

# FÁRMACOS ANTI- INFLAMATÓRIOS ESTEROIDAIS E NÃO ESTEROIDAIS



Leticia Veras Costa Lotufo

Departamento de Farmacologia

Email: [costalotufu@usp.br](mailto:costalotufu@usp.br)

# OBJETIVO

*Fornecer os fundamentos para a compreensão do processo inflamatório, bem como das bases farmacológicas da ação dos fármacos anti-inflamatórios, incluindo as principais classes, mecanismo de ação, farmacocinética e efeitos adversos.*

# PLANO DE AULA

- Processo inflamatório
  - Resposta imune inata
  - Resposta imune adquirida
- Tratamento Farmacológico
- Anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES)
  - Salicatos (aspirina)
  - Paracetamol
  - Coxibes
- Anti-inflamatórios esteroidais:
  - Glicocorticóides

# O PROCESSO INFLAMATÓRIO:

- O processo inflamatório ou inflamação consiste na resposta do organismo a exposição à substância nociva ou patógeno
- Envolve uma série de mediadores, células e mecanismos
- Principais funções de **defesa e reparo**
- Quando se desenrola de maneira inadequada, causa dano tecidual – **USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS**

# O PROCESSO INFLAMATÓRIO:

- Usualmente possui dois componentes:
  - i. Resposta imune inata: apareceu cedo na evolução e está presente em todos os organismos pluricelulares
  - ii. Resposta imune adaptativa: típica do vertebrados e envolve “memória” imunológica

# A RESPOSTA IMUNE INATA:

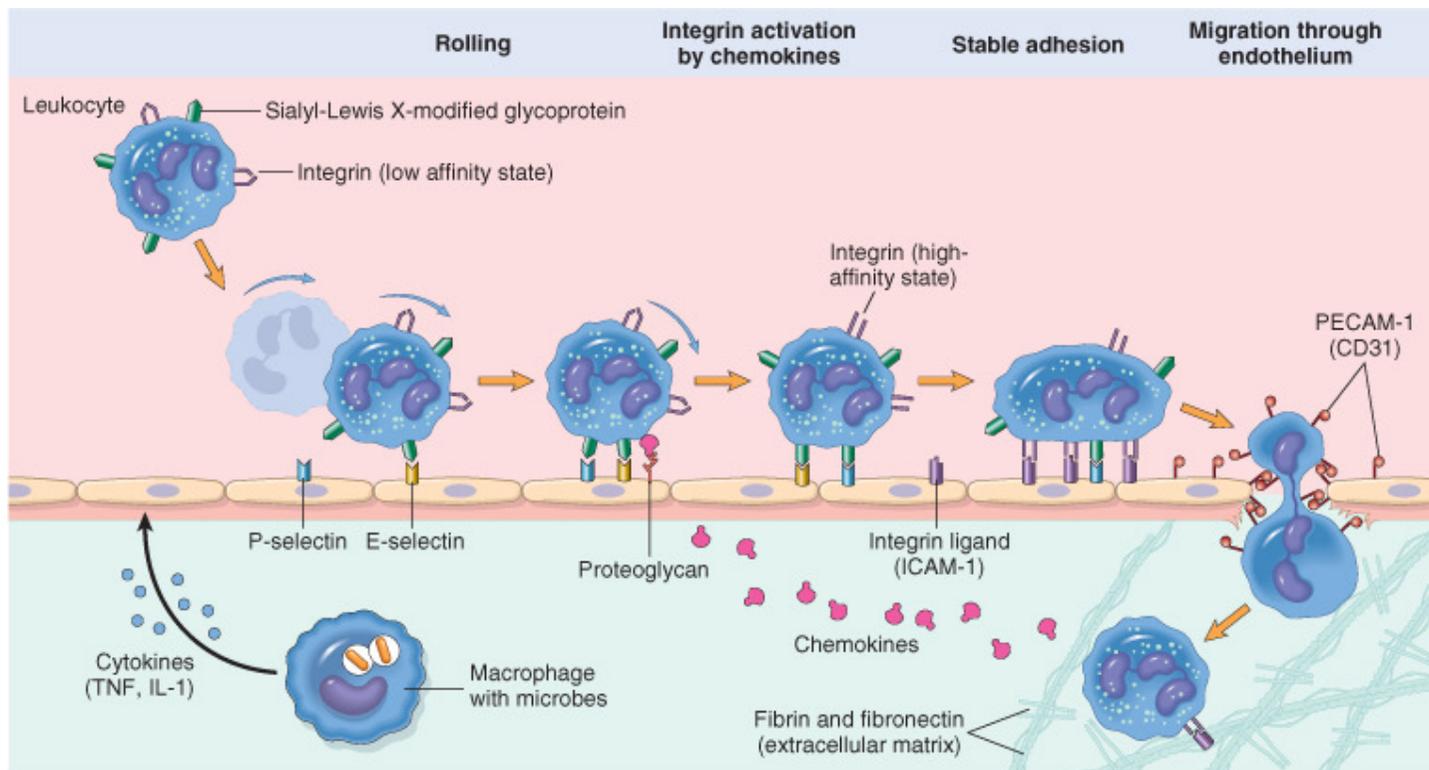
- Ativada imediatamente após a infecção ou lesão.
- Abrange elementos vasculares e celulares
- Reconhecimento do patógeno:
  - Papel dos receptores de reconhecimento de padrão (PRRs – família dos GPCRs, acoplados a quinases e receptores citoplasmáticos) – reconhece padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs).
  - Receptores Toll-like (TLRs): existem cerca de 15 (10 expressos em mamíferos), são do tipo tirosina-quinase. Localizados nas **células sentinelas: mastócitos, macrófagos e células dendríticas.**

# A RESPOSTA IMUNE INATA:

- Utilizando receptores Toll e outros, as células-sentinela existentes nos tecidos como mastócitos, macrófagos e células dendríticas detectam padrões moleculares associados a patógenos específicos.
- Esse reconhecimento desencadeia a liberação de citocinas **TNF- $\alpha$**  e **IL-1**, e outros mediadores como **prostaglandinas** e **histamina**.

# A RESPOSTA IMUNE INATA:

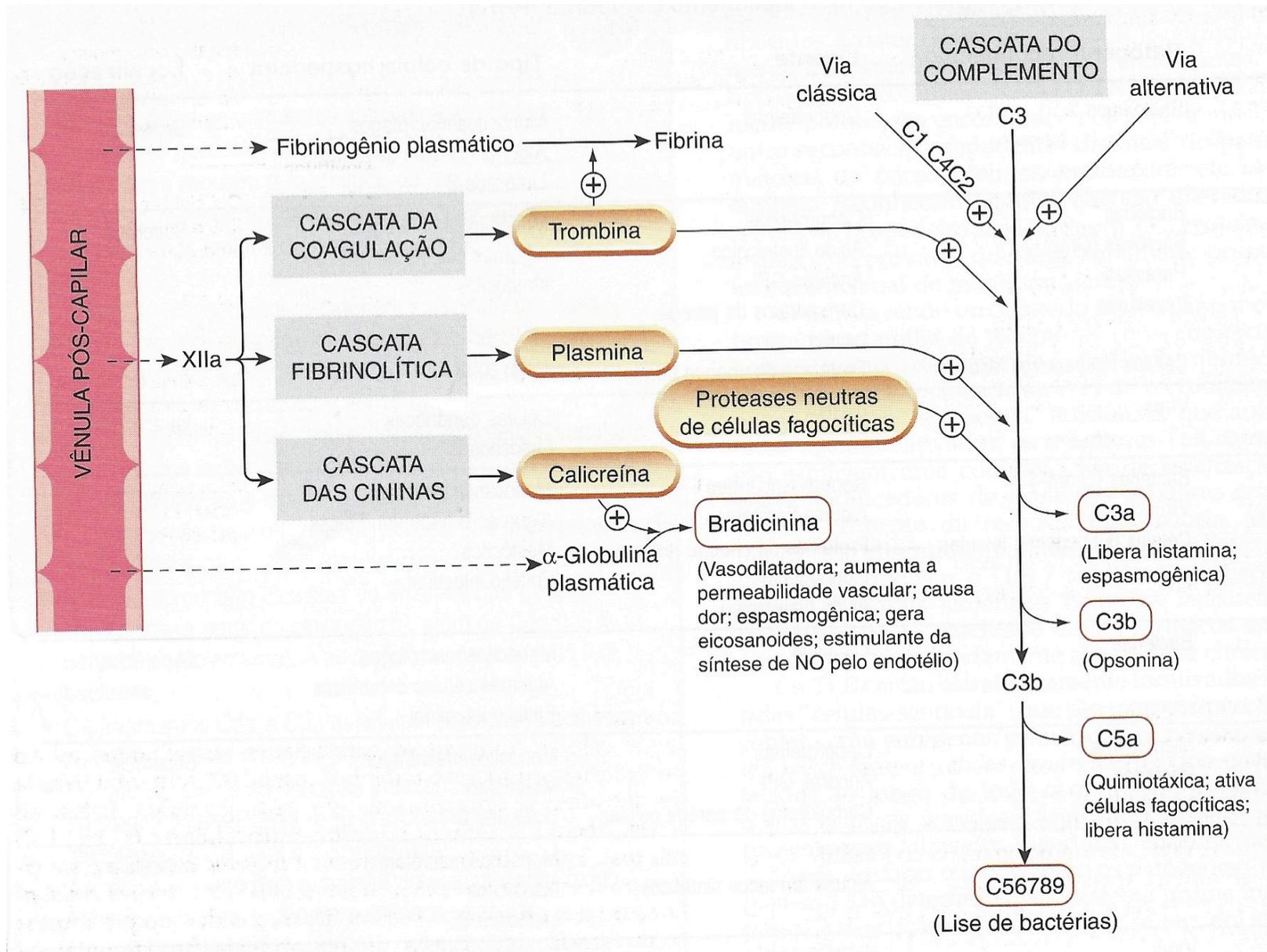
- Esses mediadores atuam sobre a células endoteliais, causando:
  - Vasodilatação e exsudação de líquido – (**Prostaglandinas e histamina** - EVENTOS VASCULARES
  - Expressão de moléculas de adesão (**IL-1 e TNF- $\alpha$**  – EVENTOS CELULARES



# EVENTOS VASCULARES:

- Cascatas enzimáticas do exsudato:
  - Sistema complemento
  - Sistema de coagulação
  - Sistema fibrinolítico
  - Sistema de cininas

# EVENTOS VASCULARES:

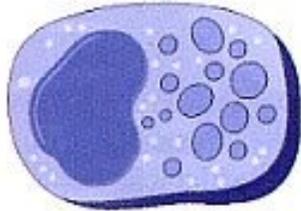


# EVENTOS CELULARES:

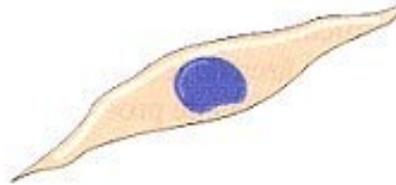
- Leucócitos polimorfonucleares (neutrófilos)
- Mastócitos
- Monócitos/macrófagos
- Eosinófilos
- Basófilos
- Células endoteliais vasculares
- Plaquetas
- Células natural Killer

CÉLULAS DO  
TECIDO  
CONJUNTIVO

Mastócito



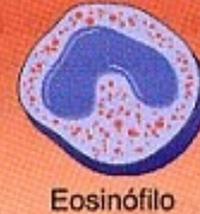
Fibroblasto



Macrófago

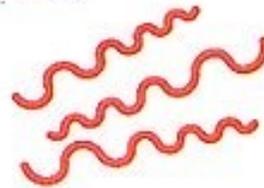


VASOS

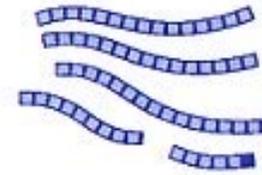


Endotélio

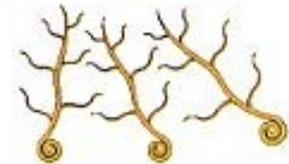
Membrana basal:  
Colágeno do tipo IV  
Laminina  
Fibronectina  
Proteoglicanos  
Outros



