

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,

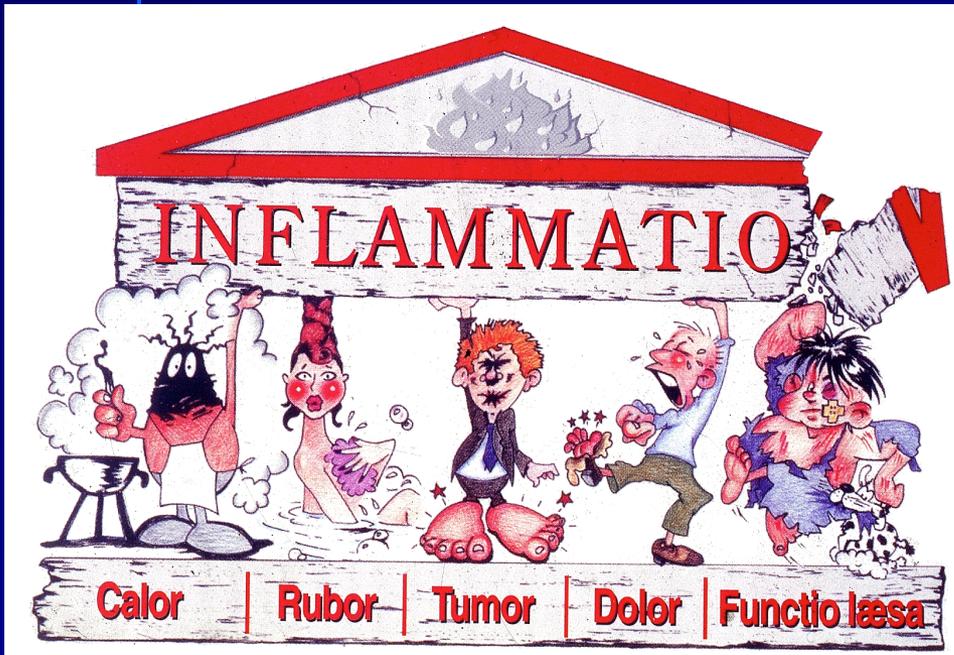
Trauma: cirurgia

Biológica: bactérias, fungos, virus

Química: reações alérgicas a drogas

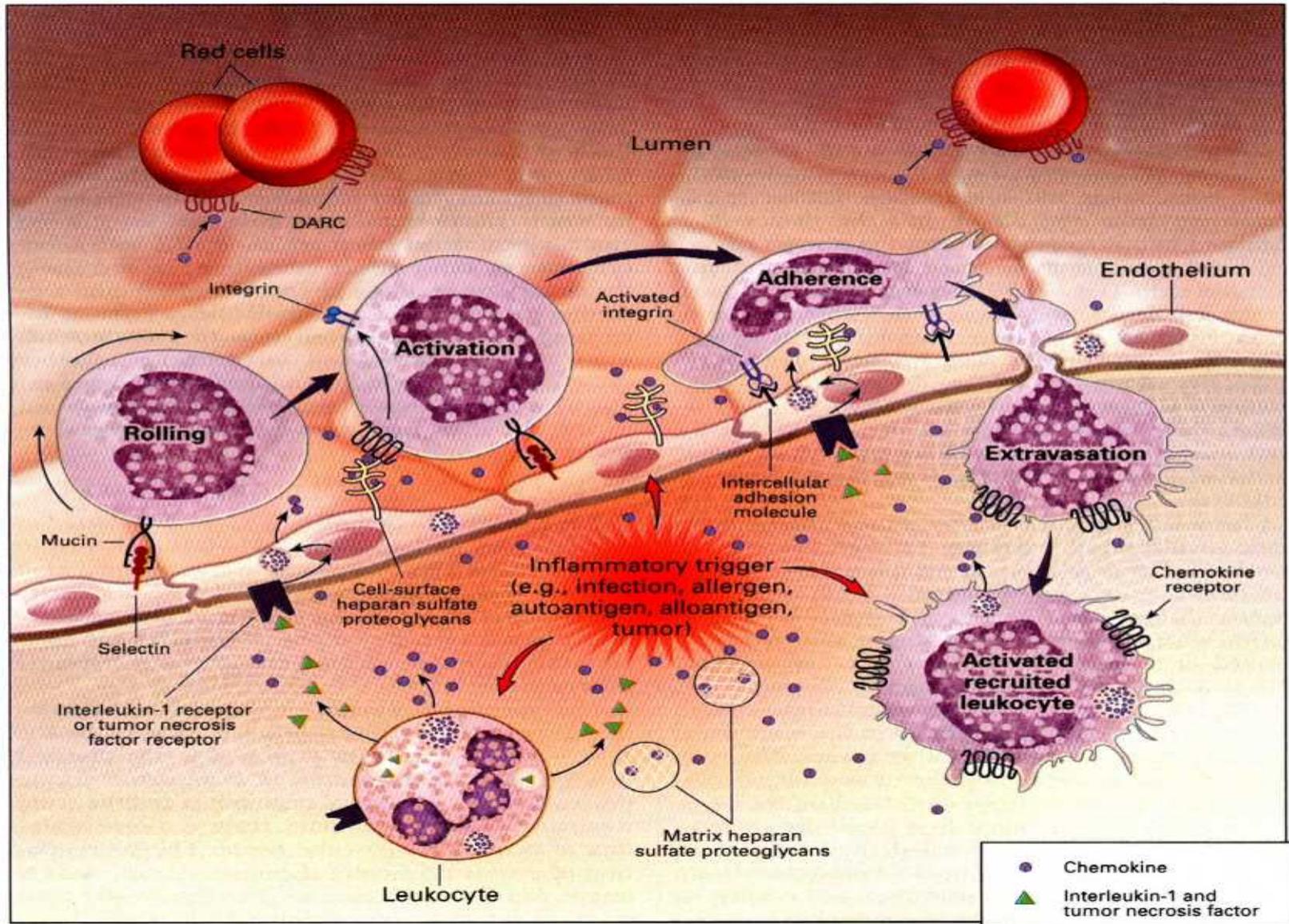
Física: Raios UV

Sinais Cardinais da Inflamação



Calor, Rubor, Tumor, Dor e Perda da função

Inflamação: visão

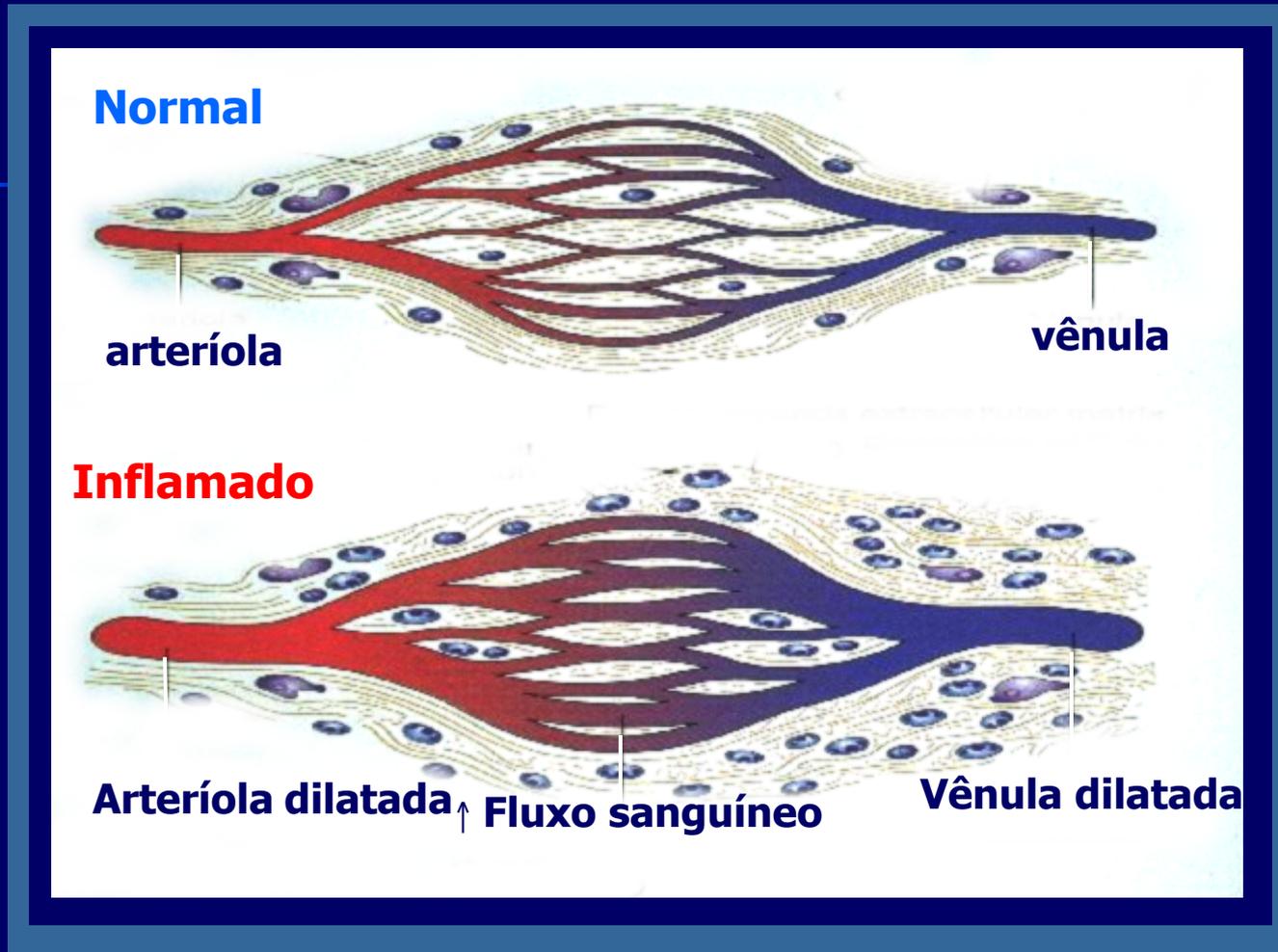


A lesão tecidual causada por agentes infecciosos, trauma induz uma complexa seqüência de eventos coletivamente conhecida como resposta inflamatória em nível histopatológico;

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**

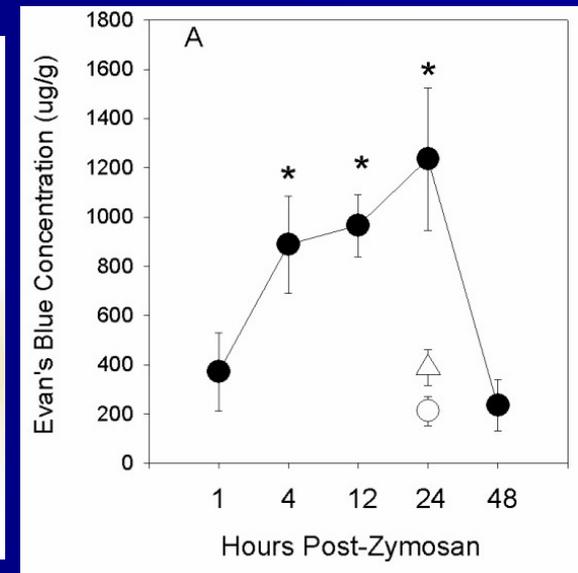
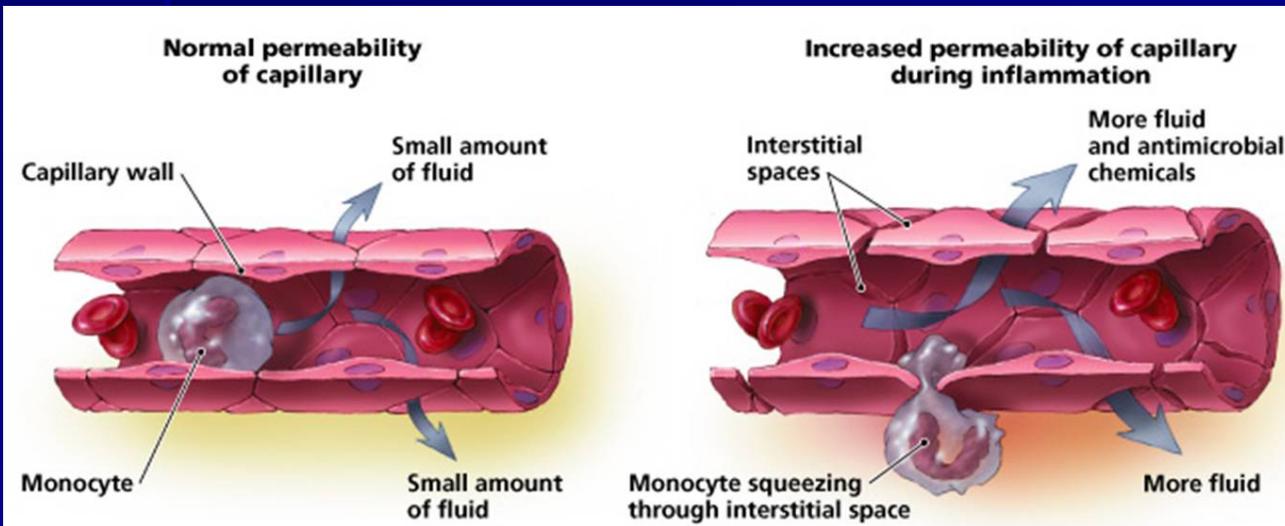
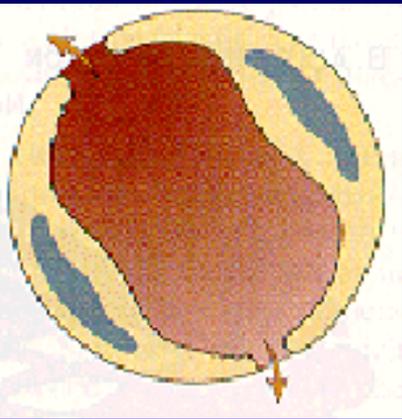
ARTERIOLODILATAÇÃO: eritema



Aumento do fluxo sanguíneo local
Marginalização de leucócitos

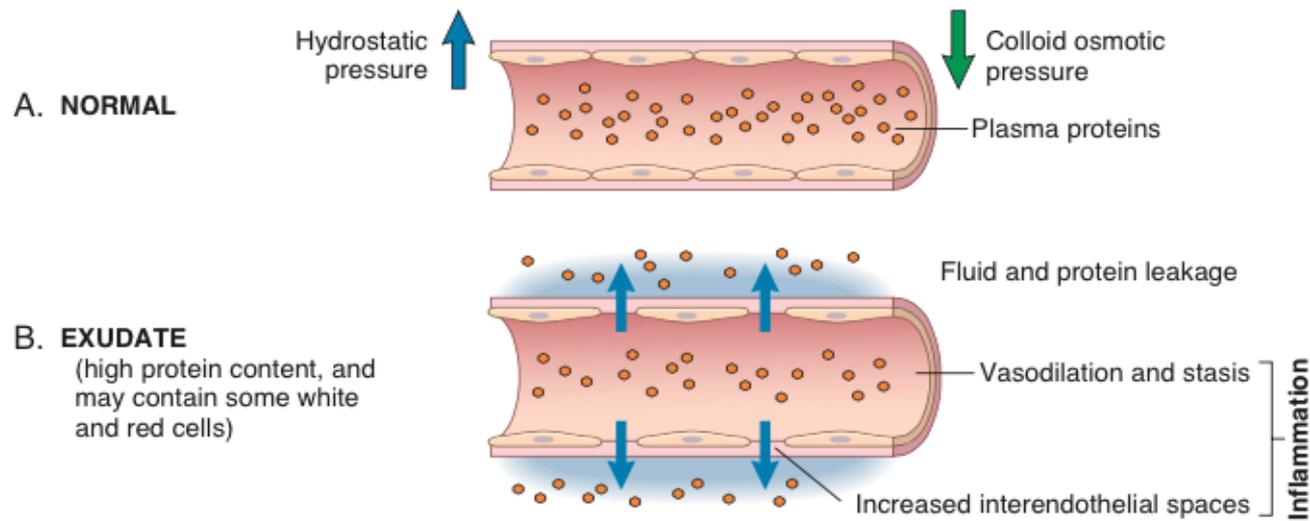
Aumento de permeabilidade vascular: edema

Retração das junções endoteliais: **Venular**

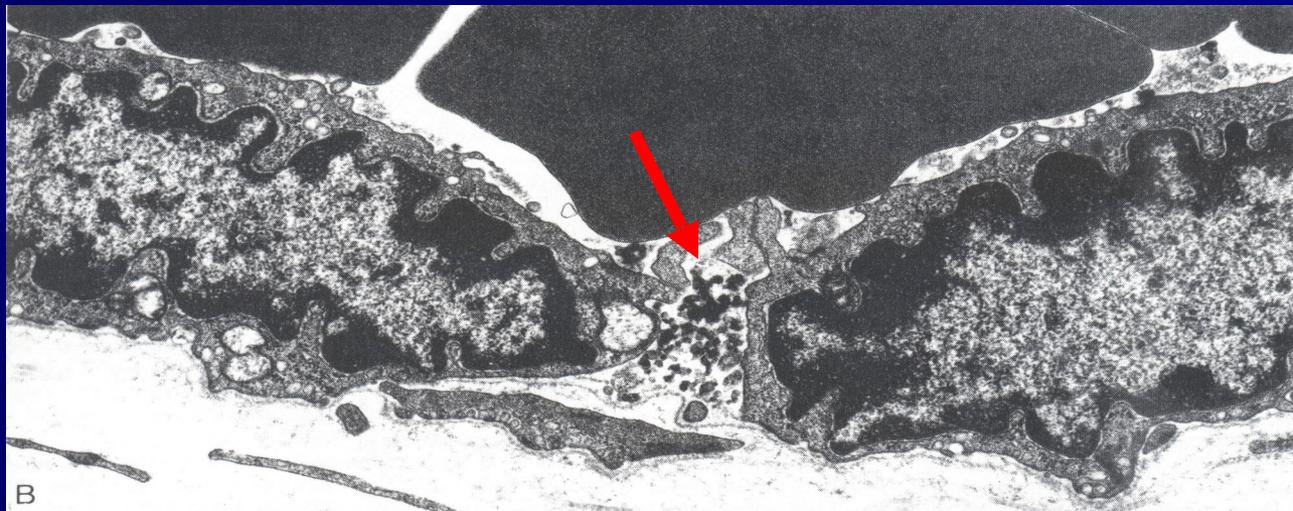
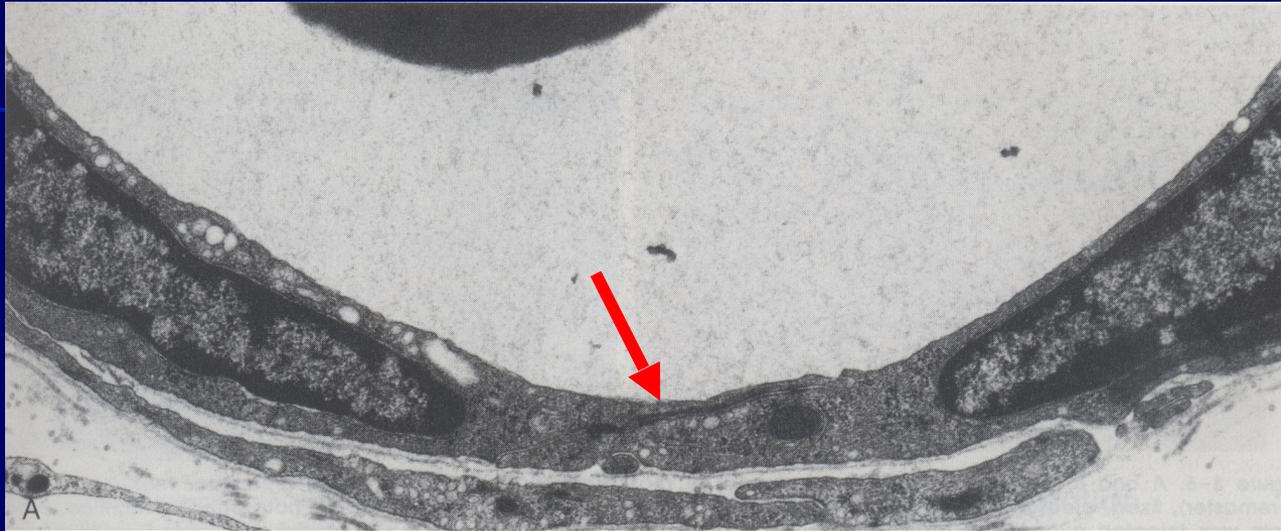


Saida de proteínas para espaço extravascular, e consequente saída de líquido e células

