

Controle Farmacológico da Inflamação

Antiinflamatórios

Thiago Mattar Cunha

Inflamação

Latim: "*inflammatio*" incêndio

Grego: "*phlogosis*" "*phlox*" = fogo + "*osis*" = estado



"... resposta local do tecido vascularizado agredido, caracterizada por alterações do sistema vascular, dos componentes líquidos e celulares, bem como por adaptações do tecido conjuntivo".

O conhecimento da origem da resposta inflamatória define a conduta terapêutica

RESPOSTAS INFLAMATÓRIAS

Origem:

- **Imune:** artrite reumatóide; reações alérgicas a drogas
- **Não imune:** corpo estranho

Ainda,

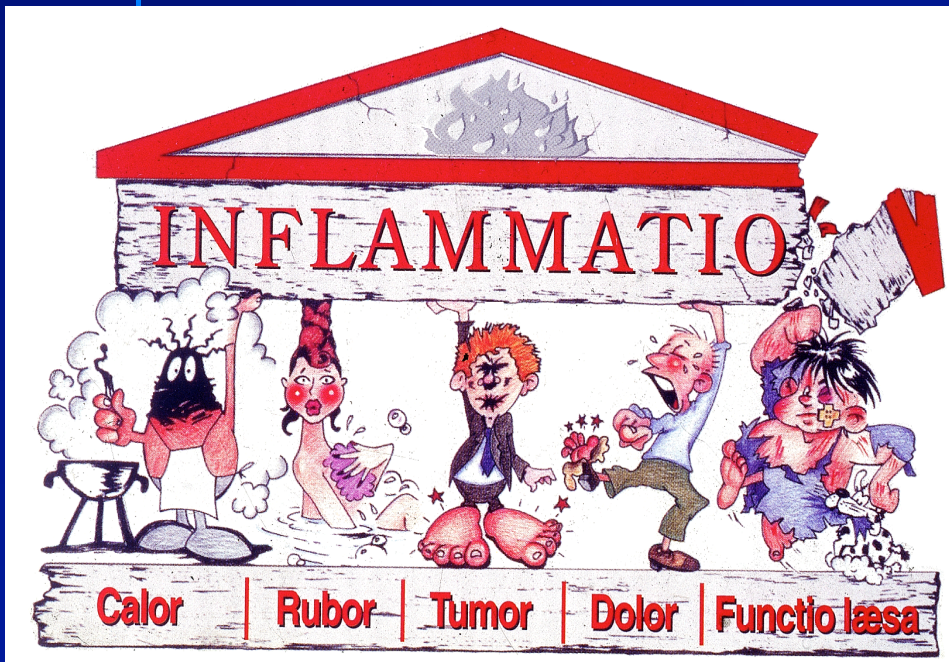
Trauma: cirurgia

Biológica: bactérias, fungos, virus

Química: reações alérgicas a drogas

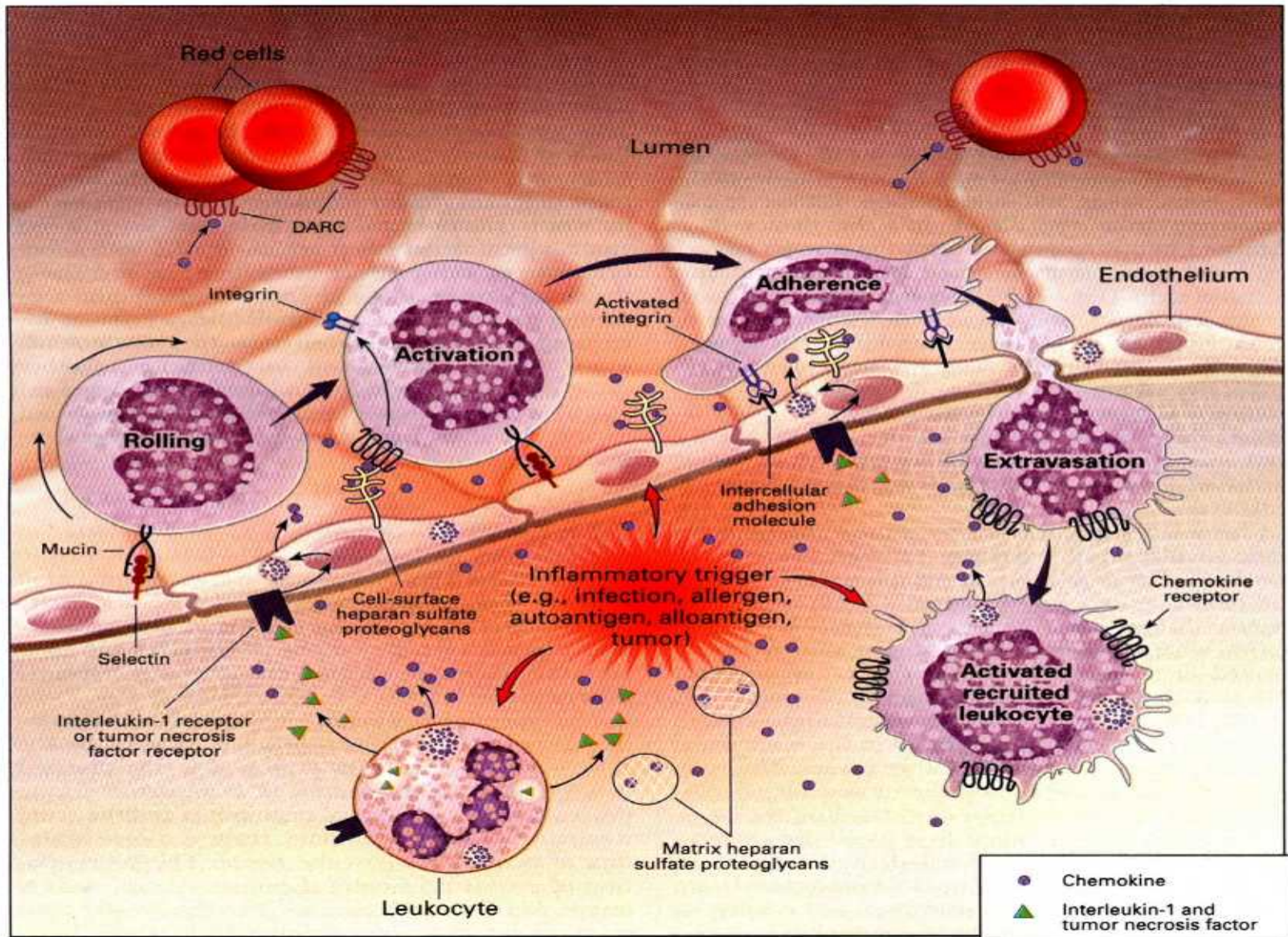
Física: Raios UV

Sinais Cardinais da Inflamação



Calor, Rubor, Tumor, Dor e Perda da função

Inflamação: visão microscópica

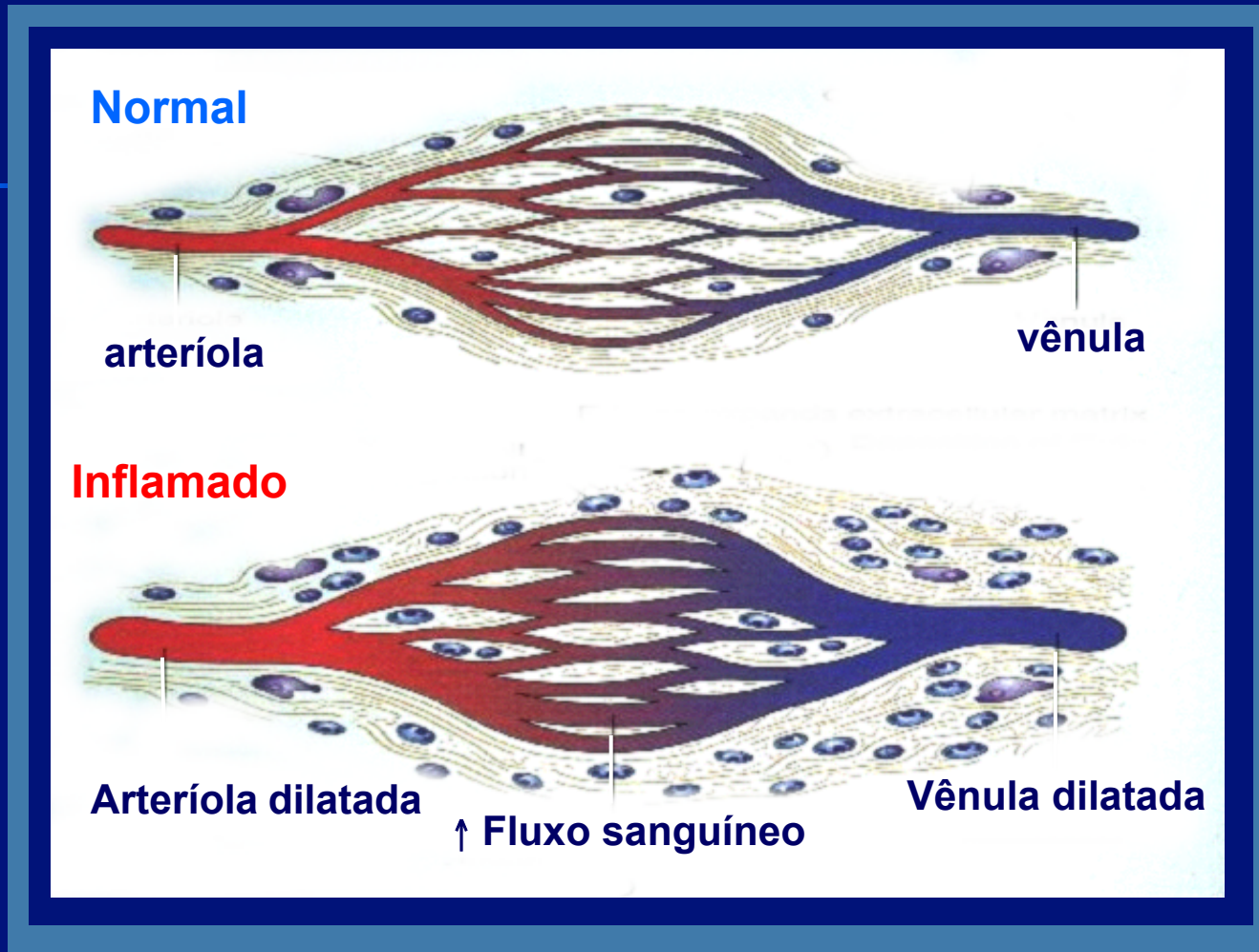


A lesão tecidual causada por agentes infecciosos, trauma induz uma complexa seqüência de eventos coletivamente conhecida como resposta inflamatória em nível histopatológico;

Essa complexa reação do sistema imune inato em tecidos vascularizados envolve:

- 1) Vasodilatação (arteriolar)- aumento no fluxo sanguíneo local**
- 2) aumento de permeabilidade vascular (vênulas)- extravasamento proteínas e de plasma e formação de edema;**
- 3) Migração, acúmulo e ativação de leucócitos no sítio inflamatório**

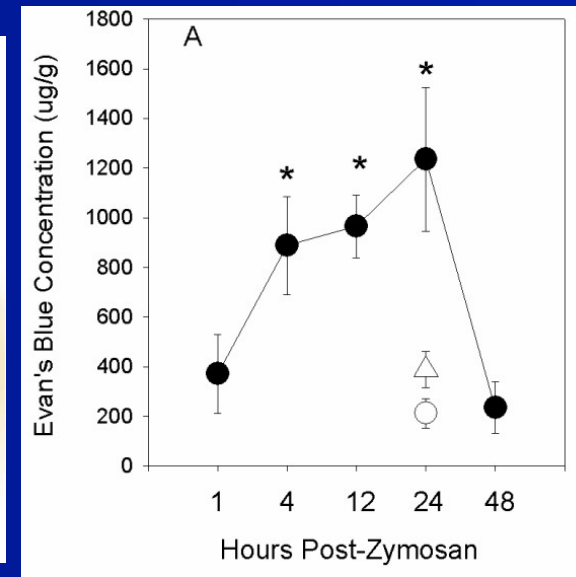
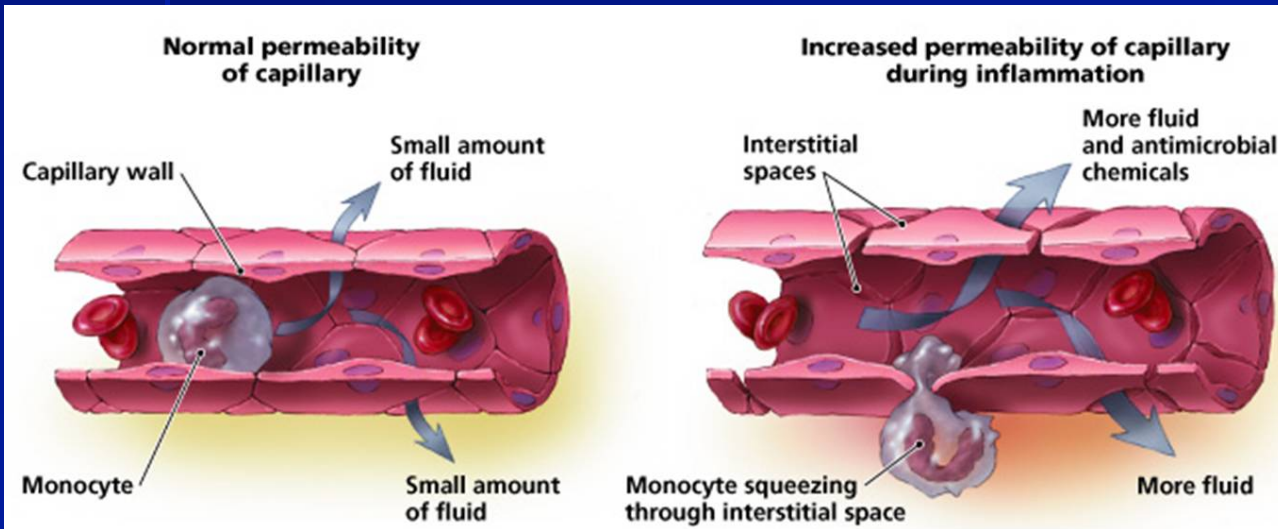
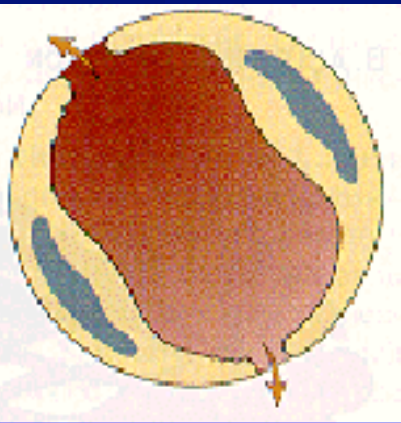
ARTERIOLODILATAÇÃO: eritema



Aumento do fluxo sanguíneo local
Marginalização de leucócitos

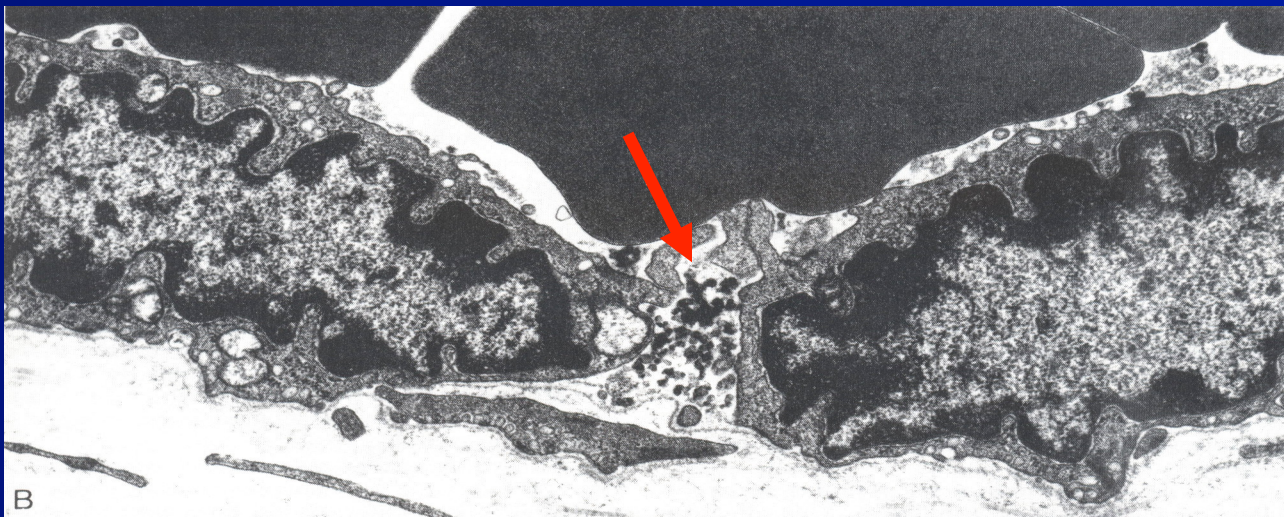
Aumento de permeabilidade vascular: edema

