



# Farmacologia dos antiinflamatórios : Antiinflamatórios Esteróides



**Departamento de Farmacologia  
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto  
Universidade de São Paulo**

# Sinais da Inflamação



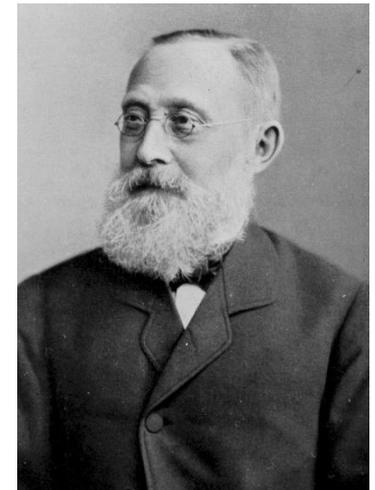
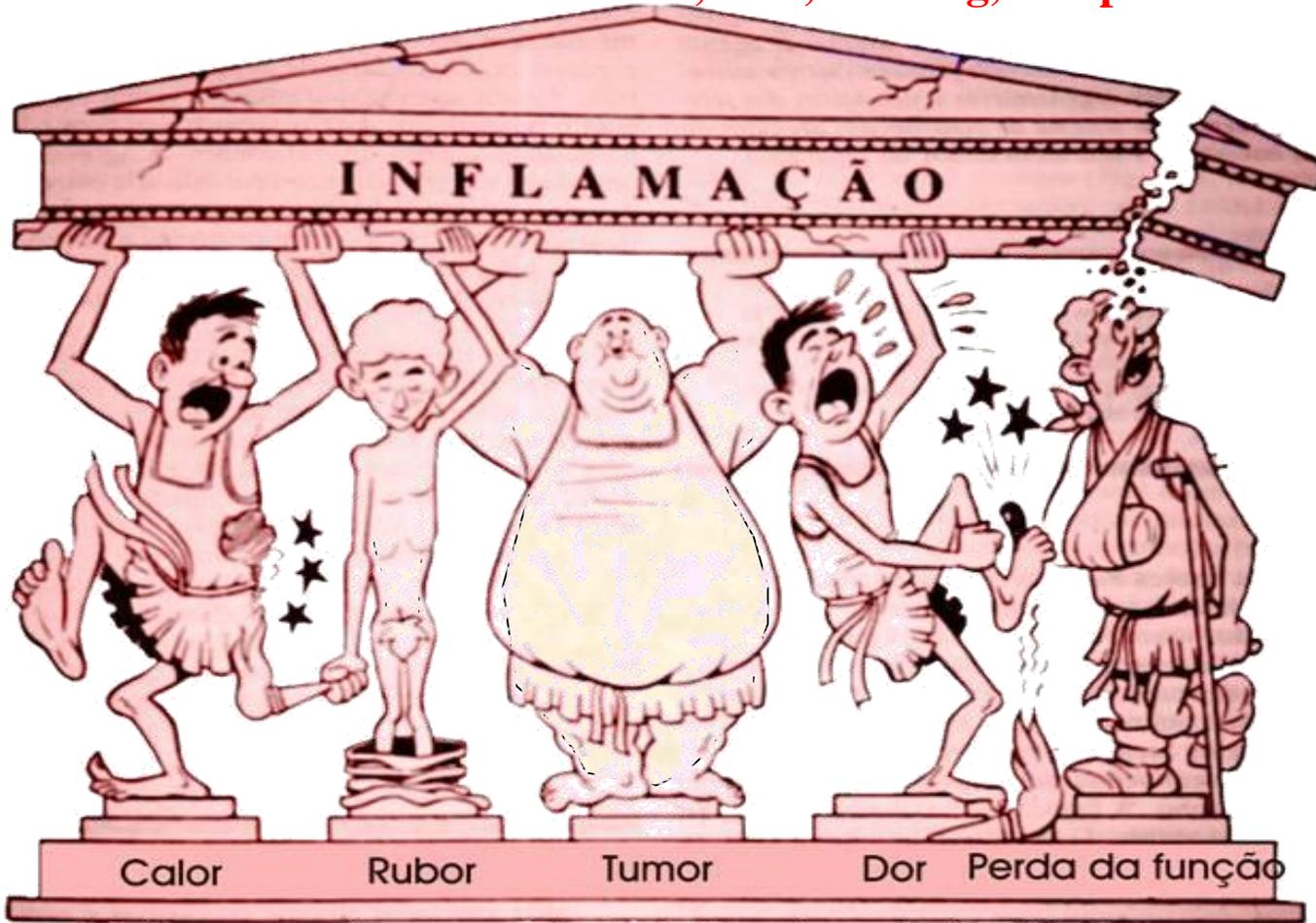
1. Dor
2. Rubor
3. Calor
4. Tumor



**Aulus Cornelius Celsus**  
(25 DC – 50 DC) <sup>2</sup>

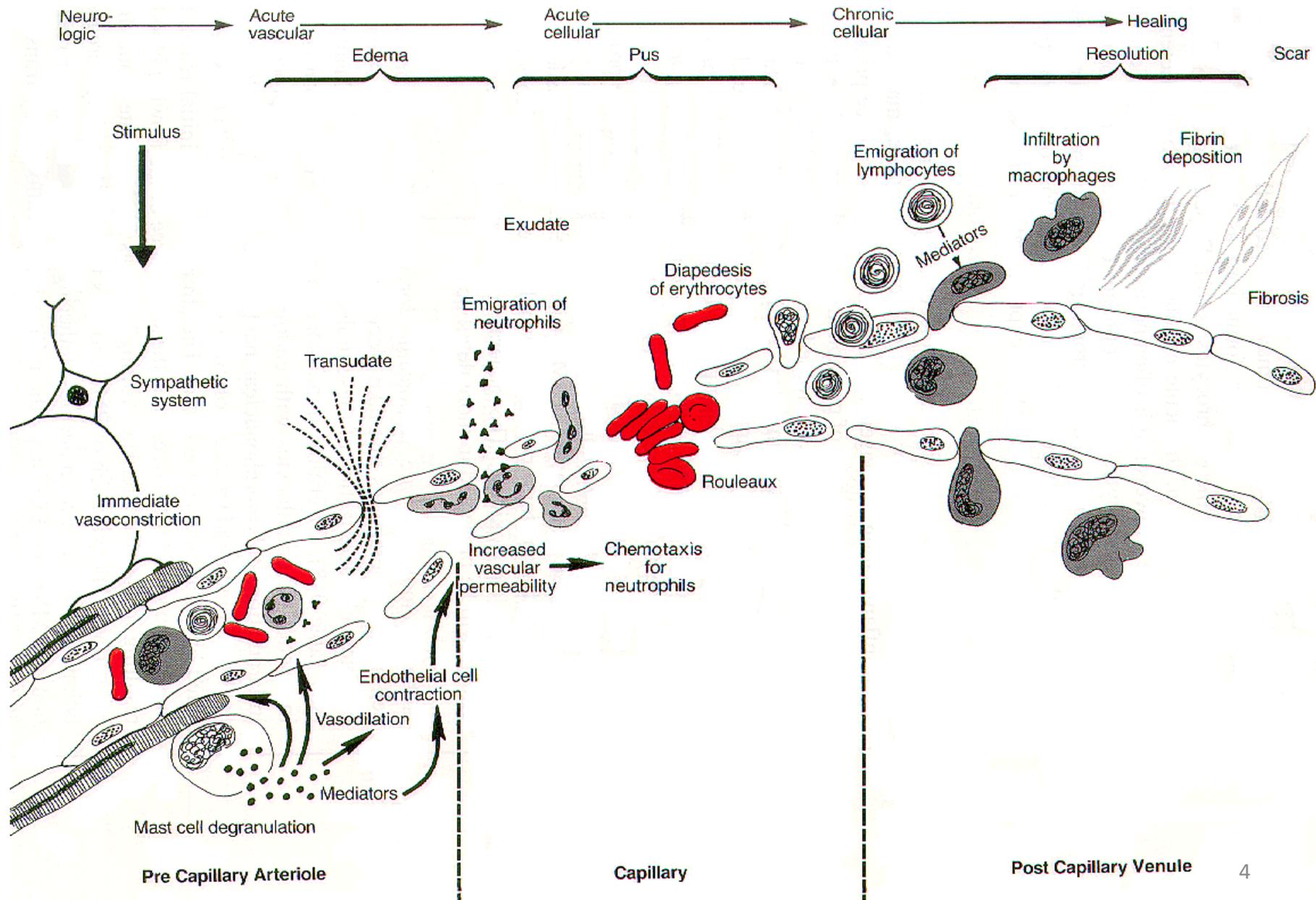
# Sinais da Inflamação

Inflammation is a tissue reaction caused by tissue damage or injury, characterized by redness, heat, swelling, and pain

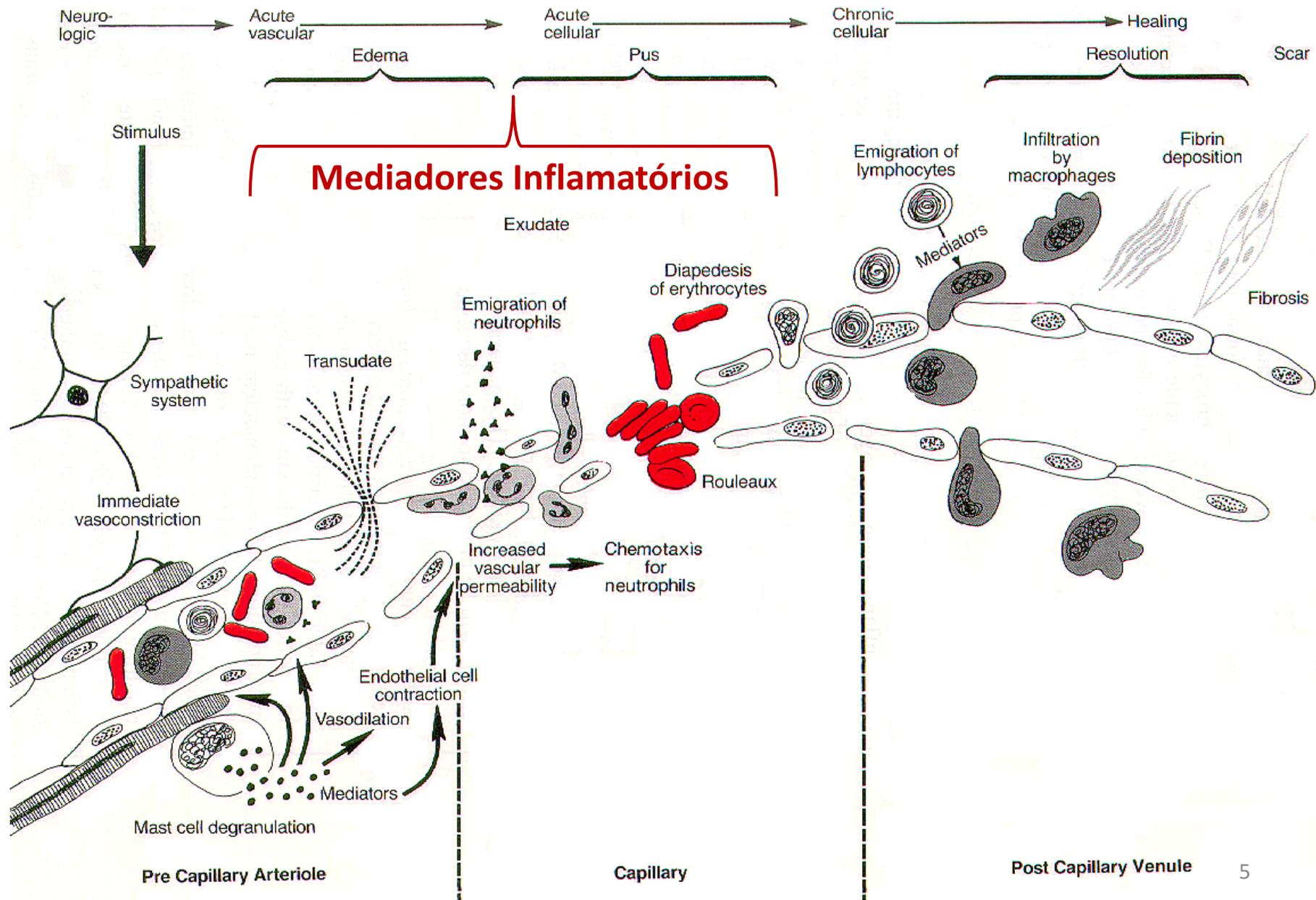


Rudolf Virchow  
(1821 -1902)

# Eventos da Inflamação Aguda



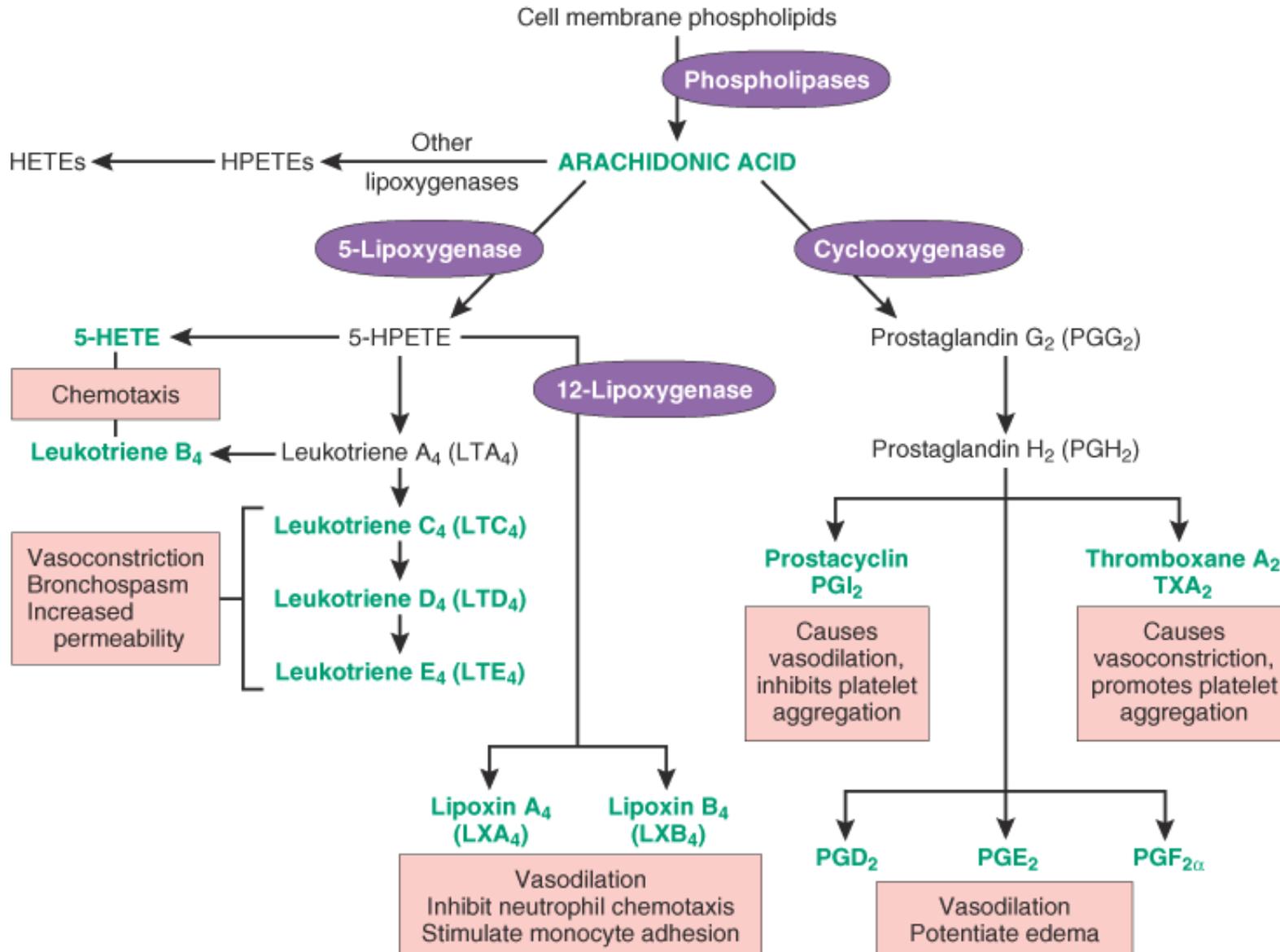
# Eventos da Inflamação Aguda



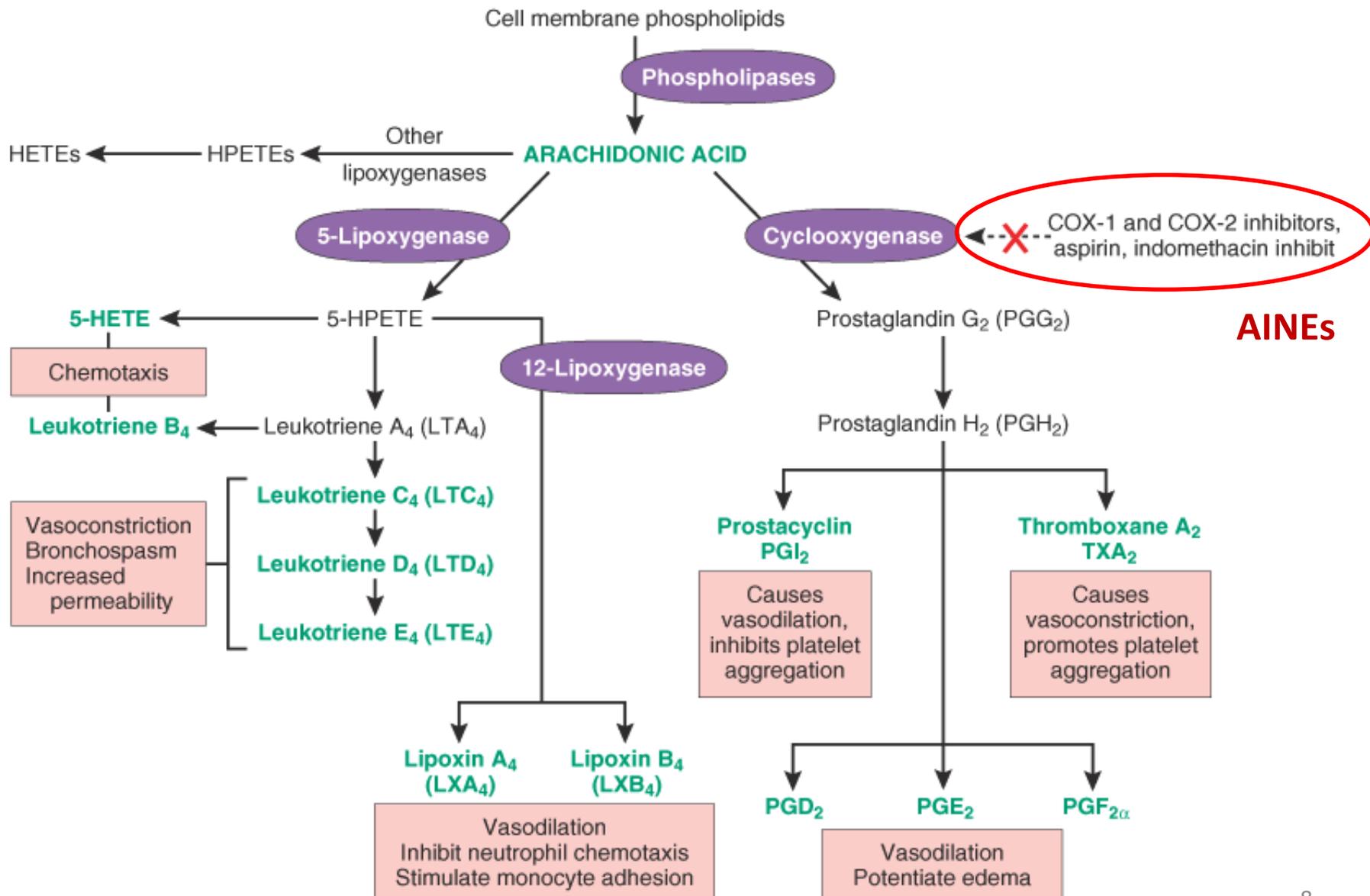
# Conceito de Mediadores

- **Substâncias endógenas que uma vez liberadas ou ativadas participam, desencadeando, mantendo ou amplificando os diversos eventos envolvidos na resposta inflamatória.**
- **Condições para enquadramento como mediador da inflamação:**
  - **Serem isolados do foco inflamatório**
  - **Se injetados, provocarem reação inflamatória**
  - **Se bloqueados, impedirem o fenômeno inflamatório**

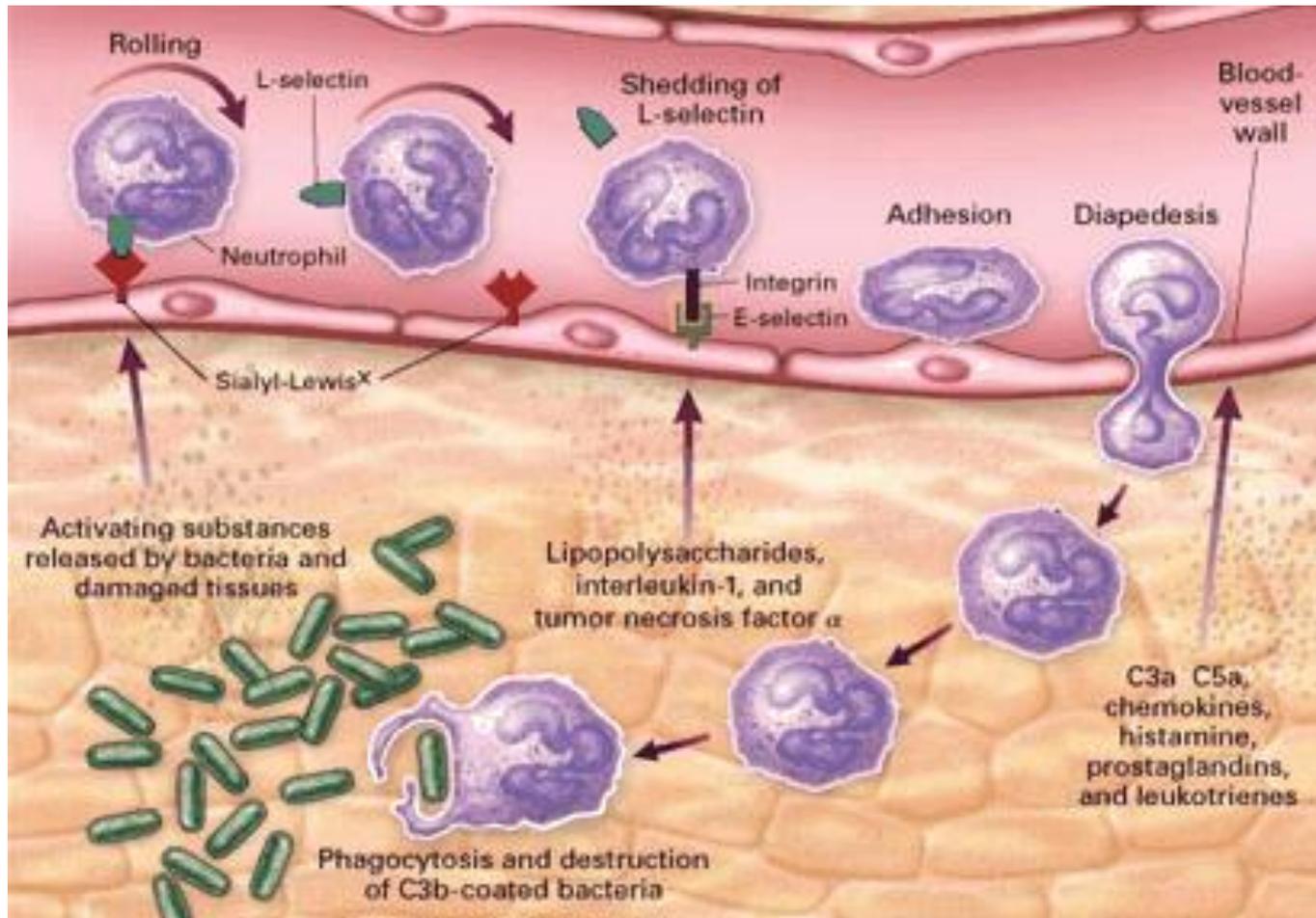
# Mediadores Inflamatórios



# Mediadores Inflamatórios



# Neutrophil migration to the infectious focus

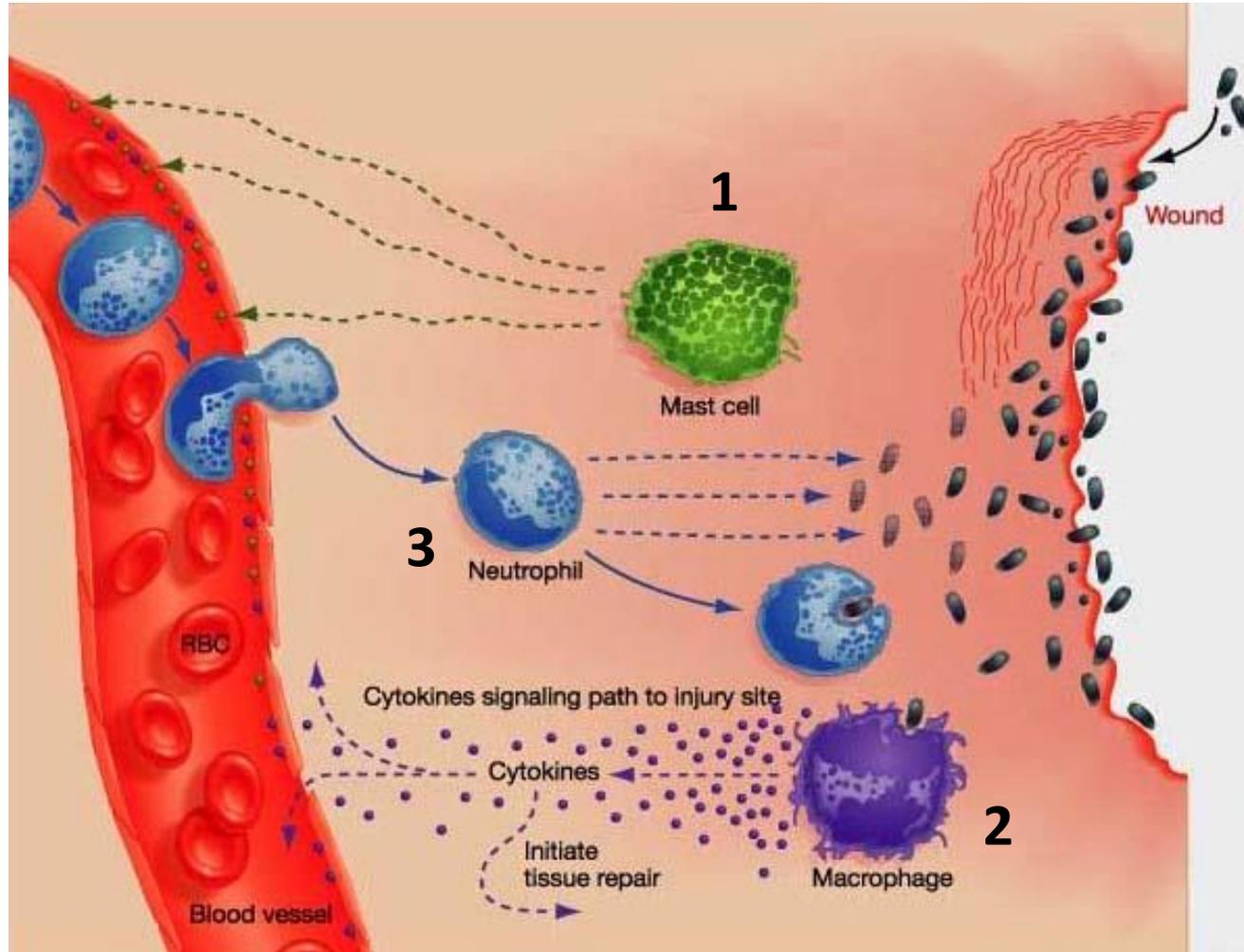


# Events of leukocyte migration

- 1- **Recognition of inflammatory stimulus by resident cells**
- 2- Release of chemotactic mediators
- 3- Activation of the endothelium
- 4- Rolling
- 5- Activation of the migrating leukocytes
- 6- Adhesion of leukocytes
- 7- Transmigration and locomotion