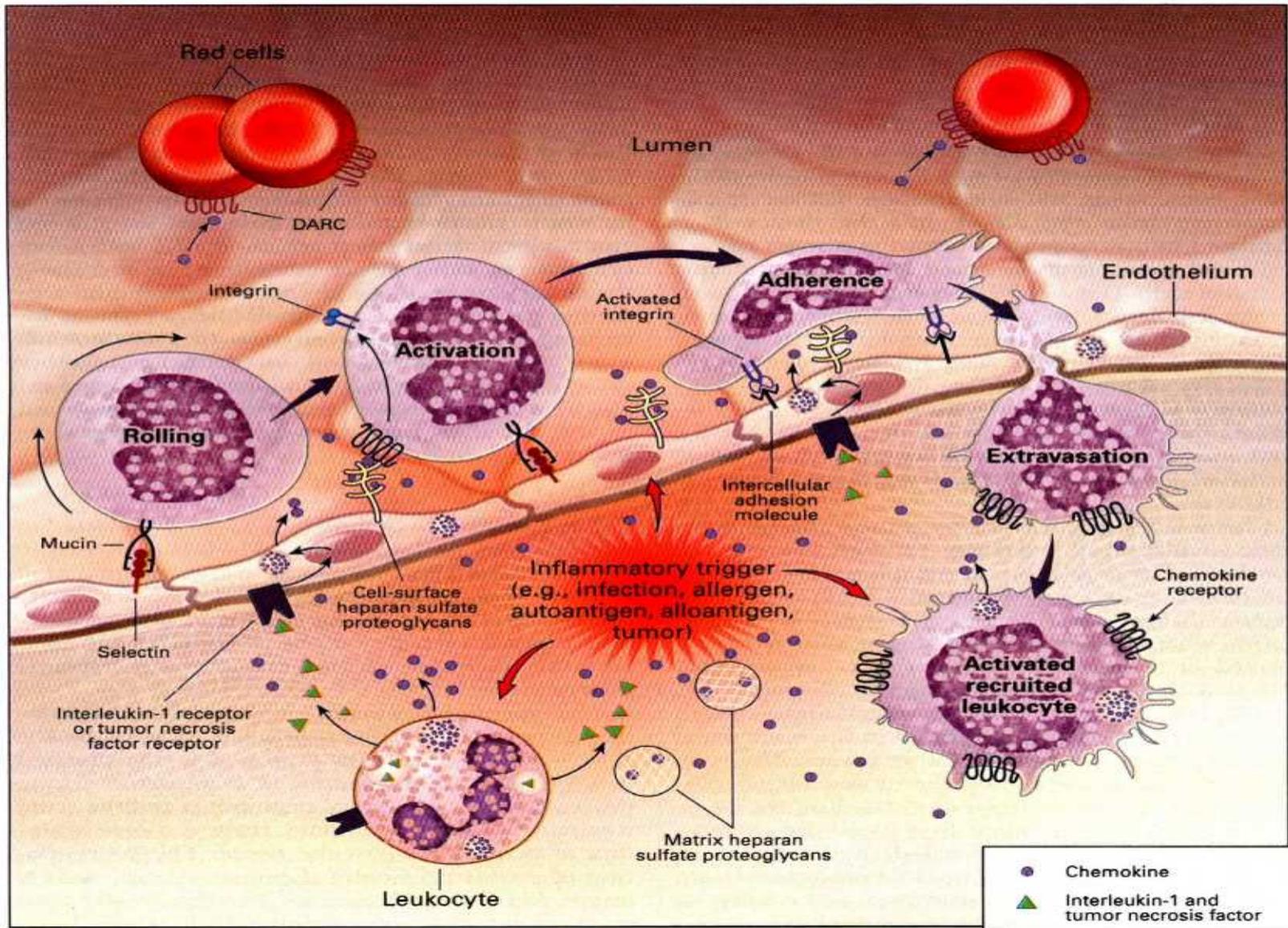
Aumento de permeabilidade vascular: edema



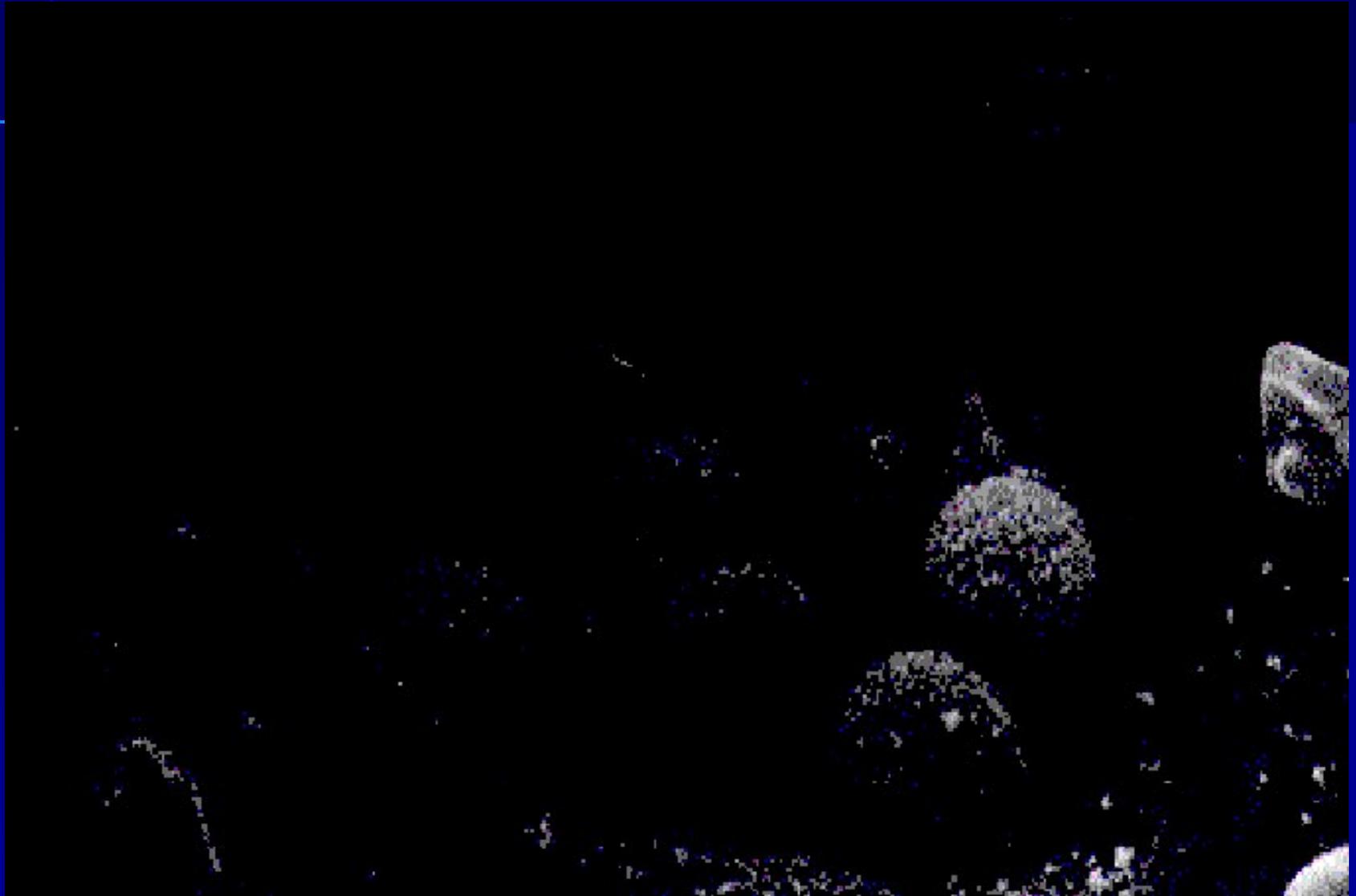
Permeabilidade capilar



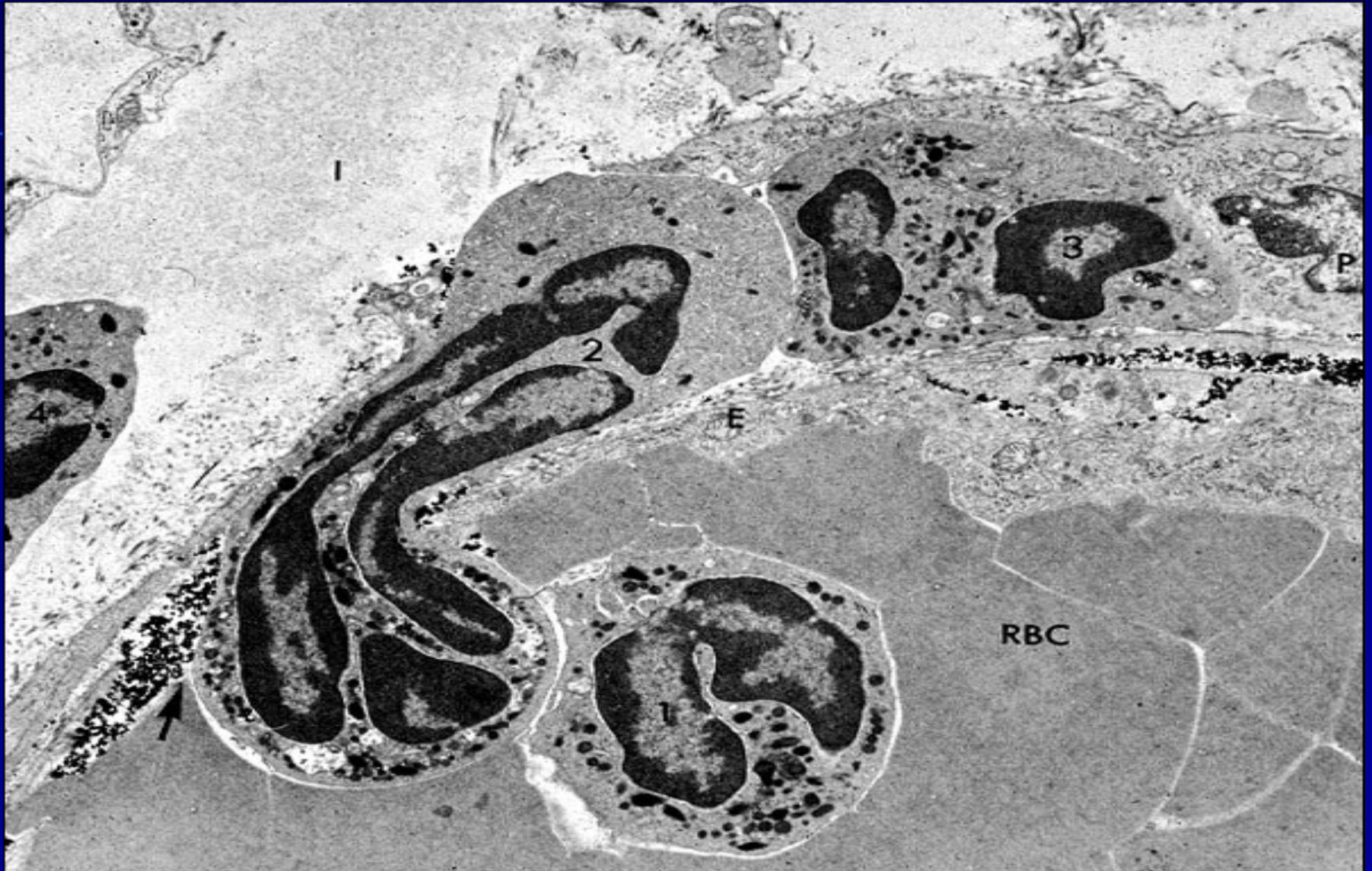
Migração de leucócitos



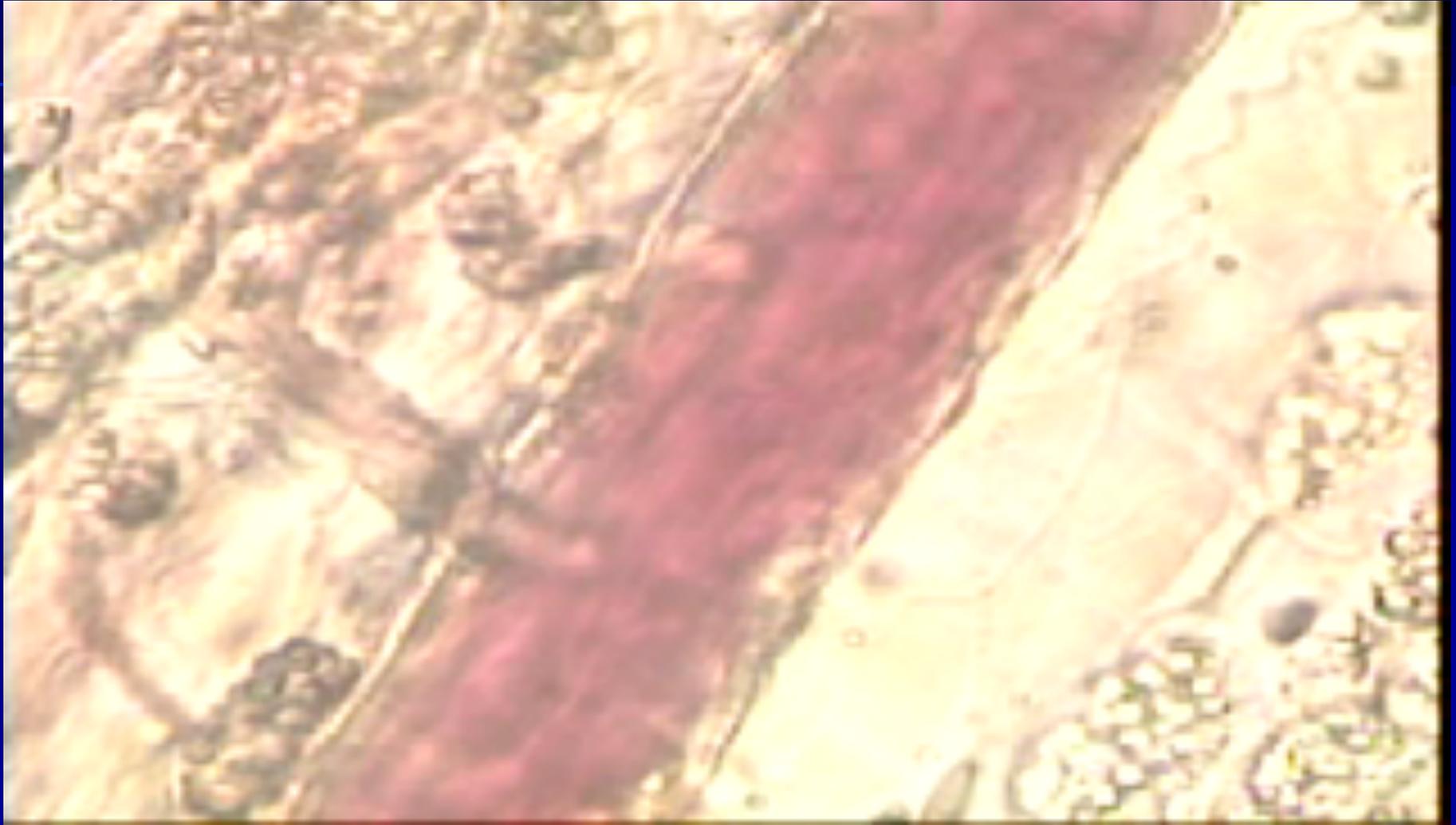
Marginalização, Rolamento e adesão ao endotélio



