

Antiinflamatórios não esteroides (AINES)

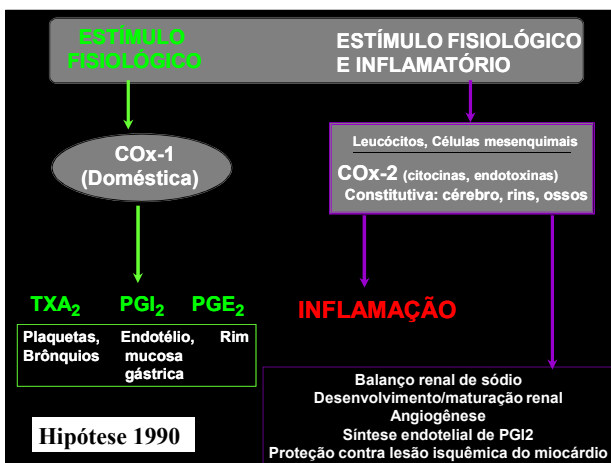
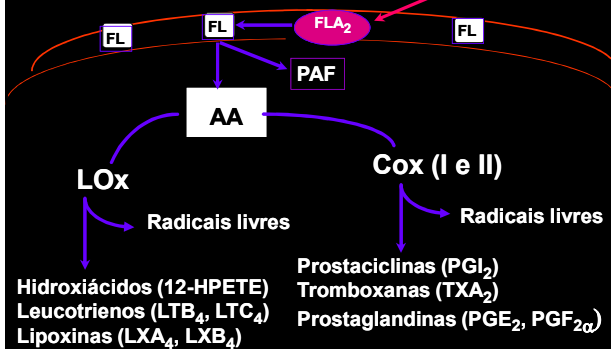
Soraia K P Costa - ICB-I, Sala 326 – scosta@icb.usp.br

Para compreender a farmacologia dos antiinflamatórios, deve-se conhecer:

1. Principais mediadores inflamatórios (prostanoides);
2. Mecanismos de ações e efeitos farmacológicas dos antiinflamatórios NÃO ESTERÓIDES (AINES): farmacocinética, usos terapêuticos, efeitos adversos;
3. Ações farmacológicas dos antiinflamatórios ESTERÓIDES (AIES): mecanismos de ação, farmacocinética, usos terapêuticos, efeitos adversos

Mediadores Lipídicos

Estímulos (+)
Anexina-1 (-)

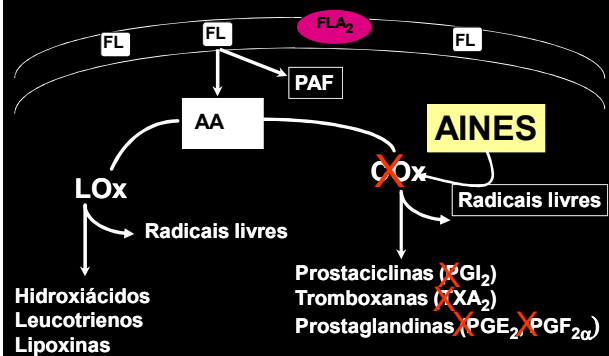


Anti Inflamatórios

Não Esteróides (AINEs)

"Grupo de fármacos quimicamente heterogêneo, que se diferenciam na sua atividade antiinflamatória, analgésica e antipirética"

Mecanismo de Ação - AINES



Antiinflamatórios

Classificação Química

1. Inibidores não-seletivos da COX
2. Inibidores seletivos da COX

Classes de AINEs disponíveis

1. Salicilatos
2. Derivados do ácido propiônico
3. Derivados do ácido acético
4. Derivados do oxicam
5. Fenamatos
6. Ácido heteroarilaacético
7. Nabumetona (pró-fármaco)
8. Paracetamol (acetaminofen)
9. Inibidores seletivos de COX-II

-Sulfonanilidas
-Furanonas

AINES – USOS TERAPÊUTICOS

Fármacos usados no tratamento dos sintomas da inflamação que apresentam propriedades:

- Analgésicas
- Antipiréticas
- Antiinflamatórias
- Antitrombótico#

Estratégia
Terapêutica

Alívio da dor

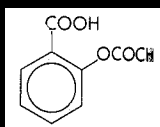
Retardar ou interromper
o processo responsável
pela lesão tecidual

AINES - PROTÓTIPO

Aspirina

ácido acetil salicílico

(Protótipo – 1829, Leroux)