# Eventos da Inflamação Aguda

Celulares: Induzidos por mediadores inflamatórios



## **LEUKOCYTES X PATHOLOGIES**

- **Rheumatoid arthritis**
- **Gout**
- **Immune vasculitis**
- **Glomerulonephritis**
- **Ulcerative colitis**
- **Crohn disease**
- **Respiratory distress syndrome**
- **Myocardial reperfusion**
- **Emphysema**

# Terapia Medicamentosa

- ❖ Analgésicos e Antiinflamatórios não esteroidais
- ❖ **Antiinflamatórios Esteroidais (Glicocorticóides)**
- ❖ Drogas Modificadoras de Doença

# **Antiinflamatórios Esteróides (AIEs) Glicocorticóides**

# Antiinflamatórios Esteróides

- Os AIEs são análogos sintéticos do cortisol;
- Cortisol é um hormônio esteroide produzido no corpo humano que apresenta potente ação anti-inflamatória e imunossupressora;

# Histórico

1855 - Addison – significância biológica das glândulas adrenais (relato clínico)

1856 – Brown-Séquard – experimentos pioneiros sobre os efeitos da adrenalectomia

1932 – Cushing – descreveu a síndrome do hipercorticismo

# Histórico

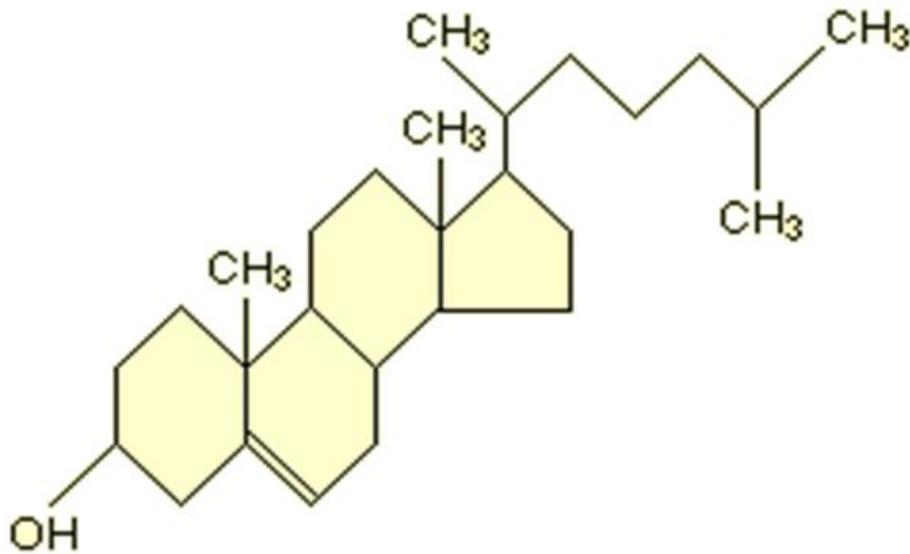
1943 – Reichstein e Shoppee – isolaram e elucidaram a estrutura química de 28 esteróides do córtex adrenal, sendo que apenas 5 desses compostos mostraram-se biologicamente ativos

1949 – Philip S. Henche – testou cortisol para tratamento da artrite reumatóide aguda, devido a observação da regressão da doença em mulheres grávidas

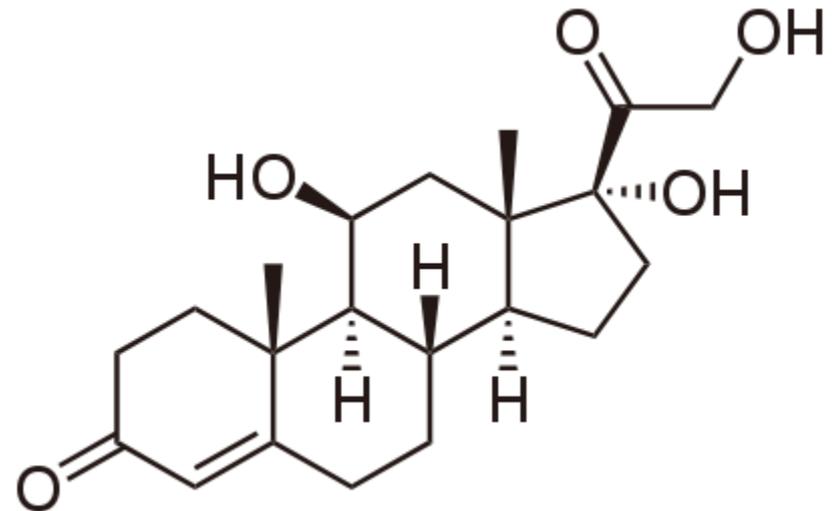
1950- **The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1950** Philip Showalter Hench *Use of Cortisone in Rheumatic diseases:*

# Antiinflamatórios Esteróides

- Cortisol é sintetizado à partir do colesterol pelas glândulas supra-renais;

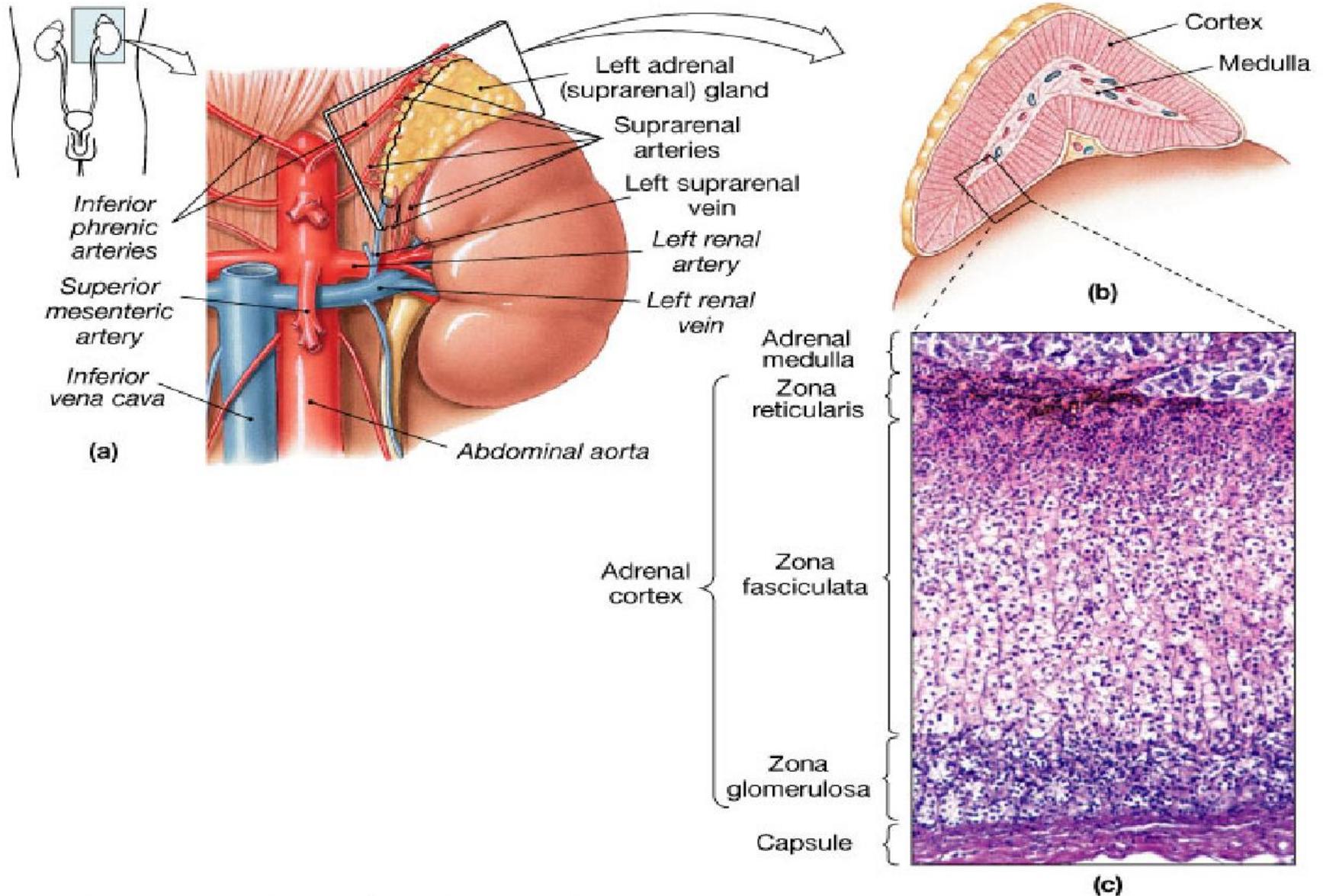


Colesterol  
(ciclopentanoperhidrofenantreno)



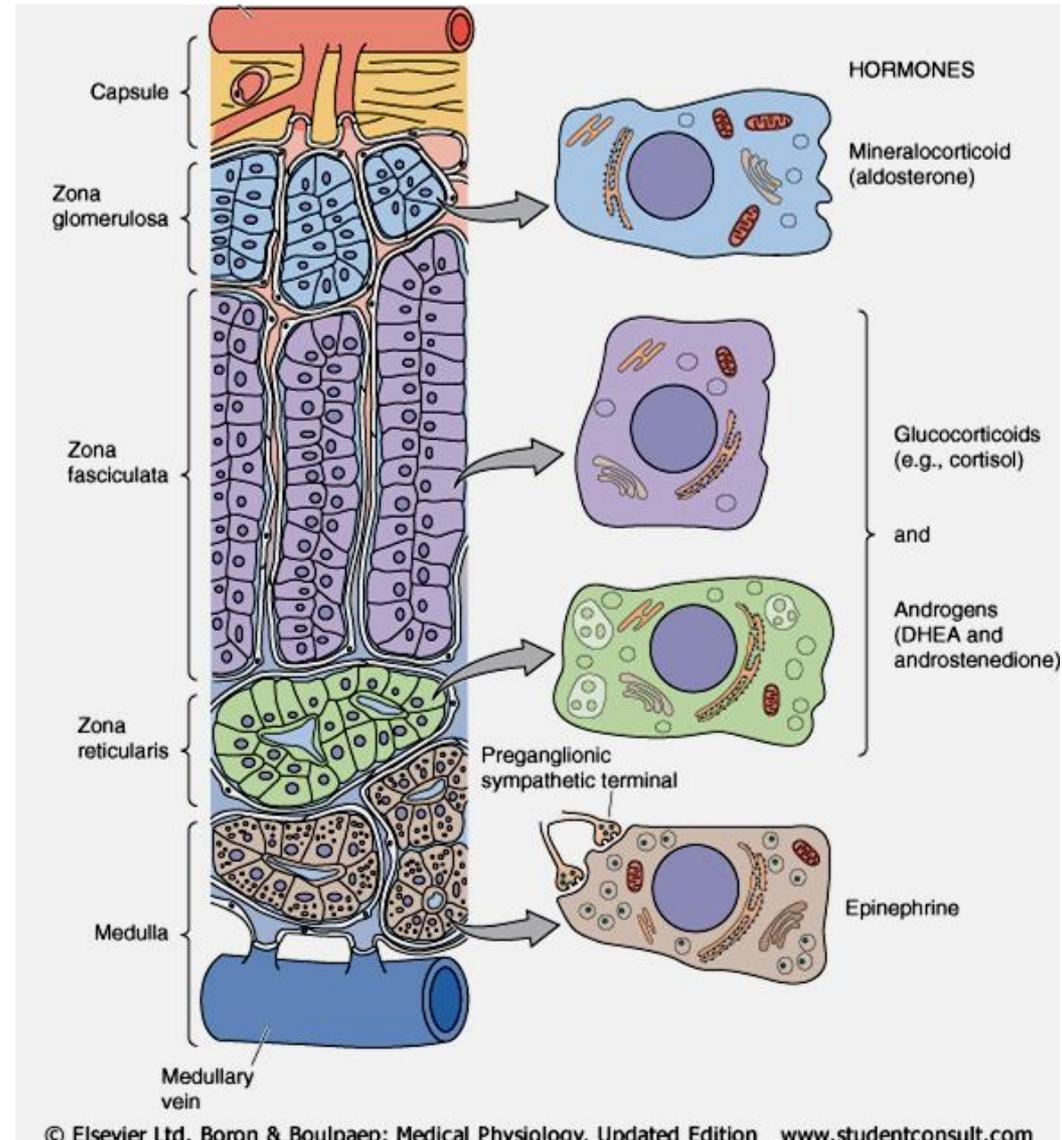
Cortisol

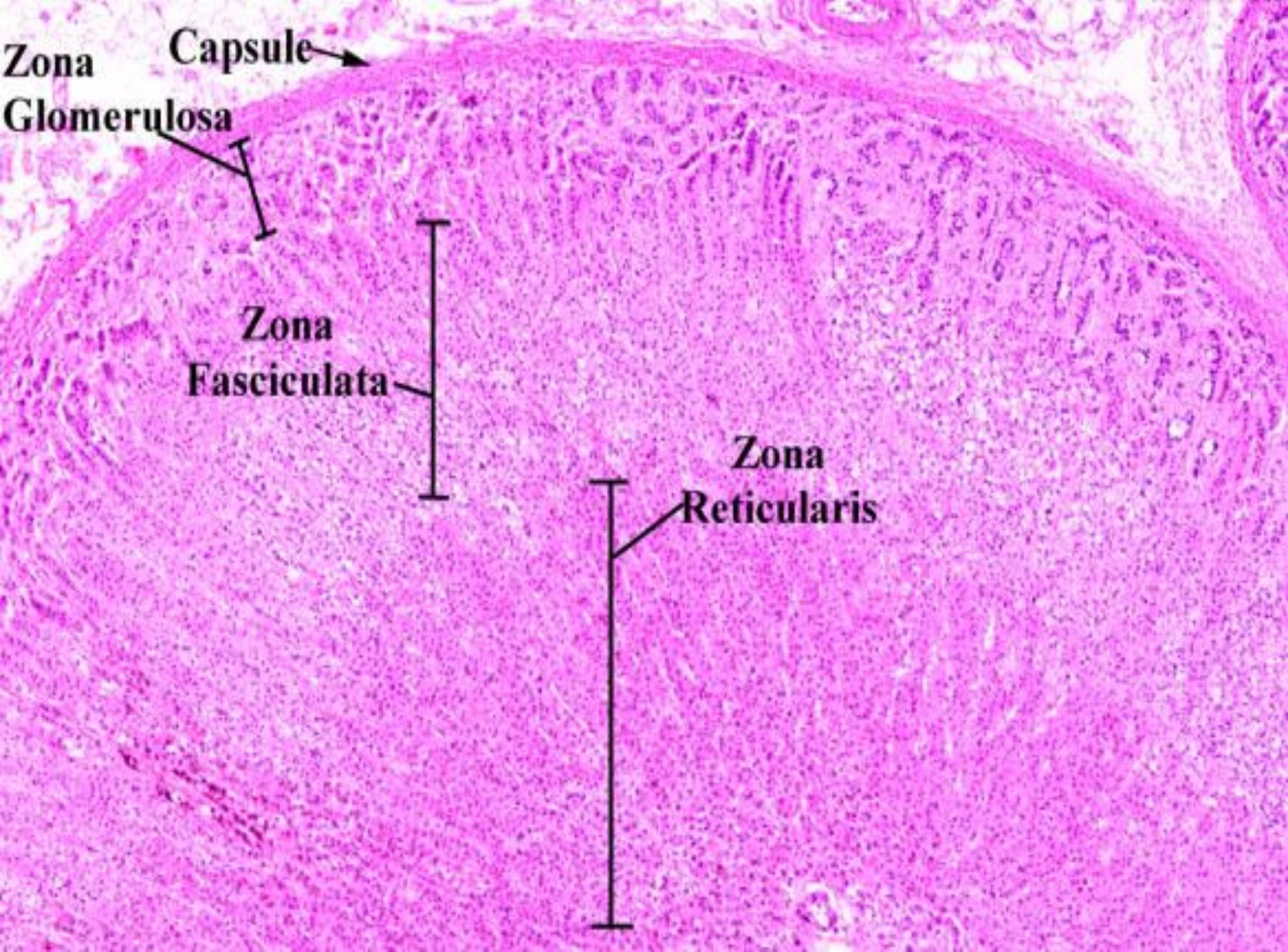
# Glândulas supra-renais



# Hormônios Esteróides

- Corticóides:
  - Mineralocorticoides – são produzidos na zona glomerulosa
  - Glicocorticoides – são produzidos principalmente na zona fasciculada da glândula supra-renal
- Androgênios – produzidos principalmente na zona reticular





**Zona Glomerulosa**

**Capsule**

**Zona Fasciculata**

**Zona Reticularis**

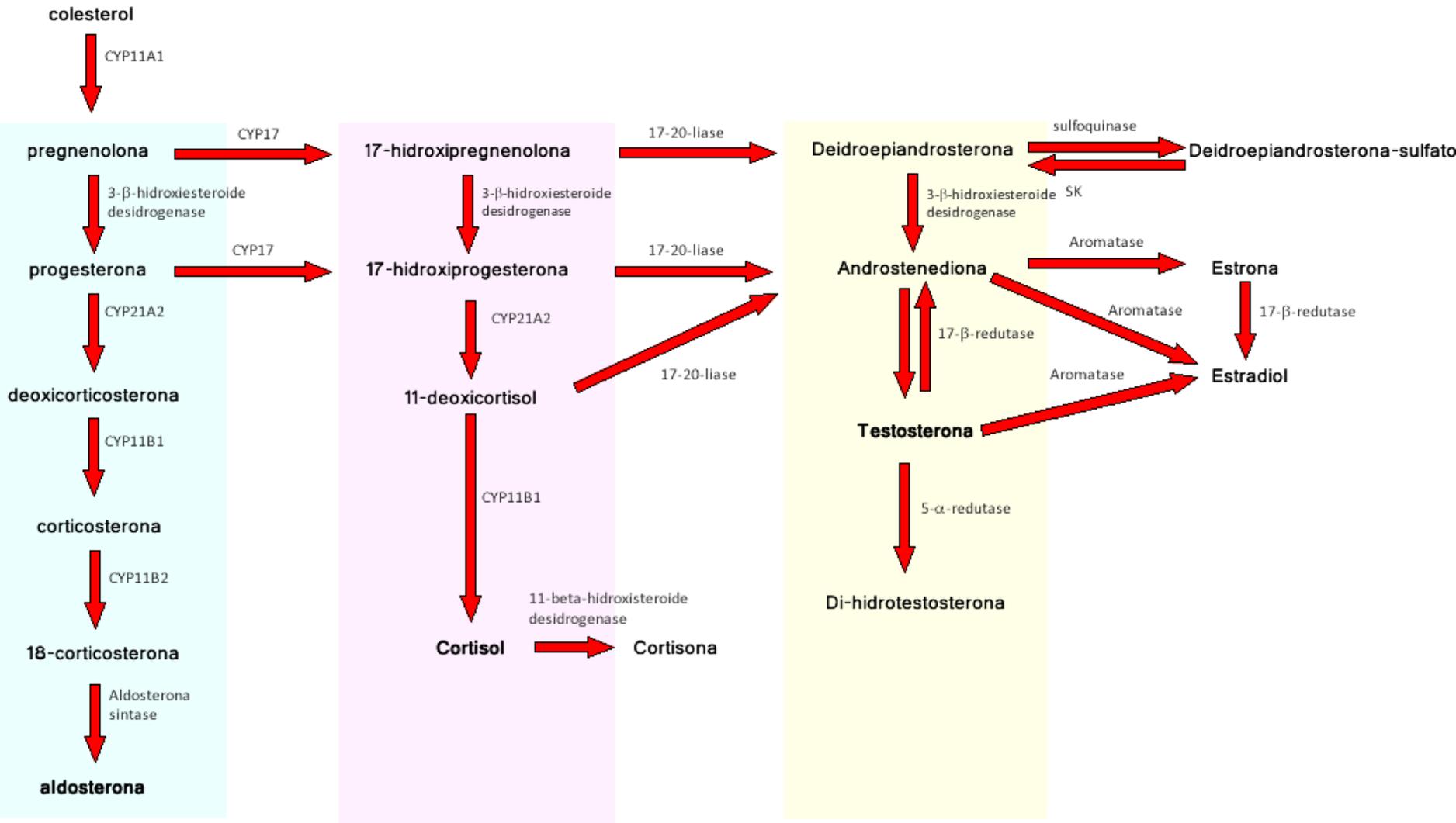
# Hormônios Esteróides

- O córtex da glândula supra-renal sintetiza 2 classes de hormônios esteróides:
  - **Corticosteróides** – possuem 21 átomos de carbono
    - Glicocorticóides
    - Mineralocorticóides
  - **Androgênios** – possuem 19 átomos de carbono

# Síntese

- Não são armazenados e não existem como elementos pré-formados
- São sintetizados de acordo com a necessidade fisiológica
- São substâncias provenientes do colesterol
- Possuem em comum a estrutura ciclopentanoperhidrofenantreno

