

FÁRMACOS ANTI-INFLAMATÓRIOS: ASPECTOS GERAIS

ANTI-INFLAMMATORY DRUGS: GENERAL ASPECTS

¹BERNARDINO, N. G.; ¹SILVA, M. P.; ²MOMESSO, L. S.

¹Discente do Curso de Farmácia – Faculdades Integradas de Ourinhos-FIO/FEMM

²Professor do Curso de Farmácia – Faculdades Integradas de Ourinhos-FIO/FEMM

RESUMO

Os anti-inflamatórios são fármacos utilizados para o tratamento de inflamações causadas por trauma, alergias entre outras agressões no organismo que levam a algum tipo de inflamação. São classificados em anti-inflamatórios esteroidais (AIE) ou glicocorticoides e anti-inflamatórios não-esteroidais (AINE), os quais apresentam representantes de várias subclasses. Esses fármacos minimizam efeitos indesejáveis causados pela defesa que o organismo obtém quando entra em contato com um corpo estranho (patógeno). Os objetivos do presente trabalho foram descrever sobre os principais anti-inflamatórios utilizados na prática clínica. Observou-se que os AINE são os mais utilizados, porém deve-se levar em consideração o uso dos AIE no tratamento de doenças reumáticas. É importante ressaltar que esses medicamentos devem ser utilizados com cautela devido apresentarem diversos problemas relacionados ao seu uso.

Palavras-chave: Anti-Inflamatórios. Esteroidais. Não-Esteroidais. Glicocorticoides.

ABSTRACT

Anti-inflammatory are drugs used for the treatment of inflammation caused by trauma, allergies and other assaults on the body that lead to some kind of inflammation. Anti-inflammatory agents are classified in steroidal anti-inflammatory drugs (SAID) and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), which has several representant subclasses. These drugs minimize undesirable effects caused by the defense that the body gets when it comes into contact with a foreign body (pathogen). The objectives of this study were to describe on the main anti-inflammatory drugs used in clinical practice. It was observed that NSAID are frequently used, but must take into account the use of the SAID in the treatment of rheumatic diseases. Importantly, these drugs should be used with caution due to present various problems related to its use.

Keywords: Anti-Inflammatory. Steroidal. Non-Steroidal. Glucocorticoids.

INTRODUÇÃO

Os anti-inflamatórios são fármacos utilizados para a eliminação de algum edema ou inchaço causado por uma doença, trauma ou agressão sofrida, alergia e queimaduras. Os sinais clássicos de um processo inflamatório agudo são: calor, rubor, dor, edema, além de outras manifestações clínicas como mal-estar, inapetência, febre, etc. Esse medicamento minimiza os efeitos causados pela defesa do organismo ativando a circulação local (MOSQUINI; ZAPPA; MONTANHA, 2011).

O processo inflamatório consiste na resposta orgânica mais precoce diante de lesão tissular ou infecção. Este processo fisiológico envolve uma ação coordenada entre o sistema imunológico e o tecido no qual ocorreu a lesão (KUMMER; COELHO, 2002).

Os anti-inflamatórios se diferenciam em anti-inflamatórios esteroidais (AIE) e anti-inflamatórios não-esteroidais (AINE), coxibes, antirreumáticos, imunossupressores, glicocorticoides e os fármacos anticitocinas. Os AINEs atuam sobre enzimas prostaglandinas sintetases, conhecida como ciclogenase 1 (COX-1) ciclogenase 2 (COX-2) e recentemente uma nova isoforma de prostaglandina sintetase denominada de ciclogenase 3 (COX-3). Ambas as drogas possuem a inibição da síntese de um grupo de mediadores químicos inflamatórios denominados de eicosanoides (BALBINO, 2011).

Tendo em vista a importância dos anti-inflamatórios, os objetivos do trabalho consistem em uma descrição sobre a importância dos fármacos anti-inflamatórios, com ênfase na classificação, ação farmacológica e efeitos adversos.

