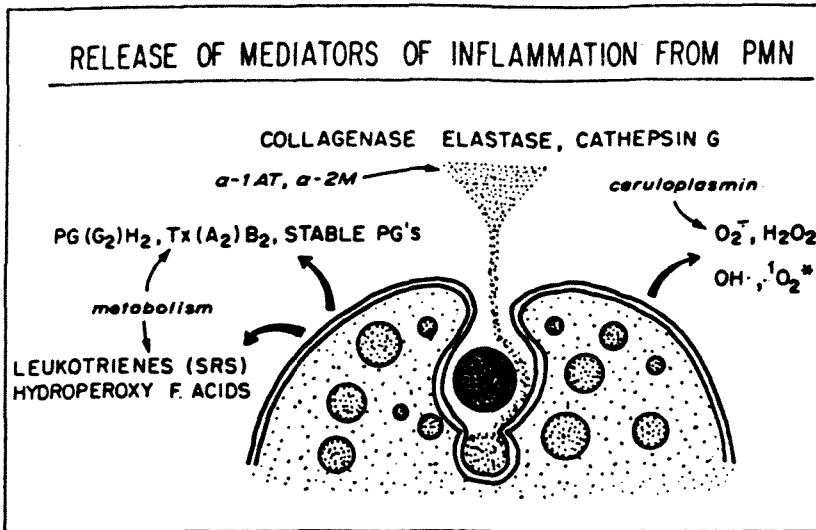


Figure 1. Release of inflammatory mediators from the neutrophil in response to phagocytosis of opsonized particles or to other surface stimuli. The neutrophil responds by secreting lysosomal enzymes and generating superoxide anion (O_2^-), hydrogen peroxide (H_2O_2), and hydroxyl radicals (OH^-) from molecular oxygen. The cell also produces inflammatory products from membrane-derived arachidonic acid, such as active endoperoxides (PGG_2 , PGH_2), thromboxanes (TxA_2), stable prostaglandins (PGs) as well as leukotrienes (or "slow-reacting substances," SRS), and hydroperoxy fatty (F) acids. Ceruloplasmin scavenges superoxide anion, and the circulating antiproteases alpha₁, antitrypsin (α -1 AT) and alpha₂ macroglobulin (α -2M) inhibit the neutral proteases.

tors outside the cell; macromolecules such as α_1 , antitrypsin and α_2 macroglobulin inhibit the activity of the released enzymes. These inhibitory capacities may be overridden in the synovial fluid, however, causing tissue degradation [7].

Neutrophils are present along the cartilaginous surface as well as in the fluid within the joint space. Immune complexes embedded in the hyaline cartilage of rheumatoid arthritis may inadvertently activate the neutrophils on contact, causing them to retract in an attempt to phagocytose the complexes. As a result, toxic mediators are released directly onto the cartilaginous surface [8]. This situation differs from polymorphonuclear leukocyte activation in synovial fluid, in that the lysosomal enzymes and free radicals are released directly into the tissue, unopposed by α_1 , antitrypsin and α_2 macroglobulin, which cannot gain access to the cartilaginous matrix to inhibit the lysosomal proteases.

EFFECTS OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

In Vitro Study. To determine whether nonsteroidal anti-inflammatory drugs are able to counter neutrophil activation, an *in vitro* investigation was conducted. Prior to activation with selected laboratory stimuli, neutrophils were incubated with several different nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A dose-dependent inhibition of aggregation was found when normal polymorphonuclear leukocytes were incubated for five minutes at 37°C with either ibuprofen or piroxicam and subsequently stimulated with the chemoattractant N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine (FMLP) (Figure 2).

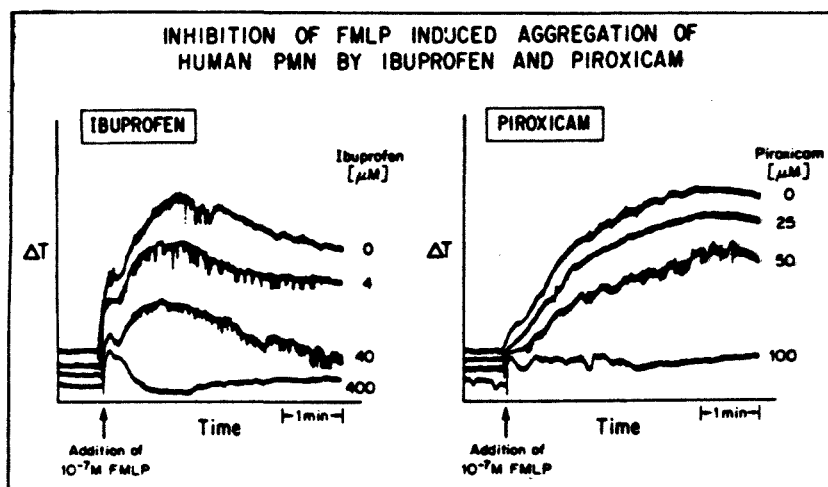


Figure 2. Effect of preincubation of normal polymorphonuclear leukocytes with ibuprofen and piroxicam. Aggregation of polymorphonuclear leukocytes was measured by a platelet aggregometer. Increasing light transmission (ΔT) represents progressive aggregation of cells.

An almost 50 percent inhibition of aggregation was observed at 40 $\mu\text{mol/liter}$ for ibuprofen and 50 $\mu\text{mol/liter}$ for piroxicam. All the nonsteroidal anti-inflammatory drugs tested, including indomethacin and aspirin, exhibited this inhibition of neutrophil aggregation.

The investigation next sought to determine whether neutrophil activation is caused by intracellular prostaglandin production. If such were the case, it would follow that nonsteroidal anti-inflammatory drugs inhibit neutrophil activation by inhibiting prostaglandin synthesis. According to the hypothesis, if arachidonic acid products that form within cells mediate neutrophil responses to stimuli, and if each nonsteroidal anti-inflammatory drug acts at only one step of arachidonic acid metabolism (such as the inhibition of cyclo-oxygenase), then all nonsteroidal anti-inflammatory drugs should have the same effect on aggregation, superoxide generation, and lysosomal enzyme release. When polymorphonuclear leukocytes were preincubated with the same nonsteroidal anti-inflammatory drug doses that had been found to inhibit aggregation by 50 percent, the individual agents exhibited different effects. Ibuprofen demonstrated no effect on superoxide generation but did inhibit lysosomal enzyme release. On the other hand, piroxicam inhibited both superoxide generation and lysosomal enzyme release.

Next, the investigation examined the effect of ibuprofen and piroxicam on polymorphonuclear leukocyte superoxide generation and lysosomal enzyme release induced by concanavalin A and phorbol myristate acetate. If the hypothesis just stated above were correct, inhibition of polymorphonuclear leukocyte activation would not prove to be stimulus-dependent. Results showed, however, that ibuprofen had no effect on superoxide generation or lysosomal enzyme release stimulated by concanavalin A or phorbol myristate acetate (Figure 3). Piroxicam was found to inhibit superoxide generation in response to concanavalin A and phorbol myristate acetate but did not inhibit lysosomal enzyme release. These data suggest, therefore, that the inhibitory actions of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on neutrophil function are not due to their common effect on the cyclo-oxygenase enzyme. Indeed, Figure 4 demonstrates that the addition of exogenous prostaglandin E_1 does not abrogate the capacity of piroxicam to inhibit superoxide generation by stimulated neutrophils. Additional prostaglandin E_1 further reduces the responsiveness of these cells.

In Vivo Study. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on neutrophil function were next examined in vivo. Six normal subjects and four patients with rheumatoid arthritis were treated with piroxicam, 20 mg a day. The responsiveness of FMLP-stimulated neutrophils was then analyzed. As shown in Figure 5, all but one person demonstrated diminished neutrophil aggregation, superoxide anion generation, and lysosomal enzyme release while taking the drug. The responses of FMLP-treated neutrophils from subjects who were taking ibuprofen at a dosage of 2,400 mg a day showed inhibition of aggregation and lysosomal enzyme release, but, as was the case in vitro, there was no effect on superoxide generation [9].

Indomethacin at a dosage of 100 mg a day caused a marked inhibition of aggregation when administered to several volunteers, but did not markedly alter superoxide generation or lysosomal enzyme release as reported by Kaplan et al [9].

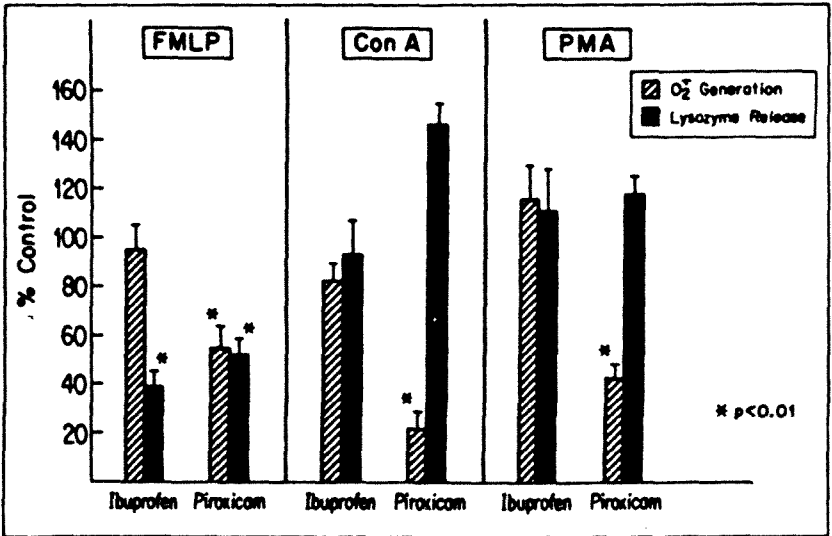


Figure 3. Effects of ibuprofen and piroxicam on polymorphonuclear leukocyte superoxide anion (O_2^-) generation and lyszyme release induced by FMLP, concanavalin A (Con-A), and phorbol myristate acetate (PMA).