- ❖ Compostos não relacionados quimicamente
- ❖ Geralmente ácidos orgânicos (ex. salicilatos) ou não (ex.: ibuprofeno)

ASPIRINA

- Agente antiinflamatório, analgésico e antipirético mais prescrito
- Mecanismo de ação: inibição da síntese de PGs via bloqueio irreversível da COX-I (modifica a enzima)
- Relativamente seletivo para cox-1

-
-
-
-
-
-

Mecanismo de Ação reduz inflamação e dor

O diagrama ilustra o mecanismo de ação da aspirina em um contexto de inflamação e dor. No topo, o título 'Mecanismo de Ação reduz inflamação e dor' está em uma caixa verde. Abaixo, uma representação da parede endotelial mostra a interação entre a aspirina e os mediadores da inflamação. A aspirina, representada por uma seta vermelha com um símbolo de menos, atua sobre a parede endotelial, reduzindo a sensibilidade dos nervos sensoriais (hiperalgésico), o que é indicado por um ícone de raio vermelho e o texto 'PGs sensibilizam os nervos (hiperalgésico)'. Além disso, a aspirina reduz a formação de edema, o que é indicado por um ícone de seta curva azul e o texto 'PGs potencializam a formação de edema'. A aspirina também reduz a liberação de PGs das células endoteliais e inflamatórias, o que é indicado por um ícone de seta verde e o texto 'PGs liberadas das células endoteliais e inflamatórias'. A aspirina também reduz o fluxo sanguíneo (vasodilata), o que é indicado por um ícone de seta amarela e o texto 'PGs aumentam o fluxo sanguíneo (vasodilatam)'. No canto inferior direito, o texto 'Febre: PGE1 → IL-1' indica a via de ação da aspirina na redução da febre.

Mecanismo de Ação
reduz inflamação e dor

Nervos sensoriais

ASPIRIN

PGs sensibilizam os nervos (hiperalgésico)

PGs aumentam o fluxo sanguíneo (vasodilatam)

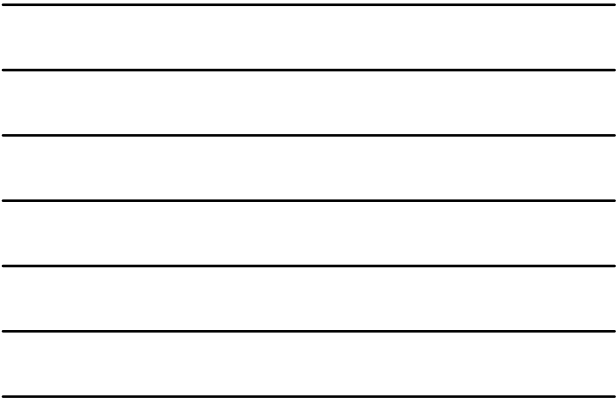
PGs potencializam a formação de edema

ASPIRIN

PGs liberadas das células endoteliais e inflamatórias

Células inflamatórias

Febre:
PGE1 → IL-1

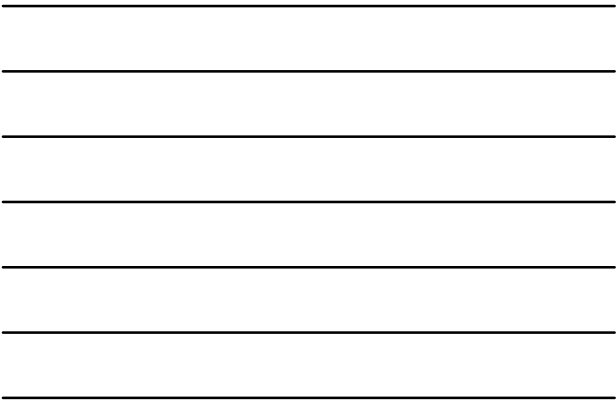


AÇÃO ANALGÉSICA

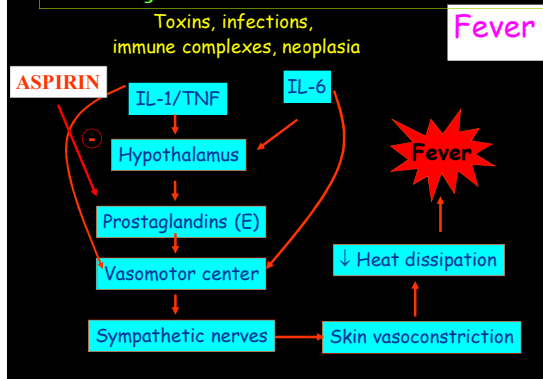
SNP ← **X** ← **AINE_s**

↓PGs QUE SENSIBILIZAM
NOCICEPTORES A MEDIADORES
INFLAMATÓRIOS (BK)