# Biossíntese dos esteróides



mineralocorticóides

glicocorticóides

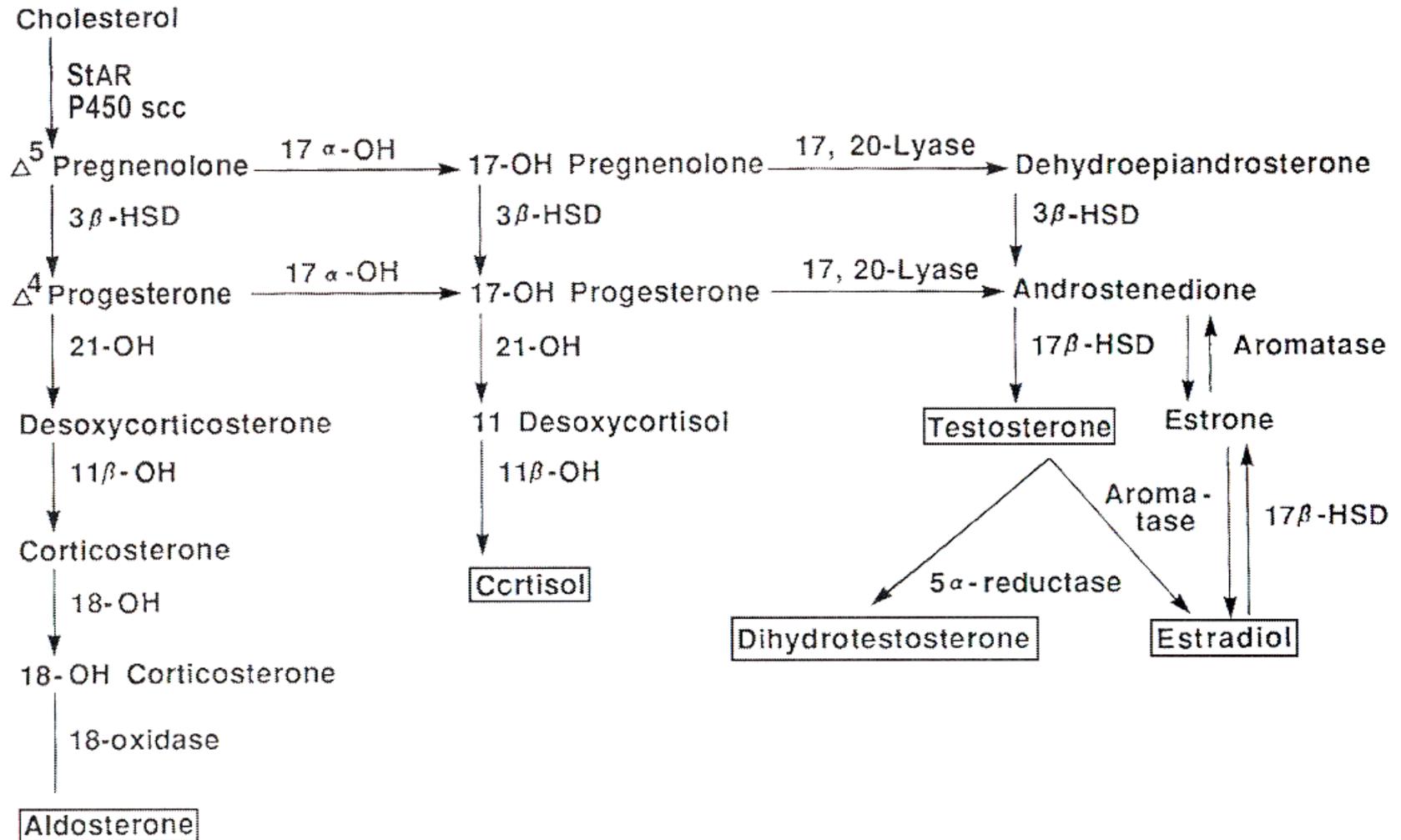
17-cetosteróides

zona glomerulosa

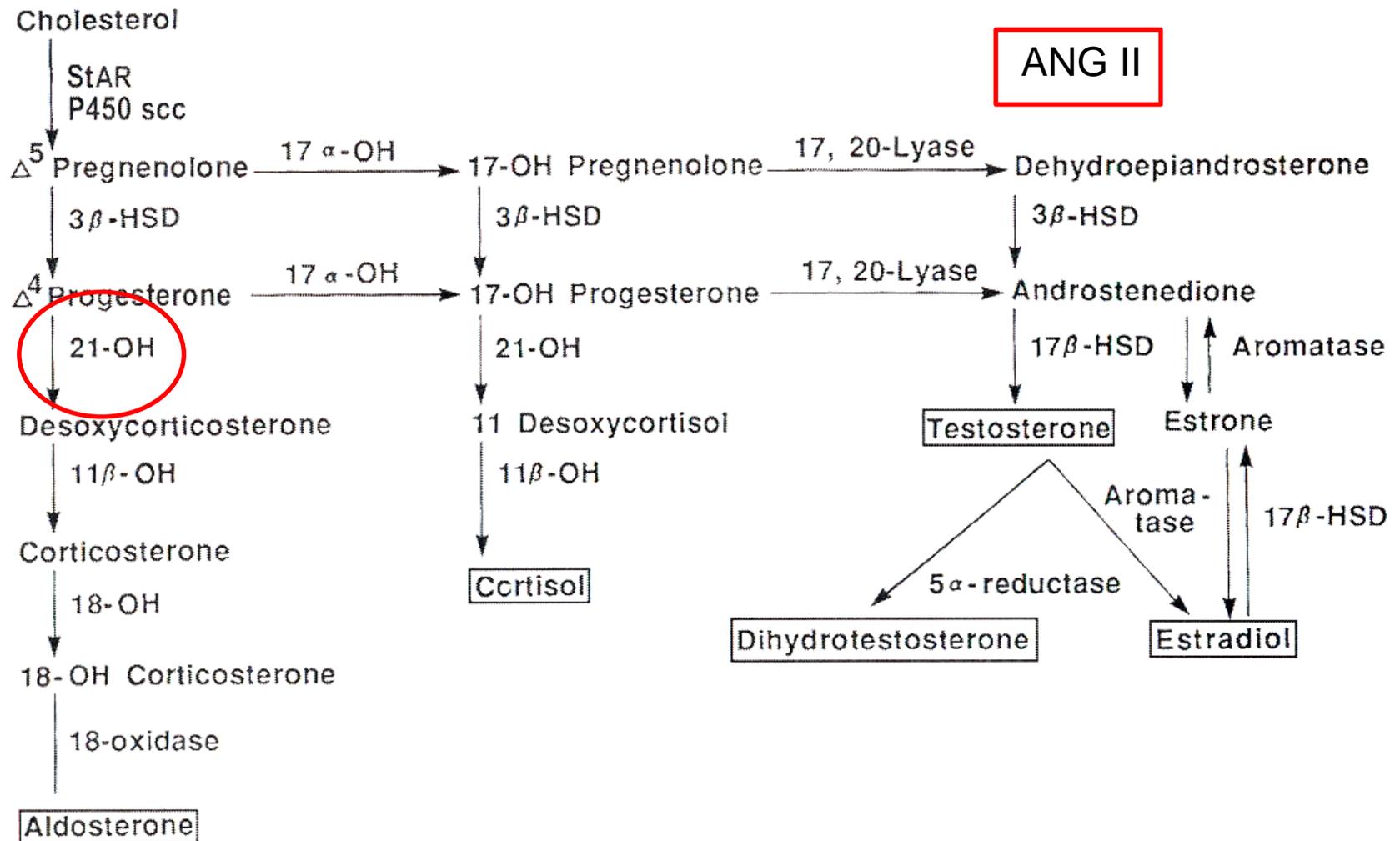
zona fasciculada

zona reticular

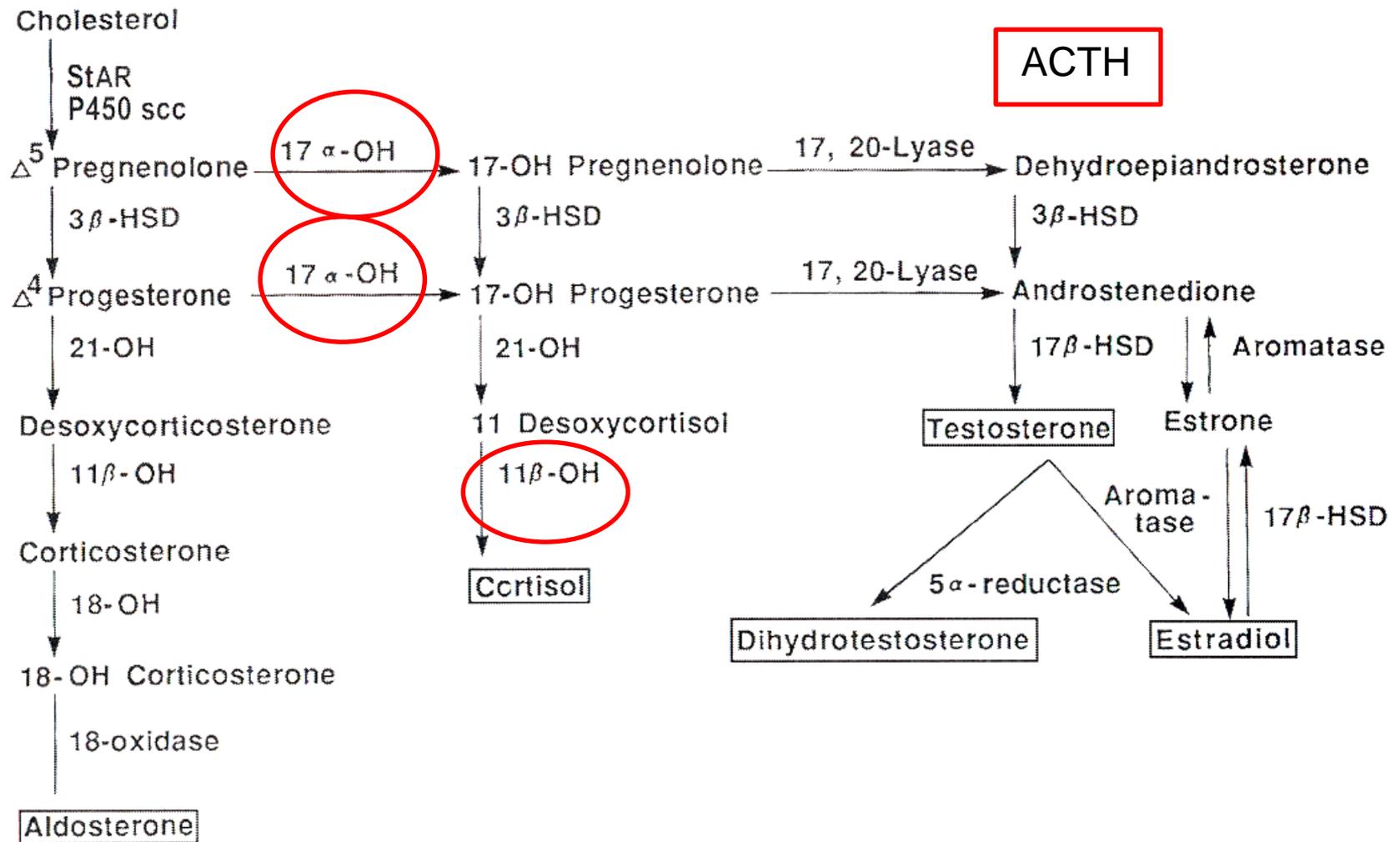
# Biossíntese dos esteróides



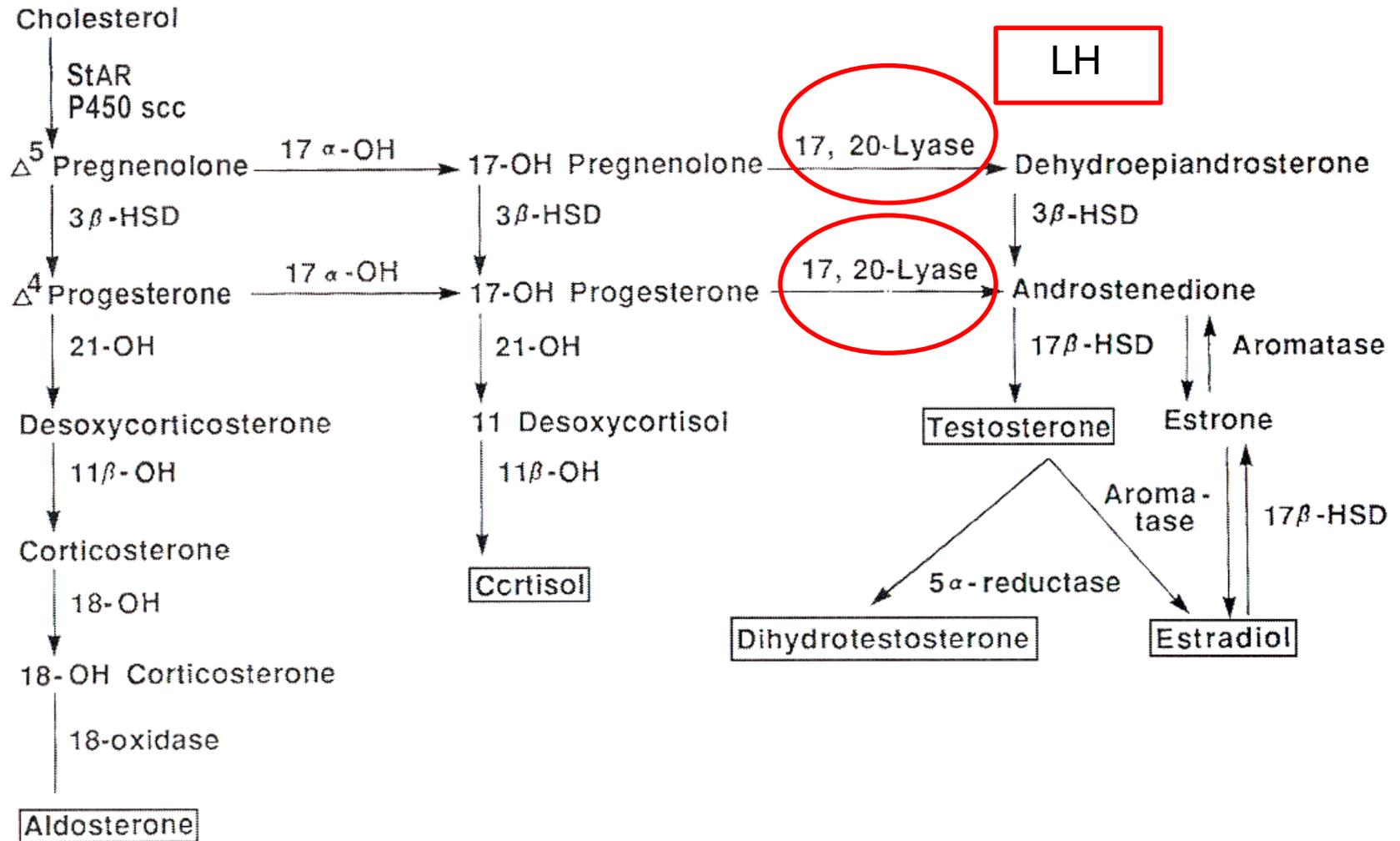
# Biossíntese dos esteróides



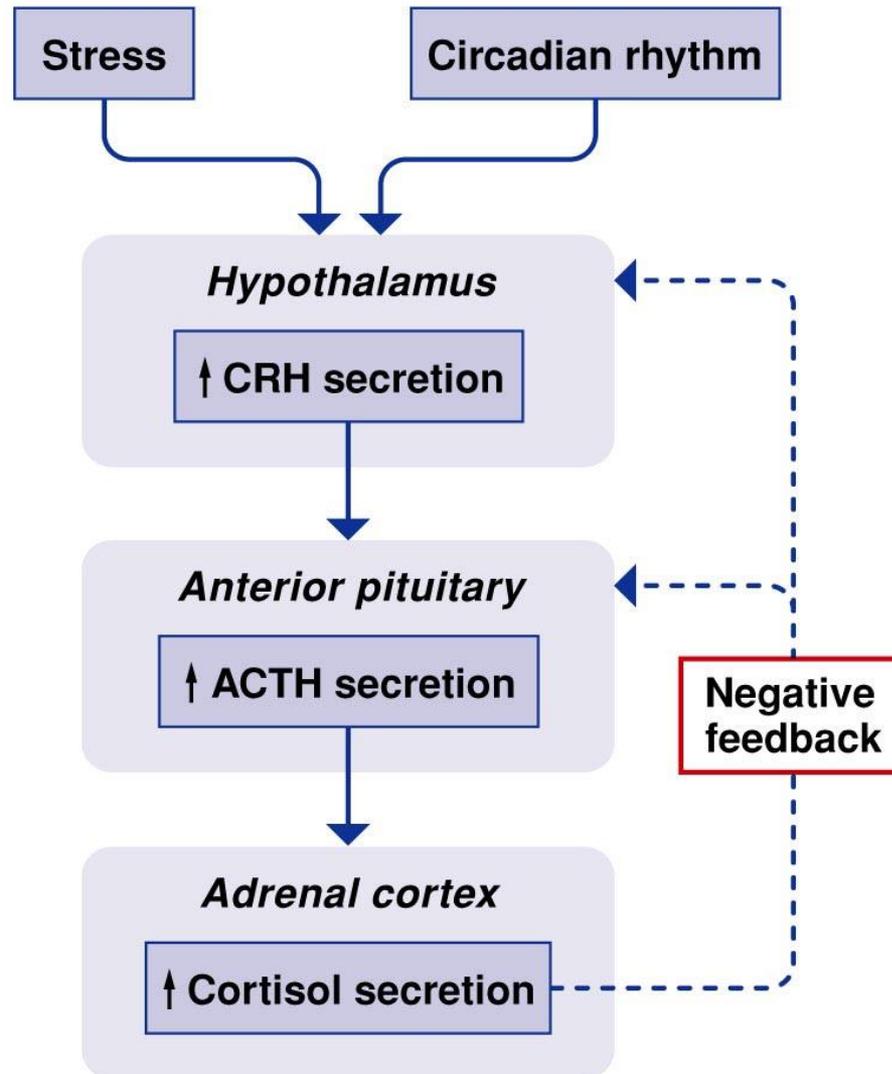
# Biossíntese dos esteróides



# Biossíntese dos esteróides

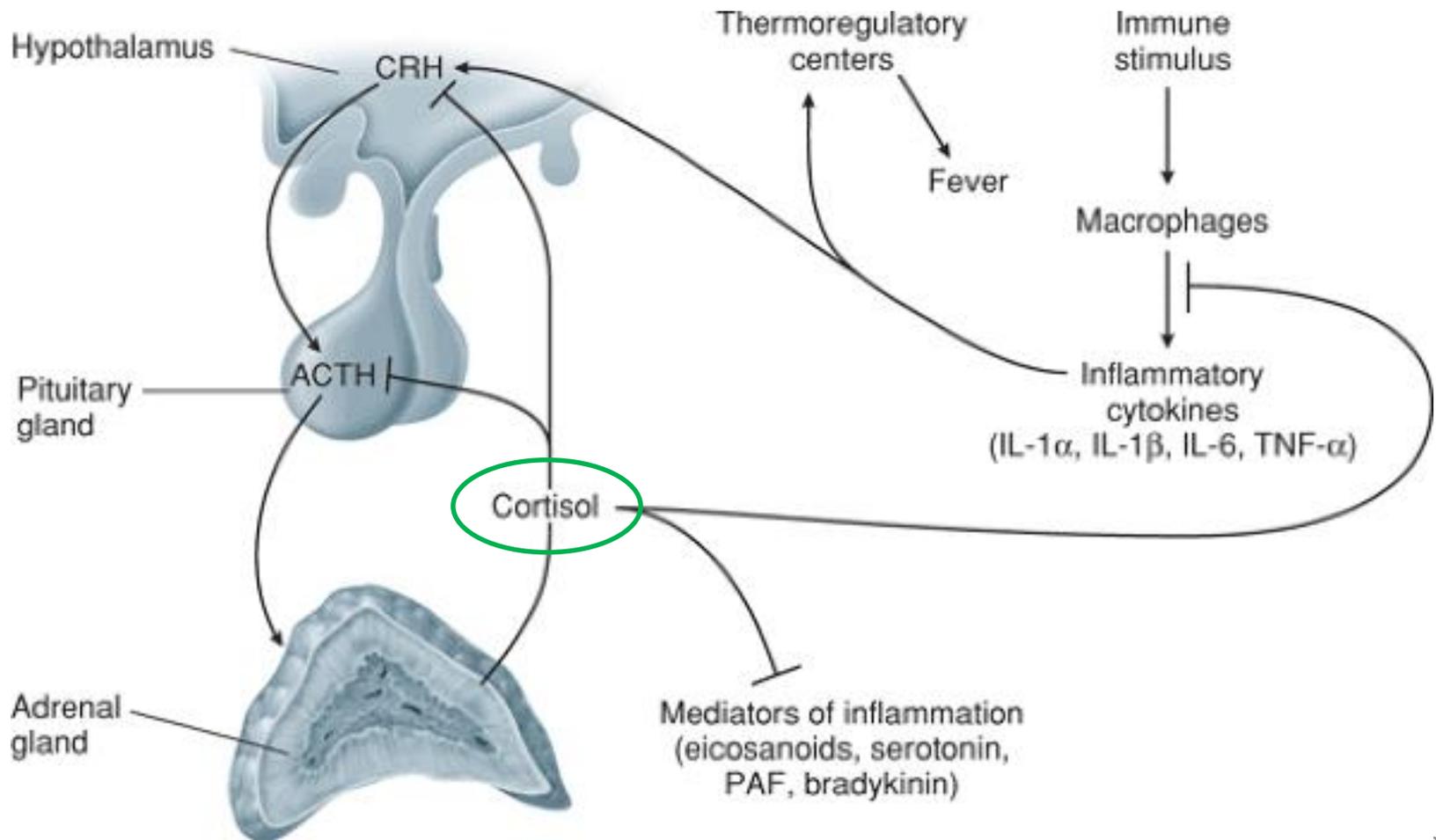


# Regulação da liberação de cortisol: Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal



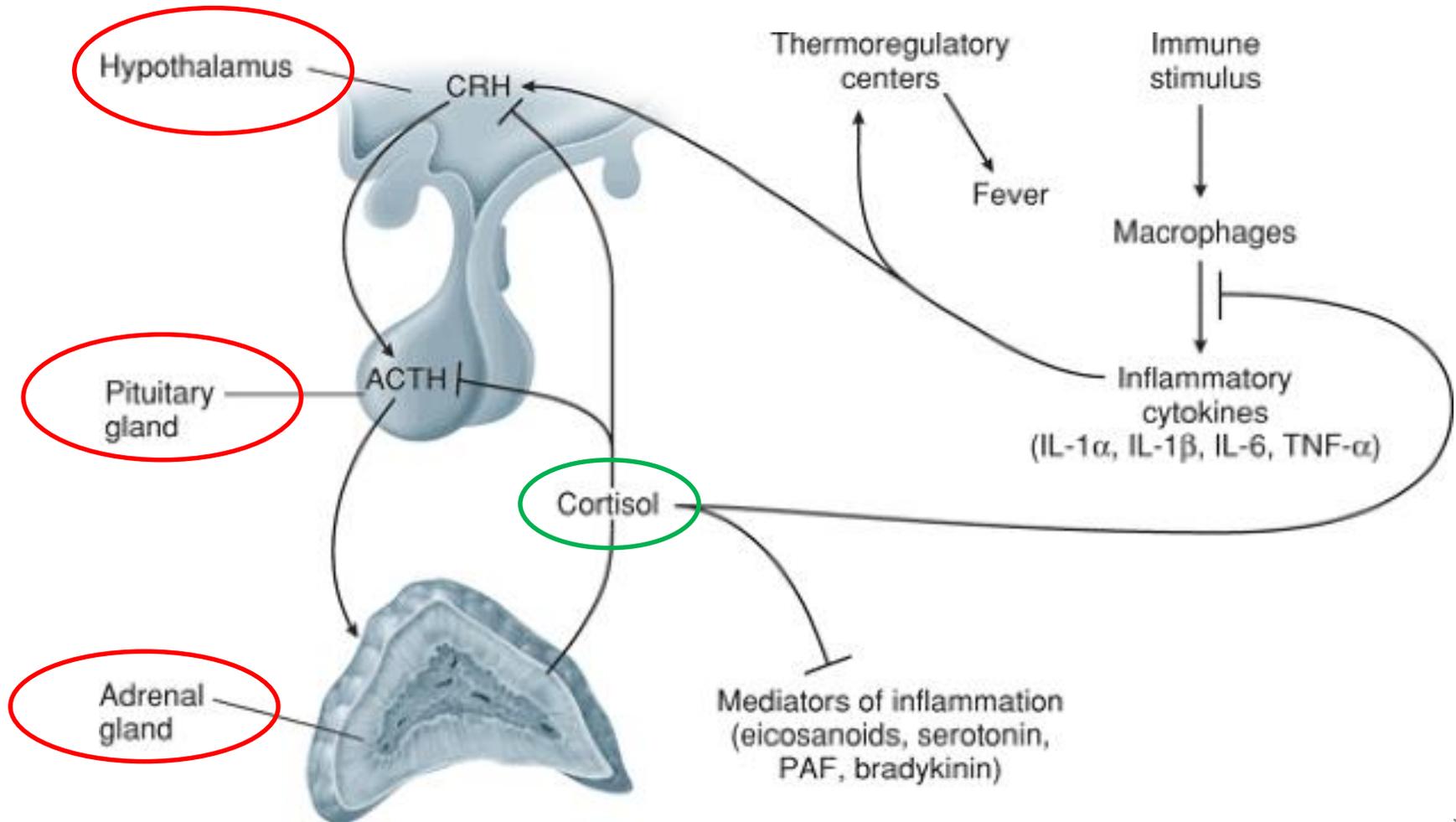
# Regulação da liberação de cortisol: Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal

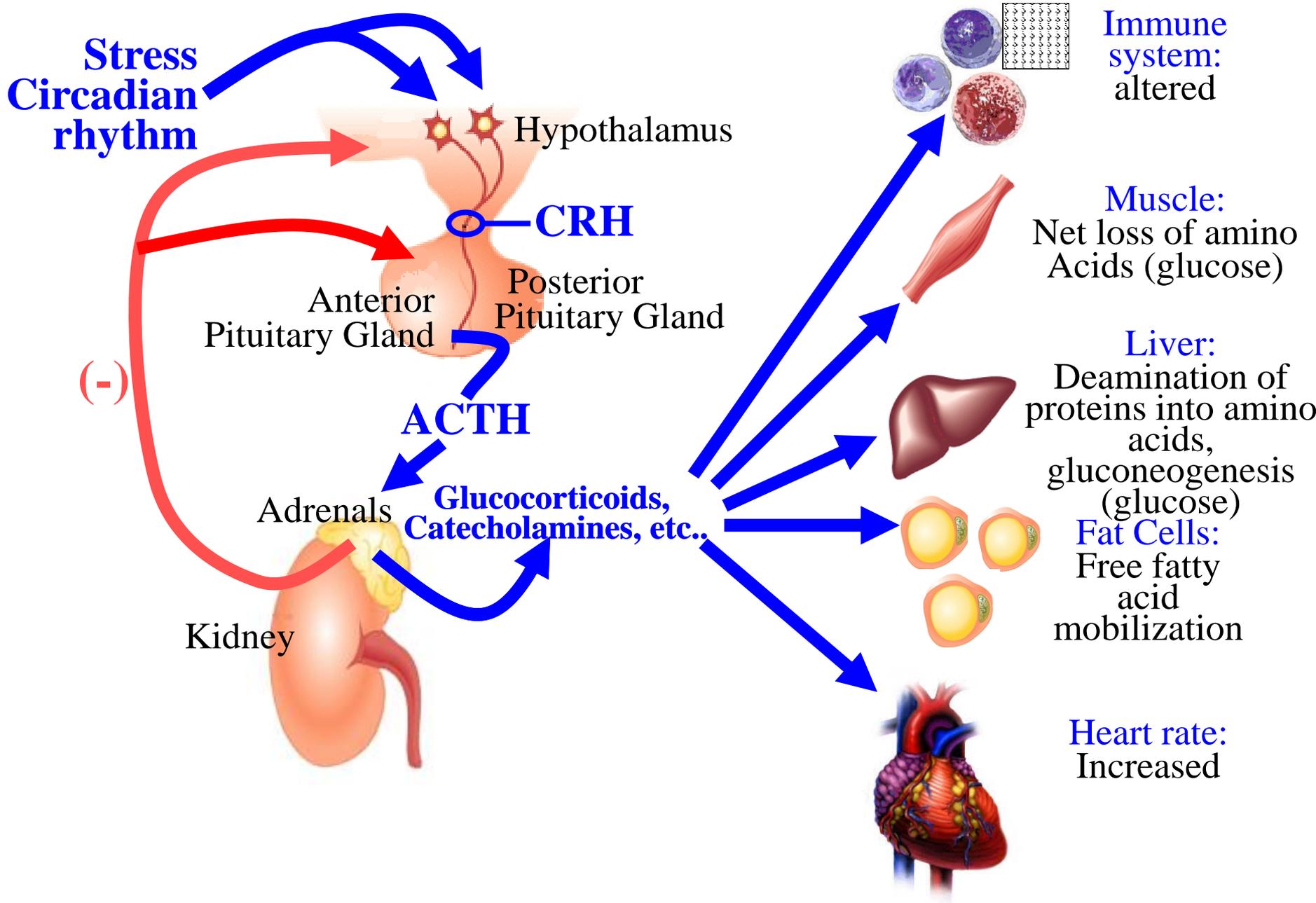
## Eixo neuro-imune-endócrino



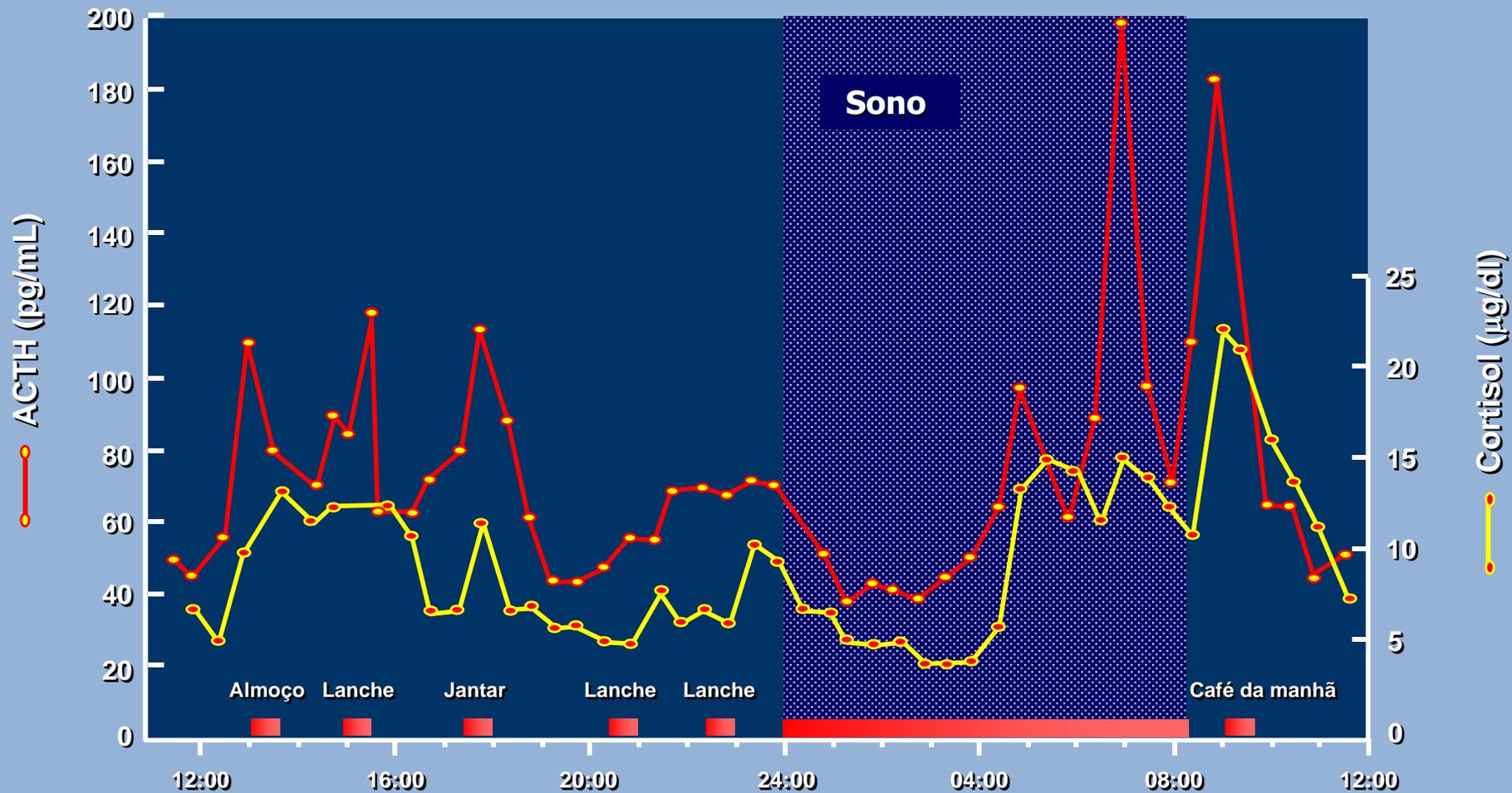
# Regulação da liberação de cortisol: Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal

## Eixo neuro-endócrino

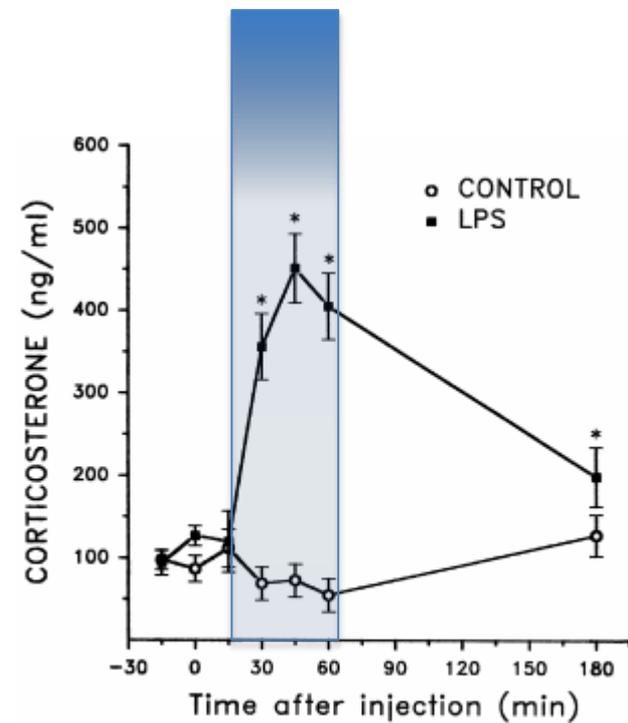
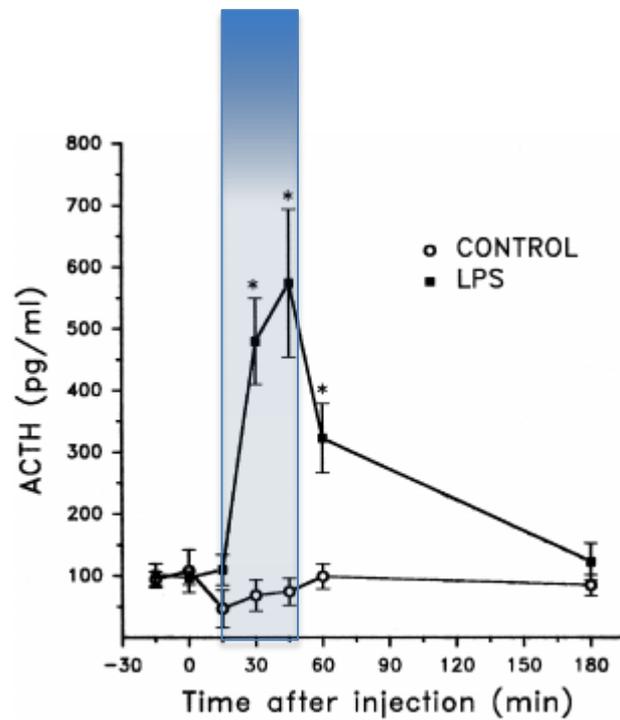
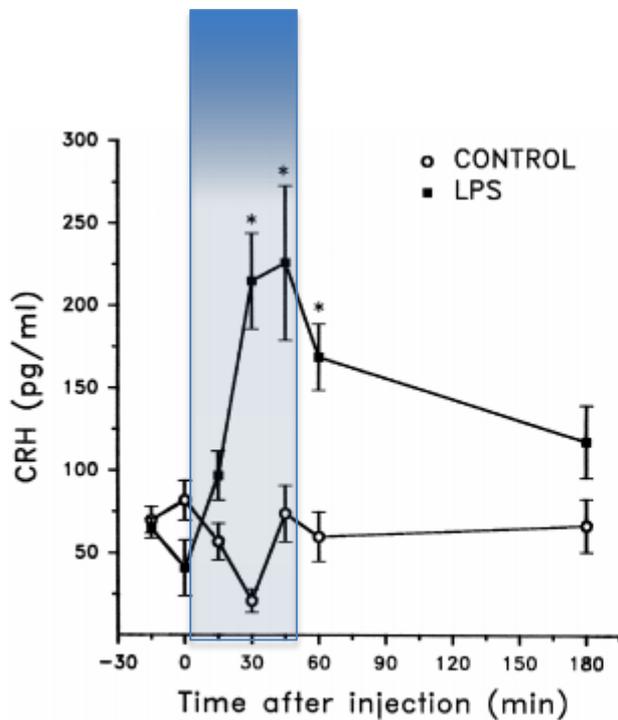




# Secreção normal do ACTH e cortisol



# Secreção de CRH, ACTH e cortisol durante a resposta inflamatória



# Receptores de glicocorticóides

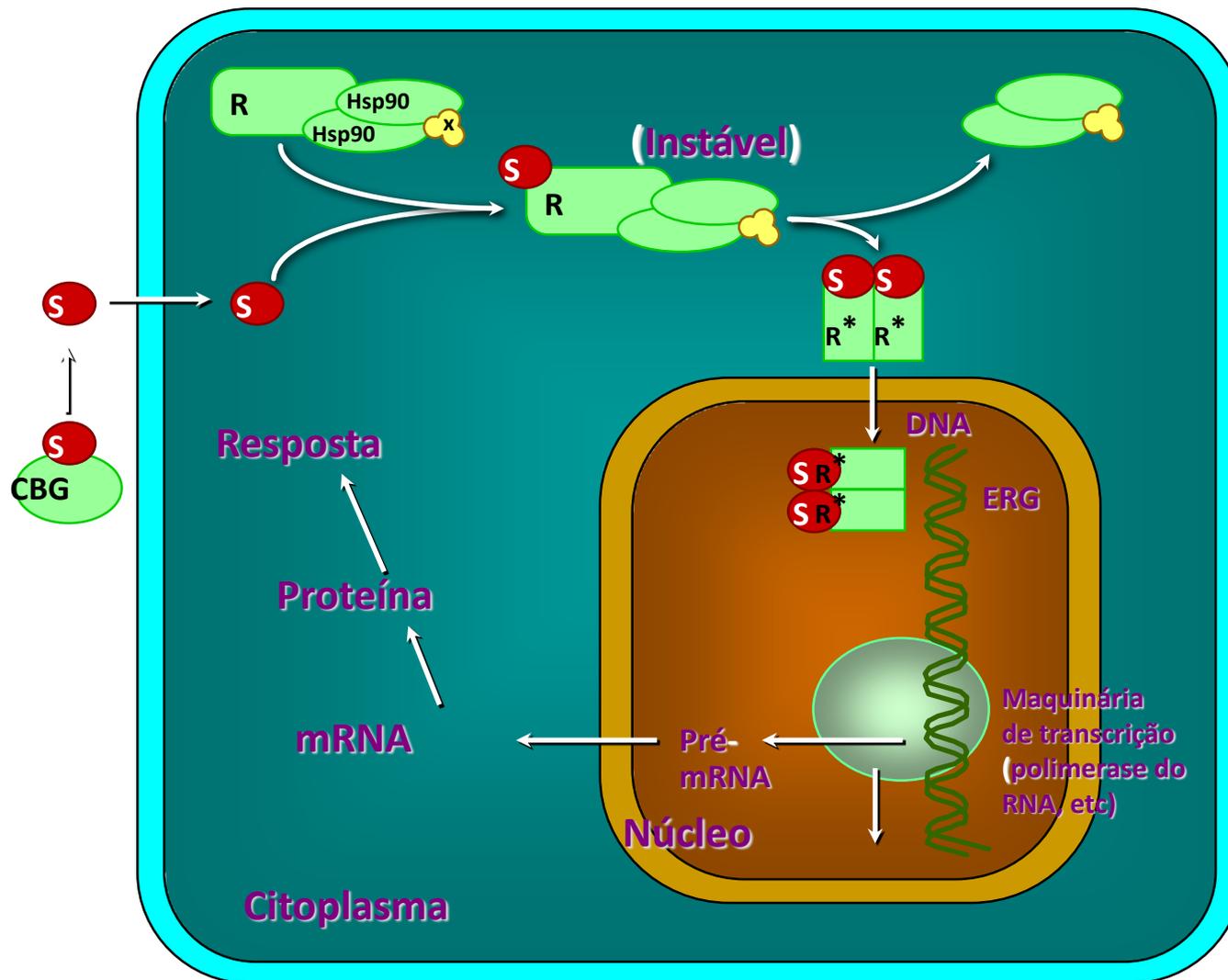
- $Gr\alpha_a$ ,  $Gr\alpha_b$ :
  - Modifica atividade transcripcional;
- $Gr\beta_a$ ,  $Gr\beta_b$ :
  - Não induz atividade transcripcional
  - Influência na resposta do  $Gr\alpha$ ;
  - Responsável pelo desenvolvimento de resistência aos glicocorticóides;
  - $TNF-\alpha$  e  $IL-1$  regulam sua expressão;

# Aspectos Farmacocinéticos

90% se ligam às proteínas plasmáticas de modo reversível:

- CBG (globulina de fixação de corticosteróides ou transcortina) – alta afinidade e baixa capacidade de fixação
- albumina – baixa afinidade e alta capacidade de fixação

# Receptores de glicocorticóides



# Funções

- Os corticosteróides diferem quanto as suas principais funções:
  - Glicocorticóides – reguladores do metabolismo de carboidratos
  - Mineralocorticóides – reguladores do metabolismo eletrolítico

# Funções dos Glicocorticóides

- Os Glicocorticóides, além de alterarem o metabolismo dos carboidratos, promovem principalmente:
  - Alterações no metabolismo (geralmente aumento) de lipídeos e proteínas
  - Alteração do equilíbrio hidroeletrolítico (principal função dos mineralocorticóides)
  - Ação anti-inflamatória e imunossupressora

# Efeitos sobre o Metabolismo dos Carboidratos, Proteínas e Gorduras

- Redução na captação e utilização da glicose músculos
- Aumento da gliconeogênese, resultando em uma tendência para hiperglicemia
- Menor síntese e maior degradação das proteínas
- Redistribuição da gordura (como Síndrome de Cushing)

# Efeitos sobre o Equilíbrio Hidroeletrolítico

- Aumento da reabsorção de  $\text{Na}^+$  nos túbulos distais e ductos coletores
- Aumento da excreção de  $\text{K}^+$  e  $\text{H}^+$

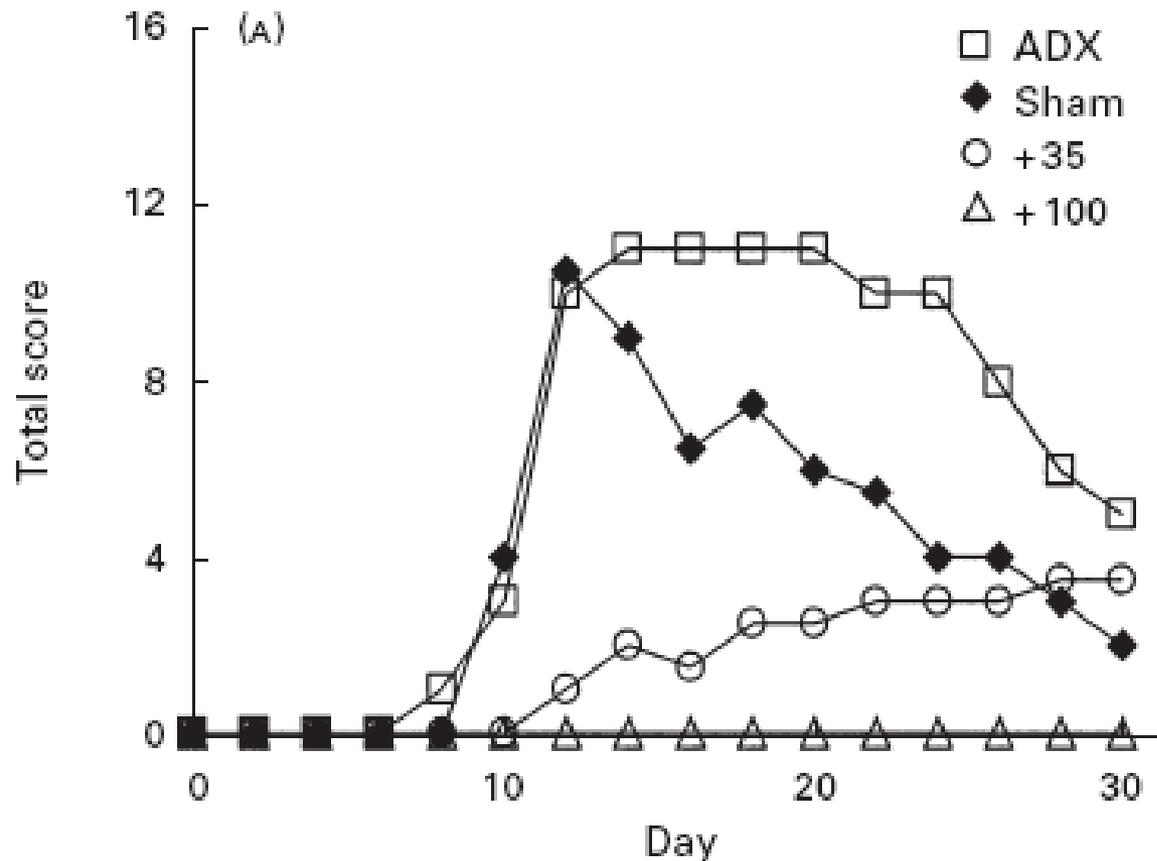
# Ações Anti-Inflamatórias e Imunossupressoras

- Sobre as células:
  - Menor número e atividade dos leucócitos (inflamação aguda)
  - Menor atividade das células mononucleares, menor proliferação de vasos sanguíneos, menos fibrose (inflamação crônica)
  - Menor expansão clonal das células T e B e ação reduzida das células T secretoras de citocinas (áreas linfóides)

# Ações Anti-Inflamatórias e Imunossupressoras

- Sobre os mediadores inflamatórios e imunes:
  - Menor produção e ação de muitas citocinas (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-12, TNF)
  - Redução da geração dos eicosanóides e do PAF
  - Redução dos componentes do complemento do sangue

