



Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)

Prof. José Carlos F. Alves Filho

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



Sinais da Inflamação



Sinais da Inflamação

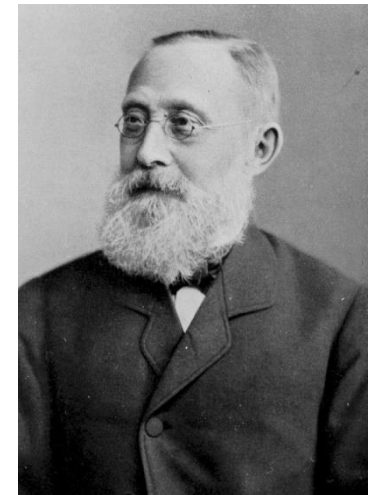
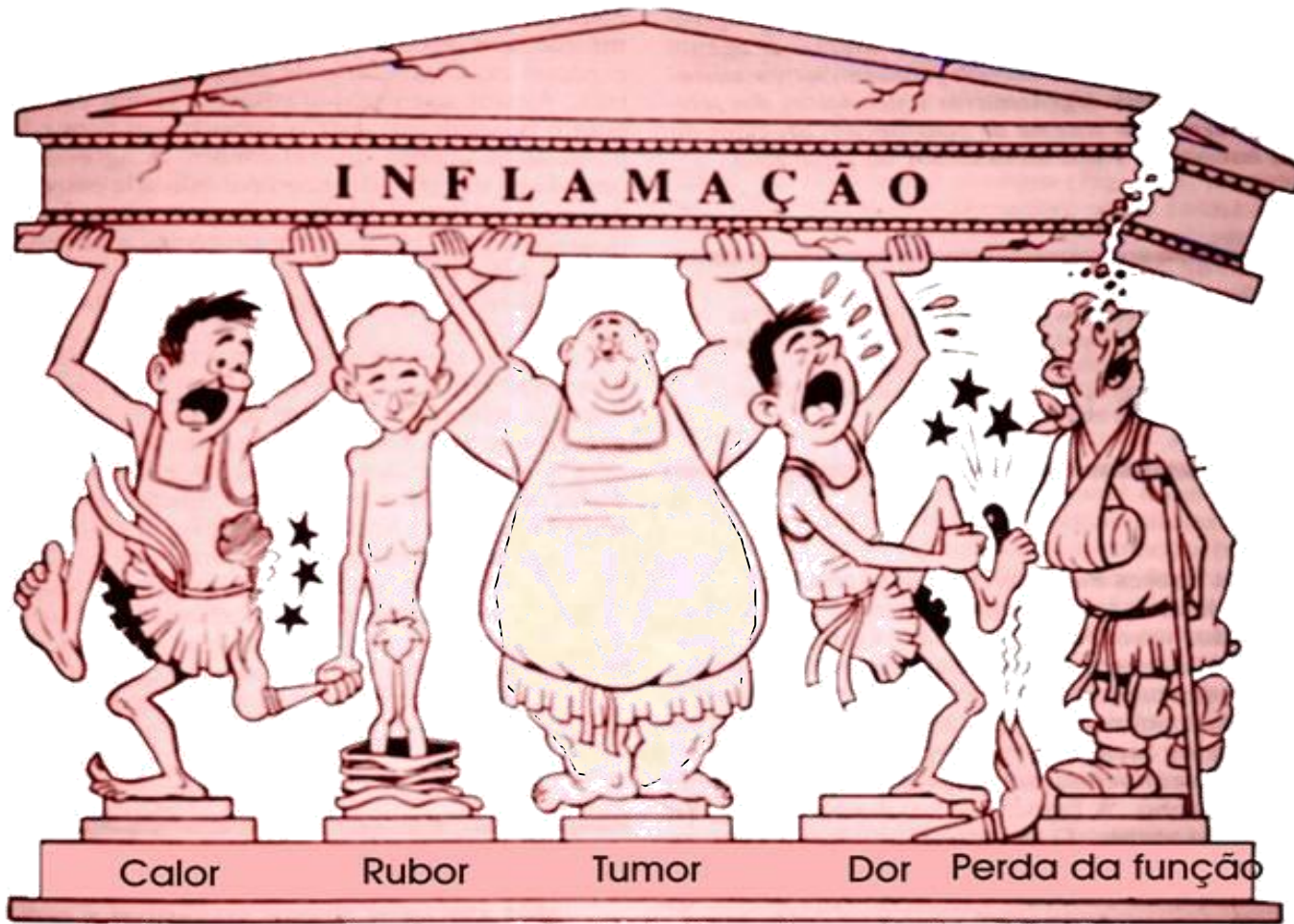