Transmigração celular



Microscopia Intravital

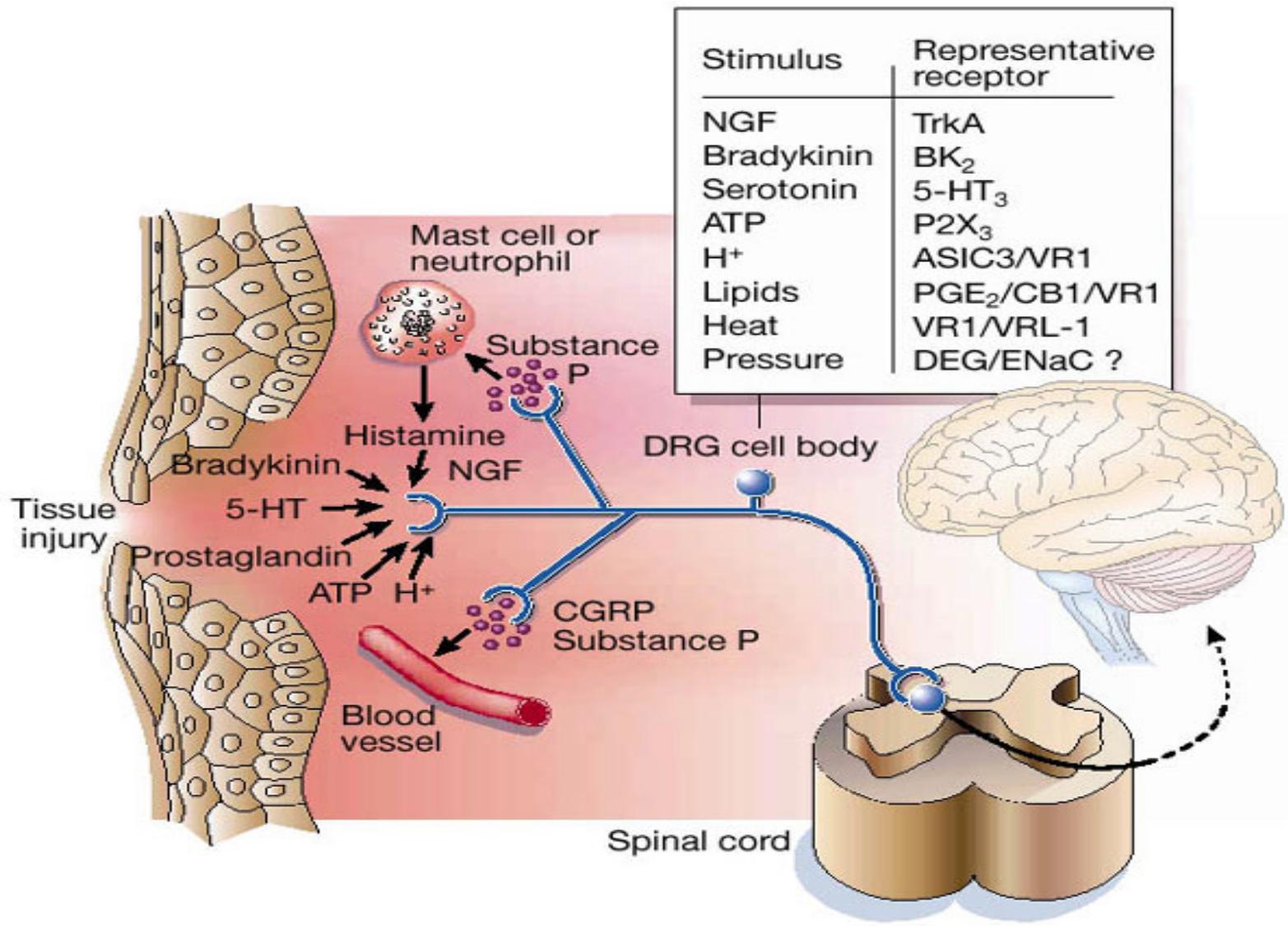


Microscopia Intravital



HIPERALGESIA INFLAMATÓRIA

SENSIBILIZAÇÃO DOS NOCICEPTORES



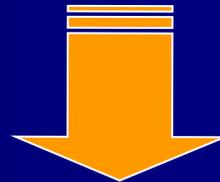
**Agentes
infecciosos**

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

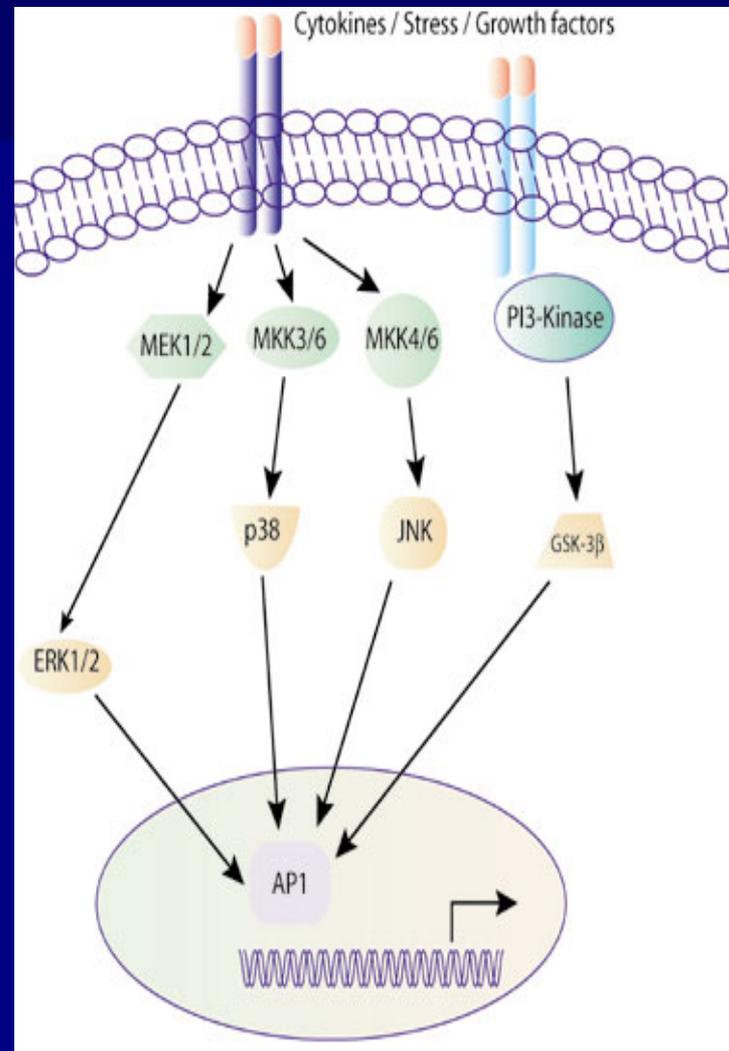
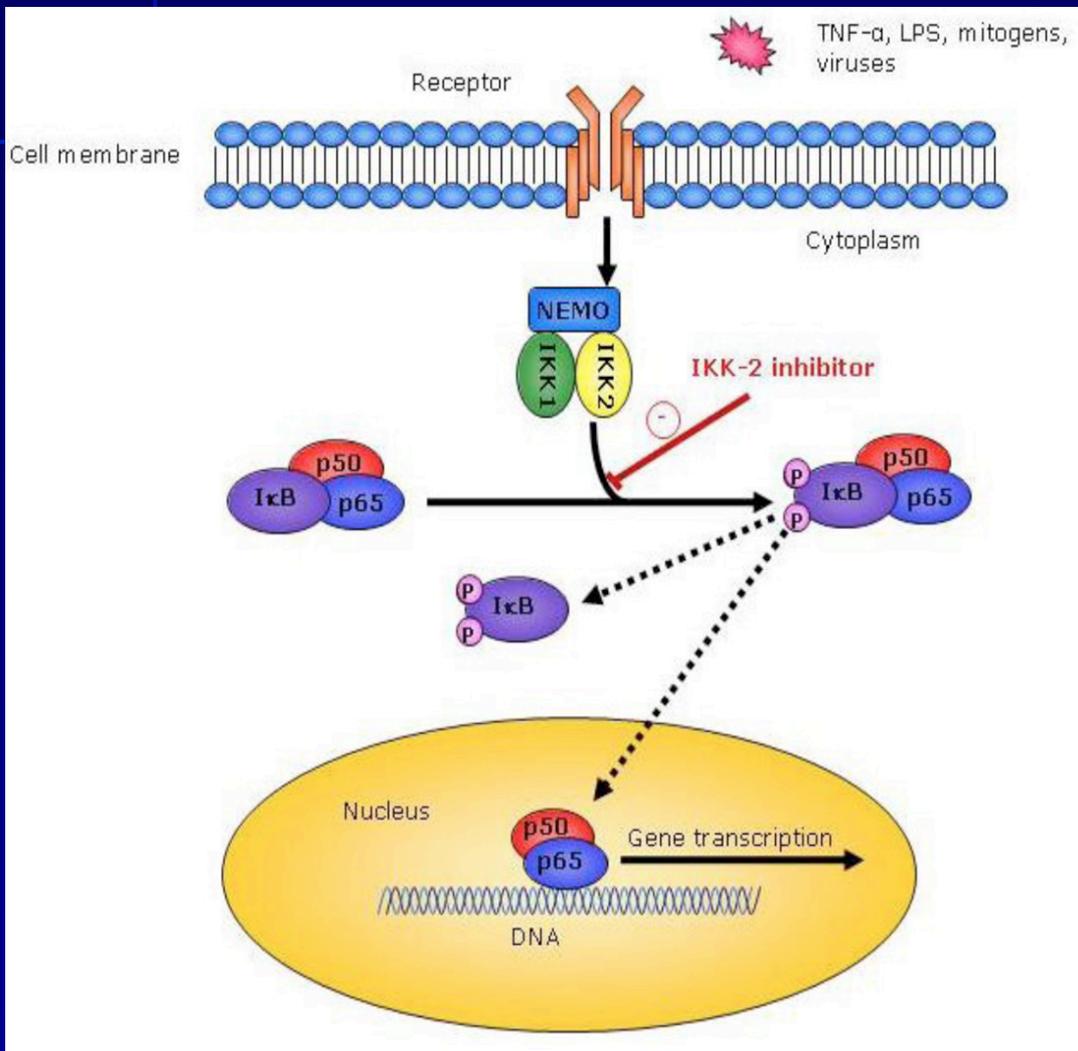
DOR

Prostaglandinas
Bradicinina
Citocinas

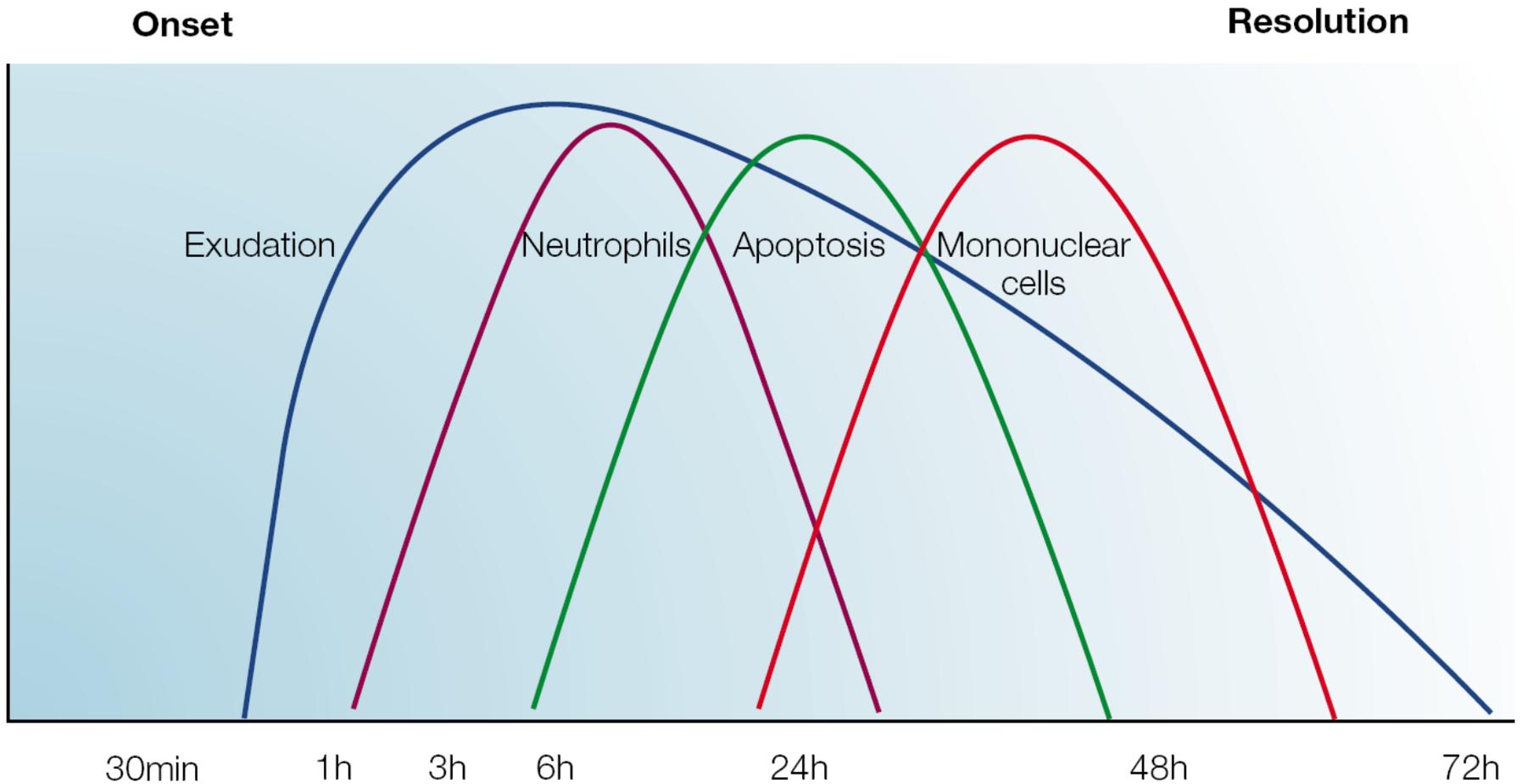
DANO TECIDUAL

Enzimas lisossomais de
neutrófilo e macrófago
Metabólitos do oxigênio
Óxido Nítrico

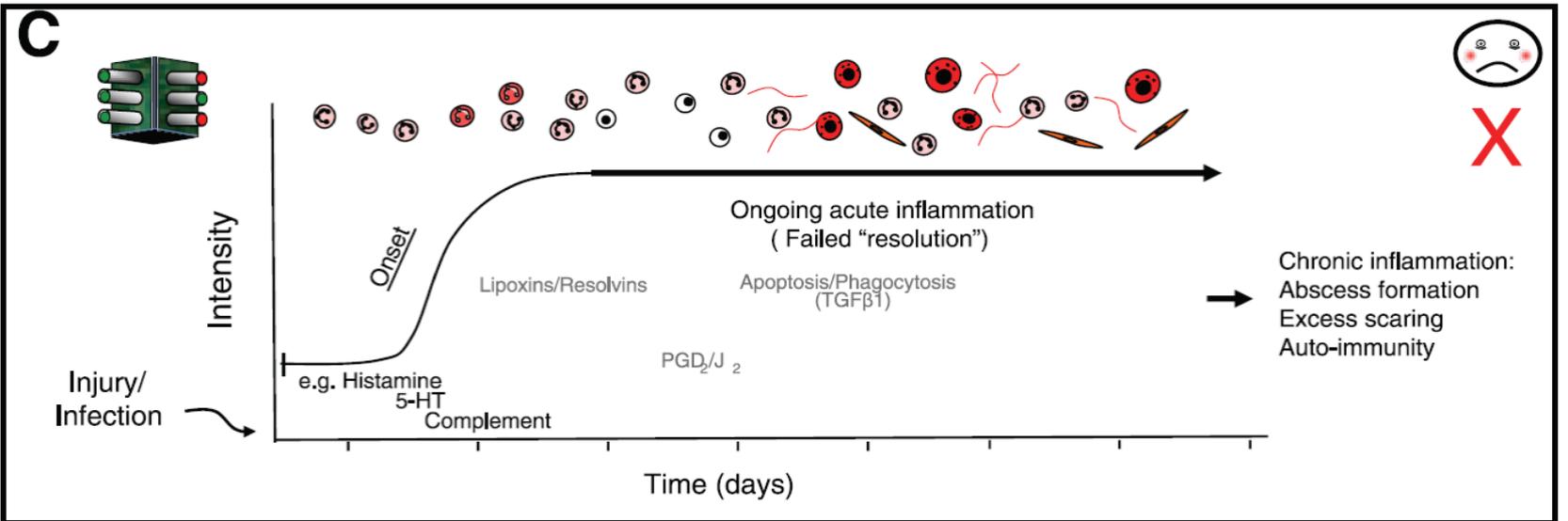
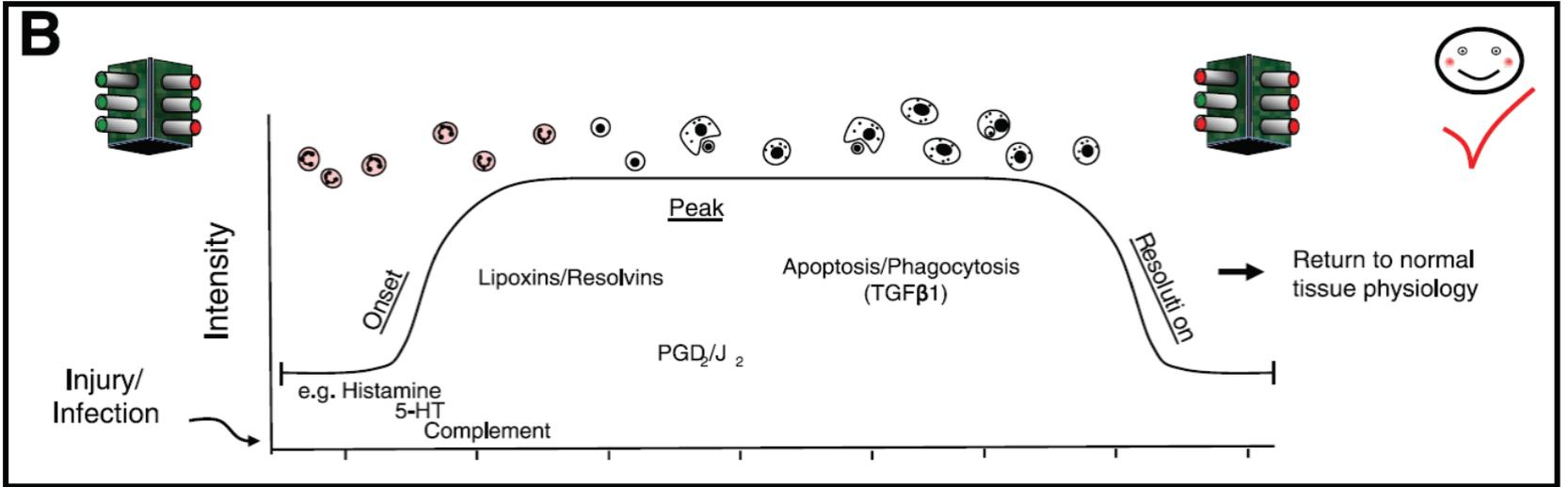
Fatores de transcrição inflamatórios