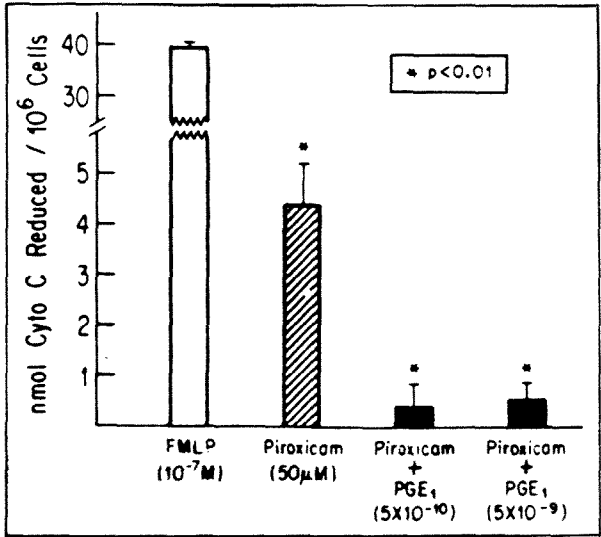


Figure 4. Effect of piroxicam ($50 \mu M$) and prostaglandin E_1 (PGE_1) on superoxide production by FMLP-stimulated human neutrophils. Neutrophils preincubated with piroxicam generated significantly less superoxide anion following stimulation with FMLP ($p < 0.01$). The addition of prostaglandin E_1 prior to stimulation failed to reverse the inhibitory effects of piroxicam.

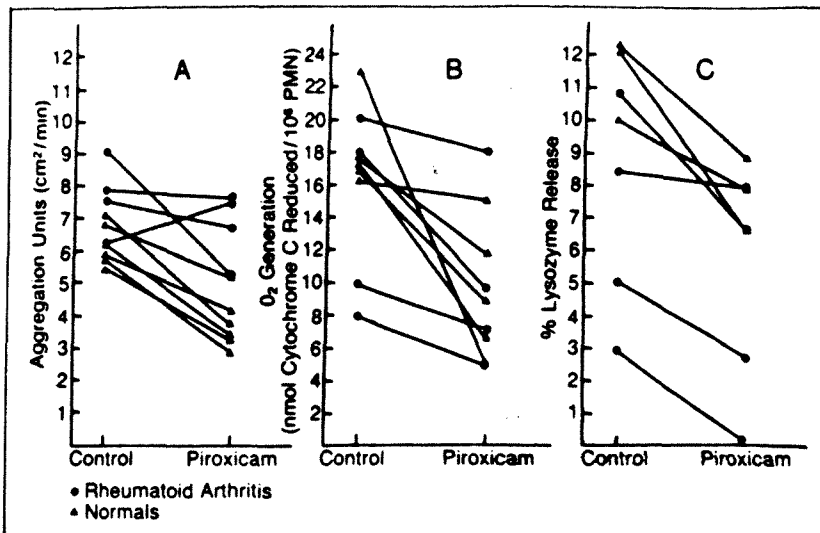


Figure 5. Responses of FMLP-stimulated polymorphonuclear leukocytes derived from four patients and six normal subjects taking piroxicam (20 mg a day for three days). In each panel (A, B, and C), lines connect the results obtained for an individual subject before (control) and after administration of the drug. Aggregation was quantified using a Keuffel and Essen planimeter [9].

CONCLUSIONS

The results of these *in vitro* and *in vivo* studies show that nonsteroidal anti-inflammatory drugs inhibit neutrophil responses such as aggregation, superoxide generation, and lysosomal enzyme release induced by FMLP, concanavalin A, and phorbol myristate acetate. The findings also imply that inhibition of these neutrophil functions is independent of prostaglandin synthesis inhibition, because the various nonsteroidal anti-inflammatory drugs exerted different effects. Furthermore, the addition of prostaglandin E₁ does not abrogate the inhibition caused by these agents. On the basis of this investigation, it appears that the anti-inflammatory effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs cannot be attributed solely to their ability to inhibit prostaglandin synthesis, but rather may extend to direct actions on neutrophil responses.

REFERENCES

1. MOHR W, WESSINGHAGE D: The relationship between polymorphonuclear granulocytes and cartilage destruction in rheumatoid arthritis. *Z. Rechtsmed* 1978; 37: 81.
2. WEISSMANN G, SPILBERG I, KRAHAUER K: Arthritis induced in rabbits by lysates of granulocyte lysosomes. *Arthritis Rheum* 1969; 12: 103.
3. WEISSMANN G, SPILBERG I: Breakdown of cartilage protein polysaccharide by lysosomes. *Arthritis Rheum* 1968; 9: 162.
4. DESMUKH K, HEMRICK S: *Metabolic changes in rabbit articular cartilage due to inflammation.* *Arthritis Rheum* 1976; 19: 199.
5. GOLDBERG B, STEM A: The generation of O₂ by the interaction of the hemolytic agent phenylhydrazine with human hemoglobin. *J Biol Chem* 1975; 250: 2401.
6. SLIRVINSKI AH, ZVAIFLER NH: In vivo synthesis of IgG by rheumatoid synovium. *J Lab Clin Med* 1970; 76: 304.
7. HARRIS ED Jr, FAULKNER CS III, BROWN FE: Collagenolytic systems in rheumatoid arthritis. *Clin Orthop* 1975; 110: 303.
8. MENNINGER H, PUTZIER R, MOHR W, et al: Granulocyte elastase at the site of cartilage erosion by rheumatoid synovial tissue. *J Rheumatol* 1980; 39: 145-156.
9. KAPLAN HB, EDELSON HS, KORCHAK HM, GIVEN WP, ABRAMSON S, WEISSMANN G: Effects of non-steroidal anti-inflammatory agents on human neutrophil functions in vitro and in vivo. *Biochem Pharmacol* 1984; 33: 371.

THE EFFECTS OF ANTIRHEUMATIC DRUGS ON ARTICULAR CARTILAGE

KENNETH D. BRANDT, M. D.

Professor of Medicine and Head, Rheumatology Division
Indiana University School of Medicine
Indianapolis, Indiana, USA

Marshall and Olsson (1) in 1971 described the changes which occur in the canine knee following creation of instability by transection of the anterior cruciate ligament. McDevitt and Muir (2), and others, have extensively characterized the biochemical changes which occur in this model. The most marked morphologic abnormalities develop in the portion of the medial tibial plateau which is unprotected by meniscus and, to a lesser degree, in adjacent medial femoral condyle. The earliest abnormality appears to be an increase in the water content of the cartilage, which is apparent within days following development of instability. This occurs before there are any morphologic changes in the cartilage, such as fibrillation or pitting of the surface, and before biochemical abnormalities, such as a loss of uronic acid content or defective proteoglycan (PG) aggregation (3). Presumably the increase in water reflects damage to the collagen network of the cartilage.

I'd like to emphasize the metabolic abnormality which characterizes this model. Synthesis of PGs by chondrocytes in cartilage of the unstable knee is *increased* (commonly to levels 2-4 times greater than that in the contralateral control knee). This is similar to what most (although not all) investigators have noted in human osteoarthritic cartilage.

As shown by Marshall & Olsson (1), the cartilage lesion is not progressive, i.e., 6 or 12 months after transection of the ligament the cartilage degeneration is not more severe than at 4 months. In some cases it is less severe. Ulceration of the cartilage down to subchondral bone, and eburnation, almost never occur.

I'd now like to turn to a second canine model of cartilage degeneration which is also useful for studying the effects of drugs on articular cartilage. In this model we produce cartilage atrophy-not osteoarthritis-merely by immobilizing the hind limb of a normal dog in a cast for a few weeks (6). The hip and knee are flexed at about 90° without forced compression (4). Within a few weeks marked atrophic changes develop. Cartilage thickness is reduced by 50% and uronic acid content by 30%. Safranin-0 staining is depleted. Just as in osteoarthritis, the water content of the cartilage is increased. However, in contrast to osteoarthritis, PG synthesis is diminished-often by 50%. Immobilization "puts the chondrocyte to sleep!". In this model fibrillation does not develop; the cartilage surface remains intact.

Notably, all of the above effects of immobilization are rapidly reversible if the cast is removed after 6 weeks and the dog is then allowed to ambulate in a pen "on all fours" for 2-3 weeks, but not if the dog is exercised daily on a treadmill after cast removal (4). We have shown that the cartilage

degeneration which results from immobilization is not due merely to absence of oscillatory joint movement, but to the reduction of the loading of the articular cartilage normally produced by the major muscles which span the knee and stabilize it in stance (hamstrings, gastrocnemius) (6).

Now I'd like to discuss the results obtained when these two models were used to study the effects of salicylate and some other NSAIDs on cartilage. Our initial experiments were organ culture studies, in which we demonstrated that several NSAIDs inhibit net PG synthesis by slices of normal cartilage *in vitro* in a concentration-dependent fashion. In contrast, indomethacin and Piroxicam appeared to have no effect on PG synthesis and sulindac sulfide showed a slight stimulatory effect, while benoxaprofen uniquely increased PG synthesis to 126% of controls (6).

The suppressive effects of the NSAIDs on PG synthesis are not due to a general toxic effect, since concentration of the drug which suppress ³⁵S GAG synthesis by 30% have no effect on net protein synthesis.

We have similarly examined the *in vitro* effects of salicylate on OA knee cartilage from dogs which had undergone transection of the anterior cruciate ligament 9 weeks earlier. The (augmented) synthesis of PGs in the OA cartilage was suppressed by salicylate to a much greater extent (up to 90% inhibition) than PG synthesis in normal cartilage from the contralateral knee of the same animal (mean inhibition = 40%) (7). Notably, in contrast, Piroxicam, which had no effect on PG synthesis in normal cartilage, also had no effect on PG metabolism in OA cartilage.

Next, we tested aspirin *in vivo* in both of these canine models and confirmed the *in vitro* results I've just described. When fed, in a daily dose which was sufficient to maintain a serum salicylate level of 20-25 mg %, to dogs subjected to cruciate ligament transection, aspirin abrogated the augmentation in PG synthesis (i.e., the presumed attempt at "repair" by the chondrocyte) and led to a heightened depletion of the uronic acid content of the OA cartilage (8).

When aspirin was administered orally to dogs in whom articular cartilage atrophy was being induced by immobilization, the *in vivo* effects were similar (9). The low uronic acid content of the atrophic cartilage was driven even lower, and the already low level of GAG synthesis was suppressed even further.

Notably, in neither model was there any evidence that aspirin has an effect on *normal* articular cartilage *in vitro*. This stood in contrast to the results of our *in vitro* studies, which were carried out on tissue slices from the central weight-bearing area of the femoral condyles. This discrepancy raised the question whether cartilage indeed entered normal cartilage.

We considered the possibility that the more marked effects of aspirin on atrophic and OA cartilage than on normal cartilage may have been related to variations in diffusion of the drug, due to differences in the PG concentration of the matrix (10). First, we examined the effects of salicylate and indomethacin on cartilage slices which had been incubated with hyaluronidase to deplete the matrix PG content by 30%. Recall that our earlier studies showed that indomethacin had *no* effect on normal weight-bearing cartilage. This was confirmed, however, indomethacin caused a 25%

suppression of GAG synthesis in enzyme-treated cartilage. Similarly, salicylates suppressed GAG synthesis by 20% in untreated cartilage and by 40% in hyaluronidase-digested cartilage.