1. Dor
2. Rubor
3. Calor
4. Tumor



Aulus Cornelius Celsus
(25 DC – 50 DC) ³

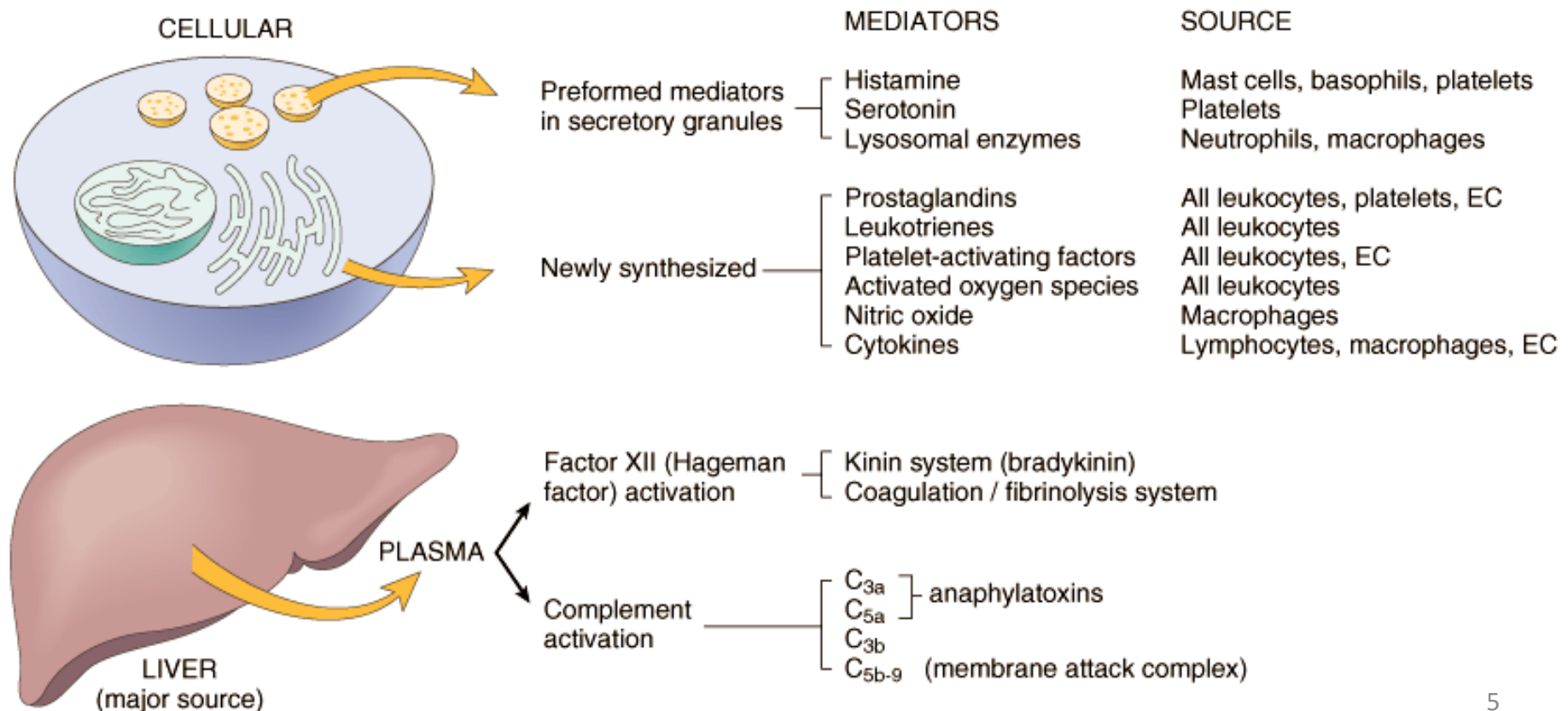
Sinais da Inflamação



**Rudolf Virchow
(1821 -1902)**

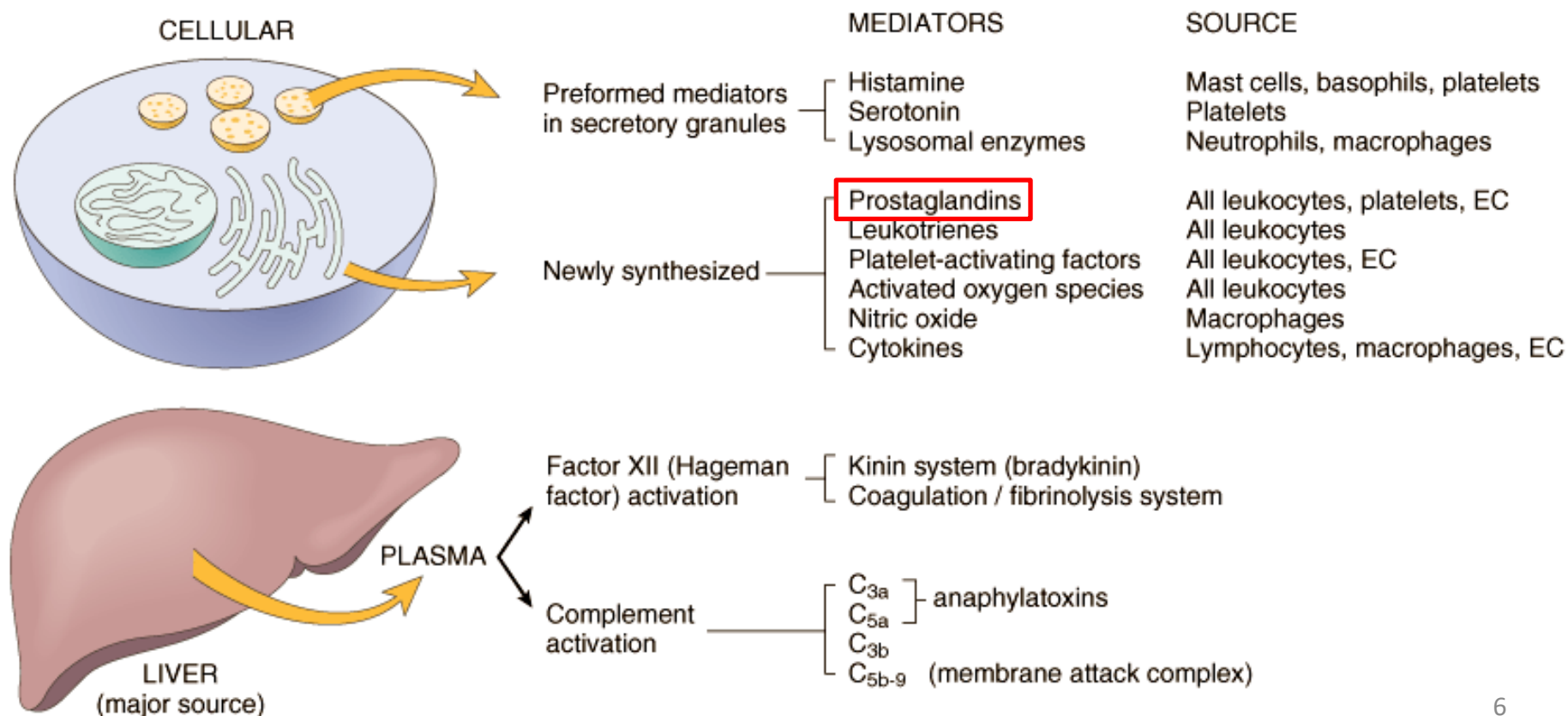
Mediadores Inflamatórios

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

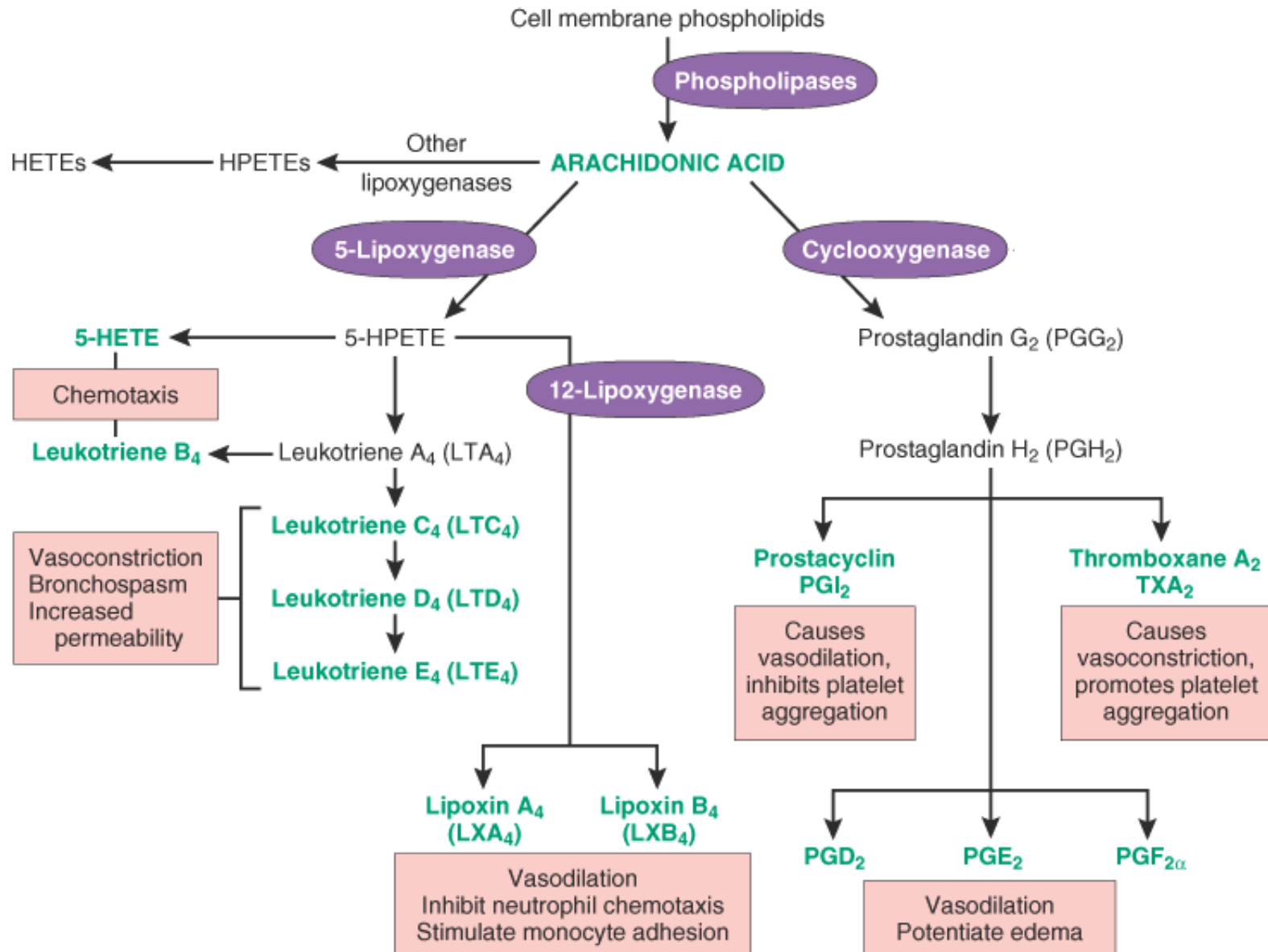


Mediadores Inflamatórios

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



Eicosanoides



Mediadores Inflamatórios

VASODILATAÇÃO

Prostaglandina

Histamina

Bradicinina

Óxido Nítrico

**AUMENTO DA
PERMEABILIDADE
VENULAR**

Aminas vasoativas

C3a e C5a

Bradicinina

Leucotrienos C₄, D₄, E₄

PAF

**QUIMIOTAXIA
ATIVACÃO DE
LEUCÓCITO**

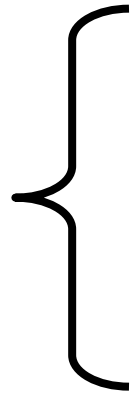
C5a

Leucotrieno B₄

Citocinas

Mediadores Inflamatórios

DOR

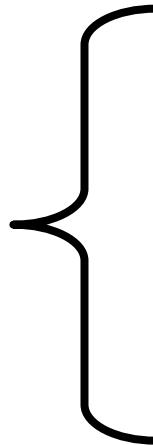


Prostaglandinas

Bradicinina

Citocinas

DANO TECIDUAL



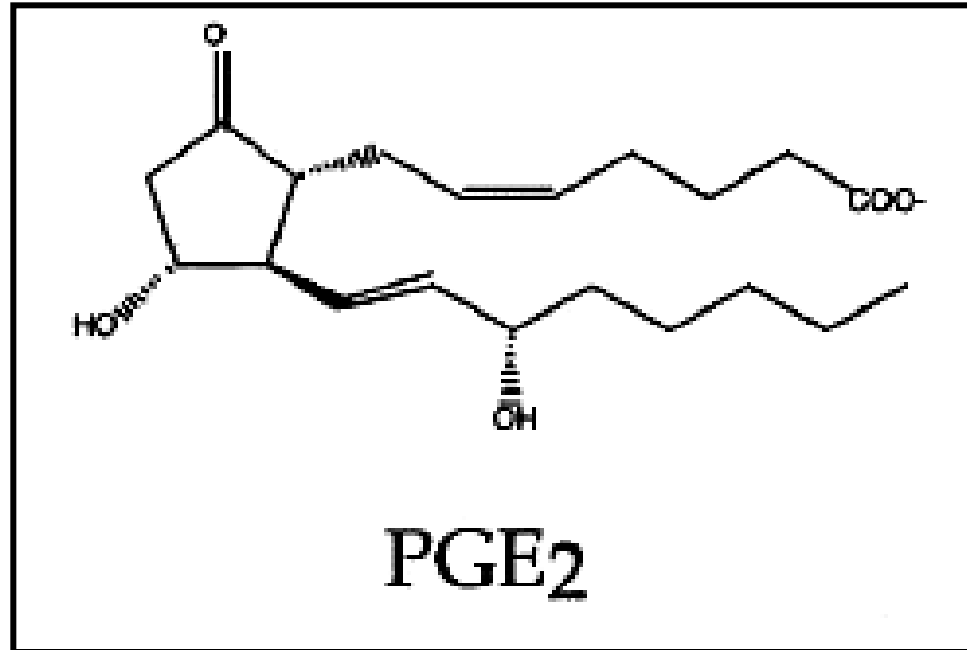
**Enzimas lisossomais de
neutrófilo e macrófago**

Metabólitos do oxigênio

Óxido Nítrico

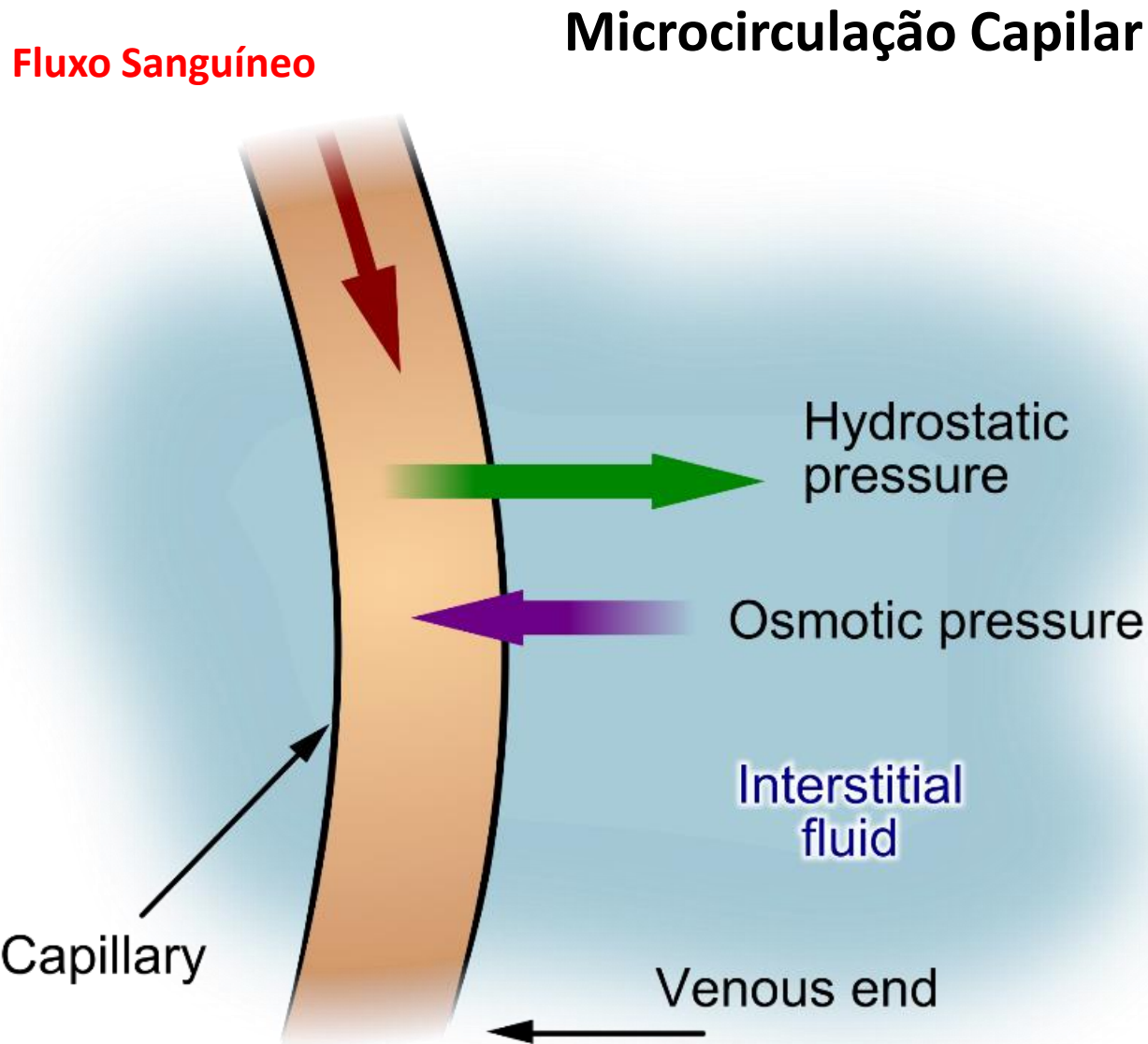
PROSTAGLANDINA E O PROCESSO INFLAMATÓRIO