Principais eventos inflamatórios

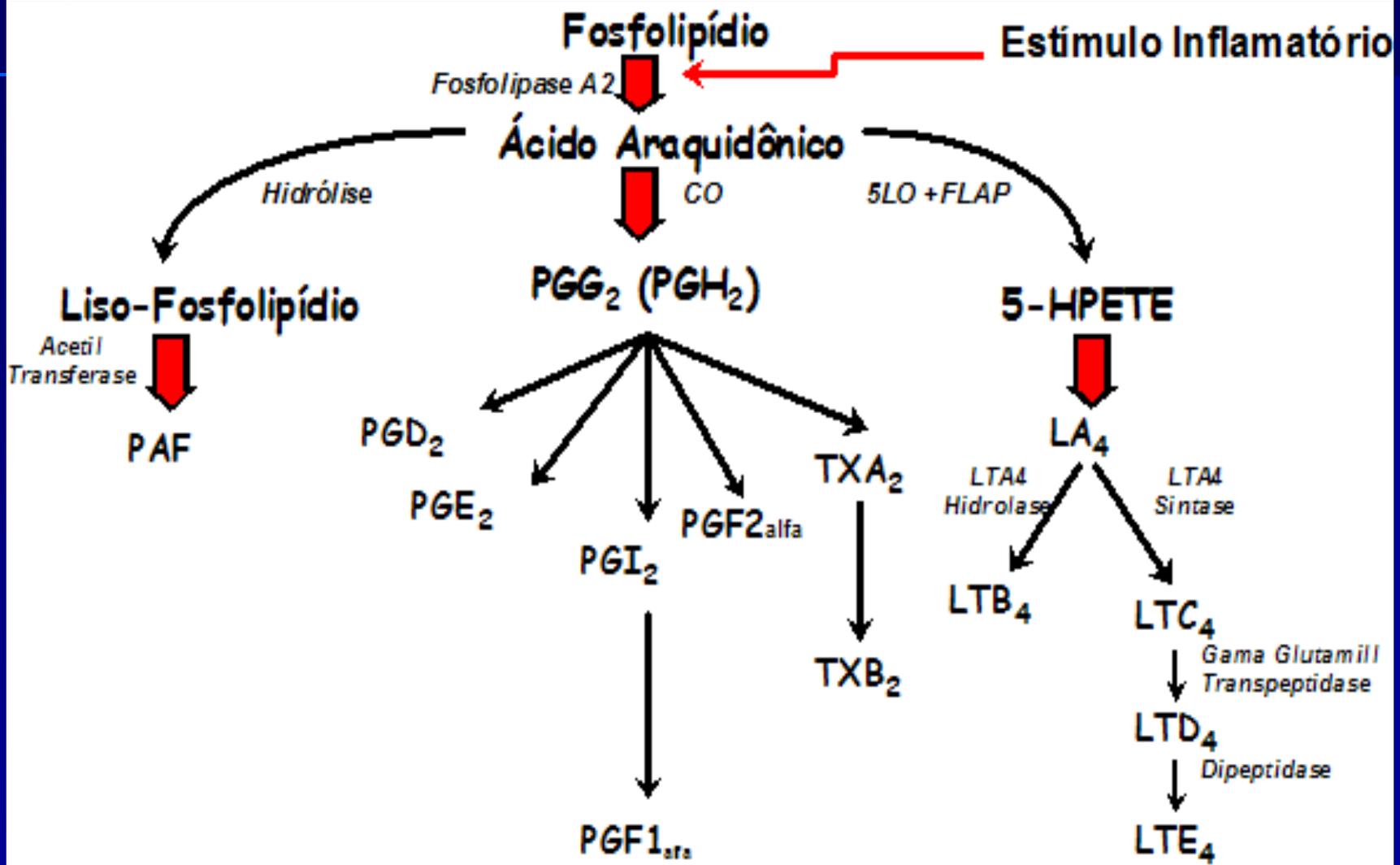


Resolução da Inflamação

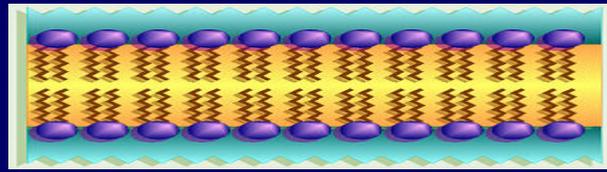


PROSTAGLANDINA E O PROCESSO INFLAMATÓRIO

Síntese de Eicosanóides



Síntese de prostaglandinas



Estímulos Fisiológicos
e/ou Inflamatórios

Fosfolipase A₂

Ác. Araquidônico

Ciclooxigenase

Endoperóxidos cíclicos

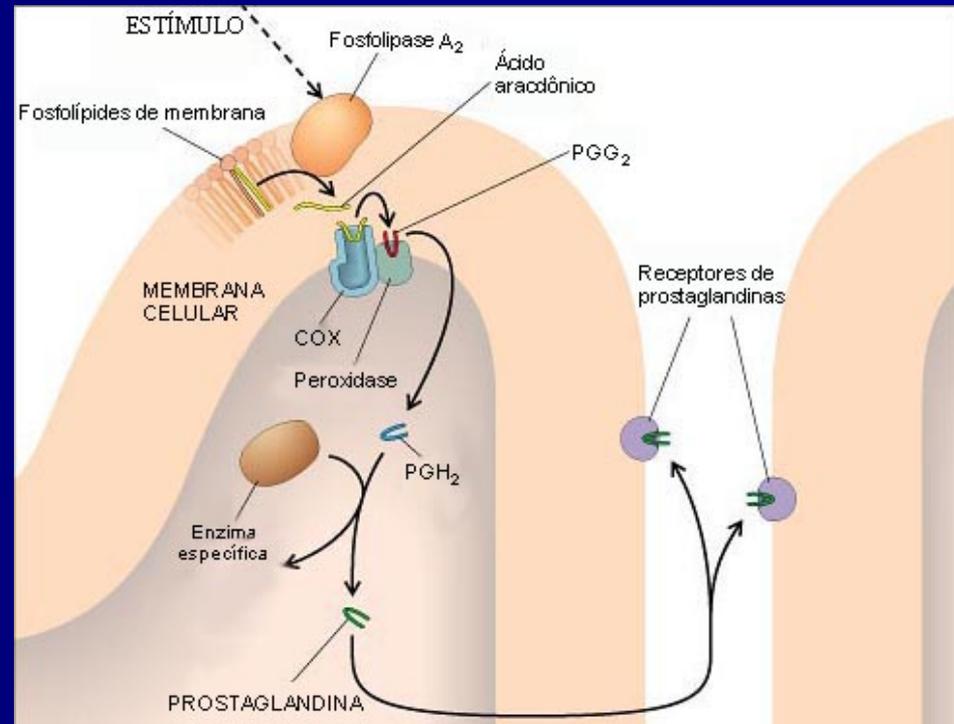
PGI₂

TXA₂

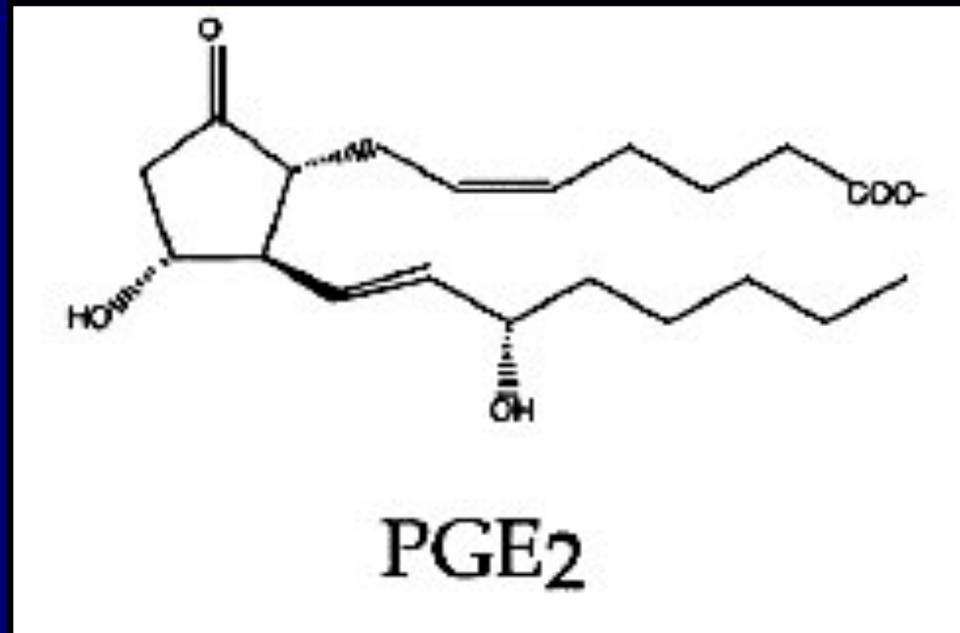
PGF_{2α}

PGE₂

PGD₂



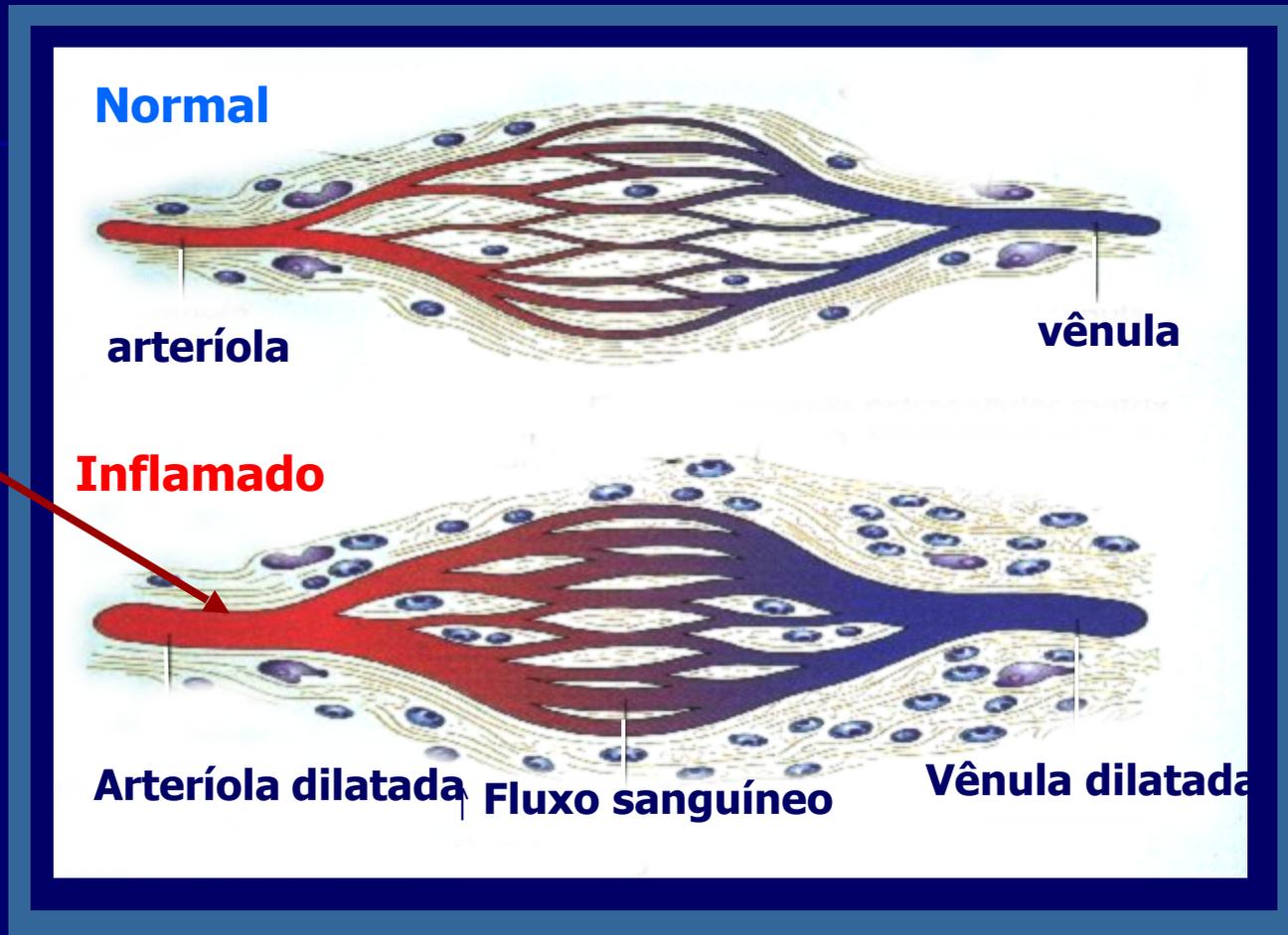
Prostaglandina E₂



*

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

Edema e Eritema

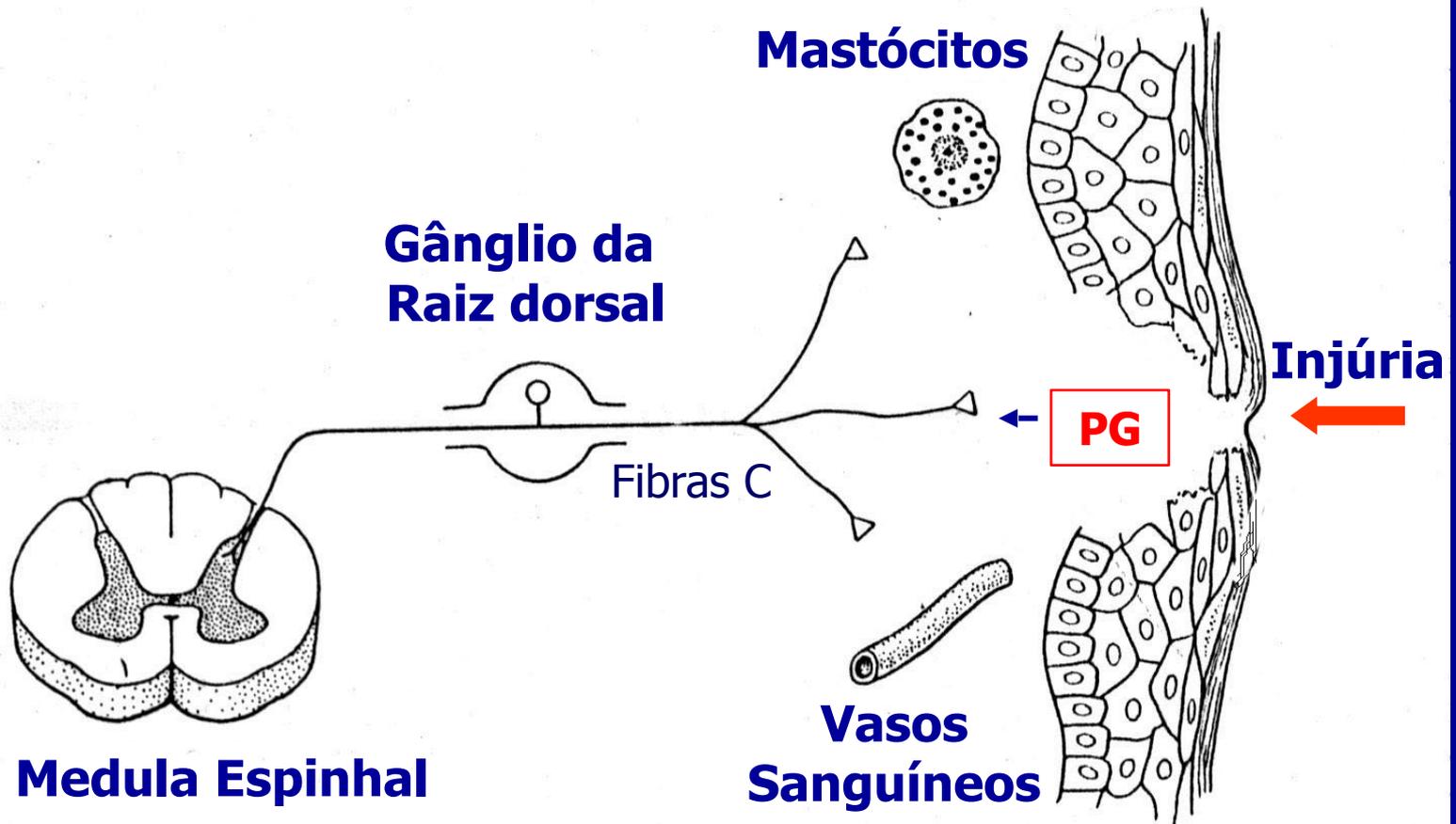


PGE₂

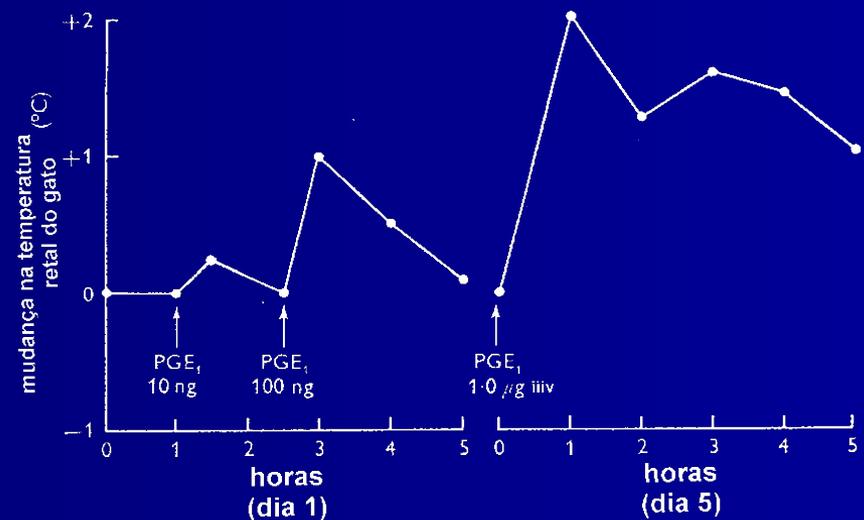
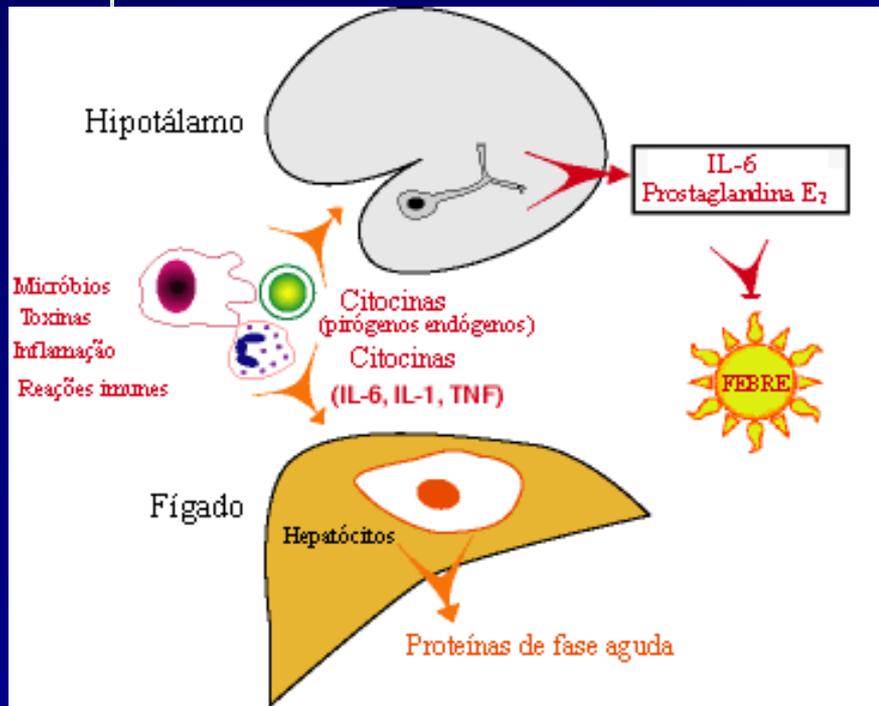
Vasodilatação

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.

HISTÓRICO

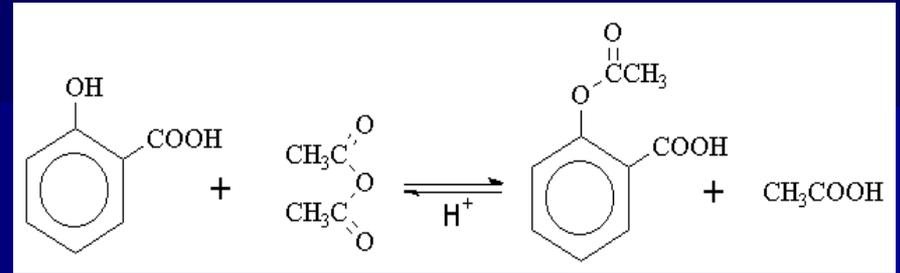


Hoffman

1897 -

Hoffman:

Preparou o ácido acetilsalicílico.



Dreser

1899 - Heinrich Dreser:

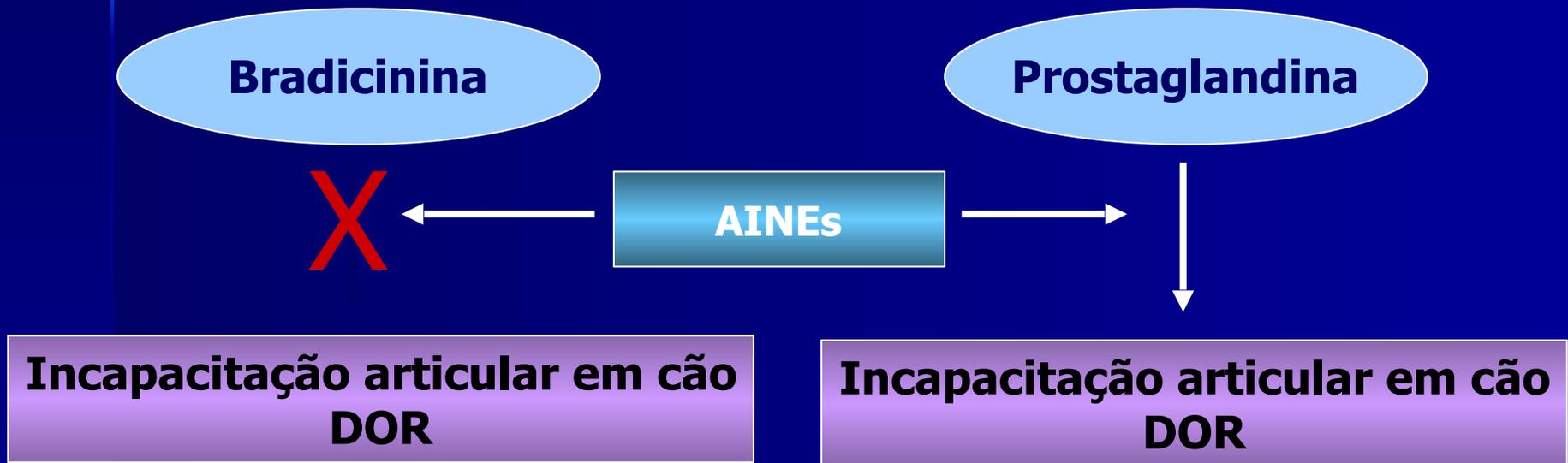
Introdução da aspirina no mercado como uma novo fármaco (Bayer).

ASPIRINA

(A = Acetil; SPIR = Spiraea)

Mecanismo de ação dos NSAIS

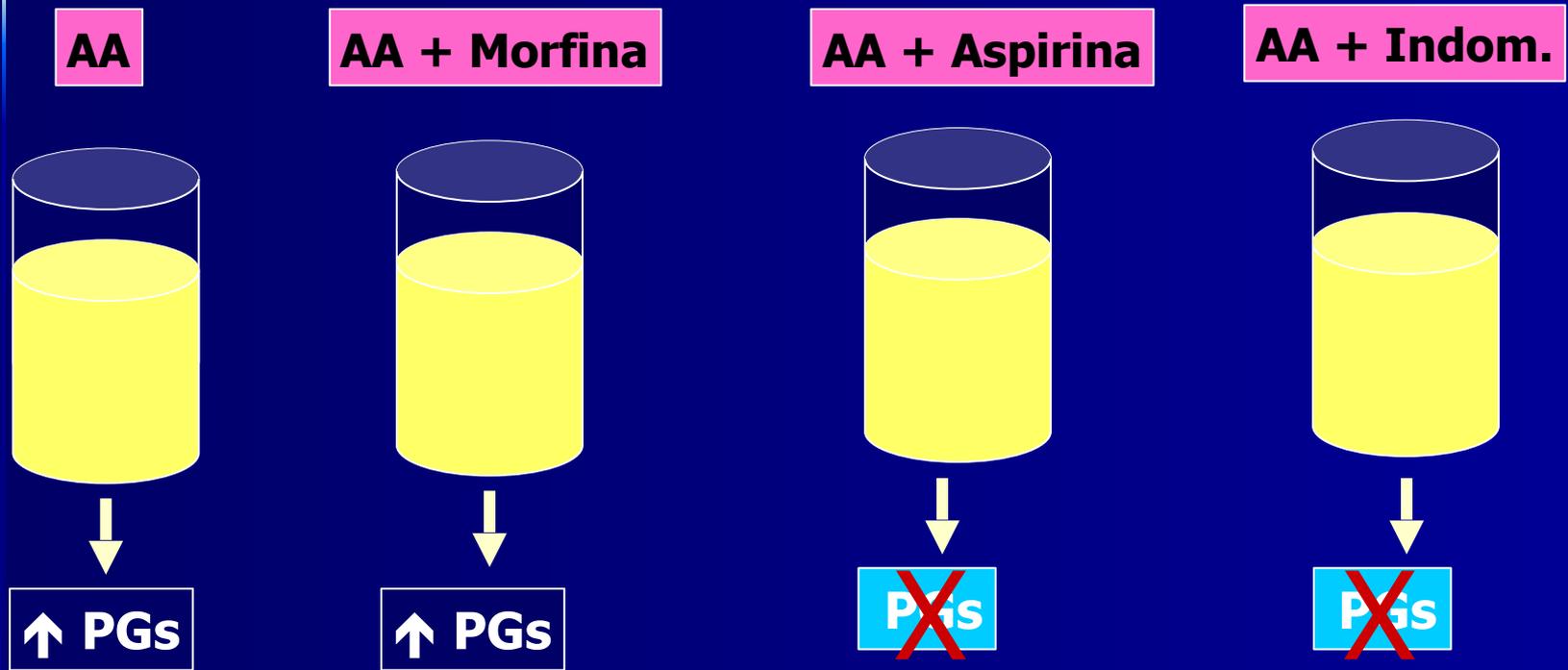
- GUZMAN, 1962/1964 – utilizando modelo de incapacitação articular em cães.



- AINEs reduzem efeitos álgicos de bradicinina mas não de prostaglandina.