METODOLOGIA

Consiste em um estudo retrospectivo dos últimos 32 anos sobre os fármacos anti-inflamatórios. Para tanto, foram realizadas buscas nas bases de dados científicos Lilacs, Medline, Pubmed, Scielo e no acervo bibliográfico disponível na biblioteca do *Campus* das Faculdades Integradas de Ourinhos, utilizando para busca os termos anti-inflamatório e inflamação.

Como critérios de inclusão deu-se maior ênfase às publicações que continham a classificação, ação e efeitos adversos relacionados aos fármacos da classe.

DESENVOLVIMENTO

A enzima cicloxigenase (COX) e suas isoformas

A cicloxigenase é uma enzima presente nos tecidos e está relacionada aos processos inflamatórios. Atualmente são conhecidas três isoformas da enzima, a COX-1, COX-2 e COX-3. A cicloxigenase 1 (COX-1) é uma enzima constitutiva que possui grande amplitude tecidual, inclusive nas plaquetas do sangue. Sua função é fazer a manutenção no organismo, estando envolvida na homeostase dos tecidos e é responsável pela produção de prostaglandinas. A ciclogenase 2 (COX-2) é uma enzima induzida nas células inflamatórias quando ativadas e é a principal responsável pela produção dos mediadores prostanoides da inflamação. Já cicloxigenase 3 (COX-3) é pouco conhecida, mas abundantemente encontrada em tecido encefálico e cardíaco. Essa enzima é seletivamente inibida por drogas analgésicas e antipiréticas,

como paracetamol e dipirona e é potencialmente inibida por alguns AINE (RANG et al., 2016; MOSQUINI; ZAPPA; MONTANHA, 2011).

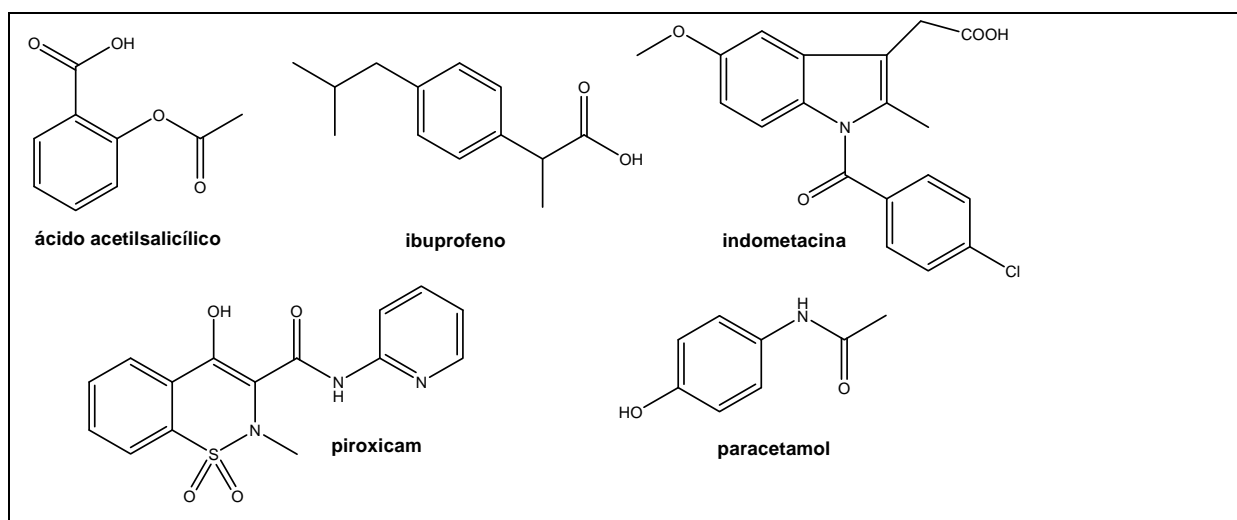
Acredita-se que a ação anti-inflamatória dos AINE esteja relacionada à inibição de COX-2, enquanto os efeitos indesejáveis estão relacionados a inibição de COX-1 (RANG et al., 2016).

Fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais (AINE)

Os fármacos dessa classe são os anti-inflamatórios mais utilizados. Para agirem, os AINE inibem a biossíntese de prostaglandinas através da ação direta na enzima COX, e estabeleceram a hipótese de que esta única ação explica as suas ações terapêuticas e a maioria dos efeitos colaterais. Além da inibição da COX, outras ações podem contribuir para os efeitos anti-inflamatórios de alguns AINE. Os radicais reativos de oxigênio produzidos por neutrófilos e macrófagos estão implicados na lesão tecidual em algumas afecções e alguns AINE, como por exemplo o sulindaco têm efeito removedor de radicais de oxigênio, bem como atividade inibitória da COX, e assim podem diminuir a lesão tecidual. O ácido acetilsalicílico também inibe a expressão do fator de transcrição NFκB, que tem papel-chave na transcrição dos genes de mediadores inflamatórios (RANG et al., 2016).

Os principais fármacos que representam a classe AINE são os salicilatos (ácido acetilsalicílico e ibuprofeno, por exemplo) indometacina, piroxicam e paracetamol (Figura 1).

Figura 1. Estruturas químicas dos principais fármacos AINE.



Os salicilatos exercem sua ação farmacológica em virtude do seu conteúdo de ácido salicílico, embora efeitos particulares do ácido acetilsalicílico sejam atribuídos à sua capacidade de acetilar proteínas. As moléculas presentes nos grupos carboxila e hidroxila na posição *orto* do anel aromático constituem importantes sítios para a ação dos salicilatos. Os efeitos de substituições simples no anel benzeno estão sendo amplamente estudados, e novos salicilatos estão sendo sintetizados na engenharia química. Seu principal mecanismo de ação é a inibição irreversível da atividade das isoenzimas cicloxigenase, COX-1 (plaquetas, estômago e rim) e COX-2 (SNC, traqueia, rim, células endoteliais, testículos, ovários, etc.), que propiciam a transformação do ácido araquidônico em prostaglandina PGH₂, que é o precursor imediato das prostaglandinas PGD₂, PGE₂, PGF_{2a}, PGI₂ e tromboxanos TXA₂, ocorrendo bloqueio da produção de tromboxanos A₂. Esta inibição decorre da acetilação da molécula da serina (posição 529 na COX-1 e 516 na COX-2) (TECHIO; BELO, 2012; OLIVEIRA, 2001).

O completo entendimento do mecanismo de ação do paracetamol ainda não é conhecido, mesmo com o seu uso há anos para alívio da dor e febre. Sabe-se que o paracetamol atua preferencialmente no sistema nervoso central inibindo a COX-3, uma variante da COX-1, inibindo a conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas. A COX-3 é o alvo dos antitérmicos. Também não está eliminada a ação do paracetamol sobre as outras isoformas da COX (LOPES; MATHEUS, 2012).

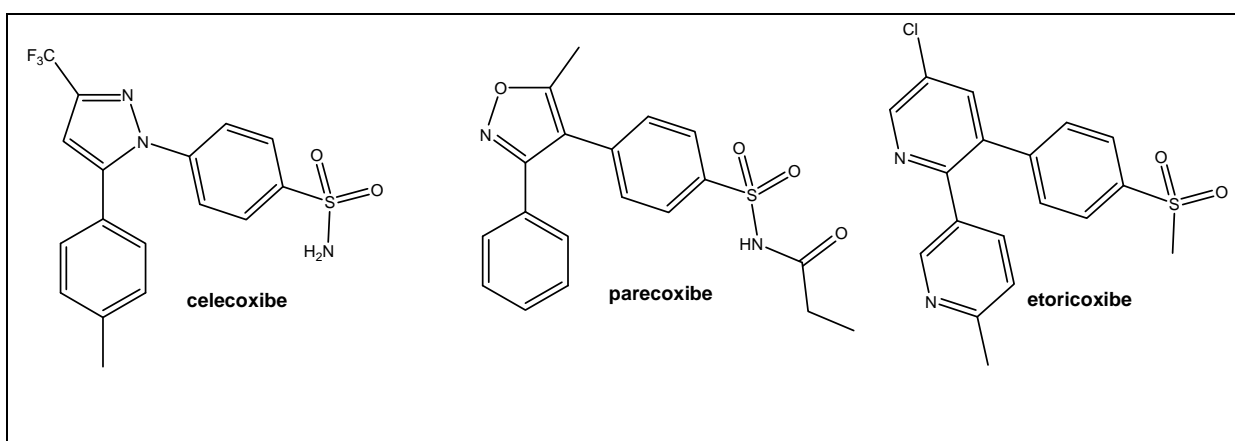
O piroxicam é um anti-inflamatório eficaz, inibindo a ativação dos neutrófilos, além de bloquear a enzima COX. Por esse motivo hipóteses foram propostas para explicar sua ação anti-inflamatória, dentre as quais, se inclui a inibição da proteoglicanase e da collagenase na cartilagem. E a indometacina é um inibidor da síntese de prostaglandinas por inibição de COX-1 e COX-2, inibindo a cascata inflamatória (TECHIO; BELO, 2012).