Next, we performed the same type of experiment with articular cartilage from the habitually *unloaded* regions of canine femoral condyle, which normally contain a lower proteoglycan content than the habitually loaded regions. The results were in complete agreement with the hyaluronidase experiment, i.e., the suppressive effect of salicylate was greater in unloaded cartilage than in loaded and indomethacin, which had no effect on PG metabolism in cartilage from loaded zones, suppressed PG metabolism in cartilage from *unloaded* sites. It's of clinical interest that the unloaded regions are the sites in which non-progressive, age-related articular degeneration develops in virtually every joint in man.

What is the significance of these findings? In summary, our data are consistent with the concept that the effects of NSAIDs on the chondrocyte are inversely related to the PG content of the cartilage matrix. Thus, the quantity of PGs in the cartilage may affect the permeability of the tissue to NSAIDs.

In addition, extrapolation of the *ex vivo* data suggests that the effects of aspirin and other NSAIDs on articular cartilage *in vivo* are related to the concentration of the drug within the synovial fluid. This is, in turn, related to the mass of drug administered, which is determined by the relative anti-rheumatic "potency" of the compound and its toxicity. To the extent that the effective daily therapeutic dose of an NSAID is lower than that of salicylate it may be expected to have more benign effects than salicylate on degenerating articular cartilage.

It is possible that the differences between salicylate and NSAIDs in articular cartilage with an intact surface will be even greater than the differences which they exhibit in fibrillated cartilage (i.e., when the physical integrity of the surface has been lost, as in OA). This would have considerable importance in treatment of patients with OA since the disease is focal and, even in symptomatic joints and which exhibit considerable radiologic evidence of OA, in many regions the articular cartilage remains essentially intact.

REFERENCES

1. MARSHALL JL and OLSSON SE: Instability of the knee. A long-term experimental study in dogs. *J. Bone Joint Surg.* 53-A:1561-1570, 1971.
2. McDEVITT CA and MUIR H: Biochemical changes in the cartilage of the knee in experimental and natural osteoarthritis in the dog. *J. Bone Joint Surg.* 58-B:94-101, 1976.
3. O'CONNOR B, PALMOSKI MJ and BRANDT KD: Unpublished.
4. PALMOSKI MJ and BRANDT KD: Development and reversal of a proteoglycan aggregation defect in normal canine knee cartilage after immobilization. *Arthritis Rheum* 22:508-517, 1979.
5. PALMOSKI MJ and BRANDT KD: Joint motion in the absence of normal loading does not maintain articular cartilage. *Arthritis Rheum* 23:325-334, 1980.
6. PALMOSKI MJ and BRANDT KD: Effects of some nonsteroidal anti-inflammatory drugs on proteoglycan metabolism and organization in canine articular cartilage. *Arthritis Rheum* 23:1010-1020, 1980.
7. PALMOSKI MJ, COLYER R, BRANDT KD: Marked suppression by salicylate of the augmented proteoglycan in osteoarthritic cartilage. *Arthritis Rheum* 23:83-91, 1980.
8. PALMOSKI MJ, BRANDT KD: In vivo effect of aspirin on canine osteoarthritic cartilage. *Arthritis Rheum* 26:994-1001, 1983.
9. PALMOSKI MJ, BRANDT KD: Aspirin aggravates the degeneration of canine joint cartilage caused by immobilization. *Arthritis Rheum* 25:1333-1342, 1982.

TOLERATION AND SAFETY OF PIROXICAM

G. HEYNEN, M. D.,

Department of Clinical Research, Pfizer International, New York, N. Y., U. S. A.

Running Head: Toleration of Piroxicam

SUMMARY – The purpose of this review is to define the toleration profile of piroxicam through the clinical experience gathered in 109,495 patients and to estimate how it compares to that of other commonly prescribed non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in 37 comparative clinical trials involving 3,580 patients. The estimated total exposure to piroxicam in clinical trials reported here is approximately 2.6 million patient days. The toleration profile of piroxicam is typical for an inhibitor of prostaglandins, with a relatively low reported incidence of adverse events necessitating discontinuation of therapy. Pharmacokinetics are not age or sex dependent and, with the exception of oedema, the incidence of adverse events does not increase with age. Piroxicam exhibits better toleration than indomethacin (75 to 150 mg daily), naproxen (1,000 mg daily) and enteric coated acetylsalicylic acid (3.5 to 5 g daily), and is as well tolerated as diclofenac (75 to 150 mg daily), naproxen (500 to 750 mg daily) and ibuprofen (2.4 g daily). Piroxicam has the advantage that once daily dosage is sufficient to provide efficacy equal to or better than these comparative agents.

Legend to Figures

Fig. 1 – Plasma concentration time curves of piroxicam following a 36 days administration of a single daily dose of 20 mg in female subjects. Concentrations are lower in the elderly group.

Fig. 2 – Frequency distribution of age and sex in the piroxicam database.

INTRODUCTION

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) belong to a group of pharmacological agents among the most widely used in clinical practice. They are recognized as effective drugs to relieve pain and inflammation associated with a large variety of inflammatory conditions affecting the locomotor system. Resulting from a systematic scientific research,(1) piroxicam is distinguished from other NSAIDs by the following combination of features: it is the first agent of the oxicam family, has a duration of action allowing once a day administration and is highly potent, as demonstrated by its clinical efficacy with only 20 mg daily. Since it was first introduced in 1979, piroxicam has established itself as one of the world's leading NSAIDs. Running parallel to this wide acceptance by prescribing physicians, numerous post-marketing studies have been performed worldwide, not only to confirm efficacy but also to assess toleration when the drug is used in a normal clinical environment. The purpose of this review is to define the toleration profile of piroxicam through the clinical experience gathered during these trials and to estimate how it compares to that of other commonly prescribed NSAIDs.

MATERIAL AND METHOD

Open non-comparative clinical evaluation of efficacy and toleration and open or double-blind comparative trials reported in this review present data on a total of 109,495 patients including 3,132 patients treated with the dispersible tablet, 7,167 with the suppository and the remaining 99,196 with the capsule formulation.(2) These patients were given the drug for osteoarthritis (OA), rheumatoid arthritis (RA), ankylosing spondylitis (AS) and acute musculoskeletal disorders (AMS).

Adverse events (or side effects, SE) were classified into various categories according to the organ system affected, and fell mainly into the gastrointestinal system (G.I.), the central nervous system (CNS), the skin and fluid retention (oedema). Total and age adjusted incidences of these adverse events were also estimated, as was the rate of discontinuation of therapy. Those adverse events judged by the physician as to be unrelated to drug therapy were not included. Total exposure to the drug was estimated by multiplying the mean duration of study period by the number of patients.

The effect of gender and age on piroxicam plasma clearance and steady state concentrations is based on data from a previous study(3) involving 44 subjects given 20 mg piroxicam daily for 36 days. The ages ranged from 30 to 80, with 23 patients 60 or older.

In a total of 37 clinical studies efficacy and toleration of piroxicam were compared to those of indomethacin, naproxen and diclofenac. Toleration data were pooled according to comparative agent and indication, and analyzed as described above. Statistical significance of between drug differences in side effect incidence was assessed by Chi-square or Fisher exact test as appropriate.

RESULTS

I. Overall data Base

The estimated total exposure to piroxicam in clinical trials reported here is approximately 2.6 million patient days, or 88,000 patient months. Of the 109,495 patients, 93,134 (85.1%) did not report any side effects. Less than 12% of the patients experienced one or more GI adverse events, which were responsible for discontinuation of therapy in 3.6% of cases. The incidence of serious GI events such as bleedings and ulceration was low, below 0.2%. Adverse reactions affecting the other major organ systems were infrequent. Overall, 14.9% of the patients experienced one or more adverse events (Table I).

II. Influence of Age and Sex on Piroxicam Pharmacokinetics and Toleration Profile

Mean total body clearance of piroxicam is slightly higher in the elderly (60 years or older) than the young (less than 60), the difference being of borderline statistical significance ($p < 0.06$) (Table II). As a result, steady state plasma concentrations of piroxicam tend to be lower in the elderly, as shown for female patients in Fig. 1. Total body clearance is also not affected by sex (Table II). Frequency distribution of sex according to age in the data base under consideration here consistently shows a preponderance of females in patients older than 50; forty one percent of the population is older than 59 (Fig. 2). The mean side effect incidence by organ systems does not change with age, with the exception of oedema the frequency of which increases from 0.28% in the 30-39 years group to 0.67% in the group of patients aged 70 or over (Table III). The prevalence of serious GI events such as bleeding and ulceration is not influenced by age or sex either (Table IV).

III. Comparative Database

For each comparative drug, daily dose, total number of patients, exposure, percentage of patients with one or more side effects by organ system and discontinuation rates are shown in Table V and VI for patients treated for chronic and acute conditions respectively.

In patients treated for OA, RA and AS, the daily dosage of piroxicam was 20 mg for a mean duration of five weeks. In patients with acute musculoskeletal disorders, the initial dose of piroxicam was 40 mg for the first two days and 20 mg daily thereafter, with a mean duration of treatment of 10 days.

IV. Discussion

For widely used drugs like NSAIDs, preregistration studies do not usually include a patient population sufficiently large to comprehensively define benefits and risks, particularly under conditions of ordinary medical practice and in comparison with other agents of the same pharmacological class. Organization of clinical trials after marketing of a pharmaceutical product aims at expanding knowledge about the drug's efficacy and toleration of that product. More than five years after its first introduction, piroxicam has now been approved in more than 90 countries and has been tested in clinical studies involving nearly 110,000 patients. The majority of these patients have been studied in open, noncomparative trials performed by rheumatologists and general practitioners, mainly in European countries.