Fibras elásticas



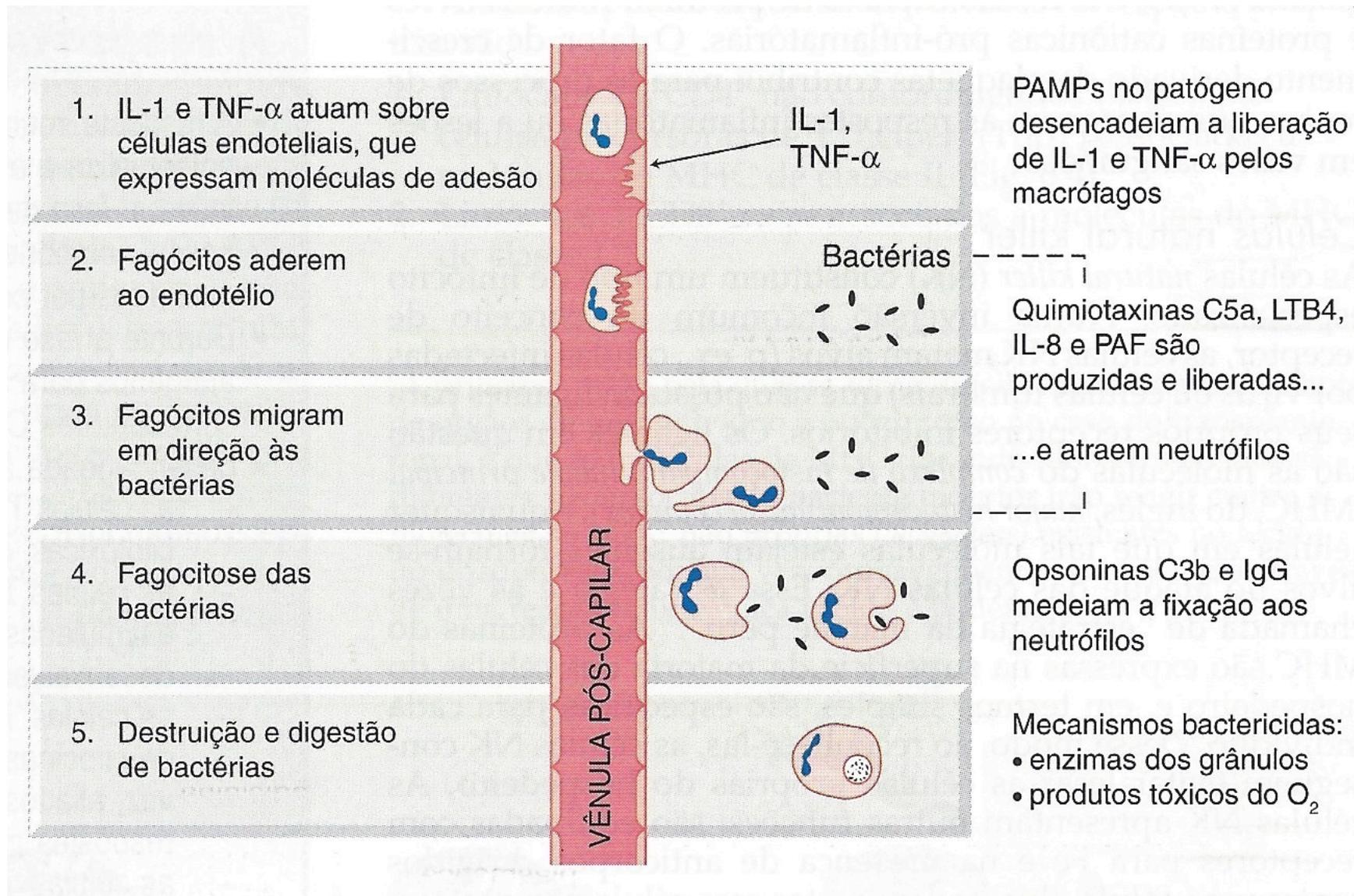
Fibras colágenas

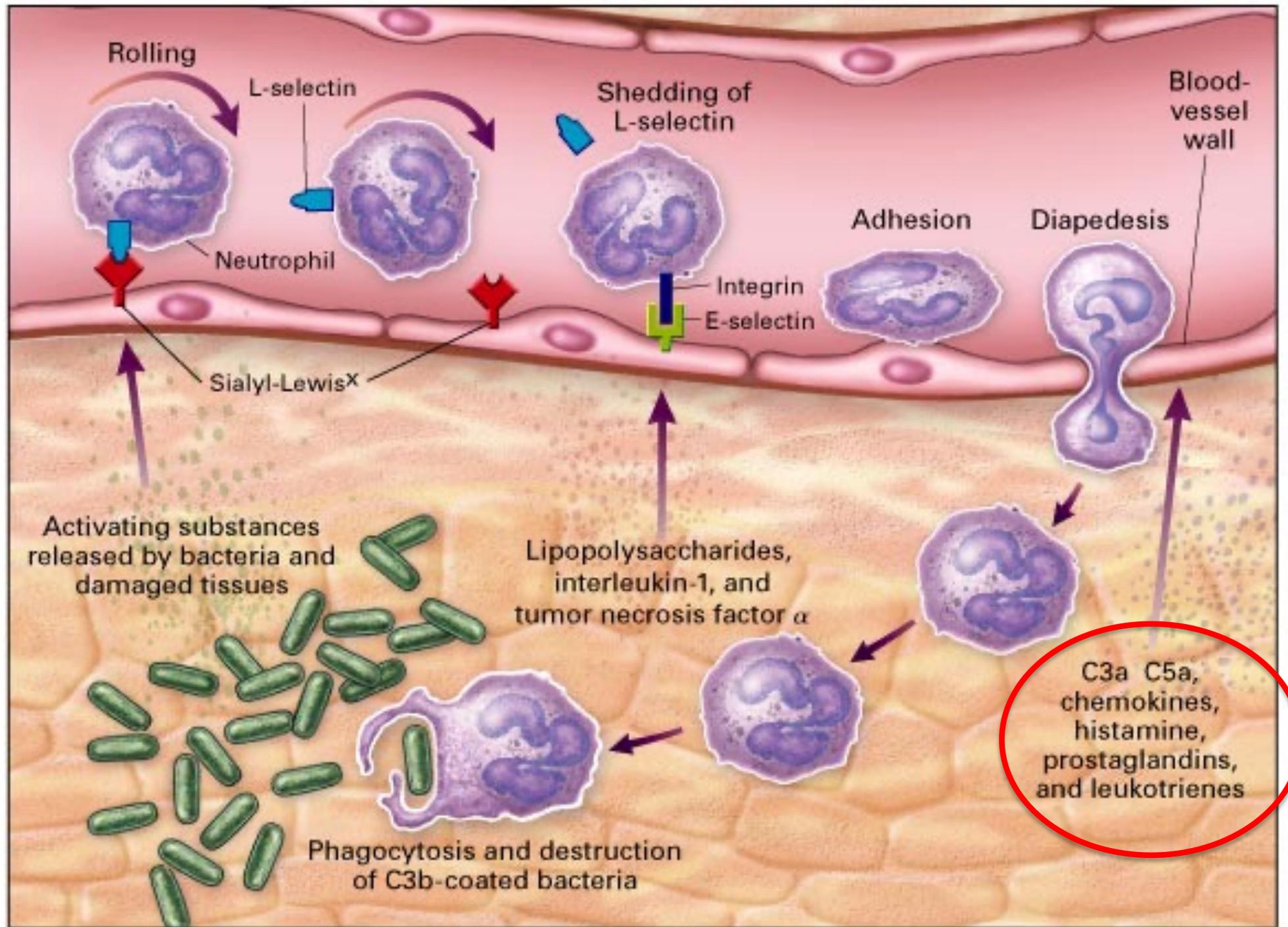


Proteoglicanos

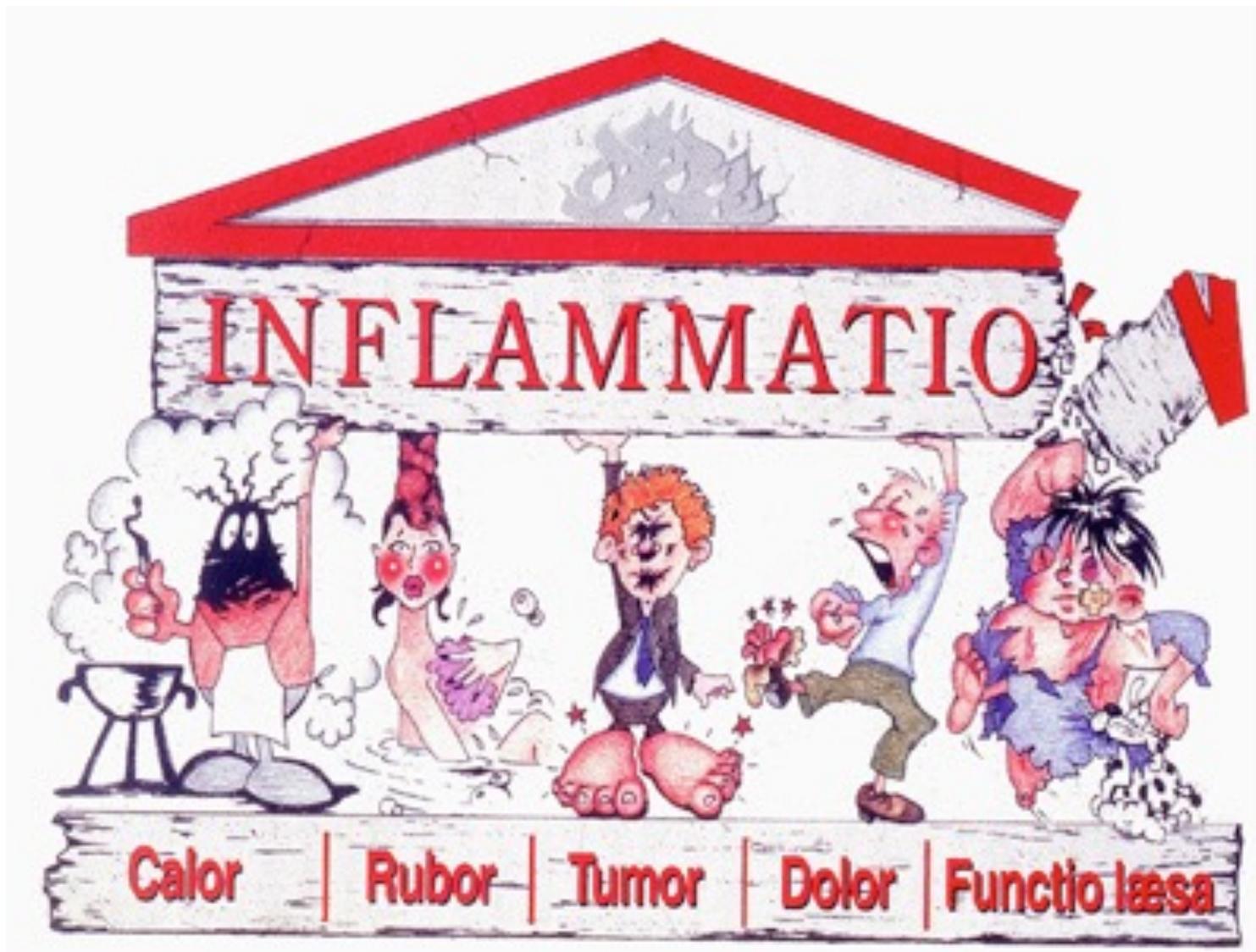
MATRIZ DO  
TECIDO  
CONJUNTIVO

# RESPOSTA INFLAMATÓRIA LOCAL



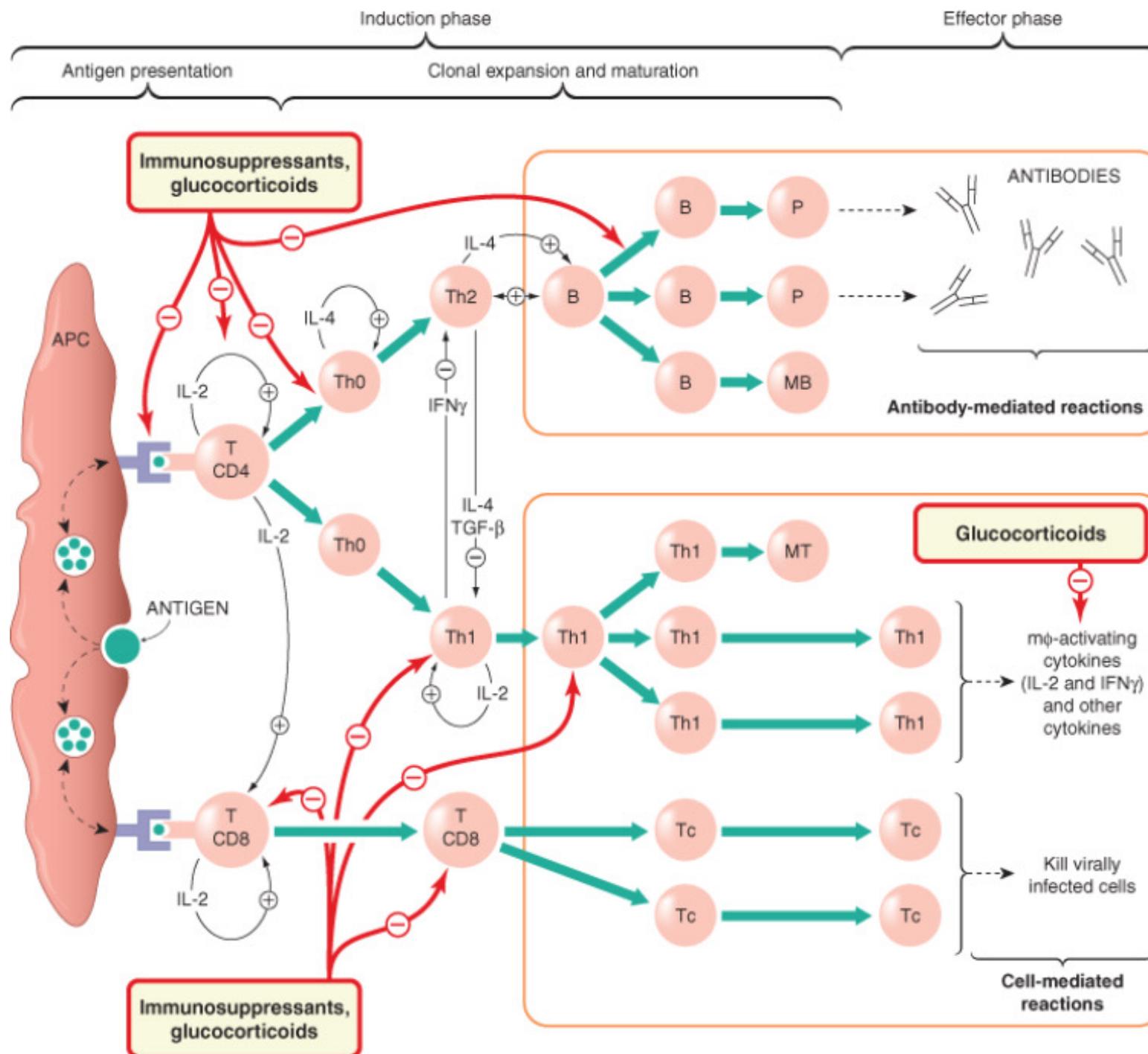


# SINAIS DA INFLAMAÇÃO AGUDA:



# RESPOSTA IMUNE ADAPTATIVA:

- Específica e adquirida
- Permite memória imunológica
- Possui 2 fases:
  - Fase de indução
  - Fase efetora
    - Mediada por anticorpos
    - Mediada por células
- Principais células participantes:
  - Linfócitos B, T e células NK

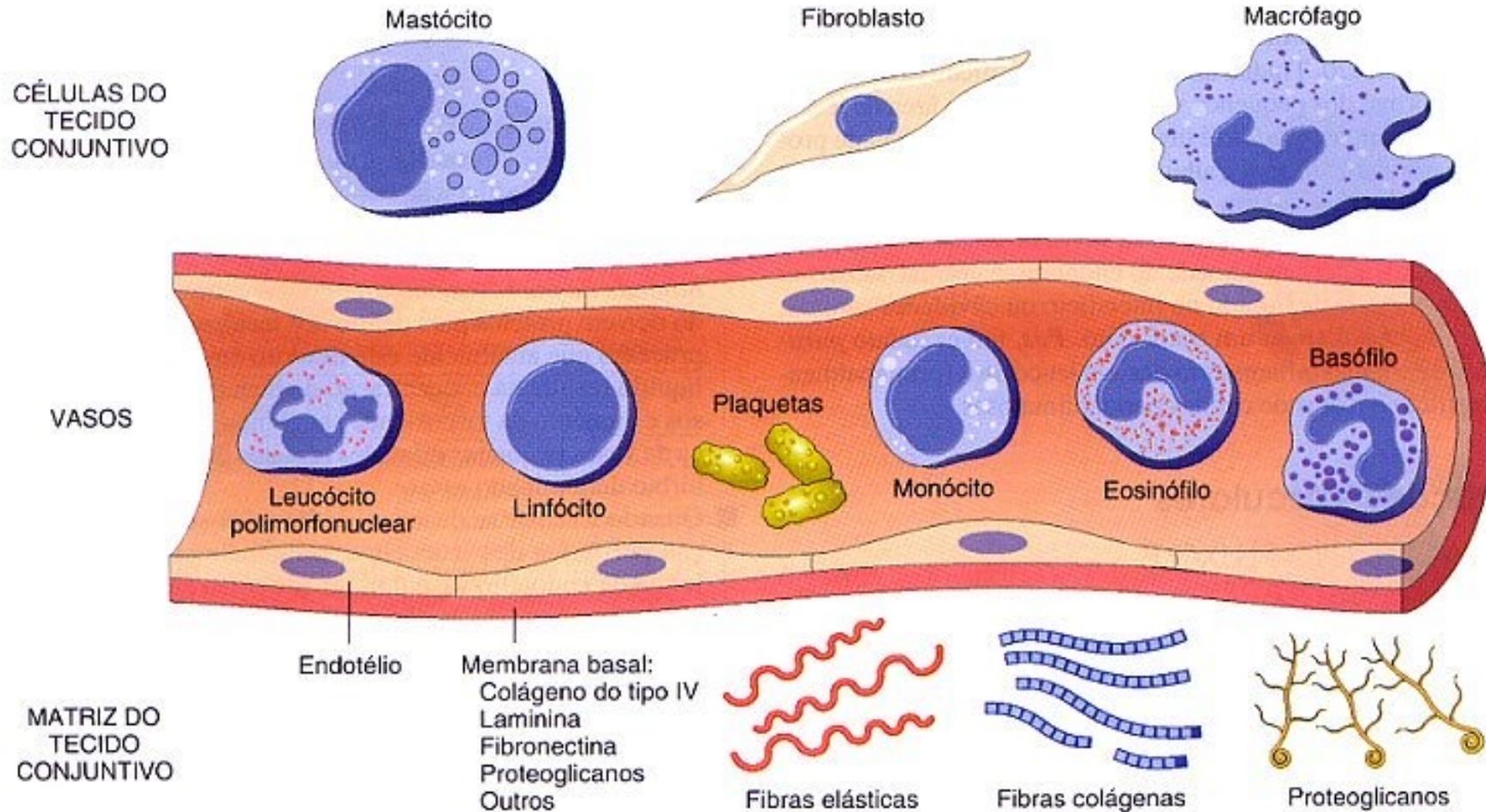


# RESUMINDO...

- Mediadores envolvidos no processo inflamatório
  - Citocinas – mediadores protéicos e polipeptídeos
    - Interleucinas , TNF e interferonas
    - Atuam localmente por mecanismos autócrinos e parácrinos
    - Regulam as ações das células inflamatórias e do sistema imunológicos
    - IL-1 e TNF- $\alpha$
  - Histamina (mastócitos e basófilos)
  - Eicosanóides – derivados de fosfolipídeos
    - prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos e PAF

# RESUMINDO...

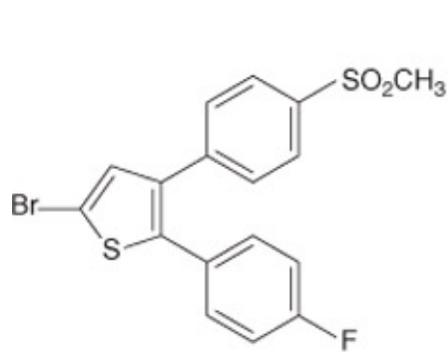
- Elementos celulares



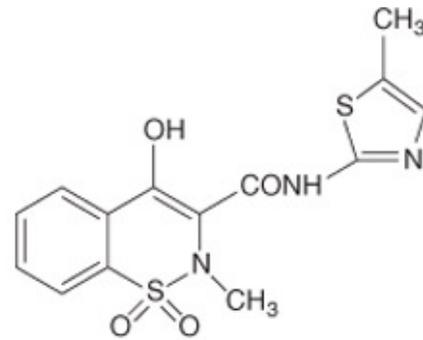
# PRINCIPAIS FÁRMACOS UTILIZADOS PARA TRATAR INFLAMAÇÃO:

- Anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES)
  - Salicatos (aspirina)
  - Paracetamol
  - Coxibes
- Anti-inflamatórios esteroidais:
  - Glicocorticóides

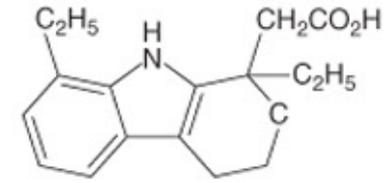
# AINES – DIVERSIDADE ESTRUTURAL



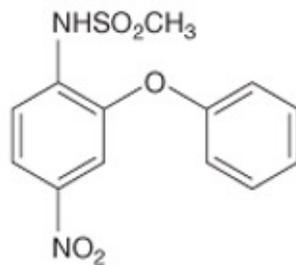
DuP697



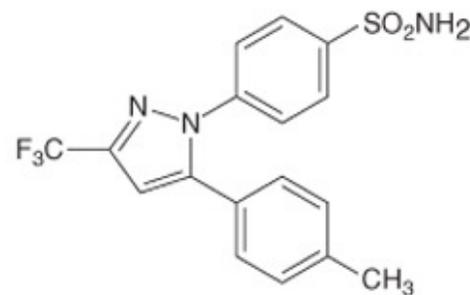
Meloxicam



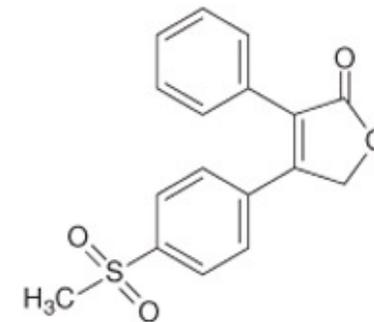
Etodolac



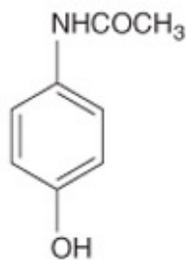
Nimesulide



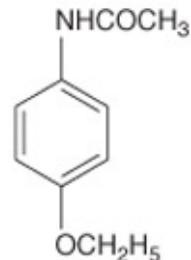
Celecoxib



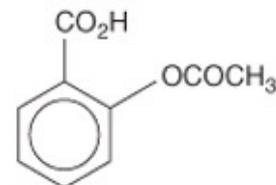
Rofecoxib



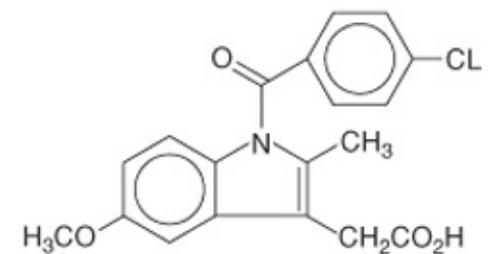
Paracetamol



Phenacetin



Aspirin



Indomethacin

# AINES – DIVERSIDADE ESTRUTURAL

**Tabela 1 - Classificação química dos principais agentes antiinflamatórios não esteroidais AINEs)**

---

Ácido salicílico e derivados

Ácido acetilsalicílico, salicilato de sódio, diflunisal

Ácidos indol e indol acéticos

Indometacina, sulindaco, etodolac

Ácidos heteroaril-acéticos

Tolmetina, diclofenaco, aceclofenaco, ceterolaco

Ácidos arilpropiónicos

Ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, cetoprofeno,  
loxoprofeno, oxaprozina