Retração das junções endoteliais: **Venular**

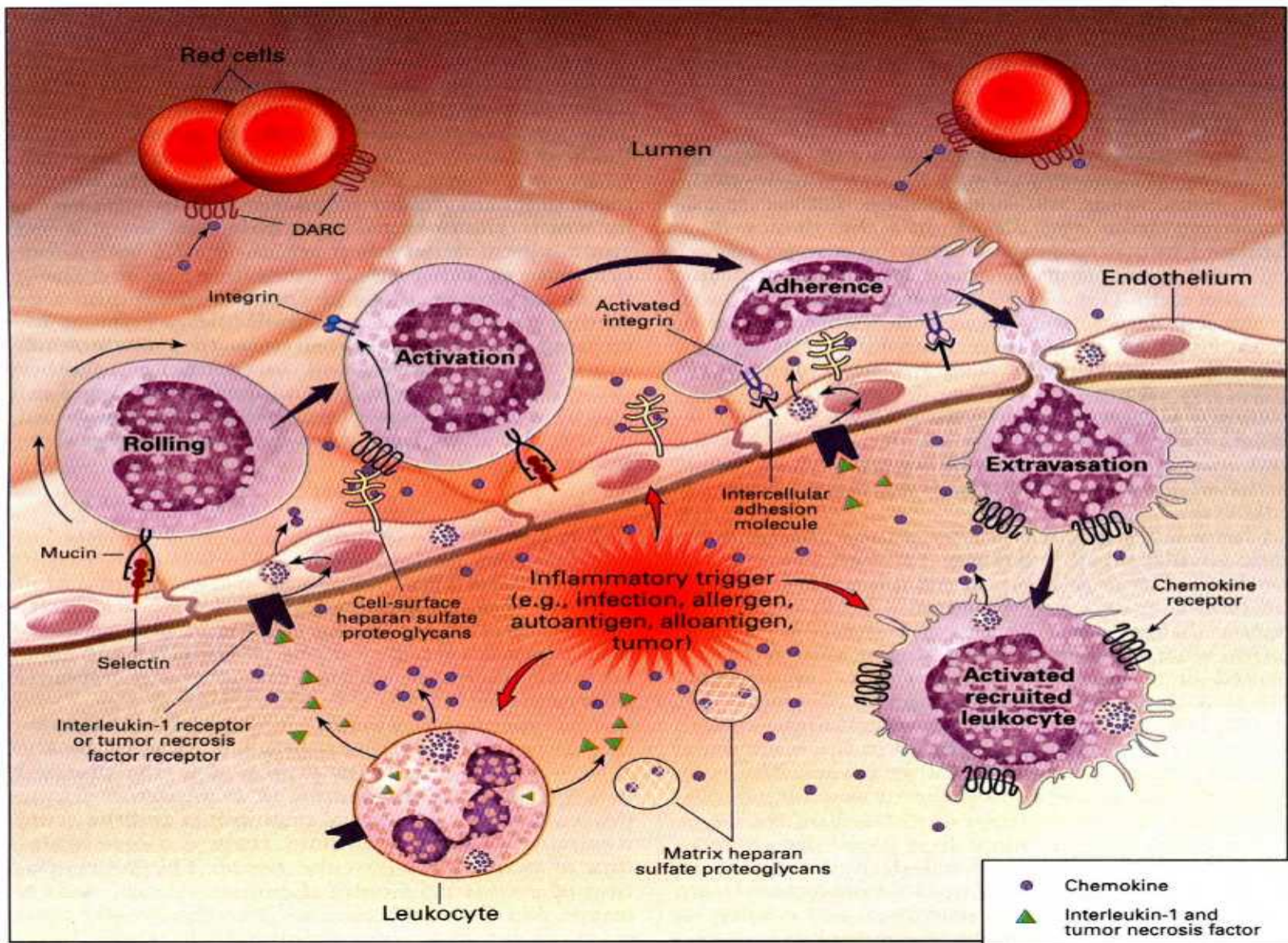


Saida de para espaço extravascular, e consequente saida de liquido e células

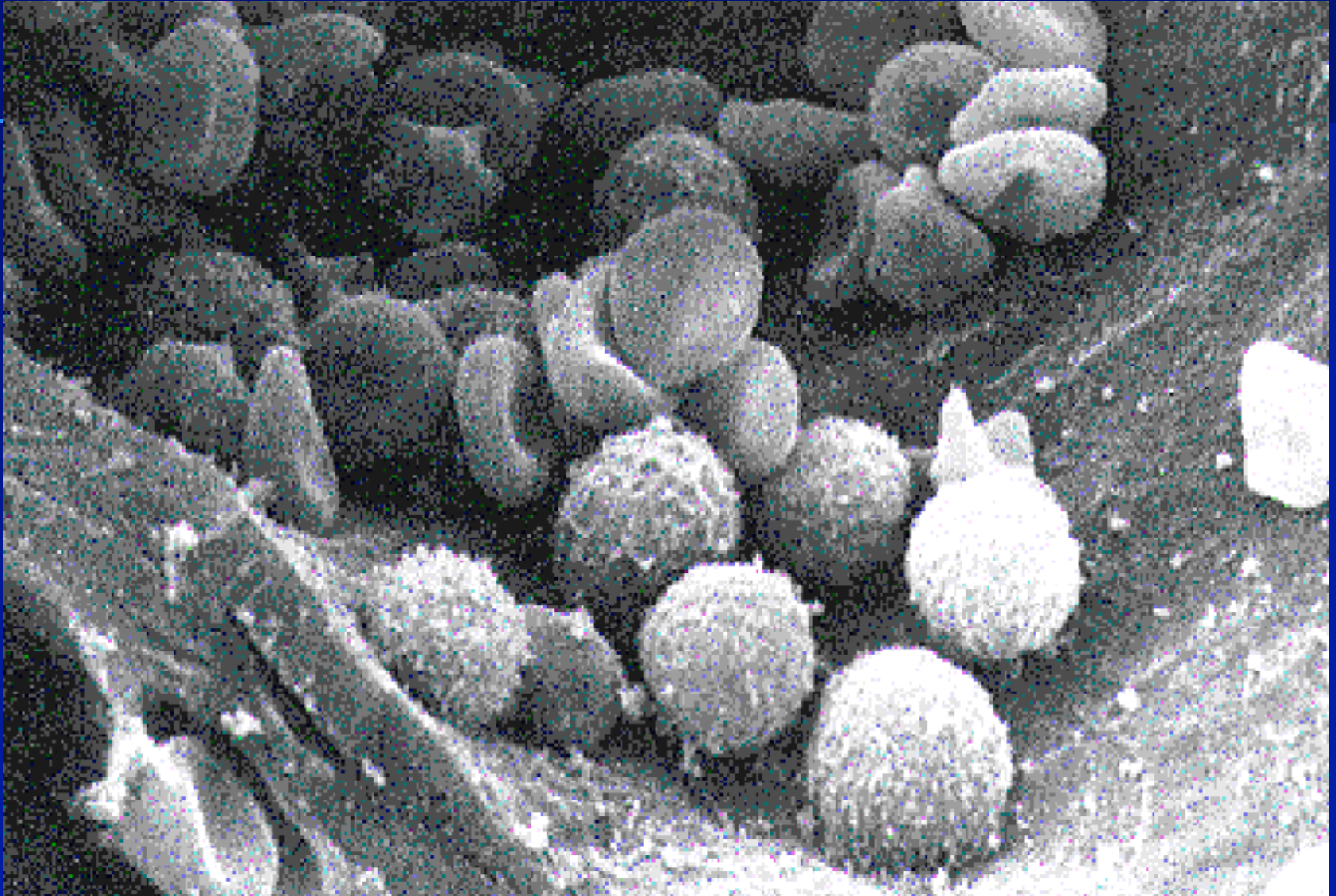
Permeabilidade capilar



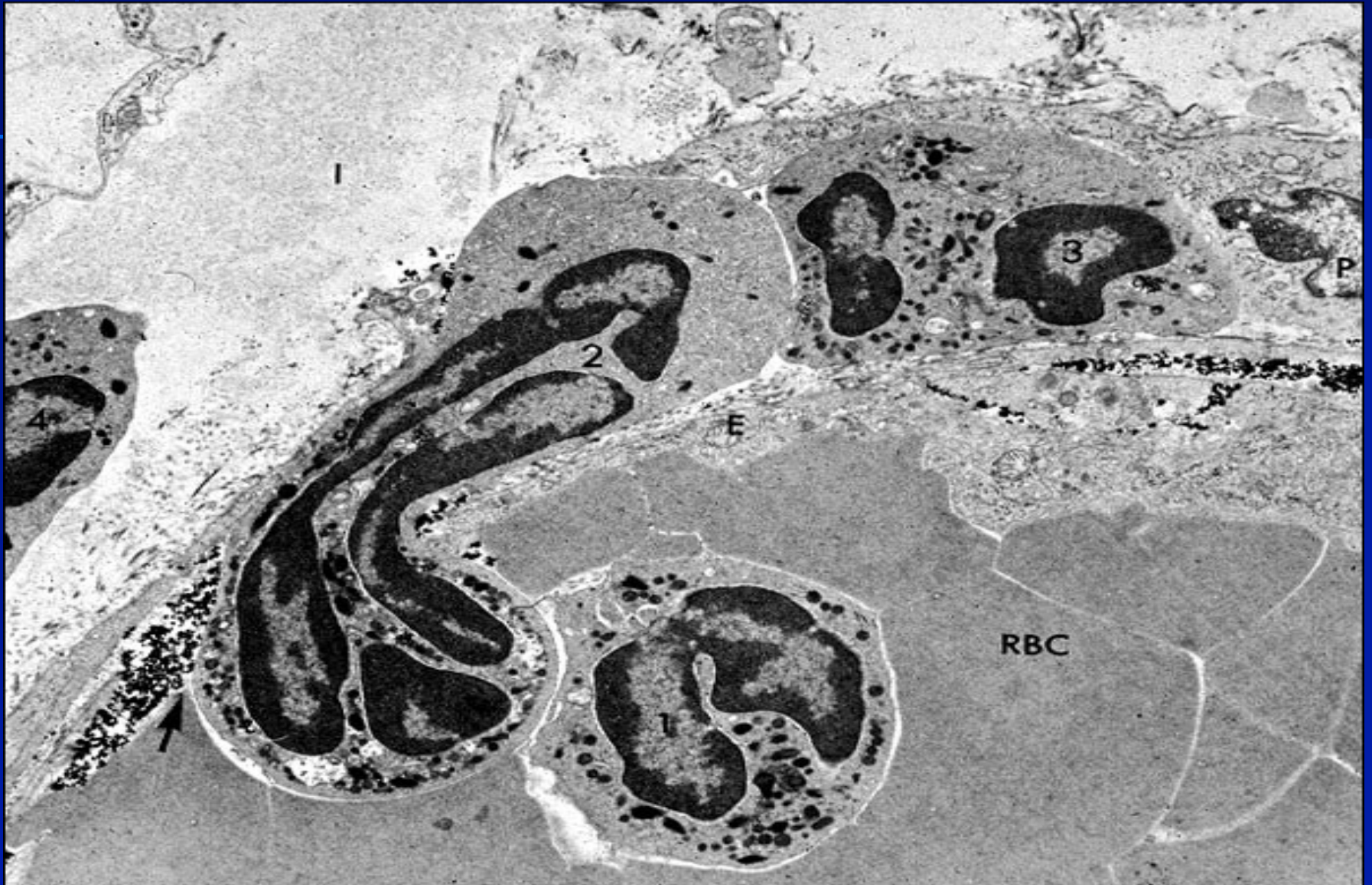
Migração de leucócitos



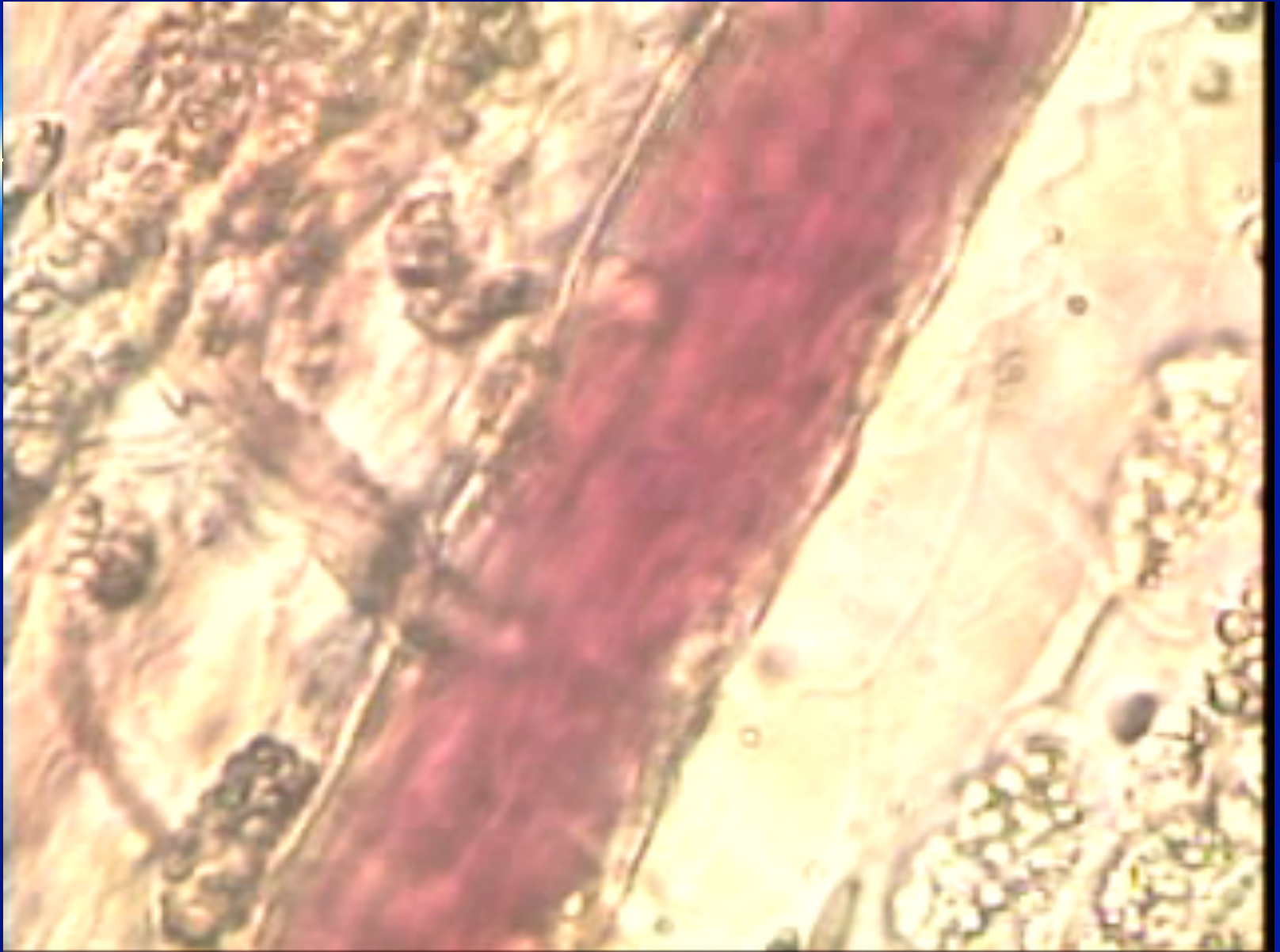
Marginalização, Rolamento e adesão ao endotélio



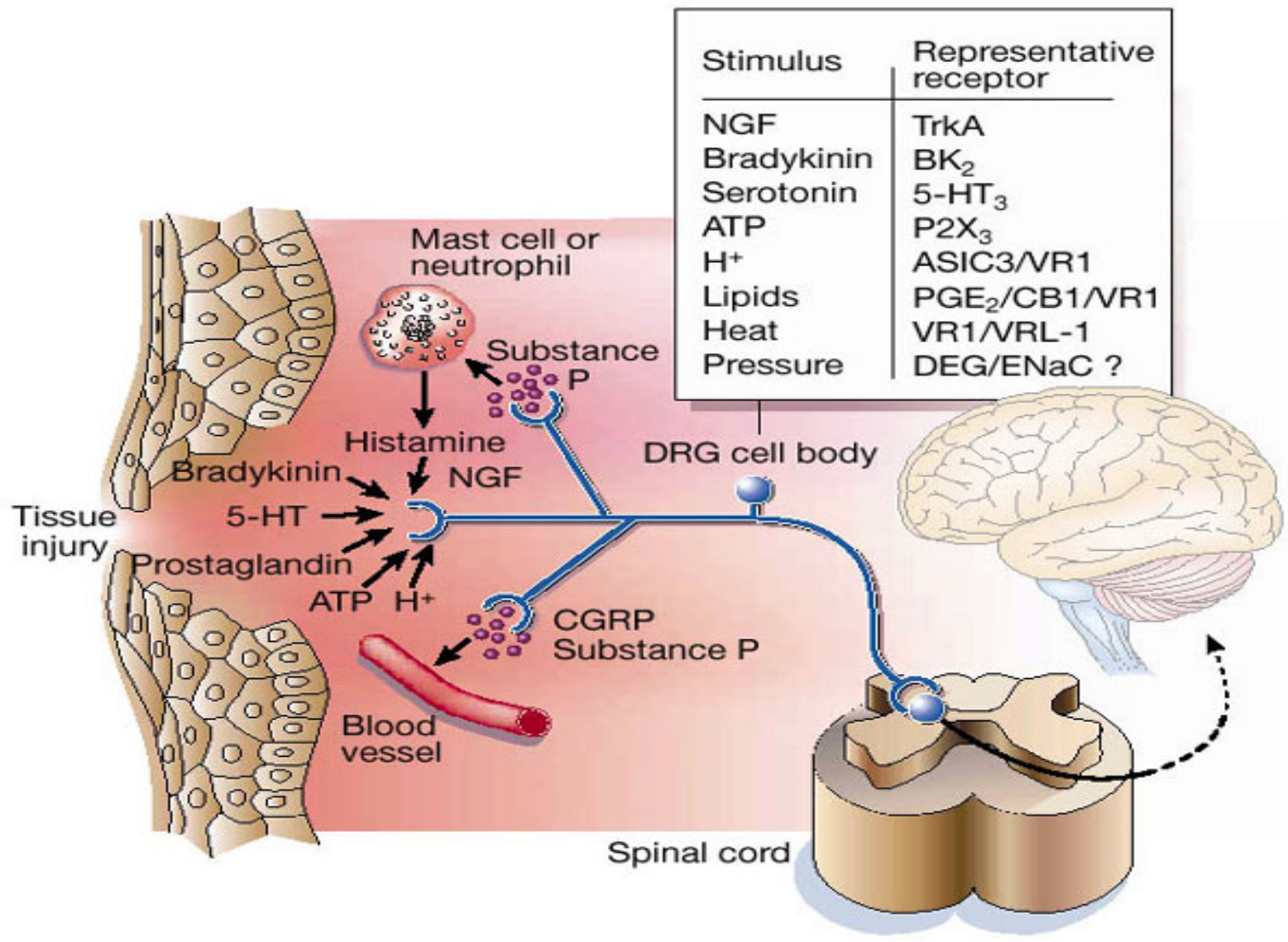
Transmigração celular



Microscopia Intravital



HIPERALGESIA INFLAMATÓRIA SENSIBILIZAÇÃO DOS NOCICEPTORES



**Agentes
infecciosos**

Lesão

**Interação
antígeno-anticorpo**

Isquemia

**Aminas vasoativas
Proteases Plasmáticas
Metabólitos do ác. Araquid.
Radicais livres de O₂
PAF
Citocinas**



Inflamação

Mediadores Inflamatórios de Origem Plasmática

- **Bradicinina (permeabilidade vascular → edema)**

- **Complemento:**

- **C3a; C5a ⇒ Anafilatoxinas**

 - ⇒ ↑ **Permeabilidade Venular**

 - C5a: Quimiotaxia**

 - C3b: Opsonização**

- **Sistema de Coagulação: Fibrina**

- **Fibrinólise: Plasmina**

Mediadores Inflamatórios de Origem Celular

Citocinas: Peptídeos (17 – 26kDa)

- Fator de Necrose Tumoral (TNF)- α , β
- IL -1 α , β , IL-6
- Interferons (IFN)

Quimiocinas (\cong 8kDa)

- IL-8, RANTES, MIP-1 α

Envolvidas principalmente na ativação e migração celular

Mediadores lipídicos:

- Eicosanóides: Prostaglandinas (eg. PGE2), Leucotrienos, PAF, lipoxinas

Mediadores gasos

- (NO, CO e H₂S)

Outros,

Endotelina, Histamina

ALGUNS MEDIADORES DA INFLAMAÇÃO

ARTERIOLADILATAÇÃO

Prostaglandina
Histamina
Bradicinina
Óxido Nítrico

AUMENTO DA
PERMEABILIDADE
VENULAR

Aminas vasoativas

C3a e C5a

Bradicinina

Leucotrienos C₄, D₄, E₄

PAF

QUIMIOTAXIA
ATIVACÃO DE
LEUCÓCITO

C5a

Leucotrieno B₄

Citocinas

ALGUNS MEDIADORES DA INFLAMAÇÃO

DOR



Prostaglandinas

Bradicinina

Citocinas

DANO TECIDUAL

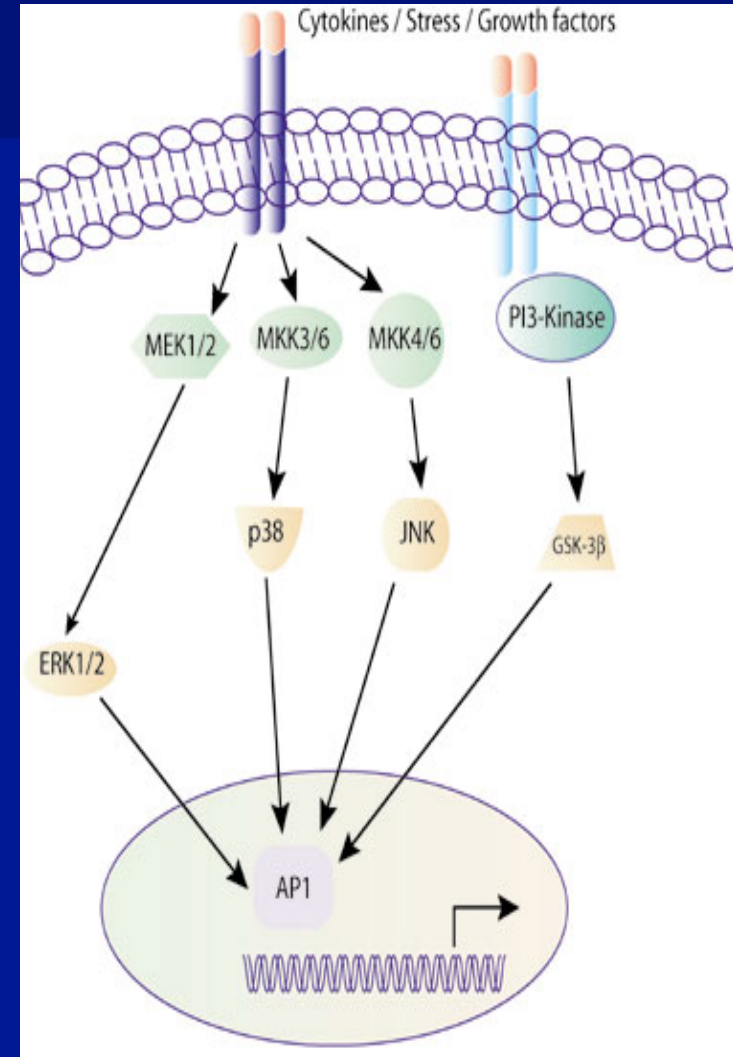
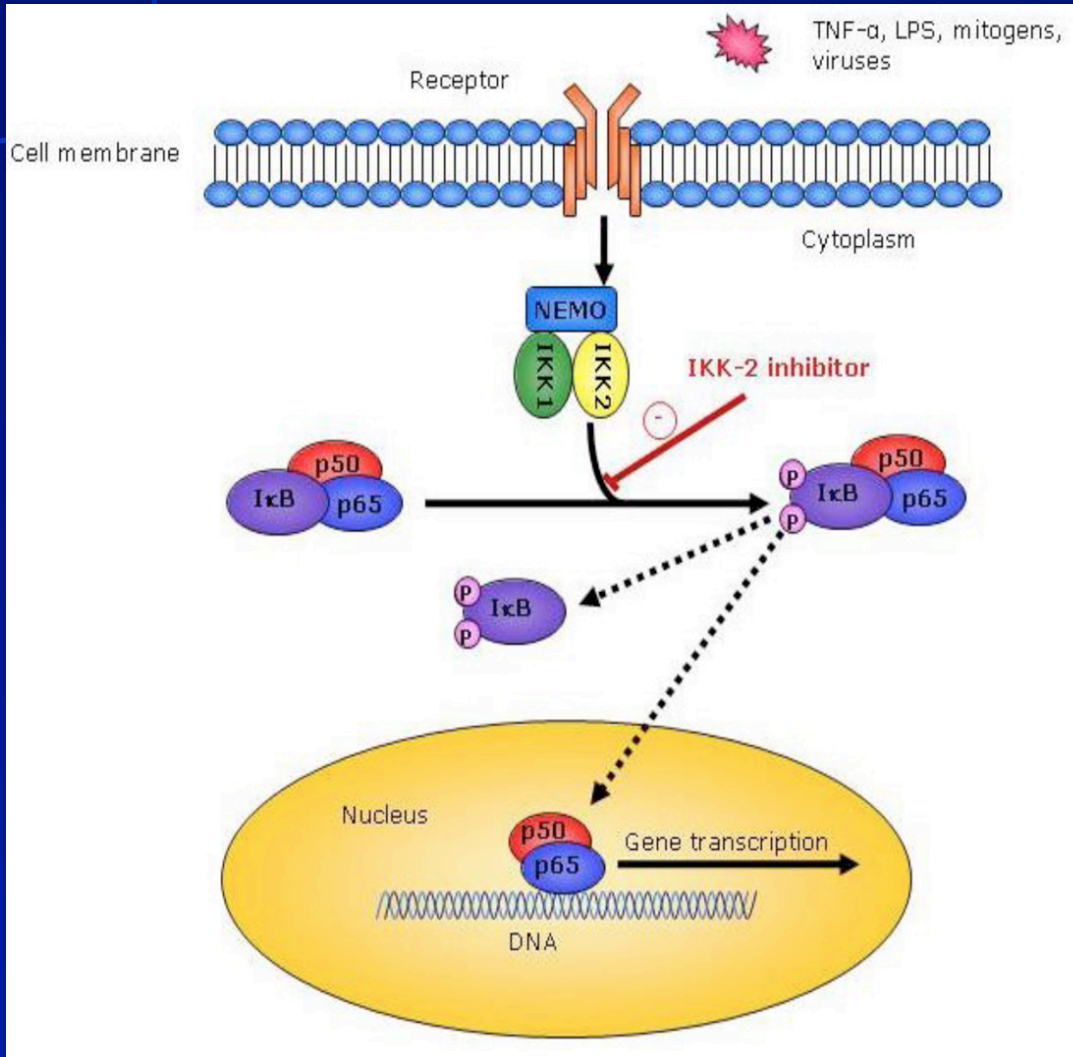