These types of large open trials are especially useful to estimate toleration when a widely prescribed drug, such as piroxicam, is used in an environment that closely reflects the normal clinical setting of daily practice. The side effect profile of piroxicam is typical of that known for inhibitors of prostaglandins(4): GI side effects are the most prevalent followed in sequence by those affecting the CNS, the skin and those leading to fluid retention. The incidence of severe GI side effects, such as population, duration of treatment or exposure, and investigator's awareness, sensitivity and judgement with respect to causal relationship. In order to minimize bias due to the effect of these confounding factors, toleration data were pooled from comparative studies where age, sex, diagnosis, number of patients, dosage schedule and exposure were well matched between drug groups in each individual study. Thus, for example, comparative data from studies involving patients suffering from chronic conditions (OA, RA and AS) and those from acute musculoskeletal disorders (such as sprain, tendinitis, acute low back pain) were analyzed separately because the studies differed in terms of duration of treatment and dosage recommendations. In chronic conditions, mean duration of exposure was around five weeks but only about 10 days in acute studies. Moreover, in acute conditions the first two daily doses of each drug studied were twice those used initially in chronic studies. Upon examination of the data combined as described, no clinically relevant difference is apparent in the toleration of piroxicam (20 mg daily) and diclofenac (75 to 150 mg daily) in patients with OA and RA. By contrast, results of comparative clinical studies in OA, RA and AS consistently show that piroxicam 20 mg daily is better tolerated than indomethacin 75 to 150 mg daily, with a lower incidence of GI and CNS side effects. Even when used with a loading dose of 40 mg for two days in acute conditions, piroxicam is also significantly better tolerated than indomethacin with a lower percentage of patients with GI and CNS side effects (Table VI).

Comparative toleration data with naproxen in chronic conditions do not show any significant difference between piroxicam 20 mg daily and naproxen 500 to 1,000 mg daily, but only 60 patients received the higher dosage of naproxen(7). The results of the double-blind studies in AMS show, however, that the higher initial dose of naproxen recommended for acute conditions (1,000 mg daily) is associated with a statistically higher incidence of GI side effects than piroxicam (Table VI).

The mean duration of clinical studies in patients with OA, RA and AS is around five weeks, but in daily practice it is known that patients are sometimes treated for longer periods. Several studies specifically addressing the long-term toleration of piroxicam have been published and show that the incidence of side effects actually decreases with time on therapy(8,9,10,11). Some of them included a follow-up of patients for up to seven years and showed a beneficial effect despite some minor and well tolerated side effects(12,13).

This review primarily discusses the toleration aspect of piroxicam but it is useful to summarize at this point the efficacy data(14).

In double-blind studies, piroxicam 20 mg once daily has consistently shown an efficacy superior to that of indomethacin 25 mg t.i.d., and of naproxen 250 mg b.i.d. At the same daily dosage of 20 mg, the efficacy of piroxicam is similar to that of higher daily doses of the comparative agents: indomethacin 100 to 200 mg, naproxen 1,000 mg, diclofenac 150 mg, ibuprofen 2,400 mg(15) and enteric coated aspirin 3.9 to 5 gm(16). In the comparative studies with ASA, piroxicam was better tolerated.

It is concluded that the toleration profile of piroxicam is typical for a cyclooxygenase inhibitor, with a relatively low reported incidence of side effects necessitating discontinuation of therapy. When compared to other commonly used NSAIDs, piroxicam exhibits similar or better toleration, but has the advantage that once daily dosage is sufficient to provide efficacy equal to or better than the comparative agent.

TABLE II

Effect of gender and age on total body clearance of piroxicam

	N	Age Range	Total Body Clearance (ml/kg/min)
Y Women	14	30 - 58	26
O Women	18	60 - 80	31
Y Men	7	30 - 47	28
O Men	5	63 - 72	37
All Women	32	30 - 80	29
All Men	12	30 - 72	32
All Young	21	30 - 58	27
All Old	23	60 - 80	32

$p < 0.06$

TABLE III

Mean side effect incidence (%) as a function of age in major organ system

	Oedema	Dermatological	CNS	GI
70 over	0.67	0.96	1.69	13.5
60 - 69	0.51	1.00	1.72	13.5
50 - 59	0.39	1.03	1.54	12.0
40 - 49	0.35	0.90	1.67	11.7
30 - 39	0.28	0.92	1.75	12.5

TABLE IV

Prevalence of GI bleeding and ulceration according to age or gender

Age Range	Prevalence %
40 - 49	0.14
50 - 59	0.08
60 - 69	0.15
70 and over	0.21
Males	0.13
Females	0.12

TABLE V

Summary of comparative toleration data in patients with chronic diseases (OA, RA, AS)

	Indomethacin	Naproxen	Diclofenac
Daily dose	75 - 150 mg	500 - 1000 mg**	50 - 150 mg
Total N	550 (556)	416 (412)	345 (350)
Total exposure (patient months)	730 (730)	500 (500)	325 (325)
Percentage of patients with			
SE	37.5 (24.5)*	22.1 (19.7)	18 (13.1)
GI SE	22.4 (15.6)*	15.9 (14.3)	12.2 (6.9)*
CNS SE	23.3 (11.2)*	3.4 (3.4)	2.9 (1.7)
Skin SE	2.9 (3.2)	2.7 (3.4)	2.6 (1.7)
Oedema	1.6 (2)	0.9 (0)	0.6 (0.9)
Percentage of discontinuation			
because of SE	4.8 (2.2)*	3.1 (2.4)	2.6 (1.7)
because of GI SE	4.3 (1.6)*	1.7 (1.9)	2.0 (0.3)

Total number of patients, exposure and percentages of patients with side effects in chronic studies comparing piroxicam 20 mg daily with other commonly used NSAIDs. Values for piroxicam are shown in parentheses.

* Indicates a statistically significant difference in percentages between the comparative drug and piroxicam ($p < 0.05$).

** Sixty patients were treated with 1,000 mg naproxen daily.

REFERENCES

1. LOMBARDINO, J. G., WISEMAN, E. H. – Piroxicam and Other Anti-Inflammatory Oxicams, *Med. Res. Rev.* 1982, 2, 2:127-152.
2. Data on file, Pfizer International, June 1985.
3. DARRAGH, A., et al – Single-dose and Steady State Pharmacokinetics of Piroxicam in Elderly Vs. Young Adults, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1985, 28:305-309.
4. FLONER, R. J. et al. – Analgesic-Antipyretics and Anti-Inflammatory Agents; Drugs Employed in the Treatment of Gout. In: Gilman, A. G., Goodman, L. S., Gilman, A., ed., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Sixth Edition, New York: Macmillan Publishing Co., Inc., 1980:682-728.
5. Product Monograph, Ciba-Geigy Canada Ltd., Mississauga, Ontario 1980.
6. CLIVE, D. M., STOFF, J. S. – Renal Syndromes Associated with Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, *New Engl. J. Med.* 1984; 310, 9:563-572.
7. HUSKISSON, E. C., GREENWOOD, A. – Naproxen and Piroxicam. A Comparative Trial in Rheumatoid Arthritis, *Eur. J. Rheum. Inflamm.* 1983; 6:242-246.
8. SCHATTENKIRCHNER, M., et al – Effectiveness of Piroxicam in the Treatment of Patients with Ankylosing Spondylitis – An Open Long Term Study, *Amer. J. Med.* 1982; 72, 2A:54-57.
9. DESSAIN, P. et al – Piroxicam in the Treatment of Osteoarthritis: a Multicenter Study in General Practice Involving 1218 Patients, *J. Int. Med. Res.* 1979; 7:335-343.
10. TANNENBAUM, H., et al – A Double-Blind Multicenter Trial Comparing Piroxicam and Indomethacin in Ankylosing Spondylitis with Long Term Follow-up, *Cur. Therap. Res.* 1984; 36.3:426-435.
11. GORDON, A. J., et al – Treatment of Osteoarthritis with Piroxicam in General Practice: Long Term Follow-up in a Multicenter Study, *J. Int. Med. Res.* 1980; 8:375-381.
12. REITER, W., et al – Erfahrungen mit Piroxicam in der Langzeit-Therapie von Arthrosen, *Therapiewoche* 1984; 34, 36:5025-5029.
13. ZIZIC, T. M., et al – Long Term Experience with Piroxicam in Osteoarthritis, *Sem. in Arthritis and Rheum.* 1985; 14, 3:14-19.
14. BROGDEN, R. N., et al – Piroxicam, a Reappraisal of its Pharmacology and Therapeutic Efficacy, *Drugs* 1984; 28:292-323.
15. McLAUGHLIN, G. E. – A Double-Blind Comparative Study of Piroxicam and Ibuprofen in the Treatment of Rheumatoid Arthritis, *Sem. in Arthritis and Rheum.* 1985; 14.3; Suppl 1:11-13.
16. LOCHEAD, J. A., et al – A Double-Blind Comparison of Piroxicam and Enteric-Coated ASA in Rheumatoid Arthritis, *J. Rheum.* 1985; 12:68-77.

PIROXICAM – ESTUDOS CRUZADOS NO TRATAMENTO DAS ARTROSES DO JOELHO E DA ANCA (EXPERIÊNCIA PORTUGUESA)

J. OSÓRIO DE AMORIM

RESUMO – Foram realizados no último ano, três estudos cruzados, abertos, do Piroxicam, versus: Oxaprozin, Naproxeno e Diclofenac “retard”, com a finalidade de comparar o efeito terapêutico e a tolerância do Piroxicam versus os outros fármacos em tratamentos curtos de doentes com artroses do joelho ou da anca.

O número de doentes foi de 50 por cada estudo dividido em dois grupos de 25 cada e a sua duração foi de onze semanas.

Após definição do critério de selecção dos doentes (inclusão e exclusão) apresenta-se a planificação do estudo: 1.^a semana de “washout”, 2.^a, 3.^a, 4.^a e 5.^a semanas de tratamento activo, 6.^a e 7.^a semanas de, novamente, “washout” e 8.^a, 9.^a, 10.^a e 11.^a de tratamento activo com a droga de comparação.

A distribuição dos doentes pelos dois grupos em cada ensaio obedeceu a uma tabela randomizada.

A avaliação dos resultados foi feita às 0, 1, 5, 7 e 11 semanas e os parâmetros escolhidos foram:

- 1 – Dor em repouso
- 2 – Dor em movimento
- 3 – Dor à pressão
- 4 – Tempo entre o levantar (manhã) e o começo da dor
- 5 – Restrição de movimentos passivos
- 6 – Tempo para andar 10 metros
- 7 – Avaliação global
- 8 – Preferência (fim do estudo)

Os efeitos colaterais foram relatados espontaneamente pelos doentes ou deduzidos por perguntas indirectas.

Os três ensaios clínicos foram dirigidos por:

Prof. Viana Queirós – Faculdade de Medicina de Lisboa

Prof. Armando Porto – Faculdade de Medicina de Coimbra

Prof. Galvão de Figueiredo – Instituto Português de Reumatologia

ESTUDO CRUZADO, ABERTO, DO PIROXICAM versus OXAPROZIN NO TRATAMENTO DA OSTEOARTRITE

MÁRIO VIANA QUEIRÓS, J. ESPÍRITO SANTO, J. TEIXEIRA DA COSTA

RESUMO – Trabalhos previamente publicados demonstraram que o piroxicam e o oxaprozín são eficazes no tratamento da osteoartrose.