Prostaglandina E₂



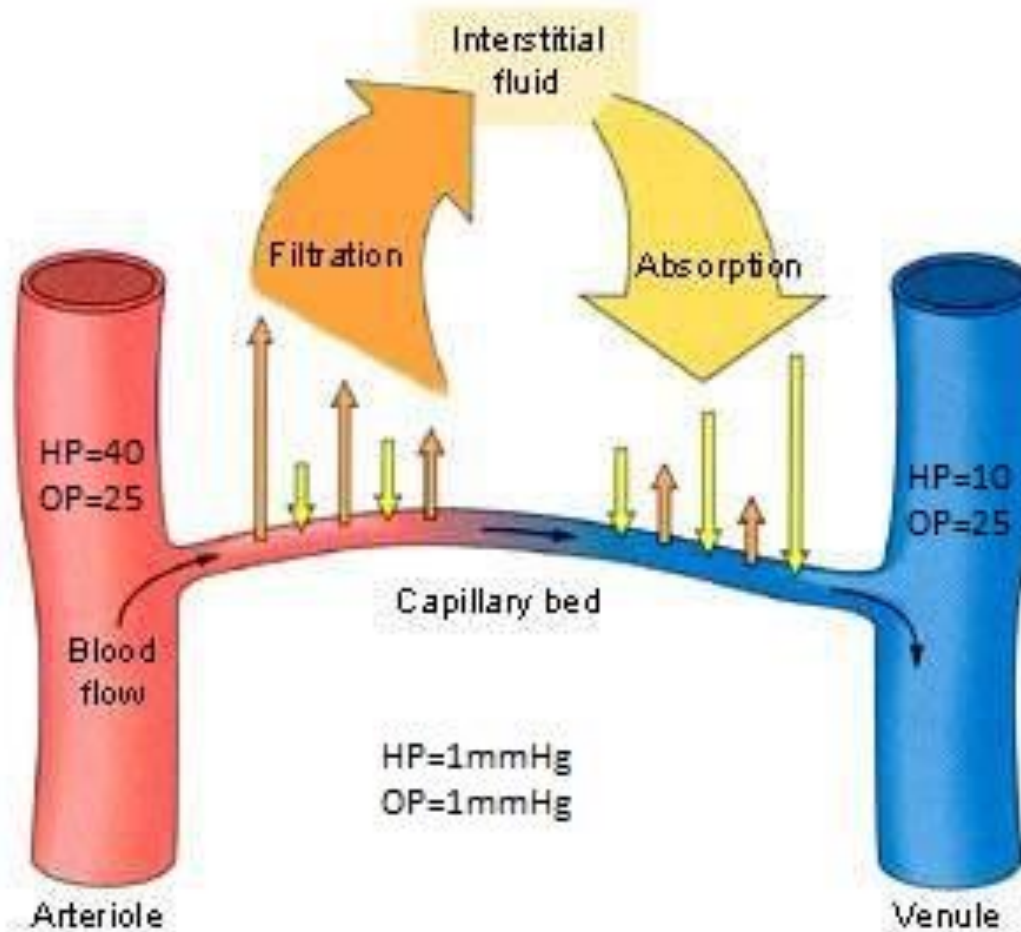
- * Eicosanóide envolvido em funções homeostáticas e em várias condições patológicas.

Prostaglandinas e permeabilidade vascular



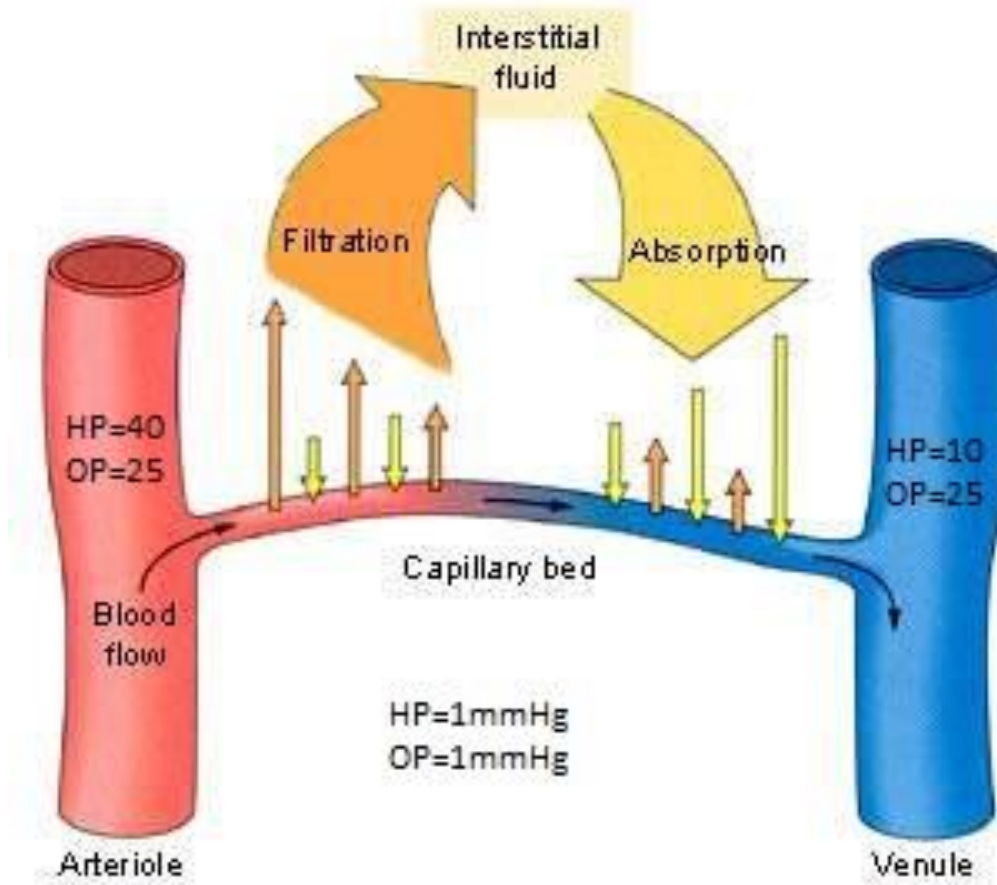
Prostaglandinas e permeabilidade vascular

Microcirculação Capilar

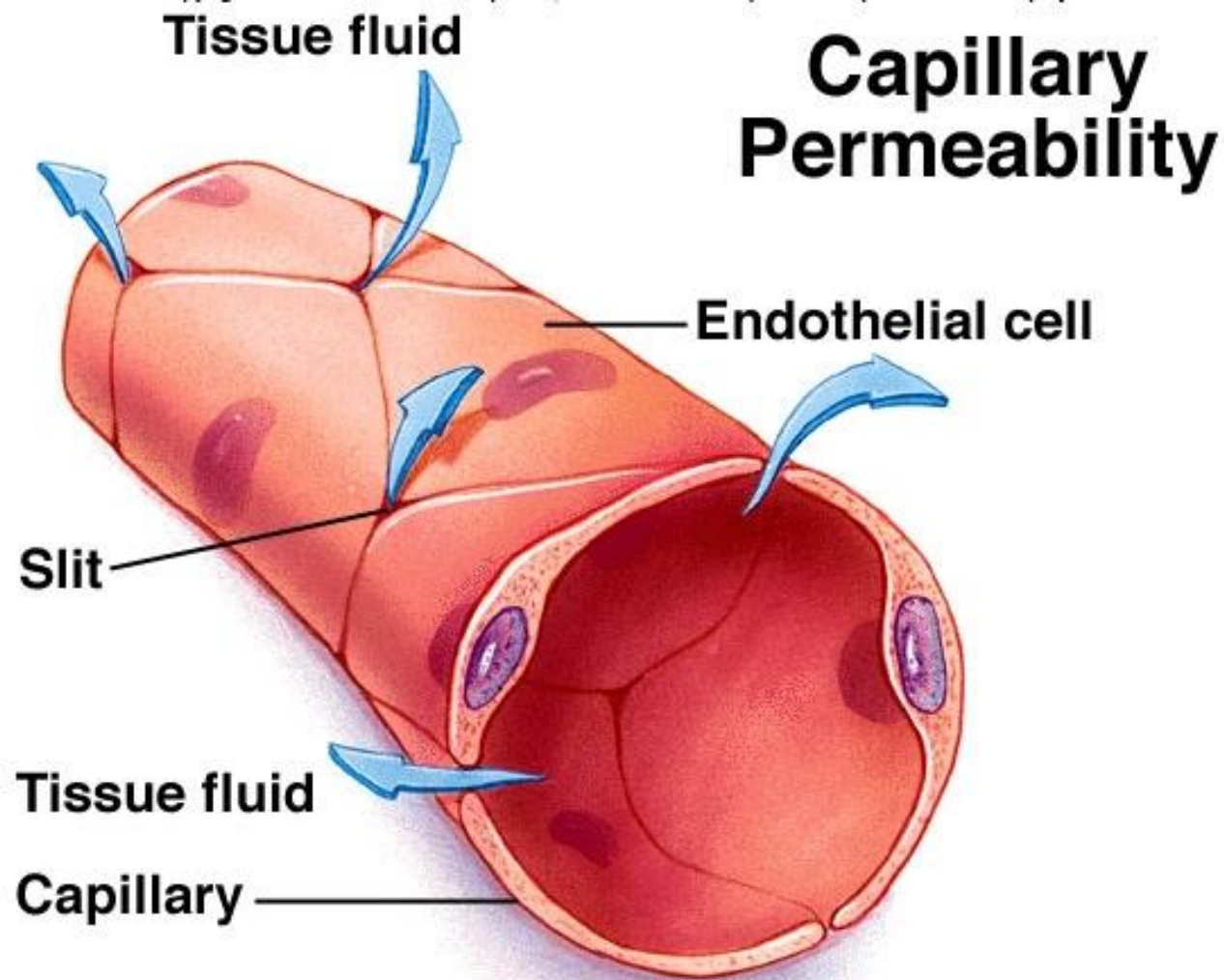


Prostaglandinas e permeabilidade vascular

Acúmulo anormal de líquido no compartimento extra-celular intersticial ou nas cavidades corporais.

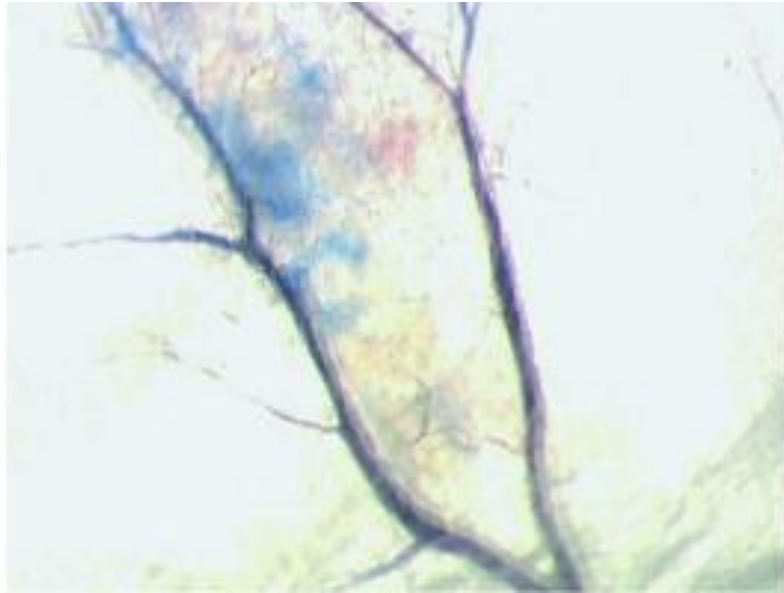


Permeabilidade Vascular

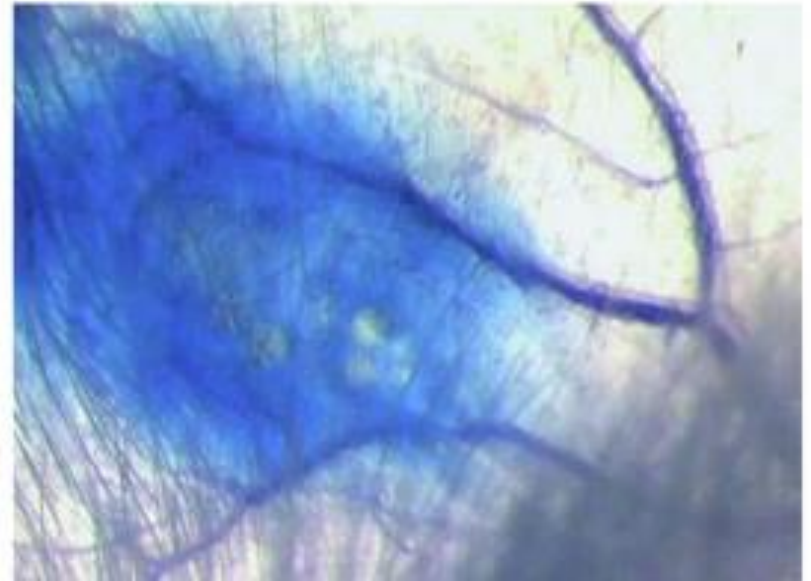


Aumento da permeabilidade vascular (extravasamento de fluídos e proteínas plasmáticas)