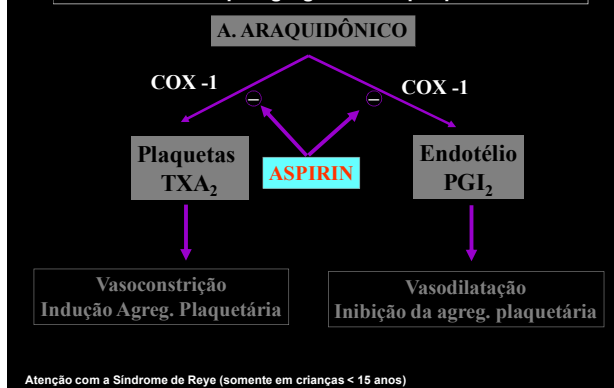
SNC ← **X** ← **AINE_s**



Mecanismo de Ação - < efeito sistêmico Inflamação FEBRE



Mecanismo de Ação reduz hiperagregabilidade plaquetária



Salicilatos - Farmacocinética

Administração: via oral

Absorção: TGI e intestino delgado

Metabolização: hepática

Excreção: renal (> pH > excreção)

ASPIRINA – Efeitos adversos

- ❖ Aumenta o tempo de sangramento
- ❖ Síndrome de Reye
- Apresenta problemas GI.

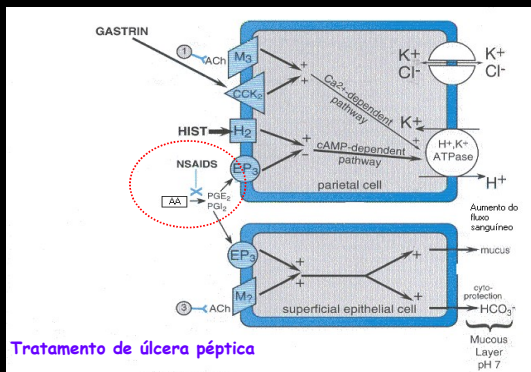
Síndrome de Reye

- Crianças < 15 anos
- Características clínicas:
 - Vômitos e sinais de lesão progressiva do SNC (estupor, convulsões, coma)
 - sinais de lesão hepática (sem icterícia!)
 - hipoglicemia
- Pode haver morte (50%) com
 - Hepatomegalia, microvacuolização lipídica de hepatócitos
 - alterações lipídicas de células tubulares renais
 - edema cerebral + degeneração neuronal
 - alterações mitocondriais em fígado, cérebro e músculos
- Reversão:
 - infusões de glicose e plasma fresco
 - manitol i.v. (< edema cerebral)

Intoxicação por Aspirina

- ❖ Leve: Cefaléia, vertigens, confusão mental
- ❖ Severa: Aumenta SNC e distúrbio ácido/base
- ❖ Hipertermia e desidratação.
- ❖ Tratamento: sintomático + diurese alcalina

Efeitos Gastrointestinais ASPIRINA



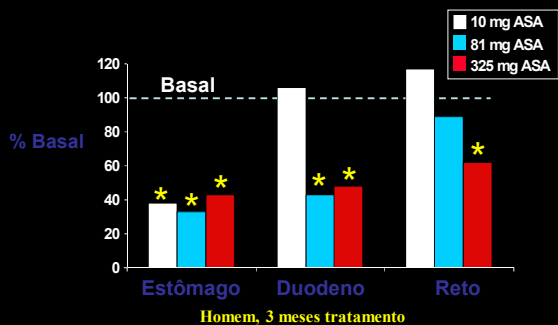
Tratamento de úlcera péptica

Análogos de PGE1 (misoprostol/Citotec*)

Análogos de PGE2 (Euprostil)

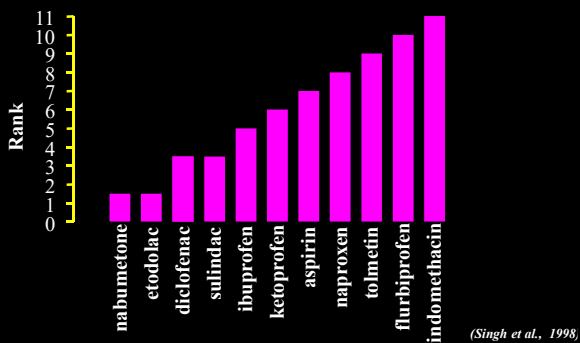
*Aborto!!