Enzimas lisossomais de neutrófilo e macrófago

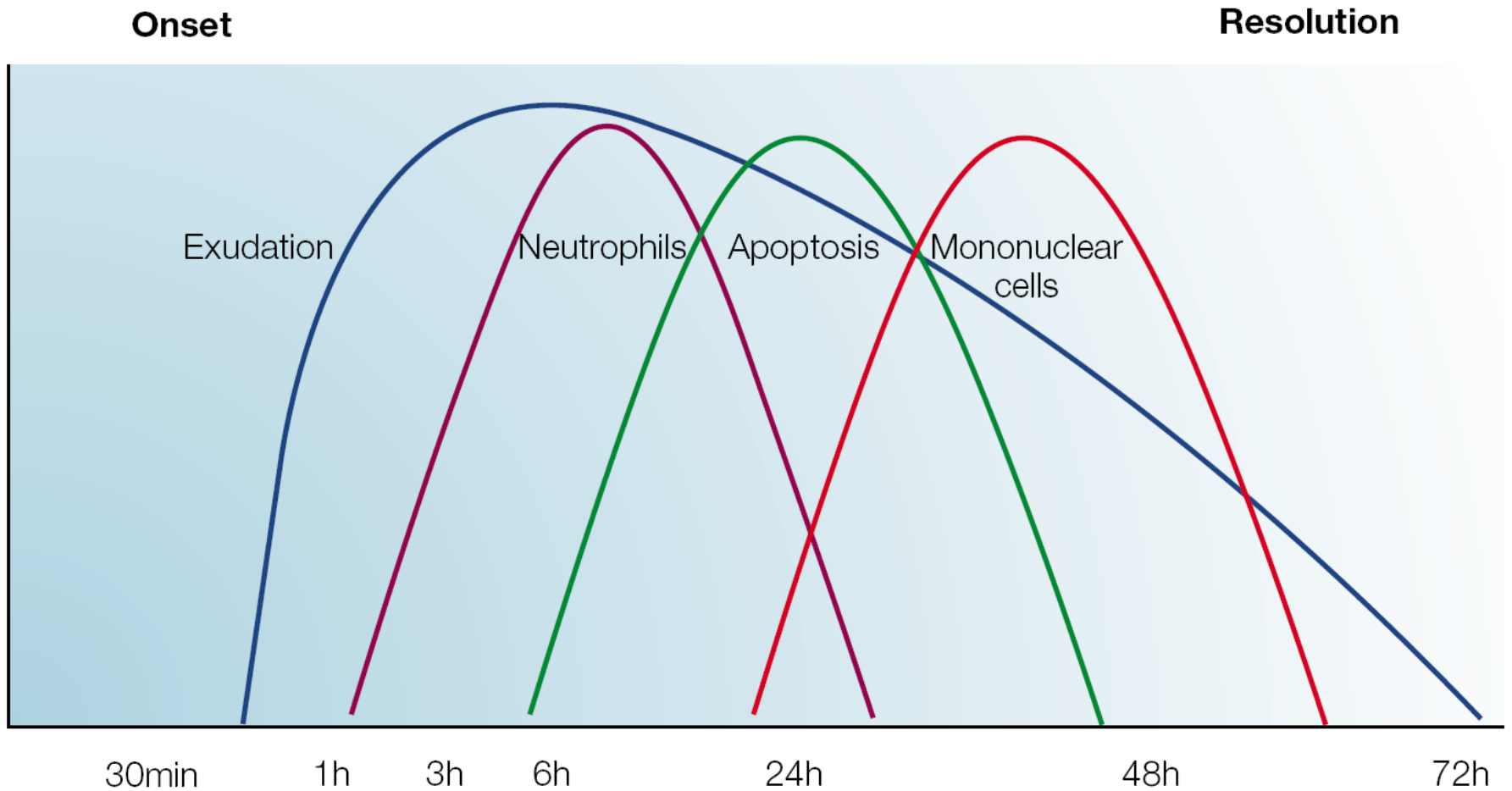
Metabólitos do oxigênio

Óxido Nítrico

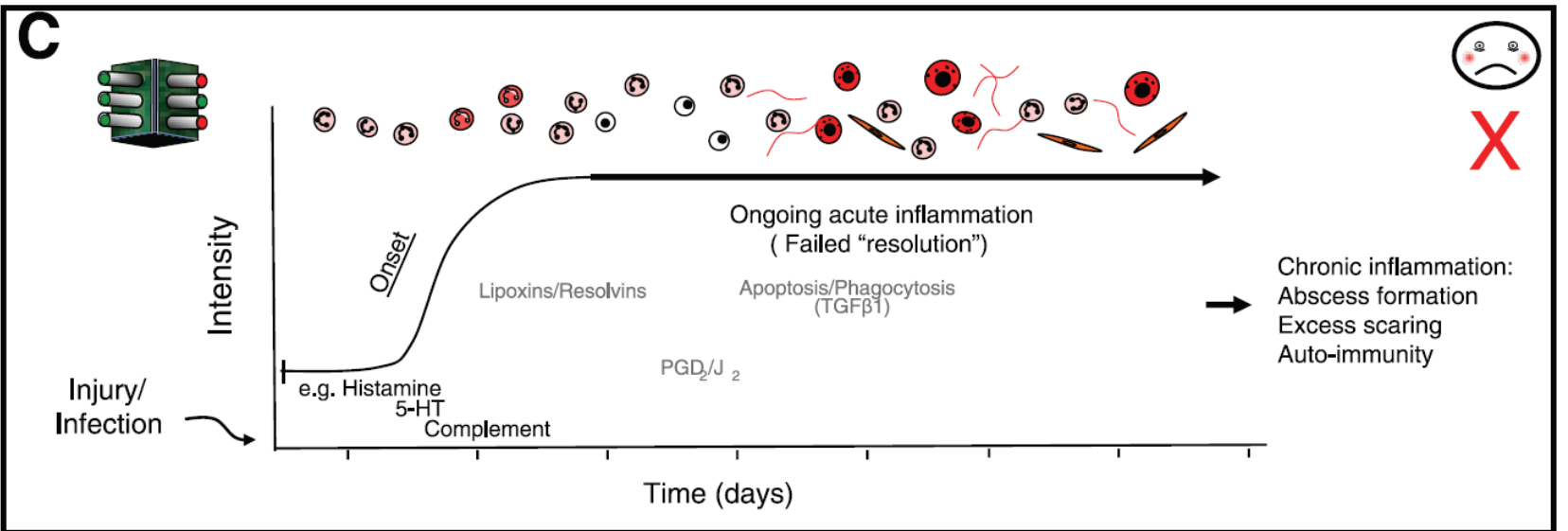
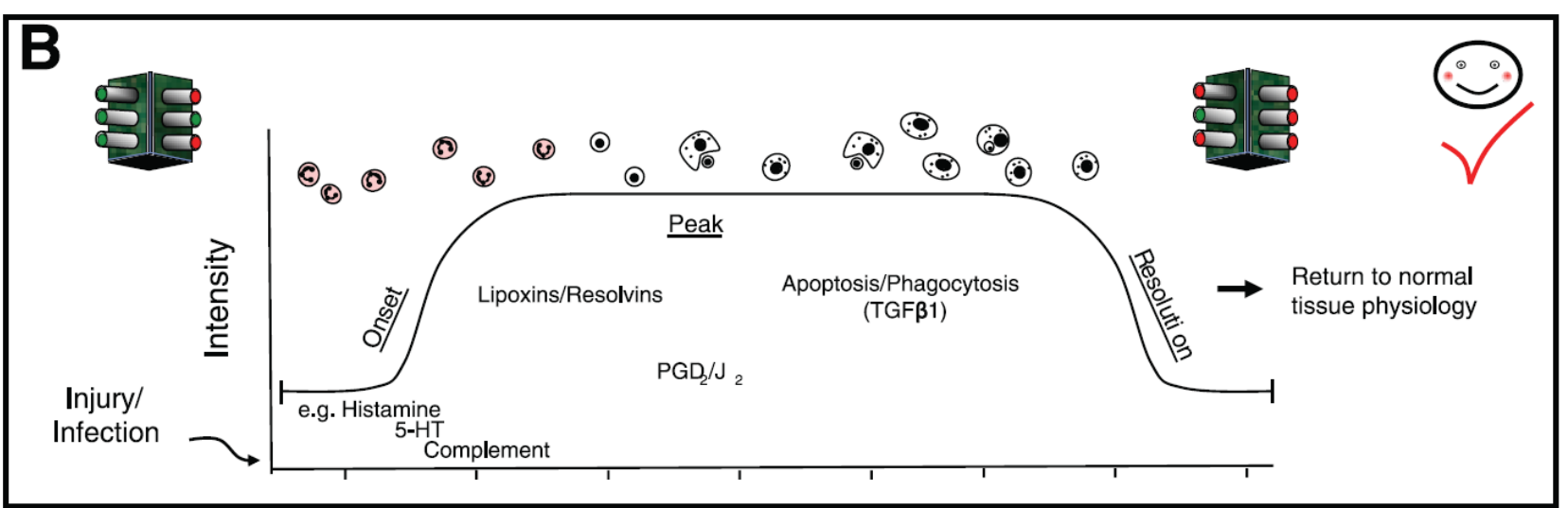
Fatores de transcrição inflamatórios



Principais eventos inflamatórios

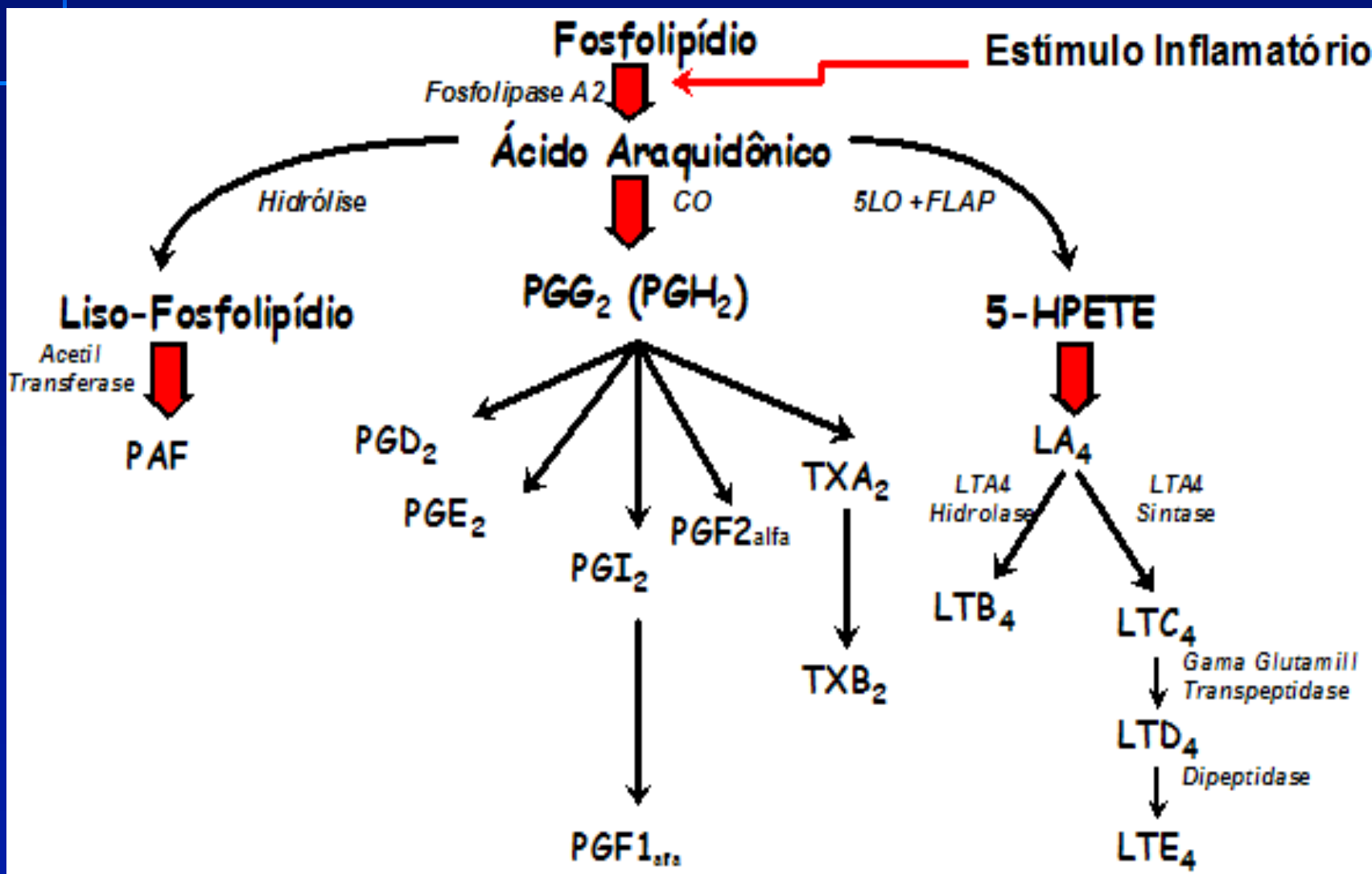


Resolução da Inflamação

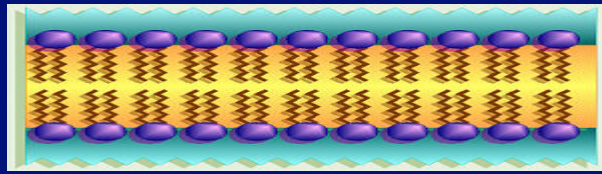


PROSTAGLANDINA E O PROCESSO INFLAMATÓRIO

Síntese de Eicosanóides



Síntese de prostaglandinas



Estímulos Fisiológicos
e/ou Inflamatórios

Fosfolipase A₂

Ác. Araquidônico

Ciclooxigenase

Endoperóxidos cíclicos

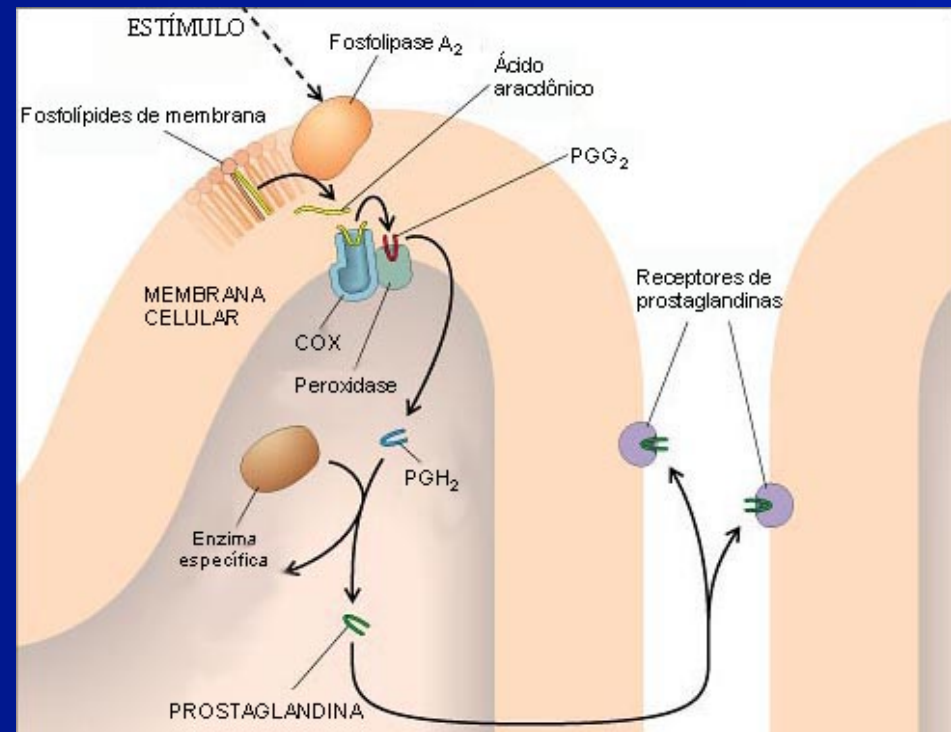
PGI₂

TXA₂

PGF_{2α}

PGE₂

PGD₂

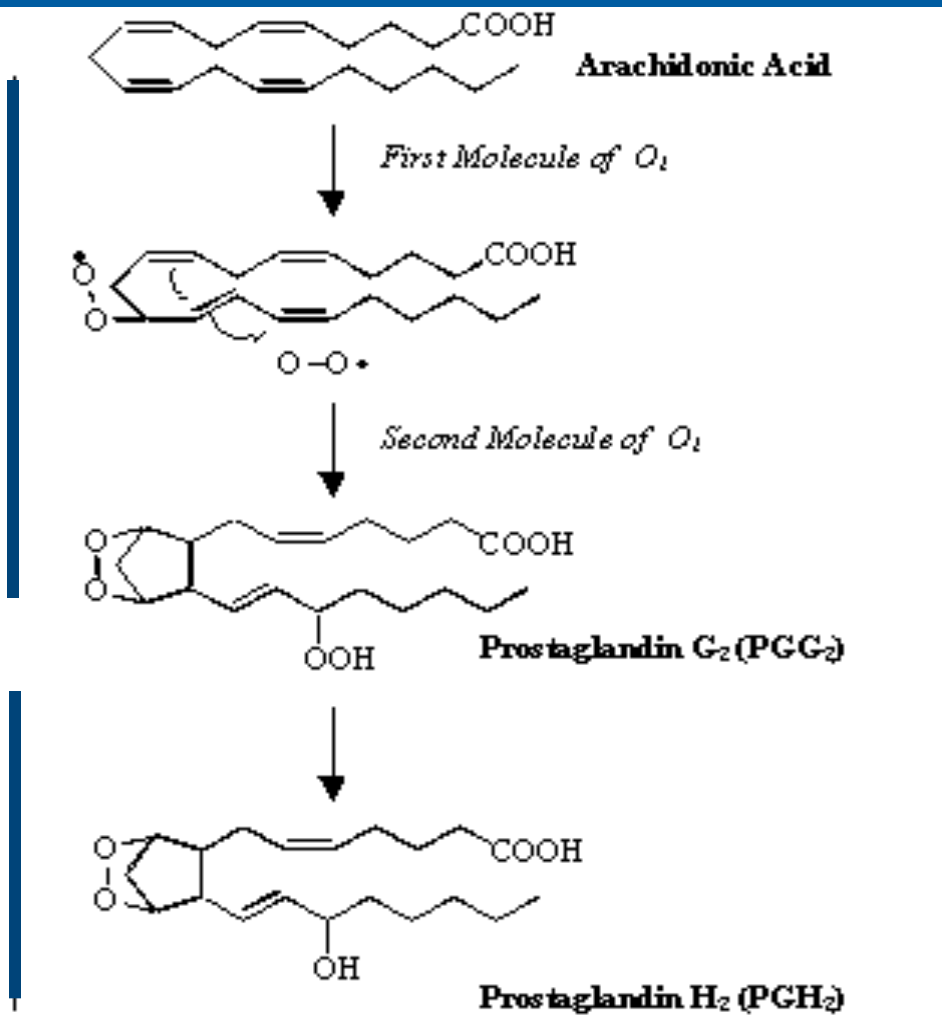


Biossíntese das PGs

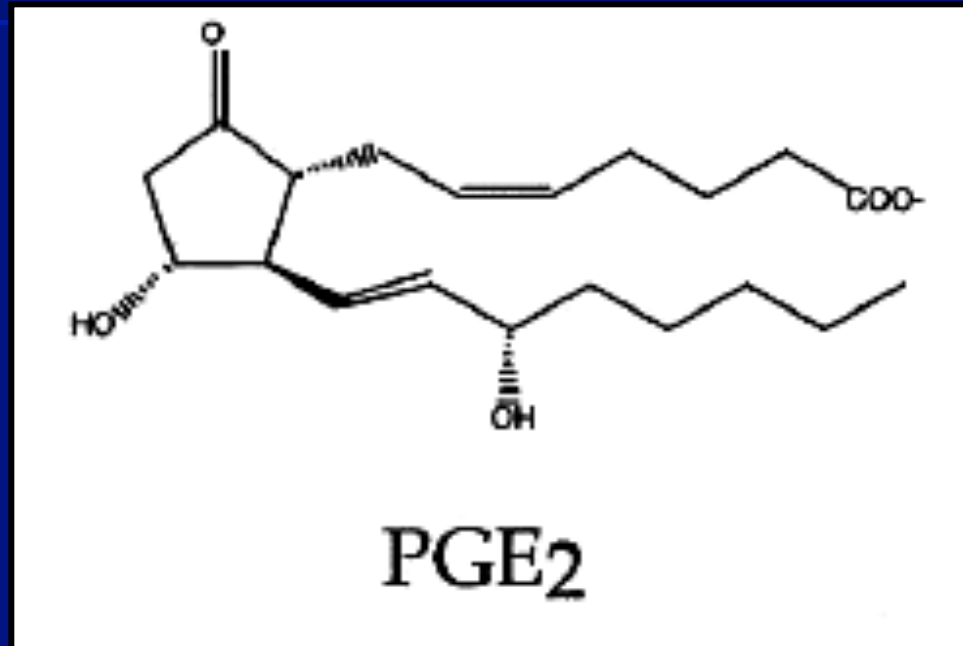
Dupla Ação Enzimática da Ciclooxygenase

ciclooxigenase:
inserção
do oxigênio
molecular
no C11
e no C15 do
ácido
araquidônico
→ PGG₂

peroxidase:
reduz o
grupo
15-hidroperoxi
a 15- hidroxí
→ PGH₂



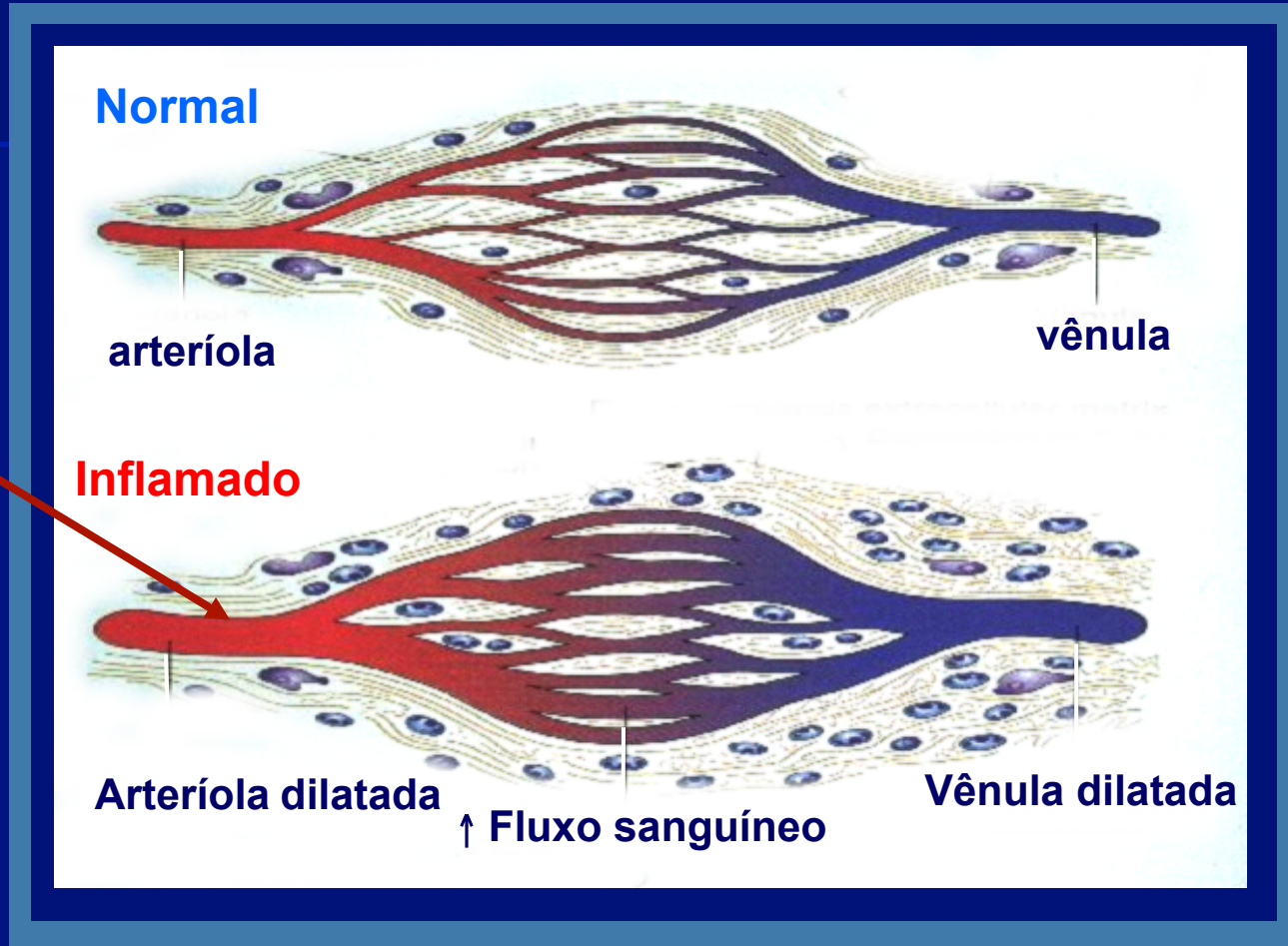
Prostaglandina E₂



- * Eicosanóide envolvido em funções homeostáticas e em várias condições patológicas.