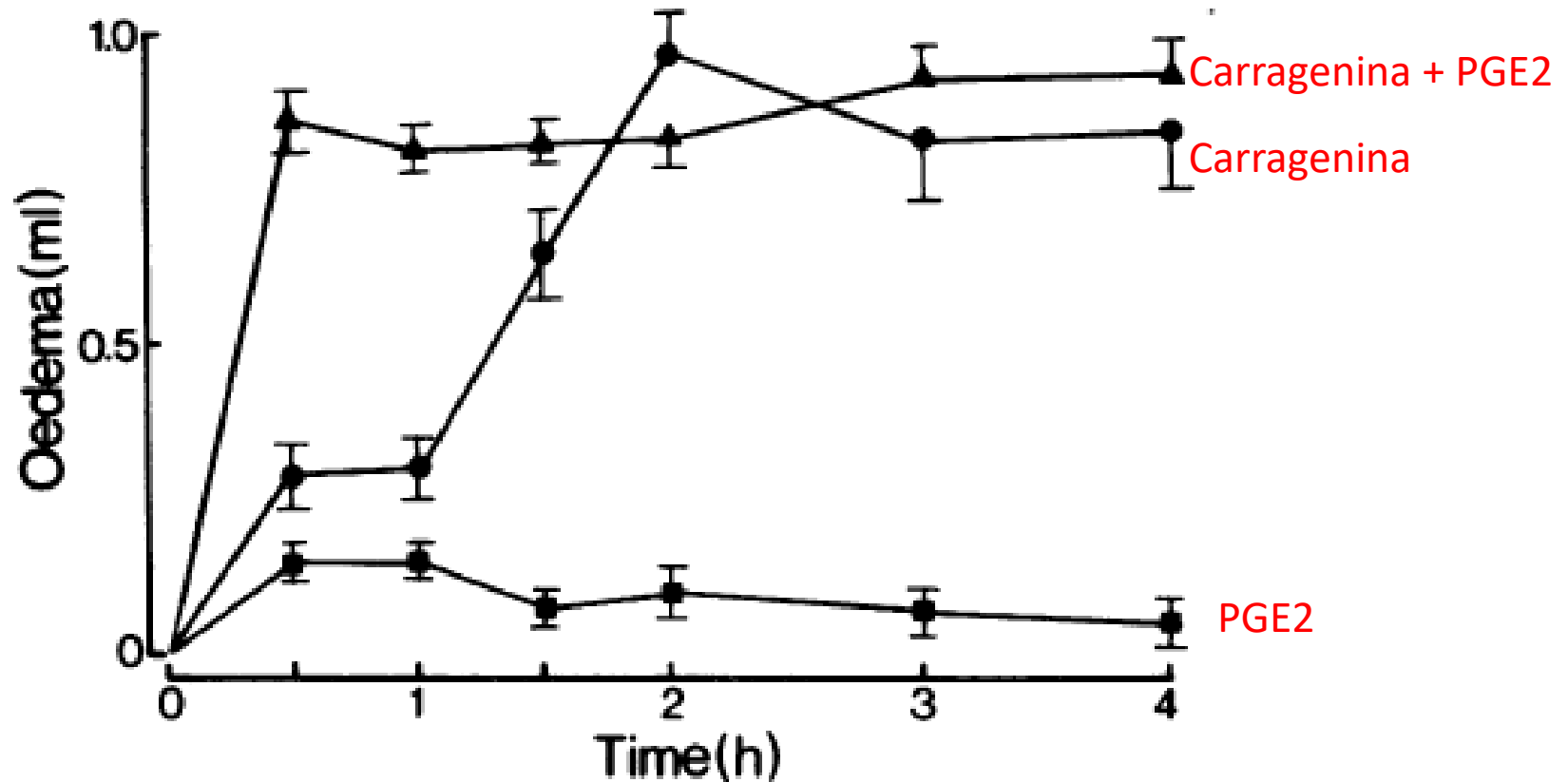
Controle



Carragenina

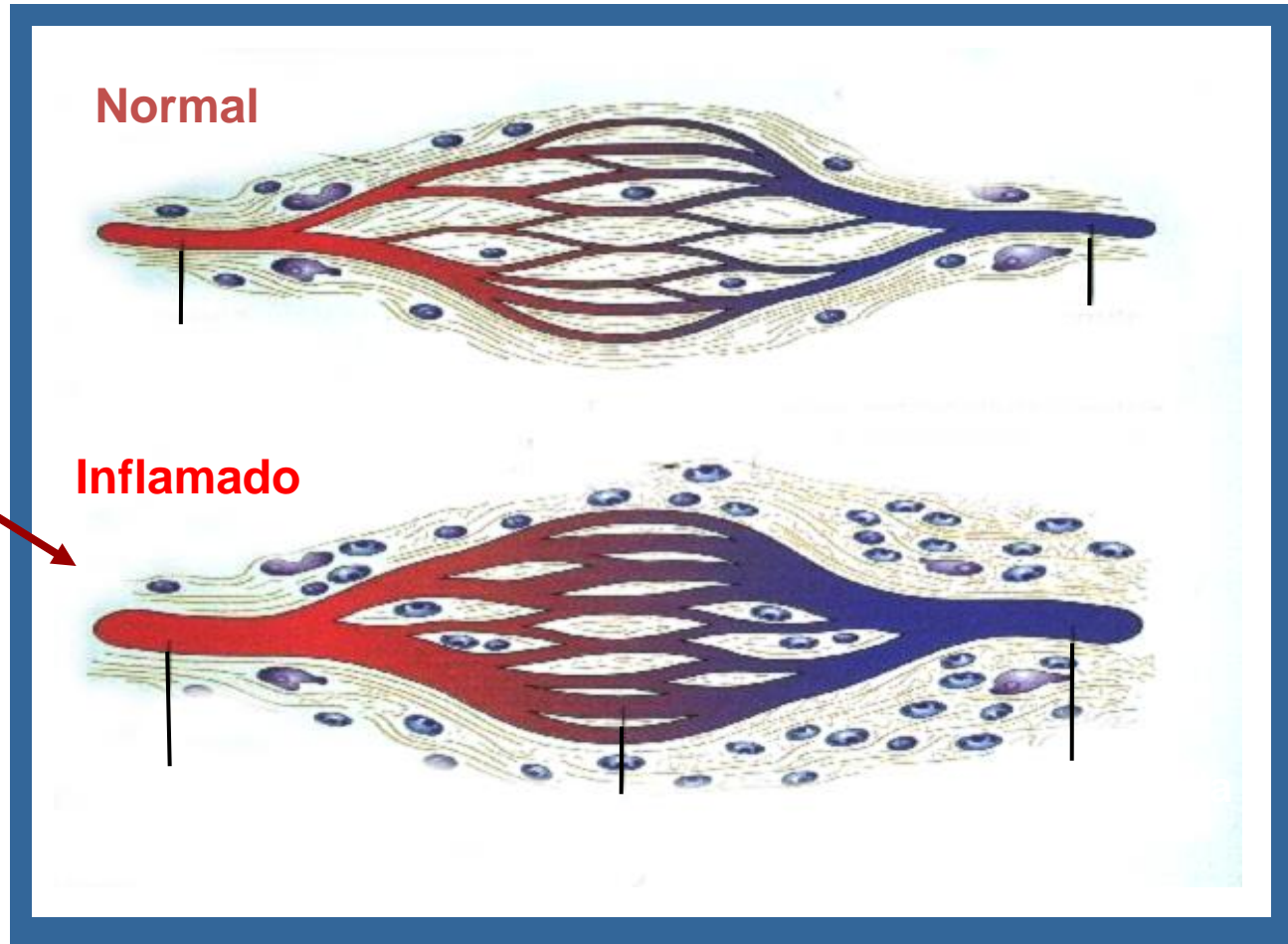


Prostaglandinas e permeabilidade vascular



Prostaglandinas e permeabilidade vascular

Edema e Eritema

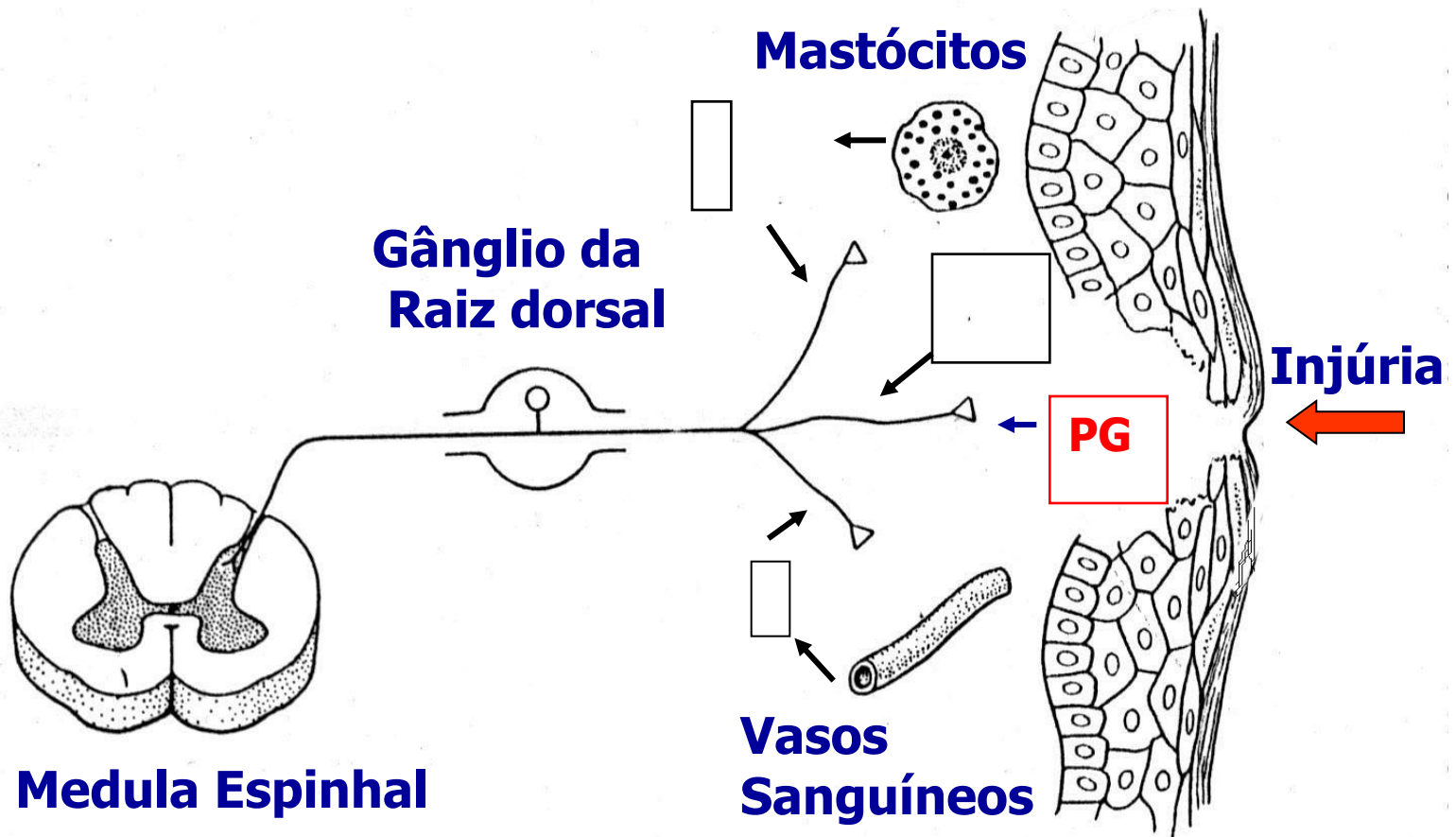


Potencializa o ↑ permeabilidade vascular de outros mediadores (eg. BK e histamina)