Em doses terapêuticas os efeitos adversos são poucos, podendo ocorrer alergias na pele, mais em doses tóxicas pode ocorrer náuseas, vômitos e lesão hepática. A ingestão regular de grandes doses por um longo período pode causar lesão renal. (RANG et al., 2016).

Derivados dos coxibes

Os coxibes são, em geral, sugeridos a pacientes para os quais o tratamento com AINE convencionais traria uma grande probabilidade de efeitos adversos gastrointestinais graves e alguns efeitos adversos comuns como cefaléia, tonturas, rashes cutâneo e edema periférico causado por retenção hídrica. Atualmente estão disponíveis três coxibes para uso clínico, são eles os celecoxibe, etoricoxibe e parecoxibe (Figura 2). Foram retirados vários do mercado devido à toxicidade cardiovascular entre outros efeitos adversos (RANG et al., 2016).

Figura 2. Principais anti-inflamatórios derivados dos coxibes.



Os compostos da família das prostaglandinas e dos leucotrienos são denominados de eicosanóides, em virtude de serem derivados de ácidos graxos essenciais de vinte carbonos esterificados em fosfolipídios da membrana celular. A síntese dos eicosanóides pode ser desencadeada por diversos estímulos que ativam receptores de membrana, acoplados a uma proteína regulatória ligada a um nucleotídeo guanínico (proteína G), resultando na ativação da fosfolipase A₂ ou elevação da concentração intracelular do Ca²⁺. A fosfolipase A₂ hidrolisa fosfolipídios da membrana, particularmente fosfatidilcolina e fosfatidiletanolamina, liberando o ácido araquidônico. O ácido araquidônico liberado servirá como substrato para duas vias enzimáticas distintas: a via das cicloxigenases, que desencadeia a biossíntese das prostaglandinas e dos tromboxanos, e a via das lipoxigenase. Sabe-se, atualmente, que dois genes expressam duas isoformas distintas bastante similares da enzima: a ciclooxigenase-1 (COX-1) e ciclooxigenase-2 (COX-2). O conjunto desses

agentes originou uma nova geração de anti-inflamatórios (inibidores seletivos da COX-2), denominados de coxibes (CARVALHO; CARVALHO; SANTOS, 2004).

Os eicosanoides são mediadores inflamatórios presentes no controle de diversos processos biológicos, sendo mediadores e moduladores importantes na inflamação. Estes compostos são produzidos a partir de precursores fosfolipídicos, por via da COX, lipoxigenase (LOX), pelo Citocromo P-450 ou monoenzimaticamente (TAVARES, 2012).