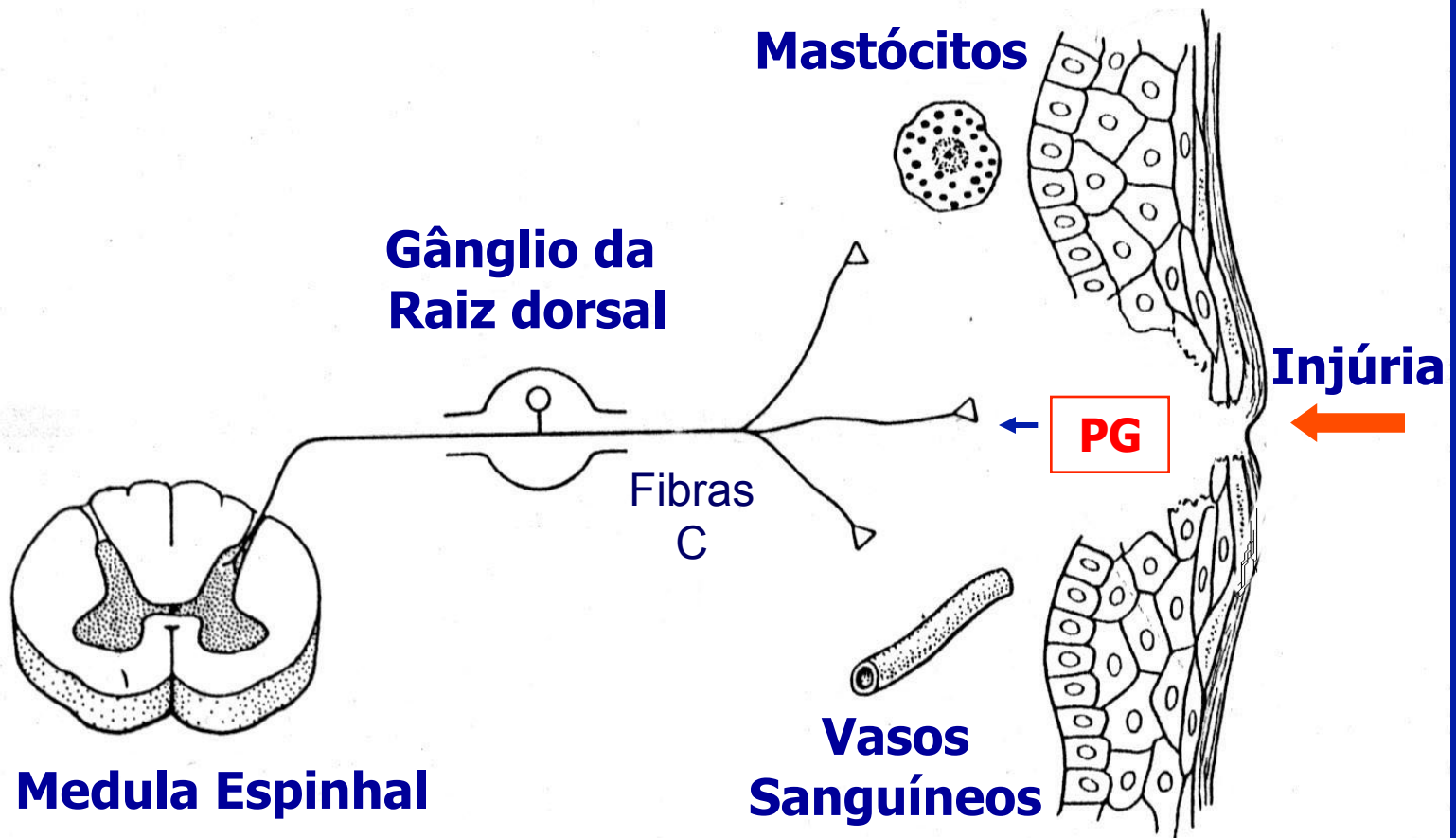
Edema e Eritema

PGE_2
Vasodilatação

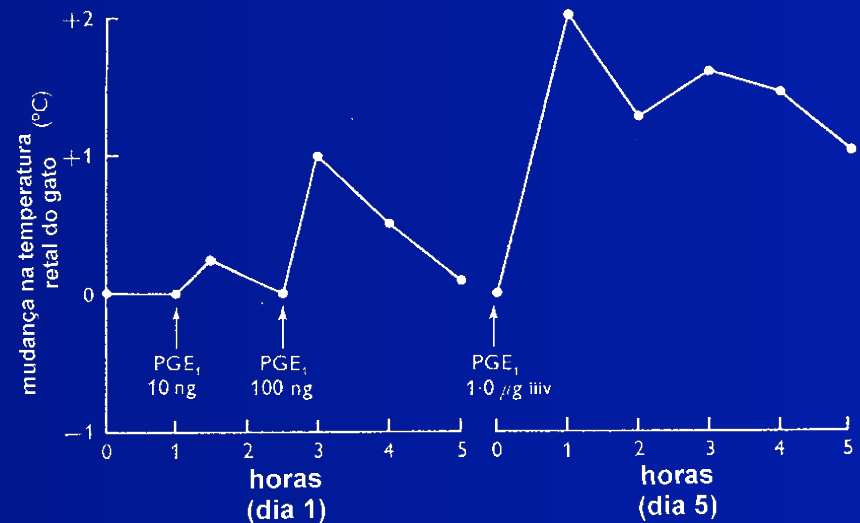
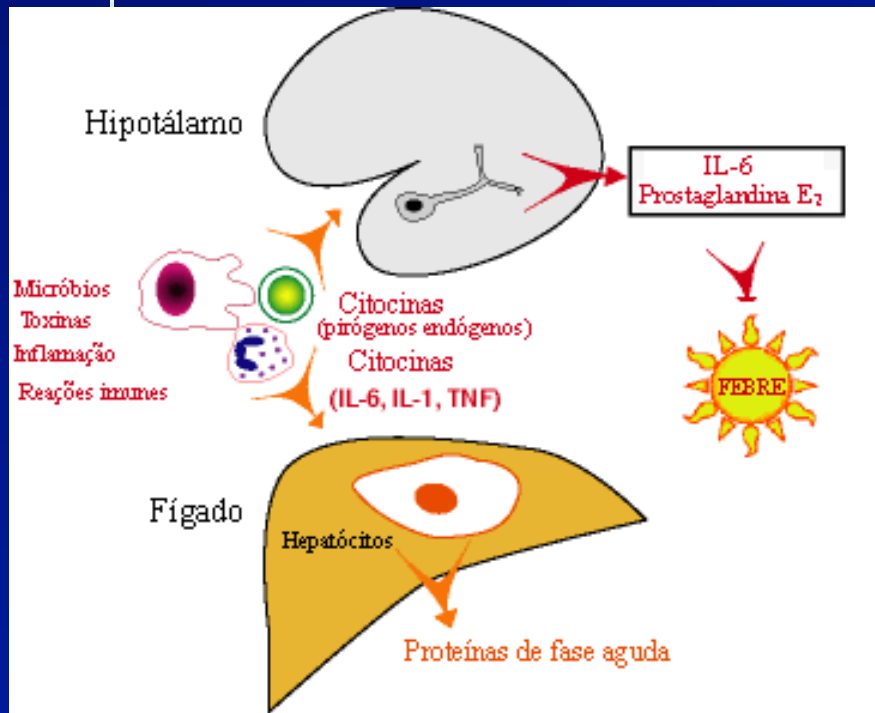


Potencializa o ↑ extravasamento plasmático de outros mediadores (eg. BK e histamina)

PGE sensibiliza os neurônios nociceptivos



PGE2: produz febre por atuar no set-point hipotalâmico



(Milton & Wendlandt, *J. Physiol.* 218: 325-336, 1971)

PGE₂- Mudanças na atividade de neurônios hipotalâmicos que controla a temperatura corporal

DROGAS ANTIINFLAMATÓRIAS

Fármacos que possuem a capacidade de suprimir os sinais e sintomas da inflamação.



Antiinflamatórios não-esteroidais (AINES)

Mercado de \$10 bilhões anuais



Antiinflamatórios esteroidais
(glicocorticóides)

HISTÓRICO AINES

1500 a.C. - Papiro de Ebers



[Quando uma] “ferida está inflamada...
[há] uma concentração de calor; as
bordas daquela ferida ficam vermelhas e
aquele homem fica quente como uma
conseqüência...então você deve fazer
substâncias para ele a fim de dissipar o
calor... folhas de salgueiro”

1763 - Reverendo Edmund Stone: utilização da casca do salgueiro no tratamento da febre.

→ Reportou estas observações em uma carta a Sociedade Real Inglesa



***Salix alba* (salgueiro)**



**Tronco
(salicilatos)**

1829 - Henri Leroux: Isola o princípio ativo da casca do salgueiro – a salicina

1830 - Químicos

alemães: purificação dos componentes ativos do salgueiro e de *Spiraea ulmaria*.



Spiraea ulmaria

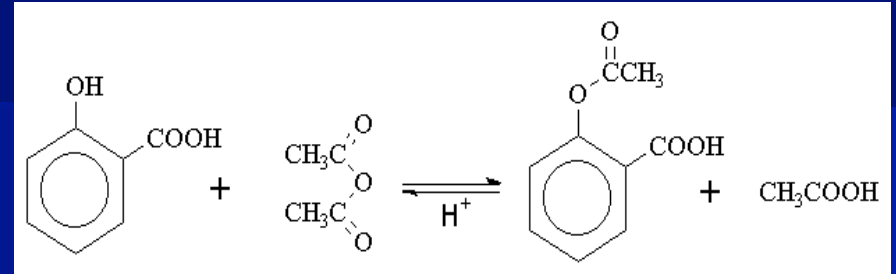
1859 - Universidade de Marburg: Primeira síntese do ácido salicílico

1875 - Alemanha: Salicilato de sódio passou a ser utilizado como antipirético.



Hoffman

1897 - Hoffman:
Preparou o ácido
acetilsalicílico.



Dreser

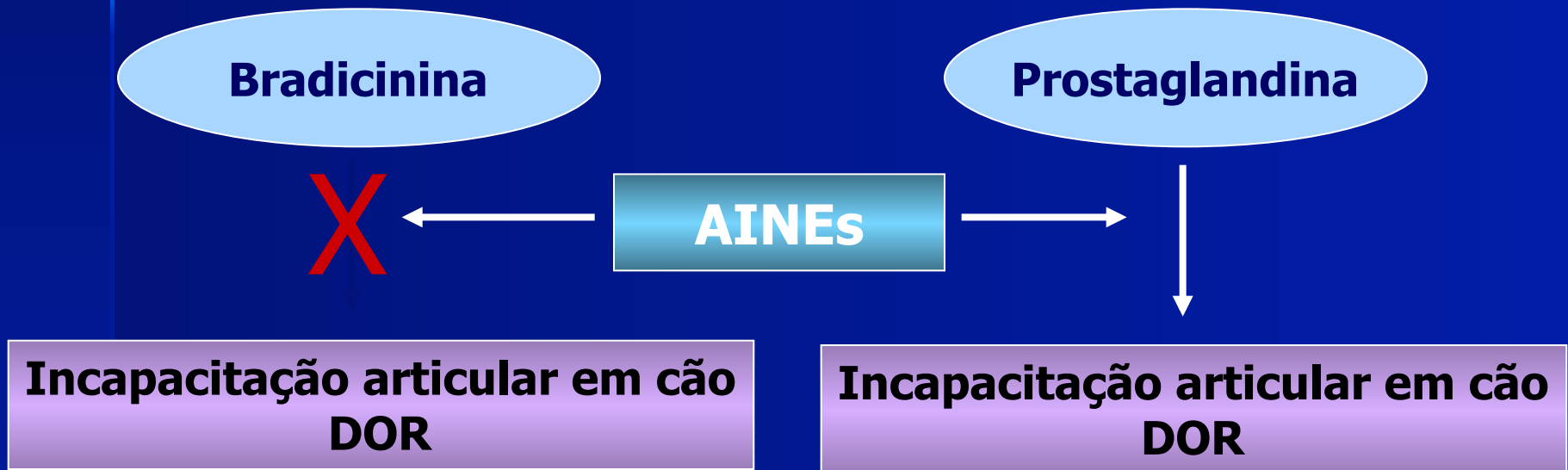
1899 - Heinrich Dreser:
Introdução da aspirina no mercado
como uma novo fármaco (Bayer).

ASPIRINA

(A = Acetil; SPIR = Spiraea)

Mecanismo de ação dos NSAIS

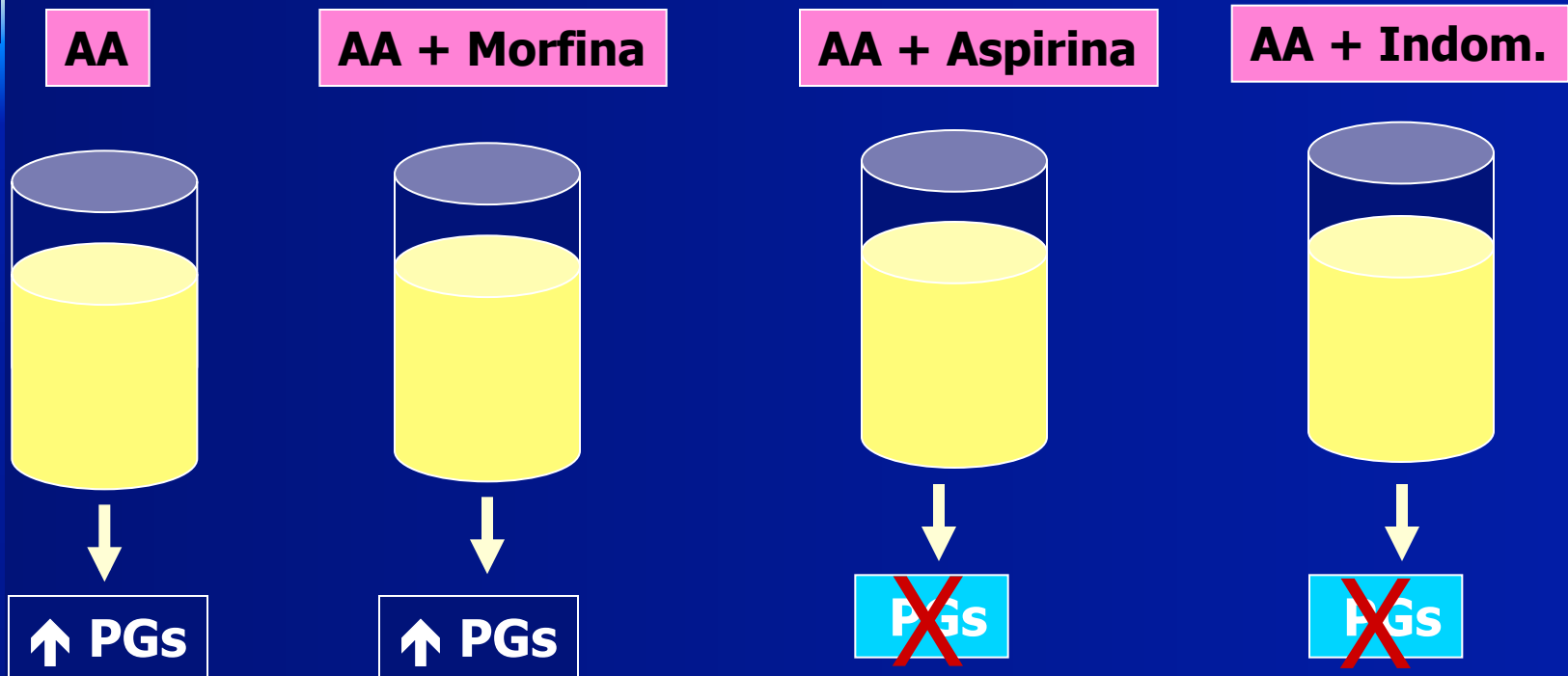
- GUZMAN, 1962/1964 – utilizando modelo de incapacitação articular em cães.



- AINES reduzem efeitos algícos de bradicinina mas não de prostaglandina.

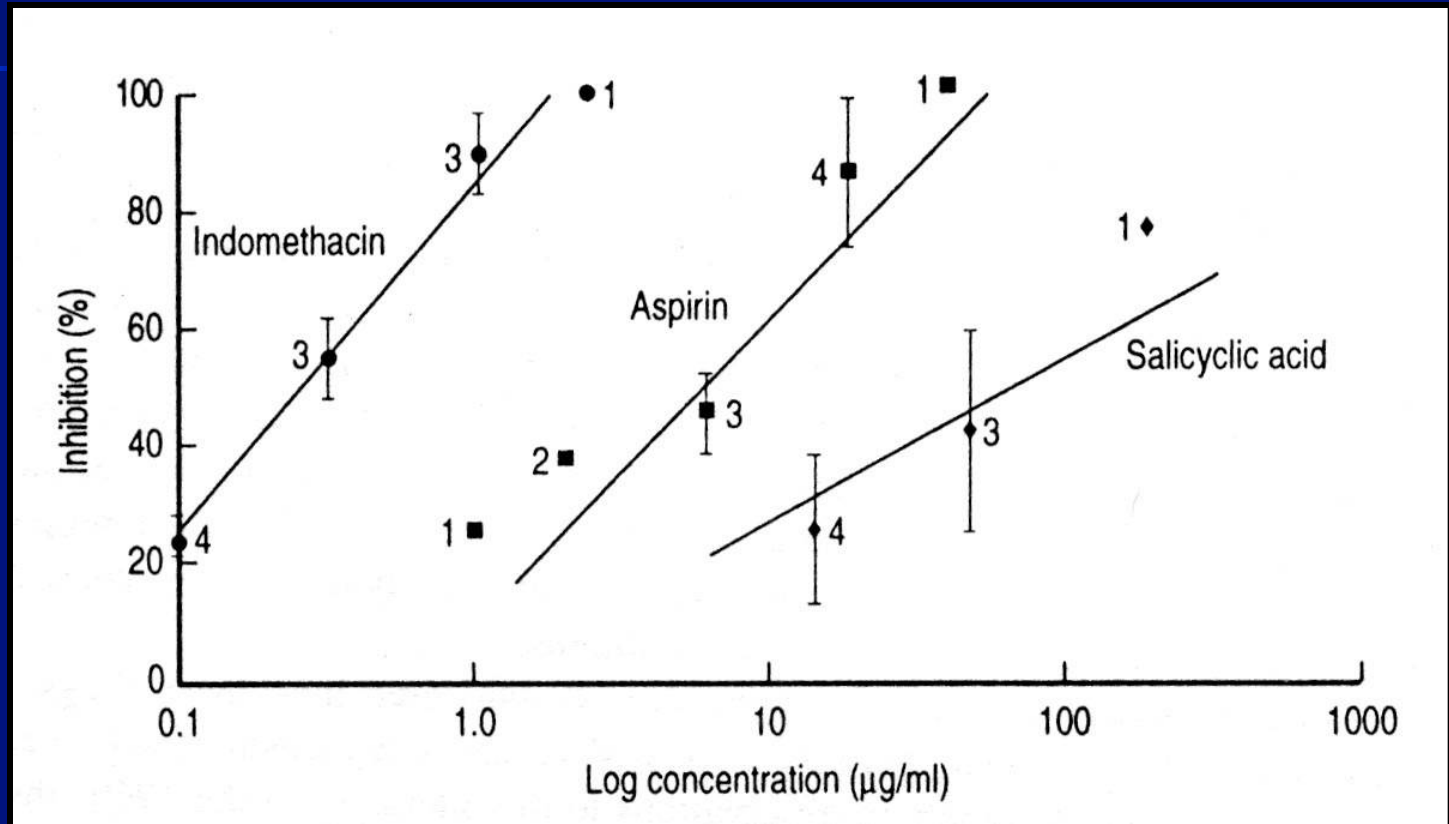
Descoberta do mecanismos de ação dos NSAIS

- VANE 1971 – utilizando sobrenadante de homogenato de pulmão de cobaia.



- Aspirina e indometacina inibiram a síntese de PGs a partir do AA mas não morfina.

Inibição da síntese de prostaglandinas como o mecanismo de ação das drogas tipo aspirina



Homogenato de pulmão de cobaias + AA + AINEs



Concentração de $\text{PGF}_{2\alpha}$
Contração do cólon de ratos

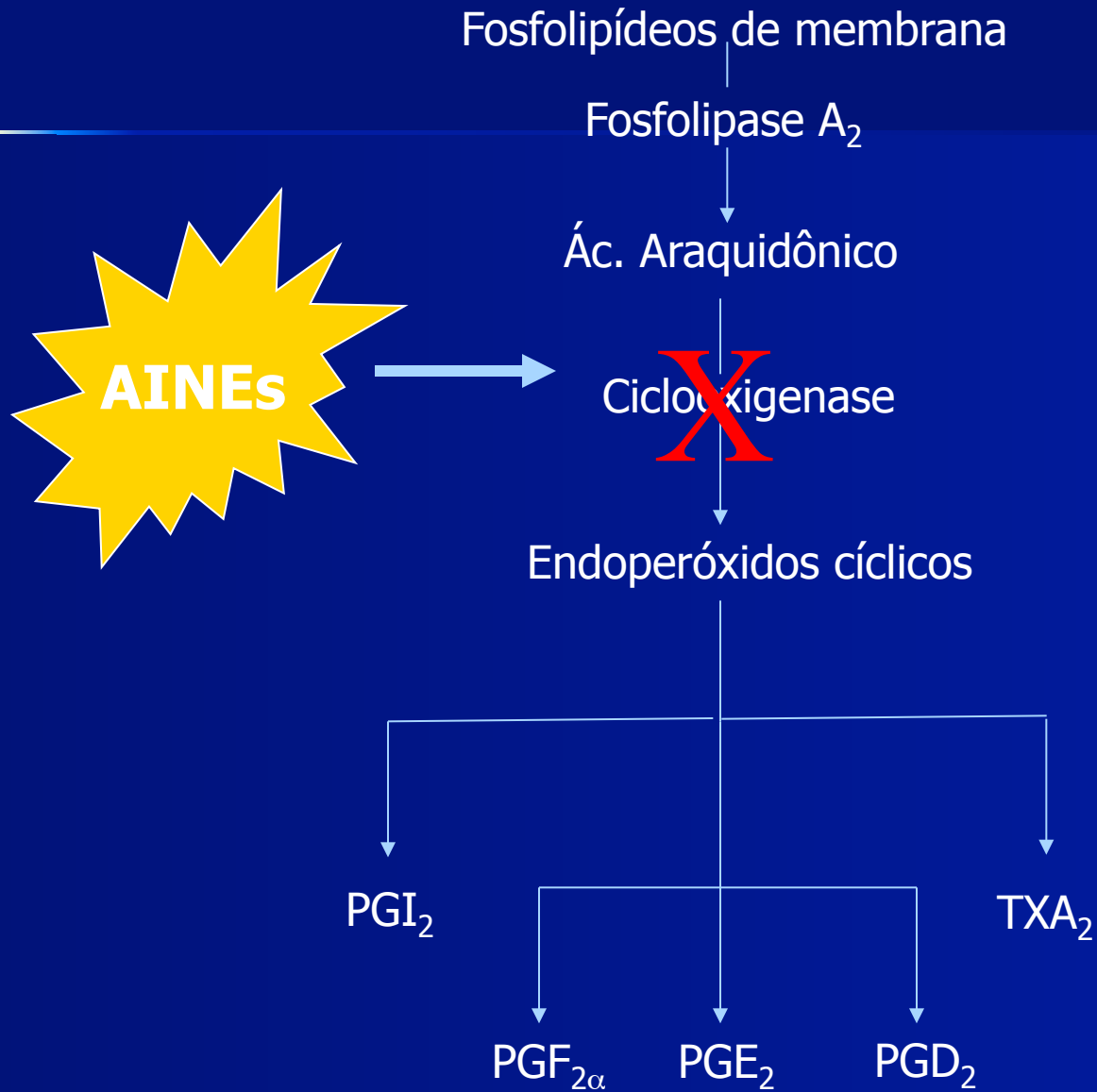
Prêmio Nobel em Fisiologia ou Medicina de 1982

"for their discoveries concerning prostaglandins and related
biologically active substances"



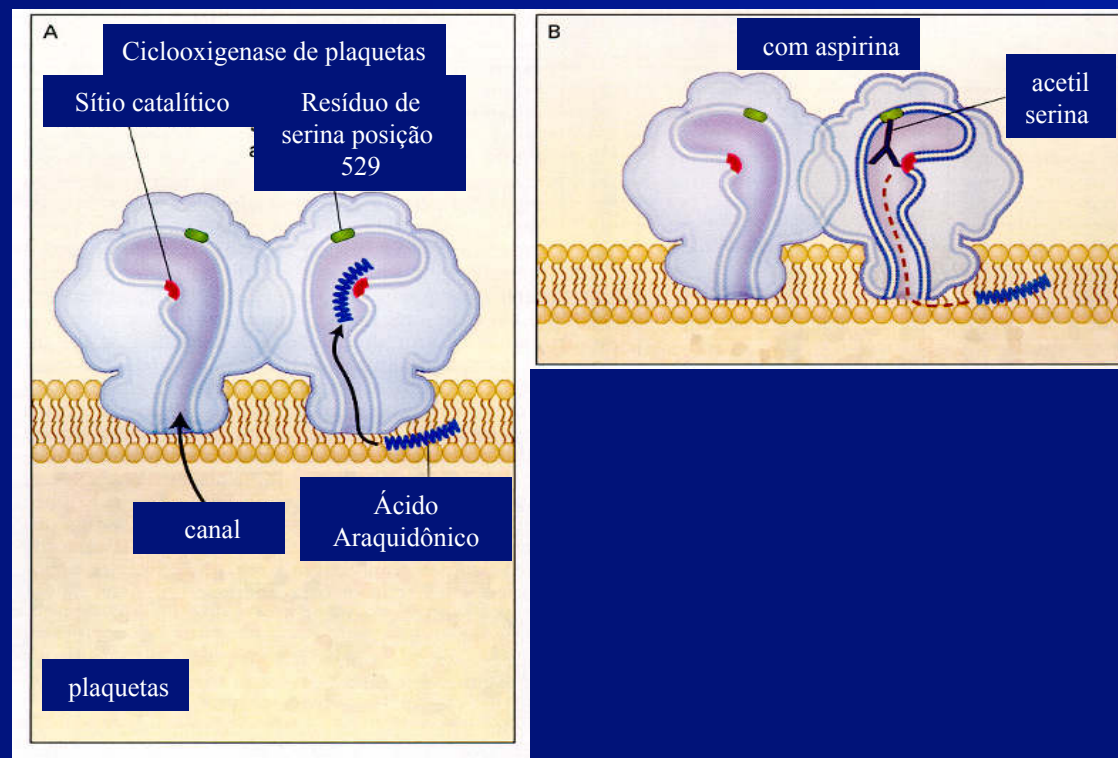
Sir John R. Vane

COMO OS AINEs INIBEM A SÍNTESE DE PROSTAGLANDINAS ?