Efeito da Aspirina na Produção de Prostaglandinas



Cryer & Feldman, 1999, Gastroenterology;117:17-25

Comparative upper GI toxicity - ARAMIS database



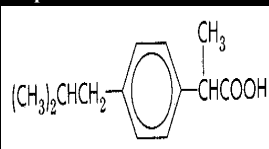
(Singh et al., 1998)

1. SALICILATOS

Aspirin^{a,c} (Zorprin, Easprin): **baixo custo**
Diflunisal (Dolobid): **< efeito irritante TGI, s/efeito febre**
Salsalate (Disalcid, Salflex)
Choline salicylate (Trilisate)
Magnesium salicylate (Magan)

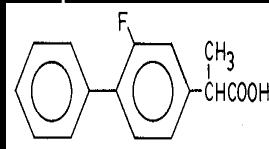
2. DERIVADOS DO ÁCIDO PROPIONICO

Ibuprofeno*

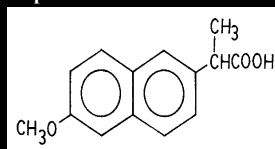


Em 1969 prática médica
AAA
Toxicidade gastrointestinal

Flurbiprofeno



Naproxeno

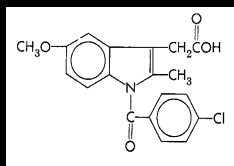


Ibuprofeno (Motrin)* / Naproxeno

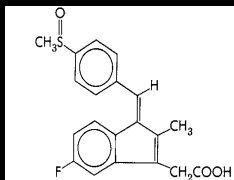
- Inibe ciclo-oxigenase
- Bem absorvido por via oral
- Alta concentração em líquido sinovial
- Usado essencialmente como anti-inflamatório.
- Apresenta problemas GI (<AAS e Indometacina)

* Usado também para dismenorréia.

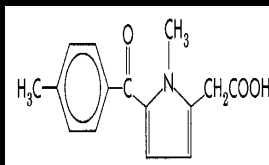
3. DERIVADOS DO ÁC. ACÉTICO



Indometacina*



Sulindaco



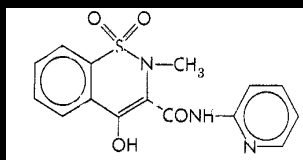
Tolmetin

Década de 60: tratamento da AR
AAA
Elevado potencial em induzir úlcera

Indometacina (Indocid)

- Inibe ciclo-oxigenase
- Bem absorvido por via oral.
- Utilizado essencialmente como anti-inflamatório
- Usado i.v. para fechamento de ductus arteriosus
- Usado para crise aguda de gota
- Não se usa como anti-térmico e analgésico.
- Apresenta problemas GI.

4. DERIVADOS DO OXICAM



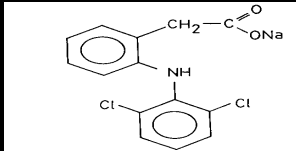
Piroxicam (Feldene)

Meloxicam

AAA
 $T_{1/2} = 48 \text{ h}$
Artrite reumatóide

Pouco indicado p/febre
Inibe ciclo-oxigenase
Bem absorvido por via oral
 $T_{1/2}$ longa (1 x/ dia)
> indicação: anti-inflamatório.
Apresenta problemas GI

5. ÁCIDOS HETEROARILA ACÉTICO



Diclofenaco (Voltaren)

Tolmetina

Fenil-acético

AAA ✓

>> outros AINE T_{1/2} =

Acúmulo em fluidos sinoviais

Inibe ciclo-oxigenase

Bem absorvido por via oral

Usado **essencialmente como anti-inflamatório**.

Problemas GI (<AAS e Indometacina)

Usado também para dismenorréia.

6. FENAMATOS - Antranílicos

Ác. mefenâmico (Ponstan, Pontin)

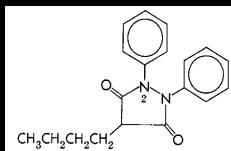
Inibe ciclo-oxigenase

Bem absorvido por via oral

Usado como analgésico e antipirético.