Prostaglandinas e hiperalgesia

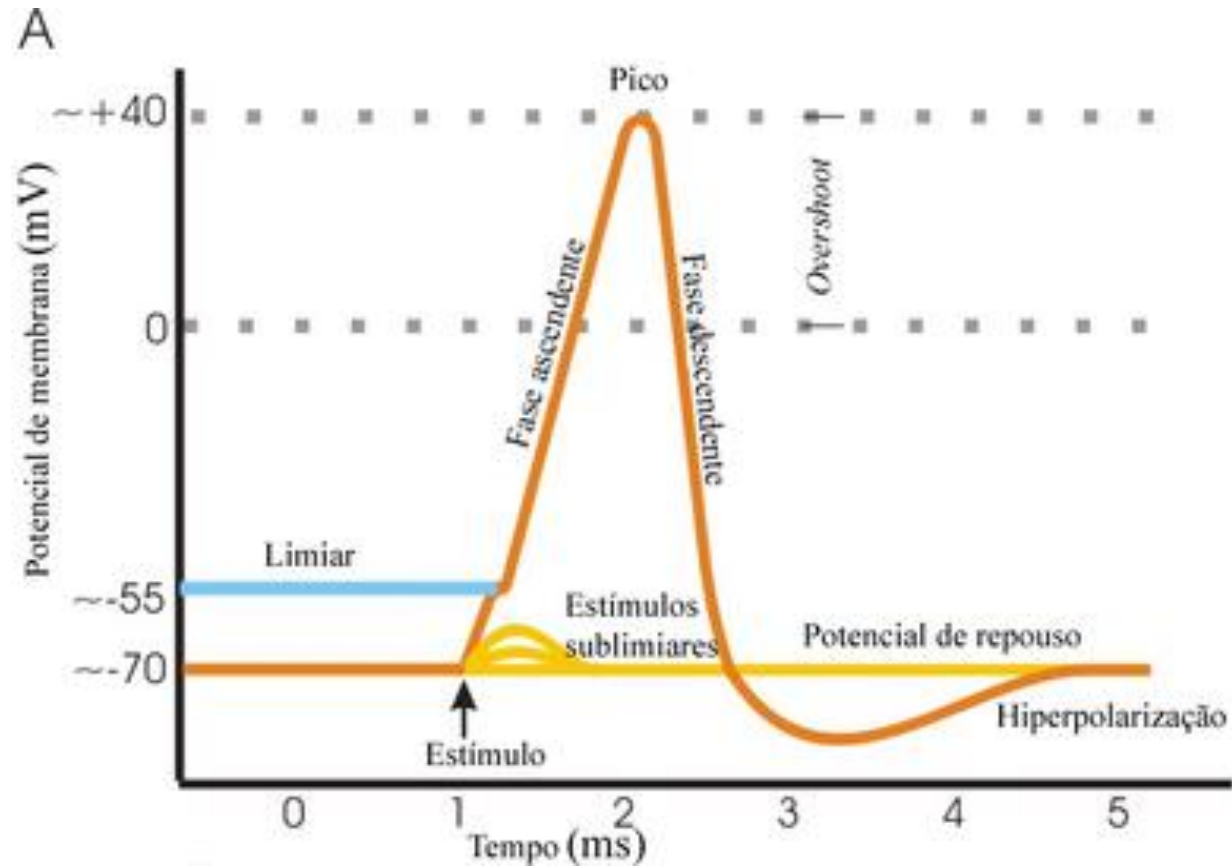
Hiperalgesia inflamatória

Sensibilização dos neurônios nociceptivos



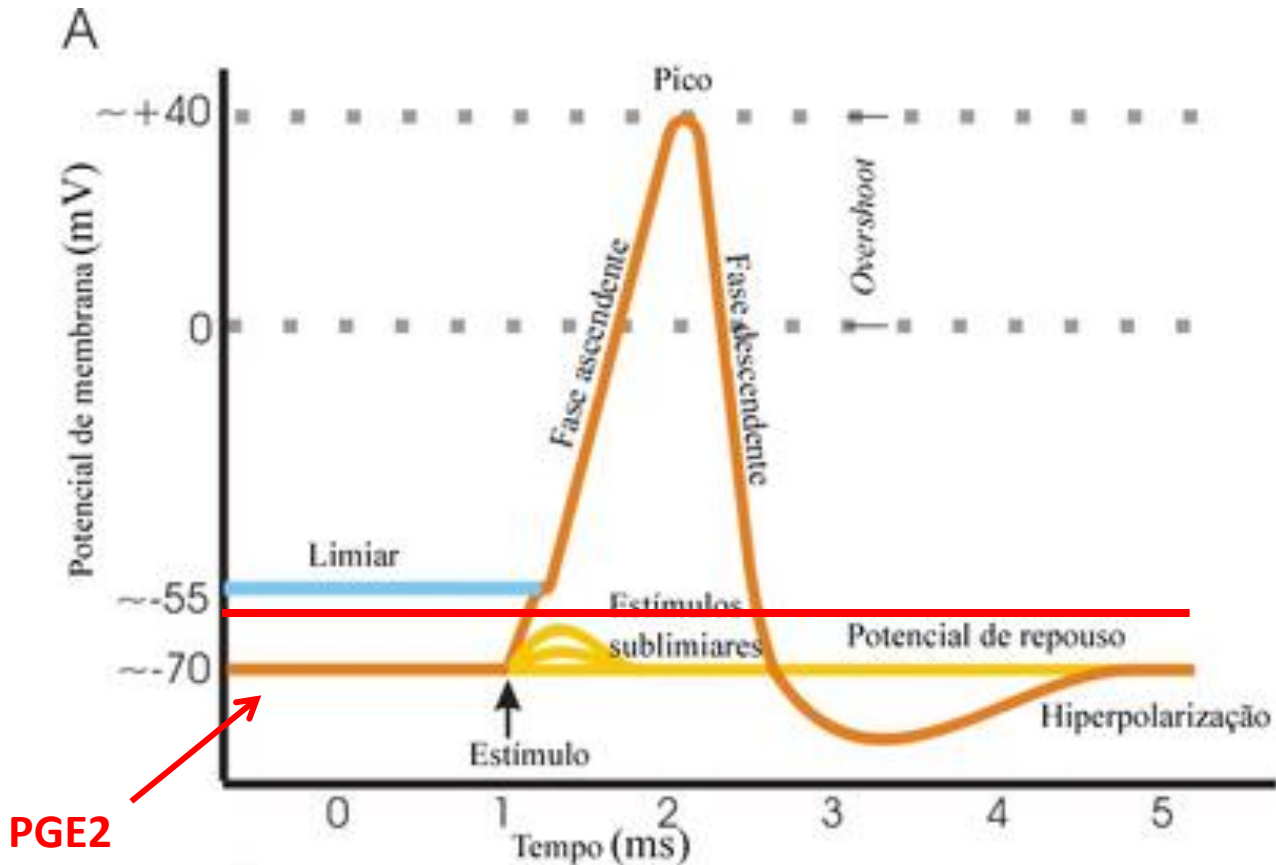
Prostaglandinas e hiperalgesia

Potencial de ação

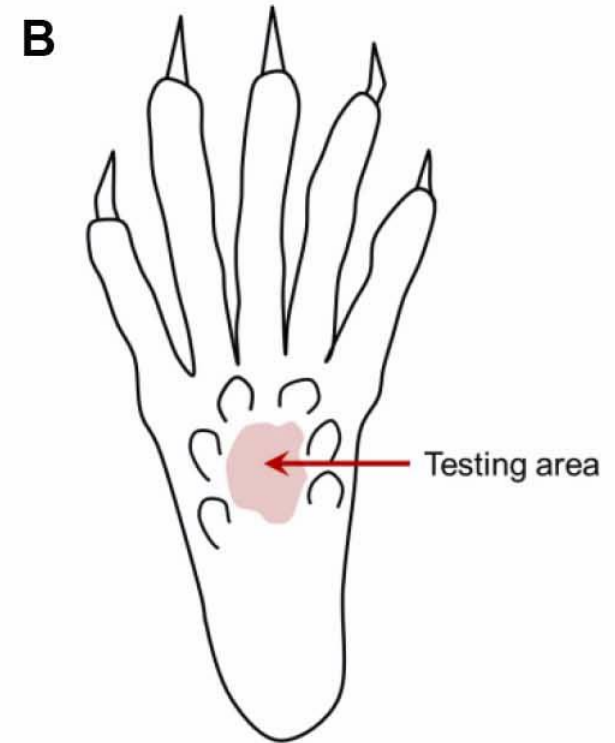


Prostaglandinas e hiperalgesia

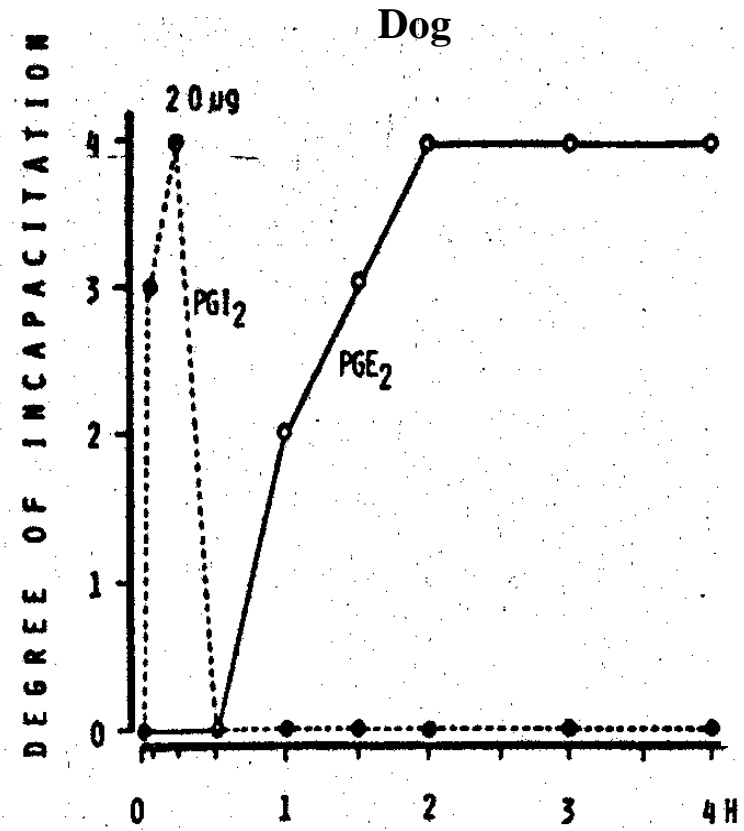
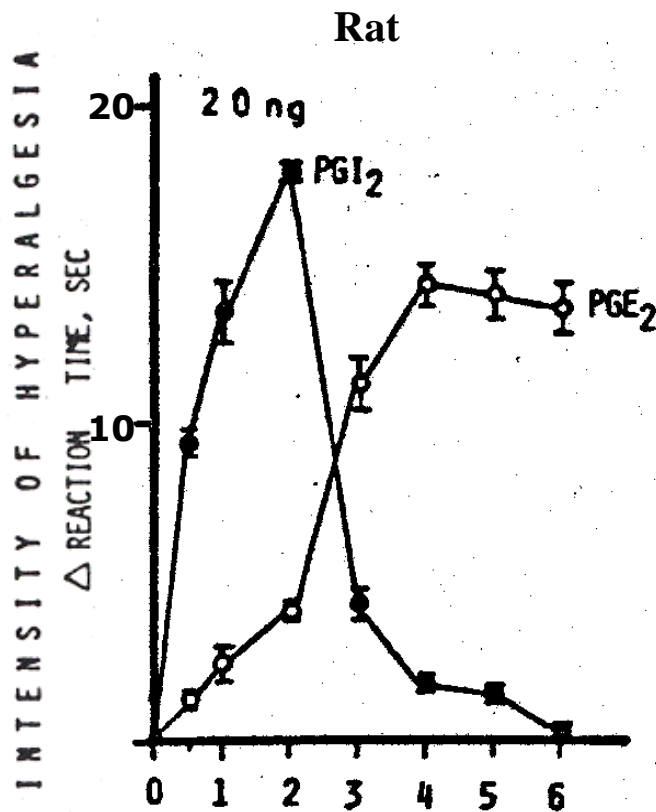
Potencial de ação