DIFERENTES FORMAS DE INIBIÇÃO DA SÍNTESE DE PROSTAGLANDINAS PELOS AINEs?

- 1) Acetilação direta da COX, no resíduo de serina 529 (Ex.: aspirina);
- 2) Competição por sítios ativos da COX (Exs.: Ácidos orgânicos – indometacina, diclofenaco, cetroloaco, ibuprofeno, cetoprofeno, ác. Mefenâmico, piroxicam, meloxicam e nabumetona).



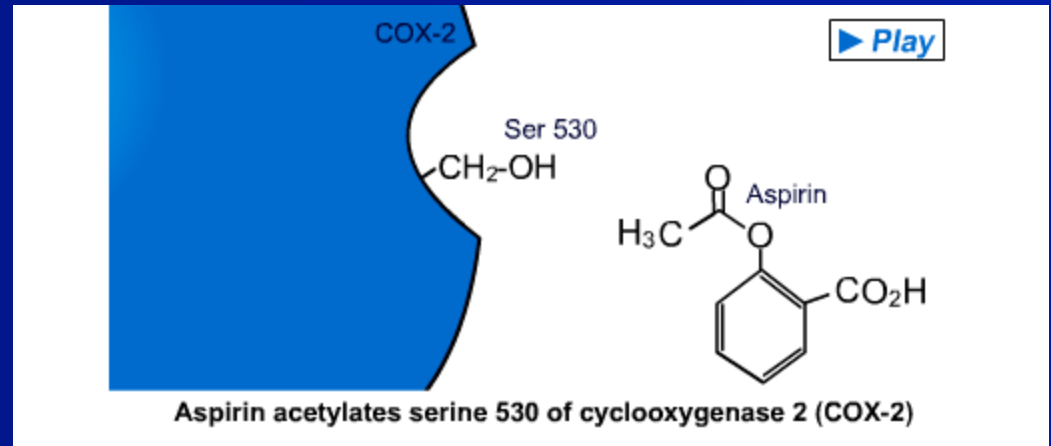
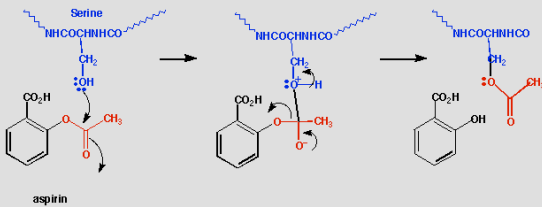
Aspirina

Inibição irreversível das COX

Acetilação da serina 530

Action of NSAIDs

- Aspirin acetylates a serine in the active site blocking access to arachidonic acid



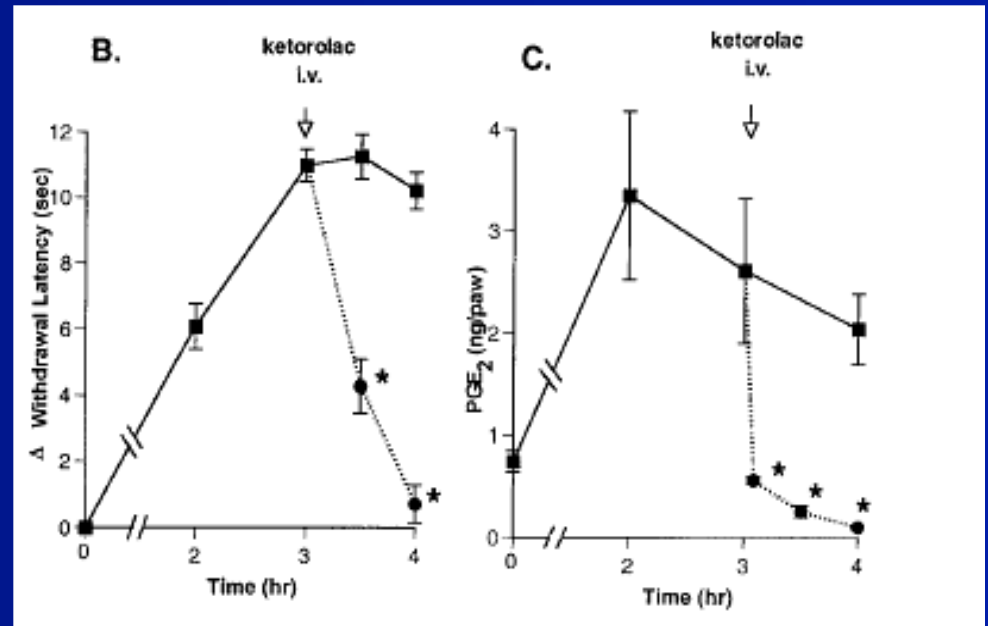
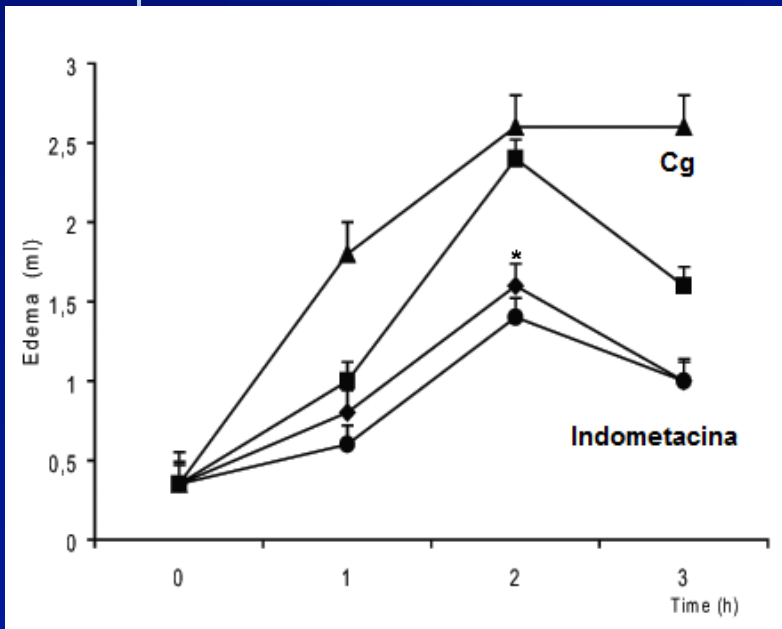
AÇÕES FARMACOLÓGICAS DOS AINES

➡ Efeito antiinflamatório

➡ Efeito antipirético

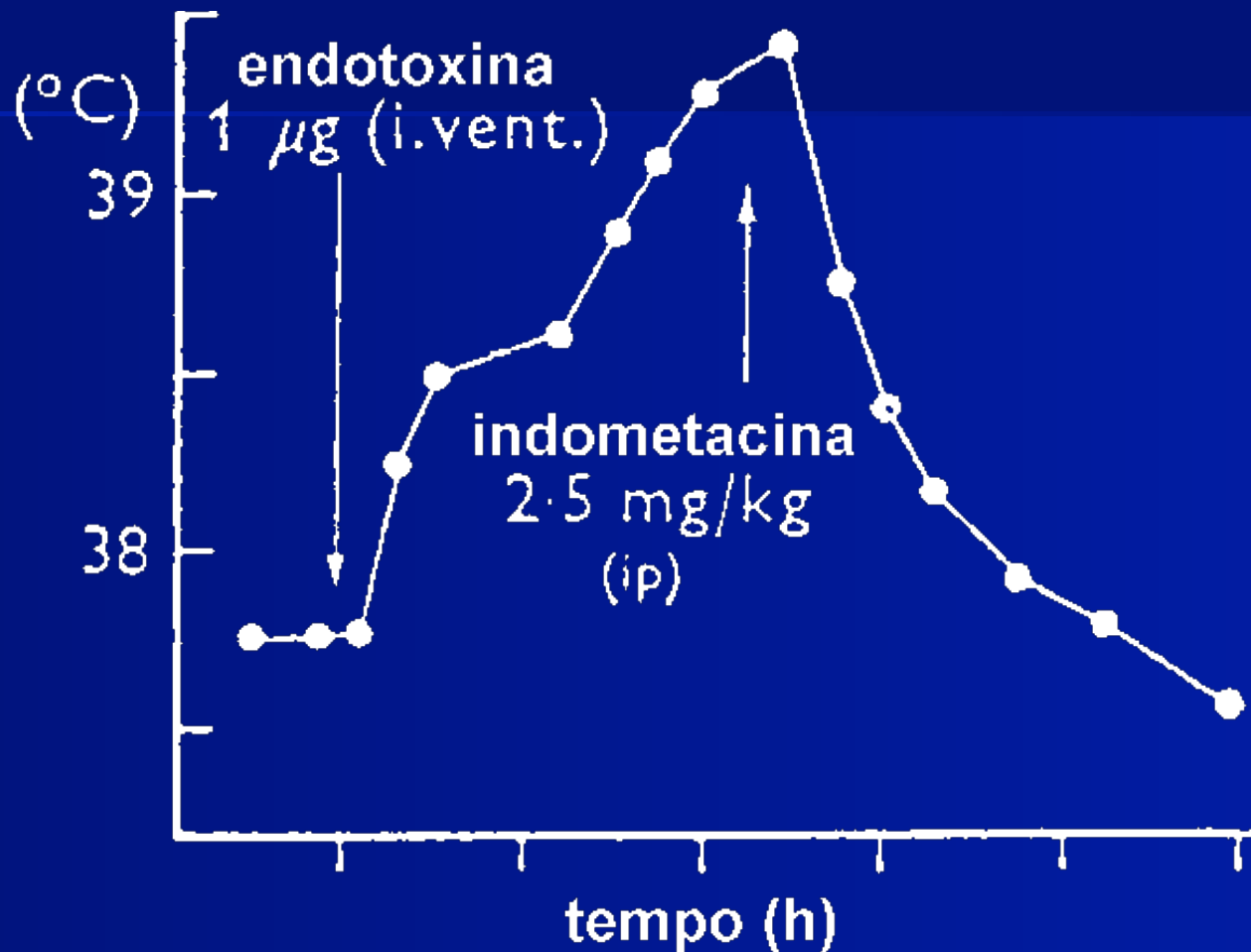
➡ Efeito analgésico

AINEs inibem edema e dor inflamatórios



Edema e hiperalgesia induzidos pela Carragenina (agente inflamatório)

AINEs inibem a febre



Edema e hiperalgesia induzidos pela Carragenina (agente inflamatório)

Classificação dos Antiinflamatórios Não-Esteroidais: quanto a estrutura química

Ácido acético

Diclofenaco

Etodolaco

Indometacina

Sulindaco

Tolmetina

Fenamatos

Meclofenamato

Ác. Meclofenâmico

Pirazolonas

Fenilbutazona

Trimetazona

Ácido propiônico

Ibuprofeno

Flurbiprofeno

Naproxeno

Ketoprofeno

Ácido para-aminofenol

Paracetamol

Salicilatos

Aspirina

Diflunisal

Oxicam

Piroxicam

Meloxicam

Tenoxicam

EFEITOS INDESEJÁVEIS

EFEITOS NO SISTEMA RENAL SISTEMA RENAL

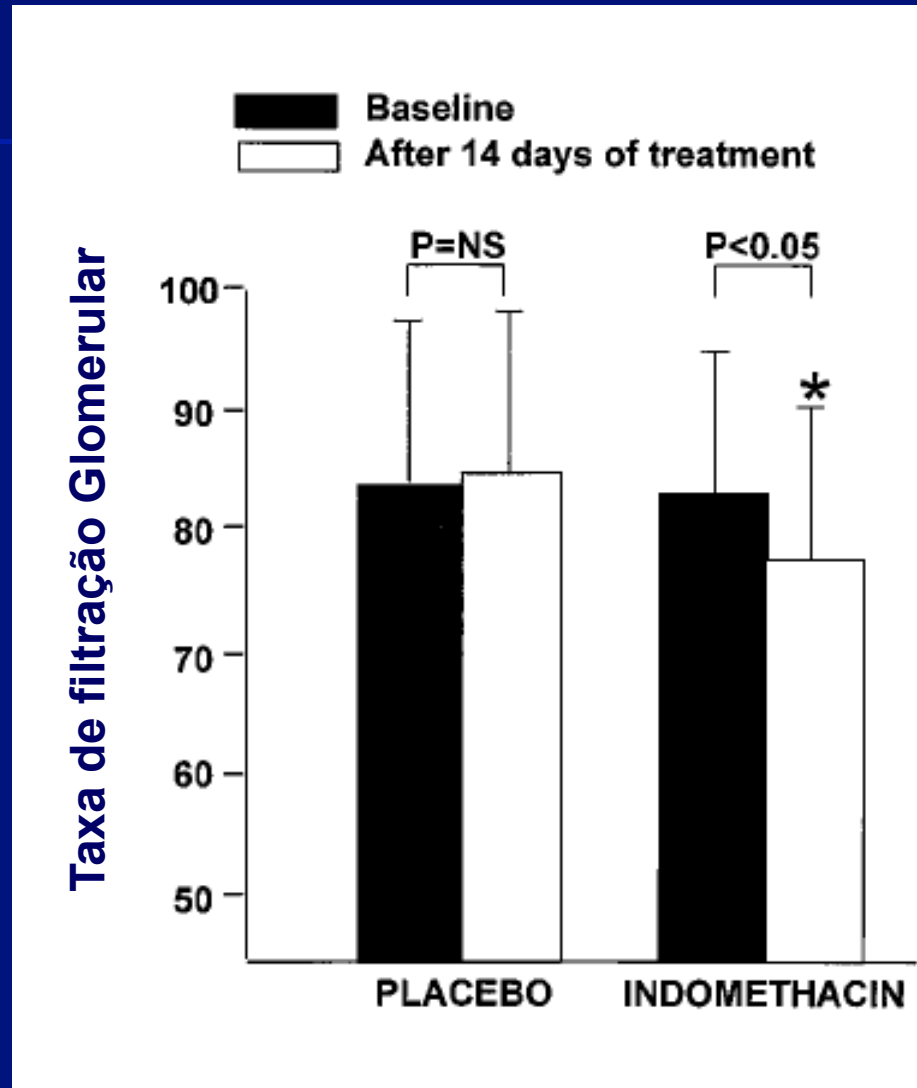
Diminuem fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular



➤ PAPEL BIOLÓGICO

PGE_2 e PGI_2 mantêm a dinâmica sanguínea renal (vasodilatação compensatória) Exemplos: insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática com ascite, insuficiência renal crônica, quadros de hipovolemia.

EFEITOS NO SISTEMA RENAL SISTEMA RENAL



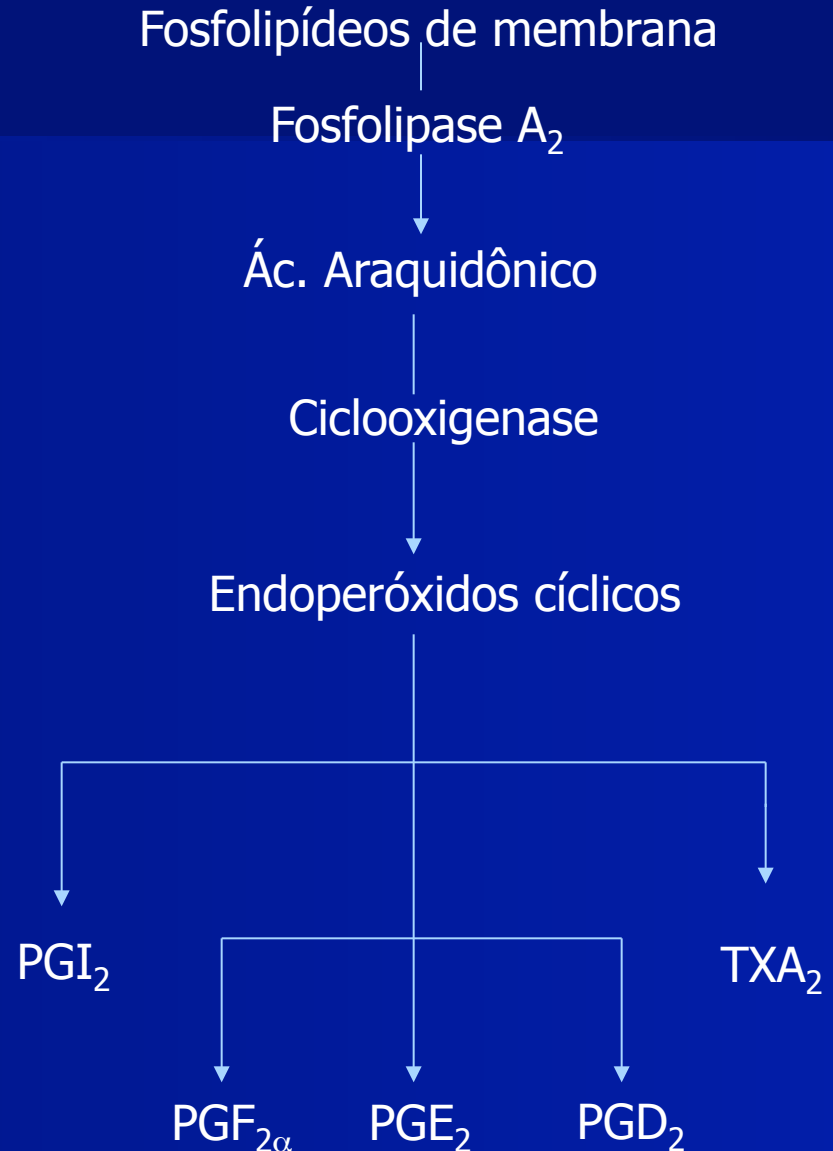
EFEITO NA AGREGAÇÃO PLAQUETARIA

➤ PAPEL BIOLÓGICO

TXA₂ está envolvido na:
Agregação plaquetária e
vasoconstrição.

➤ EFEITO DOS AINES

Aumentam o tempo de
sangramento, anti-trombóticos.



EFEITOS NO TRATO GI

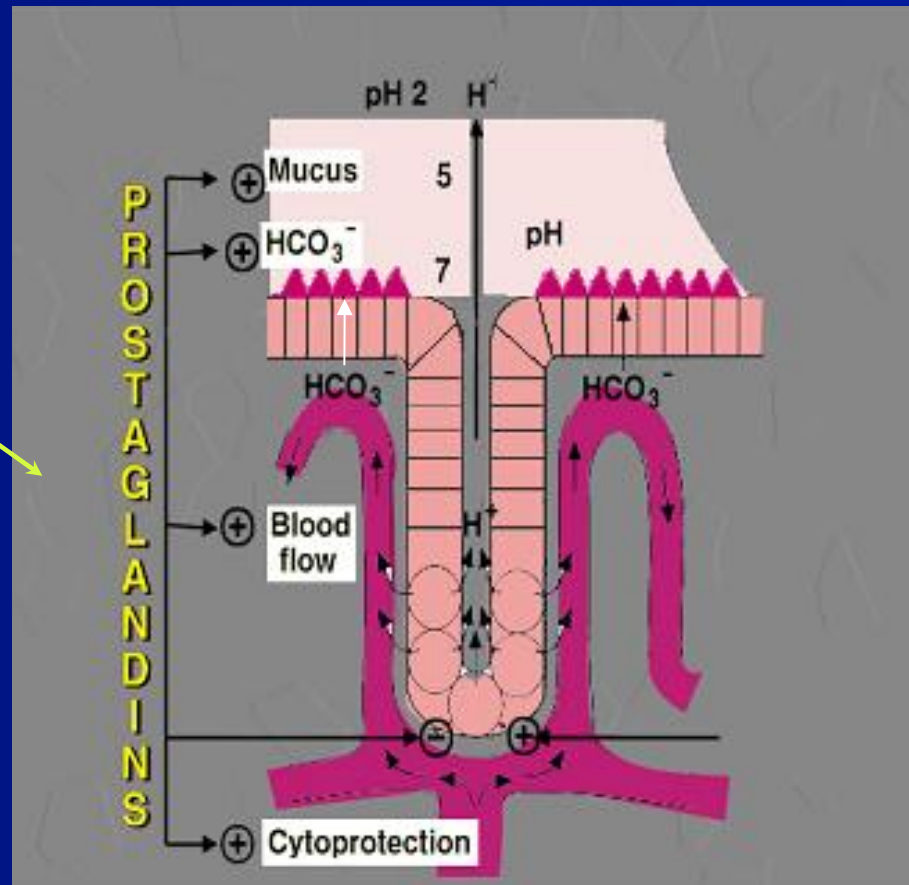
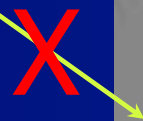
EFEITOS DOS AINEs

- Dispepsia, Irritação gástrica, ulceração, perfuracoes e hemorragia
- Efeitos indesejados mais importantes dos AINES
- Responsável por mais de 100 mil internações 17 mil mortes anuais nos EUA

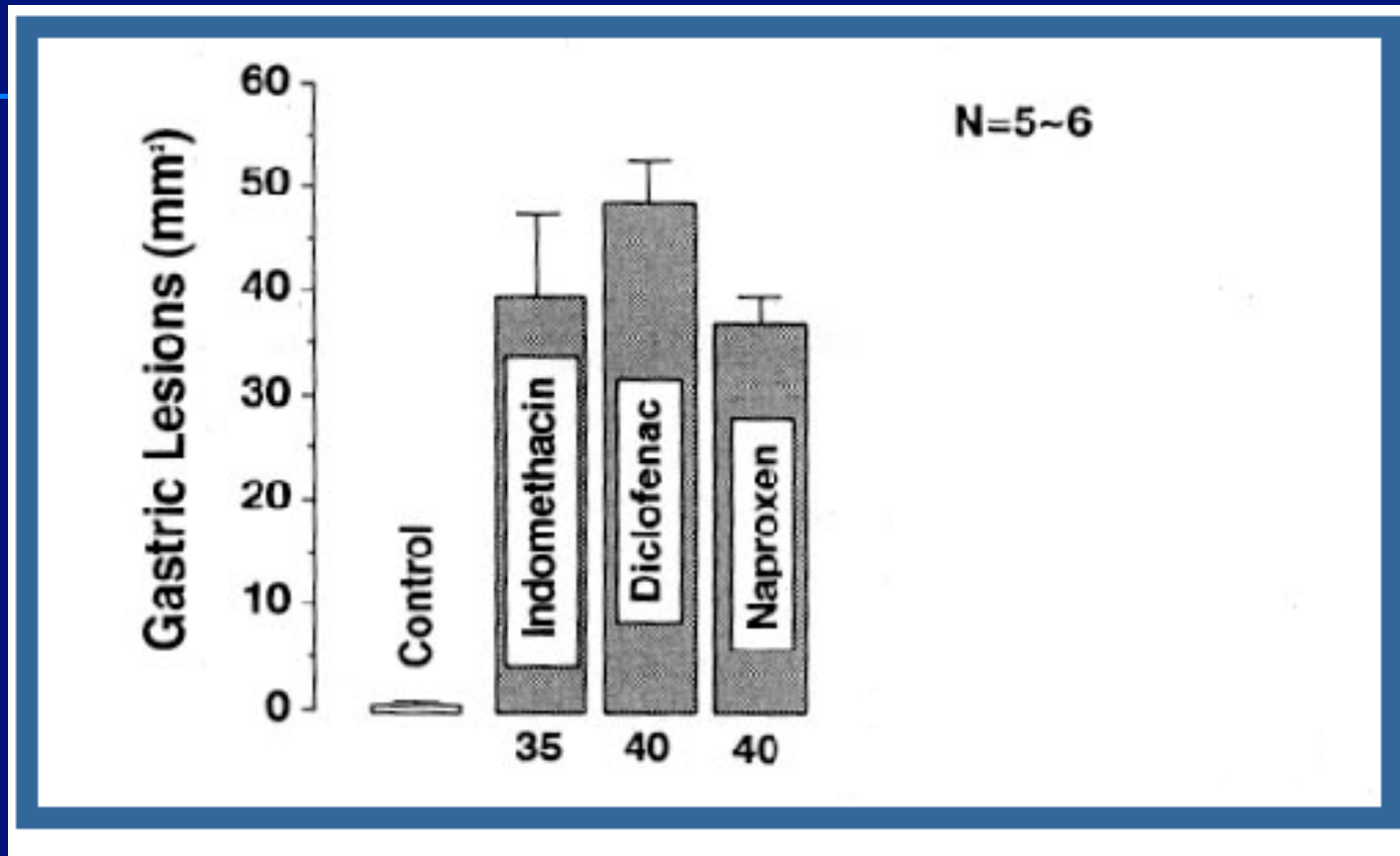
PG na mucosa gástrica

- PGE_2 e PGI_2 participam da proteção da mucosa gástrica:
- inibindo a secreção de ácido,
 - aumentando a produção de muco e bicarbonato, e ainda
 - causando vasodilatação

AINES



Tratamento com AINEs promove lesões gástricas



OUTROS EFEITOS INDESEJÁVEIS

Síndrome de Reye

Doença grave, de rápida progressão e muitas vezes fatal, que acomete o cérebro e o fígado, ocorre em crianças e está relacionada ao uso de salicilatos em conjunto com infecção viral.