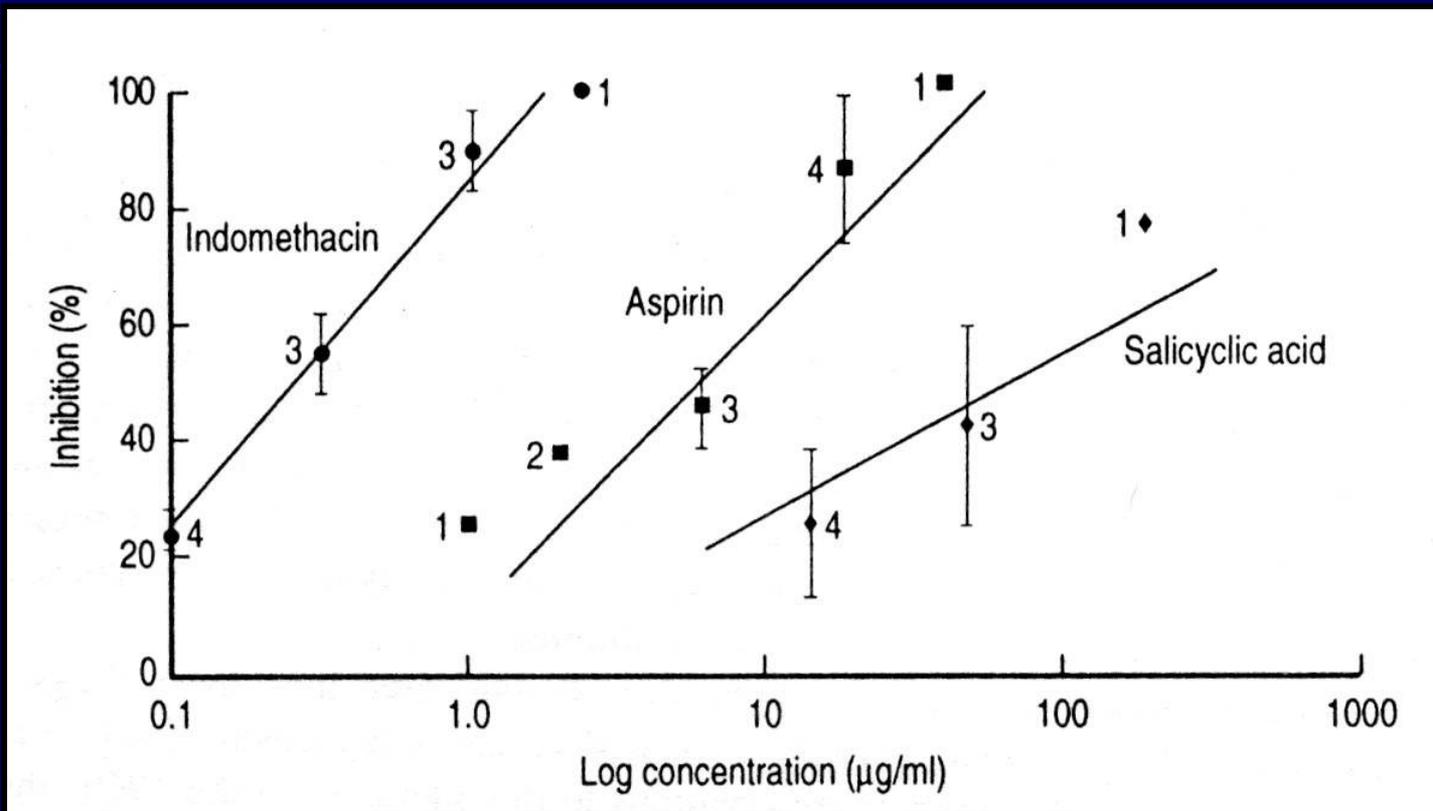
Descoberta do mecanismos de ação dos NSAIS

- 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

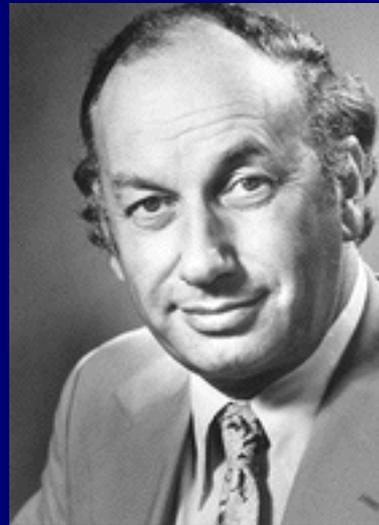


Concentração de $\text{PGF}_{2\alpha}$
Contração do cólon de ratos

VANE, JR. Nat New Biol (1971) 231:232-235

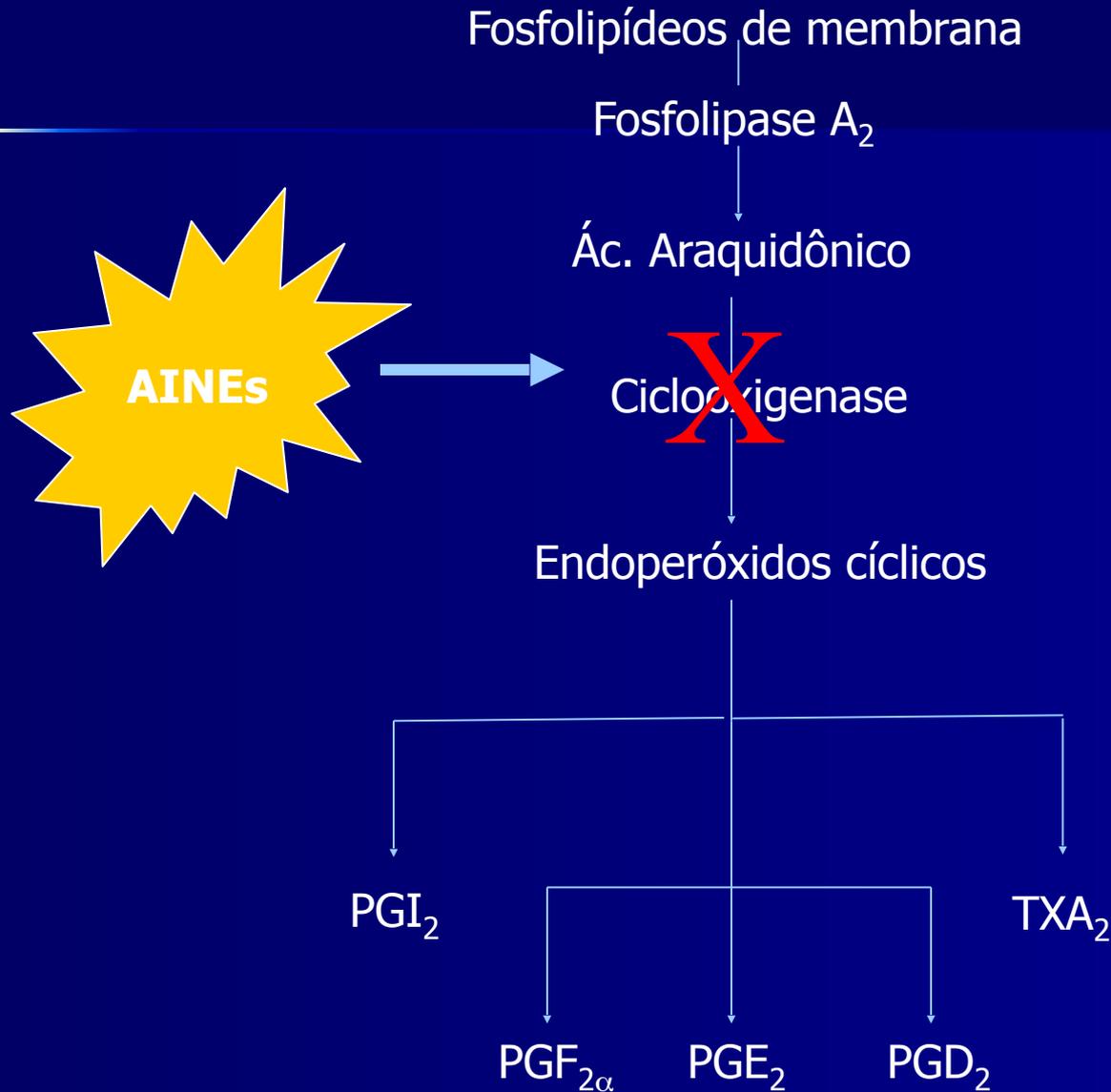
Prêmio Nobel em Fisiologia ou Medicina de 1982

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



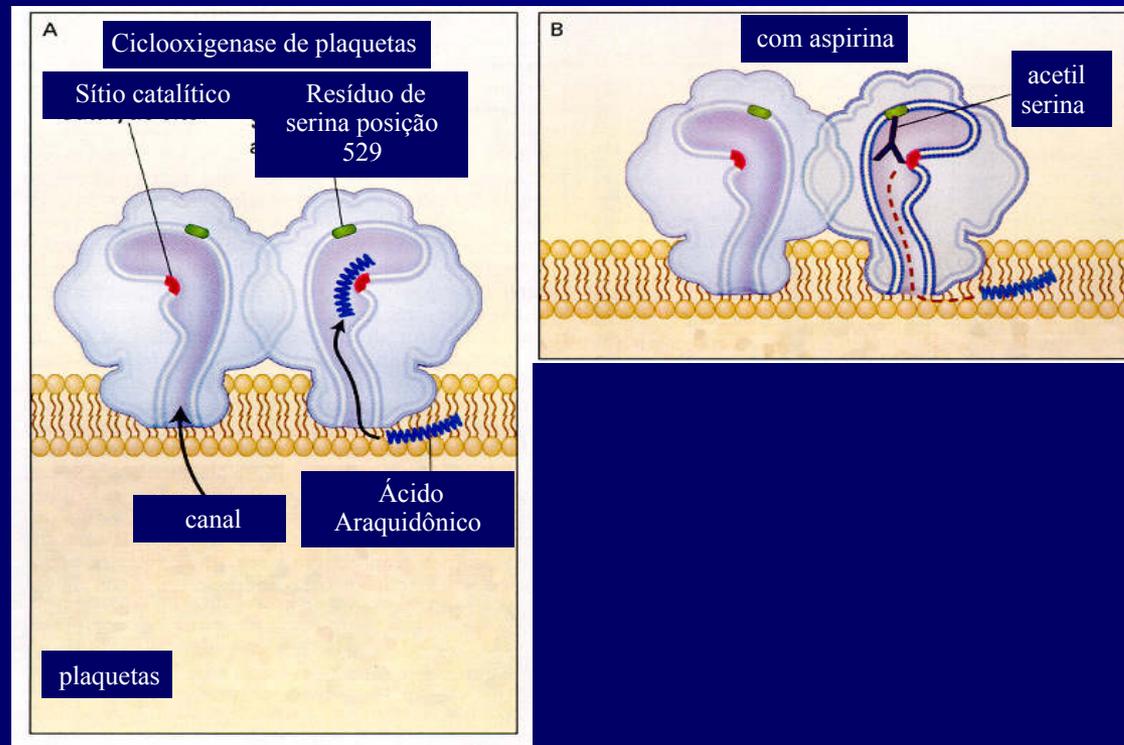
Sir John R. Vane

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, ceterolaco, ibuprofeno, cetoprofeno, ác. Mefenâmico, piroxicam, meloxicam e nabumetona).



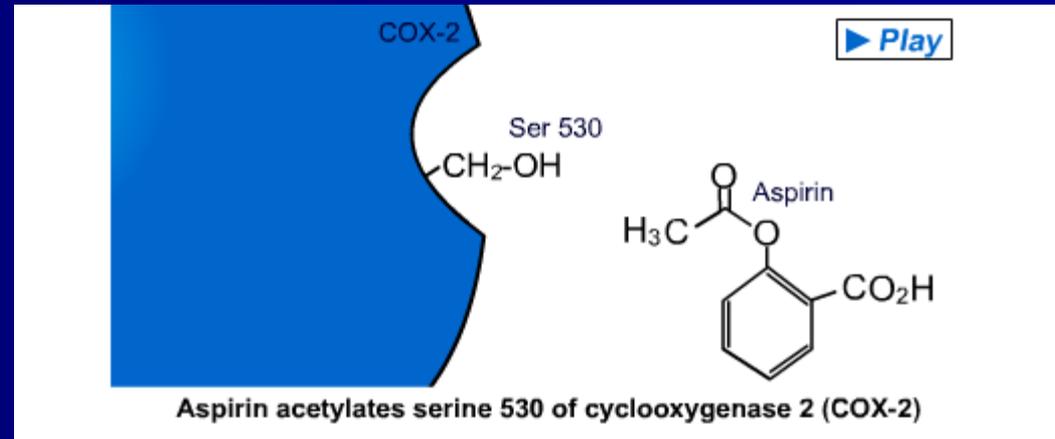
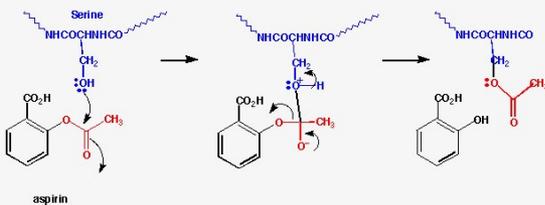
Aspirina

Inibição irreversível das COX

Acetilação da serina 530

Action of NSAIDs

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



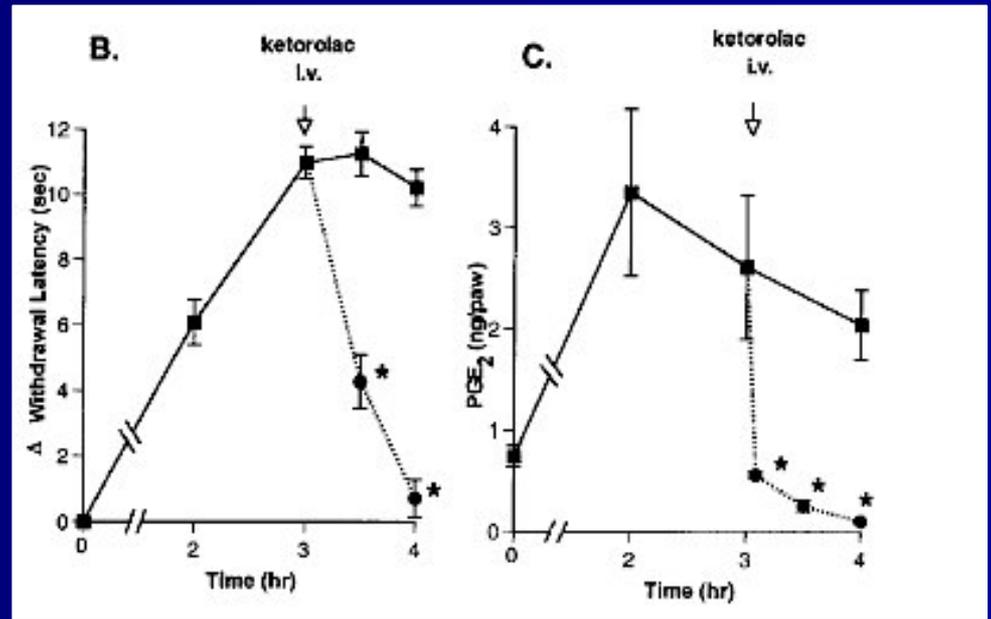
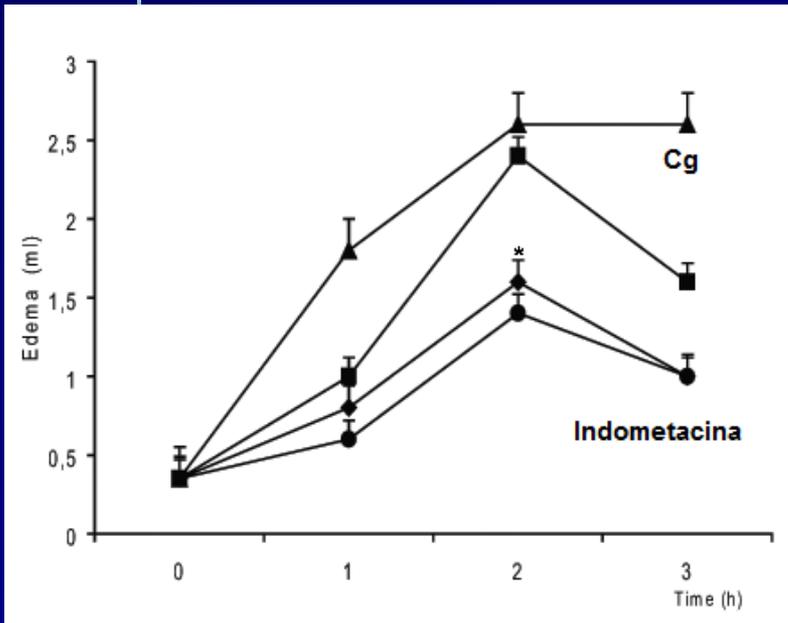
AÇÕES FARMACOLÓGICAS DOS AINES

➡ Efeito antiinflamatório

➡ Efeito antipirético

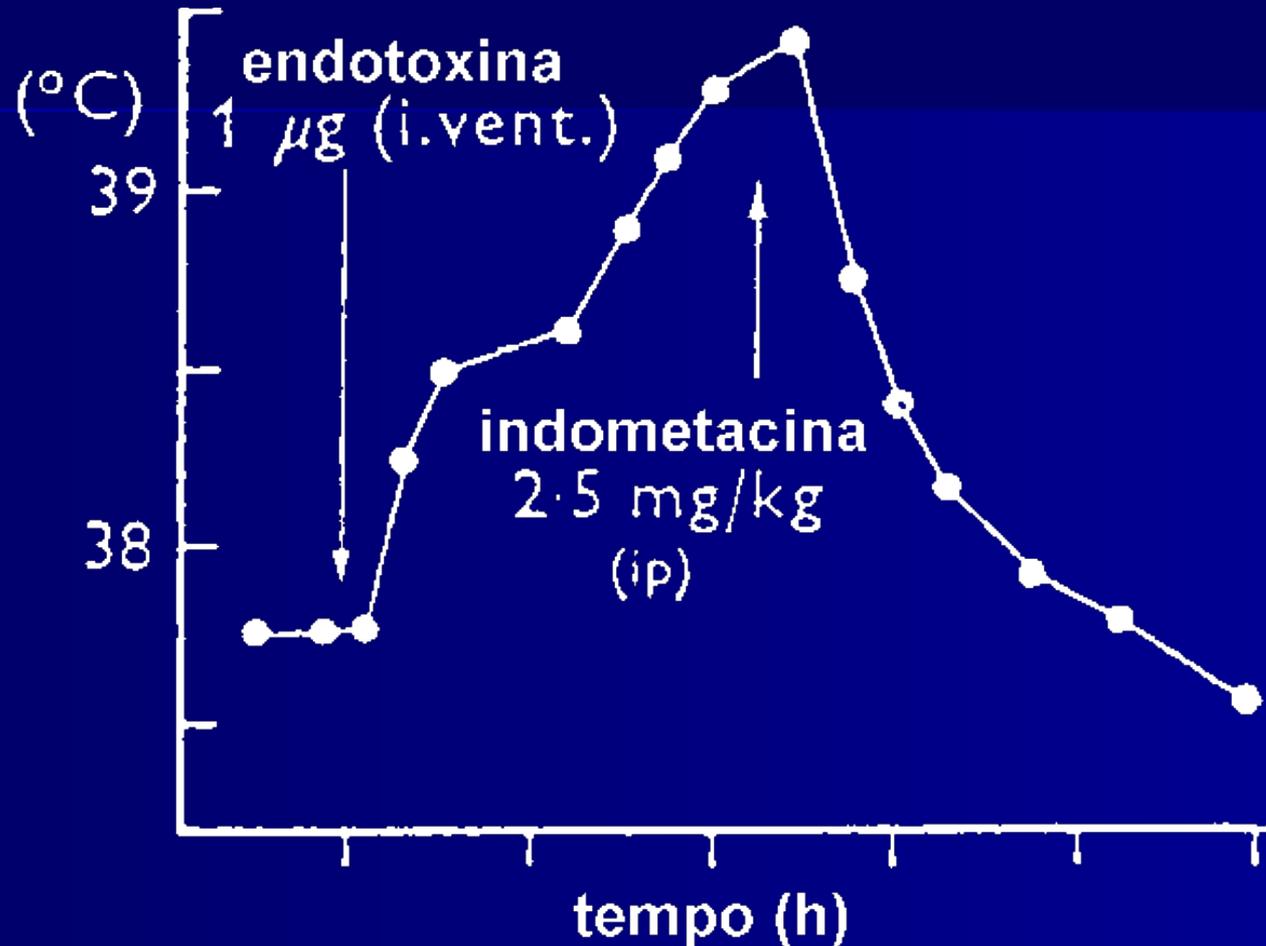
➡ Efeito analgésico

AINEs inibem edema e dor infamatórios



Edema e hiperalgesia induzidos pela Carragenina (agente inflamatório)

AINEs inibem a febre



Edema e hiperalgisia 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

Paracetamol e dipirona

1) Antipiréticos e analgésicos? mas não apresentam efeito
Antiinflamatório

Como agem????