# Efeitos antiinflamatórios dos glicocorticóides endógenos



# Prêmio Nobel de Medicina

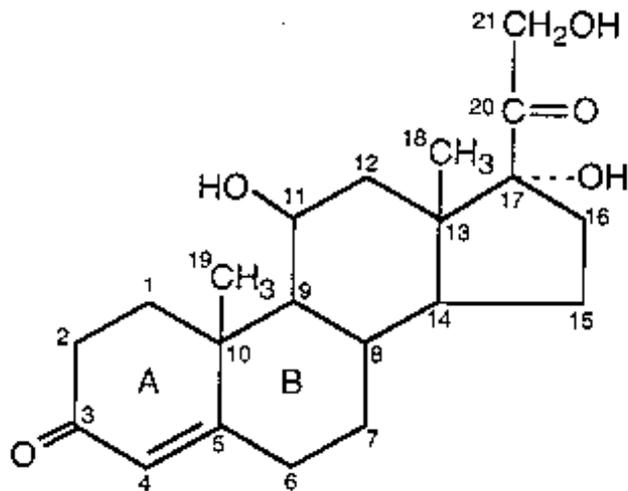


## The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1950

Philip Showalter Hench

*“Use of Cortisone in Rheumatic diseases”*

### Cortisol

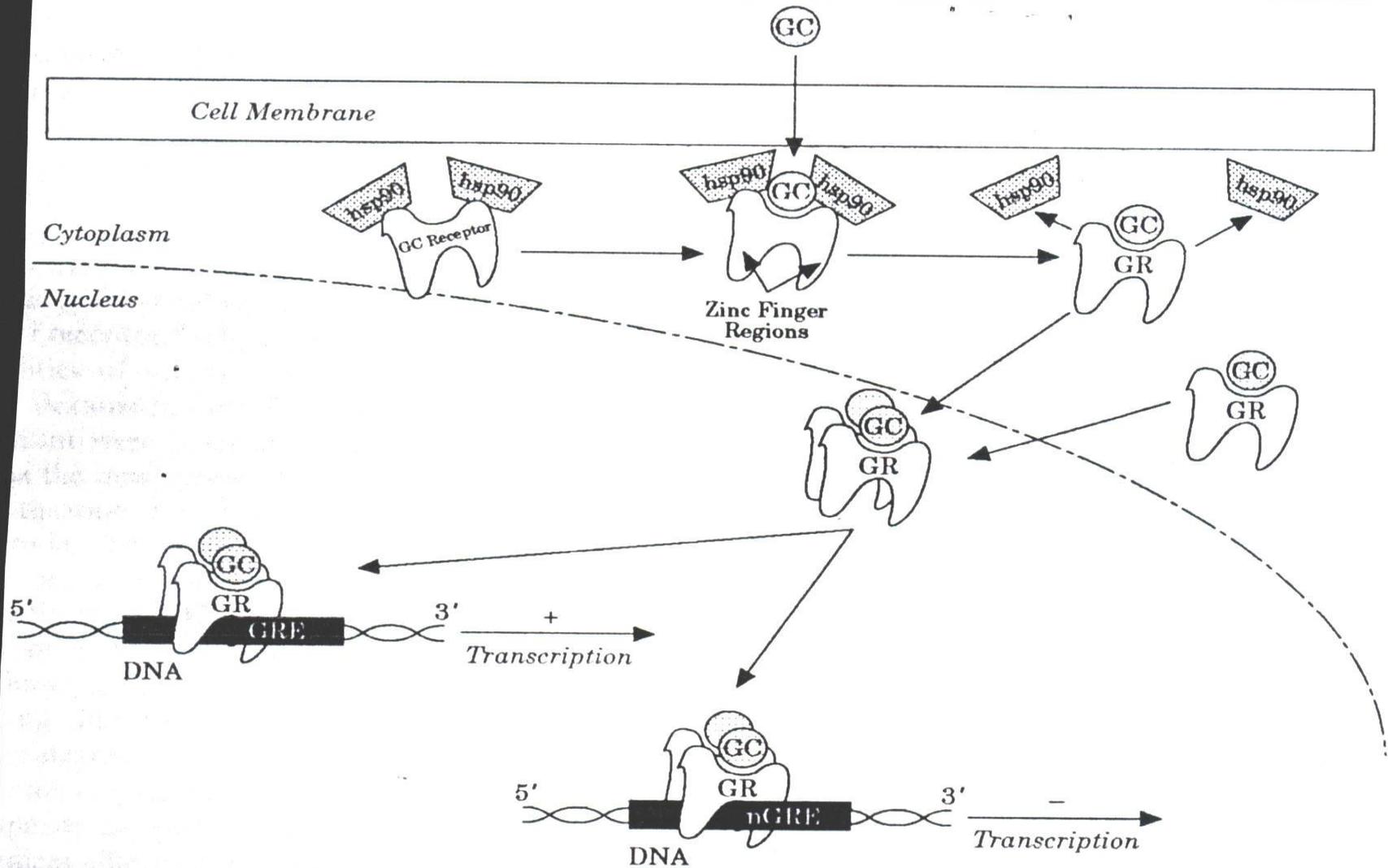


Philip S. Hench

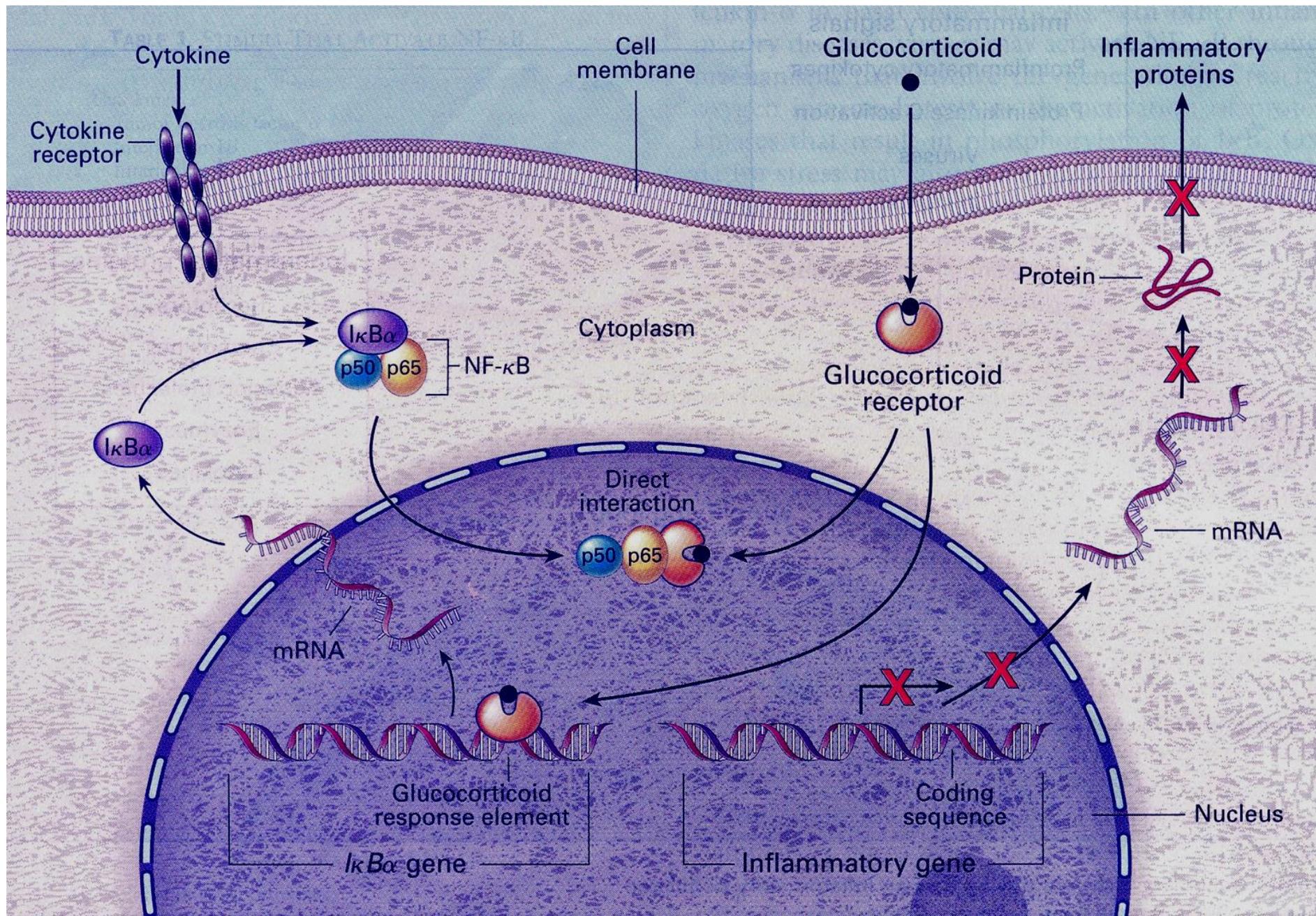


(1896-1965)

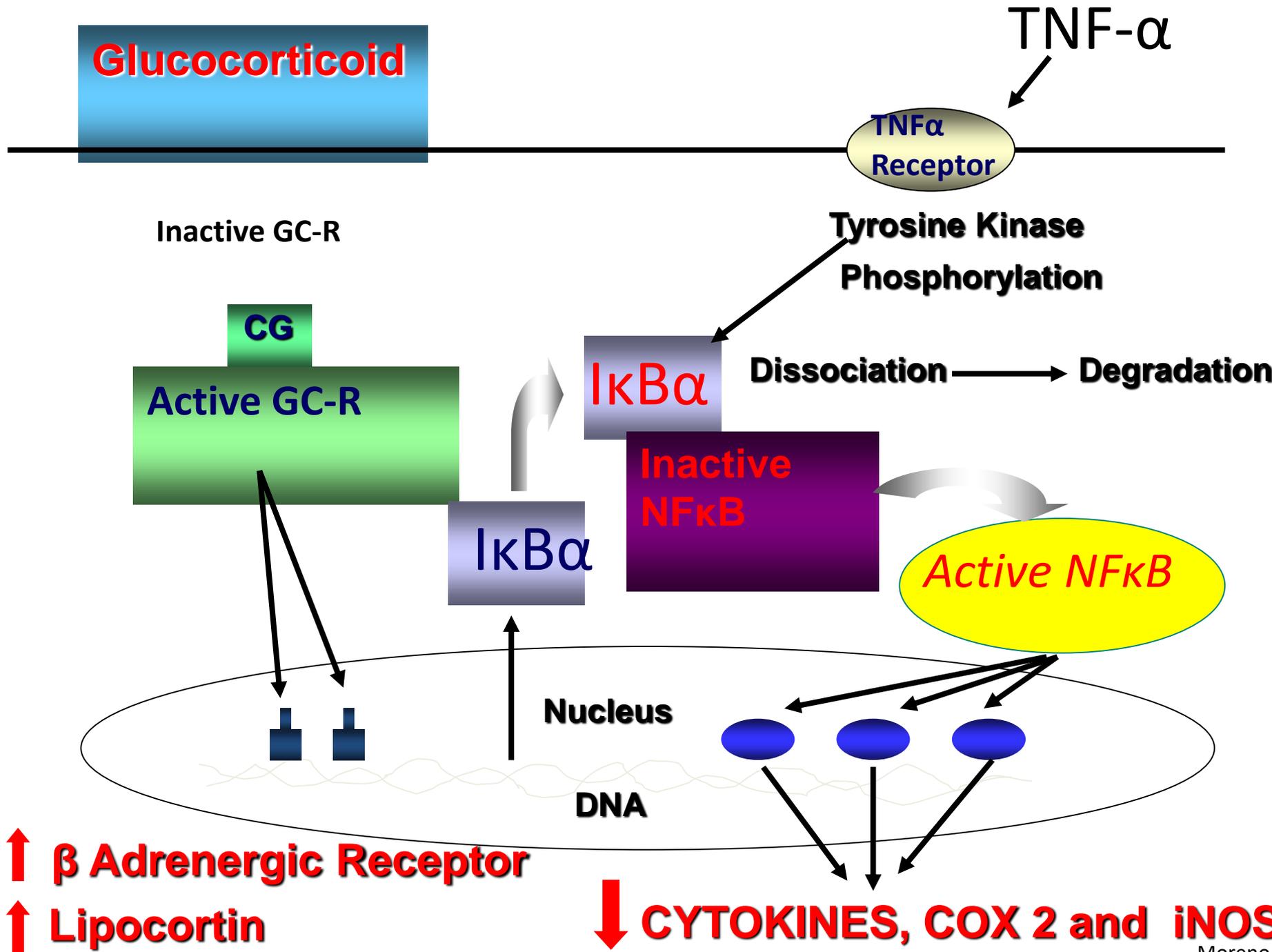
# Interação do receptor de glicocorticoides com DNA



**Fig. 2** GR interactions with DNA. The inactive GR is located in the cytoplasm and is bound to hsp90 that prohibit its movement into the nucleus. Once a GC binds to the GR, the hsp90 dissociates and the GC-GR complex translocates to the nucleus where it dimerizes with a second GR. The zinc finger domains of the GR can bind to specific DNA sequences, GRE in the 5' promoter region. The GR can activate transcription, or repress transcription if the region contains a negative GRE (nGRE).



**Barnes & Karin, 1997. *New Engl. J. Med.*, 336: 1066**



# Proteínas reguladas pelo NF-kB

<b>Citocinas pro-inflamatorias</b>	<b>Receptores</b>	<b>Quimiocinas</b>	<b>Enzimas inflamatórias</b>	<b>Moléculas de adesão</b>
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	<b>IL-2r</b>	<b>IL-8</b>	<b>iNOS</b>	<b>ICAM-1</b>
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	<b>TCR</b>	<b>MIP-1<math>\alpha</math></b>	<b>COX-2</b>	<b>VCAM-1</b>
<b>IL-2</b>		<b>MCP-1</b>	<b>5-LO</b>	<b>E-selectina</b>
<b>IL-6</b>		<b>GRO<math>\alpha,\beta,\gamma</math></b>	<b>PLA2 Citosólica</b>	
<b>GMSF</b>		<b>Eotaxina</b>		

# Ação antiinflamatória dos glicocorticóides

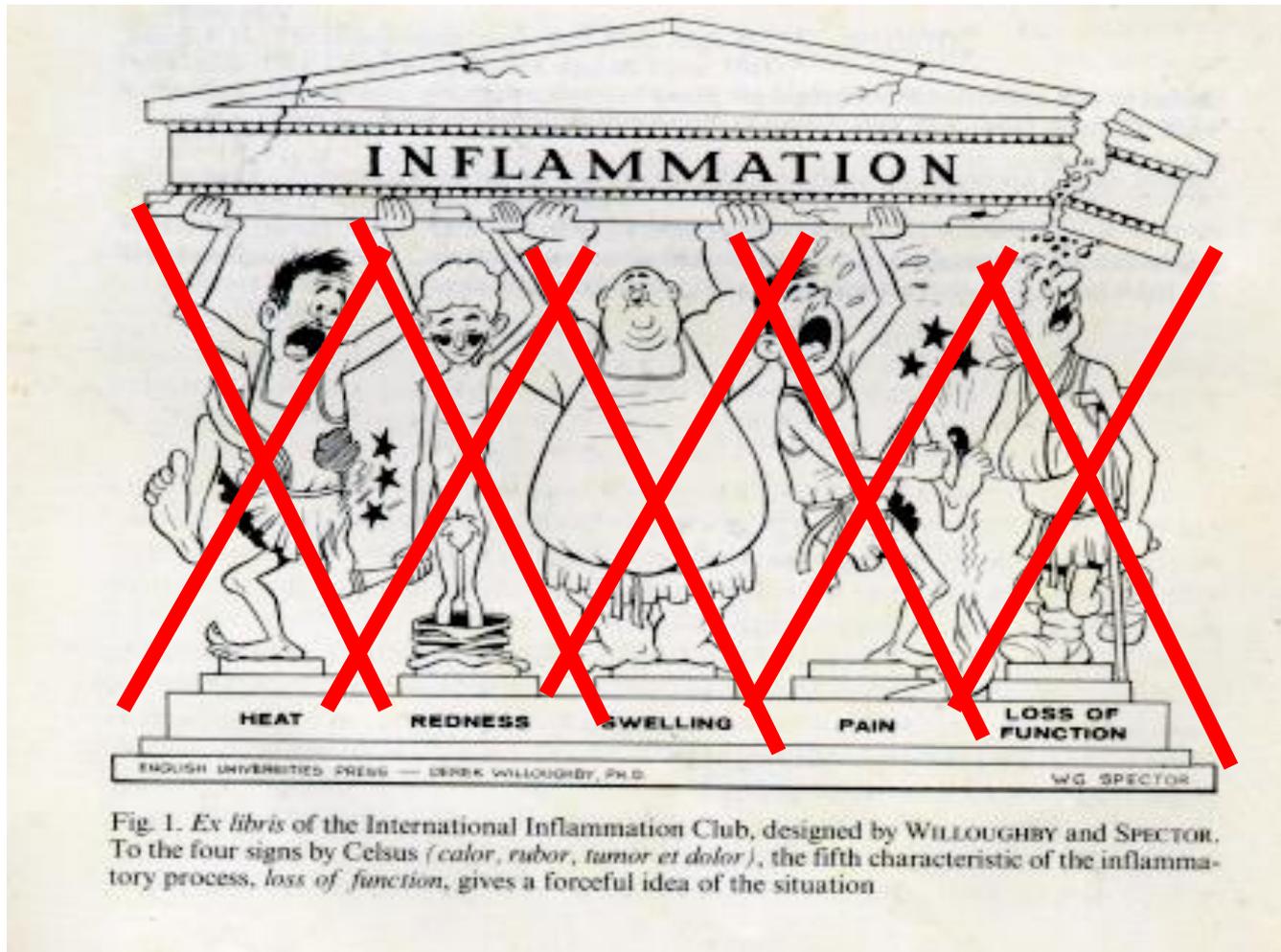


Fig. 1. *Ex libris* of the International Inflammation Club, designed by WILLOUGHBY and SPECTOR. To the four signs by Celsus (*calor, rubor, tumor et dolor*), the fifth characteristic of the inflammatory process, *loss of function*, gives a forceful idea of the situation.

# GC and the immune system

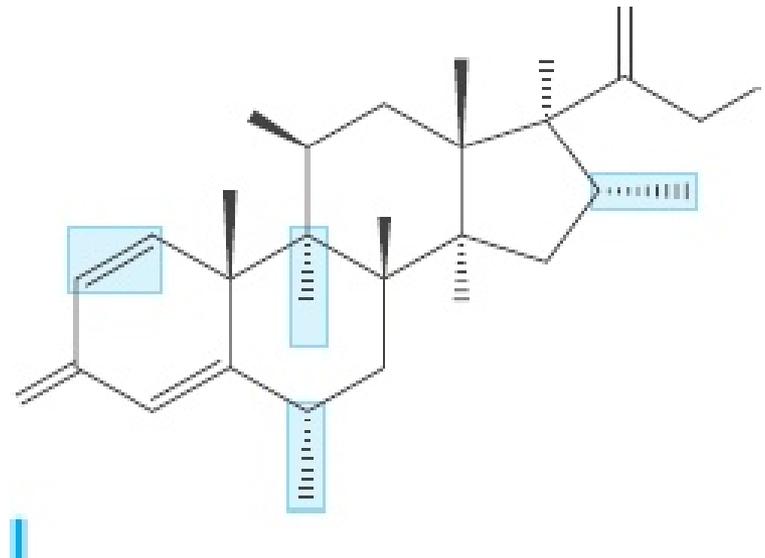
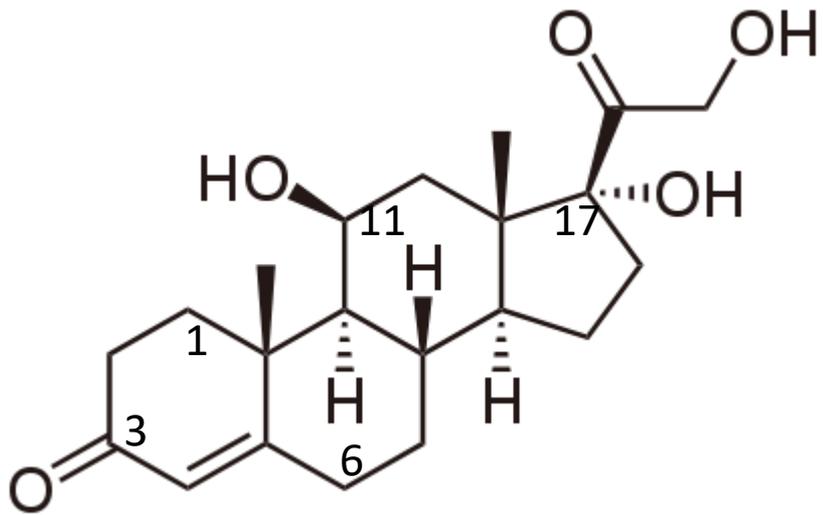
Leukocytes	Cytokine genes	Inflammatory agents	Cell adhesion molecules	Transcription factors
T- lymphocytes				
↓(Th2>Th1)	IL-1 ↓	Eicosanoids ↓	ICAM-1 ↓	NF-κB ↓
B-lymphocytes ↓/=	IL-2 ↓	Bradykinin ↓	LFA-1 ↓	AP-1 ↓
Neutrophils ↑	IL-3 ↓	5-HT ↓	E-Selectin ↓	NFAT ↓
Eosinophils ↓	IL-6 ↓	Histamine ↓	ELAM-1 ↓	STAT-6 ↓
Macrophages ↓	IL-8 ↓	Plasminogen activator ↓		GATA-3 ↓
Vascular migration ↓	IL-11 ↓	Collagenase ↓		T-bet ↓
Antibody production				
↑/=/↓	IL-12 ↓	Elastase ↓		TLR ↓
	IL-16 ↓	Cox-2 ↓		
	GM-CSF ↓	MMP-9 ↓		
	TNF-α ↓	iNOS ↓		
	IFN-γ ↓	Arachidonic acid ↓		
	IL-13 ↓	Monocyte chemoattractant protein-1 ↓		
	IL-5 ↓			
	IL-4 ↑	Lipocortin-1 ↑		IκBa ↑
	IL-10 ↑	α-2-macroglobulin ↑		IL-1RII ↑
	TGF-β ↑	Secretory leukocyte protease inhibitor ↑		

# Derivados Sintéticos

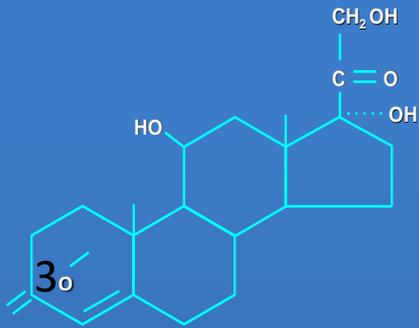
- Os esteróides para serem biologicamente ativos devem possuir:
  - dupla ligação na posição 4,5
  - grupamento cetona em C 3

# Derivados sintéticos do cortisol

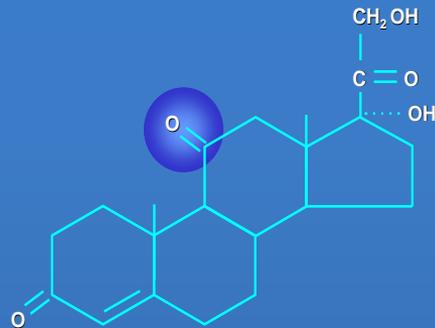
- Modificações na estrutura do cortisol



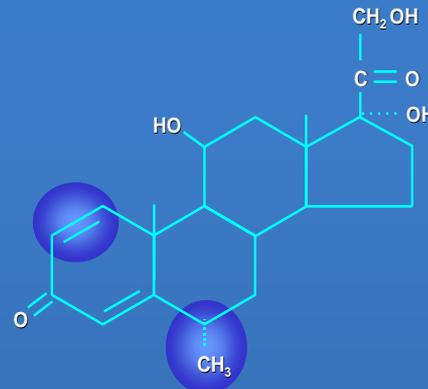
# Estrutura molecular de alguns glicocorticóides



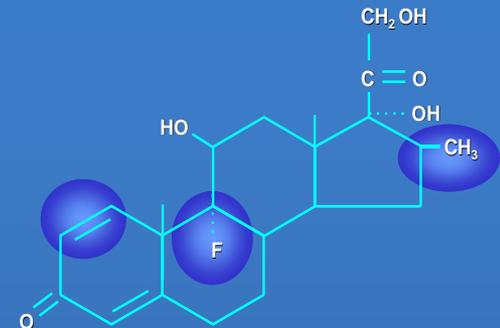
Cortisol



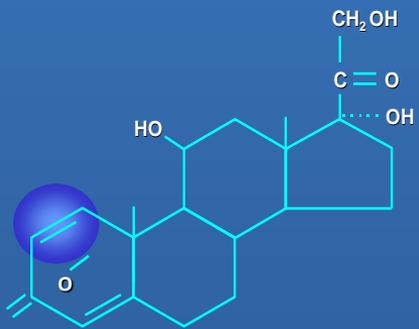
Cortisona



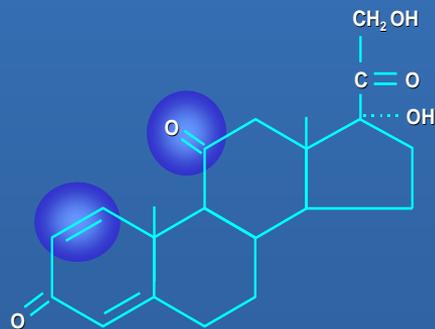
Metilprednisolona



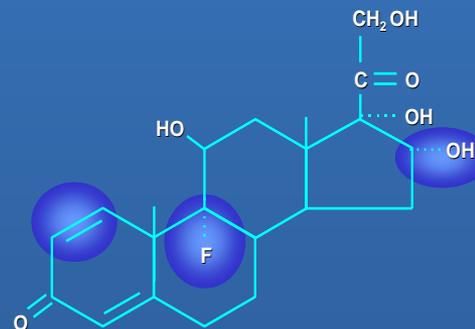
Betametasona —  
Dexametasona .....