Neste ensaio aberto cruzado, a eficácia e a tolerância do piroxicam na dose de 20 mg por dia foi comparada com as do oxaprozín na dose de 1200 mg por dia em doentes com osteoartrose. O tratamento com cada uma das drogas durou quatro semanas. As características da população estudada foram as esperadas em doentes na sua maioria idosos e sem outros problemas além da artrose da coxofemural e/ou dos joelhos.

Os dois medicamentos foram igualmente eficazes no alívio dos sintomas. No termo do respectivo período de tratamento, houve melhoria estatisticamente significativa, relativamente ao período pré-tratamento, na dor em repouso e na dor matinal e vespertina desencadeada pela marcha, com o piroxicam e o oxaprozín ($p < 0,05$) não sendo a diferença entre as duas drogas significativa. O piroxicam revelou-se melhor do que o oxaprozín na avaliação global da eficácia do medicamento feita pelo médico ($p = 0,023$) e no final do ensaio, quer os doentes quer o médico indicaram separadamente preferência pelo piroxicam em relação ao oxaprozín, estatisticamente significativa ($p < 0,05$).

O oxaprozín foi menos bem tolerado do que o piroxicam. Um maior número de doentes experimentou acções acessórias, em particular gastrointestinais e ao nível do S.N.C., durante a terapêutica com oxaprozín relativamente ao tratamento com piroxicam ($p < 0,05$). Do mesmo modo, mais doentes suspenderam prematuramente o tratamento com o oxaprozín do que com o piroxicam, mas esta diferença não teve significado estatístico.

Neste estudo nenhum efeito colateral foi considerado grave.

Os resultados deste estudo indicam que no tratamento da osteoartrose da coxofemural e/ou do joelho, o piroxicam foi globalmente mais eficaz e melhor tolerado que o oxaprozín sendo igualmente o medicamento preferido.

Caros Colegas

Cabe-me apresentar os resultados de um ensaio aberto e cruzado do piroxicam versus oxaprozín realizado pelo Prof. Viana Queirós e colaboradores.

O protocolo seguido neste ensaio já aqui foi tratado.

Começarei por vos falar da população estudada. Sessenta doentes foram admitidos neste estudo, trinta dos quais incluídos na sequência de tratamento n.º 1 recebendo inicialmente piroxicam, e trinta incluídos na sequência n.º 2 recebendo inicialmente oxaprozín.

A distribuição dos doentes no que respeita à idade e ao sexo consta deste slide.

A maioria dos pacientes pertencia ao sexo feminino (87%) e a idade média da população estudada era de 60,6 anos (com extremos de 42 e 77) com uma média de 61,4 anos para os doentes da sequência de tratamento 1 e de 59,7 anos para os da sequência de tratamento 2.

Em ambas as sequências de tratamento aproximadamente 90% dos doentes sofriam de osteoartrose do joelho sendo poucos os que tinham artrose da anca ou de anca e joelho como pode ver-se neste quadro. Numa e noutra sequência, na maioria dos casos, existia envolvimento de uma ou duas articulações como pode ver-se neste outro quadro. A duração média da doença foi de 5,4 anos nos casos de sequência de tratamento 1 e de 6 anos nos doentes de sequência 2. A duração mínima da doença foi de 1 ano e a máxima de 20 anos numa e noutra série.

Catorze doentes referiam uma doença concomitante no início deste estudo sendo as mais frequentes, do foro cárdio-vascular (hipertensão arterial e angina de peito). Quanto a outra medicação tomada durante o ensaio, referida neste outro quadro, constou essencialmente de anti-hipertensivos e medicamentos para o angor pectoris.

Em síntese, as características físicas e diagnósticas dos grupos das duas sequências de tratamento foi semelhante e as características da população estudada eram as esperadas em doentes na sua maioria idosos, sofrendo de osteoartrose.

Para serem incluídos na análise de eficácia os doentes tinham que ter feito pelo menos sete dias de tratamento com uma e outra droga em dose correcta e tinham que ter avaliações clínicas realizadas no final de cada período de tratamento. Quarenta e quatro doentes (73%) encontravam-se nestas condições incluindo mesmo doentes que tiveram que suspender o tratamento por acções acessórias.

Os dados relativos às variáveis, usadas na avaliação da eficácia das drogas são apresentados de duas maneiras, o número e percentagem de doentes nos vários graus de gravidade das respectivas escalas qualitativas e o "score" médio dos valores encontrados para cada variável (tendo em

conta que a cada um dos graus da escala de gravidade corresponde um número) de 1 a 4 para a dor em repouso e para avaliação global da eficácia da droga e uma escala de 21 unidades para a dor à marcha.

Verificou-se estatisticamente não haver influência significativa da sequência de tratamento na avaliação da eficácia. Consequentemente os dados de cada uma das 2 sequências foram combinados por droga e a análise de cada parâmetro de eficácia foi baseada nas medições combinadas dos 44 doentes referidos.

No que respeita à dor em repouso, no final do tratamento com cada uma das drogas os doentes demonstraram uma melhoria no “score” da dor de 29% em relação à linha de base (1.º período de “washout”), que foi estatisticamente significativa, não havendo diferença entre os dois medicamentos.

Relativamente à dor desencadeada pela marcha, a análise dos resultados mostrou, após tratamento, reduções estatisticamente significativas em relação aos valores basais, de 65% para o piroxicam e de 57% para o oxaprozín na dor matinal e melhorias semelhantes de 64% e de 59% respectivamente, ao fim do dia. Não houve diferença estatisticamente significativa na variação do “score” da dor à marcha, entre as duas drogas, quer de manhã quer à noite. A semelhança do grau de melhoria da dor, de manhã, aquando da toma do medicamento e à noite, antes de deitar, com uma e outra droga, indicam que o efeito de ambas persistiu durante 24 horas.

Os dados correspondentes à avaliação da eficácia global pelo clínico são apresentados de duas maneiras: número de doentes nas diferentes categorias de eficácia e “scores” calculados a partir dos números atribuídos aos vários graus de eficácia (escala de 1 a 4).

No primeiro “washout” (avaliação basal) a eficácia foi considerada ligeira/inadequada em 98% de todos os doentes. Após o tratamento com piroxicam a eficácia foi boa/adequada ou excelente em 88% comparada com 79% após o oxaprozín.

Após tratamento o “score” médio para a eficácia global sofreu uma redução relativamente aos valores basais, de 40% para o piroxicam e de 30% para o oxaprozín sendo a diferença entre as duas drogas, a favor do piroxicam, estatisticamente significativa.

No final do estudo foram investigadas as preferências quer do médico quer do doente por uma ou outra droga. Da análise dos resultados verifica-se que estes foram semelhantes para o médico e os doentes. Houve mais preferências relativamente ao piroxicam nas avaliações pelo doente (53%) e pelo médico (53%) do que pelo oxaprozín (27% e 22% respectivamente) sendo esta diferença estatisticamente significativa.

Analisemos agora os aspectos relativos à tolerância.

O número de doentes que referiu acções acessórias relacionadas com uma ou outra droga consta deste quadro.

Menor número de doentes experimentou ações acessórias com o piroxicam (13,6%) do que com o oxaprozín (37,3%) sendo a diferença estatisticamente significativa.

Em particular houve estatisticamente menos doentes tratados com piroxicam com efeitos colaterais gastrointestinais e relacionados com o sistema nervoso central. Um maior número de pacientes suspendeu o tratamento com o oxaprozín do que com o piroxicam por efeitos acessórios mas a diferença não foi estatisticamente significativa.

Em conclusão:

Os resultados deste estudo indicam que o piroxicam foi considerado globalmente mais eficaz e melhor tolerado que o oxaprozín, bem como de entre os dois o medicamento preferido, no tratamento da osteoartrose da anca e/ou do joelho.

O TRATAMENTO DAS ARTROSES DO JOELHO E DA ANCA

Estudo cruzado, aberto, do Piroxicam vs Naproxeno

M. CONCEIÇÃO REIS e ARMANDO PORTO

RESUMO – Dum total de 50 doentes com artroses do joelho e da anca, puderam ser avaliados 41, que completaram tratamento com Piroxicam vs Naproxeno.

Embora se tenha registado um conjunto de resultados mais favoráveis ao Piroxicam, analisada estatisticamente, não se verificou diferença em relação à actividade do Naproxeno.

Já os efeitos secundários foram anotados num maior número de doentes submetidos à terapêutica pelo Piroxicam.

SUMMARY – In a total of 50 patients with osteoarthritis of the hip and knee, who completed treatment with Piroxicam vs Naproxen, 41 could be evaluated.

However the results were in favour of Piroxicam, one could not find any statistical significant difference in relation to Naproxen.

In what concerns side effects, they were noticed in a larger number of patients receiving Piroxicam as active treatment.

I – INTRODUÇÃO

Se continua em aberto a discussão acerca das vantagens e inconvenientes da utilização de anti-inflamatórios não esteróides (AINE) nas artroses, naturalmente que é delicada a escolha dum destes fármacos quando se previr, clínica e biologicamente, que o seu uso poderá ser útil, em casos concretos.

Procurando dar mais um passo no sentido de tal opção, realizámos um estudo cruzado, aberto, da acção do Piroxicam versus Naproxeno no tratamento das artroses do joelho e da anca.

II – OBJECTIVO

O alvo fundamental do trabalho foi comparar o efeito terapêutico e a tolerância do Piroxicam vs Naproxeno em tratamentos curtos de doentes com artroses do joelho ou da anca.

III – MATERIAL E MÉTODOS

Foram avaliados dois grupos de 25 doentes cada e a duração do estudo por doente foi de onze semanas.

Pautámo-nos pelos seguintes critérios de selecção:

A – Inclusões

Os doentes, ambulatorios, eram de ambos os sexos, com idades compreendidas entre os 18 e os 80 anos e com artrose do joelho ou da anca (comprovada radiologicamente) desde há 2 a 15 anos (Quadros 1, 2A, 2B e 2C).