EFEITOS INDESEJÁVEIS

EFEITOS NO SISTEMA RENAL SISTEMA RENAL

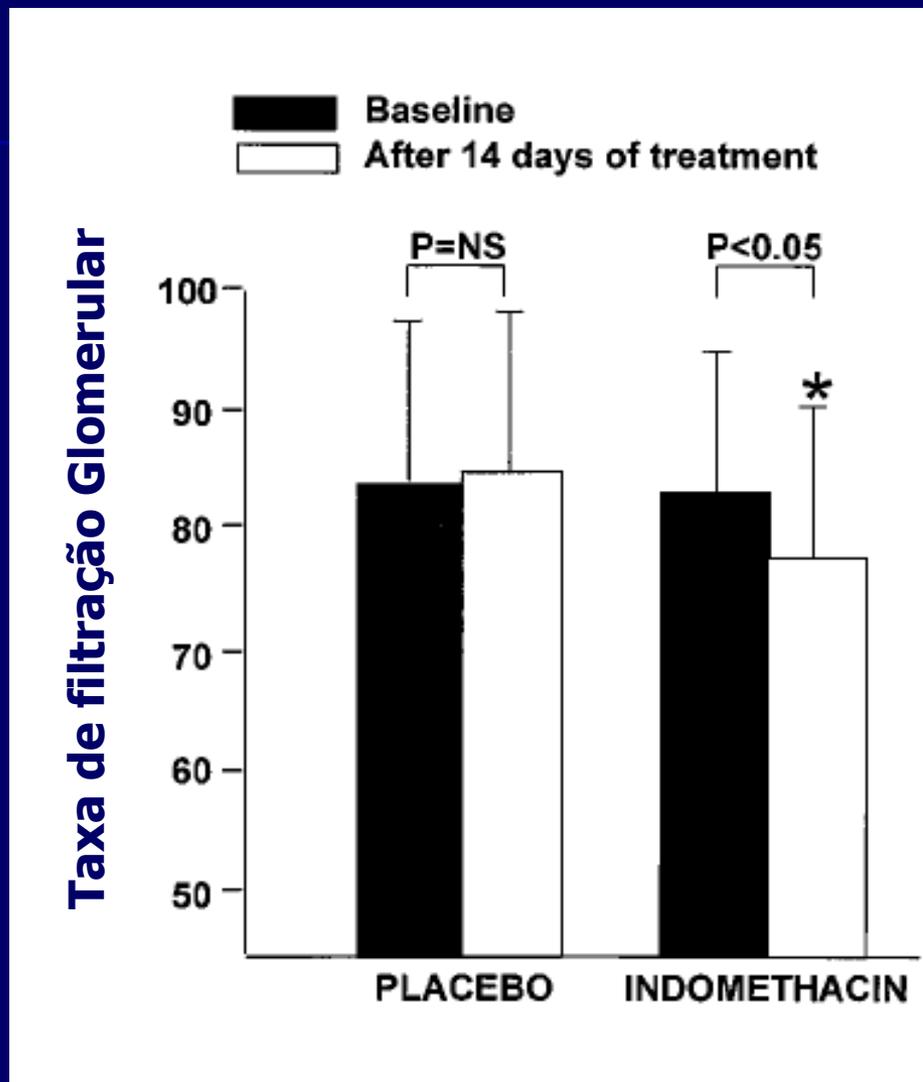
Diminuem fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular



1) 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

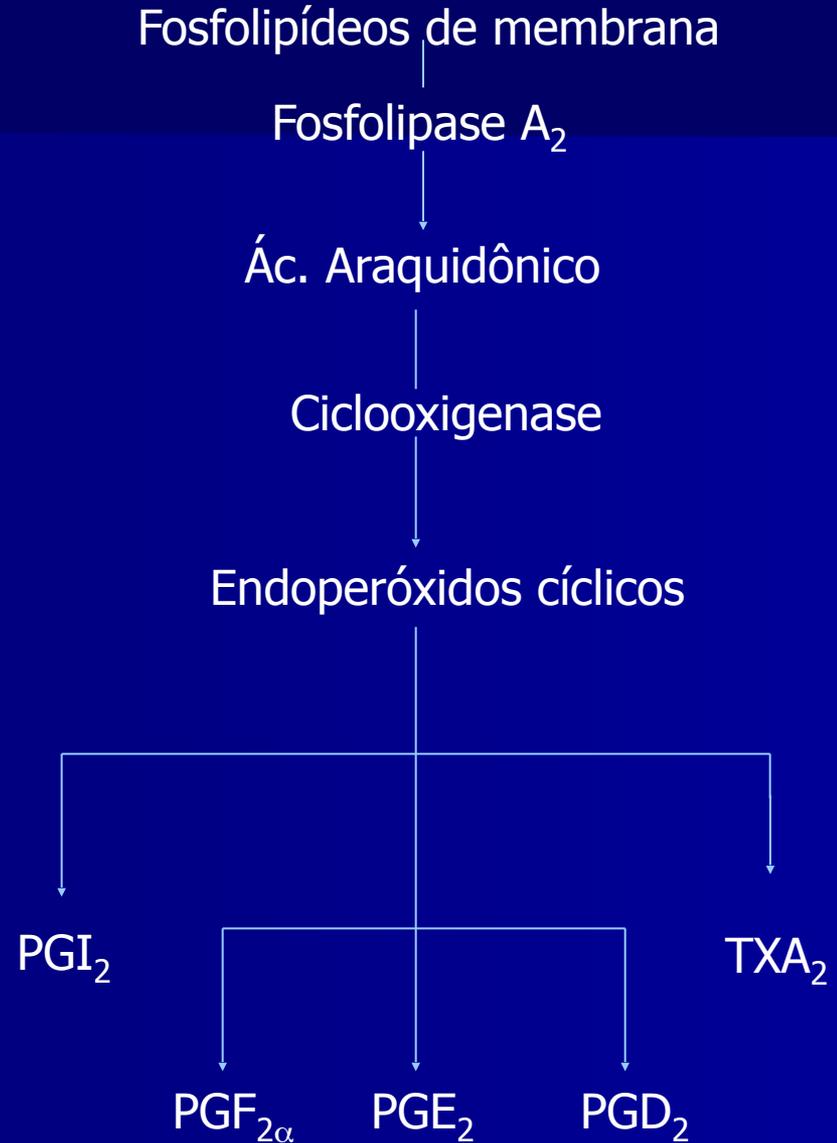
1) PAPEL BIOLÓGICO

TXA₂ está envolvido na:

Agregação plaquetária e vasoconstricção.

1) EFEITO DOS AINES

Aumentam o tempo de sangramento, anti-trombóticos.



EFEITOS NO TRATO GI

EFEITOS DOS AINES

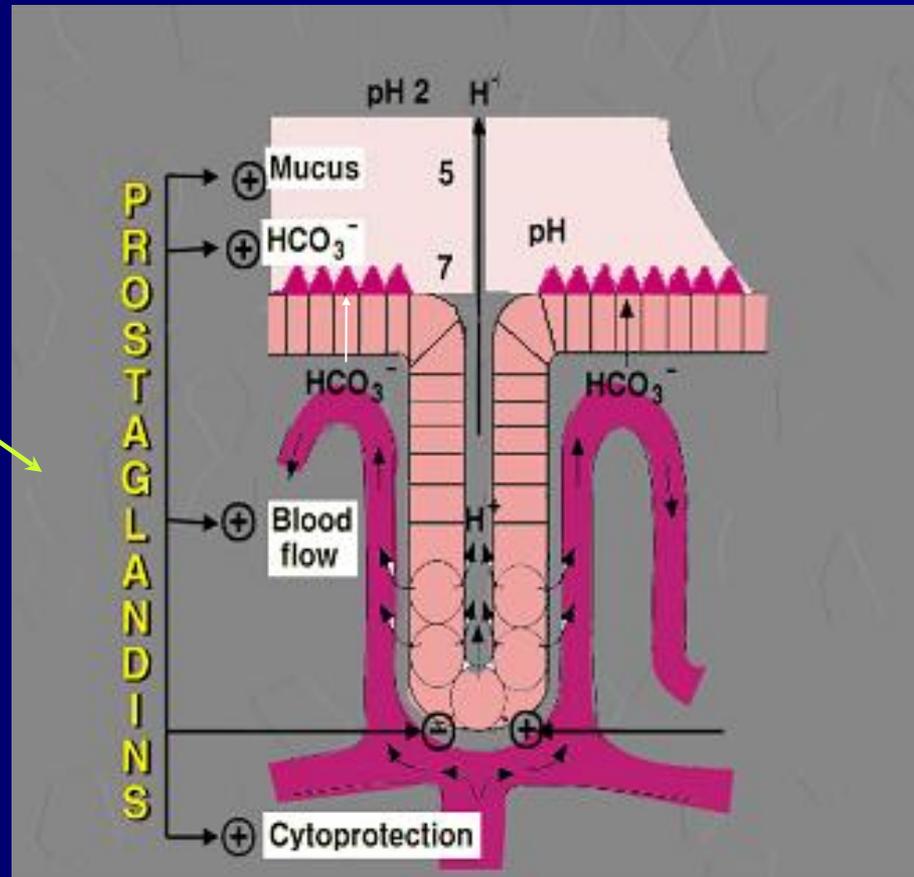
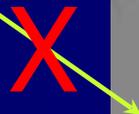
- Dispepsia, Irritação gástrica, ulceração, perfuracoes e hemorragia
- Efeitos indesejados mais importantes dos AINES
- Responsável por mais de 100 mil internações 17 mil mortes anuais nos EUA

PG na mucosa gástrica

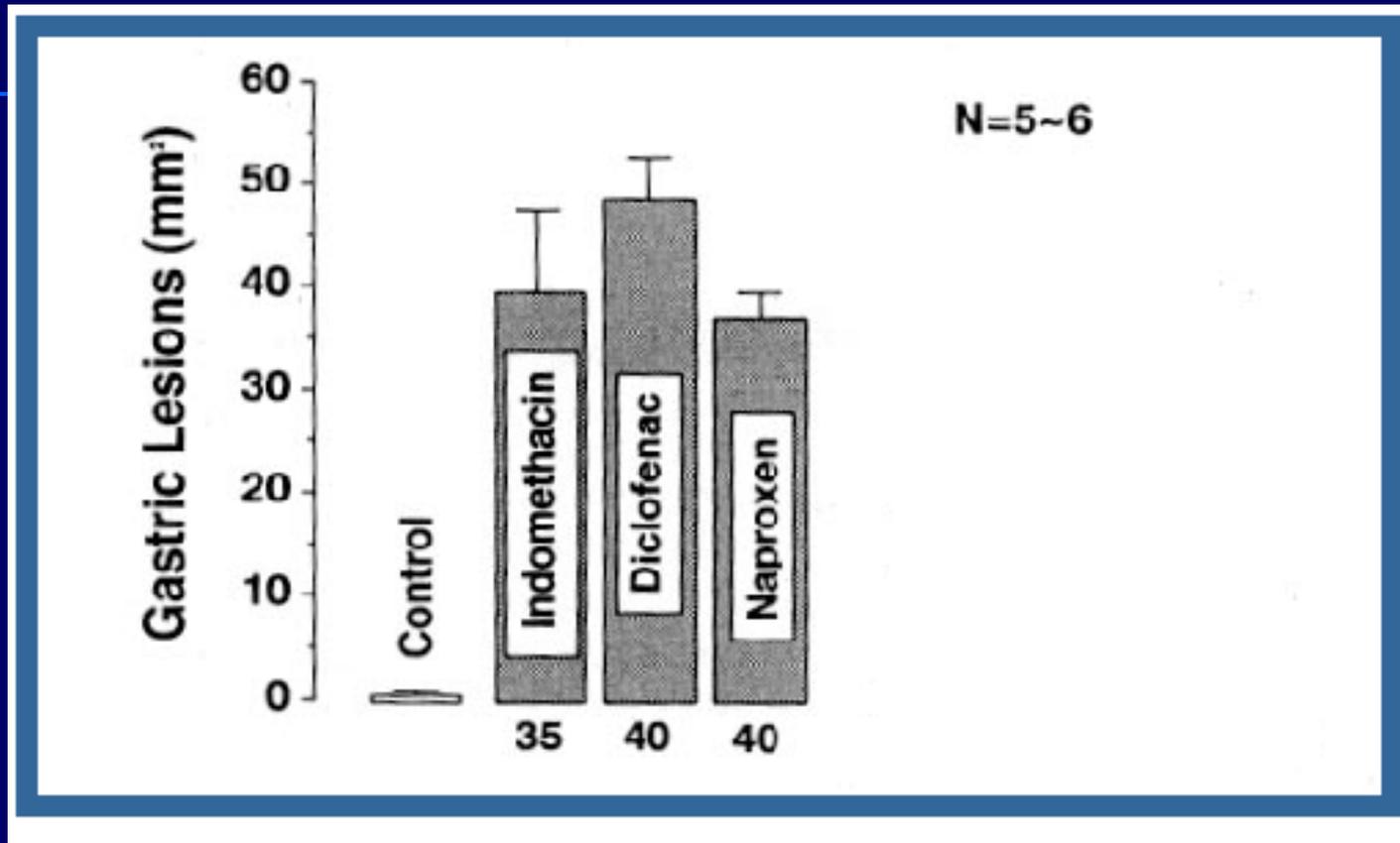
PGE_2 e PGI_2 participam da proteção da mucosa gástrica:

- 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

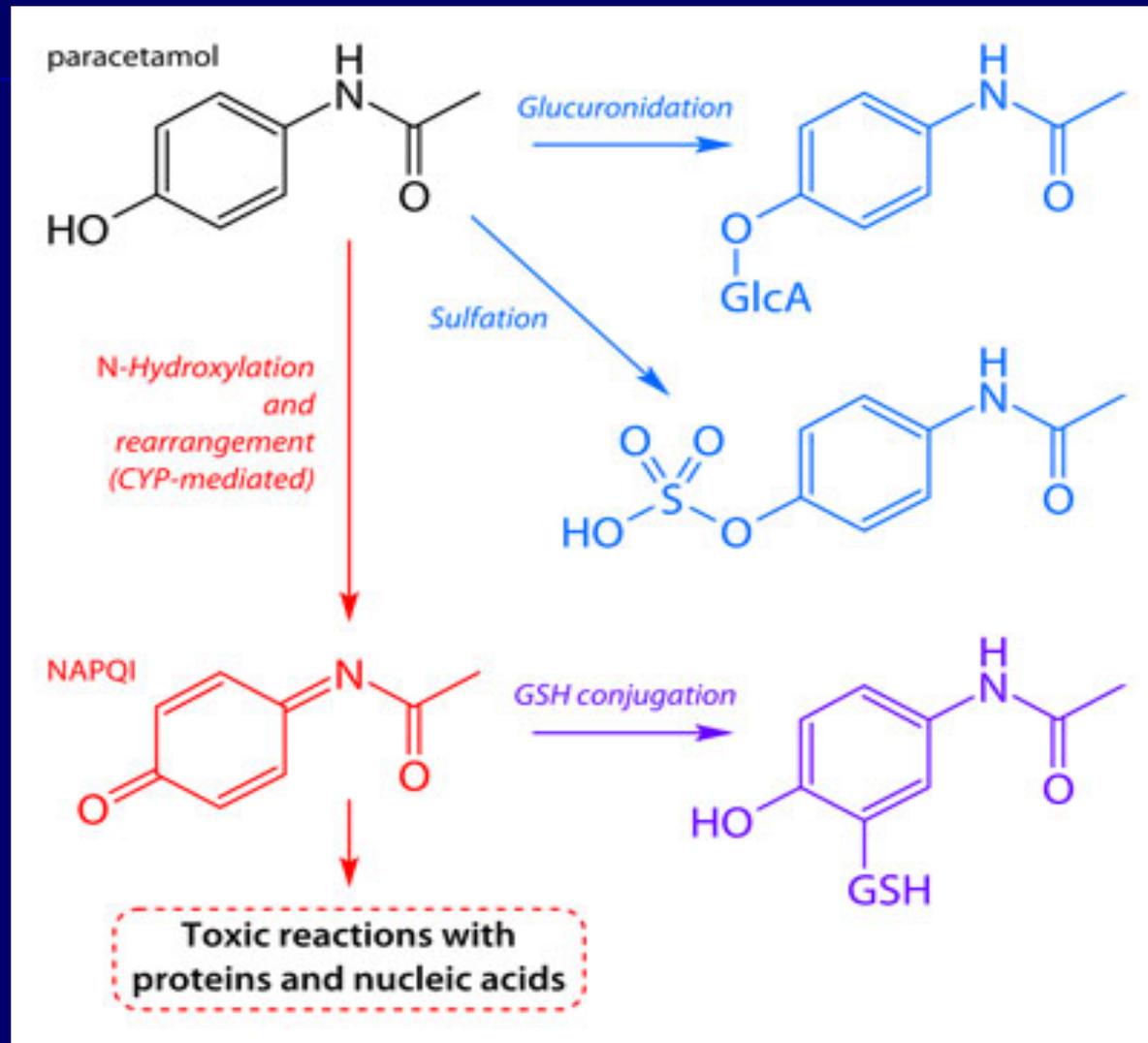
Síndrome de Reye

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

- 1) Inibição da motilidade uterina
- 2) Pode precipitar crise de asma em pacientes asmáticos

Toxicidade hepática do paracetamol



Dipirona

1) Reações anafiláticas (urticária, prurido)

-angiodema

- agranulocitose

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

1) 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.

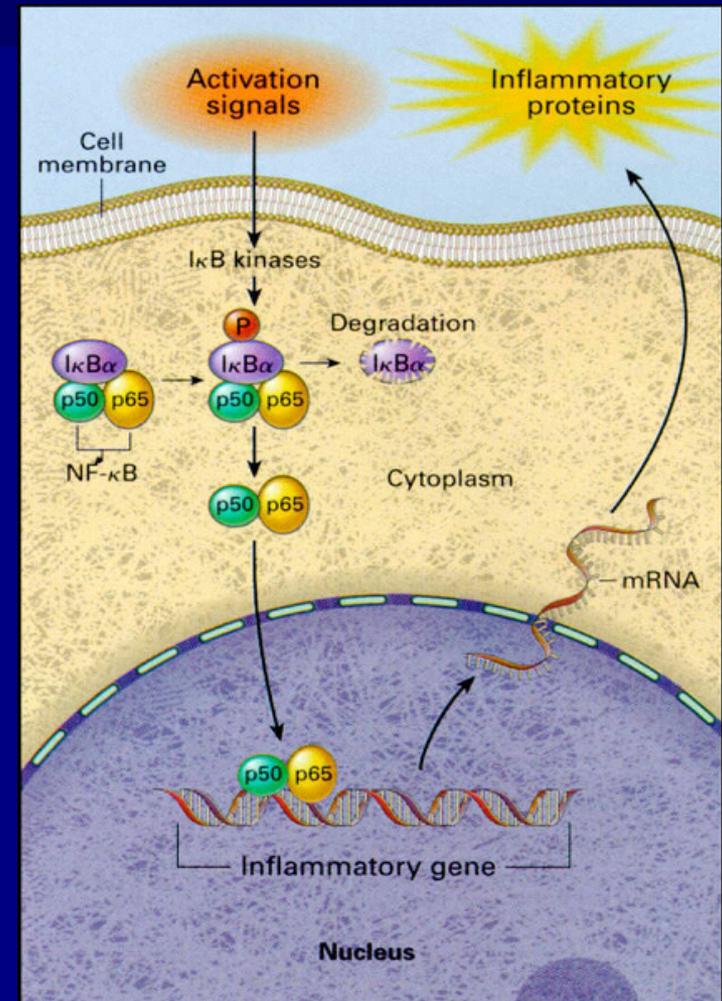
Estudos da modulação da expressão da COX-2

1) 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**

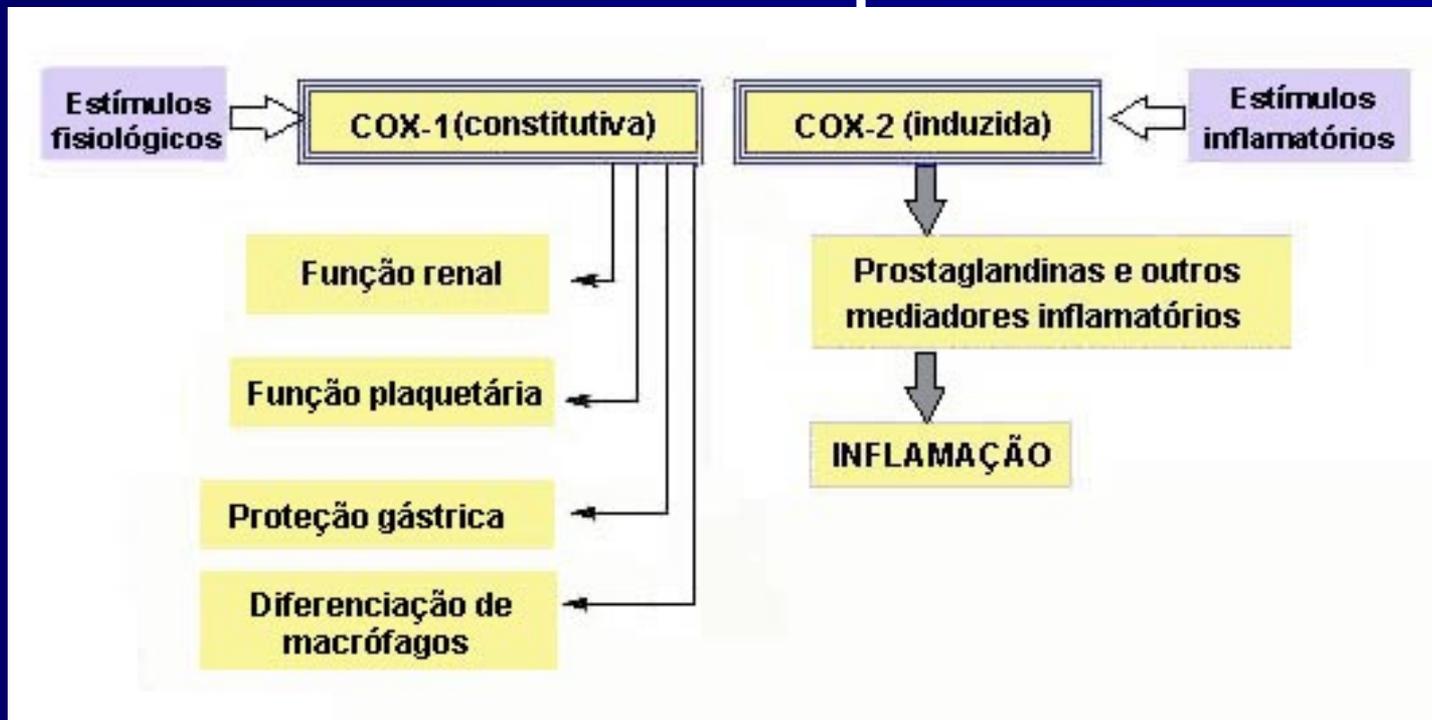


QUAL O PAPEL DAS COX?