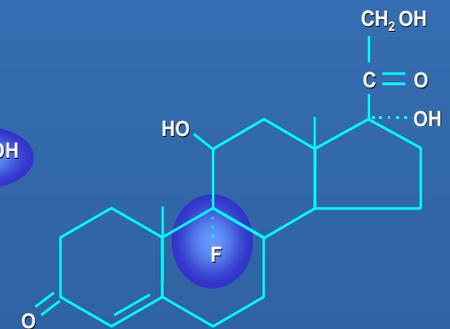
Prednisolona



Prednisona



Triamcinolona



Fludrocortisona

# Aspectos Farmacocinéticos

O metabolismo envolve adições seqüenciais de átomos de oxigênio e hidrogênio seguido de conjugação (formação de derivados mais hidrossolúveis para excreção)

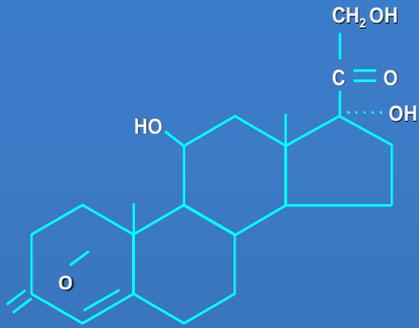
- redução da dupla na posição 4,5
- redução da cetona em C3 para hidroxila

São excretados principalmente na urina

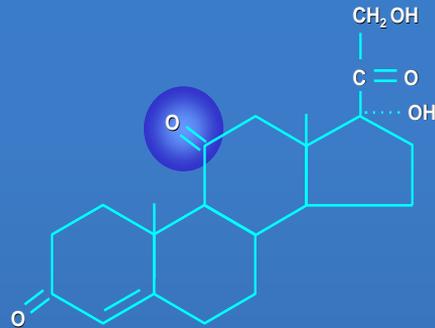
# Derivados sintéticos do cortisol

- Modificações na estrutura do cortisol foram feitas a fim de se obter compostos com:
  - maiores diferenciações das atividades glicocorticóides e mineralocorticóides
  - maior potência
  - duração de ação mais prolongada

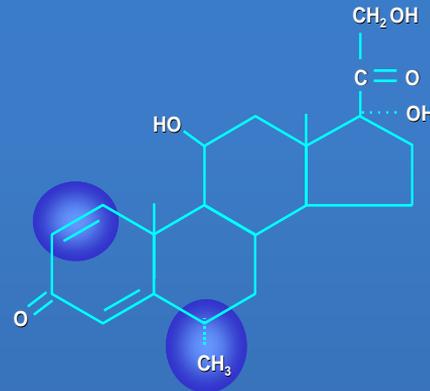
# Estrutura molecular de alguns glicocorticóides



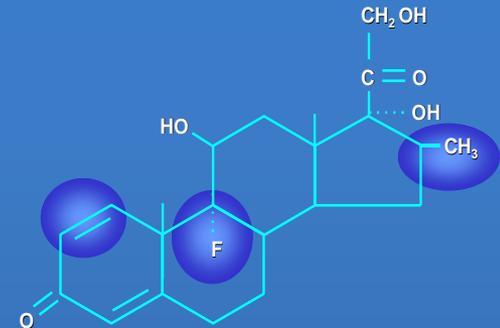
Cortisol



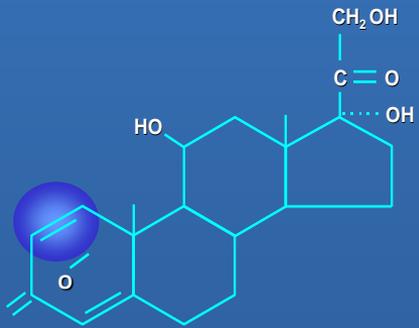
Cortisona



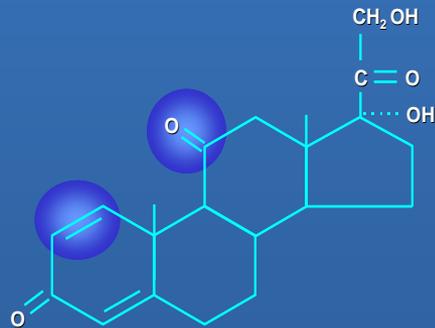
Metilprednisolona



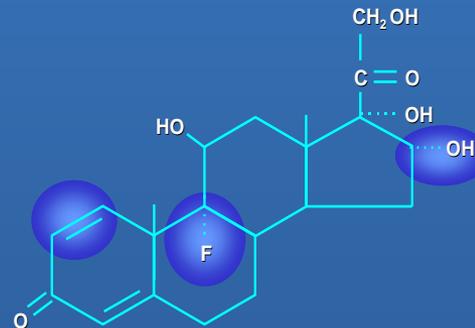
Betametasona —  
Dexametasona .....



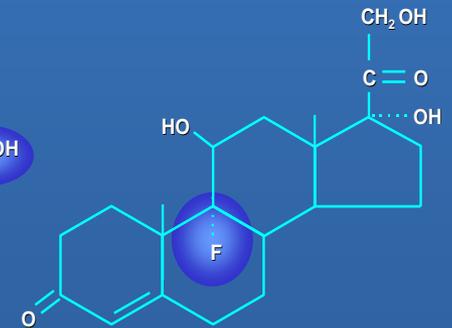
Prednisolona



Prednisona



Triamcinolona



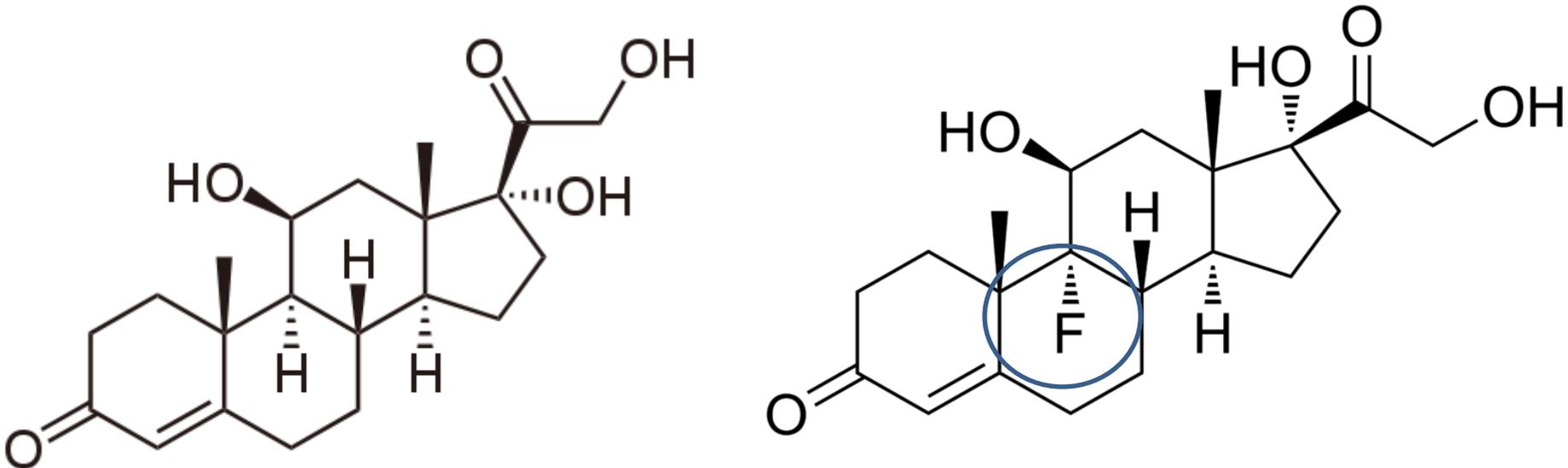
Fludrocortisona

# Potência antiinflamatória dos glicocorticóides

<i>COMPOSTO</i>	<i>POTÊNCIA ANTIINFLAMATÓRIA</i>	<i>POTÊNCIA DE RETENÇÃO DE Na<sup>+</sup></i>	<i>DURAÇÃO DE AÇÃO*</i>
Cortisol	1	1	S
Cortisona	0,8	0,8	S
Fludrocortisona	10	125	S
Prednisona	4	0,8	I
Prednisolona	4	0,8	I
6 $\alpha$ -metilprednisolona	5	0,5	I
Triancinolona	5	0	I
Betametasona	25	0	L
Dexametasona	25	0	L

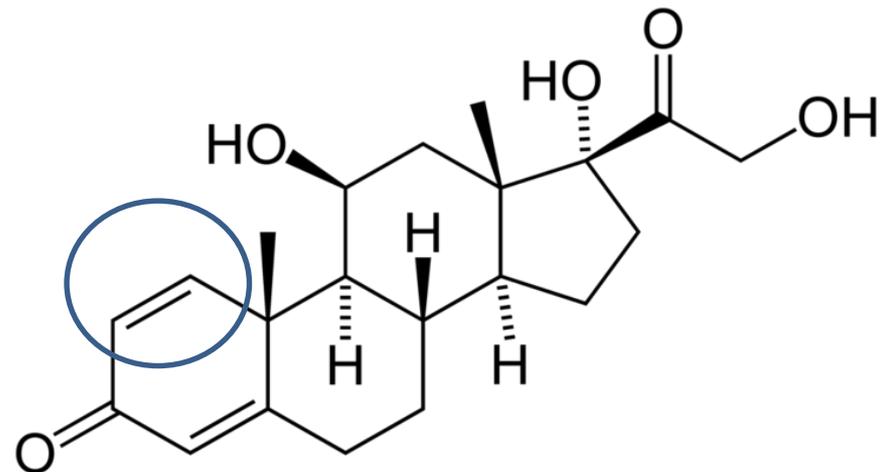
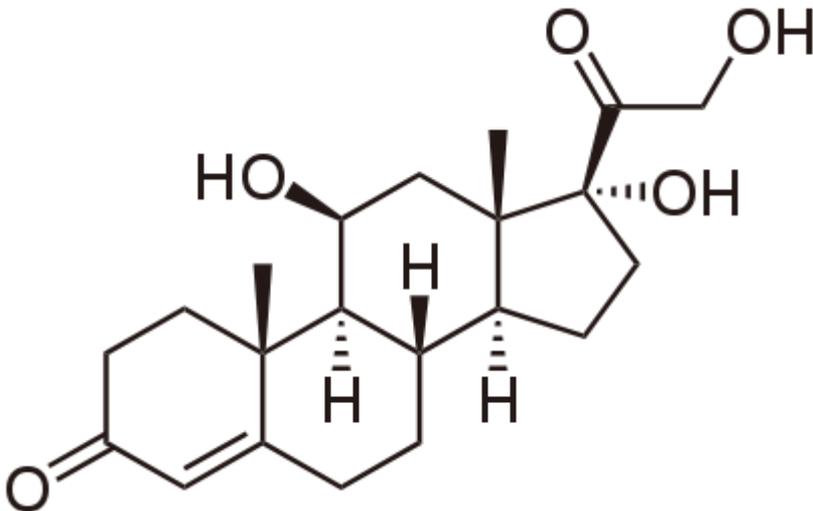
# Fludrocortisona

- Adição de um  $\alpha$ -flúor ao carbono 9 ao cortisona.
- Aumento da potencia antiinflamatória e principalmente mineralocorticóide.
- Metabolismo hepático ( $11\beta$ -HSD II) e excreção renal
- Duração da ação: Curta (menor 12hs).



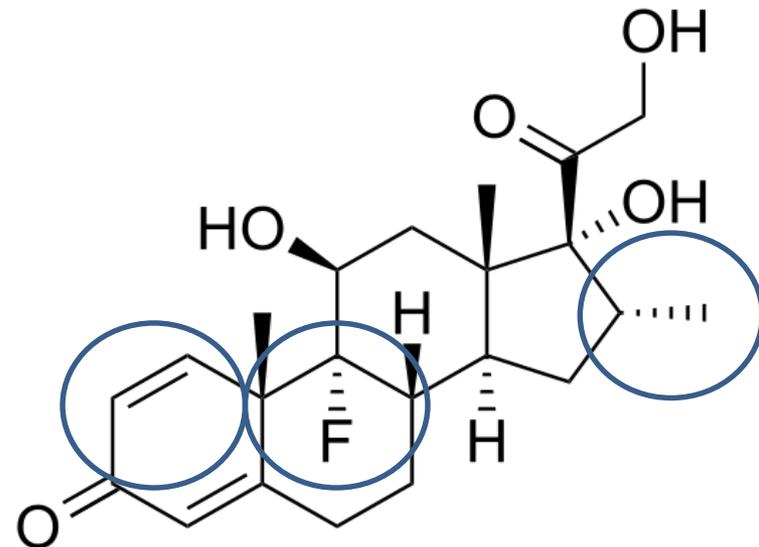
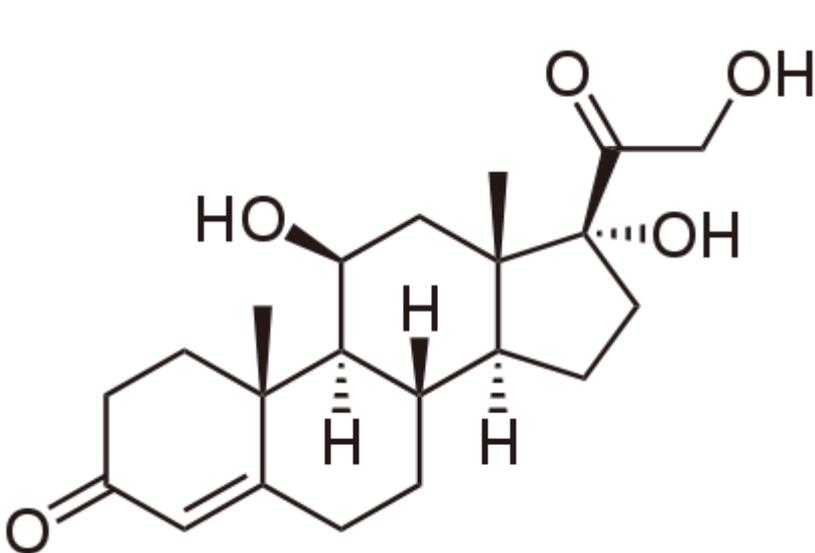
# Prednisolona

- Adição de uma ligação dupla entre carbono 1 e 2 ao cortisona.
- Potência antiinflamatória 4-5 vezes maior que cortisona e baixa atividade mineralocorticóide.
- Metabolismo hepático ( $11\beta$ -HSD II) e excreção renal.
- Duração da ação: Intermediária (menor 24hs).



# Dexametasona

- Adição da ligação dupla, flúor e grupo  $\alpha$ -metil (C 16) ao cortisona.
- Potencia de 18-30 vezes maior que cortisona, praticamente nenhuma atividade mineralocorticóide.
- Metabolismo hepático ( $11\beta$ -HSD II) e excreção renal.
- Duração da ação: Longa (Maior 48hs)

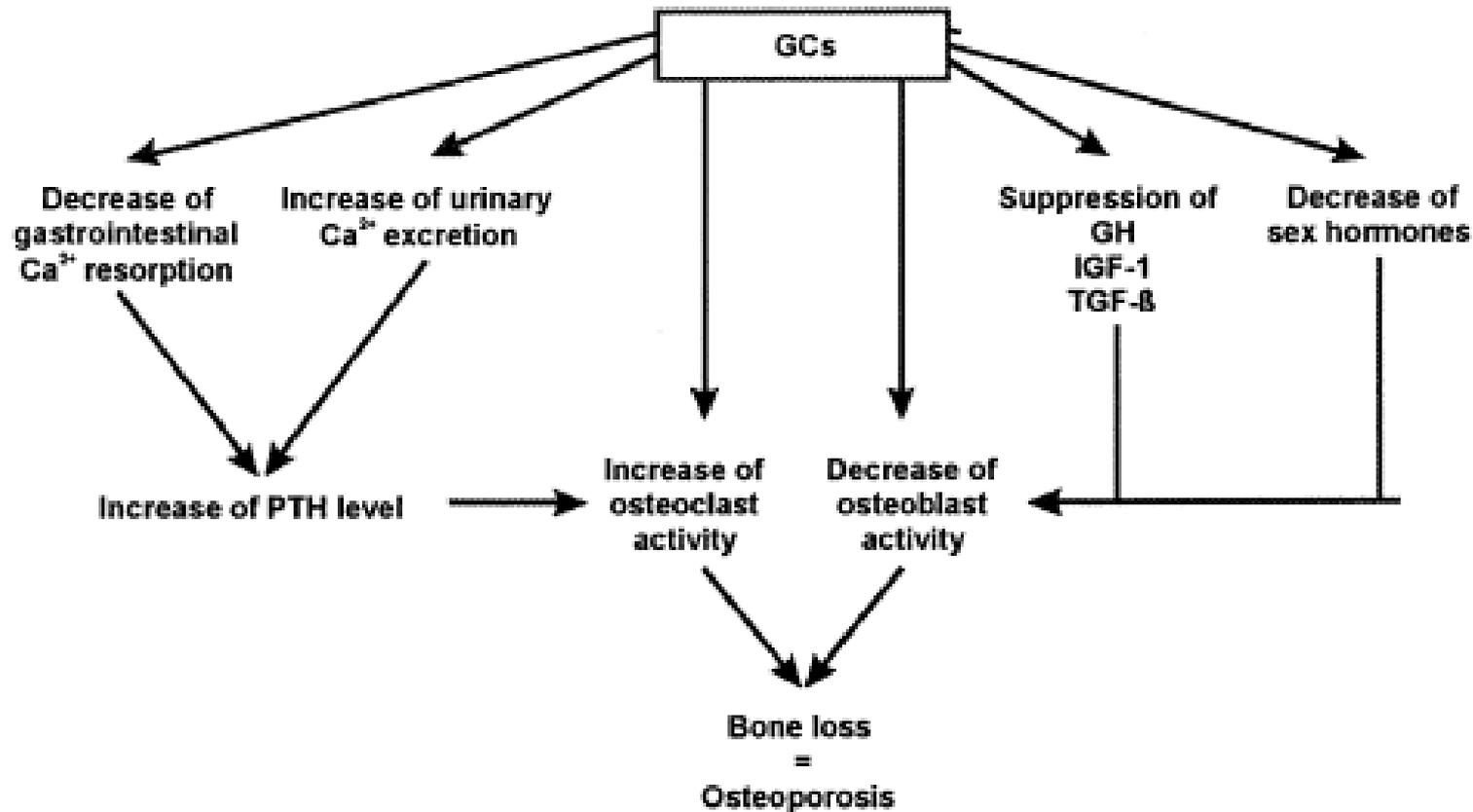


# Farmacocinética

Transportados ligados à CBG (globulina de ligação dos corticosteróides) (80%), ligados à albumina (10%) e livre (10%).

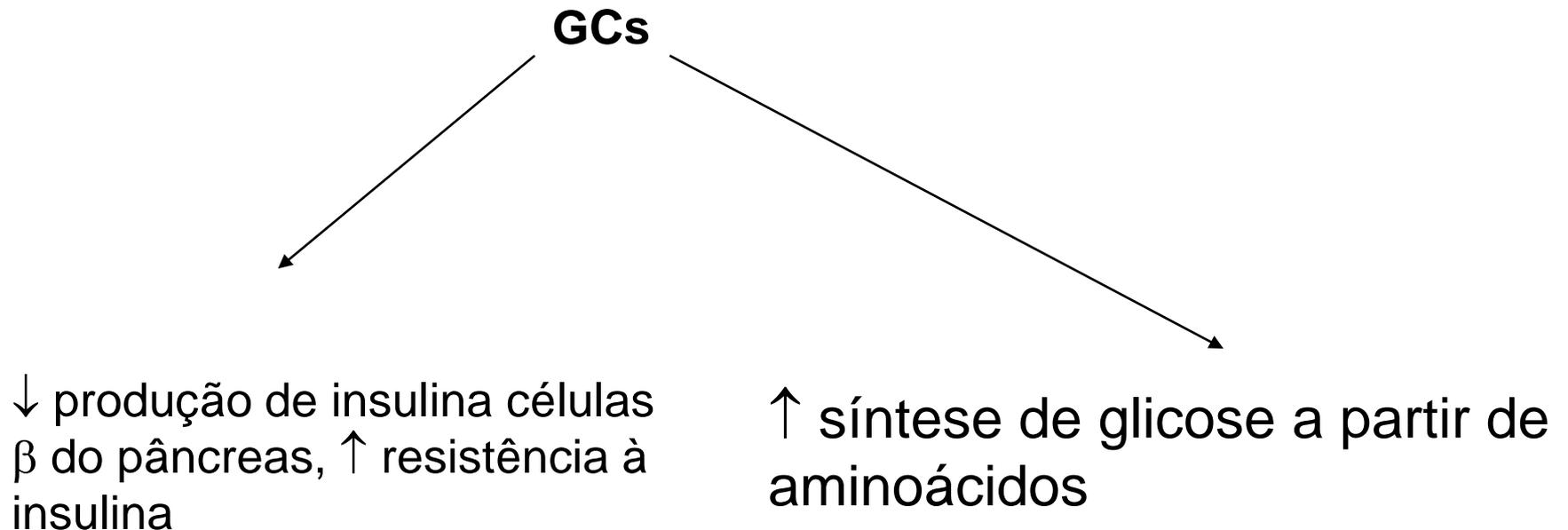
# Efeitos colaterais

- Osteoporose



# Efeitos colaterais

- Hiperglicemia (metabolismo carboidratos)



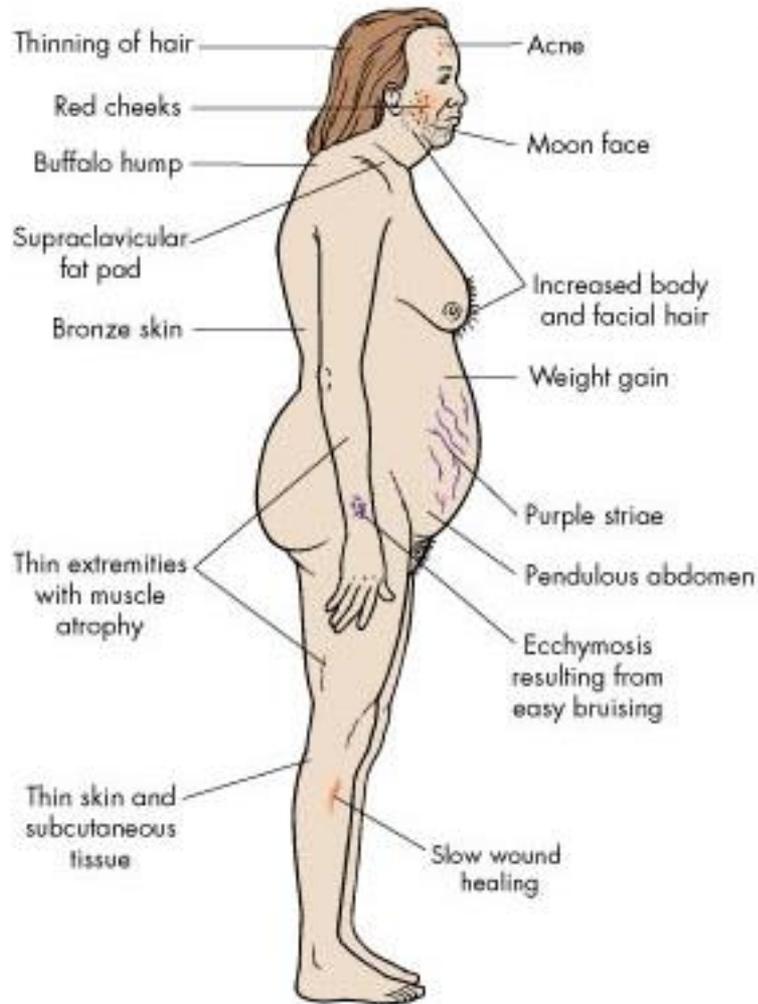
# Efeitos colaterais

- Atrofia muscular (metabolismo de proteínas)  
↓ síntese de proteínas / ↑ degradação das proteínas
- Redistribuição de gordura (metabolismo dos lipídeos)
- Redução dos mecanismo defesa contra infecções (efeito imunossupressor)
- Aumento da reabsorção de  $\text{Na}^+$  nos túbulos distais e ductos coletores

**Tabela 2. Efeitos colaterais do tratamento com esteróides**

<b>Sistemas</b>	<b>Efeitos colaterais</b>
Distúrbios eletrolíticos	Retenção de sódio e edema Excreção aumentada de potássio Excreção aumentada de cálcio
Gastrointestinal	Náuseas e vômitos Úlcera péptica Esofagite, pancreatite
Endócrino	Hipercortisolismo (Estado Cushingóide) Insuficiência adrenal secundária Amenorréia, DM e intolerância a glicose
Cardiovascular	Hipertensão arterial Tromboembolismo Flebites
Ocular	Catarata subcapsular posterior Glaucoma Infecções oculares oportunistas (viral ou fúngica)
Músculo e Esquelético	Fraqueza muscular proximal Fraturas ósseas Necrose asséptica da cabeça do fêmur
Neurológico e Psiquiátrico	Cefaléia e tontura Insônia e mudanças do humor Psicose
Dermatológico	Acne Hirsurtismo Equimoses
Outros	Aumento da suscetibilidade a infecções Ocultação de sintomas de infecções

# Síndrome de Cushing



**Figure 47-9** Common characteristics of Cushing's syndrome.

Copyright © 2000 by Mosby, Inc.