OUTROS EFEITOS INDESEJÁVEIS

- Distúrbios da medula óssea
- Distúrbios hepáticos
- Inibição da motilidade uterina
- Pode precipitar crise de asma em pacientes asmáticos
- Hipercalemia

Inibição da formação de prostaglandina pelas drogas anti-inflamatórias

	Sintetase do baço ID ₅₀ µg ml ⁻¹	Sintetase do cérebro ID ₅₀ µg ml ⁻¹
Aspirina	6,6	11,0
Acetaminofen	100,0	14,0
Indometacina	0,06	1,3

Nature 240: 410, 1972

“inibição da síntese de prostaglandinas no cérebro explica a atividade antipirética do paracetamol (COX-2)” Vane, 1972

DESCOBERTA DA COX-2

- Estudos independentes e simultâneos:
 - SIMMONS, 1991 - identificação de RNAm para uma proteína com grande similaridade mas não idêntica à COX.
 - HERSCHMAN, 1991 - identificação de novo DNA que codifica uma proteína com estrutura similar à COX.

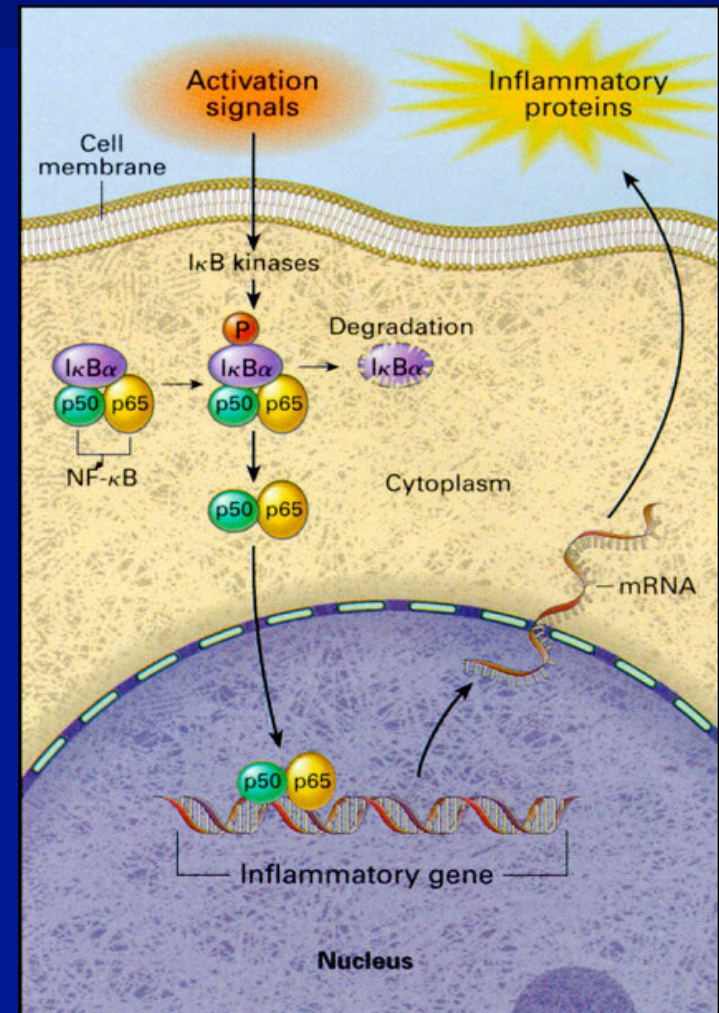
Estudos da modulação da expressão da COX-2

• Inicialmente detectada em tecidos inflamados. Sua expressão é induzida por estímulos pró-inflamatórios

Macrófagos, sinoviócitos, céls. endoteliais, fibroblastos.

**Estímulos inflamatórios (infecção - LPS)
citocinas inflamatórias (IL-1, TNF)**

**Ativação da Transcrição do gene da COX-2:
dependência de NF- κ B**

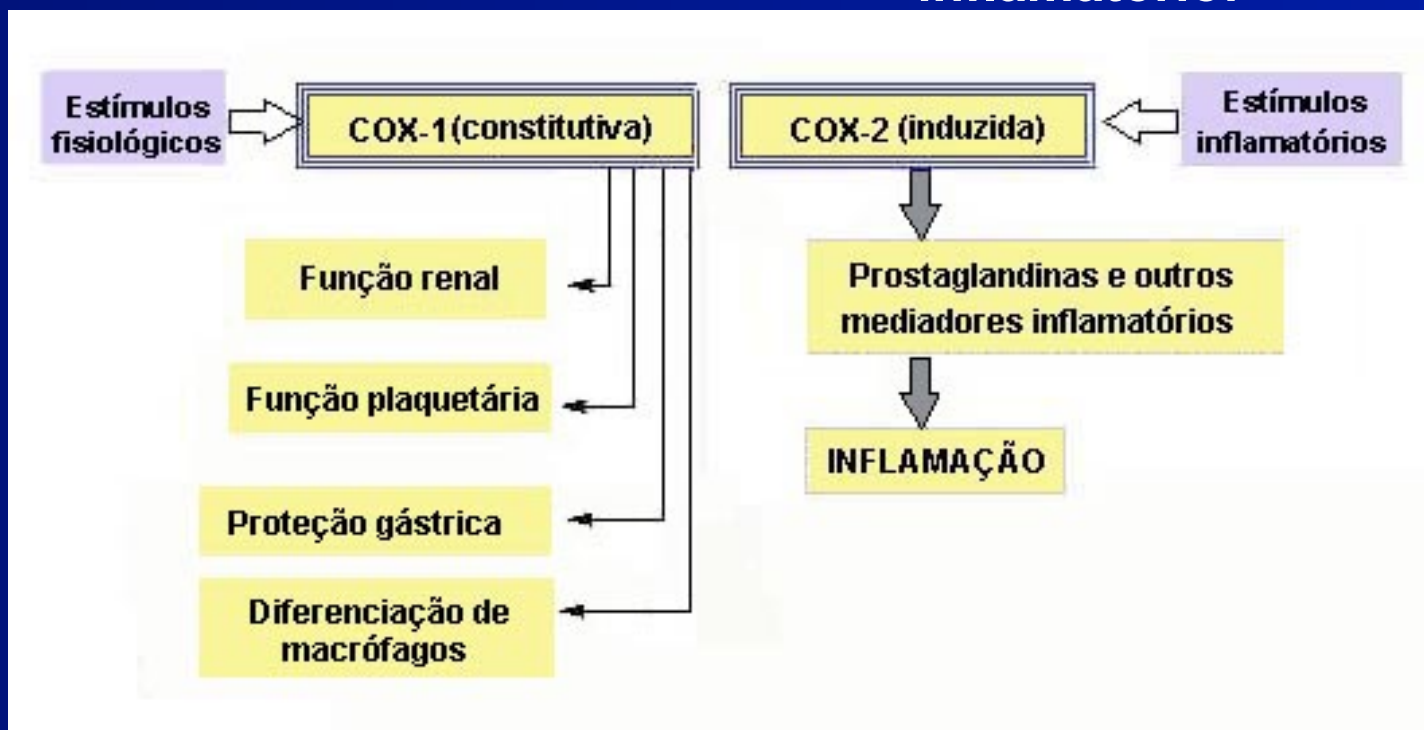


QUAL O PAPEL DAS COX?

Hipótese

COX-1: homeostase

COX-2 - papel pró-inflamatório!



OBS.: Ko para COX-2 tem resposta inflamatória inalterada.

**Principal efeito colateral de AINEs:
lesões de mucosa gástrica.**



**Inibidores seletivos para COX-2 = ausência de
efeitos adversos?**

Industria farmacêutica não pensou duas vezes

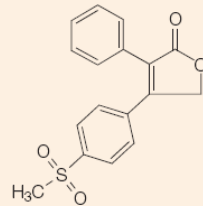
Inibidores seletivos da COX-2

1999: Entrada no mercado farmacêutico da primeira geração dos coxibes

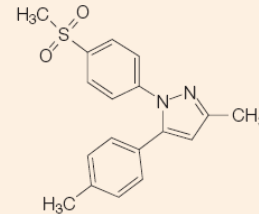
- Rofecoxib (Vioxx-Merk)
- Celecoxib (Celebra, Pfizer)

2002: Entrada no mercado farmacêutico da segunda geração dos coxibes

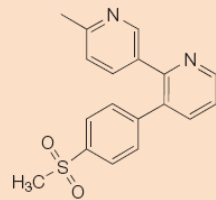
- Valdecoxib (Bextra, Pfizer)
- Etoricoxib (Arcoxia, Merk)
- Parecoxib (Dynastat, Pfizer pró-fármaco do valdecoxibe)
- Lumiracoxib (Prexige-Novartis)



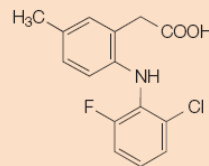
Rofecoxib



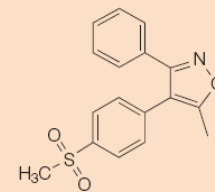
Celecoxib



Etoricoxib



Lumiracoxib



Valdecoxib

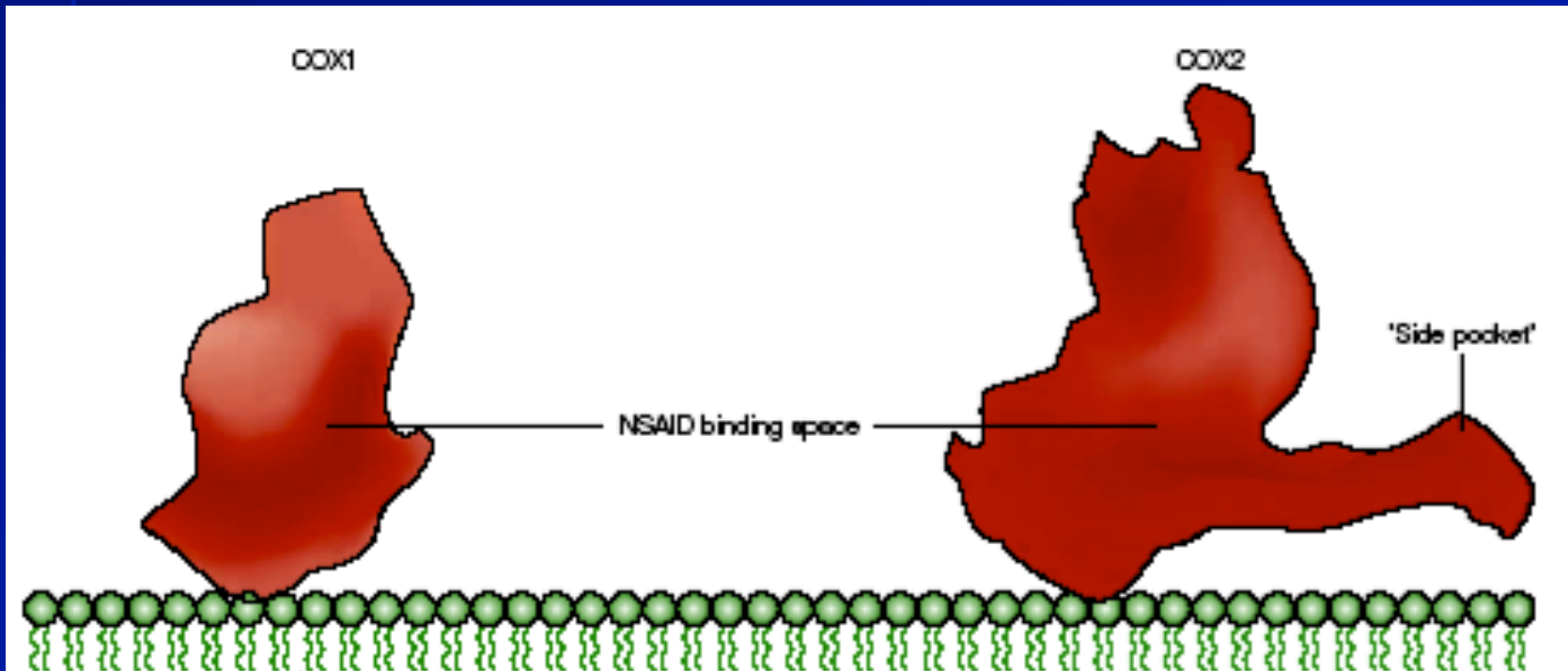
Garret, 2003

COMO FORAM DESENVOLVIDOS OS INIBIDORES DE COX-2 ?

COX-1

e

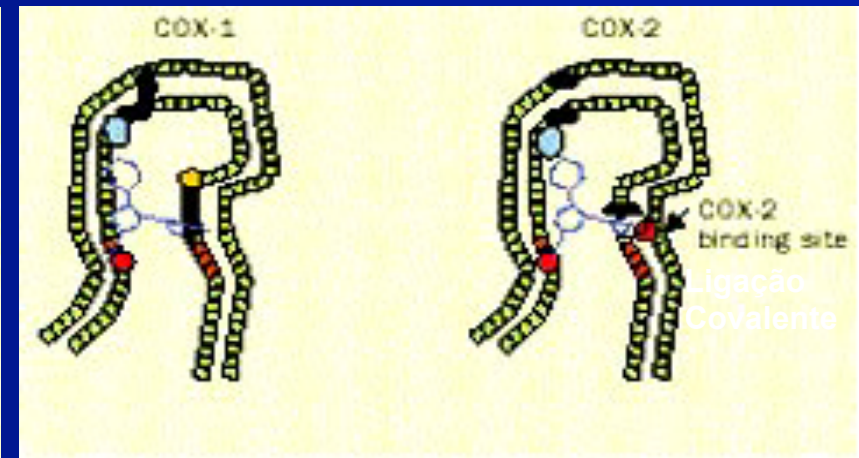
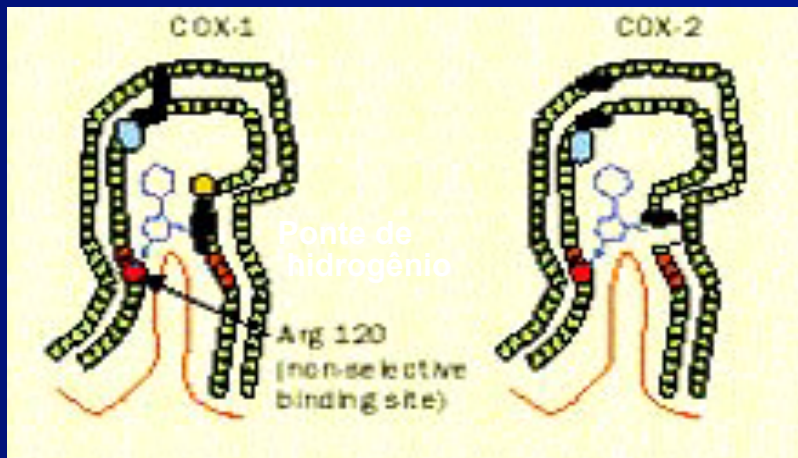
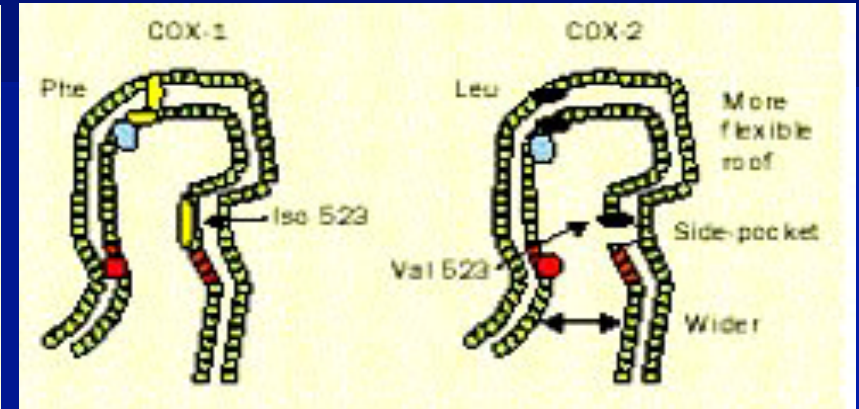
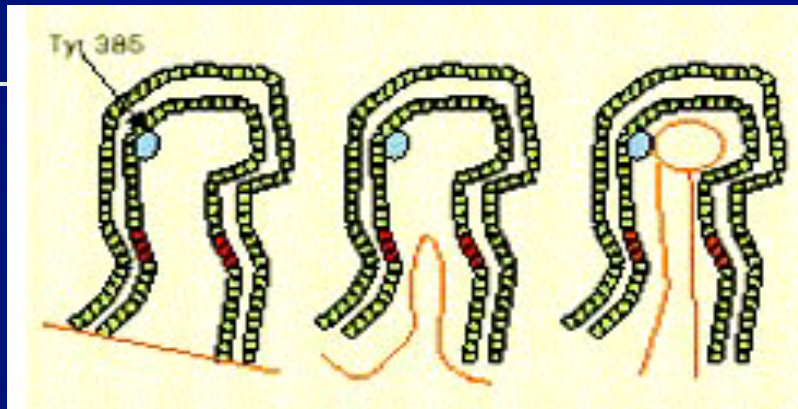
COX-2



COMO FORAM DESENVOLVIDOS OS INIBIDORES DE COX-2 ?

Síntese de PGs a partir de AA

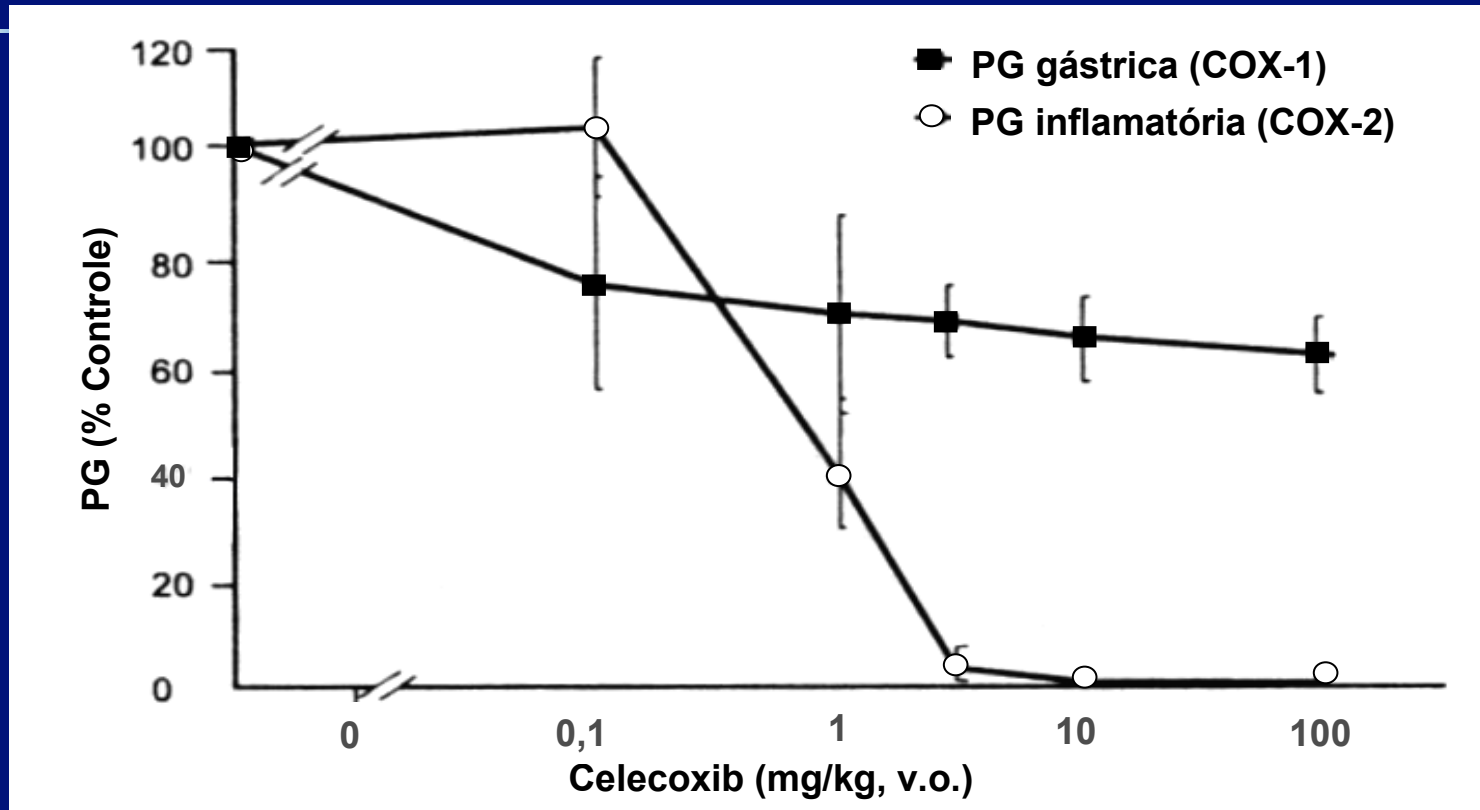
Diferenças entre COX-1 e COX-2



Inibidores não-seletivos : COX-1 e COX-2

Inibidores seletivos: COX-2

ESPECIFICIDADE DO CELECOXIB POR COX-2



Concentração de PG: determinada após Celecoxib (v.o.)
- suco gástrico
- bolsa de ar subcutânea (com carragenina)