Hipótese

COX-1: homeostase

COX-2 - papel pró-inflamatório!



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



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

Industria farmacêutica não pensou duas vezes

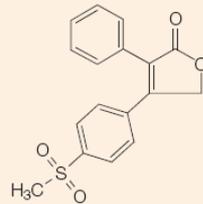
Inibidores seletivos da COX-2

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

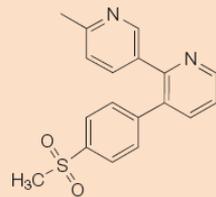
- Valdecoxib (Bextra, Pfizer)
- Etoricoxib (Arcoxia, Merk)
- Parecoxib (Dynastat, Pfizer pró-fármaco do valdecoxibe)
- Lumiracoxib (Prexige-Novartis)



Rofecoxib



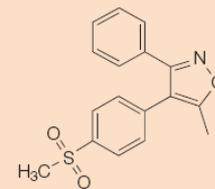
Celecoxib



Etoricoxib



Lumiracoxib



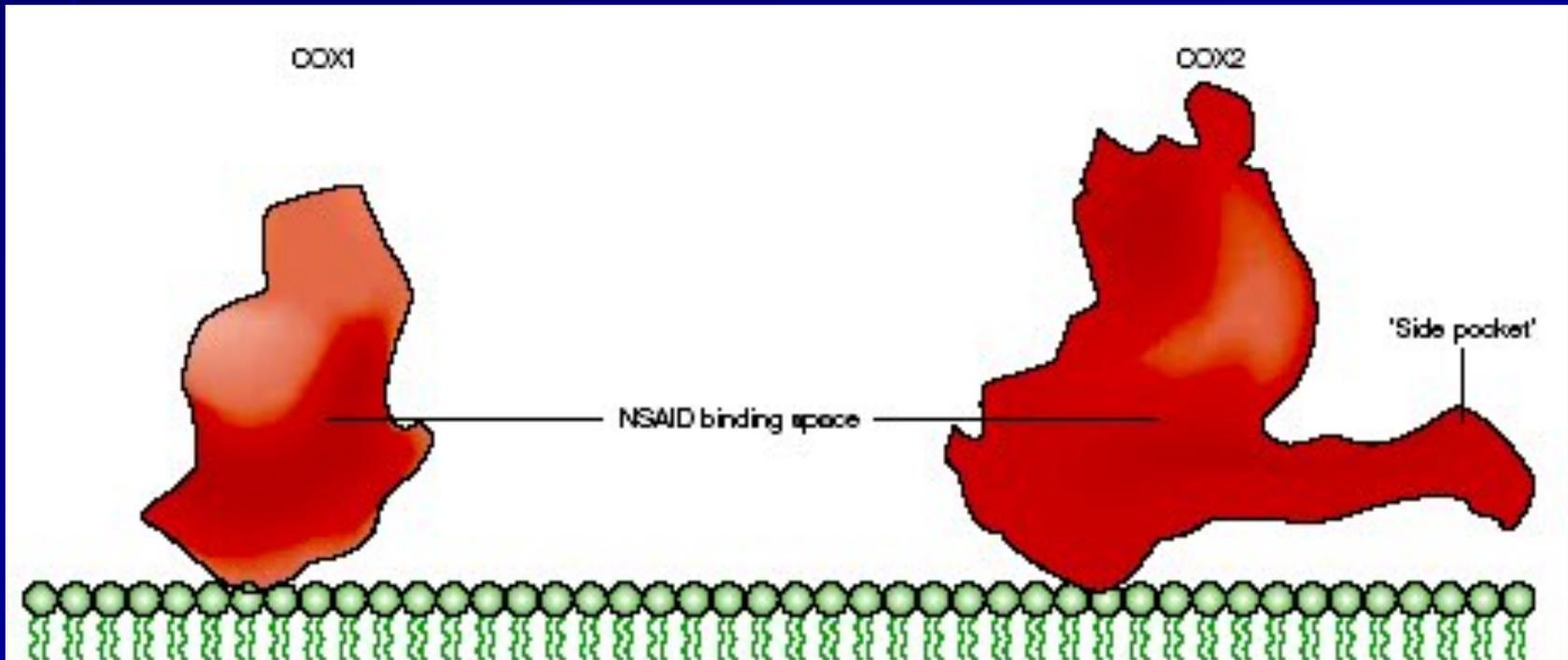
Valdecoxib

COMO FORAM DESENVOLVIDOS OS INIBIDORES DE COX-2 ?

COX-1

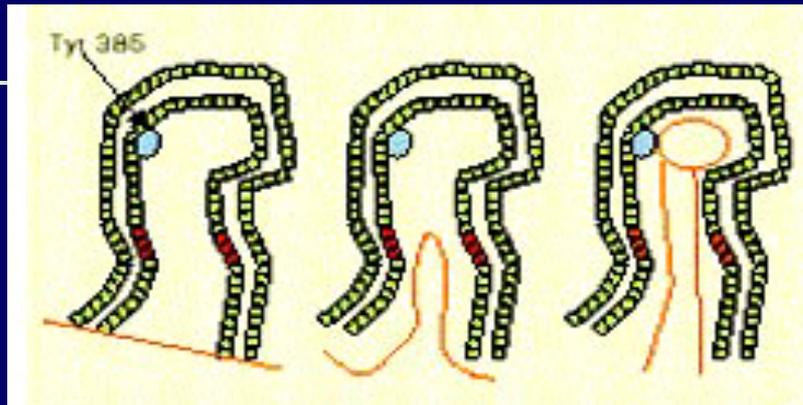
e

COX-2

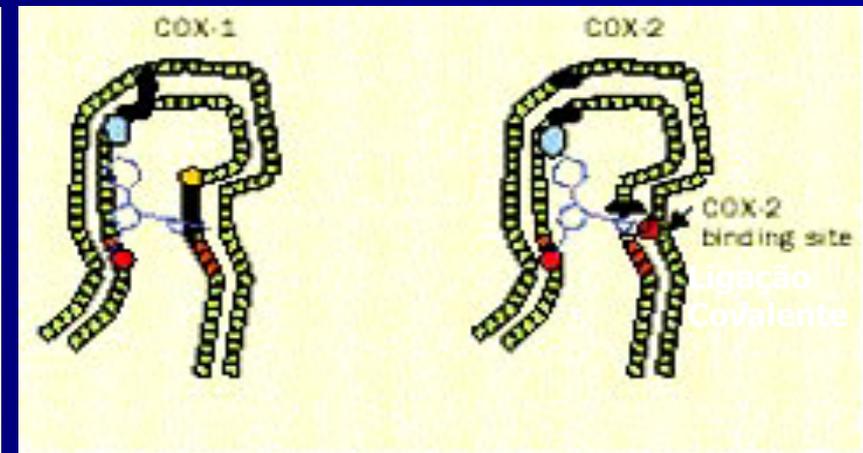
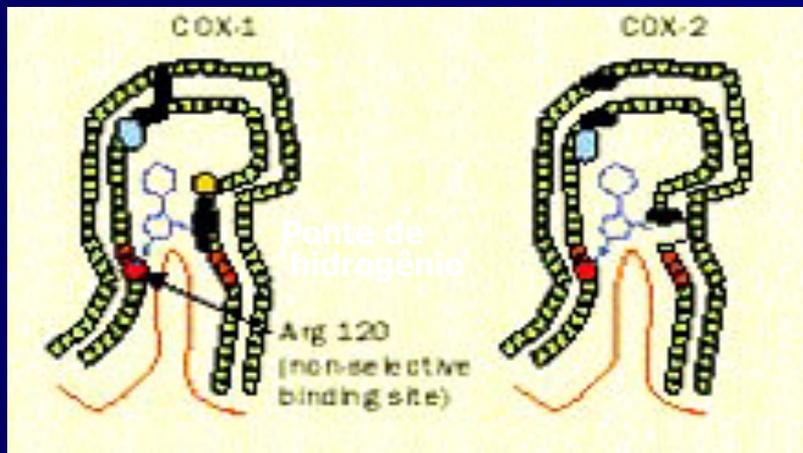
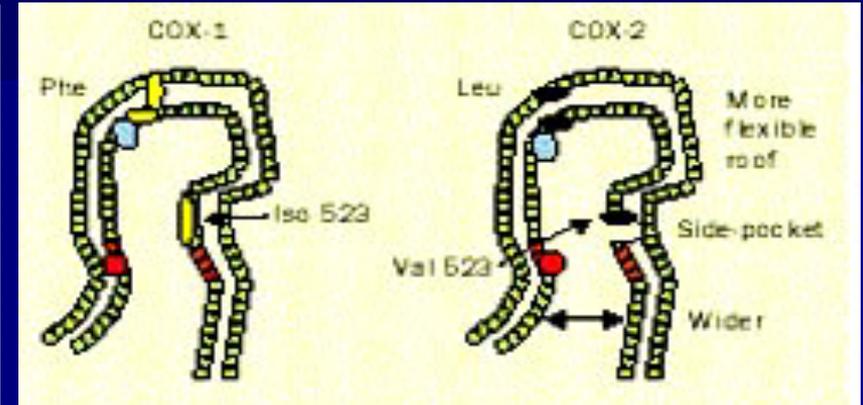


COMO FORAM DESENVOLVIDOS OS INIBIDORES DE COX-2 ?

Síntese de PGs a partir de AA



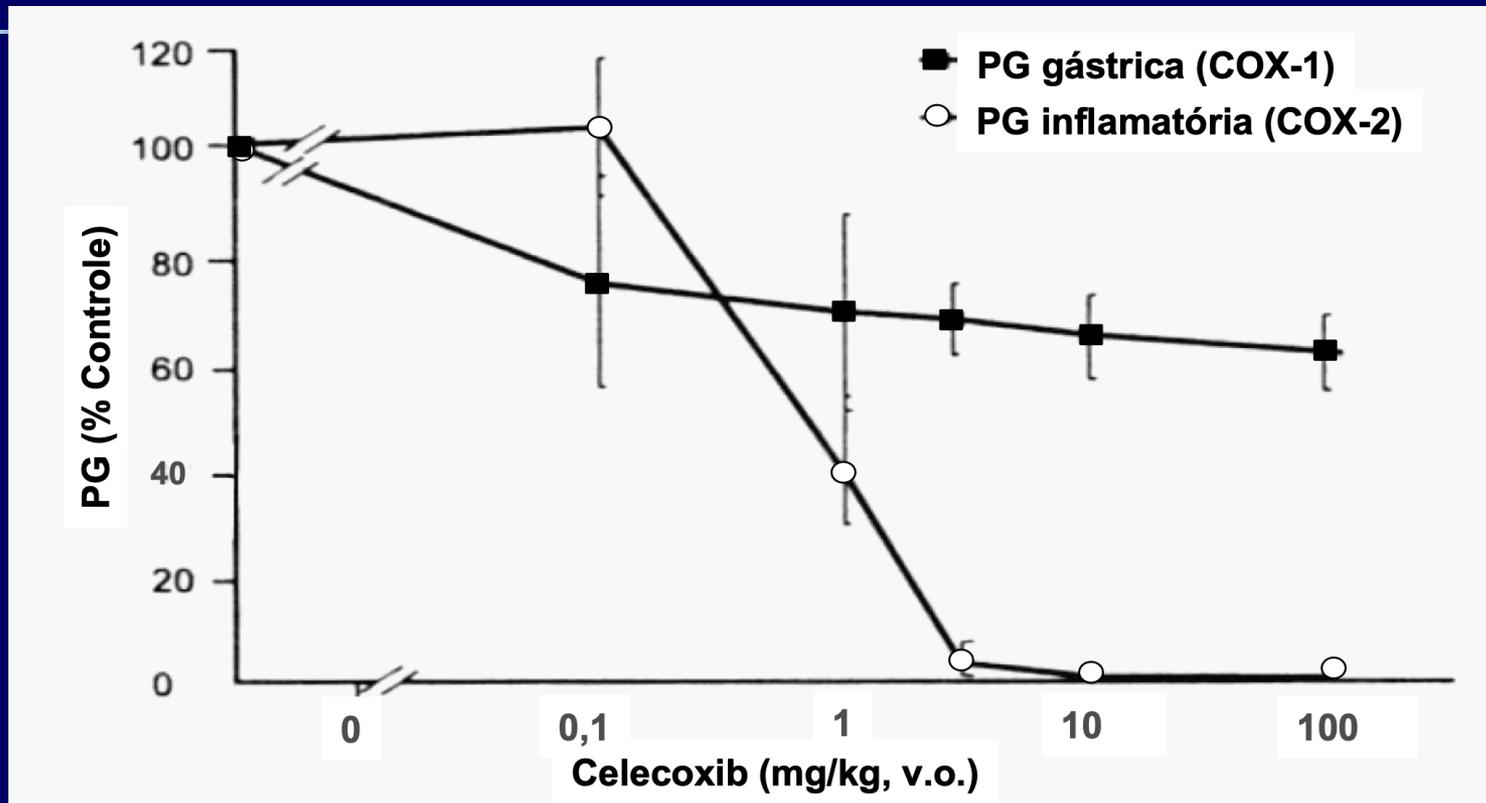
Diferenças entre COX-1 e COX-2



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	0.090
DuP-697			0.057
SC 58125	38.7	0.27	0.017
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	0.159
			0.026

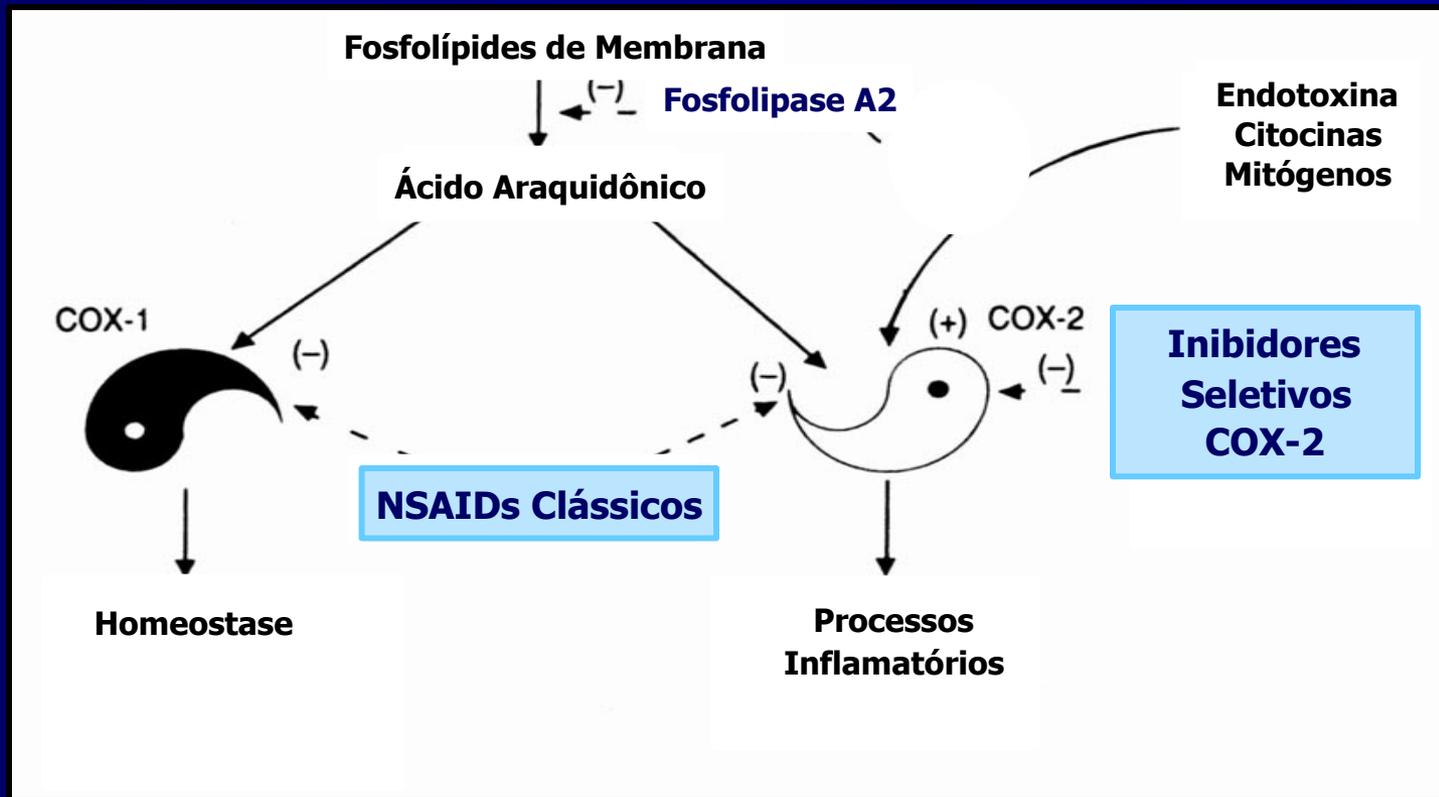


Cox1

Cox2

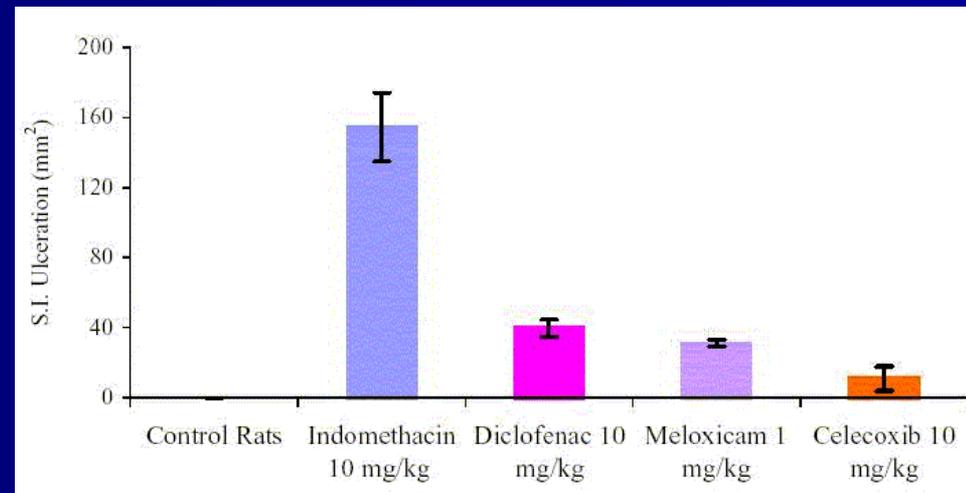
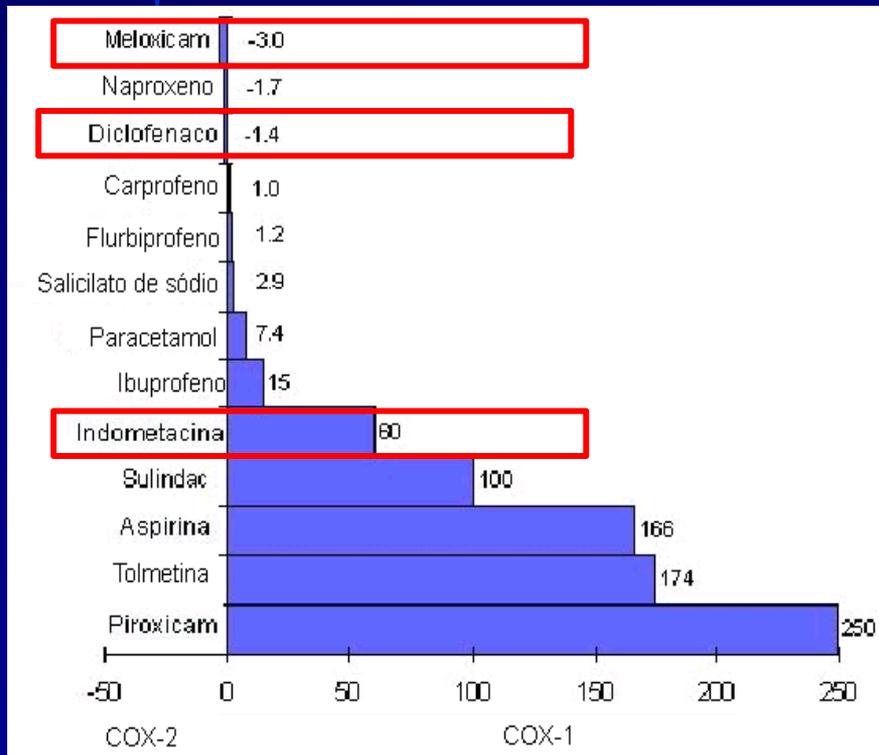


Inibidores Seletivos da COX-2: ausência de efeitos colaterais?