B – Exclusões

- 1 – doentes grávidas ou em fase de aleitamento
- 2 – doentes com úlcera péptica activa, doença renal ou hepática
- 3 – doentes com história recente de úlcera péptica ou doença gastrintestinal significativa
- 4 – doentes com conhecida hipersensibilidade ou alergia ao ácido acetilsalicílico ou outros anti-inflamatórios não esteróides
- 5 – doentes que não assegurem obediência ao esquema terapêutico
- 6 – doentes com outras situações reumatismais, para além da artrose (ex-doentes com V.S. elevada ou positividade do factor reumatóide)
- 7 – doentes em tratamento com anticoagulantes
- 8 – doentes em tratamento com corticosteróides ou que os tenham recebido em administração intra-articular nos últimos 3 meses
- 9 – dadores de sangue
- 10 – doentes a tomar concomitantemente outros AINEs ou analgésicos, para além do paracetamol.

O estudo foi aberto e cruzado entre o Piroxicam - 20 mg por dia – e o Naproxeno - 1000 mg por dia.

QUADRO 1 – Distribuição dos doentes por idade e sexo

Idade (anos)	Sequência 1			Sequência 2			Total		
	Masc.	Fem.	Total	Masc.	Fem.	Total	Masc.	Fem.	Total
Inferior a 40	0	1	1	—	1	1	—	2	2
41 - 45	0	1	1	—	—	—	—	1	1
46 - 50	1	1	2	3	1	4	4	2	6
51 - 55	2	1	3	2	1	3	4	2	6
56 - 60	2	2	4	2	3	5	4	5	9
61 - 65	1	4	5	2	2	4	3	6	9
66 - 70	1	1	2	1	4	5	2	5	7
71 - 75	4	2	6	1	—	1	5	2	7
76 - 80	1	—	1	2	—	2	3	—	3
Superior a 80	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	12	13	25	13	12	25	25	25	50
Idade mínima	50	32	32	46	34	34	46	32	32
Idade máxima	76	72	76	79	68	79	79	72	79
Média de idades	64.3	58.5	61.28	61	58.7	59.9	62.6	58.6	60.5
D. P.	0.70	1.20	0.21	1.38	0.92	0.76	0.26	0.62	0.18

Doentes – Sequência 1: Os que tomaram Piroxicam como tratamento inicial

Doentes – Sequência 2: Os que tomaram Naproxen como tratamento inicial

QUADRO 2-A – Diagnósticos (articulações implicadas)

Localização da artrose	Sequência 1			Sequência 2			Total		
	Número de doentes	Duração média da doença (ans)		Número de doentes	Duração média da doença (ans)		Número de doentes	Duração média da doença (ans)	
Só anca	4	7.25	0.88	8	7.50	0.47	12	7.40	0.36
Só joelho	14	7.27	0.46	11	5.88	0.48	25	6.57	0.17
Ambas	7	9.83	0.68	6	12.33	1.29	13	11.08	0.43
Total de articulações	25	8	0.28	25	8.2	0.34	50	8.1	0.18
Amplitude (ans)	3 - 20			2 - 20			2 - 20		

QUADRO 2-B – Diagnósticos (gravidade do envolvimento das articulações)

Localização da artrose	Sequência 1		Sequência 2		Total	
	Número de doentes	Duração média da doença (ans)	Número de doentes	Duração média da doença (ans)	Número de doentes	Duração média da doença (ans)
1 articulação	13	6.45 0.41	13	6.10 0.43	26	7.14 0.28
2 articulações	9	9.85 0.72	10	9.55 1.17	19	9.68 0.30
3 articulações	2	9.00 1.65	2	12.50 1.43	4	10.75 1.23
4 articulações	1	10.00 1.41	0	0	1	10.00 1.41
Total de articulações	25	7.57 0.26	25	9.04 0.30	50	8.31 0.20

QUADRO 2-C – Duração da doença (anos)

Duração (anos)	Sequência 1	Sequência 2	Total
2 anos	0	3	3
3 anos	3	2	5
4 anos	2	0	2
5 anos	2	1	1
6 anos	1	2	3
7 anos	3	1	4
8 anos	2	3	4
9 anos	0	1	1
10 anos	3	4	7
12 anos	4	0	4
15 anos	0	3	3
Total *	21	21	42

* Em 4 doentes não foi indicada a duração da doença

Antes da inclusão no estudo, foi interrompida toda a medicação anti-inflamatória e/ou analgésica e os doentes permaneceram uma semana sem qualquer medicação; quando necessário, durante este período, receberam paracetamol como analgésico.

As doenças concomitantes eram as constantes do Quadro 3 e as terapêuticas para elas instituídas – e que não foram interrompidas – eram as inscritas no Quadro 4.

QUADRO 3 – Doença concomitante

Classificação da doença concomitante	Número de doentes		
	Sequência 1	Sequência 2	Total
Respiratória	2	1	3
Cardiovascular	6	5	11
Diabetes	1	1	2
Gastrointestinal	3	0	3
Outros	4	5	9
	16	12	28

QUADRO 4 – Tratamento concomitante

Classificação do tratamento concomitante	Número de doentes		
	Sequência 1	Sequência 2	Total
Anti-hipertensivo	2	2	4
Anti-anginoso (vasodilatadores)	5	5	10
Calmante	0	1	1
Outro	7	2	9
Total de medicações	14	10	24
Total de doentes	13	10	23

* 1 doente tomou 2 medicamentos

Os doentes foram divididos em 2 grupos, segundo uma tabela randomizada, e submetidos a um dos regimes de tratamento referidos no Quadro 5 e com a duração indicada no Quadro 5A.

Durante os períodos livres (de "washout": semana 1 e semanas 6 e 7), sempre que tal foi necessário, os doentes tomaram 500 mg a 1000 mg de paracetamol todas as 4 a 6 horas, até um máximo de 4 gramas (8 comprimidos).

Nos períodos de tratamento activo (semanas 2 a 5 e 8 a 11) os doentes tomaram os medicamentos durante ou após as refeições, com uma pequena quantidade de líquido. O Piroxicam foi tomado pela manhã, ao pequeno almoço, e o Naproxeno pela manhã (ao pequeno almoço) e à noite (após o jantar). Também durante este período, concomitantemente e se necessário, tomaram como analgésico o paracetamol (sendo anotada a quantidade na respectiva ficha clínica).

QUADRO 5 – Regimes de tratamento

	Primeira semana	Semanas 2, 3, 4 e 5	Semanas 6 e 7	Semanas 8, 9, 10 e 11
Grupo A	sem tratamento	PIROXICAM 20 mg/dia (1 caps/dia)	sem tratamento	1000 mg/dia NAPROXENO (1 + 1 comp/dia)
Grupo B	sem tratamento	1000 mg/dia NAPROXENO (1 + 1 comp/dia)	sem tratamento	PIROXICAM 20 mg/dia (1 caps/dia)
	paracetamol se necessário		paracetamol se necessário	

QUADRO 5-A – Duração do tratamento (todos os doentes)

		DIAS DE TRATAMENTO											
		Período 1			Período 2			Período 3			Período 4		
	N	Média ± DP	DP	N	Média ± DP	DP	N	Média ± DP	DP	N	Média ± DP	DP	
Sequência 1	25	6.92	0.20	25	28.56	0.20	18	14.05	0.25	18	28.05	0.24	
Sequência 2	25	6.92	0.20	25	28.64	0.20	23	13.73	0.21	23	28.30	0.21	
		1.º período livre			PIROXICAM			2.º período livre			NAPROXEN		
Total	50	6.92	0.14	48	28.43	0.14	41	13.87	0.15	43	28.39	0.15	

As avaliações dos resultados foram feitas às semanas 0, 1, 5, 7 e 11, no dia 0 e no primeiro e último dia de cada período de tratamento, sempre na mesma altura do dia e pelo mesmo investigador.

Foram considerados, no dia de entrada no estudo (dia 0) e em todas as visitas do doente, os seguintes parâmetros:

- a) Articulação afectada.
- b) Evidência radiológica da artrose (considerando exame radiológico obtido nos últimos 3 meses antes da entrada do doente no estudo).
- c) Dor em repouso (durante o sono); avaliada pelo investigador, após interrogatório do doente, segundo uma escala de 4 pontos:
 - 0 = sem interferência com o sono ou ausência de dor
 - 1 = pequena interferência com o sono ou dores ocasionais
 - 2 = interferindo grandemente com o sono.
 - 3 = dor constante, quase impedindo o doente de dormir.
- d) Dor ao movimento; avaliada pelo doente, duas vezes por dia, de manhã (ao levantar) e à noite (antes de se deitar), segundo uma escala visual analógica (num dos extremos marcou-se "sem dor" e no outro "dor insuportável").
- e) Período de tempo entre o levantar (de manhã) e o começo da dor; determinado pelo doente (em minutos) nos 2 ou 3 dias antes da visita médica.
- f) Dor da articulação à pressão manual moderada; avaliada numa escala de 4 pontos: nenhuma, ligeira, moderada e severa.
- g) Restrição de movimentos passivos; com avaliação pelo investigador, feita mediante a seguinte escala:
 - Nenhuma: não há restrição de movimentos normais
 - Ligeira: 25% de restrição
 - Moderada: 25 a 50% de restrição
 - Grave: > 50% de restrição
- h) Período de tempo para andar 10 metros; encontrando-se já de pé, o doente percorria o mais depressa possível (sem correr) uma distância de 10 metros, em linha recta.
- i) Avaliação global, pelo investigador, elaborada às semanas 1, 5, 7 e 11; de acordo com a seguinte escala:
 - 0 = nenhum efeito
 - 1 = efeito reduzido e não satisfatório
 - 2 = boa eficácia e ajustada
 - 3 = excelente eficácia
- j) No fim do estudo foi perguntado ao doente qual dos dois tratamentos activos ele/a preferiu e, se a razão foi a eficácia, melhor tolerância, ambas, ou a comodidade (posologia diária).
- k) No sentido de ser avaliada a adesão ao tratamento e a eficácia, foi pedido aos doentes que se fizessem acompanhar sempre, em cada visita médica, dos medicamentos que sobraram (AINE e/ou paracetamol).

Os efeitos colaterais foram deduzidos de respostas a perguntas indirectas ou espontaneamente relatados pelos doentes. Foram classificados quanto ao tipo, intensidade, duração e relação com o fármaco activo.

- Considerou-se a interrupção do tratamento quando houve:
- ausência de eficácia adequada
 - efeitos colaterais graves
 - a pedido do doente
 - verificação de administração simultânea de outros AINEs.

IV – RESULTADOS

A análise da eficácia pôde ser realizada em 18 doentes após a sequência 1 e em 23 enfermos no final da sequência 2, ou seja, num total de 41 doentes artrósicos. Não foi possível proceder a tal análise em 7 doentes após a sequência 1 e em 2 no final da sequência 2, ou seja, num total de 9 (Quadro 6).