Ácidos antranílicos (fenamatos)

Ácido mefanâmico, ácido meclofenâmico

Ácidos enólicos

Piroxicam, tenoxicam, meloxicam

Alcanones (não acídicos)

Nabumetona

Furanona diaril-substituído

Rofecoxib

Pirazol diaril-substituído

Celecoxib

Sulfonanilida

Nimesulida

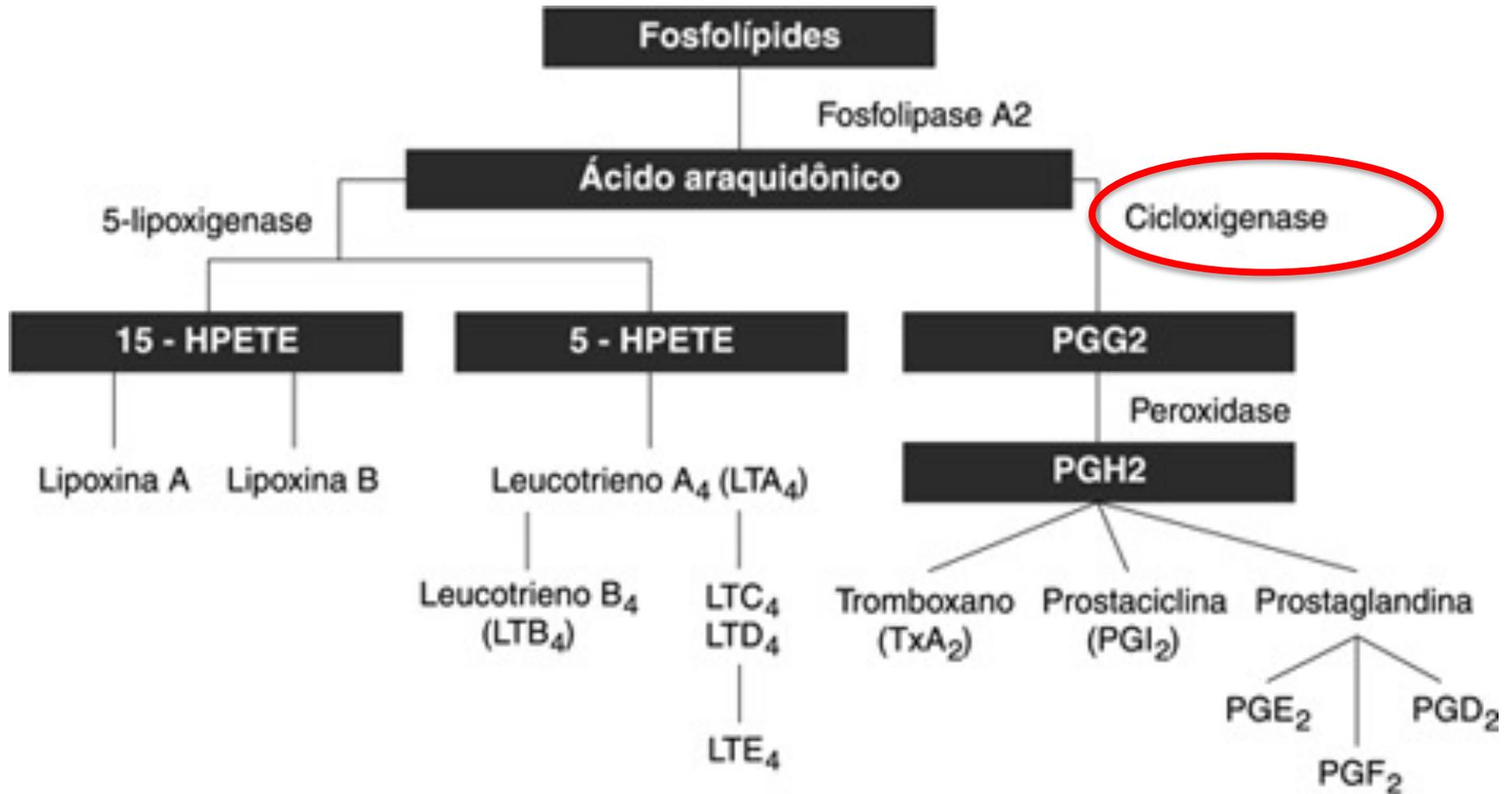
---

*Fonte: Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10ª ed. 2001.*

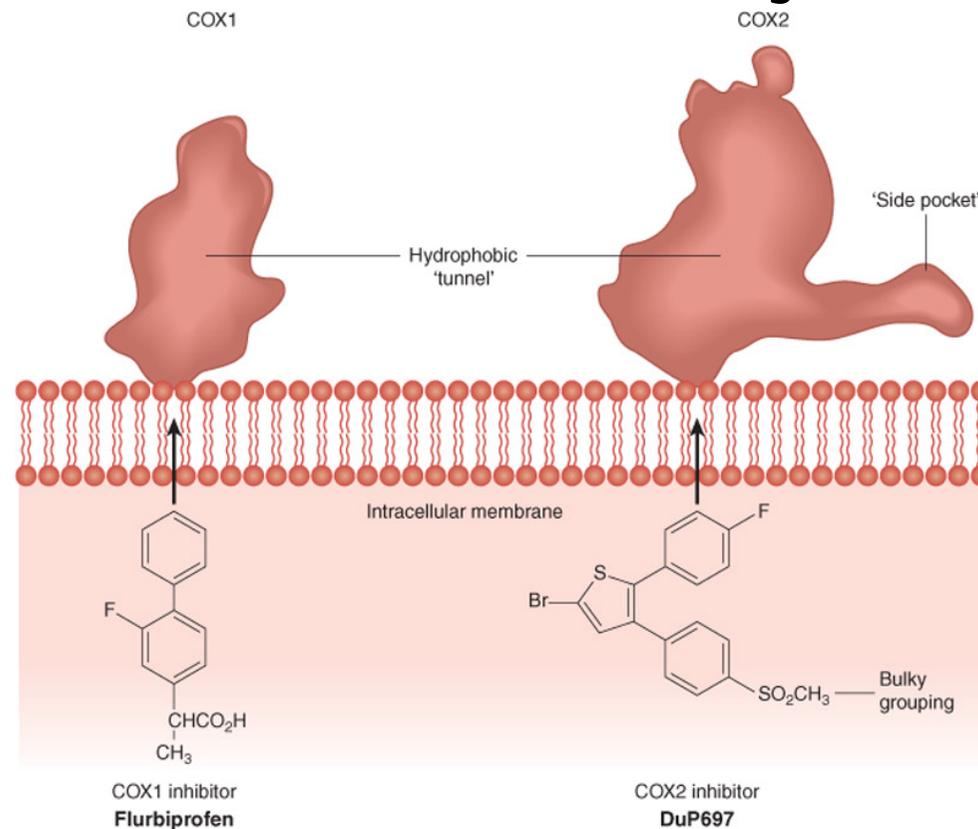
# AINES – MECANISMO DE AÇÃO:

- Inibição da ciclo-oxigenase
- Enzima responsável pela síntese das prostaglandinas e tromboxano
- Existem 2 isoformas:
  - COX-1 (constitutiva)
    - Participa da manutenção da integridade dos tecidos
  - COX-2 (induzida)
    - Produção de mediadores durante o processo inflamatório
- Variam principalmente em relação à seletividade quanto a COX

# AINES – AÇÃO CLÁSSICA:



# AINES – MECANISMO DE AÇÃO:



© Elsevier. Rang et al: Pharmacology 6e - www.studentconsult.com

**Tabela 2 - Principais diferenças entre COX-1 e COX-2**

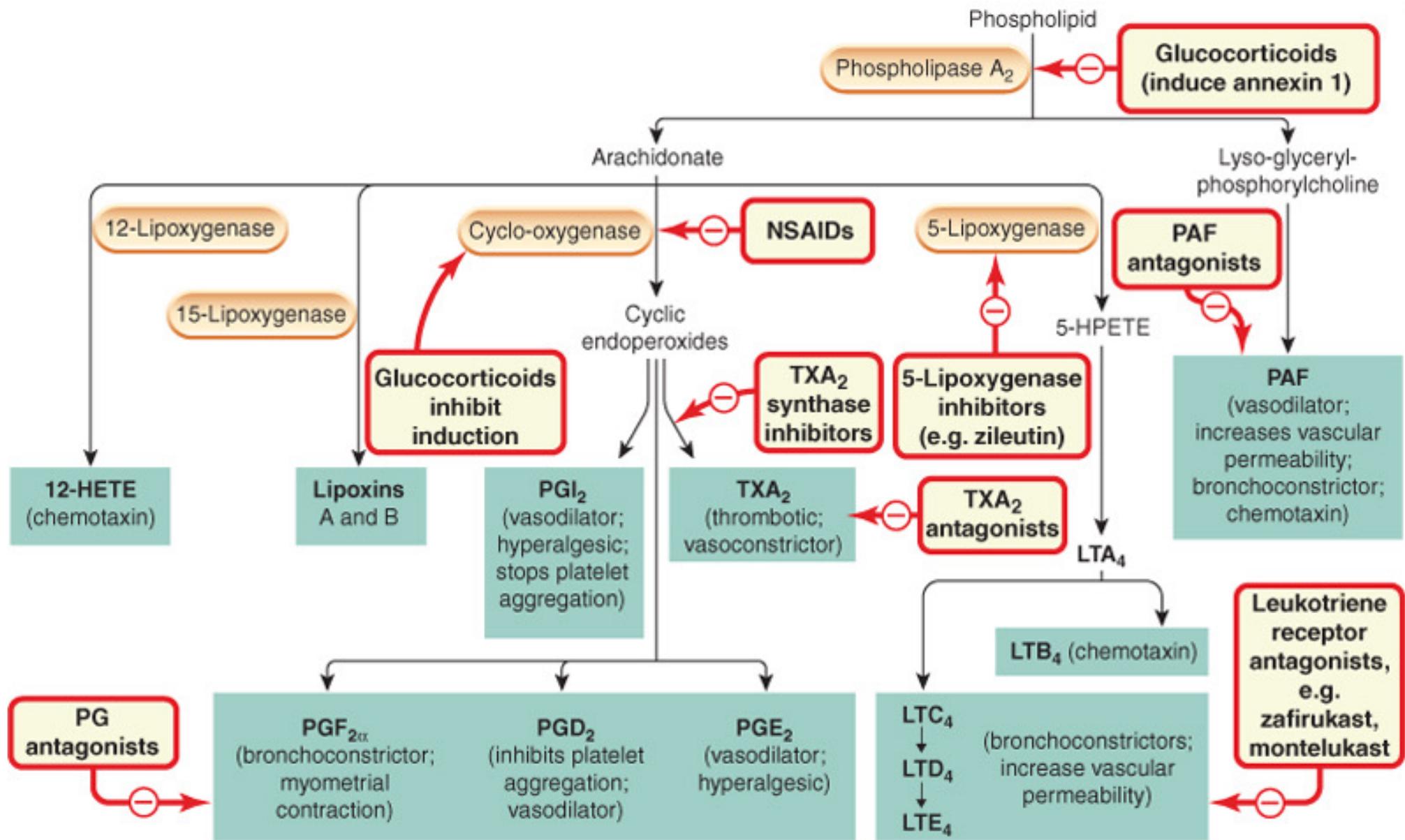
COX-1	COX-2
<ul style="list-style-type: none"> <li>Gene constitutivo, localizado no cromossomo 9 humano</li> <li>Gene longo (22,5 quilobases)</li> <li>11 exons e 10 introns</li> <li>RNAm estável</li> <li>Presente universalmente</li> <li>Proteína com 17AA na porção aminoterminal, ausente na COX-2</li> <li>Produzida lentamente em quantidades pequenas</li> <li>Fisiológica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gene induzível, localizado no cromossomo 1 humano</li> <li>Gene curto (8 quilobases)</li> <li>10 exons e 9 introns</li> <li>RNAm rapidamente degradável</li> <li>Presente em algumas células e pode ser estimulada</li> <li>Proteína em 18AA na porção carboxiterminal, ausente na COX-1</li> <li>Produzida rapidamente em grandes quantidades</li> <li>Presente no processo inflamatório</li> </ul>

# PROSTANÓIDES - FUNÇÕES

- Estimulação da agregação plaquetária (TXA<sub>2</sub>)
  - inibição (PGI)
- relaxamento vascular (PGE<sub>2</sub>, PGI)
  - contração (PGF, TXA)
- contração brônquica (PGF<sub>2</sub>, LCT, LTD, TXA)
  - relaxamento (PGE)
- proteção da mucosa gástrica (PGE<sub>1</sub>, PGI)

# PROSTANÓIDES - FUNÇÕES

- manutenção do fluxo renal e regulação do metabolismo de  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$  ( $\text{PGE}_1$ ,  $\text{PGI}_2$ )
- indução contração uterina ( $\text{PGE}$ ,  $\text{PGF}_2\alpha$ )
- produção de febre ( $\text{PGE}_2$ )
- hiperalgesia por potencialização dos mediadores da dor
- sensibilização das terminações nociceptivas periféricas



# AINES – EFEITOS FARMACOLÓGICOS

- **Efeito anti-inflamatório:** inibição da PGE<sub>2</sub> e da prostaciclina reduz a vasodilação e o edema.
- **Efeito analgésico:** diminuição da geração de prostaglandinas significa menos sensibilização das terminações nervosas nociceptivas aos mediadores inflamatórios como bradicinina e 5-HT
- **Efeito antipirético:** no SNC, a IL-1 libera prostaglandinas que elevam o ponto de ajuste hipotalâmico de controle da temperatura

# AINES – EFEITOS ADVERSOS:

- Distúrbios gastrintestinais
  - Náuseas, vômitos e outros (lesões gástricas e intestinais)
- Reações Cutâneas
- Efeitos adversos renais
  - Insuficiência renal reversível
- Efeitos cardiovasculares
- Nefropatia
- Distúrbios hepáticos
- Broncoespasmo

# USO CLÍNICO:

- Anti-trombótico - aspirina
- Analgésico
  - Curto prazo: aspirina, paracetamol ou ibuprofeno
  - Dor crônica: naproxeno, piroxicam
- Anti-inflamatório –ibuprofeno, naproxeno
- Antipirético - paracetamol

# Aspirina: histórico



História: o primeiro frasco

**1899: registro ASPIRIN**  
**A= acetil**  
**spir= flor spirea**  
**in= novos medicamentos**

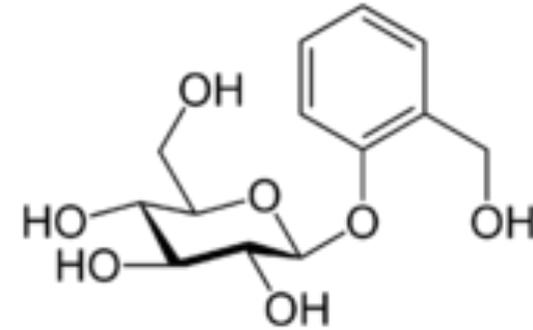
- infusão plantas da casca do salgueiro (*Salix alba vulgaris*)
- 1838: Píria isolou ác. salicílico da salicina
- 1844: Cahours isolou ác. Salicílico do óle de Gautéria (Wintergreen)
- 1860: Kolbe e Lautemann obtiveram por síntese
- 1897, 10 de agosto: Felix Hoffmann, químico alemão, do laboratório do comerciante Friedrich Bayer e do técnico em tinturaria Johann Weskott extraiu a fórmula do aas
- 1899: Dreser introduziu o uso clínico do aas
- 1900: BAYER produz 4,2 toneladas
- 1919: marca passa domínio público
- 1994: consumo de 50 mil toneladas

# PRECURSORES DO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

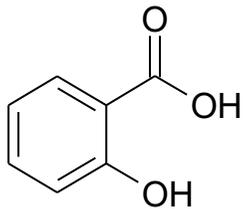


***Salix sp.***  
**(salgueiro, chorão)**

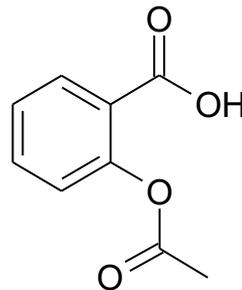
cascas do tronco



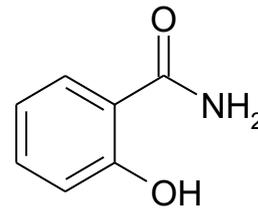
**Salicilina**  
**(um glicosídeo do álcool salicílico)**



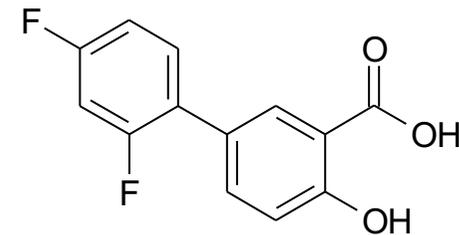
**ácido salicílico**



**ácido acetilsalicílico**



**salicilamida**



**diflunisal**

# ASPIRINA

## USO CLÍNICO:

- Uso disseminado – medicamento de venda livre
- Uso principal: fármaco cardiovascular
  - Inibe agregação plaquetária (↓ Cox-1 nas plaquetas)
  - Efeito duradouro
- Ainda sob investigação:
  - Câncer colorretal
  - Doença de Alzheimer
  - Diarréia induzida por radiação