# Glucocorticoids: the effects are not universal!

Glucocorticoid sensitivity varies considerably among individuals

Within the same individual responsiveness to glucocorticoids differs among tissues

# Glucocorticoid sensitivity varies between and within individuals

Glucocorticoid sensitivity varies during normal physiological processes: eg. during cell cycle and during development

Tissue specific functions of GR: eg. impaired growth (liver), altered neuroendocrine functions (brain)

Tissue specific glucocorticoid resistance in disease: eg. in several autoimmune/ and or inflammatory diseases: rheumatoid arthritis, Crohn's disease, asthma

# Molecular basis of differential glucocorticoid sensitivity

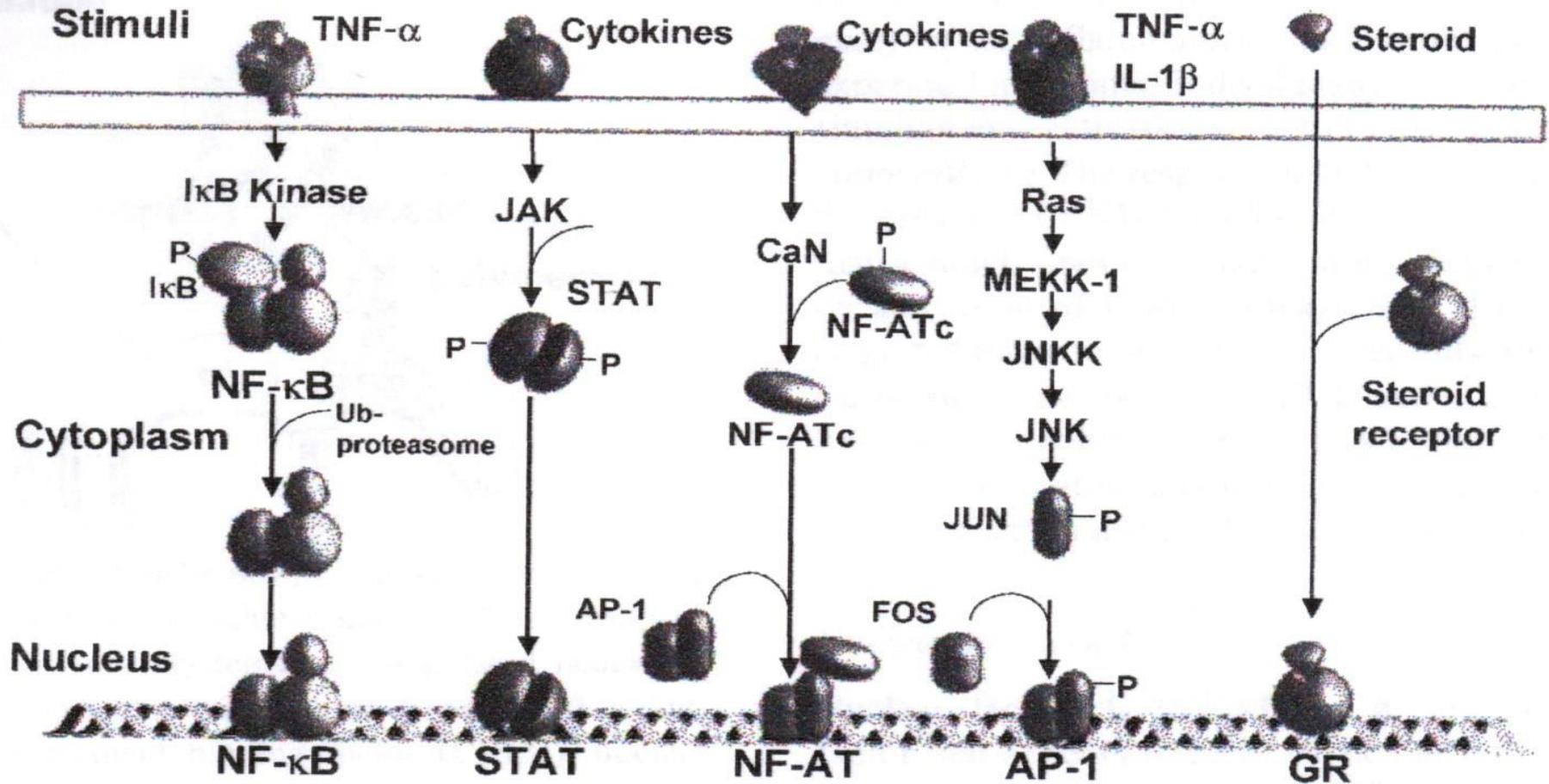
## Bioavailability of glucocorticoids is tissue specific

- $11\beta$  hydroxysteroid dehydrogenase ( $11\beta$ HSD2): selectively converts active glucocorticoids such as cortisol to less active metabolites such as cortisone
- Levels of  $11\beta$ HSD2 are high in kidney, colon, pancreas and placenta
- GR driven gene regulation affected at the prereceptor level
- In tissues other than kidney  $11\beta$ HSD1 converts inactive glucocorticoids to active counterparts

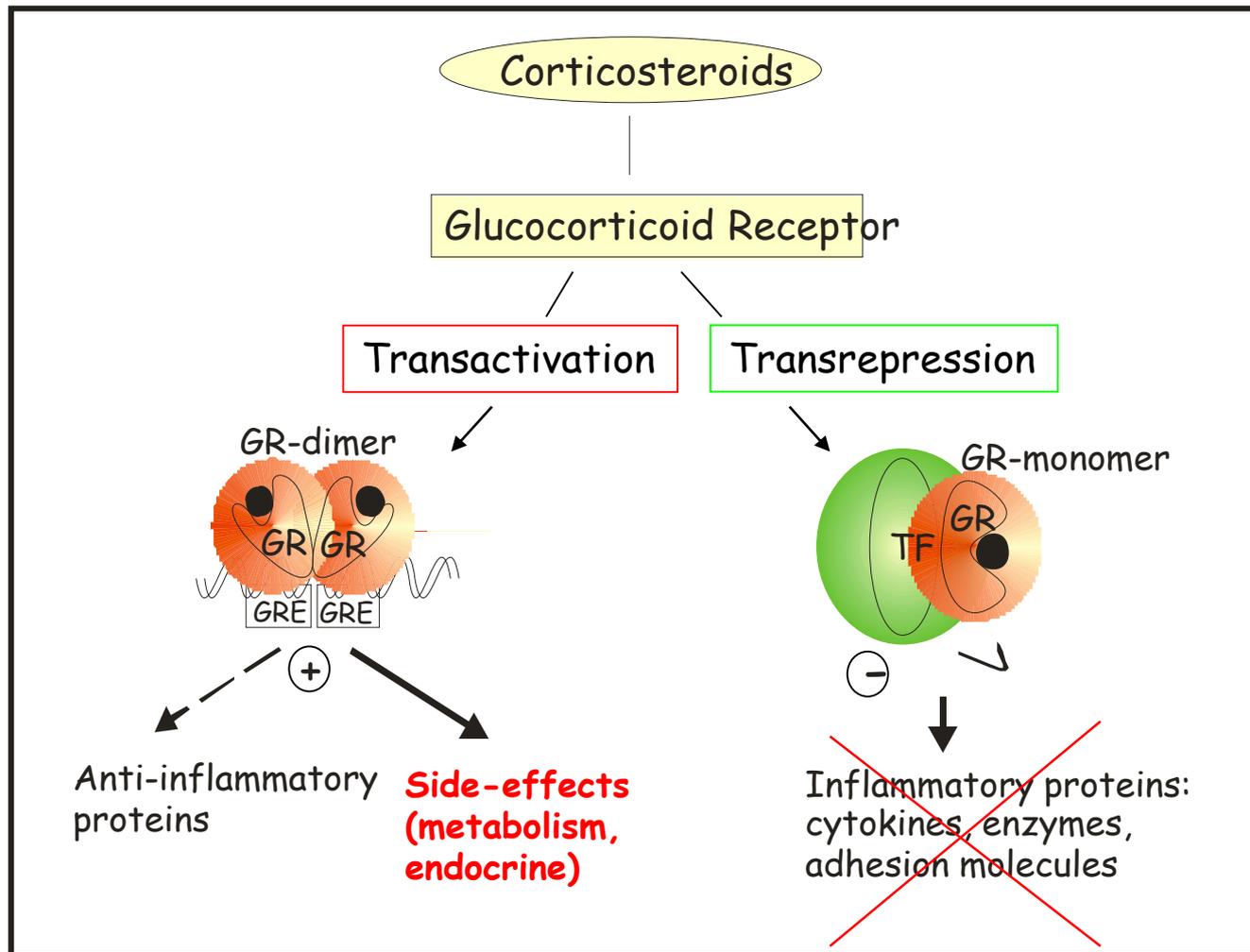
- **OBRIGADO**
- **Fernando de Queiroz Cunha**
- **fdqcunha@fmrp.usp.br**

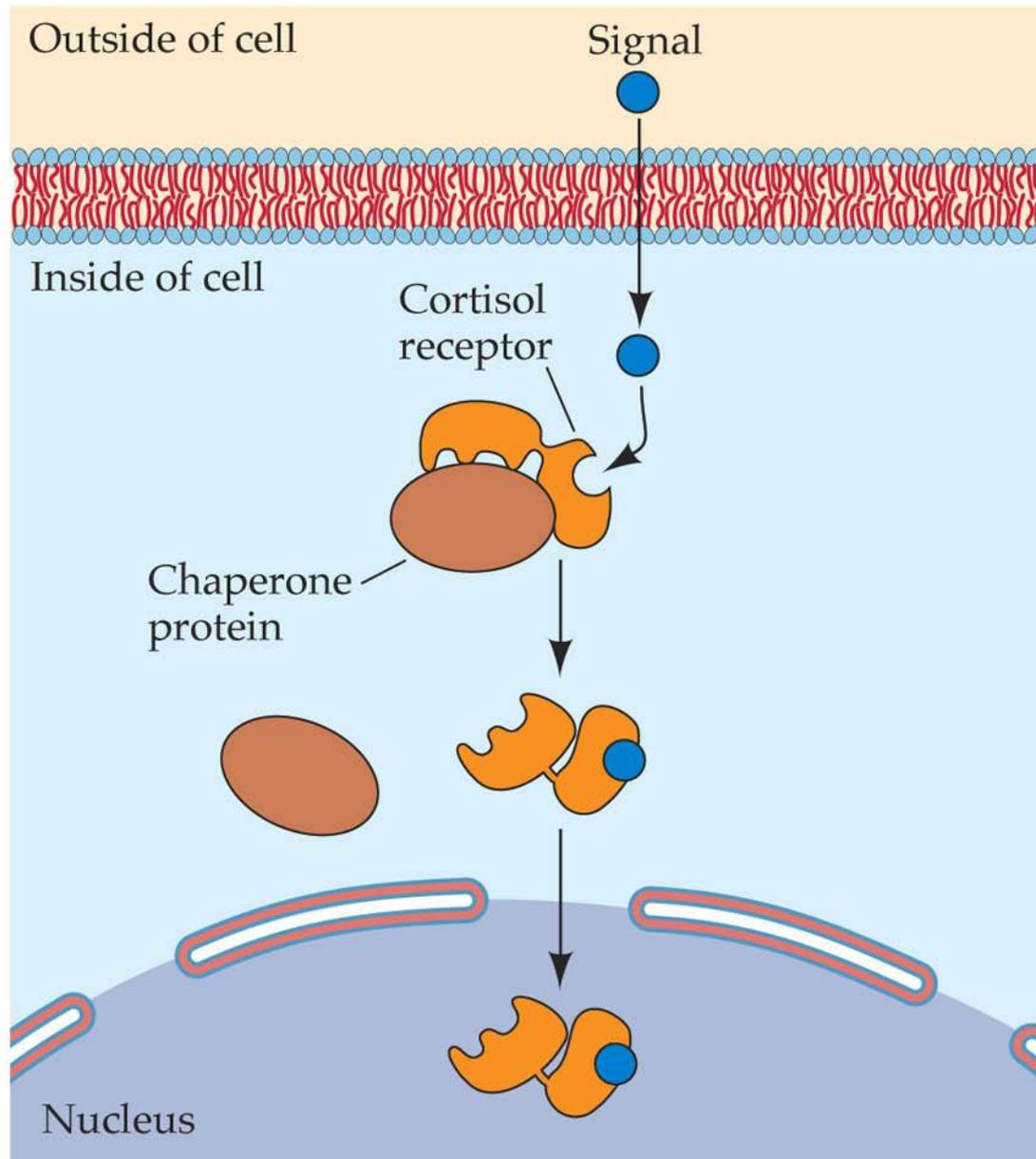
# Mecanismos de transcrição das citocinas

*IM Adcock and G Caramori*

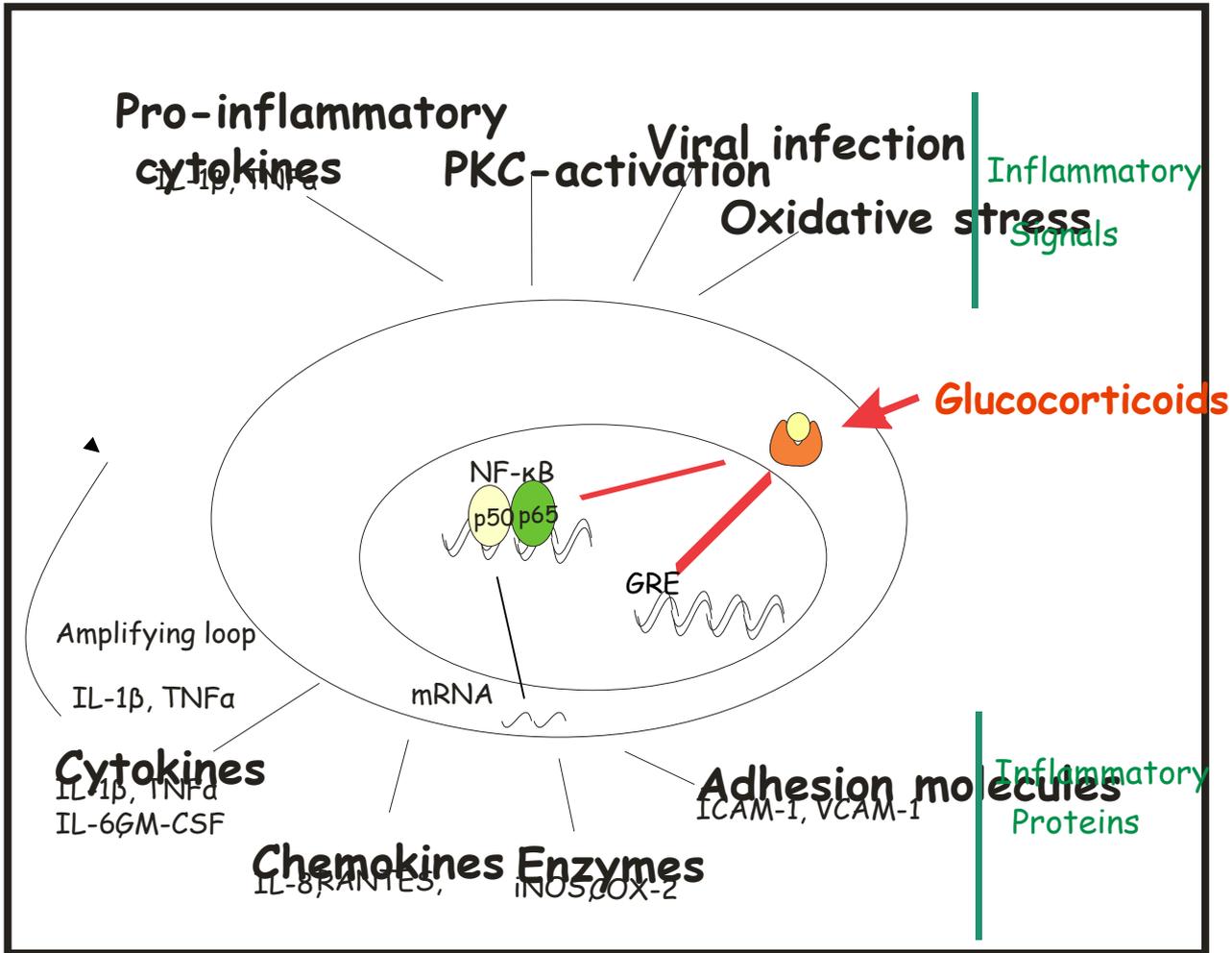


# How do Glucocorticosteroids mediate their effect?





# Inflammation at cellular level



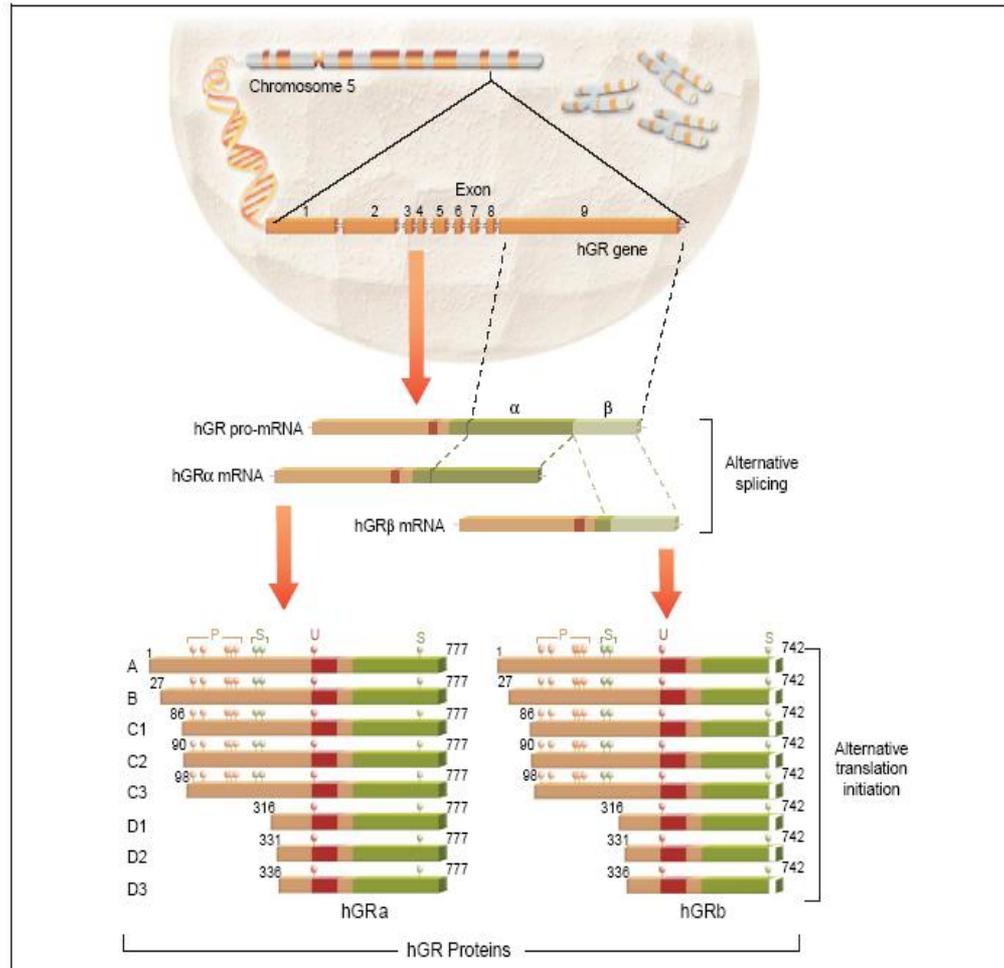
# Molecular basis of differential glucocorticoid sensitivity

Ligand availability

Glucocorticoid Receptor

Recruitment cofactors and other proteins

# One GR gene generates multiple GR isoforms



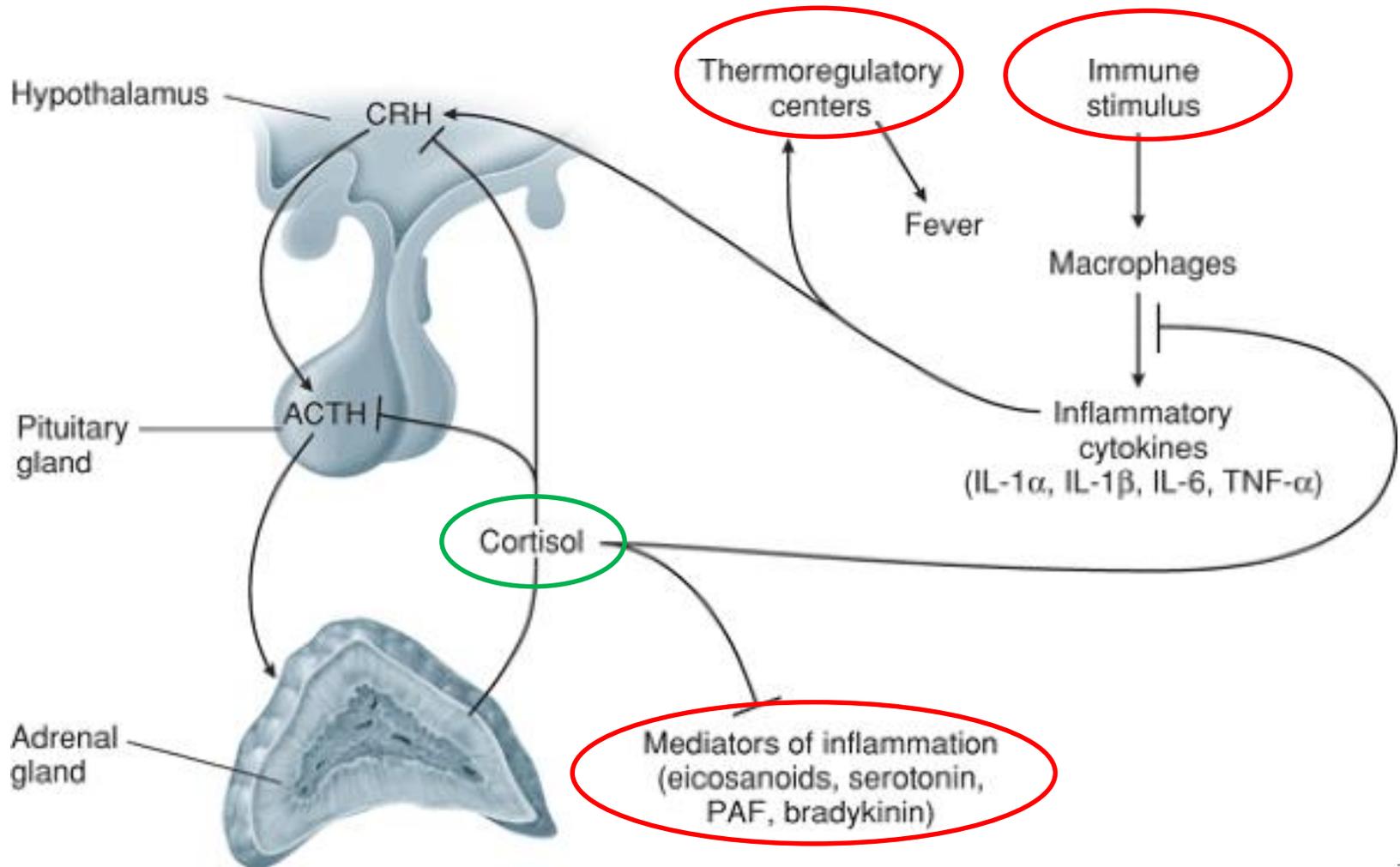
Lu and Cidlowski, Trends Cell B

# Relative bioactivities of synthetic steroids

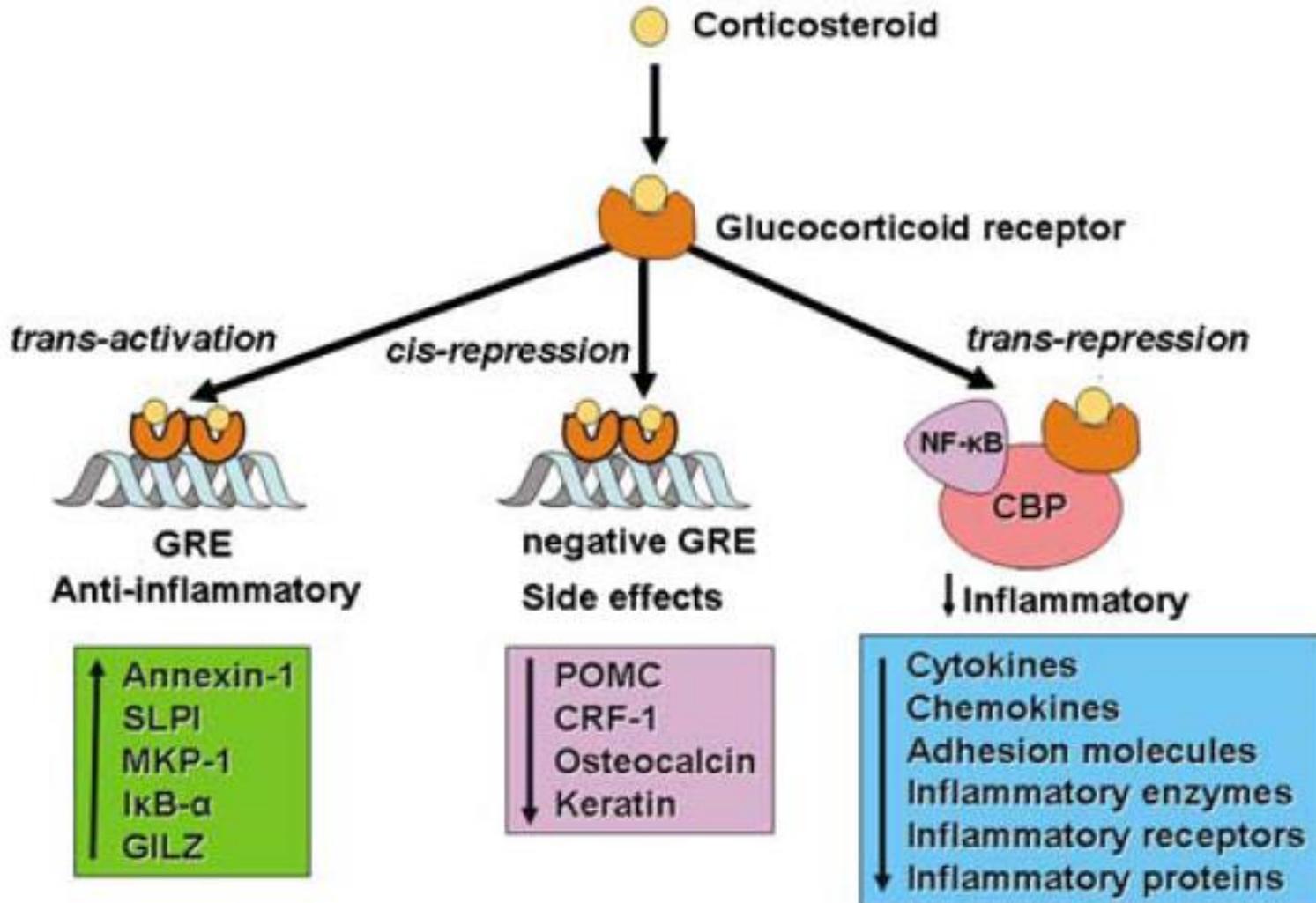
<b>Steroid retention</b>	<b>Antiinflammation</b>	<b>Corticotrope suppression</b>	<b>Salt</b>
Cortisol	1	1	1
Prednisolone	3	4	0.75
Methylprednisolone	6.2	4	0.5
Fludrocortisone	12	12	125
Triamcinolone	5	4	0
Dexamethasone	26	17	0