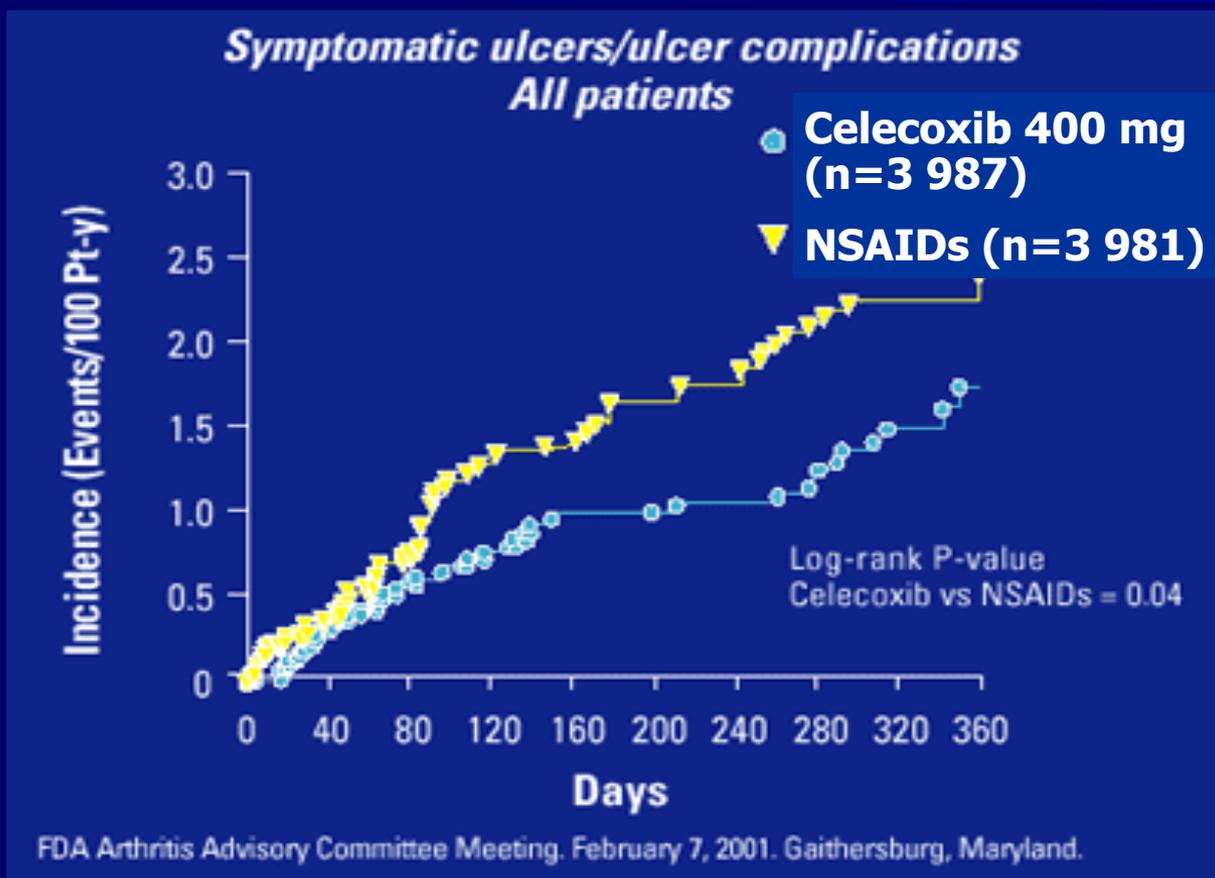
Os efeitos adversos gastrointestinais correlacionam-se com a inibição da COX-1?

Razão de inibição COX-1/COX-2

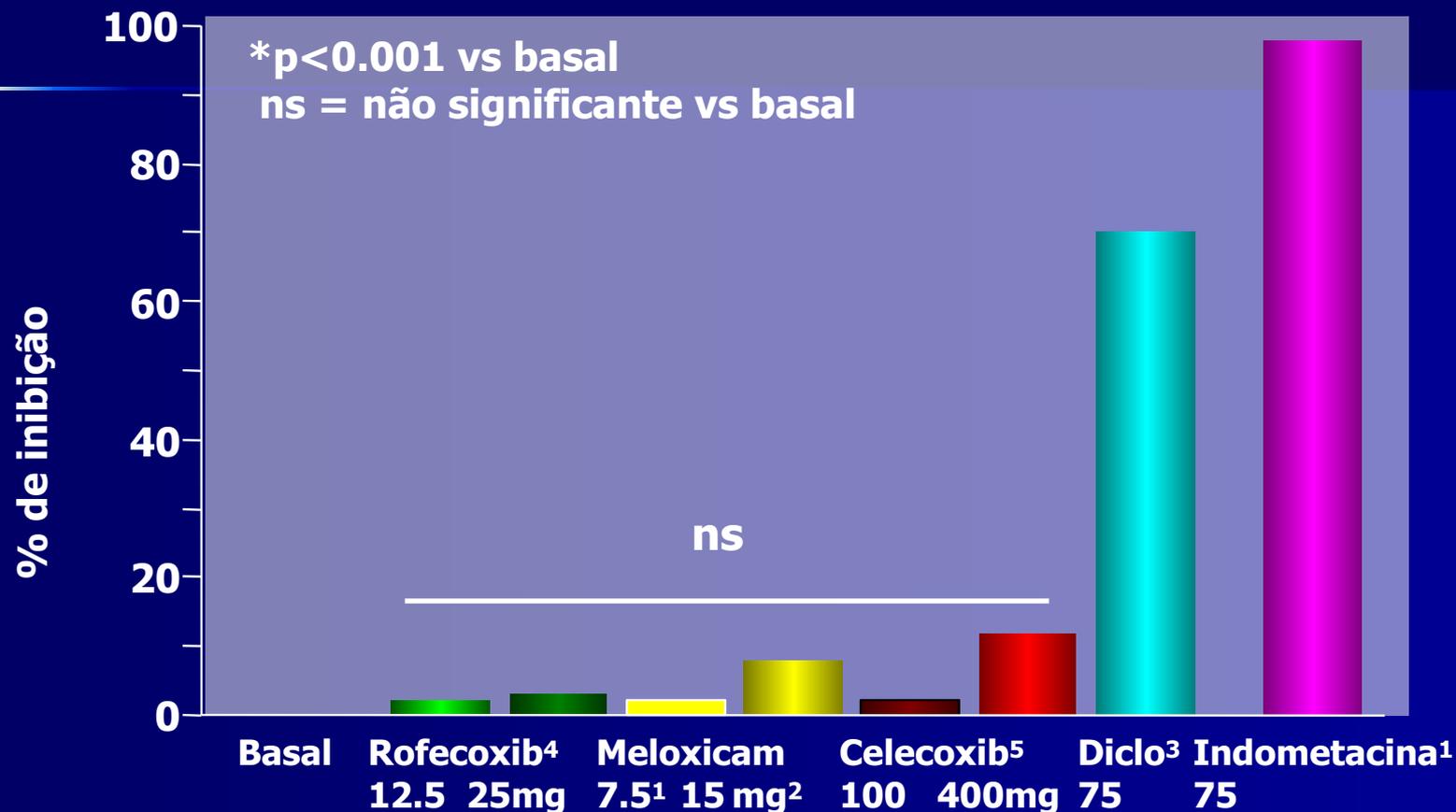


AINES SELETIVOS PARA COX-2 E TRATO GI

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

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

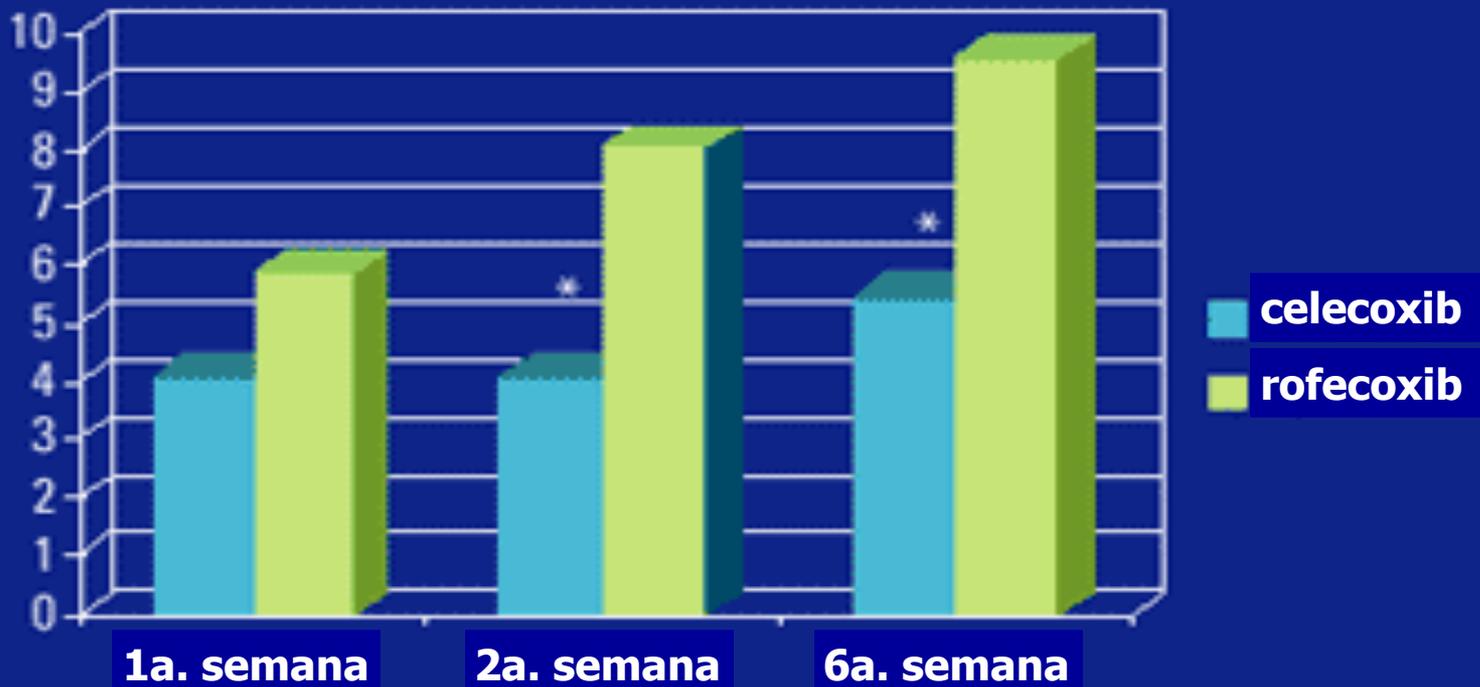
1) PAPEL BIOLÓGICO

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.

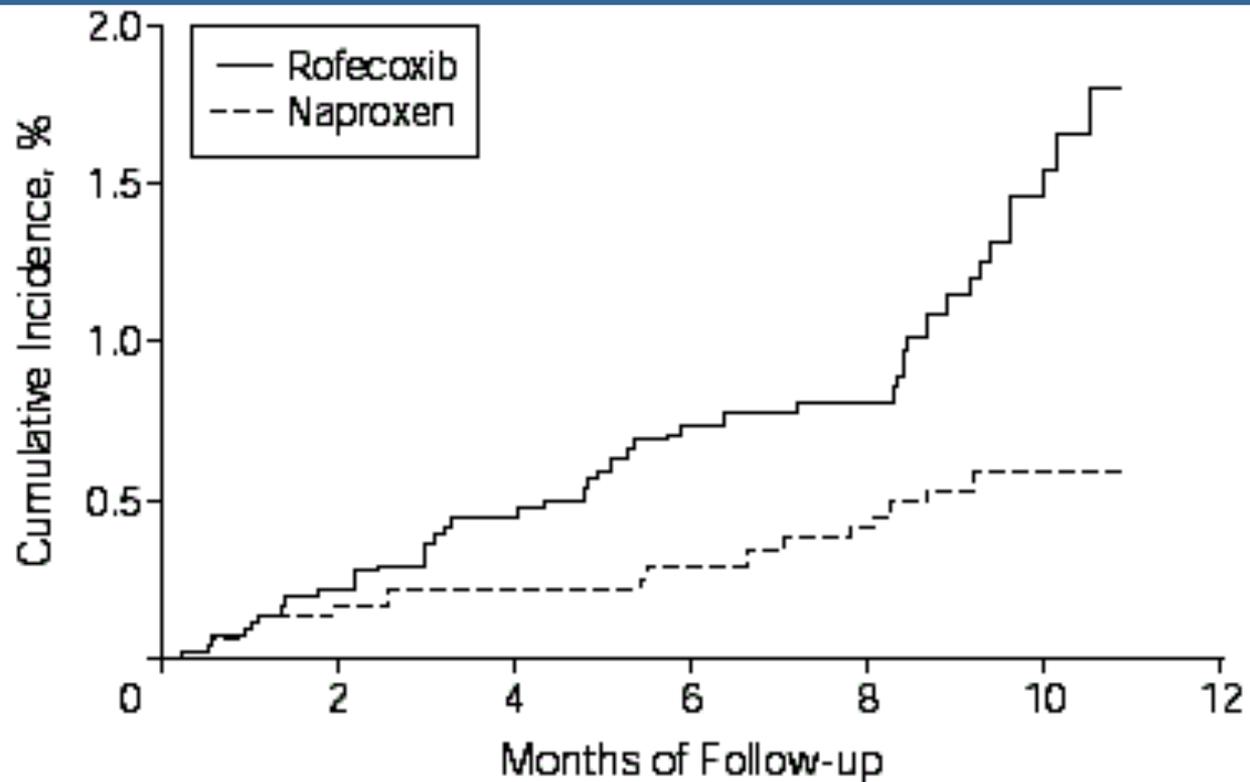
Aumento da Pressão Sanguínea induzida por Inibidores Seletivos da COX-2

% 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

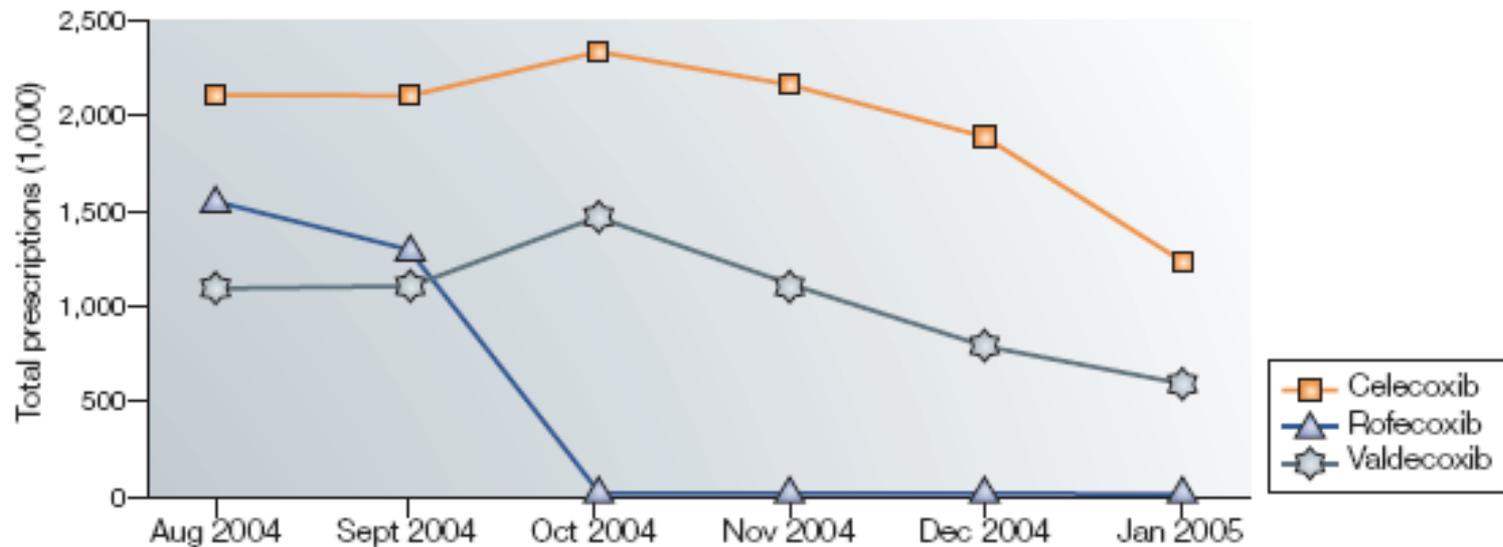
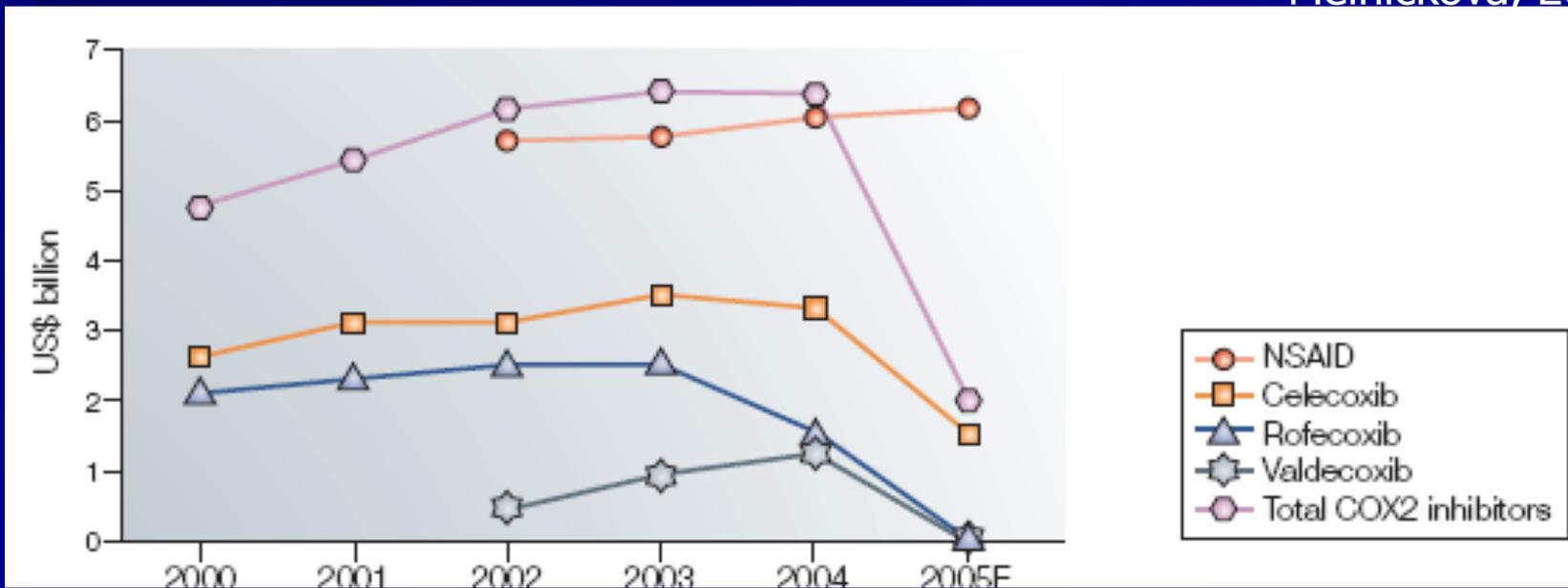


Figure 3 | Prescription volumes of selective COX2 inhibitors from August 2004 to January 2005. Source: IMS Health.

Melnickova, 2005



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