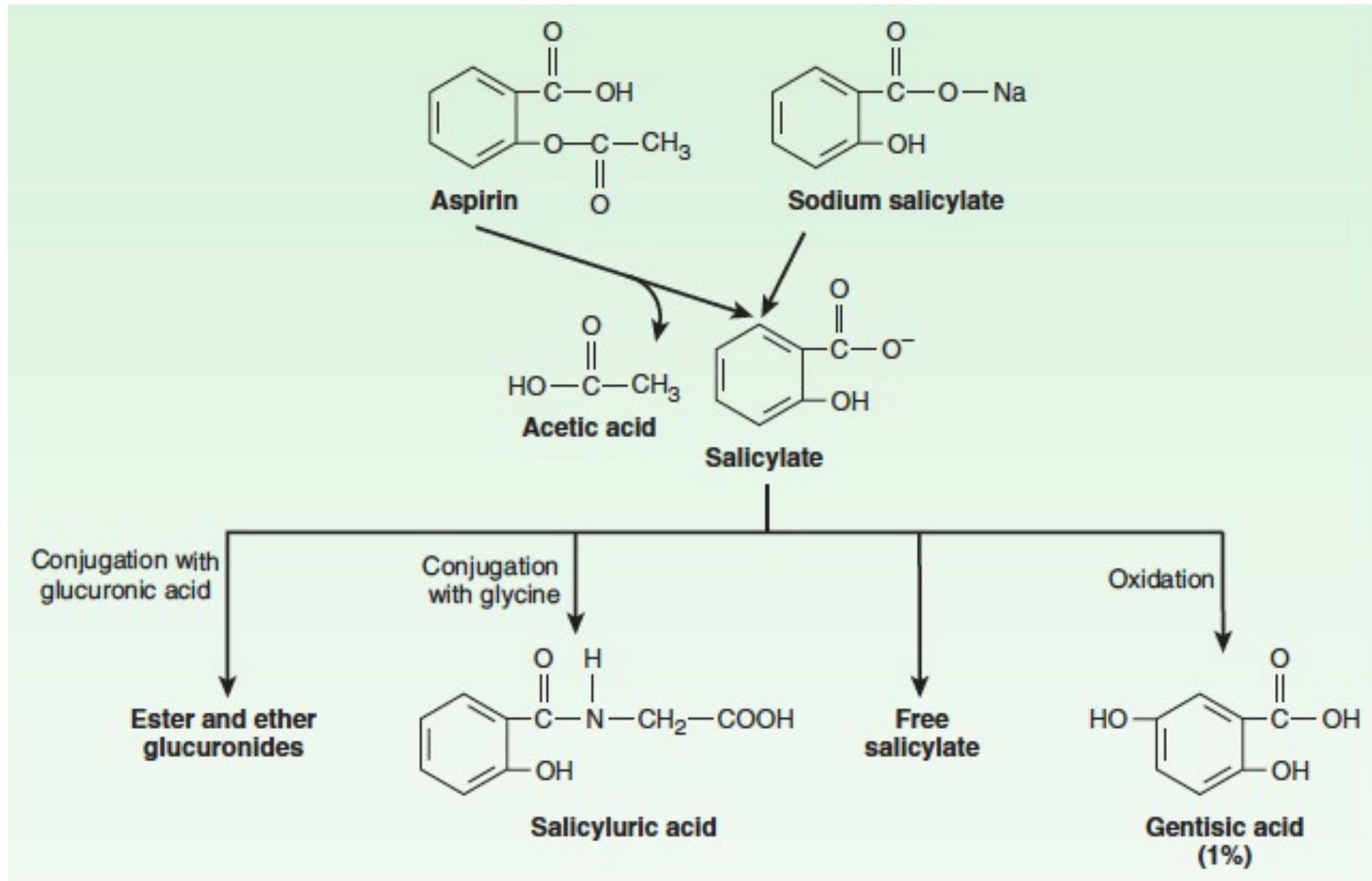
# ASPIRINA

## ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

- Ácido fraco – facilita a absorção
- Administração oral
- 75% metabolização hepática
- Principal metabólito: salicinato (anti-inflamatório)

# ASPIRINA

## METABOLISMO:



# ASPIRINA

## EFEITOS ADVERSOS:

- Com doses terapêuticas pode causar sangramento gástrico
- Efeitos indesejáveis específicos:
  - Salicismo – caracterizado por tinido, vertigem, diminuição da audição, náuseas e vômitos
  - Síndrome de Reye – distúrbio raro em crianças – encefalopatia hepática após doença viral aguda

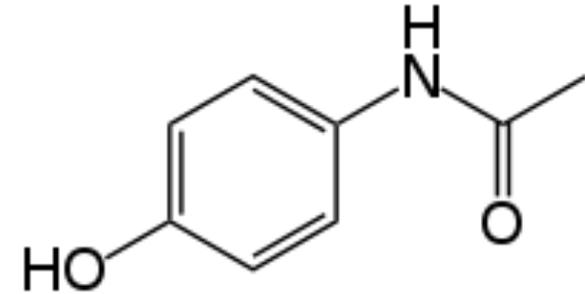
# ASPIRINA

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:

- Se administrada com a varfarina, pode causar aumento potencialmente perigoso do risco de hemorragia
- Interfere com o efeito de alguns agentes anti-hipertensivos
- Não deve ser usada na gota – reduz a eliminação de uratos

# PARACETAMOL

## USO CLÍNICO



- Acetominofeno
- Analgésico antipirético
- Atividade anti-inflamatória discreta
- Não compartilha efeitos dos AINES nas plaquetas e no estômago.
- COX-3 (???) - SNC

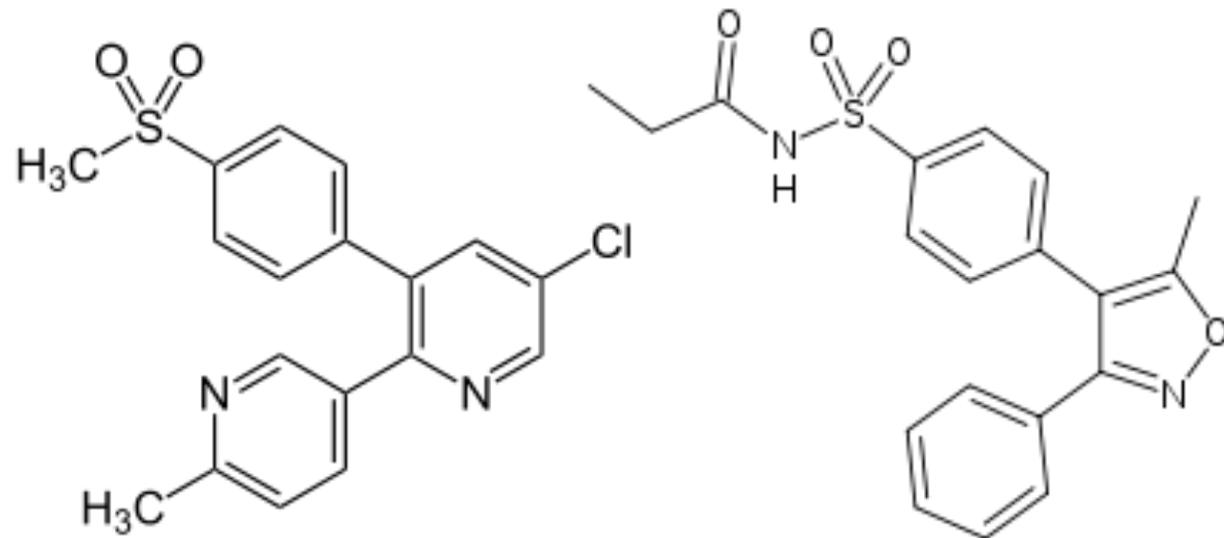
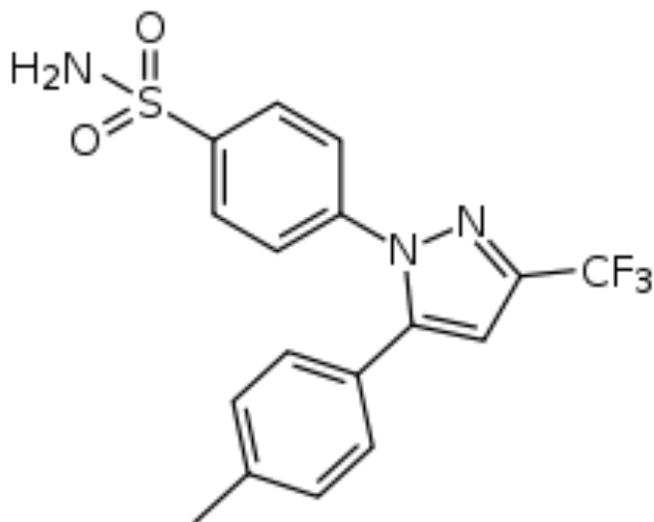
# PARACETAMOL

## EFEITOS ADVERSOS

- Poucos e incomuns
- Podem ocorrer reações alérgicas
- A longo prazo – lesão renal
- Doses tóxicas (10 -15g) hepatotoxicidade potencialmente fatal

# COXIBES

- Inibidores seletivos da COX-2
- No Brasil, estão em uso clínico 3 coxibes: celecoxibe, etorocoxibe e parecoxibe
- **Limitante:** toxicidade cardiovascular (↑ incidência de eventos trombóticos)



# COXIBES

## Celecoxibe e etoricoxibe

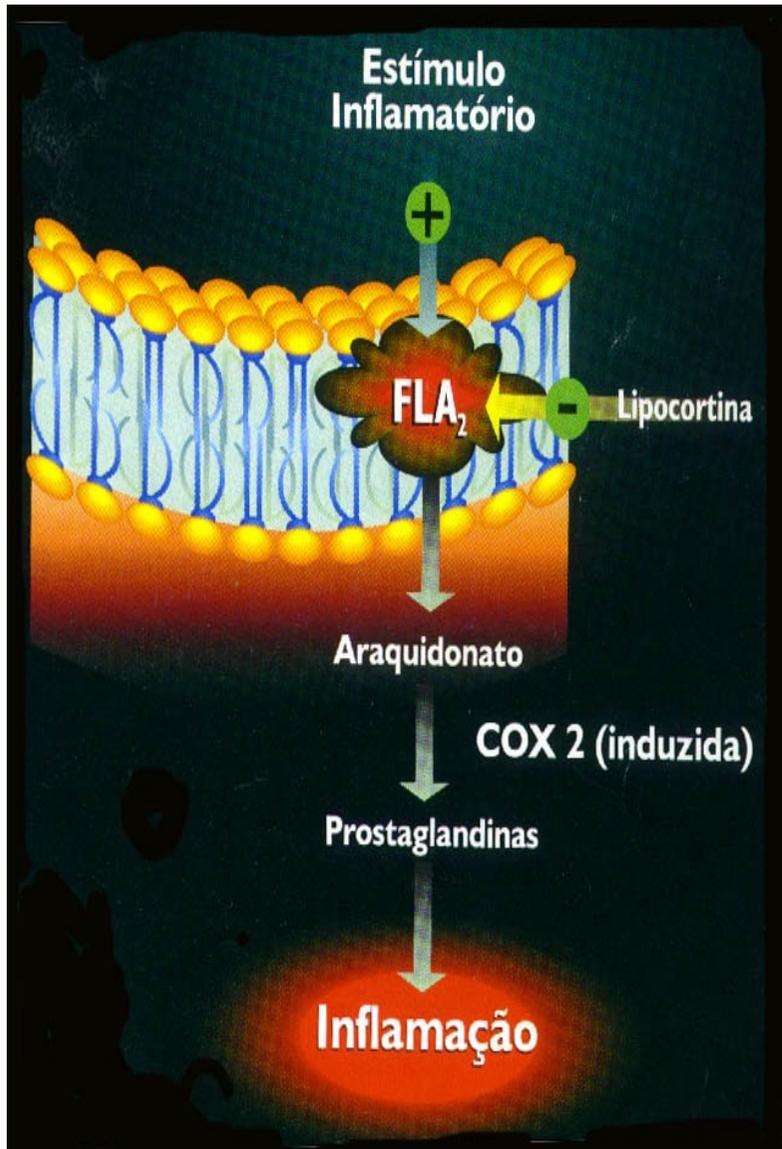
- Autorizados para alívio sintomático no tratamento da osteoartrite e artrite reumatóide
- Administração oral
- Metabolização hepática
- Efeitos adversos:
  - Cefaléia, tonturas, rashes cutâneos e edema periférico (retenção hídrica)
  - Efeitos cardiovasculares
  - Fechamento de úlceras pré-existentes

# COXIBES

## Parecoxibe

- Pró-fármaco do valdecoxibe (retirado do mercado)
- Autorizado para o tratamento de curto prazo da dor pós-operatória
- Administração parenteral
- Hidrólise hepática
- Efeitos adversos:
  - Reações cutâneas
  - Insuficiência renal

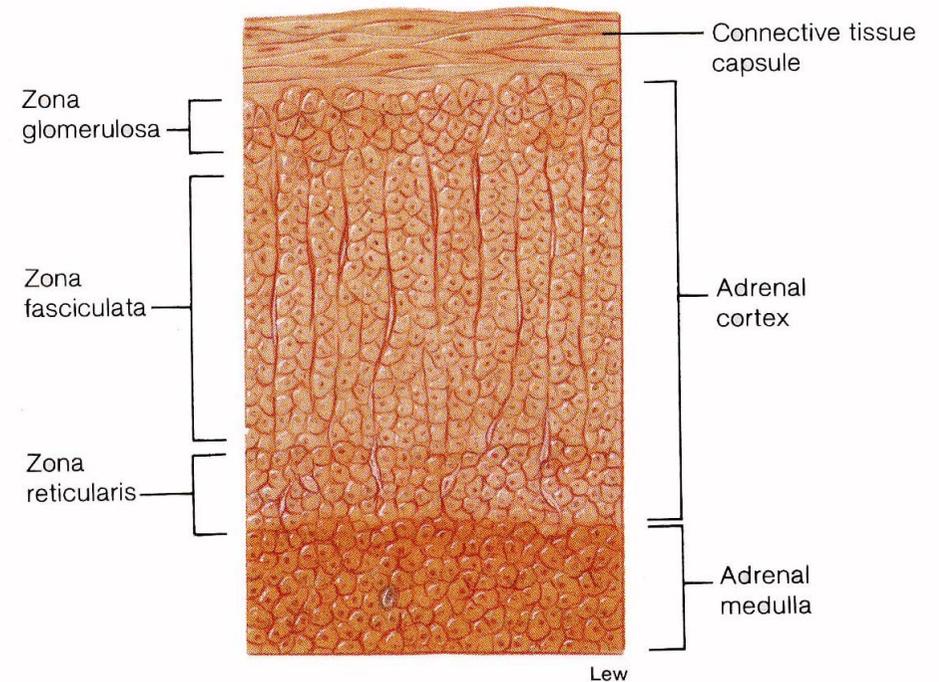
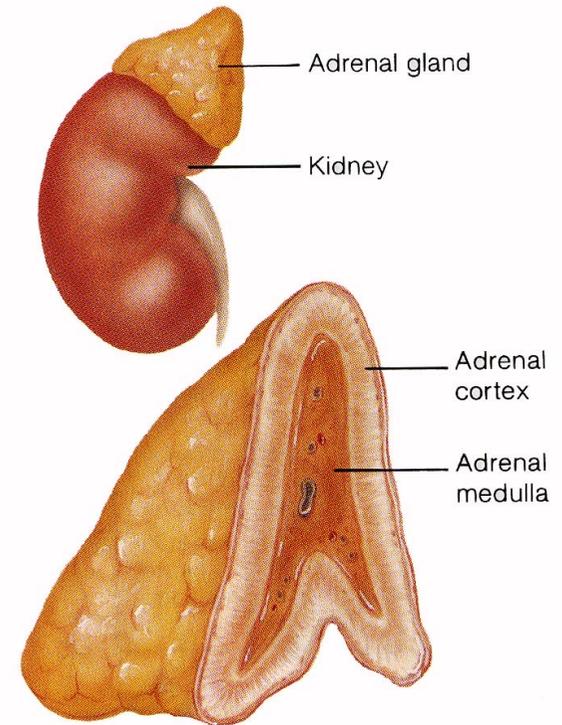
# RESUMINDO - AINES

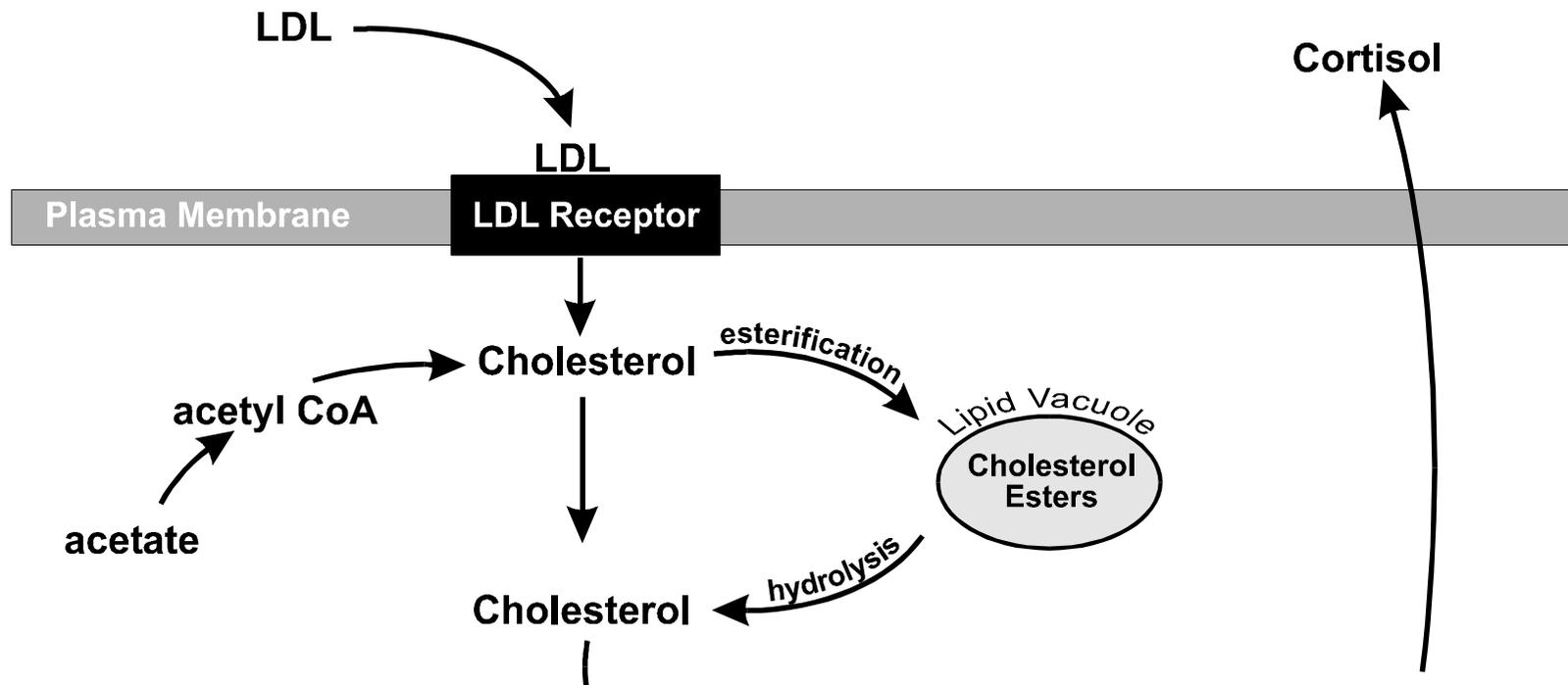


- Inibidores da ciclooxigenase
- Variam quanto a seletividade
- São anti-inflamatórios, analgésicos e anti-piréticos