Seletividade dos AINEs entre COX-1 e COX-2

Drug or Compound	IC50 Cox-1 (μM)	IC50 Cox-2 (μM)	Cox-2 / Cox1
Piroxicam	0.0005	0.3	600
Aspirin	0.00527	0.175	33
	1.67	278	166
Indomethacin	0.028	1.68	25-60
			60
Sulindac Sulfide			22-60
			30
Ibuprofen			31
Tenoxicam	0.0201	0.322	0.7-50
Meclofenamic			16
Flurbiprofen			7
Naproxen			6
Diclofenac	1.57	1.1	1
6-MNA <= Nabumetone	278	187	0.70
			0.67
Etodolac	34	3.4	0.70
Meloxicam	4.8	0.43	Cox1
Nimesulide	9.2	0.52	6
DuP-697			1
SC 58125	38.7	0.27	0.01
NS 398	16.8	0.1	0.007
L-745,337	369	1.5	0.006
DFU	>50	0.04	0.004
Celecoxib, SC 58635	15	0.04	<0.001
			0.003
Refecoxib, MK 966	6.3	1	0.003
			0.159
	19	0.5	0.026

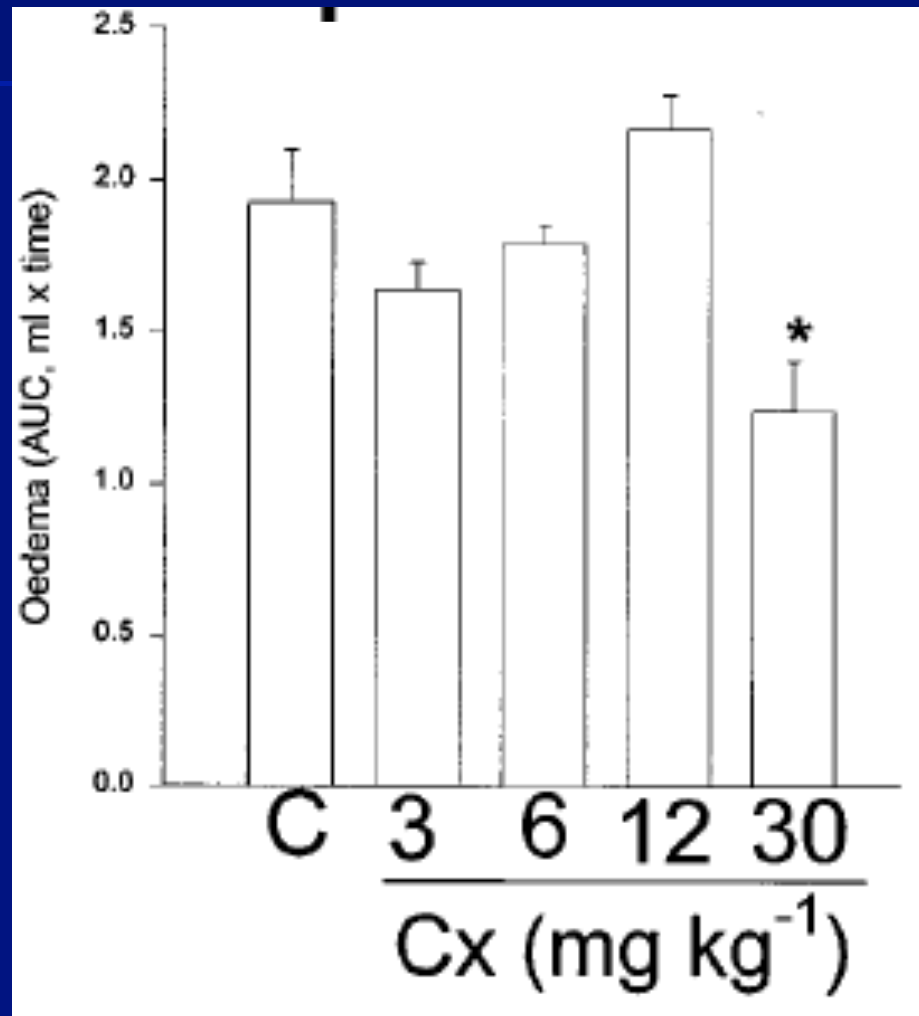


Cox1

Cox2

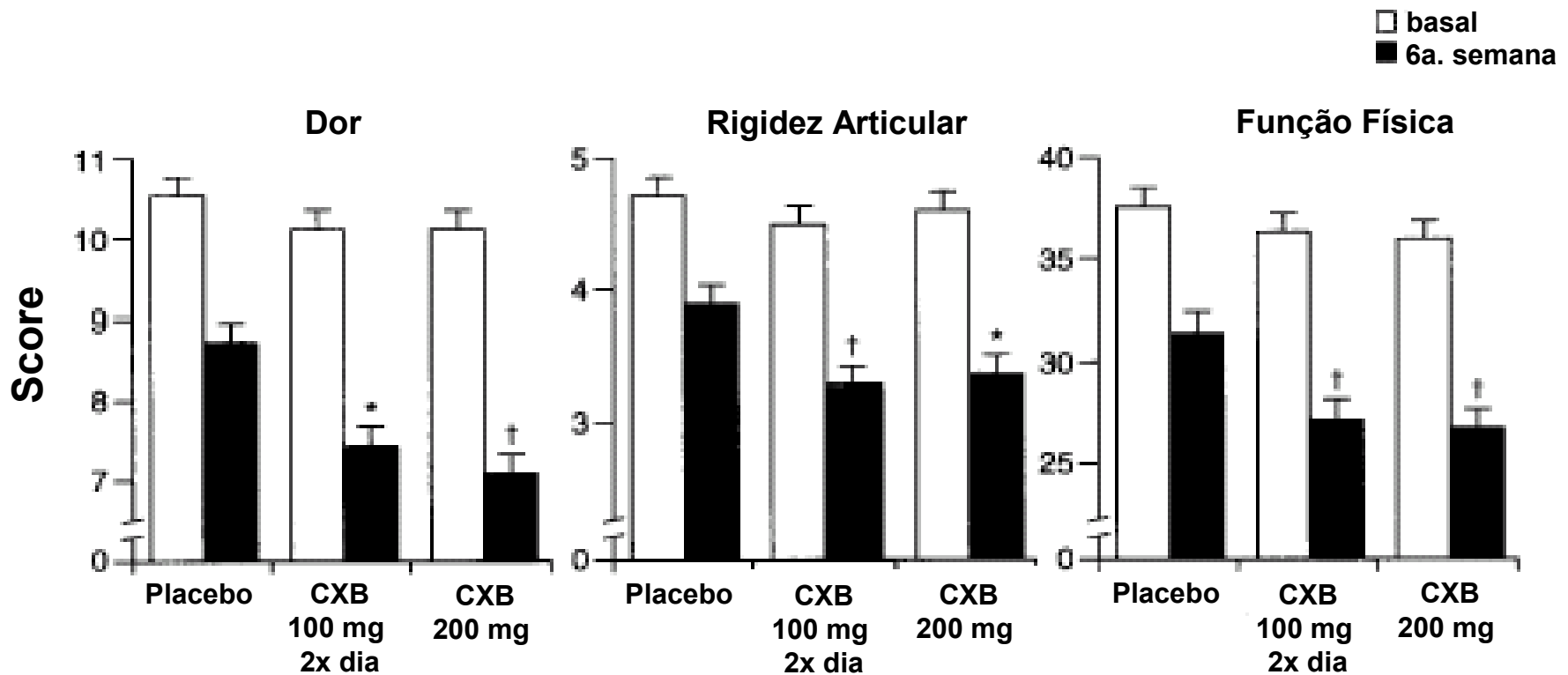


Efeito dos inibidores da COX-2 no edema



CELECOXIB MELHORA OSTEOARTRITE EM HUMANOS

718 indivíduos com diagnóstico de osteoartrite de joelho



NOVA CLASSIFICAÇÃO DE AINEs DE ACORDO COM SUA SELETIVIDADE PARA COX

Inibidores não-seletivos de COX

Derivados do ác. Salicílico
aspirina

Derivados do ác. indol e indeno acético
indometacina

Derivados do ác. Heteroaril acético
diclofenaco
cetorolaco

Derivados do ác. Propiônico
ibuprofeno
cetoprofeno

Fenamatos
ác. Mefenâmico

Derivados do ác. Enólico
oxicams (piroxicam e meloxicam)

Alcanonas
nabumetona

Inibidores seletivos de COX-2

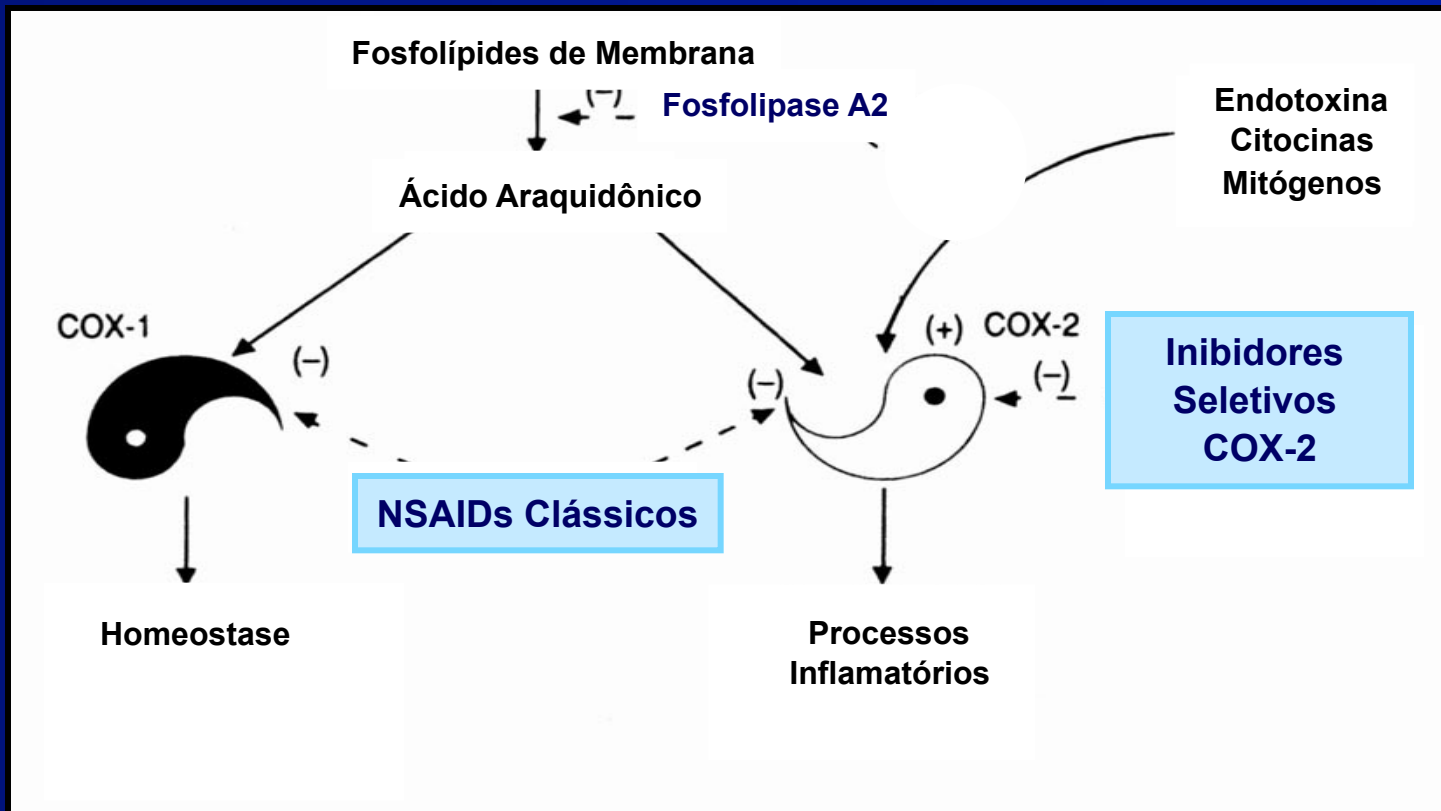
Furanonas Diaril substituídas
rofecoxib

Pirazóis Diaril substituídos
celecoxib

Derivados do ác. Indol acético
etodolaco

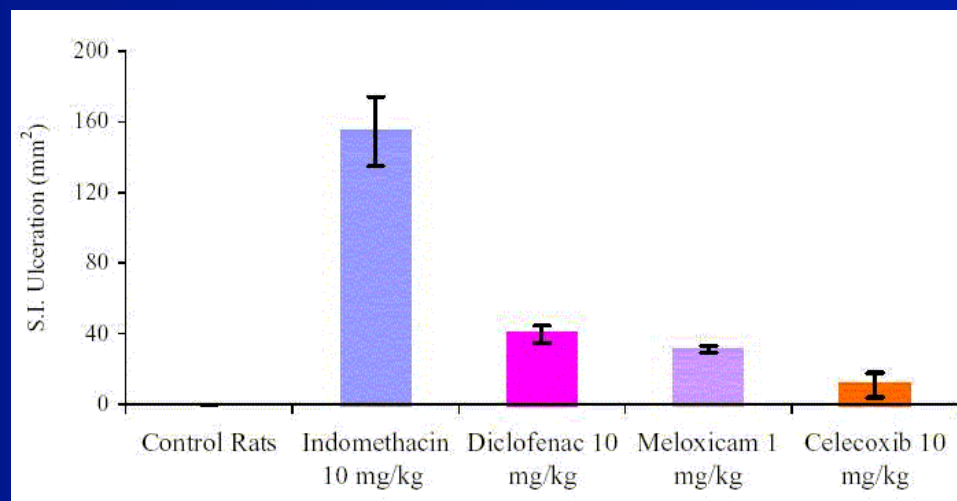
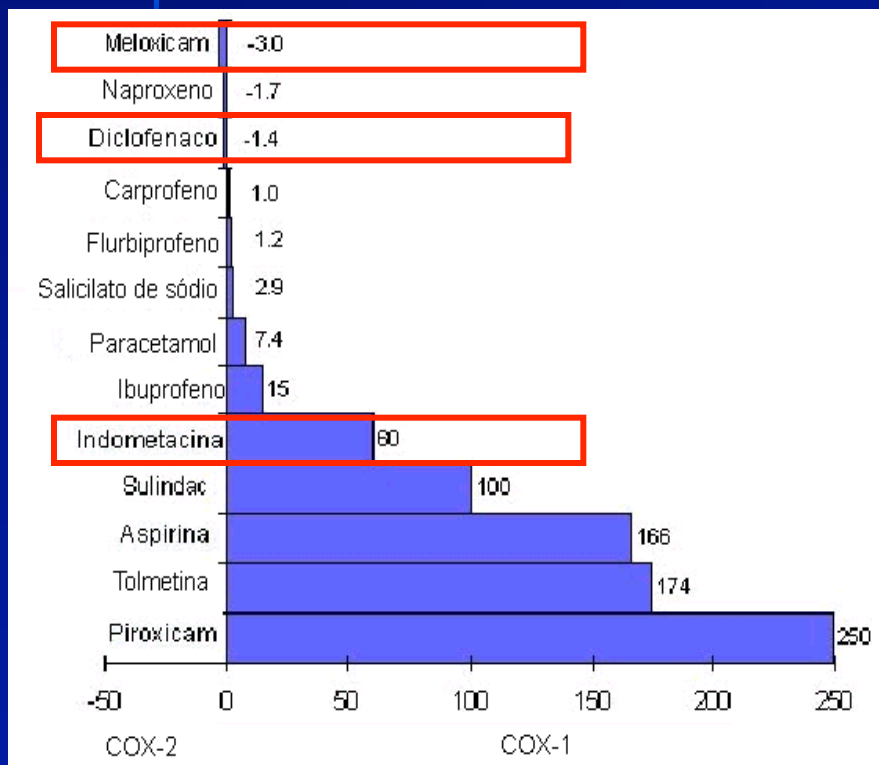
Sulfonanilídios
nimesulida

Inibidores Seletivos da COX-2: ausência de efeitos colaterais?



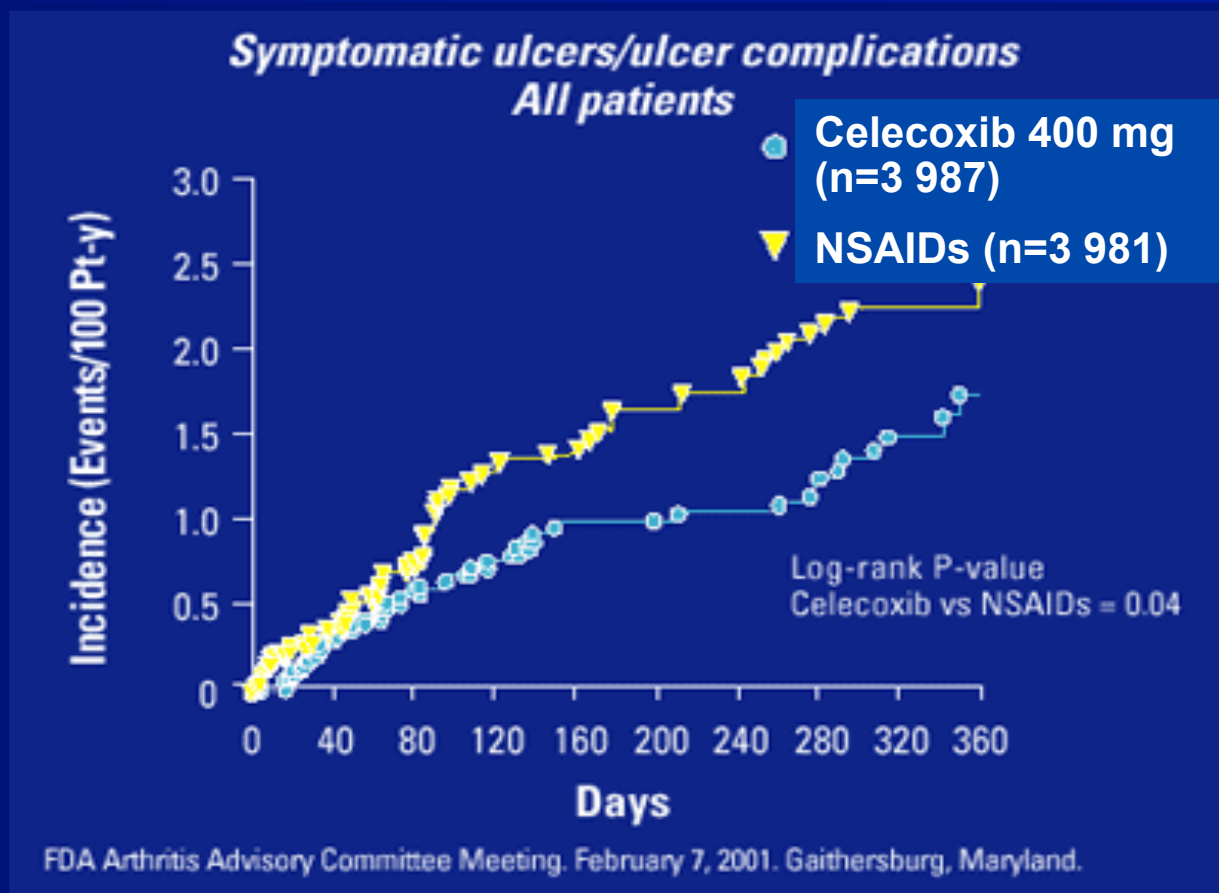
Os efeitos adversos gastrointestinais correlacionam-se com a inibição da COX-1?

Razão de inibição COX-1/COX-2

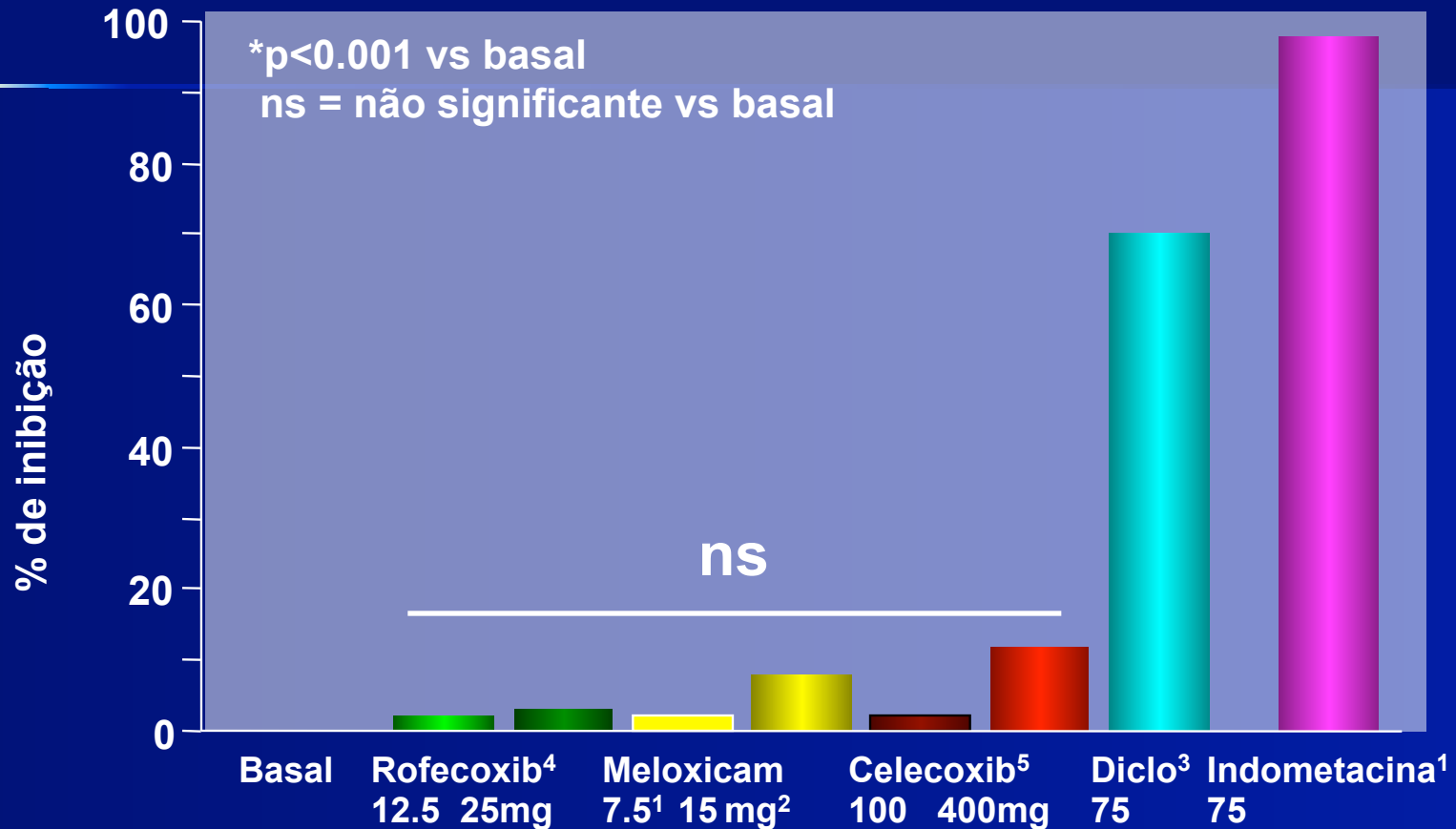


AINEs SELETIVOS PARA COX-2 E TRATO GI

Estudos demonstram que os AINEs seletivos para COX-2 parecem não induzir úlceras do trato GI como os AINEs não-seletivos;



Inibidores COX-2 e Agregação Plaquetária em Humanos



¹Stichtenoth et al. *J Invest Med*; 1997; 45:44-49

²de Meijer et al. *Clin Pharm & Ther* 1999; 66:425-430

³Tyutyulkova et al. *Meth Find Experim Clin Pharmacol* 1984; 6: 21-25

⁴Schwartz et al. *Annals Rheum Dis, EULAR* 1999, 206

⁵Mc Adam et al, *PNAS* 1999; 96: 272-277

Maior porcentagem de venda de inibidores da COX-2

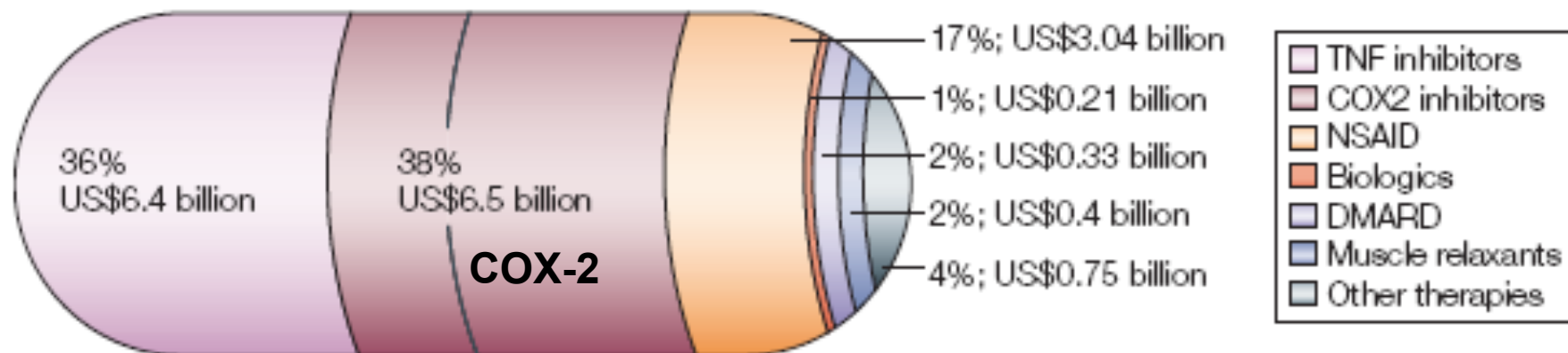


Figure 1 | 2004 Worldwide sales of arthritis drugs by class. DMARD, disease-modifying antirheumatic drug; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; TNF, tumour-necrosis factor.