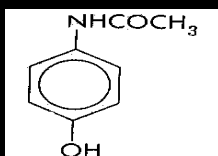
Usado também para dismenorréia

Atenção! Não apresentam vantagens sobre outros AINES. Importantes efeitos adversos desestimulam seu uso: diarreia, irritação gastroduodenal, exacerbação de asma, anemia hemolítica, agranulocitose, pancitopenia, aumento do efeito de anticoagulantes orais.



Fenilbutazona

Oxifenilbutazona@



Acetaminophen

(Tilenol) (@ Desde 2004), formulações de oxifenilbutazona são associações com paracetamol.

Derivados da pirazolona

Disponível há > 40 anos

Elevado grau de toxicidade

Não é droga de escolha

7. Derivados do P-aminofenol

Analgésicos e anti-térmicos

Pequena ação antiinflamatória

incidência de ef. colaterais

< irritação/erosão gástrica

Não afeta tempo sangramento

Hepatotoxicidade

8. NAMBUMETONA

(*) PRÓ-DROGA

-Artrite reumatóide

-> ação antiinflamatória

- Biotransformado fígado* (paciente hepatopatas)

Inibidores de COX-2

POSSIBILIDADES TERAPÊUTICAS



Inibidor seletivo de COX-2 deveria
inibir a inflamação de modo
semelhante aos AINEs convencionais



Inibidor seletivo de COX-2 deveria
ser mais seguro, com menor
incidência de efeitos colaterais

9. AINEs SELETIVOS (COX-II)

FURANONAS ("coxibs")

Celecoxib (*Celebra*) – AR, OSTEOARTRITE, DOR

Rofecoxib (*Vioxx*) — retirado do mercado em 10/2004

Etoricoxib (*Arcoxia*)

Valdecoxib (*Bextra*) — retirado do mercado em 04/2005

Parecoxib (*Bextra IM/IV*) (*) — retirado do mercado 04/2005

Lumiracoxib (*Prexige*) (**)

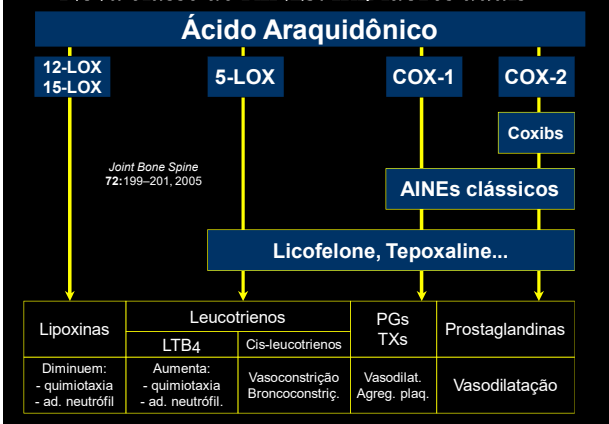
(*) Pró-droga (transforma-se em valdecoxib), lançada no Brasil em novembro 2003, em formulação injetável.

(**) Lançada no Brasil em outubro de 2004.

Valores de IC50 ($\mu\text{g/ml}$) para alguns AINES em COX1 e COX2 de células intactas

AINE	COX ₁	COX ₂	Relação
Aspirina	0,3 $\pm$ 0,2	50 $\pm$ 10	166
Indometacina	0,01 $\pm$ 0,001	0,6 $\pm$ 0,08	60
Ibuprofeno	1,0 $\pm$ 0,07	15 $\pm$ 5,3	15
Paracetamol*	2,7 $\pm$ 2,0	20 $\pm$ 12	7,4
Diclofenaco	0,5 $\pm$ 0,2	0,4 $\pm$ 0,15	0,7
Naproxeno	2,2 $\pm$ 0,9	1,3 $\pm$ 0,8	0,6

Nova classe de AINES: Inibidores duais



RESUMO

Aplicações Clínicas ~ AINES

- Embasamento em evidências / Ensaios clínicos
 - Artrite reumatóide**
 - Alívio sintomático
 - Aspirina > outro > inibidores da COX-2 > longo prazo (?)
 - Osteoartrite e osteoartrose**
 - Medidas não-farmacológicas e analgésicos
 - Evitar inibidores potentes das PGs (dano das cartilagens)