# Regulação da liberação de cortisol: Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal

## Eixo imune-endócrino

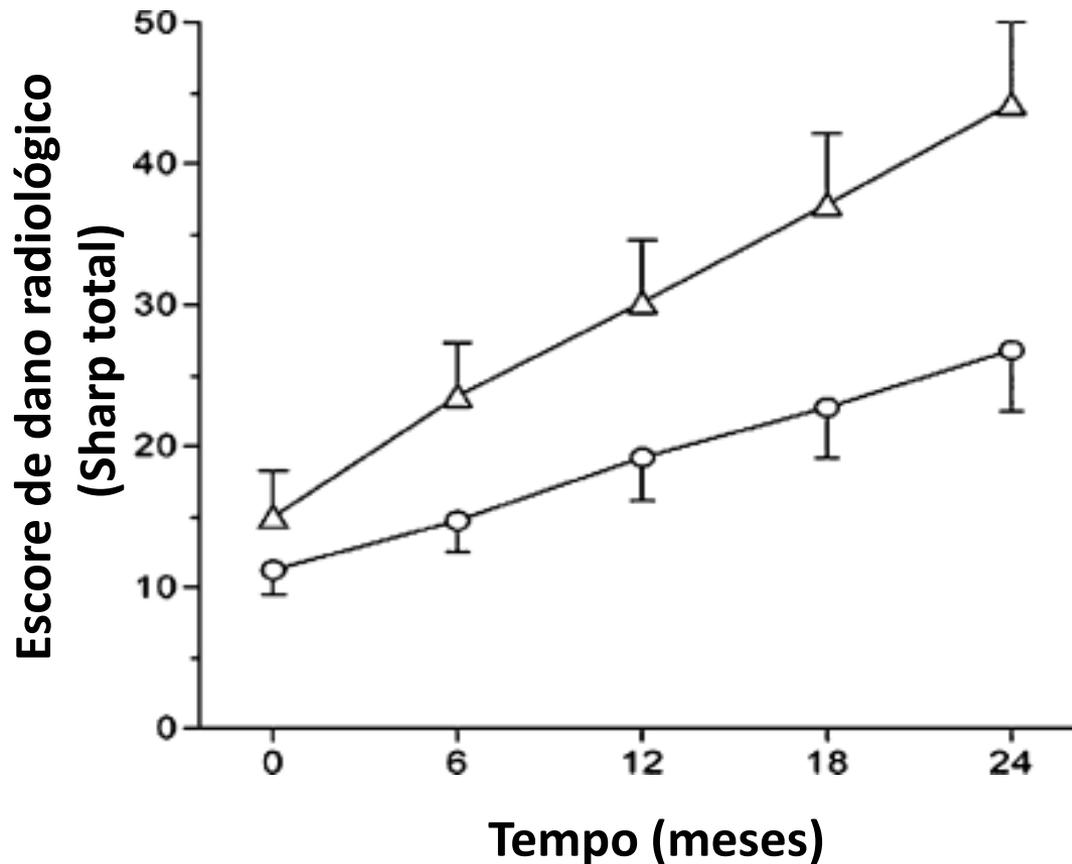


# Mecanismo de ação dos glicocorticóides

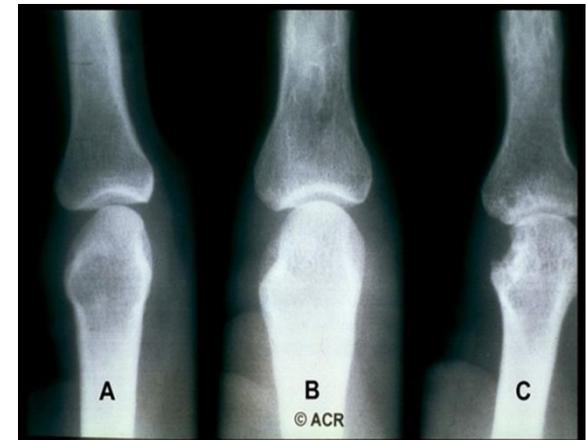


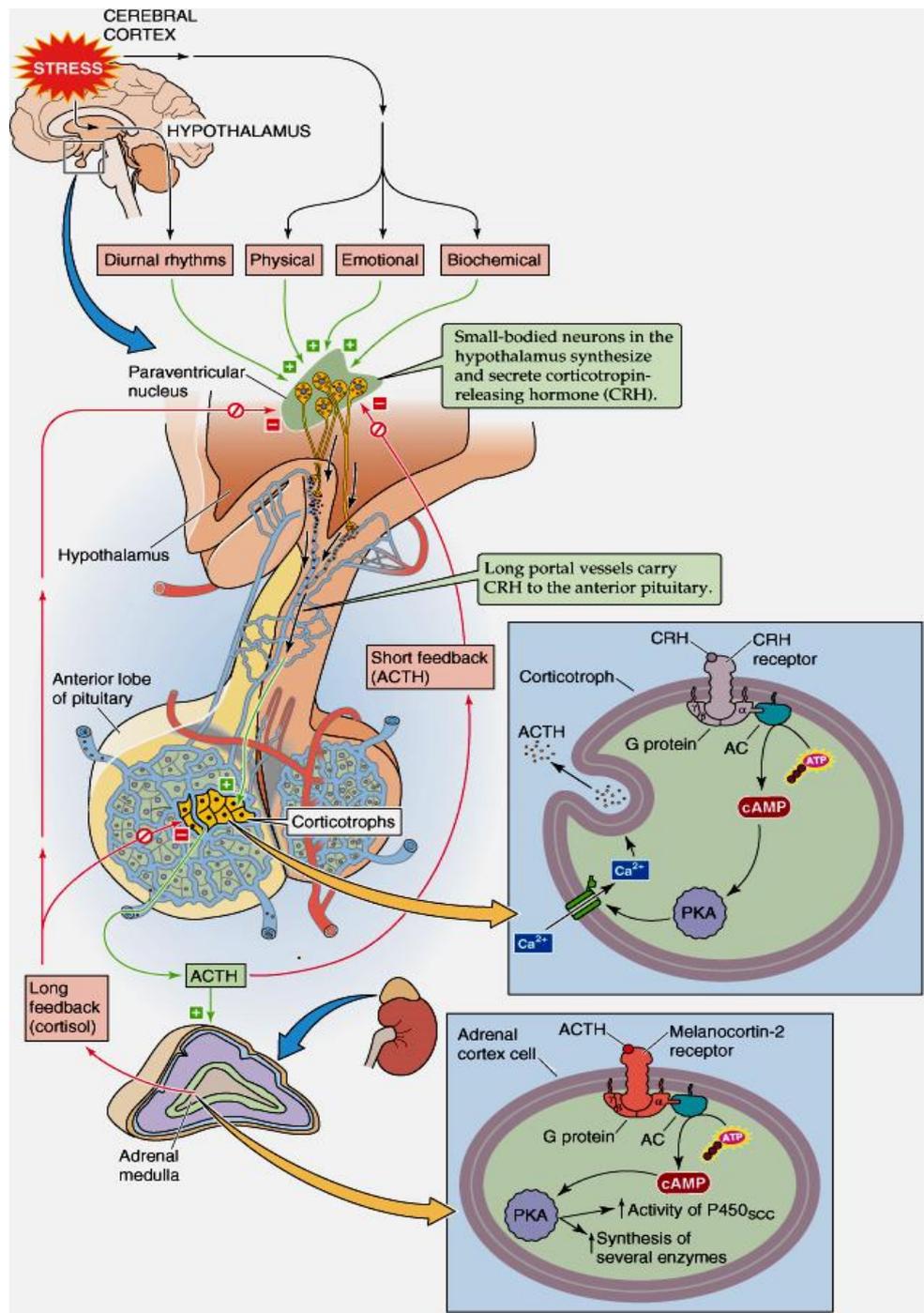
# Glicocorticóides na Artrite Reumatóide

Proteção da erosão articular pelo tratamento crônico com glicocorticóides



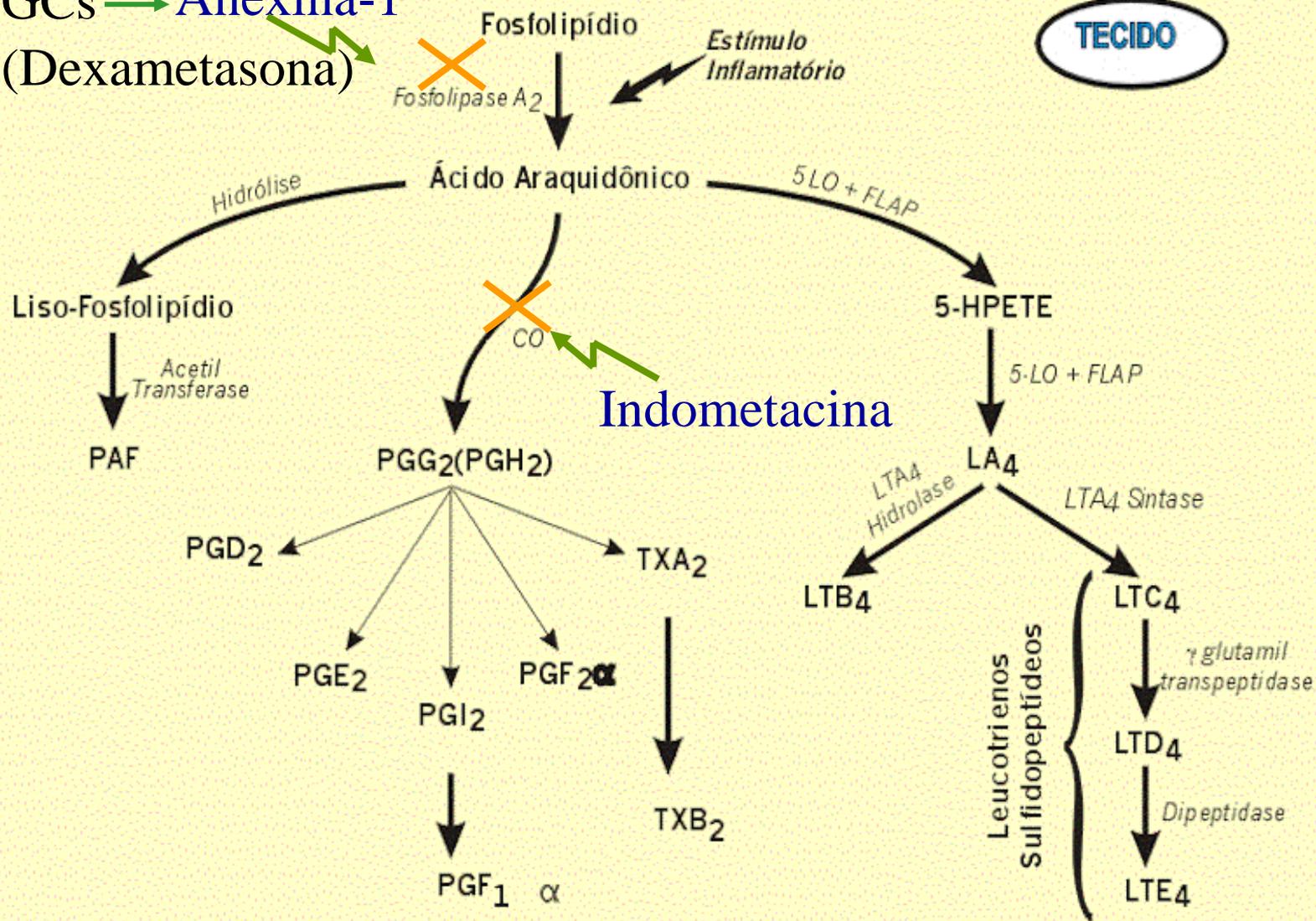
△ Placebo  
○ Prednisolona



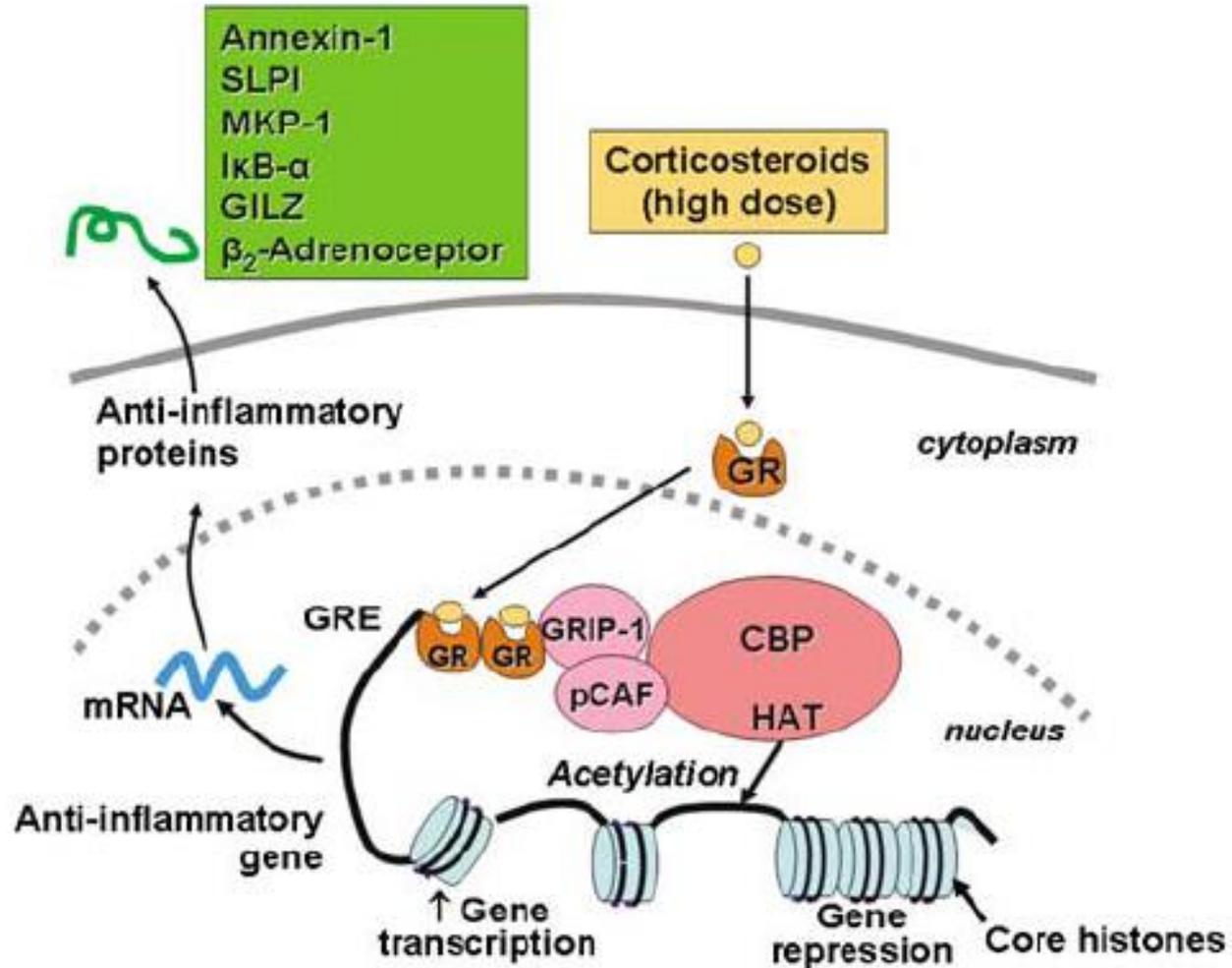


# Mecanismo de Ação da Indometacina e Dexametasona

GCs → **Anexina-1**  
(Dexametasona)

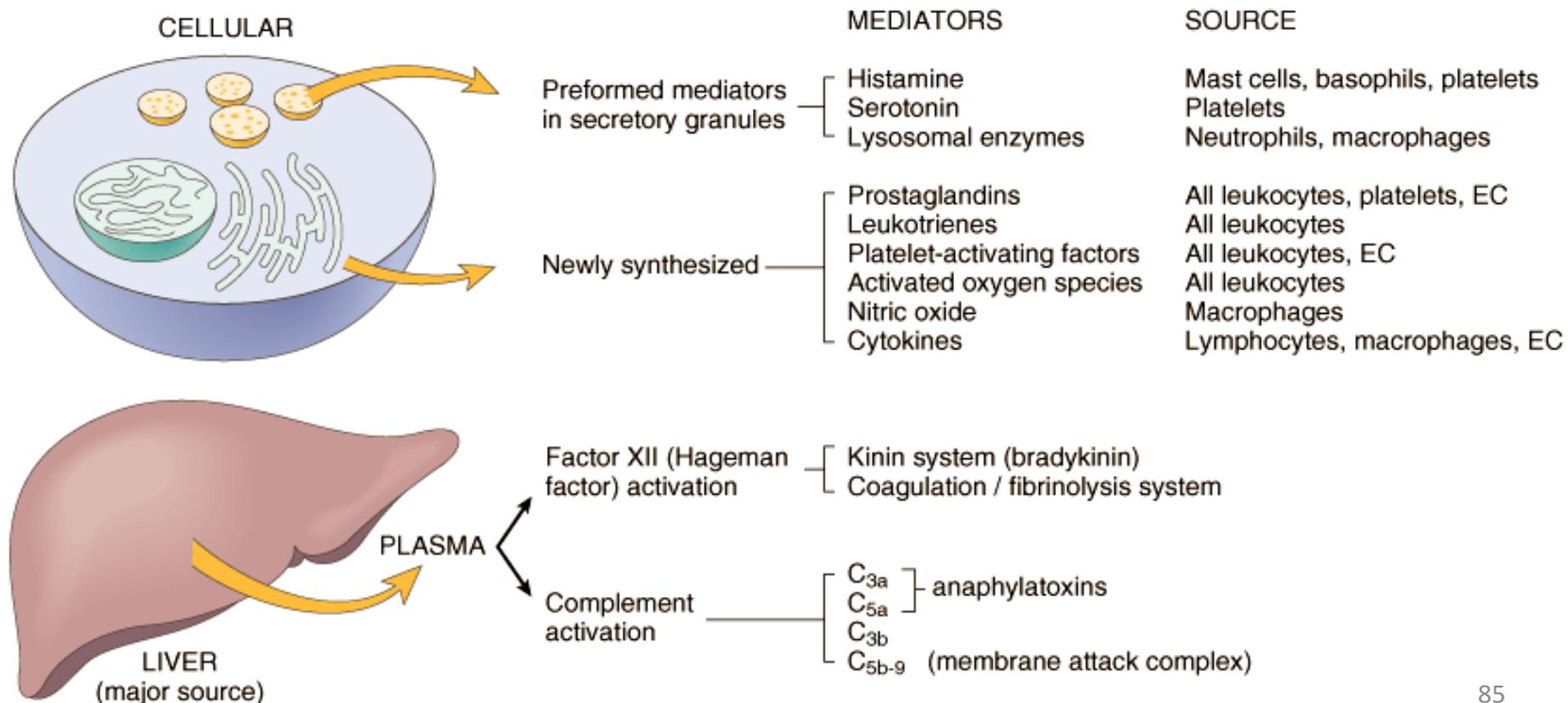


# Mecanismo de ação dos glicocorticóides



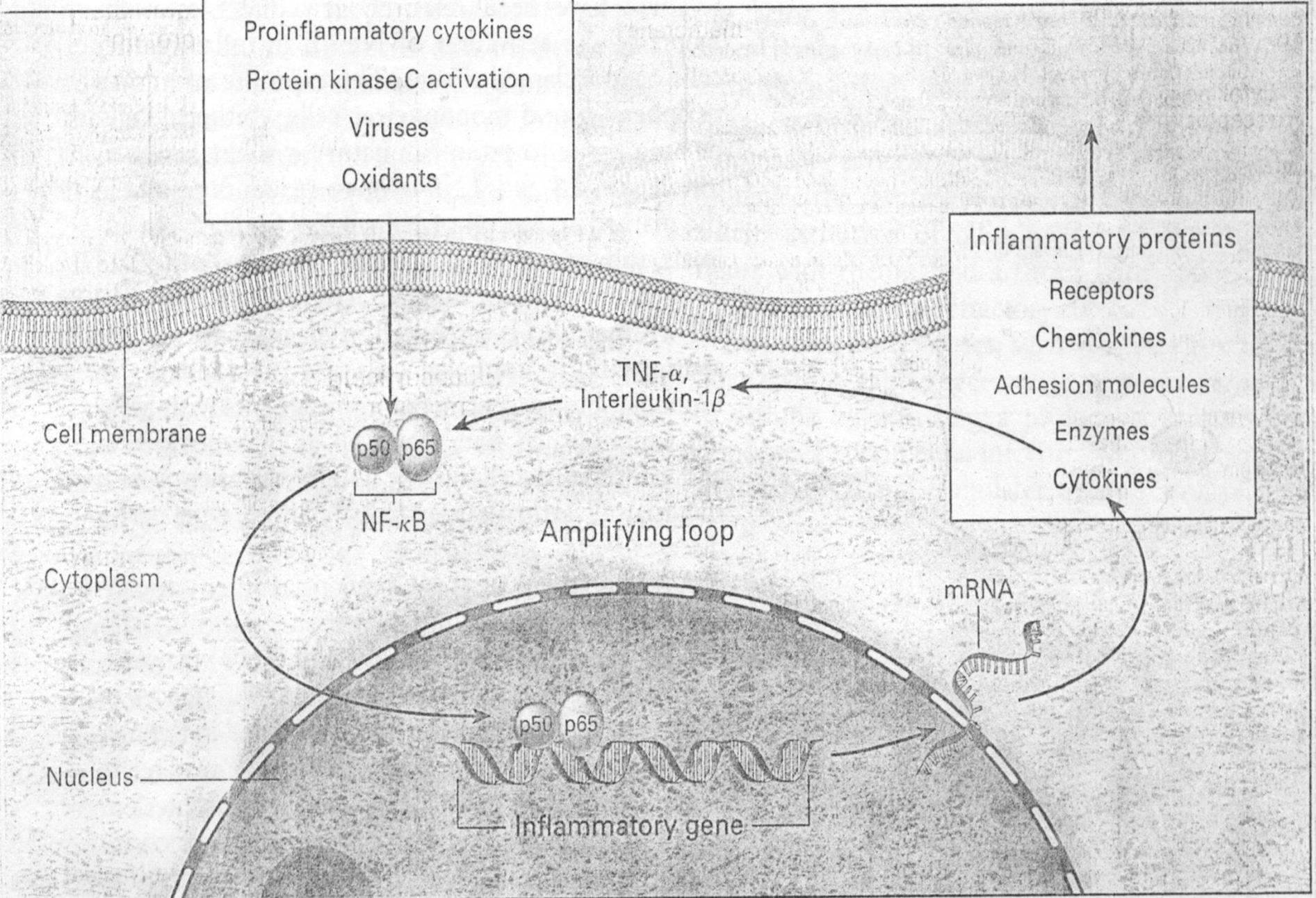
# Mediadores Inflamatórios

Substâncias endógenas que, uma vez liberadas ou ativadas, promovem, desencadeando, mantendo ou amplificando os diversos eventos envolvidos na resposta inflamatória.



Inflammatory signals  
Proinflammatory cytokines  
Protein kinase C activation  
Viruses  
Oxidants

Inflammatory proteins  
Receptors  
Chemokines  
Adhesion molecules  
Enzymes  
Cytokines



Cell membrane

Cytoplasm

Nucleus

p50 p65  
NF-κB

TNF-α,  
Interleukin-1β

Amplifying loop

p50 p65

Inflammatory gene

mRNA