E o problema esta resolvido!

**COX-2 TAMBÉM PODE SER CONSTITUTIVA?
COX-2 SELETIVOS TAMBÉM APRESENTAM EFEITOS
INDESEJADOS**

PROSTAGLANDINAS SINTETIZADAS A PARTIR DA COX-2: SISTEMA RENAL

Também diminuem fluxo sanguíneo renal e a tx de filtração glomerular

➤ PAPEL BIOLÓGICO

BRATER 1999: Prostaglandinas sintetizadas a partir da COX-2 também estão envolvidas na manutenção da dinâmica sanguínea renal.

COX-2 seletivos- Também diminuem fluxo sanguíneo renal e a tx de filtração glomerular

PROSTACICLINAS SINTETIZADAS A PARTIR DA COX-2: CÉLS. ENDOTELIAIS VASCULARES

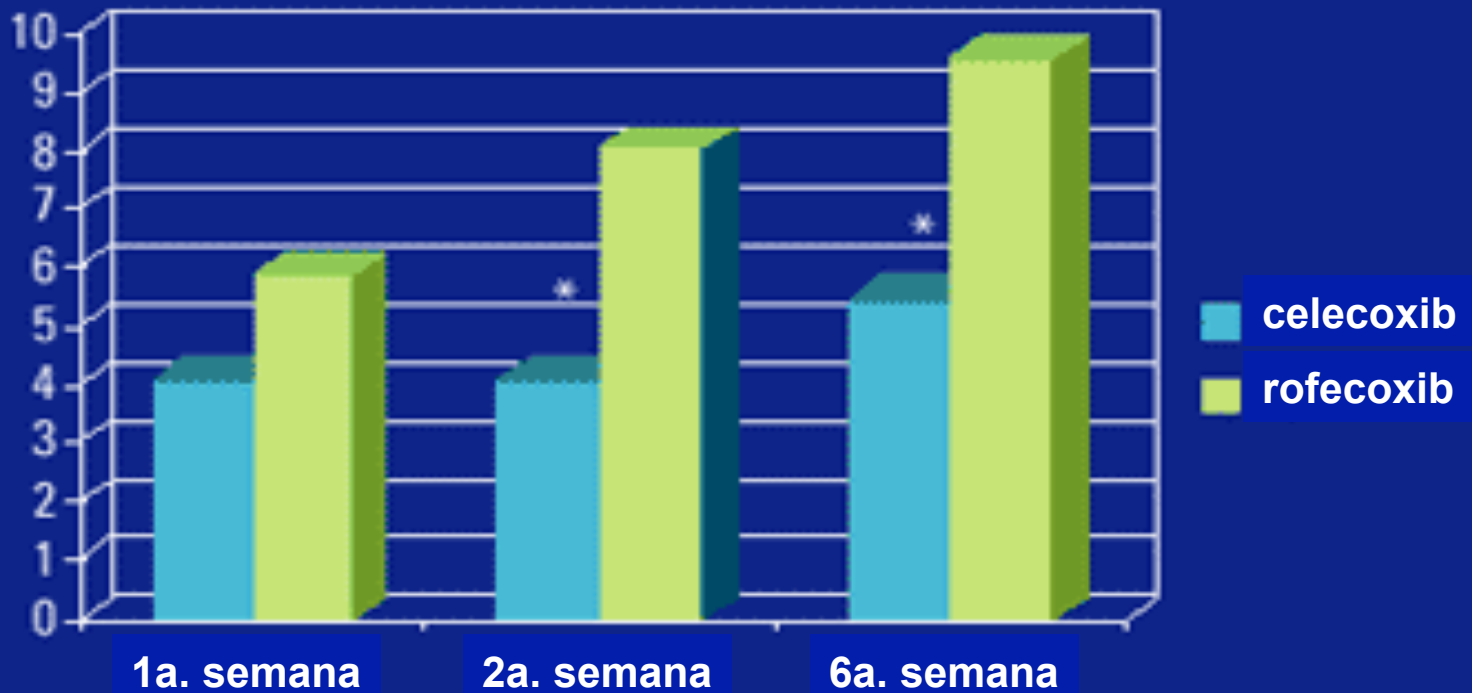
➤ PAPEL BIOLÓGICO

A produção de PGI₂ (vasodilatadora e antitrombótica) endotelial em humanos saudáveis parece depender da COX-2;

PGI₂ previne a ação de agregação plaquetária e causa vasodilatação.

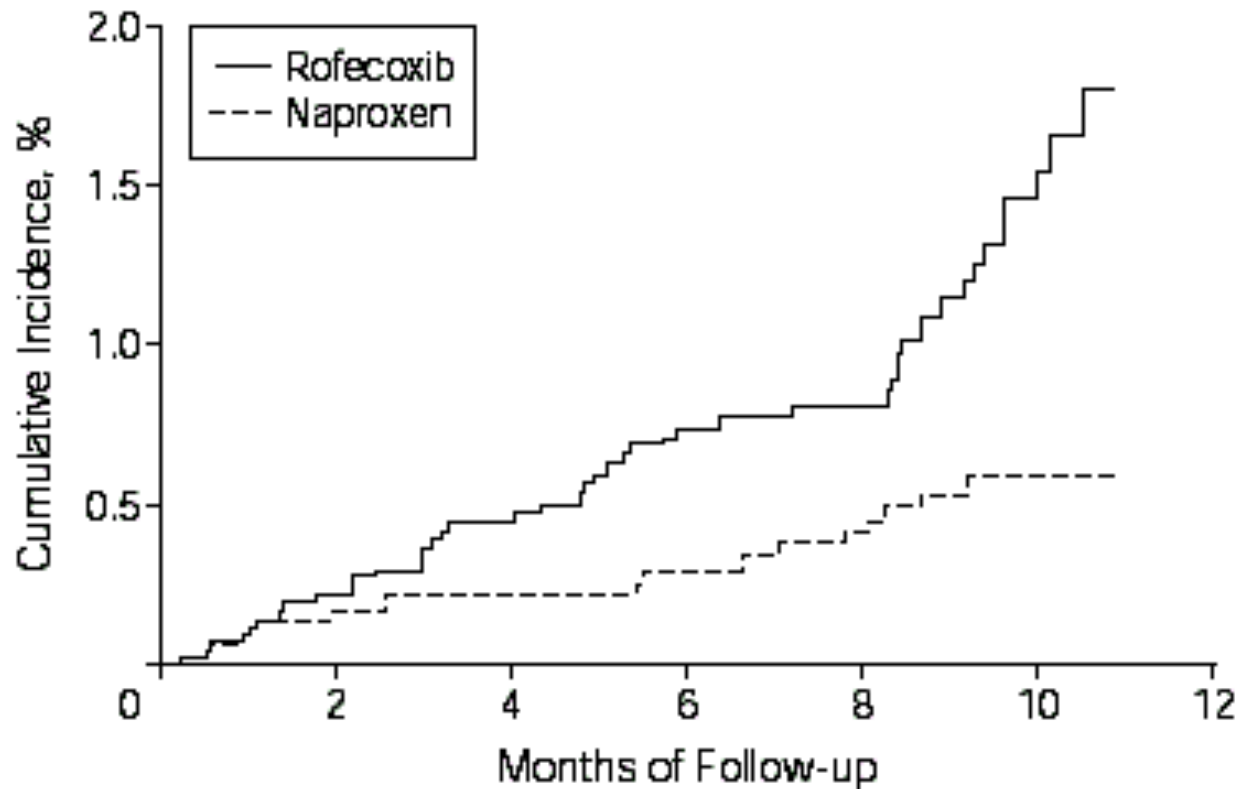
Aumento da Pressão Sanguínea induzida por Inibidores Seletivos da COX-2

% Pacientes com aumento clinicamente importante



Pacientes acima de 65 anos, com osteoartrite
medicação anti-hipertensivos

ROFECOXIB AUMENTA A INCIDÊNCIA DE PROBLEMAS CARDIOVASCULARES



No. at Risk

Rofecoxib	4047	3643	3405	3177	2806	1067	531
Naproxen	4029	3647	3395	3172	2798	1073	514

VIGOR TEST: Bombardier et al., *N Engl J Med*, 343: 2000;
revisado por Mukherjee et al., *JAMA*, 286: 2001.

COX-2 seletivos: retirada do mercado

Setembro de 2004:

- A Merck remove voluntariamente o rofecoxibe do mercado mundial, após os resultados de um ensaio clínico duplo-cego, utilizando placebo como controle;

COX-2 seletivos: retirada do mercado

- 2005- Valdecoxib (Bextra)
- 2008 - Lumiracoxib (Prexige)/ 100 e 400mg
- Etoricoxib (Arcoxia)/ 120mg

- Parecoxib (Bextra)- pró-droga- uso hospitalar
- Etoricoxib (Arcoxia-60 e 90 mg)- alterações na bula
- Celecoxib (Celebra) 100 e 200mg- alterações na bula (restrição qto ao tempo de tratamento, gravidez e lactação)
- Venda sob prescrição médica com retenção da receita

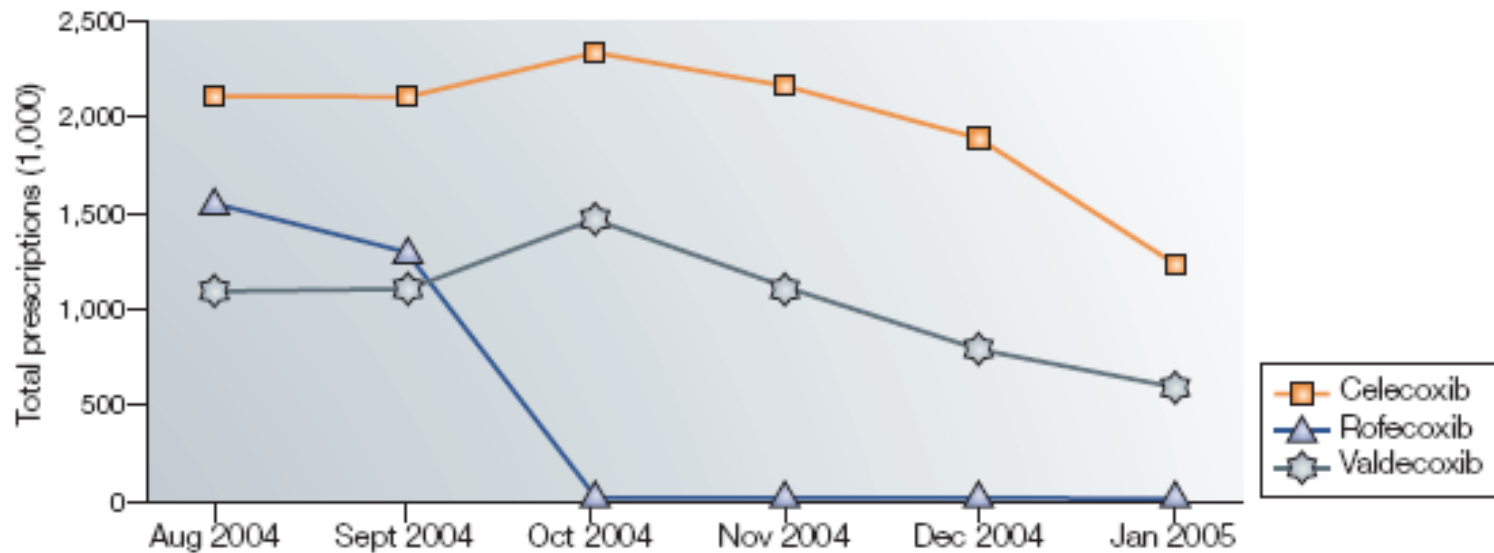
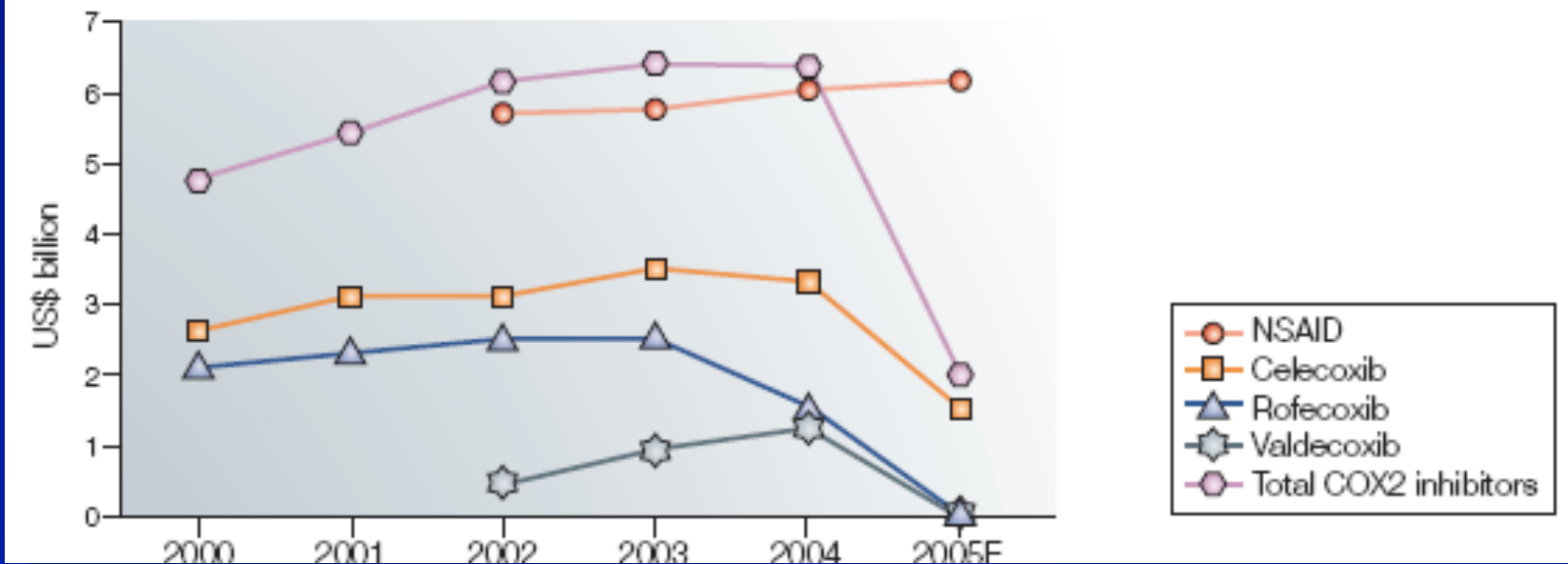
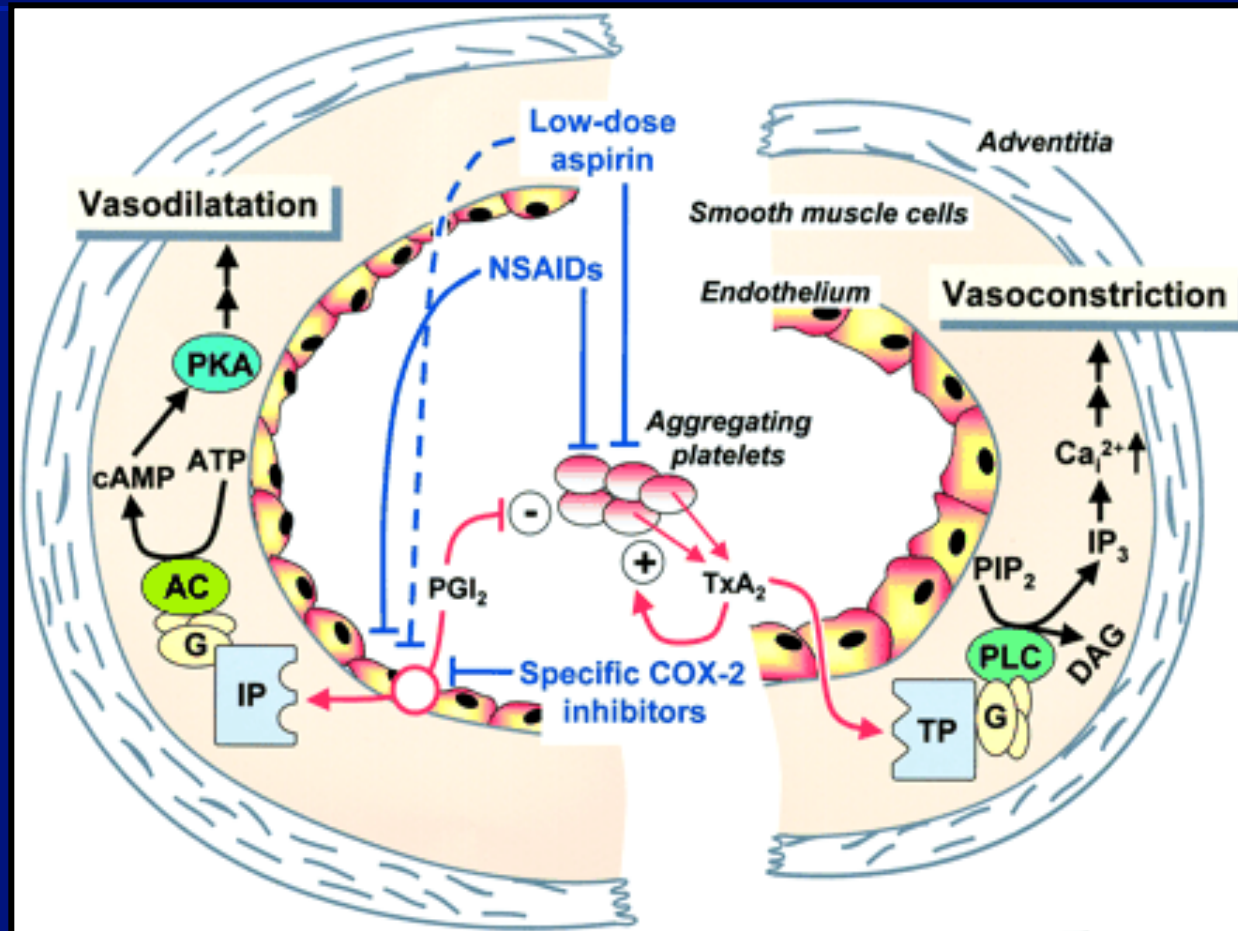


Figure 3 | Prescription volumes of selective COX2 inhibitors from August 2004 to January 2005. Source: IMS Health.

Melnickova, 2005



Inibidores de COX-2 inibem a produção de PGI₂, mas não de TXA₂

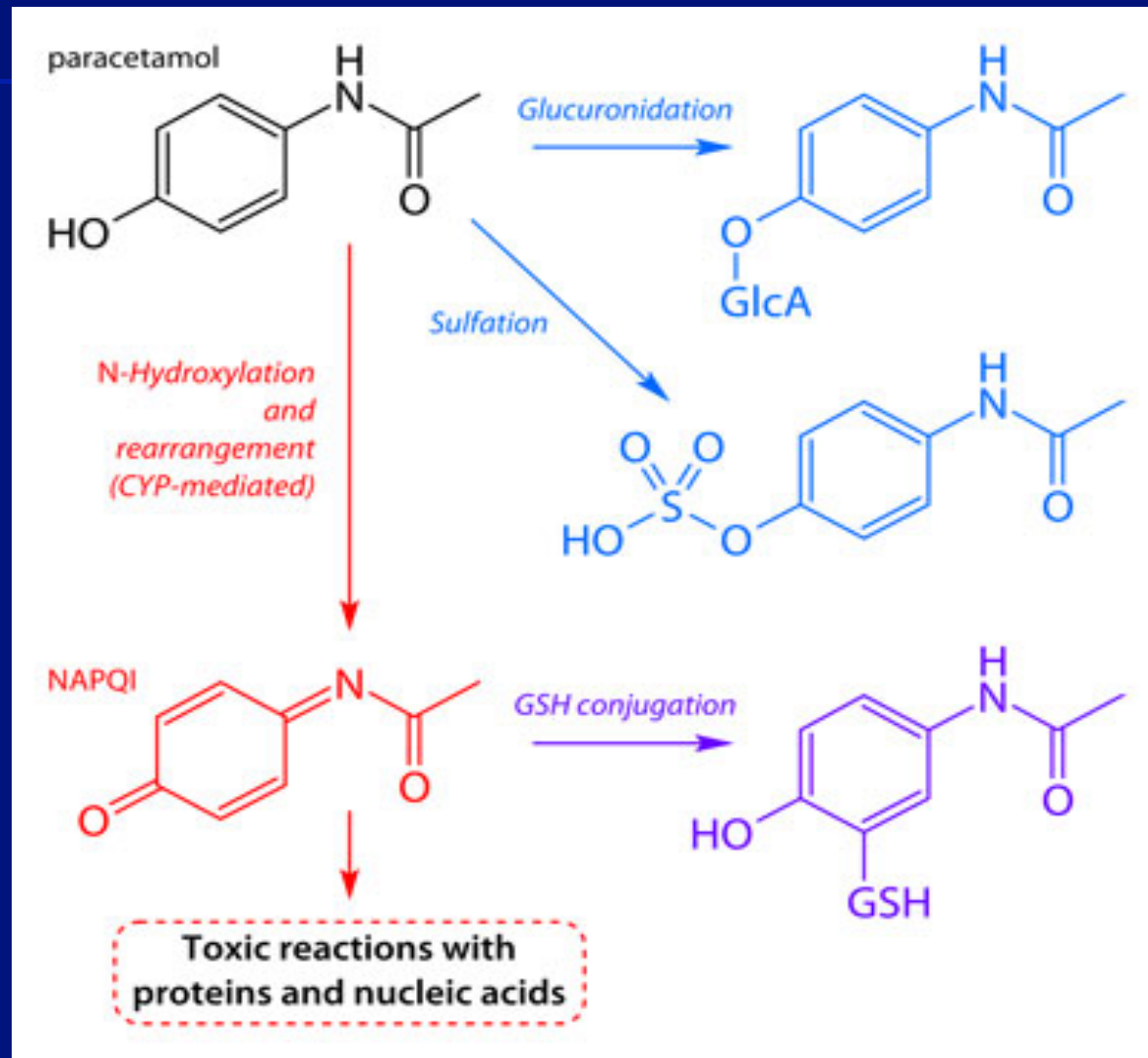


Paracetamol e dipirona

-Antipiréticos e analgésicos? mas não apresentam efeito
Antiinflamatório

Como agem????

Toxicidade hepática do paracetamol



Dipirona

-Reações anafiláticas (urticária, prurido)

-angiodema

- agranulocitose