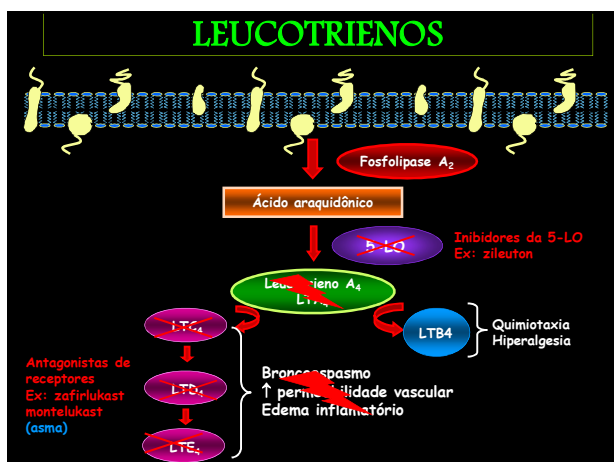
Efeitos Adversos ~ AINEs

- > Risco para idosos **e** **infantes**
 - Distúrbios digestivos altos
 - Distúrbios renais: IRA, IRC, síndrome nefrótica, necrose papilar aguda, necrose tubular aguda, nefrite intersticial aguda; efeito antidiurético (der. pirazolônicos)
 - Reações hepáticas: alterações enzimáticas, hepatite crônica

RESUMO

Efeitos colaterais:
Efeitos gastrintestinais
Fígado
Sangue

Precauções:
Úlcera
Hipersensibilidade
Disfunção plaquetária



RESUMO

Aplicações Clínicas ~ AINEs

- **Espandilite anquilosante e entesopatias**
 - Artrites reativas
 - Medidas não-farmacológicas
 - Indometacina e naproxeno
- **Artrite gotosa**
 - Fase aguda: colchicina, AINE, glicocorticóides (IA)
 - Indometacina, ibuprofeno, naproxeno, tolmetina, sulindaco, piroxicam e outros
 - Manutenção: alopurinol, oxipurinol, probenecida e sulfipirazona; dieta

Efeitos Adversos ~ AINEs

- > **Risco para idosos e infantes**
 - Discrepâncias sanguíneas: agranulocitose e anemia aplástica (derivados pirazolônicos)
 - Hipersensibilidade: dermatites a anafilaxia; asma por AINE em 1:10 predispostos (alérgicos)
 - Alterações neurológicas: tonturas, cefaléia, etc. (indometacina)
 - Salicilismo: zumbidos, confusão, surdez, delírios, estados psicóticos, estupor, coma, etc.

- As ciclooxigenases são responsáveis por produção de prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos.
- Podem ser inibidas irreversivelmente por ácido acetilsalicílico – acetilação.
- Ou reversivelmente por indometacina e outros antiinflamatórios não-esteróides que competem com o ácido araquidônico.

Efeitos Adversos – AINEs – Binômio Materno Fetal



EFEITOS

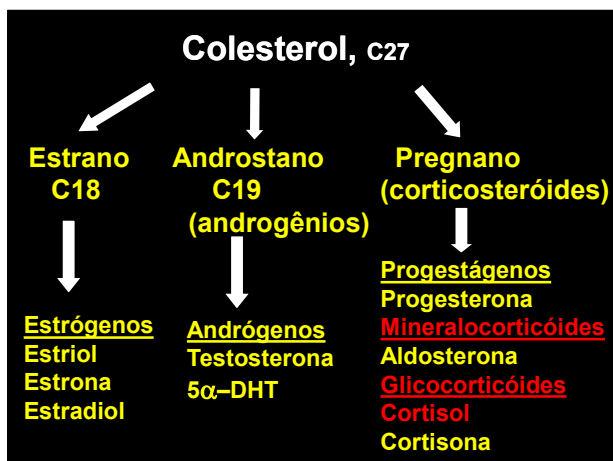
AAS - Casos de teratogenicidade (Adm. no 1o trimestre)
 Afeta o crescimento do bebê ✓
 Eleva o risco de descolamento da placenta ✓
 Adm no final da gestação, pode retardar o parto ✓
 Aumenta o risco de problemas cardíacos e pulmonares no recém-nascido ✓
 Causa sangramentos ✓
 Efeitos fetais: peso reduzido; anemia, sangramentos ✓