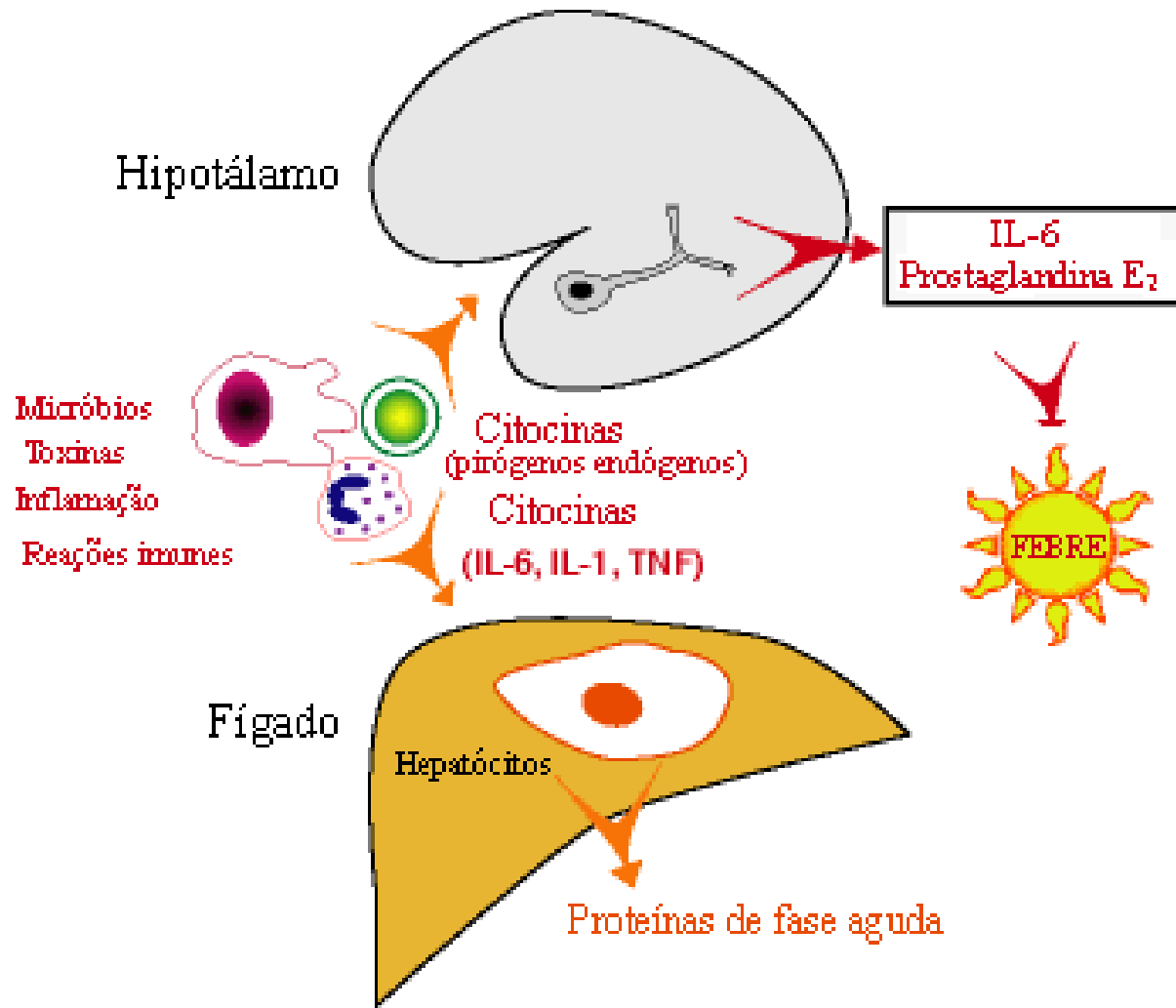
Prostaglandinas e hiperalgesia



Prostaglandinas e hiperalgesia

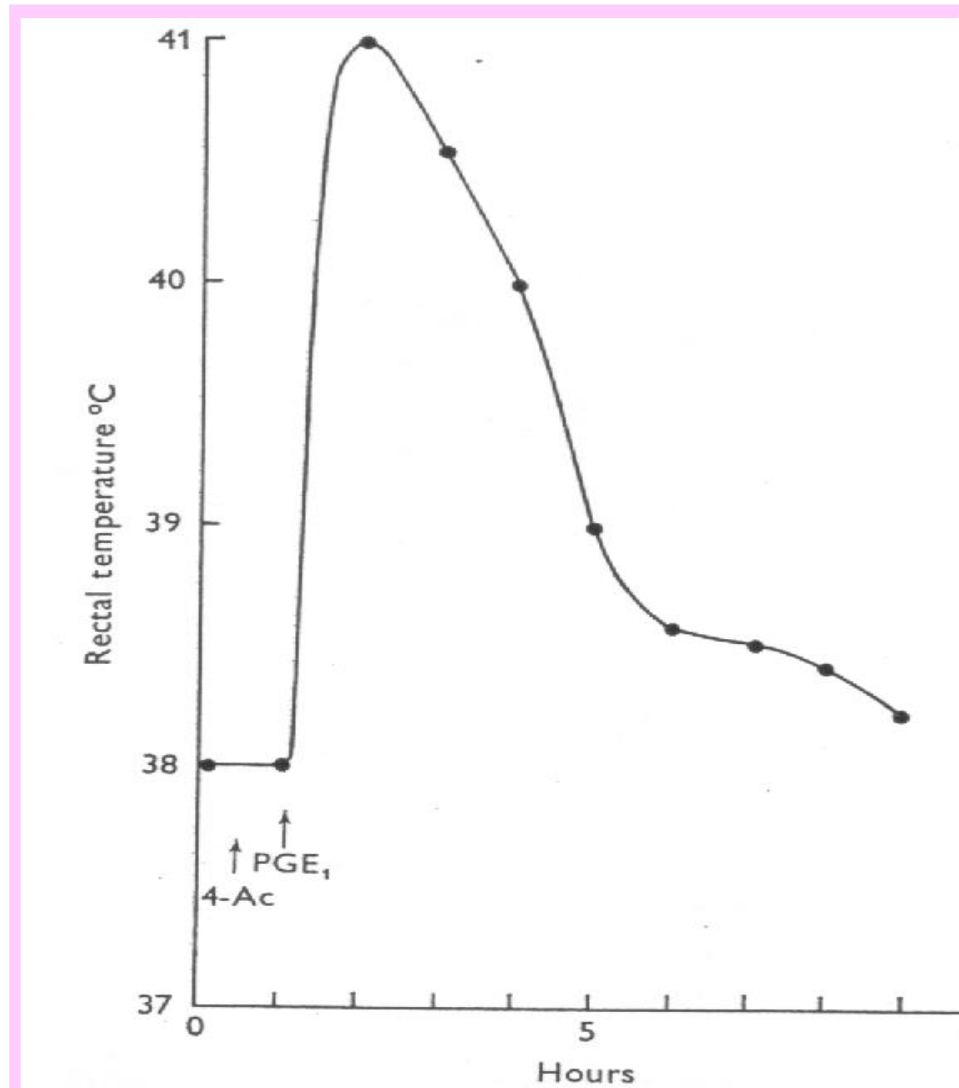


Prostaglandinas e febre

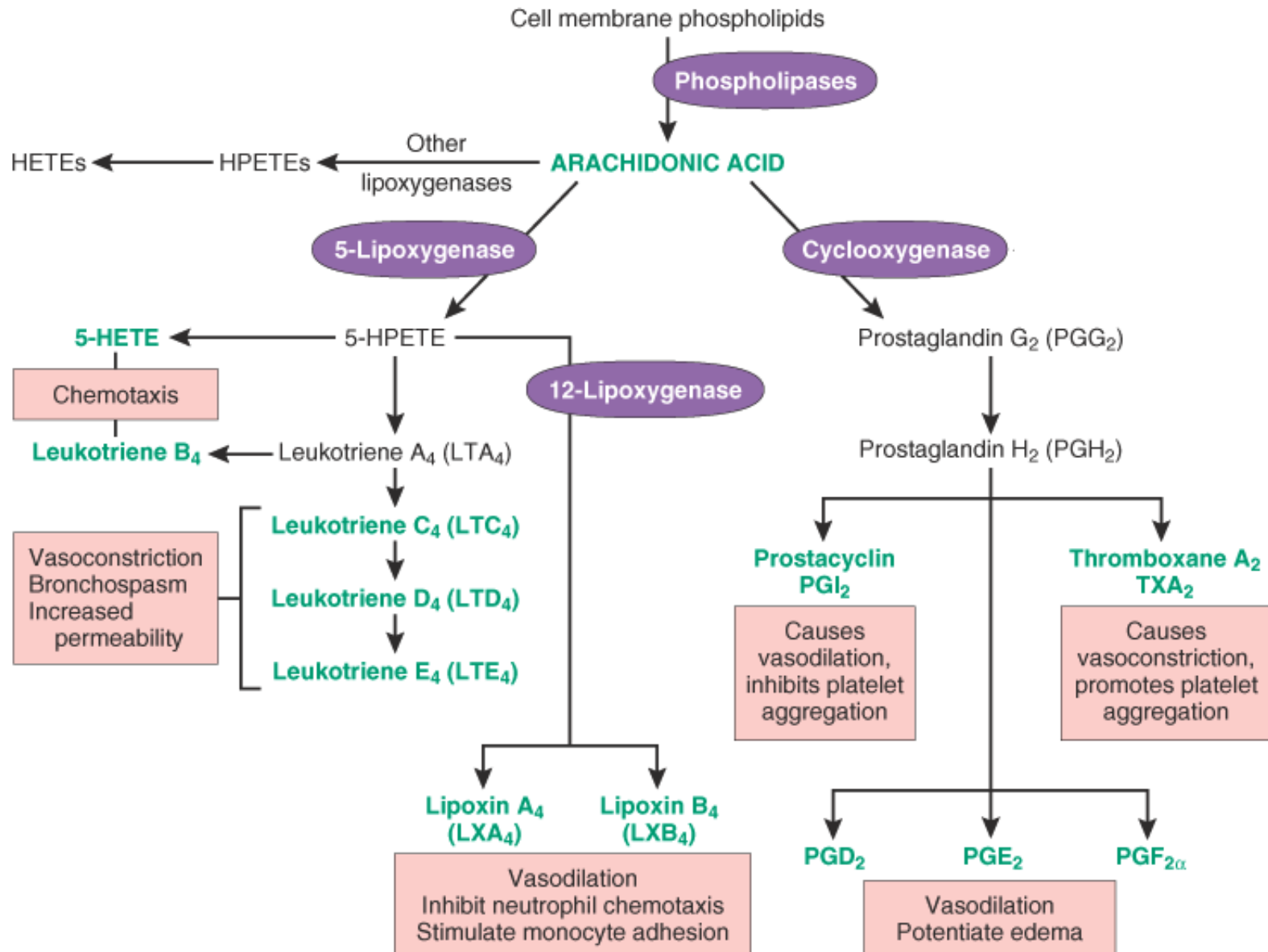


PGE₂- Mudanças na atividade de neurônios hipotalâmicos que controla a temperatura corporal