# GLICOCORTICÓIDES

- Endógeno – cortisol
- Produto do córtex da glândula supra-renal (Zona Fasciculata)
- Síntese a partir do colesterol
- Controle eixo hipotálamo-hipófise

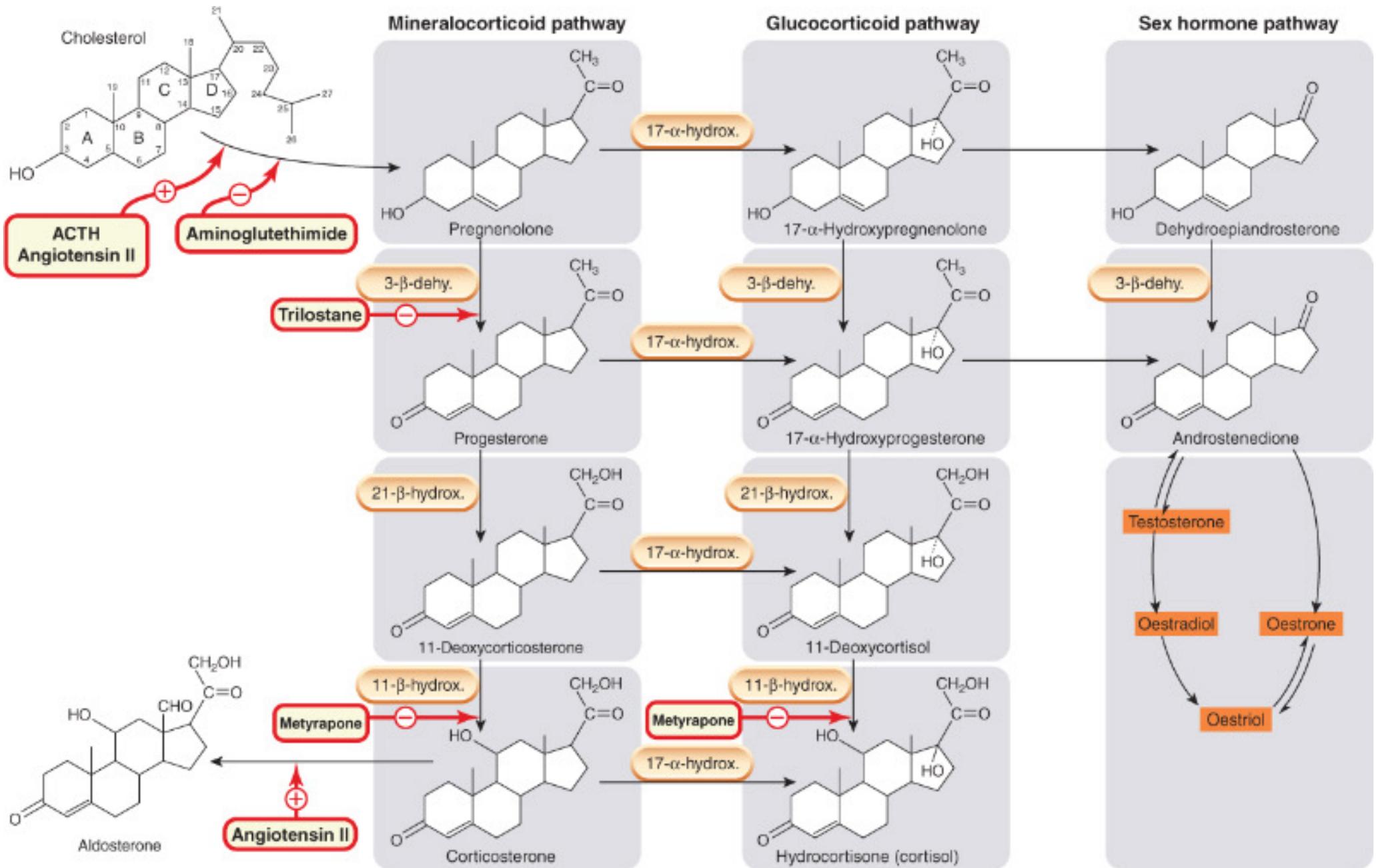




O colesterol necessário para a síntese de esteróides da adrenal pode ser derivado da:

- LDL circulante
- Síntese a partir do acetato intracelular
- O colesterol é armazenado dentro da célula na forma de éster de colesterol

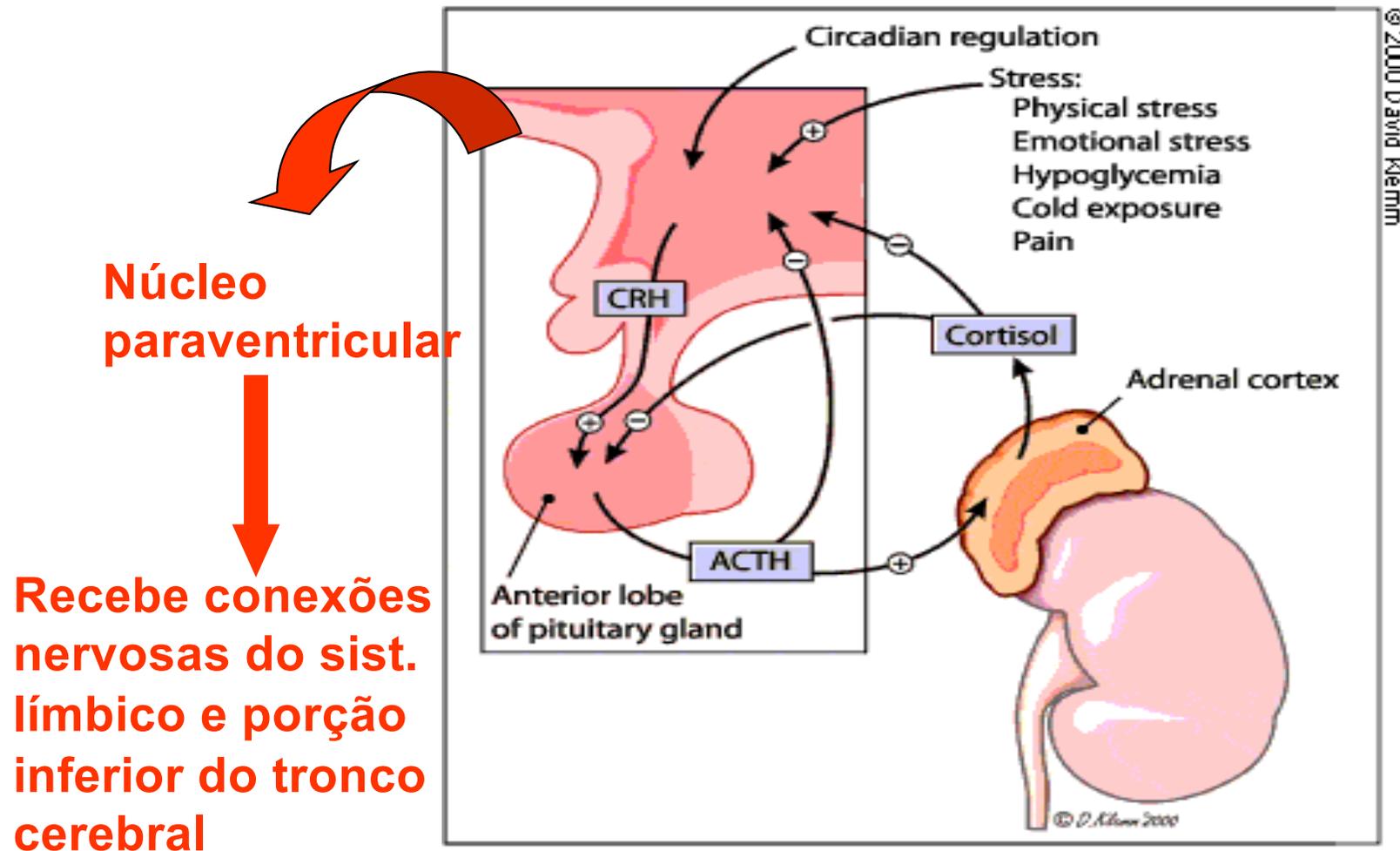
# SÍNTESE DOS HORMÔNIOS NA ADRENAL



# CORTISOL - REGULAÇÃO

## CRH

Liberado por neurônios localizados no hipotálamo

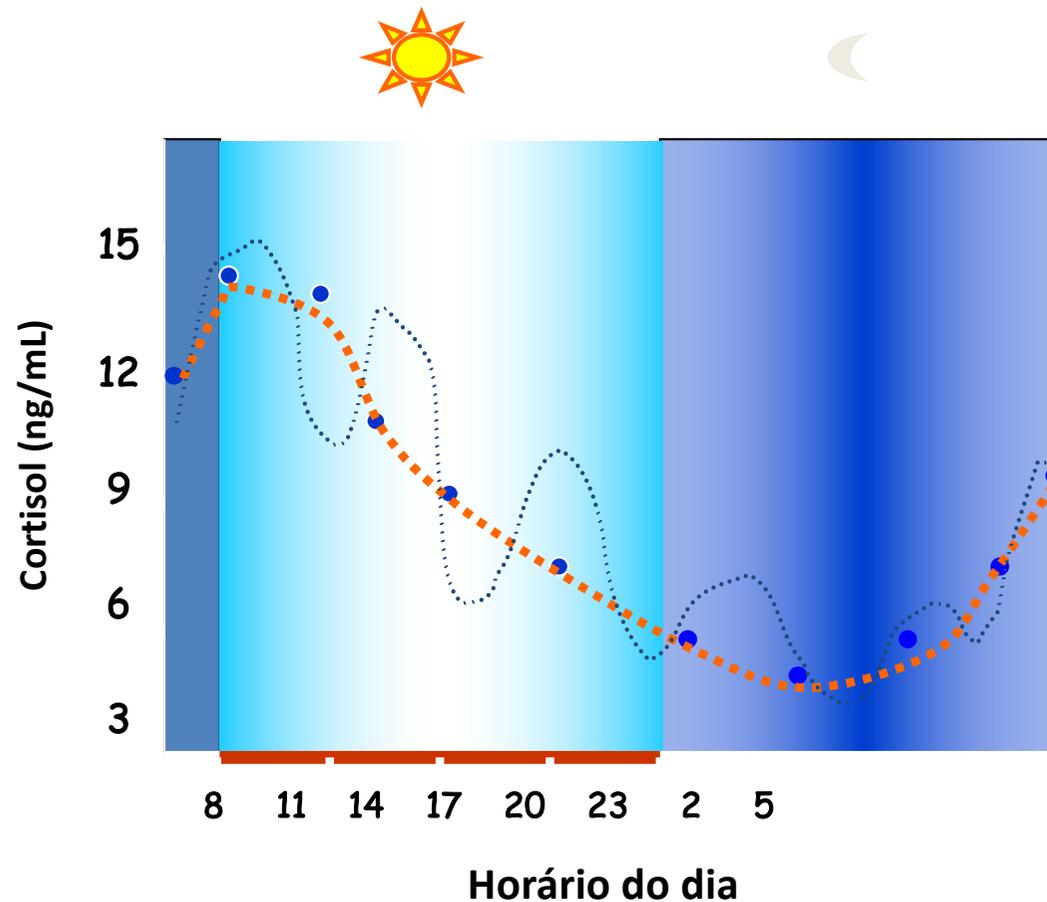


# CORTISOL - REGULAÇÃO

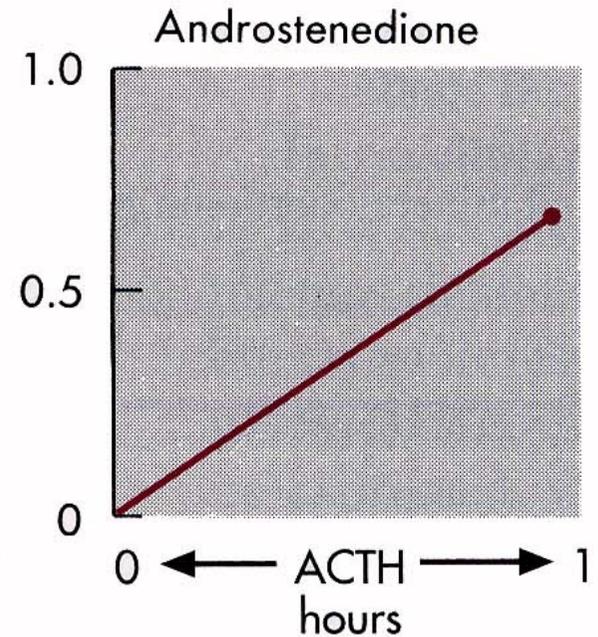
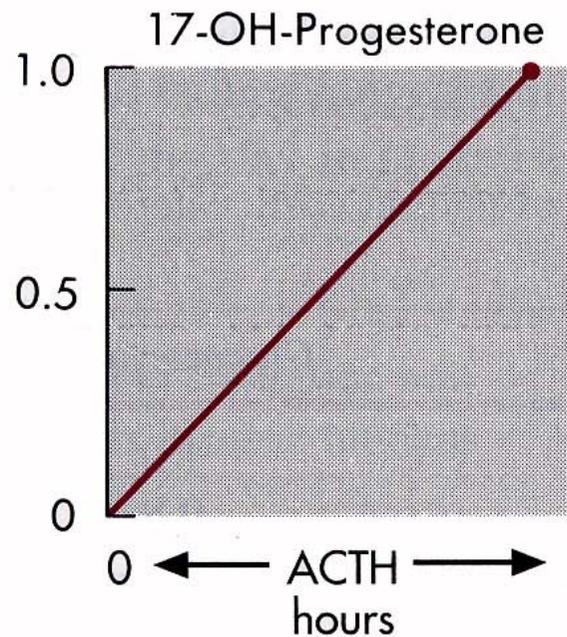
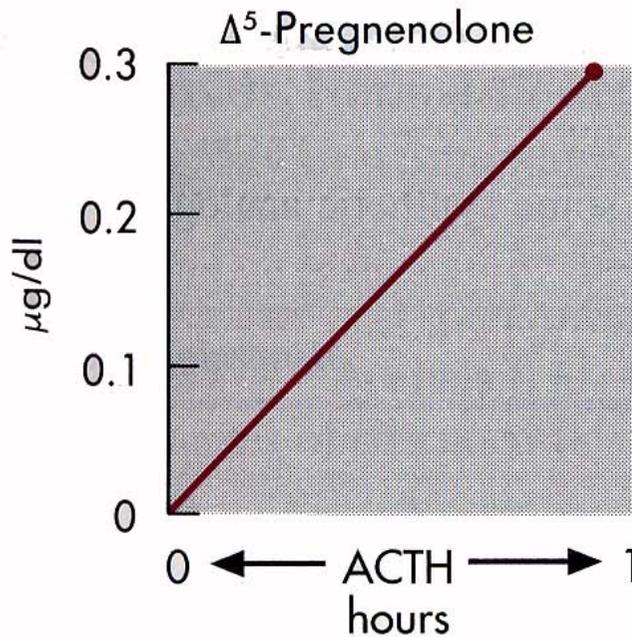
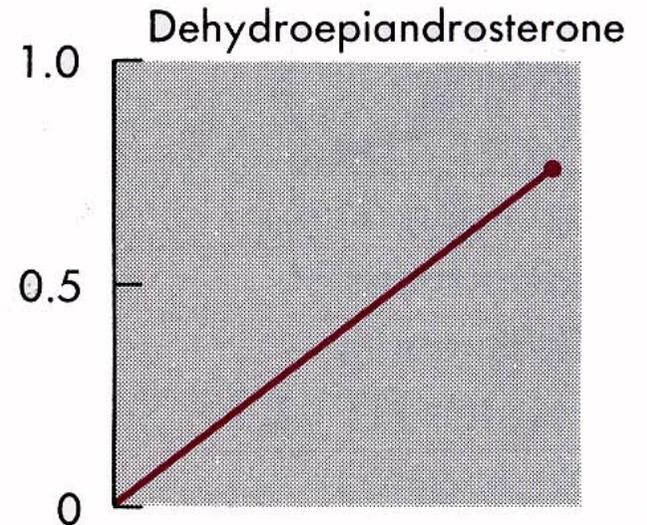
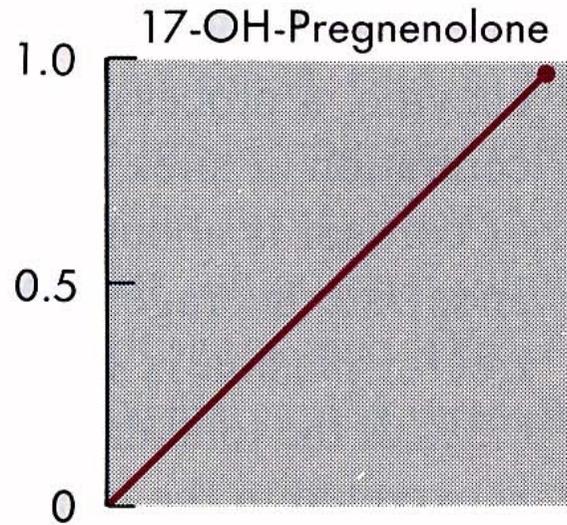
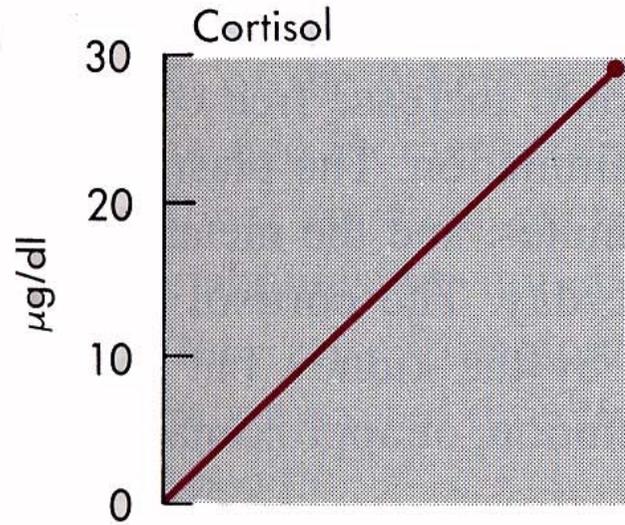
## Fatores Estimulantes de CRH