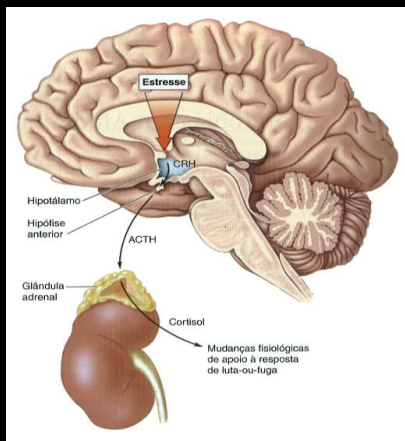
Princípios de uso AINES

- Em que processos há indicação para o uso?
- Que agentes devem ser preferencialmente usados?
- Em que esquemas devem ser administrados?
- Como avaliar os efeitos benéficos e indesejáveis?

ANTIINFLAMATÓRIOS ESTEROIDES

(AIEs)





Medula adrenal

Catecolaminas (adrenalina)

Córtex adrenal

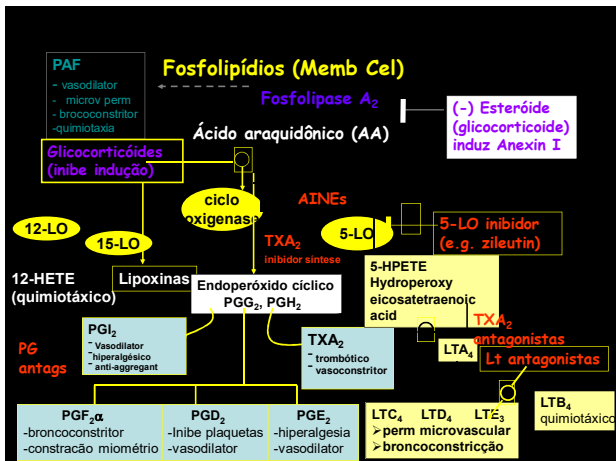
Zona glomerular (Mineralocorticóides):
Aldosterona

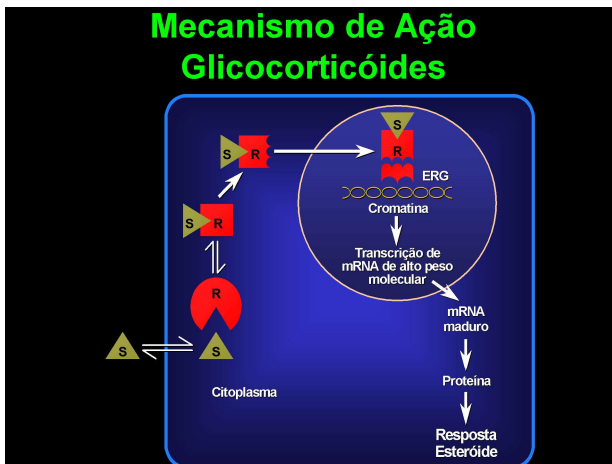
Zonas fasciculada e reticulada
(Glicocorticóides e hormônios sexuais):
Cortisol, Cortisona, Andrógenos

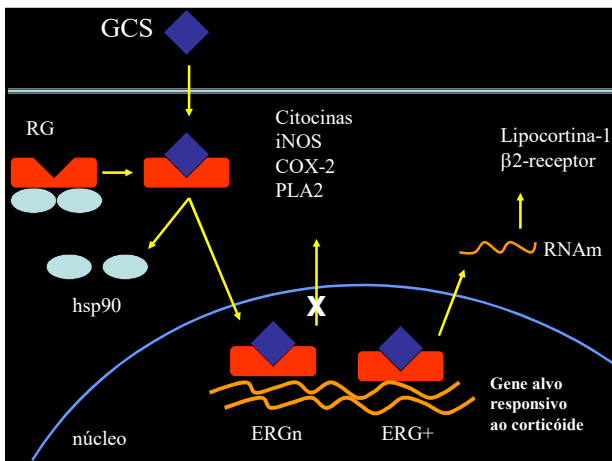
CORTICOSTERÓIDES

Mecanismo da Ação Anti-inflamatória

- ☐ Supressão dos sinais flogísticos: **dor**, calor, rubor, edema e perda de função
- ☐ Bloqueio da via de metabolismo do ácido araquidônico, por inibição (indireta) da fosfolipase A_2 (passo inicial da cadeia): inibição da liberação de todos os mediadores químicos derivados do AA (Lts, PGs)
- ☐ Assim como os AINEs, também inibem a COX