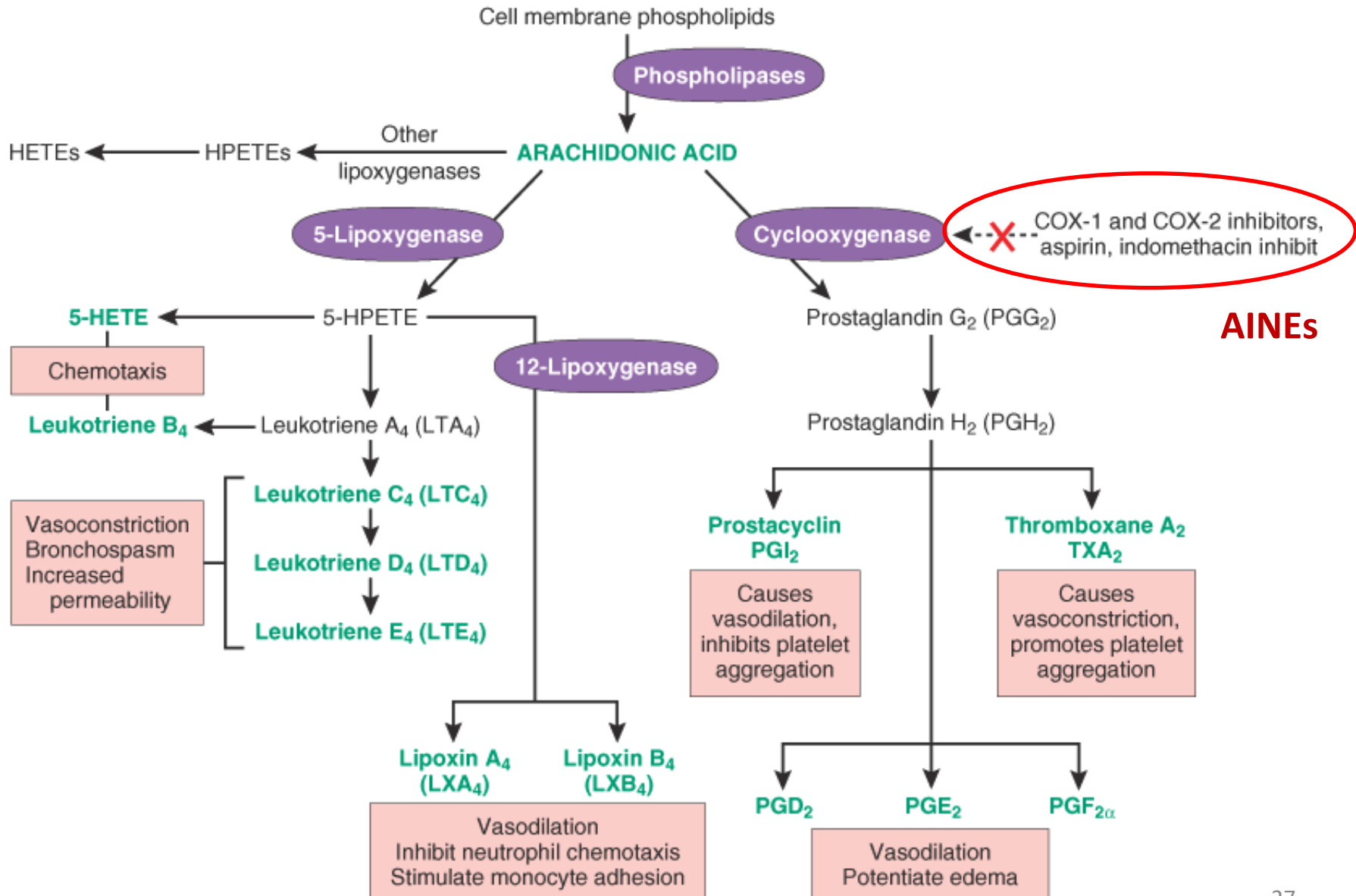
Prostaglandinas e febre



Eicosanoides



Eicosanoides



HISTÓRICO AINES

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



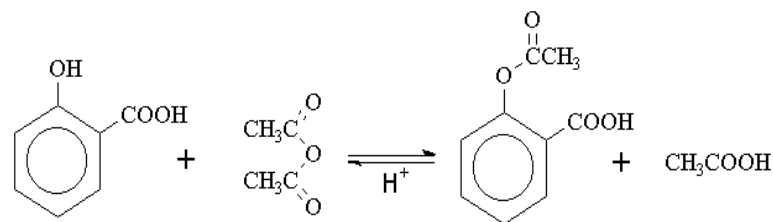
***Salix alba* (salgueiro)**

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



Hoffman

1897 - Hoffman:
Preparou o ácido acetilsalicílico.



Dreser

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



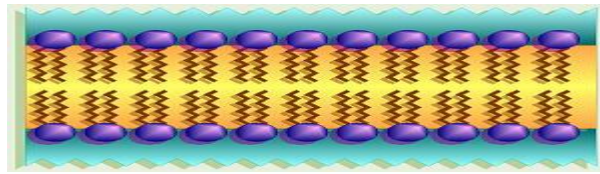
Prêmio Nobel em Fisiologia ou Medicina de 1982

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

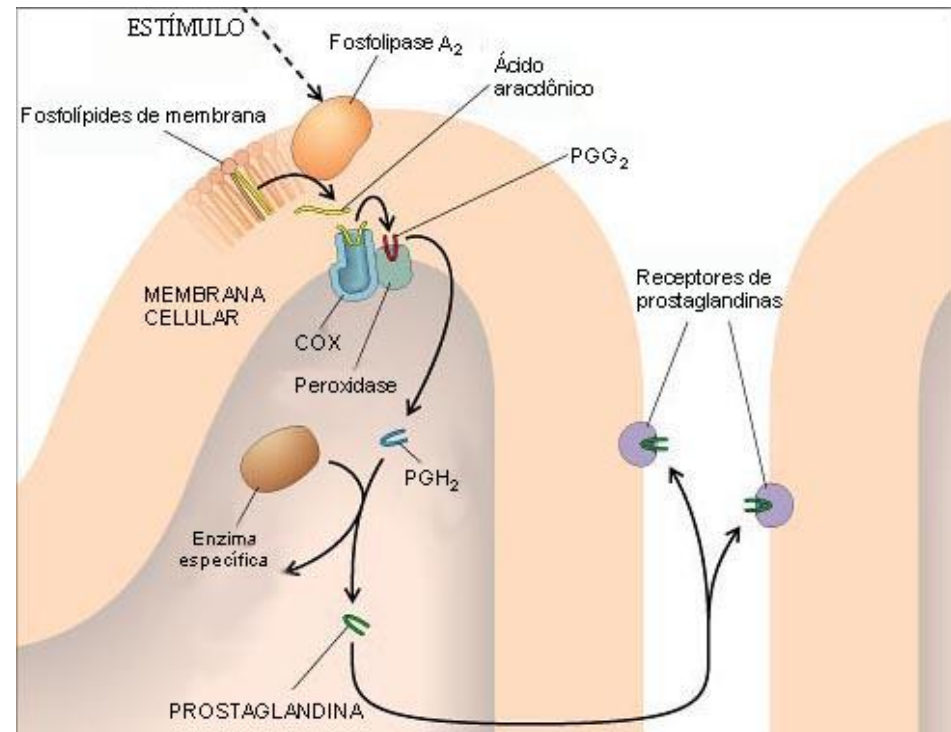
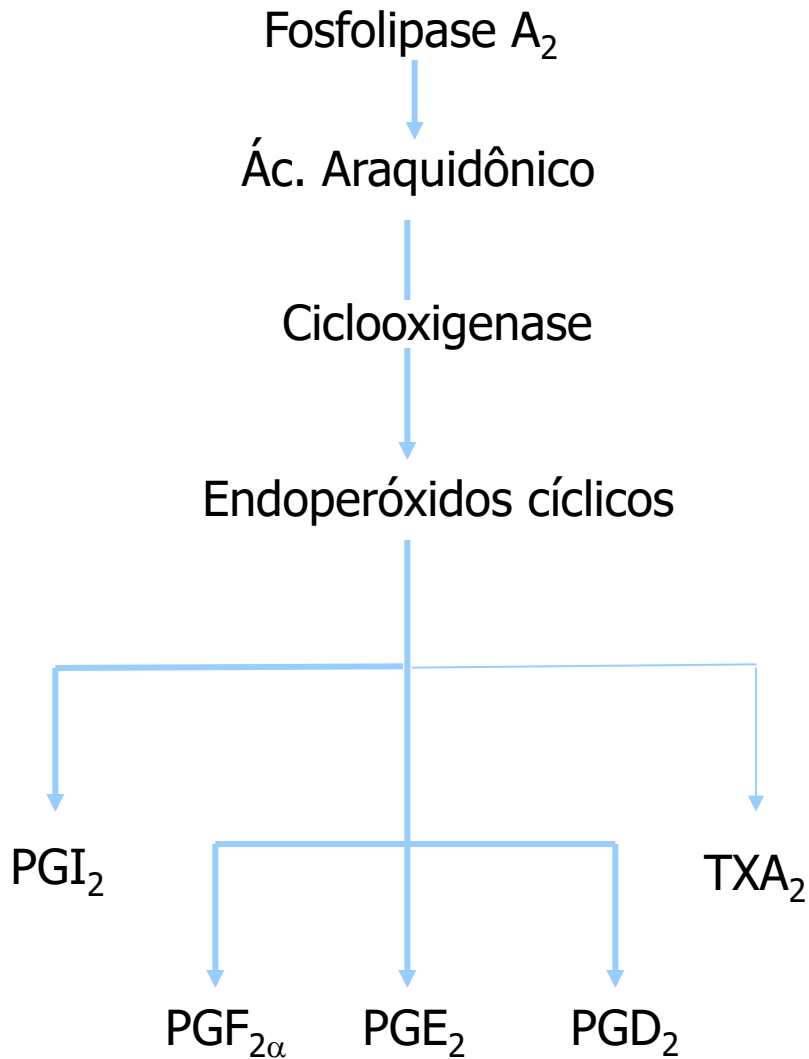