QUADRO 6 – Doentes incluídos e excluídos da análise de eficácia

Posição	Número de doentes		
	Sequência 1	Sequência 2	Total
Doentes incluídos na análise de eficácia	18	23	41
Doentes não incluídos na análise de eficácia devido a:			
– só um fármaco ter sido utilizado	0	0	0
– não voltou depois do 1.º período livre	0	0	0
– não voltou depois do 2.º período livre	7	2	9
Total	25	25	50

Portanto, completaram 28 dias de tratamento 41 doentes e dos 9 que o não fizeram, 1 foi retirado do estudo porque tomou fenilbutazona sem receita médica e outro parou o tratamento por notar falta de eficácia do mesmo (Quadro 7).

QUADRO 7 – Doentes em avaliação

Status	Número de doentes		
	Sequência 1	Sequência 2	Total
Completaram estudo (28 dias de cada tratamento)	18	23	41
Não completaram estudo* (< 28 dias de cada tratamento)	7	2	9
Total	25	25	50

* 1 doente (19) foi retirado do estudo porque tomou fenilbutazona sem receita médica.
1 doente (28) parou o tratamento devido a falta de eficácia do mesmo.

Quanto à intensidade da dor, em repouso, durante horas de sono, verificou-se que houve melhoria deste sintoma após a utilização quer do Piroxicam quer do Naproxeno, em relação à situação basal, não se verificando, todavia, diferença estatisticamente significativa quando se compararam entre si as duas terapêuticas activas (Quadro 8).

QUADRO 8 – Intensidade da dor (em pontos) em repouso, durante horas de sono

Sequência 1	Período 1 Livre	Período 2 Piroxicam	Período 3 Livre	Período 4 Naproxen
	Média ± DP 3.04 0.20	Média ± DP 2.00 0.20	Média ± DP 2.77 0.24	Média ± DP 2.11 0.24
Sequência 2	Período 1 Livre	Período 2 Naproxen	Período 3 Livre	Período 4 Piroxicam
	Média ± DP 3.00 0.21	Média ± DP 2.08 0.20	Média ± DP 2.77 0.21	Média ± DP 1.69 0.21
Total	Pontuação base	Piroxicam	Naproxen	Valor de P entre tratamentos
	Média ± DP 3.02 0.14	Média ± DP 1.85 0.14*	Média ± DP 2.09 0.15*	N. S.

Pontuação calculada pela escala: 1 = sem interferência no sono; 2 = ligeira interferência no sono; 3 = forte interferência no sono; 4 = extremamente forte interferência no sono.

* P < 0.001 em relação à pontuação base (período 1).

Quanto à pontuação da dor, pela manhã, em andamento, de igual forma se verificou melhoria com a utilização de ambos os fármacos, voltando a não ser estatisticamente significativa a diferença entre as duas substâncias activas em estudo (Quadro 9A).

**QUADRO 9-A – Pontuação da dor, pela manhã, em andamento
(quando da ingestão do fármaco)**

Sequência 1	Período 1 Livre	Período 2 Piroxicam	Período 3 Livre	Período 4 Naproxen
	Média ± DP 13.72 0.20	Média ± DP 9.80 0.20	Média ± DP 14.00 0.26	Média ± DP 11.33 0.23
Sequência 2	Período 1 Livre	Período 2 Naproxen	Período 3 Livre	Período 4 Piroxicam
	Média ± DP 13.32 0.28	Média ± DP 10.36 0.21	Média ± DP 12.69 0.29	Média ± DP 8.69 0.24
Total	Pontuação base	Piroxicam	Naproxen	Valor de P entre tratamentos
	Média ± DP 13.52 0.14	Média ± DP 9.27 0.16*	Média ± DP 10.76 0.16*	N. S.

Intensidade calculada segundo a escala: sem dor = 1; dor insuportável = 21.

* P < 0.001 em relação à pontuação base (período 1).

Idênticas conclusões se puderam extrair apreciando a pontuação da dor, à noite, em andamento (Quadro 9B).

QUADRO 9-B – Pontuação da dor, à noite, em andamento
(hora de deitar)

Sequência 1	Período 1 Livre	Período 2 Piroxicam	Período 3 Livre	Período 4 Naproxen
	Média ± DP 16.68 0.22	Média ± DP 12.68 0.20	Média ± DP 16.44 0.26	Média ± DP 13.38 0.26
Sequência 2	Período 1 Livre	Período 2 Naproxen	Período 3 Livre	Período 4 Piroxicam
	Média ± DP 15.84 0.20	Média ± DP 13.08 0.30	Média ± DP 15.47 0.28	Média ± DP 11.17 0.23
Total	Pontuação base	Piroxicam	Naproxen	Valor de P entre tratamentos
	Média ± DP 16.26 0.14	Média ± DP 11.95 0.15*	Média ± DP 13.20 0.20*	N. S.

Intensidade calculada segundo a escala: sem dor = 1; dor insuportável = 21.

* P < 0.001 em relação à pontuação base (período 1).

Embora com o Piroxicam se tenha obtido em maior número de casos um resultado “excelente” (Quadro 10A), a avaliação global da eficácia pelo

QUADRO 10-A – Avaliação global da eficácia pelo médico
(número de doentes)

Sequência 1 <i>Eficácia geral</i>	Período 1 Livre	Período 2 Piroxicam	Período 3 Livre	Período 4 Naproxen
Nenhuma	7	2	4	0
Ligeira / Inadequada	1	4	0	6
Boa / Adequada	0	10	0	9
Excelente	0	8	0	3
Sem indicação	17	1	21	7
Sequência 2	Período 1	Período 2 Naproxen	Período 3	Período 4 Piroxicam
Nenhuma	6	1	7	1
Ligeira / Inadequada	3	6	0	3
Boa / Adequada	0	9	0	6
Excelente	0	8	0	13
Sem indicação	16	1	18	2
Total	Início	Piroxicam	Período livre	Naproxen
Nenhuma	13	3	11	1
Ligeira	4	7	0	12
Boa	0	16	0	18
Excelente	0	21	0	11
Sem indicação	33	3	39	8

médico (em pontos), continuando a ser favorável a essa substância, não revelou, todavia, em relação ao Naproxeno, diferença estatisticamente significativa (Quadro 10B).

QUADRO 10-B – Avaliação global da eficácia pelo médico
(em pontos)

Sequência 1	Período 1 Livre	Período 2 Piroxicam	Período 3 Livre	Período 4 Naproxen
	Média ± DP 3.87 0.37	Média ± DP 2.00 0.21	Média ± DP 4.00 0.55	Média ± DP 2.16 0.23
Sequência 2	Período 1 Livre	Período 2 Naproxen	Período 3 Livre	Período 4 Piroxicam
	Média ± DP 3.66 0.34	Média ± DP 2.00 0.20	Média ± DP 4.00 0.40	Média ± DP 1.65 0.21
Total	Pontuação base	Piroxicam	Naproxen	Valor de P entre tratamentos
	Média ± DP 3.76 0.24	Média ± DP 1.82 0.14*	Média ± DP 2.07 0.15*	N. S.

* P < 0.001 em relação à pontuação base (período 1).

No que concerne a preferência global pelos fármacos, verificou-se que, quer o doente, quer o médico, registaram vantagem do Piroxicam (Quadro 11).

QUADRO 11 – Preferência global dos fármacos
(número de doentes)

Preferência	Sequência 1		Sequência 2		Total	
	Doente	Médico	Doente	Médico	Doente	Médico
Piroxicam	14	13	17	16	31*	29*
Naproxen	3	4	6	7	9	11
Sem Preferência	8	8	3	3	11	11

* Diferença estatisticamente significativa, favorável ao Piroxicam.

Dos 43 doentes que então tomaram Piroxicam, 14 referiram efeitos secundários, sendo 12 do tubo digestivo e 2 do sistema nervoso.

Dos 48 que então eram medicados com Naproxeno, apenas 1 teve efeitos secundários, de natureza digestiva (Quadro 12).

Analisando os efeitos adversos, verificou-se que a maioria correspondeu a dor epigástrica; 2 doentes queixaram-se de cefaleias e outros 2 exibiram hipertensão arterial.

V – CONCLUSÃO

Numa época em que se continuam a discutir as vantagens e os inconvenientes da utilização de A.I.N.E. nas artroses, mas verificando-se que numerosos doentes, em consequência do seu sofrimento, necessitam de terapêutica que os alivie, foi importante reconhecer a capacidade que o Piroxicam e o Naproxeno revelam, a tal propósito.

Embora, quer na apreciação do doente, quer na avaliação do médico, se tenha registado um conjunto de resultados mais favoráveis ao Piroxicam, analisados estatisticamente, não se verificou diferença em relação à actividade do Naproxeno.

Já quanto aos efeitos secundários eles verificaram-se num maior número de casos de doentes submetidos à terapêutica pelo Piroxicam.

Se trabalhos recentes demonstraram a sua acção benéfica sobre os condrócitos, ao diminuir a libertação dos superóxidos nocivos e se bons resultados clínicos, designadamente quanto ao alívio da dor, puderam ser por nós confirmados, os seus efeitos adversos levam-nos a recomendar criteriosa selecção e acompanhamento dos doentes submetidos a tal terapêutica.

QUADRO 12 – Resumo dos efeitos adversos

Doentes com efeitos secundários	Enquanto tomavam Piroxicam	Enquanto tomavam Naproxen
Doentes tratados	43	48
Doentes pelo menos com um efeito secundário	14 (32.6%)	1 (2.1%)
Doentes pelo menos com um efeito secundário GI (%)	12 (27.9%)	1 (2.1%)
Doentes pelo menos com um efeito secundário SNC (%)	2 (4.7%)	—
Doentes retirados devido a efeitos secundários (%)	7 (16.3%)	1 (2.1%)
Doentes retirados devido a efeitos secundários GI (%)	4 (9.3%)	1 (2.1%)
Doentes retirados devido a efeitos secundários SNC (%)	2 (4.7%)	—
Número de efeitos secundários	14	1
Número de efeitos secundários GI	12	1
Número de efeitos secundários SNC	2	0

QUADRO 13 – Classificação dos efeitos adversos, por sistemas

Categoria	PIROXICAM		NAPROXEN	
	Incidência: Número de doentes (%)	Doentes D/C* devido a efeitos secundários (%)	Incidência: Número de doentes (%)	Doentes D/C* devido a efeitos secundários (%)
Gastrointestinal	12 (27.9%)	4 (9.3%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)
GI alto	12 (27.9%)	4 (9.3%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)
Dor gástrica / epigástrica	12 (27.9%)	4 (9.3%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)
Náusea e/ou Vômito	0	0	0	0
Dispepsia / Pirose	0	0	0	0
GI baixo				
Obstipação	0	0	0	0
Meteorismo	0	0	0	0
SNC	2 (4.6%)	2 (4.6%)	0	0
Dor de cabeça	1 (2.3%)	1 (2.3%)	0	0
Vertigem	0	0	0	0
Sonolência	0	0	0	0
Cardiovascular	0	0	0	0
Hipertensão	1 (2.3%)	1 (2.3%)	0	0
Sem indicação	0	1 (2.3%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)

* base

PIROXICAM versus DICLOFENAC Retard NO TRATAMENTO DAS ARTROSES DO JOELHO E ANCA

JOAQUIM GALVÃO DE FIGUEIREDO

RESUMO – Foi feito estudo randomizado entre o Piroxicam e o Diclofenac em que participaram 50 doentes divididos em dois grupos.