- Calor e frio intenso
- Infecções
- Traumatismos
- Estresse

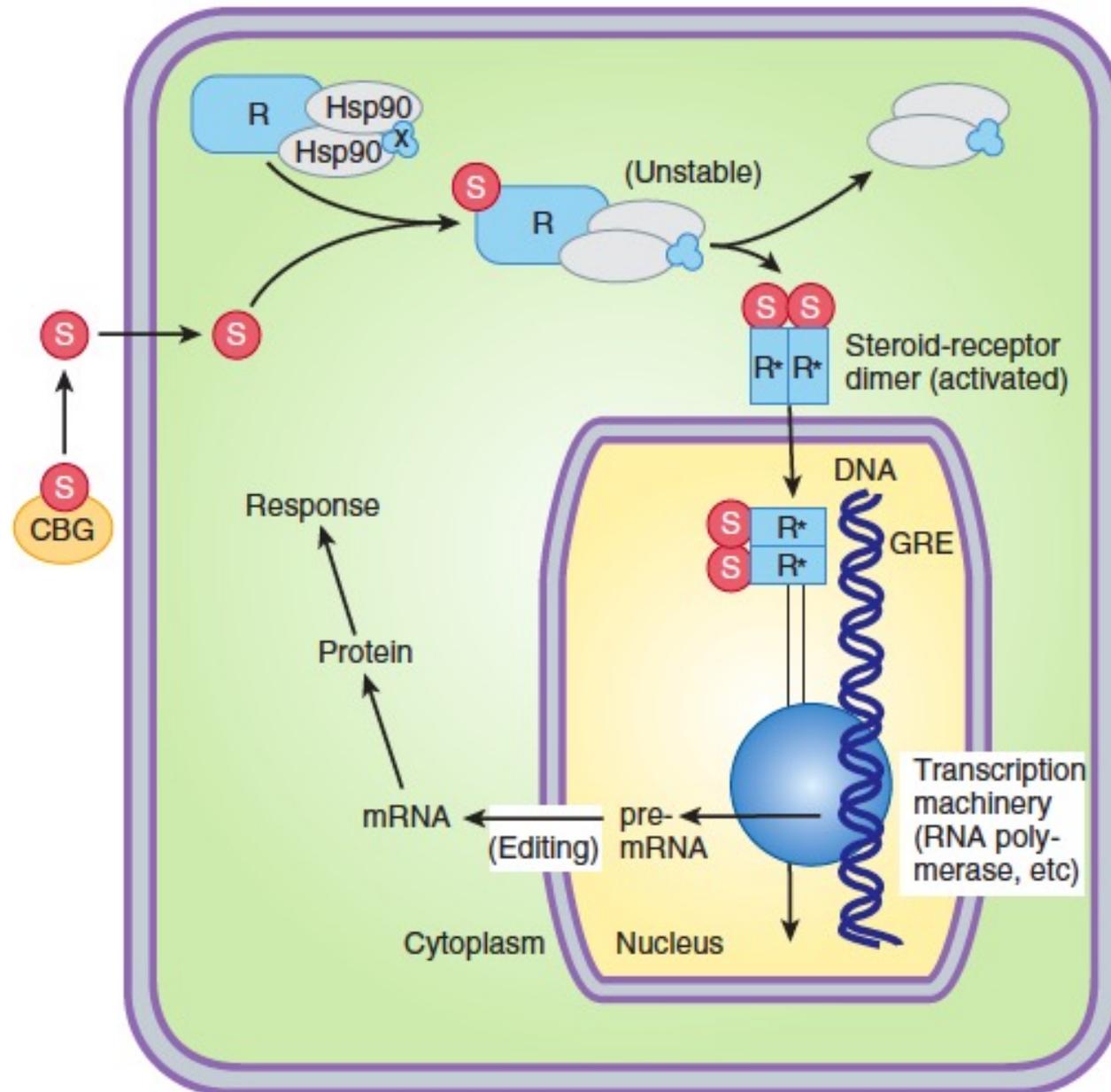
A liberação de ACTH e cortisol apresenta variação circadiana

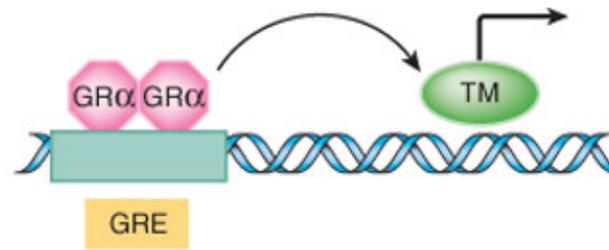
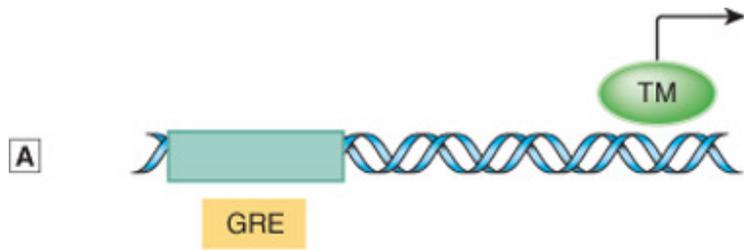


# CORTISOL - REGULAÇÃO

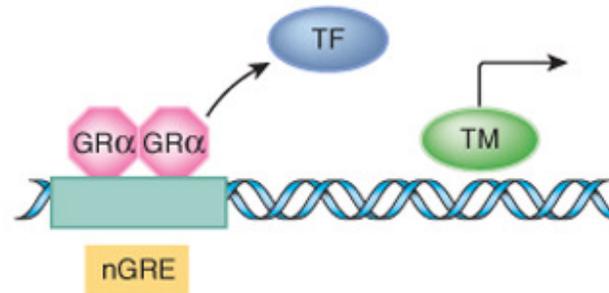
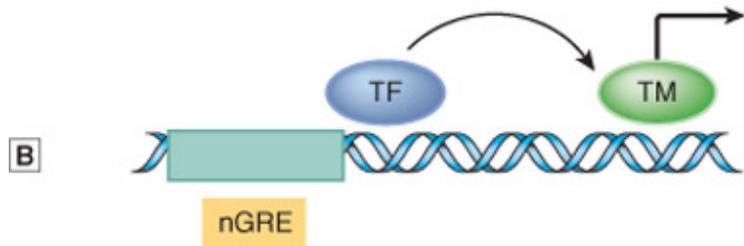


# MECANISMO DE AÇÃO

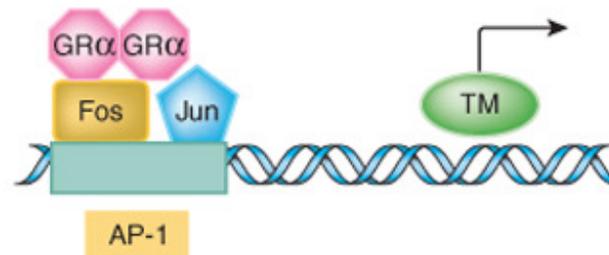
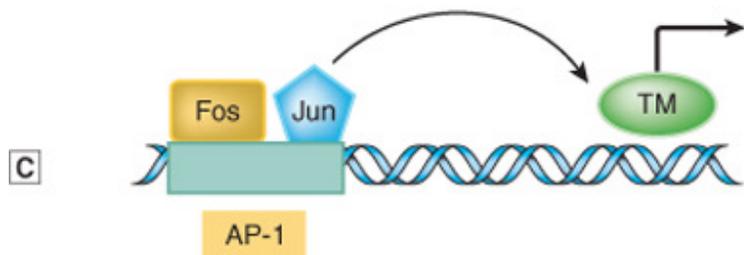




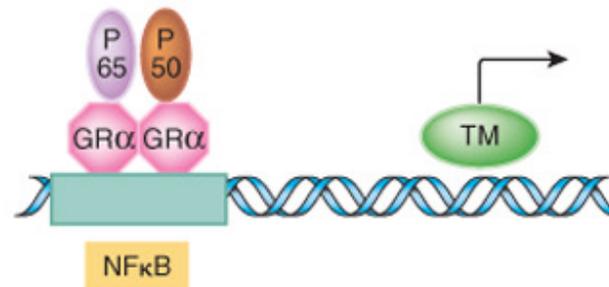
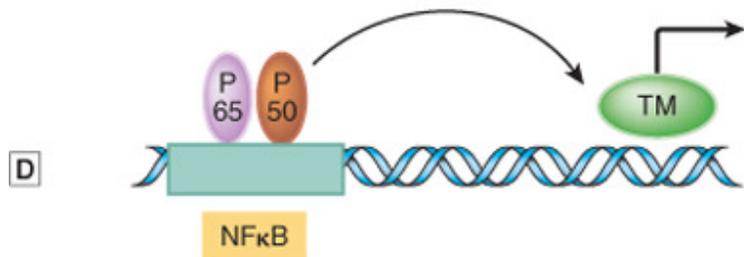
Ativa maquinaria de transcrição



Inibe transcrição constitutivamente ativada

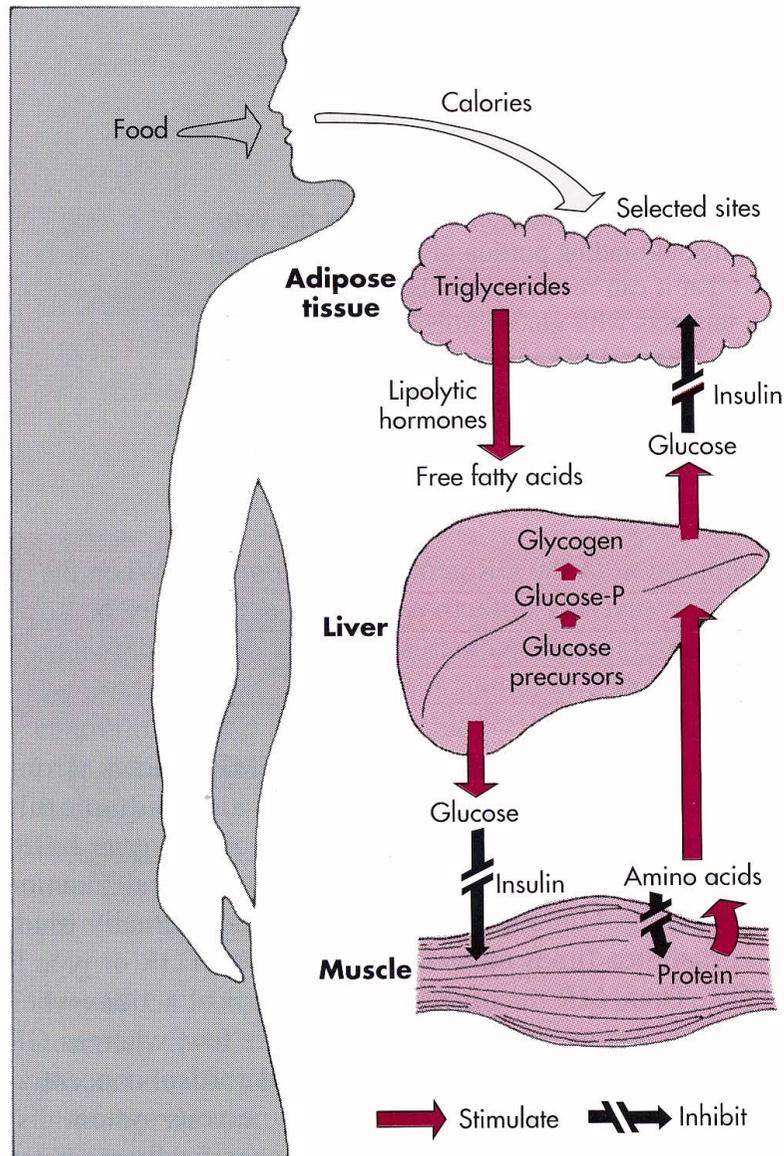


Inibe transcrição constitutivamente ativada por Fos/Jun



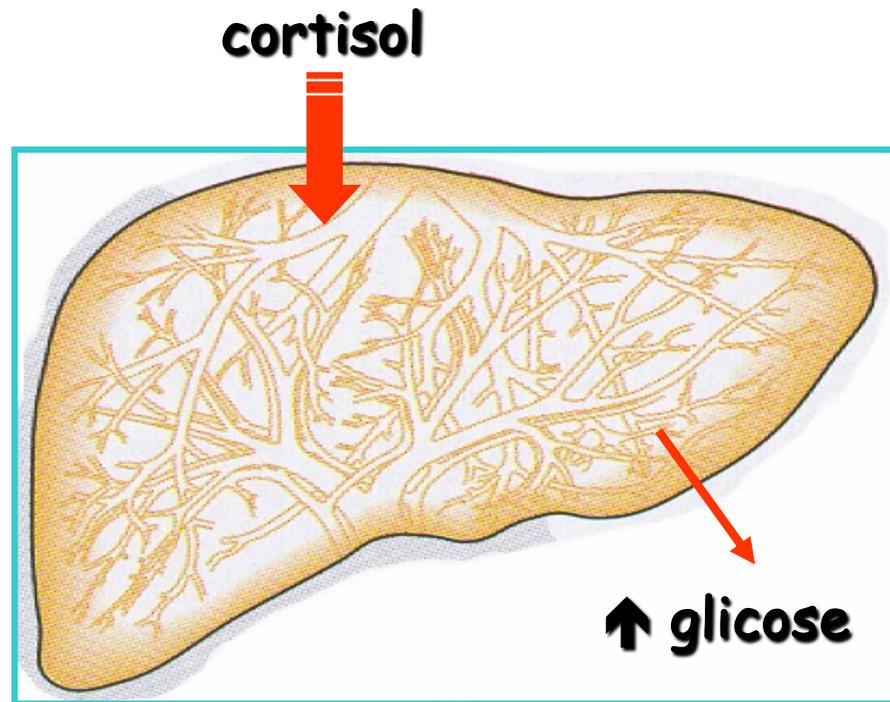
Inibe transcrição constitutivamente ativada pelo NF-KB

# CORTISOL – EFEITOS NO METABOLISMO



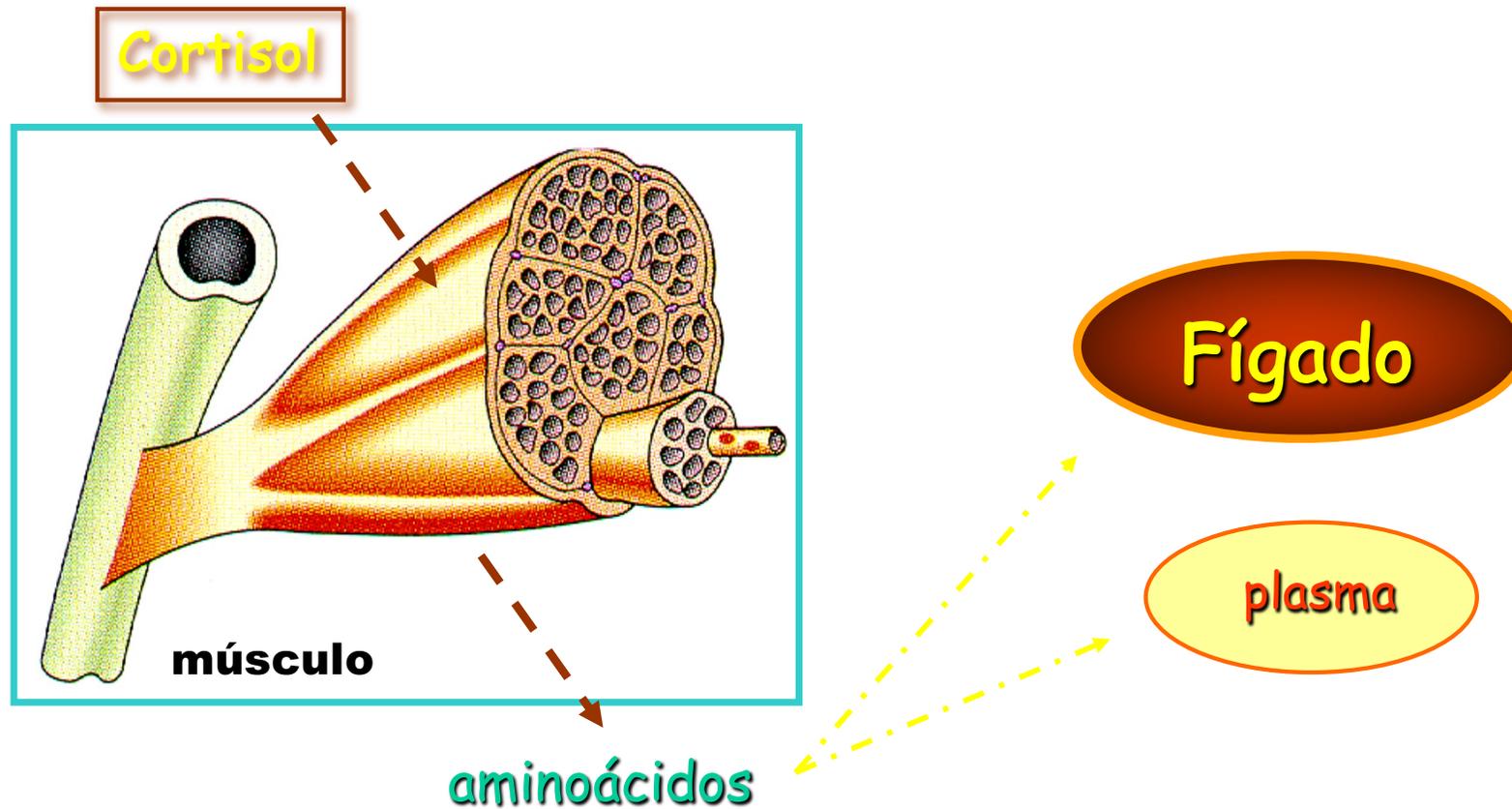
- Facilita a conversão de proteínas a glicogênio
- Aumenta degradação de proteínas no músculo
- Inibe síntese proteica
- Facilita metabolismo de gordura