Sir John R. Vane

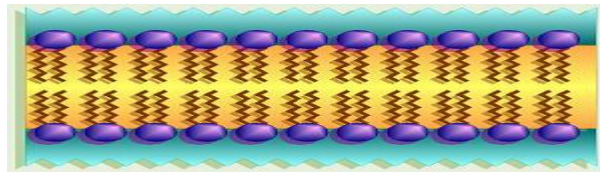
Síntese de prostaglandinas



Estímulos Fisiológicos
e/ou Inflamatórios



Síntese de prostaglandinas



Estímulos Fisiológicos
e/ou Inflamatórios

Fosfolipase A₂

Ác. Araquidônico

Ciclooxigenase

Endoperóxidos cíclicos

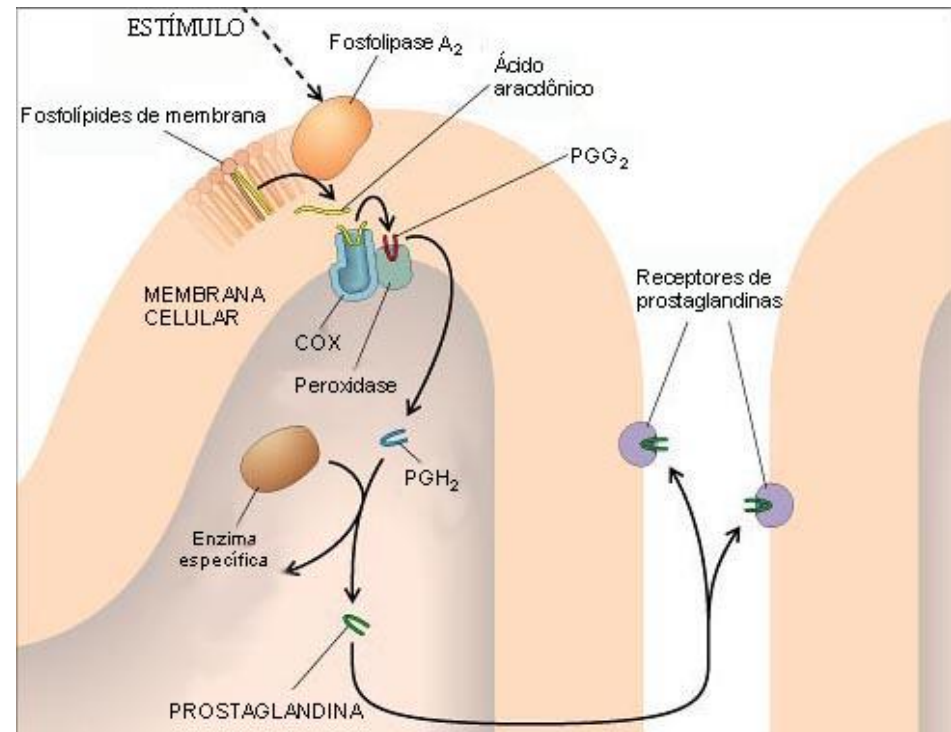
PGI₂

PGF_{2α}

PGE₂


PGD₂


TXA₂



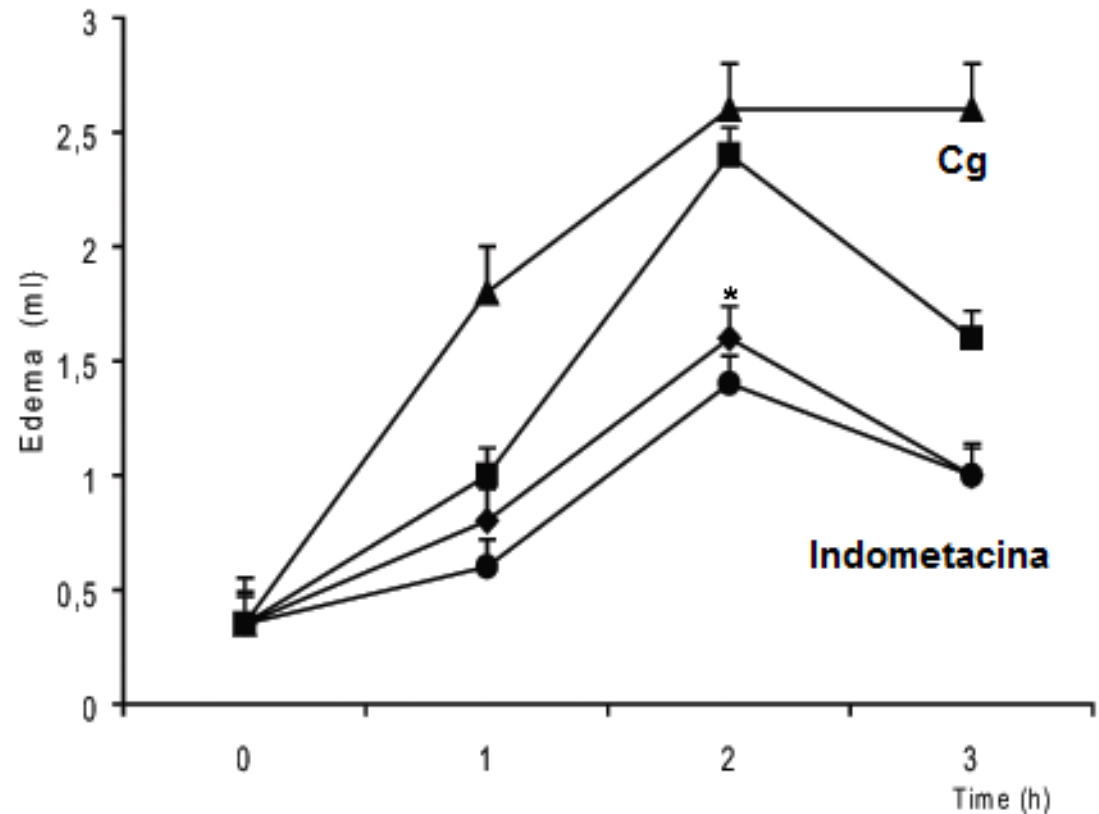
AÇÕES FARMACOLÓGICAS DOS AINES

 Efeito antiinflamatório

 Efeito antipirético

 Efeito analgésico

AINEs inibem edema e dor inflamatórios



Edema e hiperalgesia induzidos pela Carragenina (agente inflamatório)

Classificação dos Antiinflamatórios Não-Esteroidais: quanto a estrutura química

Ácido acético

Diclofenaco

Etodolaco

Indometacina

Sulindaco

Tolmetina

Fenamatos

Meclofenamato

Ác. Meclofenâmico

Pirazolonas

Fenilbutazona

Trimetazona

Ácido propiônico

Ibuprofeno

Flurbiprofeno

Naproxeno

Ketoprofeno

Ácido para-aminofenol

Paracetamol

Salicilatos

Aspirina

Diflunisal

Oxicam

Piroxicam

Meloxicam

Tenoxicam

EFEITOS INDESEJÁVEIS

EFEITOS NO TRATO GI

EFEITOS DOS AINES

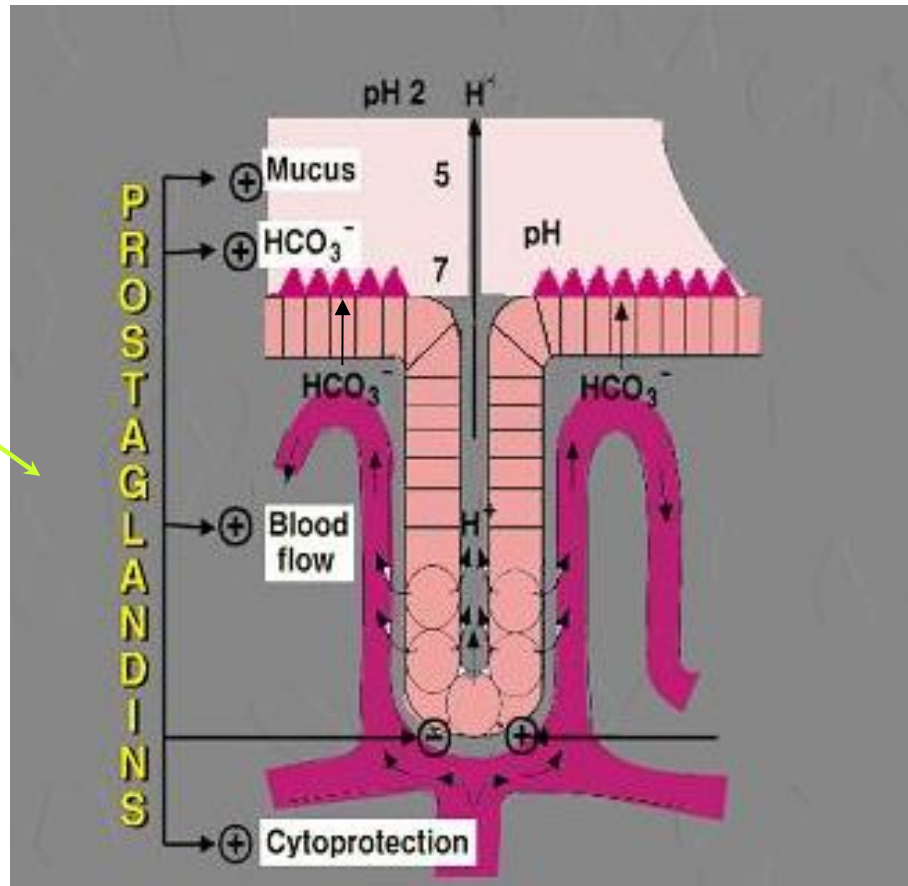
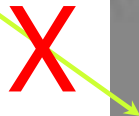
- Dispepsia, Irritação gástrica, ulceração, perfurações e hemorragia
- Efeitos indesejados mais importantes dos AINES
- Responsável por mais de 100 mil internações 17 mil mortes anuais nos EUA

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



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



EFEITO NA AGREGAÇÃO PLAQUETARIA

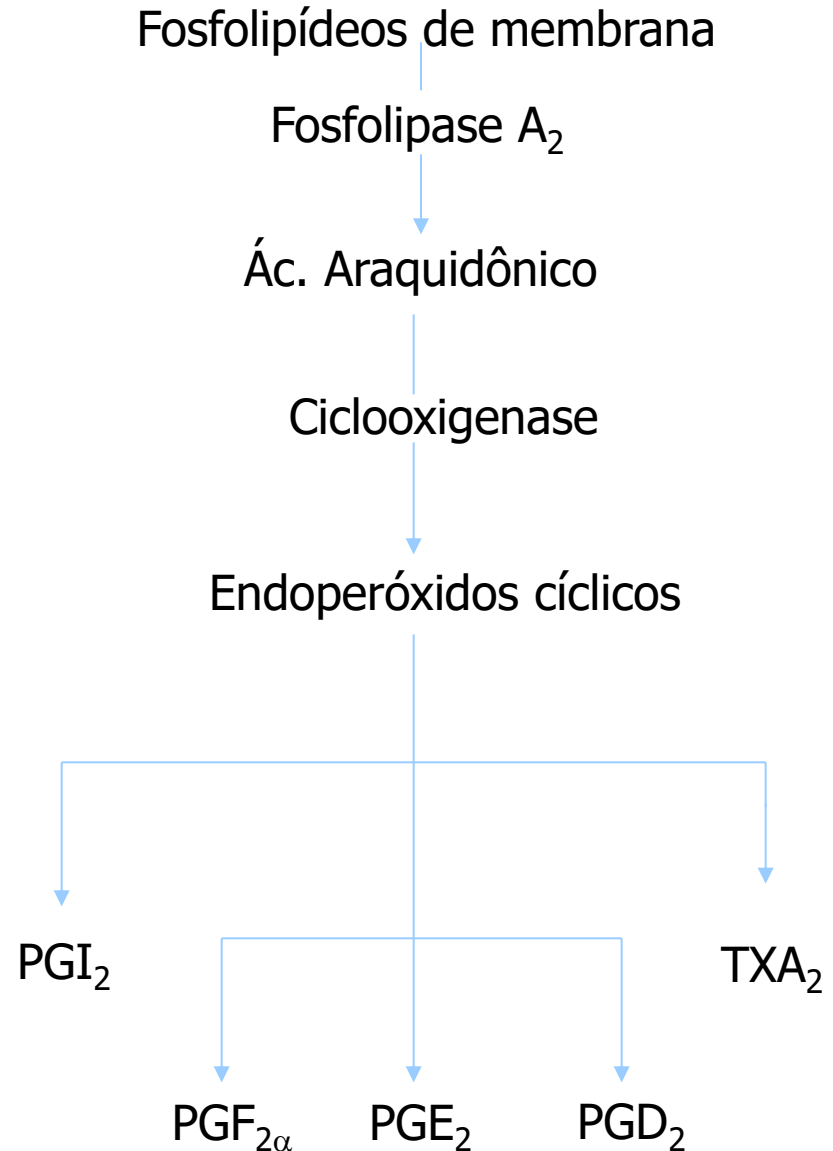
➤ PAPEL BIOLÓGICO

TXA₂ está envolvido na:

Agregação plaquetária e vasoconstricção.

➤ EFEITO DOS AINES

Aumentam o tempo de sangramento, anti-trombóticos.



EFEITOS NO SISTEMA RENAL SISTEMA RENAL

Diminuem fluxo sangüíneo renal e a taxa de filtração glomerular



➤ **PAPEL BIOLÓGICO**

PGE_2 e PGI_2 mantêm a dinâmica sangüínea renal (vasodilatação compensatória)