Classificação com base na potência

<u>Fármaco</u>	<u>Potência</u>	<u>Dose diária*</u>	<u>Ret. Na⁺</u>
Hidrocortisona (<i>Berlison</i>)	1	50–100	1
Prednisona (<i>Meticorten</i>)	3,5	10–20	0,8
Metilprednisolona (<i>Depo-Medrol</i>)	4	10–20	0,8
Deflazacort (<i>Calcort</i>)	3,3	6–90	–
Triamcinolona (<i>Omcilon</i>)	5	5–20	0
Parametasona (<i>Munocort</i>)	10	4–6	0
Betametasona (<i>Celestone</i>)	25	0,6–3	0
Dexametasona (<i>Decadron</i>)	30	0,7–3	0

(*) em mg

❖ OS GLICOCORTICÓIDES SÃO OS ANTIINFLAMATÓRIOS MAIS EFICAZES DISPONÍVEIS, SUPLANTANDO OS AINES QUANTO AO BLOQUEIO DO EDEMA.

❖ A TERAPIA COM CORTICOSTERÓIDES É RESERVADA PARA CASOS DE COMPROVADA EFICÁCIA OU EM CASOS DE FALHA TERAPÊUTICA COM AGENTES MAIS INÓCUOS.

Usos médicos dos AIES (exemplos)

- Insuficiência adrenal aguda
- Insuficiência adrenal crônica
- Artrite reumatóide
- Osteoartrite (uso intra-articular)
- Asma brônquica
- Lupus eritematoso
- Doenças de pele

Vias de Administração - Corticoterapia

- Oral
 - Intra-muscular
 - Endovenosa
 - Intra-articular
 - Conjuntival
 - Nasal
 - Percutânea
 - Aerosol
- Uso tópico: eficazes e não determinam efeitos sistêmicos adversos graves, quando adm. em doses terapêuticas em tempo curto. (Ex.: Triamcinolona)

Efeitos adversos dos AIES (doses moderadas, até 1 semana: poucos)

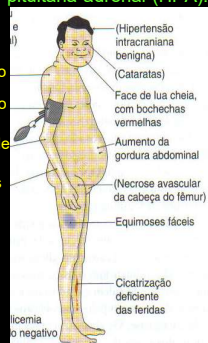
- Hiperglicemia, glicosúria
- Miopatia, osteoporose
- Supressão do crescimento, equilíbrio N negativo
- Úlcera péptica
- pressão intraocular; cataratas
- SNC: euforia, insônia, nervosismo; PMD...
- Edema,
- vulnerabilidade infecções
- Supressão hipofise-adrenal
- Outros (acne, alopecia, hirsutismo, hiperlipidemia, hepatomegalia)

Síndrome de Cushing

- ❖ O uso terapêutico resulta em efeitos colaterais sistêmicos: Supressão do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA).
- ❖ Síndrome de Cushing

Corcova de búfalo
Hipertensão
Enfraquecimento da pele
Braços e pernas finas

Osteoporose
Hiperglicemia
Aumento do apetite
Mais infecções (imunodeprimido)
obesidade



Lembretes úteis na terapia sistêmica com corticóides

Dose ideal

✓ Posologia

Dose única diária, pela manhã

✓ Se tratamento tiver que ser > 7 dias...

✓ Desmame?

Alertas

Diarréia não explicada
Infecção bacteriana ativa
Infecção fúngica sistêmica
Vacinação com vírus vivos

Não-esteróides (AINE)

• Escolha

- Toxicidade relativa
- Custo diário
- Experiência
- Conveniência

Can corticosteroids be beaten in future asthma therapy? (Amon et al., 2006)

- ...With the exception of leukotriene receptor antagonists and some monoclonal antibodies, no new developments have been introduced into asthma therapy during the last decade.
- ..The most promising approach is still to find drugs like corticosteroids with multiple functions. However, there is no evidence at the very moment that corticosteroids can be beaten in the next ten years.
- Therefore, our task is to improve the corticosteroids and make therapy with them even safer. 24

Lembretes úteis na terapia sistêmica com corticóides – Binômio Materno-Fetal

Terapia corticosteróide materna durante a gravidez
-Não existe registros na literatura de síndrome de abstinência no feto, e os poucos casos são considerados como exceção;

-Se registra fissura palatina em fetos de animais que ingeriram cronicamente a cortisona. Na espécie humana, tal fato não está definido.