As dosagens utilizadas no tratamento foram, respectivamente, de 20 mg para o primeiro e de 100 mg na forma retard para o segundo, numa única toma diária.

A observação periódica dos doentes daqueles dois grupos mostrou os efeitos terapêuticos classificados da seguinte forma: nenhuma eficácia, inadequados, bons ou adequados e excelentes, onde a percentagem foi favorável ao Piroxicam conforme se indica na descrição pormenorizada do texto.

Os termos comparativos de opiniões do doente e do médico, e as acções secundárias cujas manifestações particularmente incidiram sobre as alterações gastro-intestinais, foram igualmente mais positivos e favoráveis ao Piroxicam.

Concluindo, refere-se, na frieza dos números totais percentuais dos diversos capítulos sobre os quais incidiu o estudo, que o resumo da apreciação dos resultados na aplicação prática clínica das artroses da Anca e do Joelho, articulações distinguidas neste trabalho, no cômputo geral, a opinião é favorável à administração do Piroxicam.

O estudo de determinado fármaco no seu aspecto de qualificação terapêutica, das indicações mais específicas e no aceitamento melhor ou pior, ou mesmo na rejeição por parte do organismo humano em qualquer dos seus componentes, obriga no estudo comparativo com outros similares que nos rodeamos de precauções e escolha de métodos, que possam ser proveitosos para o trabalho que nos propomos realizar.

Citemos algumas delas.

Devemos atender a que os ensaios devem ser levados a efeito em casos tão semelhantes quanto possível, quer nas alterações clínicas, analíticas e radiológicas de cada doente, quer na procura aliás difícil, de casos cujo comportamento seja o mais aproximado possível, num paralelismo de reacções dolorosas, tanto aos estímulos, como à sintomatologia própria da doença.

Quando conseguimos este equilíbrio de respostas de dois doentes, o que, repetimos, seria óptimo mas praticamente impossível de se conseguir, o ensaio entre um determinado produto e outro análogo que sirva para termo de comparação e estudo, permitirá um julgamento tão seguro quanto preciso e uma apreciação justa e mais eficaz.

Na escolha e classificação das qualidades terapêuticas e dos efeitos colaterais mais evidentes de determinado fármaco, será tida como mais segura, prudente e precisa a análise feita com outros meios terapêuticos análogos. Este método, que chamaríamos de precaução primária, deverá levar o investigador a entregar com maior consciência, nas mãos dos Clínicos, um produto que comparativamente poderá fornecer melhores resultados, sem que ao produzirmos estas afirmações, possam as mesmas serem tomadas como prova absoluta de não valia dos outros medicamentos ensaiados no estudo comparativo.

Quando este estudo, como referimos, for efectuado por outros técnicos Médicos em condições em tudo semelhantes e houver paralelismo de opiniões que se sobreponham ou aproximem dos valores dos dados obtidos, então parece-me que a concordância ou a relativa concordância poderá levar-nos com maior rigor e credibilidade a aceitar as condições técnicas nos seus diversificados aspectos, e permitir, como já referimos, um melhor e mais seguro manuseamento a favor do doente.

Restará destacá-lo e aplicá-lo com conhecimentos desejáveis na escolha de "caso a caso", onde o doente é soberano pelas suas condições de saúde, de doença ou ainda pela particularidade de entre duas medicações análogas, tolerar uma melhor que outra, sendo este facto uma incógnita imprevisível que deveremos ter sempre presente. Com estes cuidados evitamos uma medicação que possa ser prejudicial pelos resultados medíocres, nulos ou gravosos e conduzir a descrédito um medicamento, com consequências sérias para um Laboratório que demorada e onerosamente o estudou e lançou na Medicina Universal "Mea culpa".

Num estudo randomizado aberto e comparativo, efectuado entre o Piroxicam e o Diclofenac em 50 doentes, onde se alternavam os períodos de tratamento de um e de outro medicamento, separados entre si por um intervalo de um segundo Washout em que se autorizava a administração analgésica do Paracetamol. Este mesmo medicamento foi igualmente utilizado no 1.º Washout que antecedia o estudo comparativo acima referido num total de 11 semanas.

Depois de submetidos a estudo clínico detalhado, foram retirados todos aqueles doentes que antecipadamente não poderiam dar garantias de prosseguimento do estudo, após ser iniciada a sua observação.

Os parâmetros que foram adoptados para a avaliação deste trabalho incidiam fundamentalmente:

- na duração da doença
- no sexo
- na gravidade do envolvimento da articulação escolhida
- na idade do doente
- na dor, quer esta fosse espontânea ou provocada
- no comportamento da dor em relação ao repouso
- no comportamento da dor em relação ao esforço
- no seu aparecimento na hora matinal ao levantar ou nocturna
- na apreciação da rigidez articular no início da marcha após repouso
- no tempo que esta rigidez levava a desaparecer
- no tempo necessário para se deslocar numa distância imutável
- na amplitude dos movimentos
- na sintomatologia objectiva da articulação em estudo
- na observação da eficácia resultante da administração de uma ou outra medicação em estudo, quer por parte do doente, quer por parte do médico
- na preferência do doente e do médico por uma ou outra terapêutica
- na observação das manifestações secundárias e incidências sobre o organismo, quer por observação directa do médico, quer ainda pela história que o doente relata e traz até nós

Estes parâmetros eram estudados em termos comparativos, repete-se, sempre que possível, apreciando-se as respostas às duas medicações e na apreciação dos resultados finais o que constituía a razão de ser deste trabalho.

Apresentaremos de seguida a ilustração possível, dada por alguns dos quadros resumo que obtivemos e que poderão dar-nos uma panorâmica de conjunto das conclusões a que chegámos.

Se fizermos uma revisão dos resultados publicados acerca de estudos anteriormente efectuados, especialmente os do Prof. Toscano Rico e do Dr. João Figueirinhas, observamos, não um paralelismo absoluto de percentagens, mas uma apreciação de valores aproximados, particularmente nos resultados excelentes e bons.

Também desejaríamos fazer uma referência às conclusões publicadas por H. Berry e Blom de Londres que quase se sobrepõem aos nossos inclusive nos efeitos secundários.

Aprendemos igualmente que quanto maior for o número de doentes observados, tanto maior é a probabilidade de se encontrarem resultados mais seguros e concordantes correspondentes ao Piroxicam.

De modo simples, embora revestido dos cuidados indispensáveis para trabalho produtivo e isento, trouxemos a nossa experiência neste estudo comparativo, afirmando, como já o fizemos, que não se trata de qualquer estudo de consagração, mas de uma opinião meramente pessoal.

Em 1984 tivemos a honra de presidir ao Simpósio “Feldene – 5 anos de experiência clínica”, onde dissertaram elevado número das maiores figuras da Medicina Portuguesa, incluindo nomeadamente grandes da reumatologia do nosso País:

Parti pois para este trabalho de experiência clínica sobre o estudo do Piroxicam com elementos científicos e descritivos que tornaram a minha tarefa mais simplificada e com o aliciante de procurar a confirmação pessoal dos conhecimentos que adquiri naquela reunião, aplicando-os ao estudo comparativo com o Diclofenac.

Porque não terminar com a mesma conclusão que tirei nesse Simpósio, embora neste estudo que acabei de fazer e com os recursos de que dispunha, estudasse apenas um tipo de afecção reumática, das chamadas doenças degenerativas?

Suponho, em consciência, poder voltar a afirmar, embora o Piroxicam não seja uma panaceia miraculosa nem destituída de acções secundárias que, citando “...parece-nos perfeitamente razoável finalizar com a afirmação, aceite por todos os intervenientes deste Simpósio, de que o Feldene, neste momento pode e deve ser considerado como um dos padrões pa2.52.5a estudo comparativo com outros AINE(S).

21 de Fevereiro de 1987

TABLE 6 – Summary of adverse experiences

Patients with drug related side effects	While receiving Piroxicam	While receiving Diclofenac
Patients treated	50	50
Patients with at least one side effect (%)	16 (32%)	26 (52%)
Patients with at least one GI side effect (%)	14 (28%)	22 (44%)
Patients with at least one CNS side effect (%)	0	2 (4%)
Patients withdrawn due to side effects (%)	0	0
Patients withdrawn due to GI side effects (%)	0	0
Patients withdrawn due to CNS side effects (%)	0	
Number of side effects	16	26
Number of GI side effects	14	22
Number of CNS side effects	0	2
Other side effects	2	2

OS AINE'S NÃO SÃO TODOS IGUAIS...

PROTECÇÃO A CARTILAGEM



Feldene 20

PIROXICAM *

UMA VEZ
AO DIA

ALÉM DA COMPROVADA EFICÁCIA
E BOA TOLERÂNCIA...

UM MODO DE ACÇÃO DIFERENTE

APRESENTAÇÕES:

FELDENE * Cápsulas: Embalagens com 16 cápsulas de 10 mg
FELDENE * Cápsulas: Embalagens com 60 cápsulas de 10 mg
FELDENE * Cápsulas: Embalagens com 30 cápsulas de 20 mg
FELDENE * DM Cápsulas: Embalagens com 8 cápsulas de 20 mg
FELDENE * Supositórios: Embalagens com 12 supositórios de 20 mg

P.V.P. 823\$00; S.N.S. 165\$00
P.V.P. 2508\$00; S.N.S. 502\$00
P.V.P. 2376\$00; S.N.S. 475\$00
P.V.P. 780\$00; S.N.S. 156\$00
P.V.P. 1121\$00; S.N.S. 224\$00

Pfizer

Para mais informações sobre o produto solicitar a
Laboratórios Pfizer, Seixal — Apartado 1402 — 1012 LISBOA CODEX