# METABOLISMO DE CARBOIDRATOS



- ↑ gliconeogênese pelo fígado
- ↓ utilização da glicose pelas células
- = ↑ glicemia - "Diabetes adrenal"

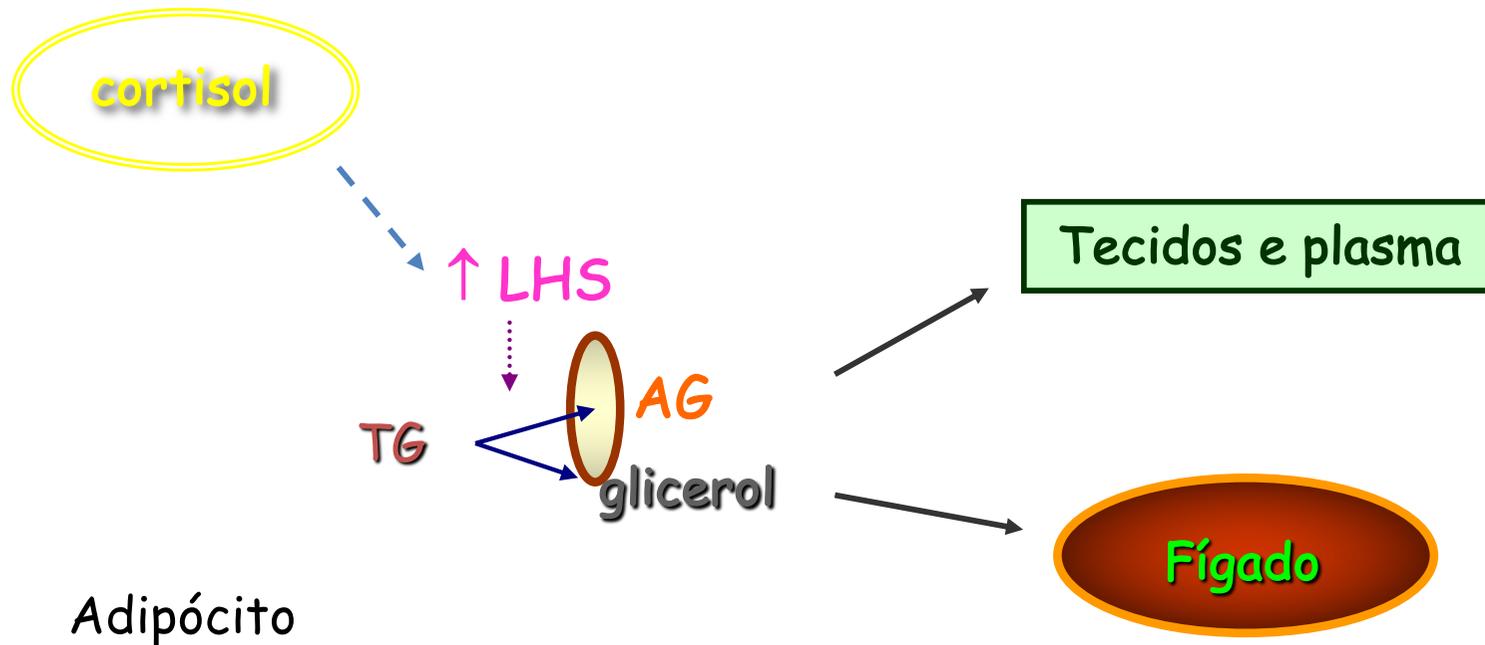
# METABOLISMO PROTÉICO



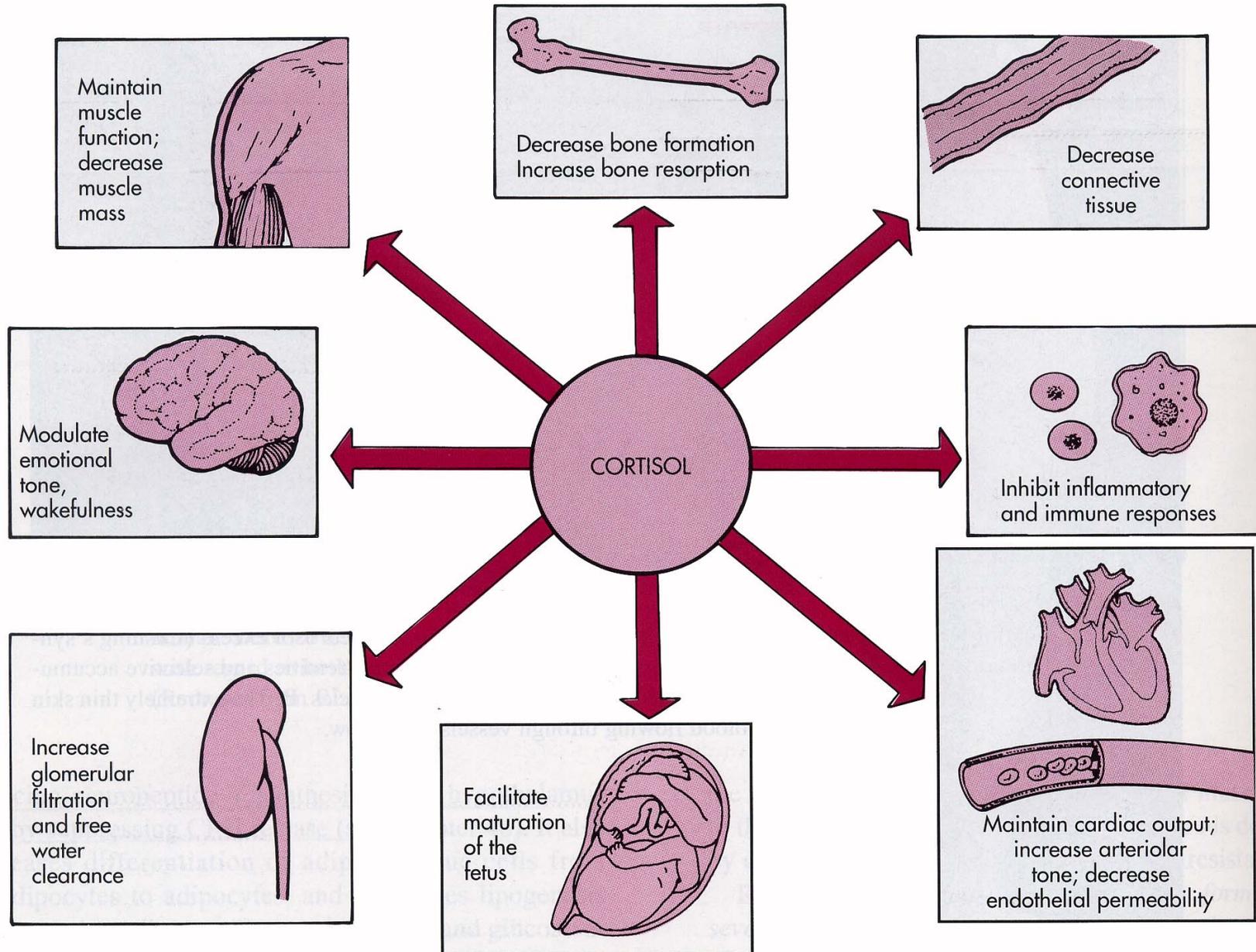
- ↓ síntese de proteínas e ↑ catabolismo de proteínas (tecidos periféricos)
- ↑ síntese de proteínas pelo fígado (mobilização de aa)
- ↑ [ ] plasmática de aminoácidos

# METABOLISMO LIPÍDICO

- mobilização dos ácidos graxos do tecido adiposo
- $\uparrow$  [ ] de AG livres no plasma
- $\uparrow$  utilização de AG para energia

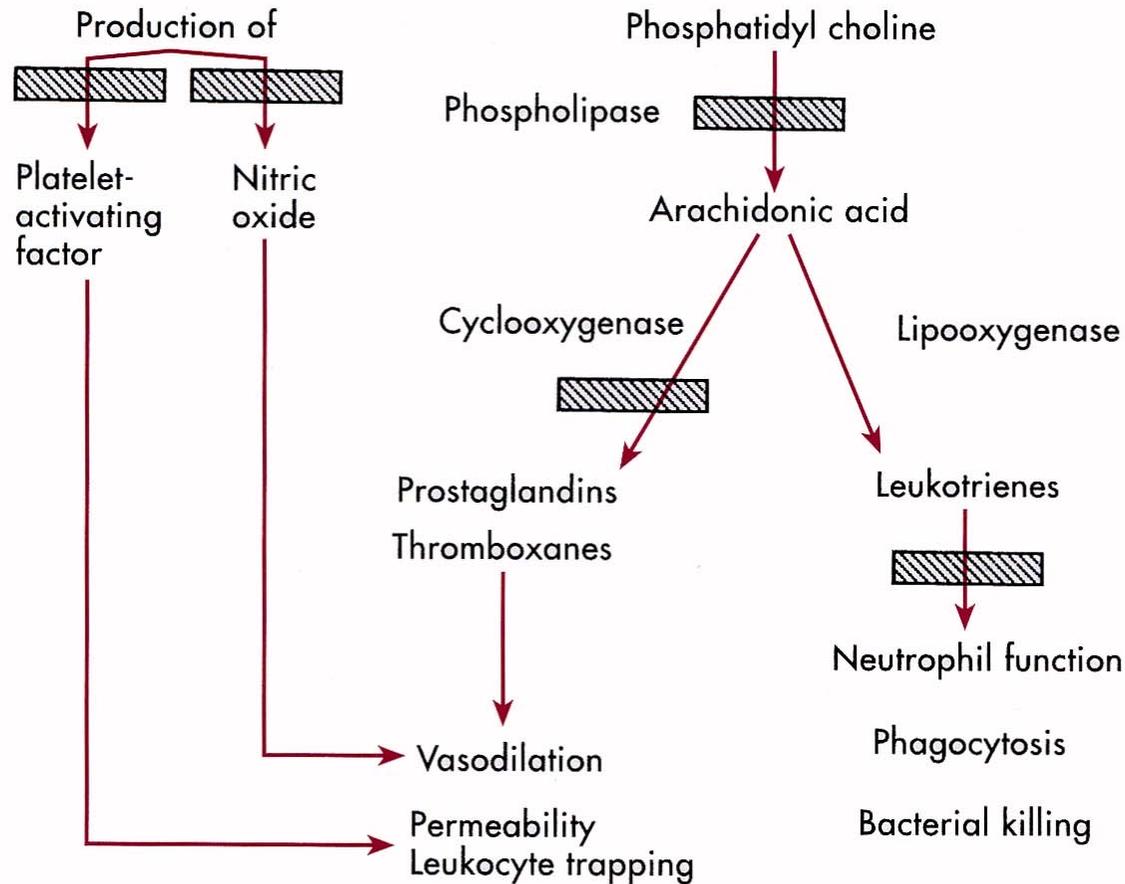


# CORTISOL – AÇÕES GERAIS:

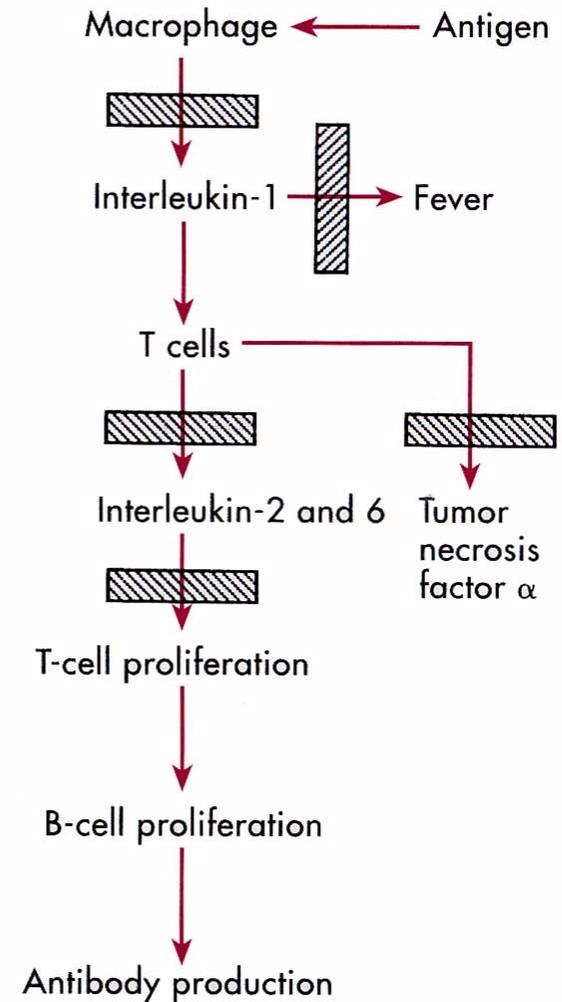


# CORTISOL – EFEITOS ANTI-INFLAMMATÓRIOS E IMUNOSUPRESSORES

## Inflammatory response



## Immune response



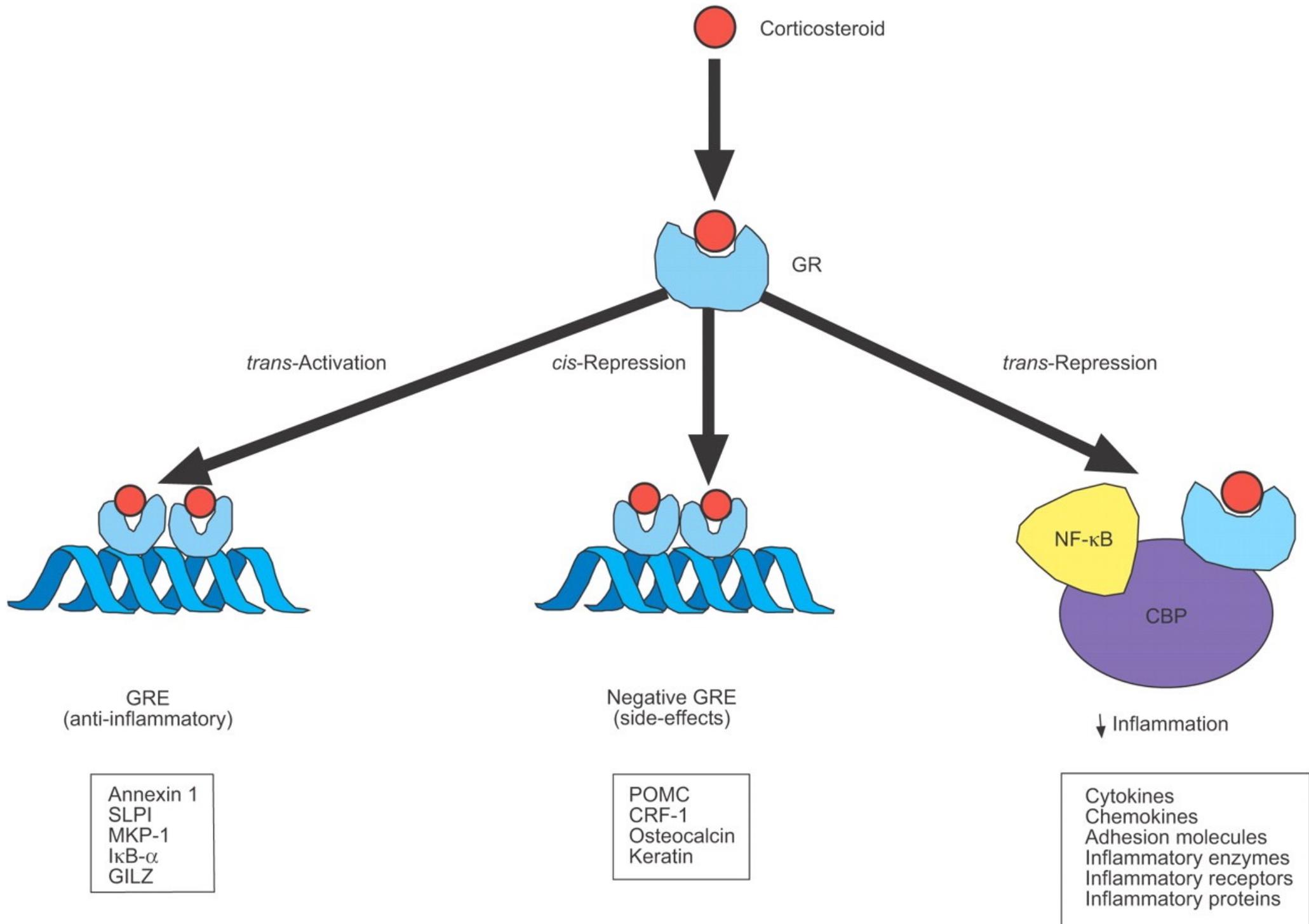
# CORTISOL – EFEITOS ANTI-INFLAMATÓRIOS E IMUNOSUPRESSORES

- **Inflamação aguda:** redução do recrutamento e da atividade de leucócitos
- **Inflamação crônica:** redução da atividade das células mononucleares, redução da angiogênese, fibrose diminuída
- **Tecidos linfóides:** redução da expansão clonal das células T e B e redução da ação das células T secretoras de citocinas. Troca da resposta de Th1 para Th2

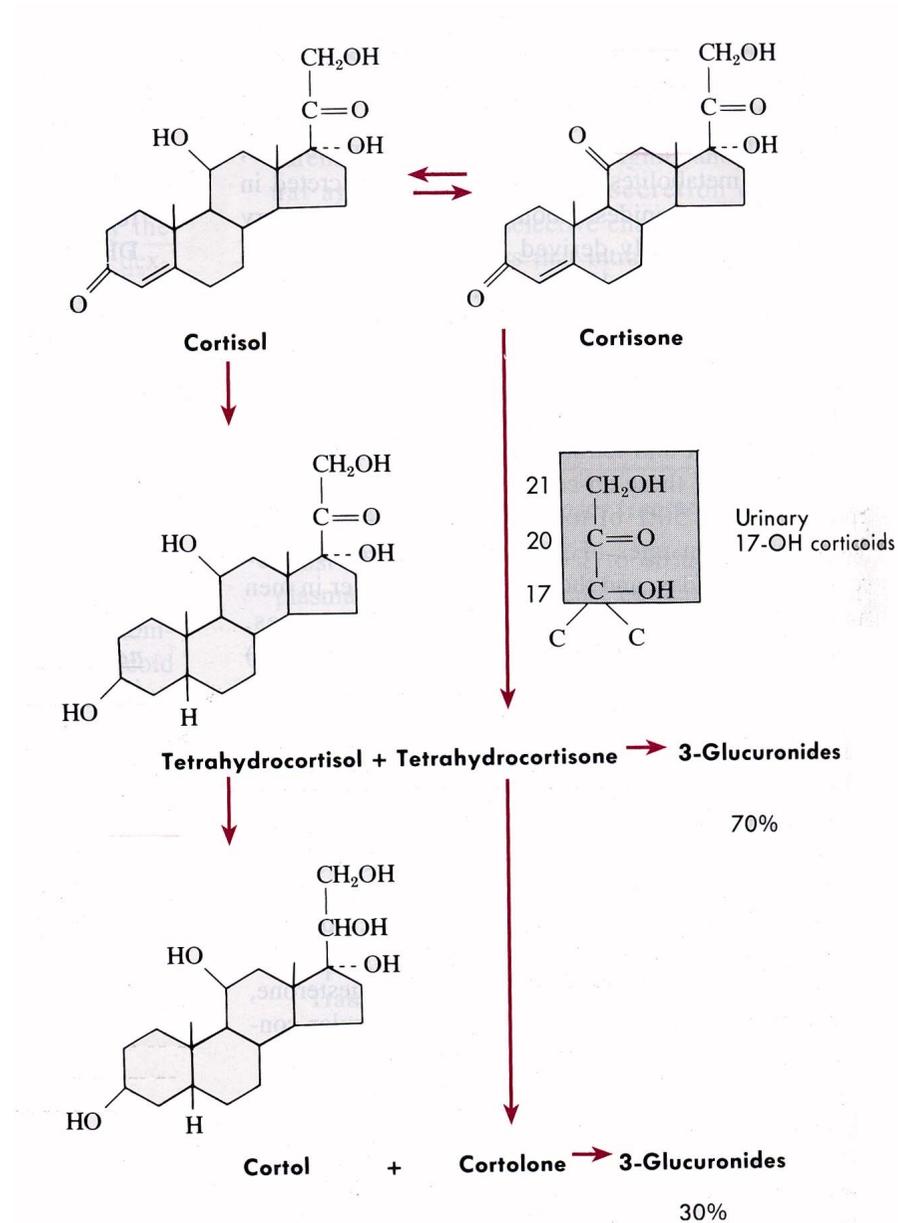
# CORTISOL – EFEITOS ANTI-INFLAMATÓRIOS E IMUNOSUPRESSORES

- **Mediadores:**

- Redução da produção das citocinas, inclusive interleucinas, TNF- $\alpha$ , Fator estimulador de colônia
- Produção reduzida de eicosanóides (prostaglandinas e tromboxana)
- Produção reduzida de IgG
- Redução dos componentes do complemento no sangue
- Aumento da liberação de fatores anti-inflamatórios como a IL-10 e anexina-1



# ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS



Circulação:

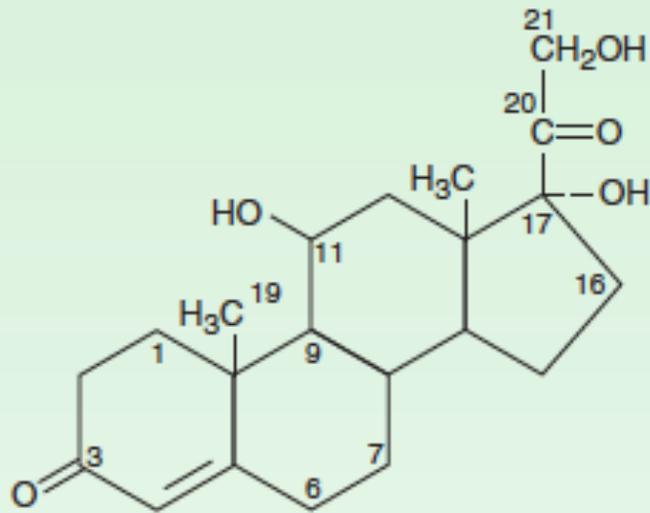
1. 75 a 80% - transcortina
2. 15 % - albumina
3. 5 a 10 % - livre

Meia-vida – 70 min

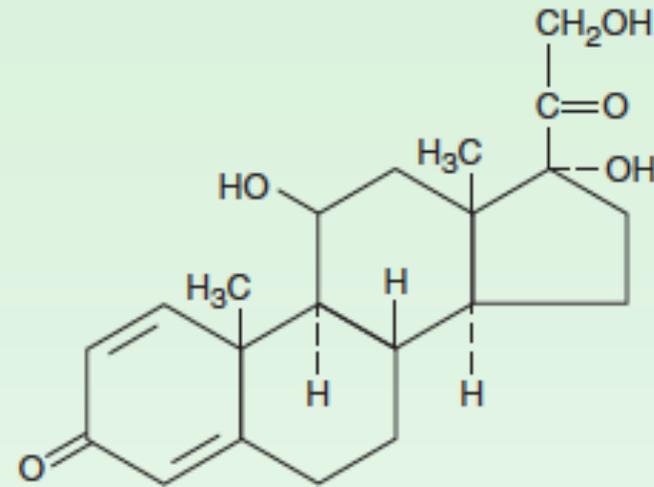
Depuração – 200 L/dia

Metabolização hepática

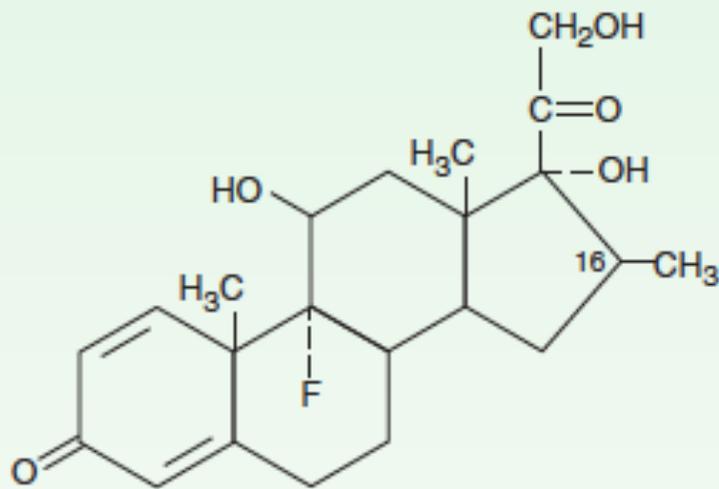
# GLICOCORTICÓIDES – USO CLÍNICO



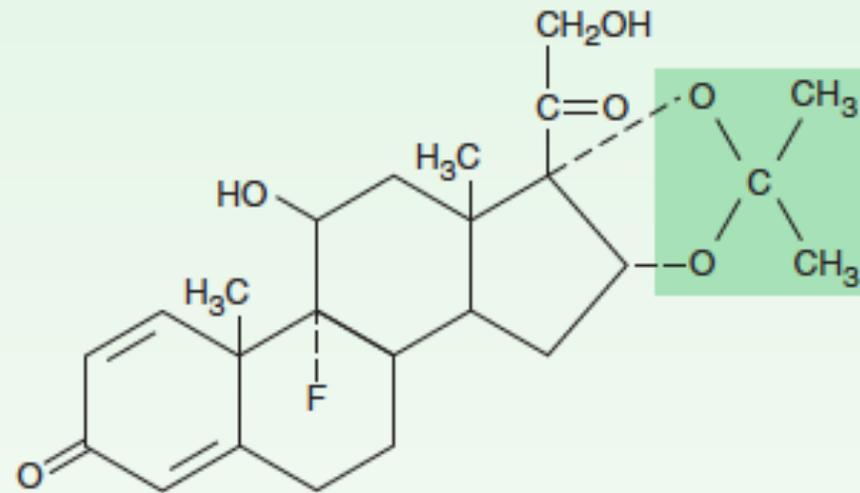
**Cortisol (hydrocortisone)**



**Prednisolone**



**Betamethasone**



**Triamcinolone (acetone moiety shaded)**

# GLICOCORTICÓIDES – USO CLÍNICO

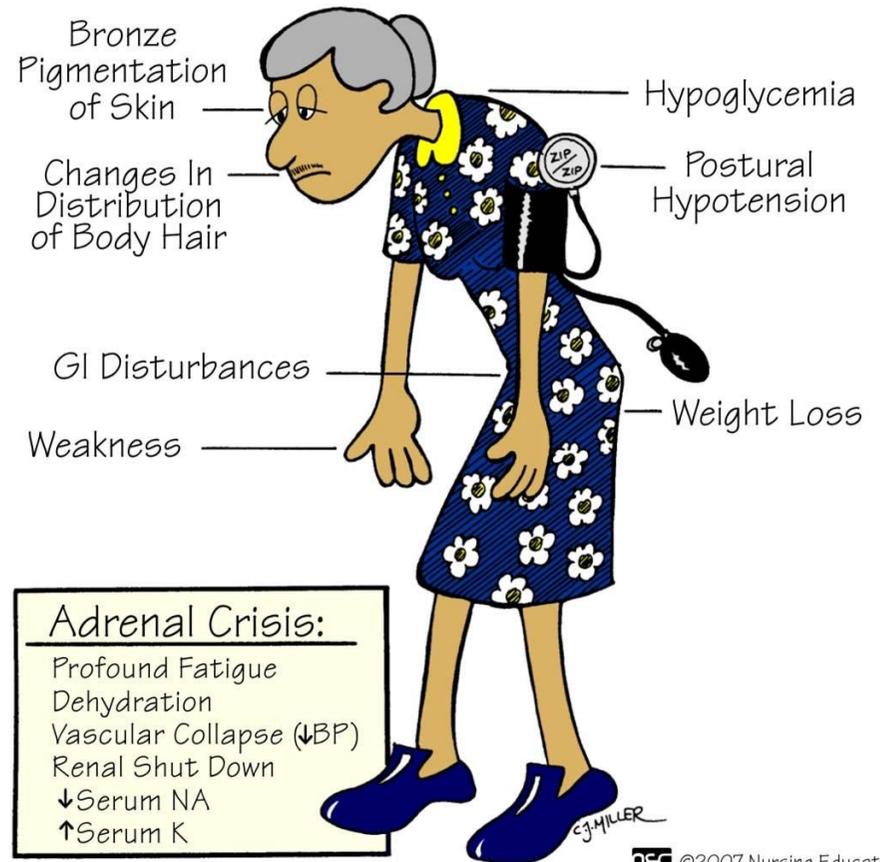
Composto	Afinidade pelo Receptor	Potência Relativa		Duração da ação	Obsv.
		Anti-inflamatória	Retenção de Sódio		
Hidrocortisona	1	1	1	Curta	Fármaco de escolha na terapia de reposição
Cortisona	Pró-fármaco	0,8	0,8	Curta	Baixo custo, tem efeito de minelacorticóide (não é utilizada)
Prednisolona	2,2	4	0,8	Intermediária	Fármaco de escolha para efeitos anti-inflamatórios e imunossupresores
Prednisona	Pró-fármaco	4	0,8	Intermediária	Inativa até ser convertida em prednisolona
Dexametasona	7,1	27	Mínima	Longa	Anti-inflamatório e imunossupressor, Usado qdo retenção hídrica deve ser evitada
Betametasona	5,4	27	Desprezível	Longa	Usado qdo retenção hídrica deve ser evitada
Aldosterona	0,38	nenhuma	500	-	Mineralocorticóide

# GLICOCORTICÓIDES

## USO CLÍNICO

- Mais utilizados: hidrocortisona, prednisolona e dexametasona
- Terapia de reposição (doença de Addison)

## ADDISON'S DISEASE



# GLICOCORTICÓIDES

## USO CLÍNICO

- Tratamento anti-inflamatório e imunossupressor
  - Asma
  - Por via tópica
  - Estados de hipersensibilidade (reações alérgicas)
  - Doenças autoimune
  - Doença do enxerto

# GLICOCORTICÓIDES

## USO CLÍNICO

- Em doenças antineoplásicas:
  - Em combinação com agentes citotóxicos no tratamento da Doença de Hodgkin, leucemia linfocítica aguda
  - Para reduzir o edema cerebral em pacientes com tumores cerebrais metastáticos ou primários (dexametasona)

# GLICOCORTICÓIDES

## FARMACOCINÉTICA

- Administração pode ser oral, tópica ou parenteral
- Transporte sanguíneo por globulina plasmática
- Metabolização hepática

# GLICOCORTICÓIDES

## EFEITOS ADVERSOS

- Inibição da resposta a infecções
  - Infecções oportunistas podem tornar-se muito graves
  - Sapinho ocorre com frequência após administração inalatória
- Supressão da síntese endógena de glicocorticóides
- SNC – euforia, depressão e psicose

# GLICOCORTICÓIDES

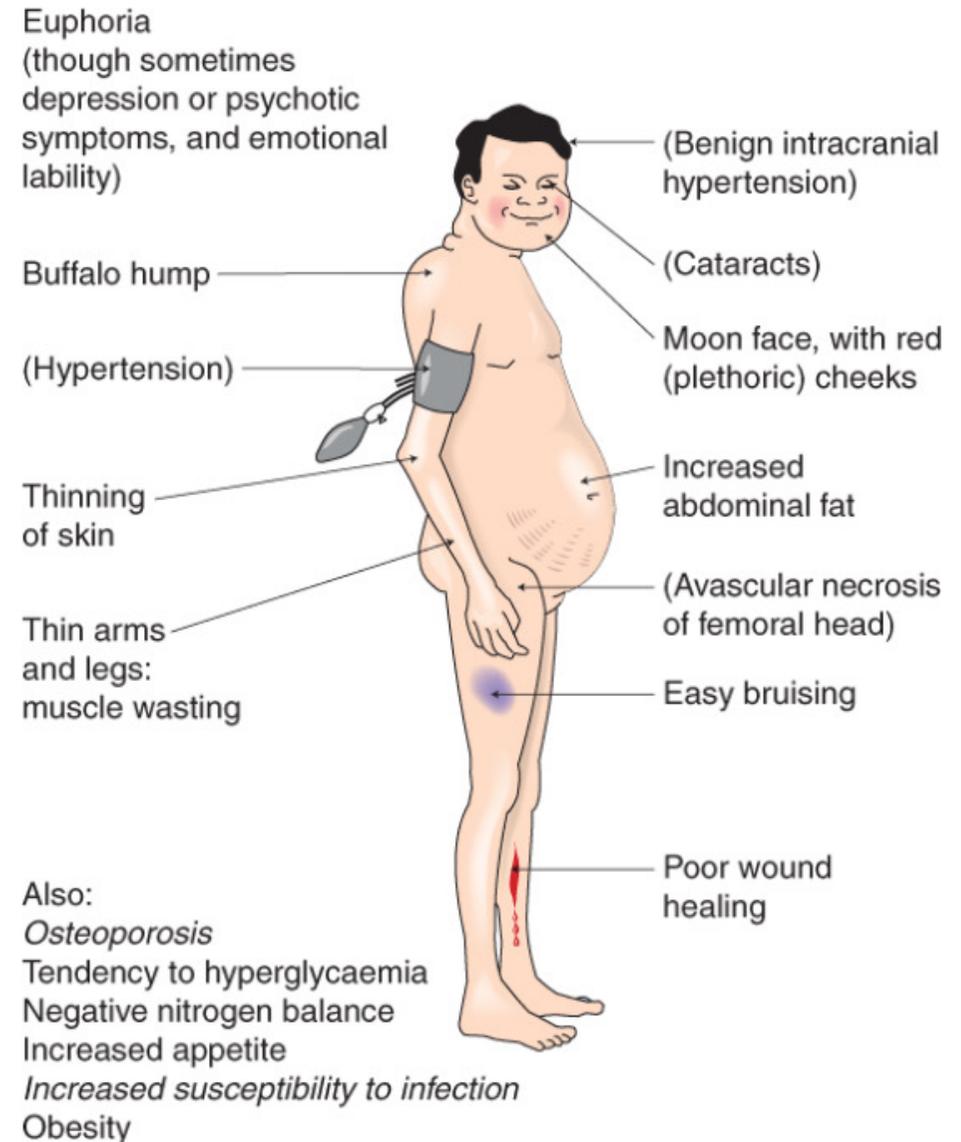
## EFEITOS ADVERSOS

- Ações metabólicas
  - Hiperglicemia pode levar a um quadro de diabetes
  - Desgaste muscular e fraqueza
- Osteoporose
  - Reduzem a função dos osteoblastos
  - Aumentam a função dos osteoclastos
- Em crianças ocorre inibição do crescimento

# GLICOCORTICÓIDES

## EFEITOS ADVERSOS

- Síndrome de Cushing iatrogênica



# SÍNDROME DE RETIRADA

- Tratamentos prolongados levam a supressão da produção endógena do hormônio
- A suprarenal leva cerca de 2 meses para voltar a funcionar normalmente
- A síndrome de retirada envolve: hipotensão, hipoglicemia, mialgia, fadiga, dores nas juntas, fraqueza muscular, febre.

# REFERÊNCIAS

- Bibliografia básica:
  - Rang HP *et al.* Rang & Dale Farmacologia. 7a. Edição. Elsevier, 2012.
  - Brunton LL *et al.* (Ed). As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman. 12a. Edição. AMGH Editora, 2012.
  - Katzung BG *et al.* Farmacologia Básica e Clínica. 11a. edição. McGraw Hill – Artmed, 2013.
  - Minneman KP & Wecker L. Brody – Farmacologia Humana. 4a edição. Elsevier, 2006.