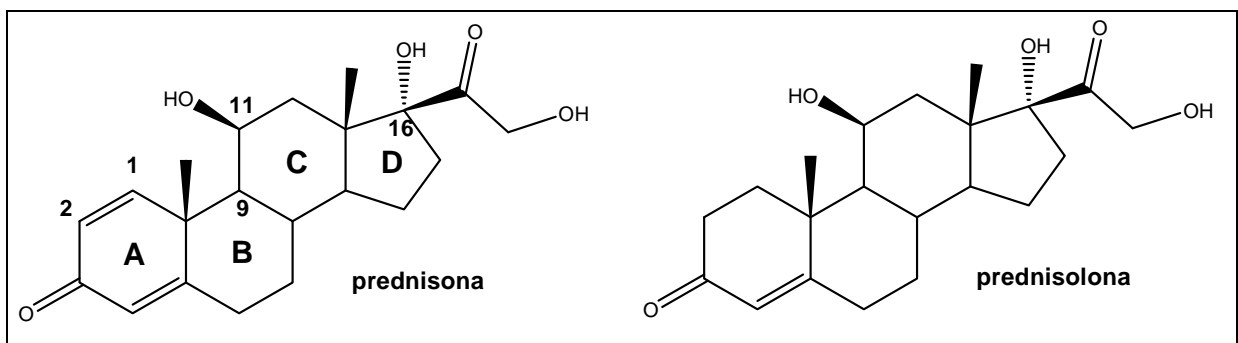
Fármacos glicocorticoides ou anti-inflamatórios esteroidais (AIE)

Os glicocorticoides são drogas amplamente usadas em função de seus efeitos imunossupressores e anti-inflamatórios no tratamento de muitas doenças reumáticas, além de outras doenças inflamatórias. Desde os primeiros estudos que demonstraram excelente resposta anti-inflamatória da cortisona em pacientes com artrite reumatóide (ANTI; GIORGI; CHAHADE, 2008).

Os AIE são fármacos que simulam os efeitos do hormônio cortisol. Esse hormônio é essencial para a vida e possui efeitos metabólicos próprios, além de amplificar outros hormônios no organismo humano. As interleucinas 1, 2, 3 e 6, interferon- γ , fator de necrose tumoral (TNF), algumas quimiocinas e expressão das enzimas cicloxigenases são exemplos de inibição da transcrição de genes de proteínas relacionadas ao processo inflamatório mediado pelos AIE (BALBINO, 2011).

Os principais fármacos que representam a classe de glicocorticoides são os derivados da cortisona (prednisona, prednisolona e derivados) (Figura 3).

Figura 3. Estruturas químicas dos representantes glicocorticoides.



O mecanismo fundamental que promove a transativação ou a transrepressão gênica inicia-se com o hormônio, que é lipofílico, cruzando a membrana citoplasmática da célula-alvo por difusão passiva. No citoplasma os glicocorticoides ligam-se a

receptores proteicos específicos, os receptores de glicocorticoides, que são proteínas citoplasmáticas com estrutura contendo domínios comuns a outros membros da superfamília de receptores nucleares. Atuam como fatores de transcrição, alterando a expressão dos genes alvo em resposta a um sinal hormonal específico. O complexo glicocorticoide-receptor sofre transformação estrutural e se torna capaz de penetrar no núcleo celular no qual se liga a regiões promotoras de certos genes, denominadas elementos responsivos aos glicocorticoides, induzindo a síntese, não somente de proteínas anti-inflamatórias, como a lipocortina-1 e L κ B, mas também de proteínas que atuam no metabolismo sistêmico (ANTI; GIORGI; CHAHADE, 2008).

Modificações na estrutura bioquímica do cortisol podem levar a alterações na potência biológica devido a mudanças na absorção, ligação proteica, taxa de transformação metabólica, excreção, habilidade de transporte de membranas e do próprio poder de ação no local desejado. Assim, introdução de dupla ligação entre os carbonos 1 e 2 no anel A do cortisol (prednisolona e prednisona) promove aumento da atividade sobre o metabolismo dos hidratos de carbono e diminuição do poder retentor de sal. A introdução do flúor na posição 9 alfa do anel B aumenta todas as atividades biológicas dos glicocorticoides. A presença do oxigênio na posição 11 é responsável pela ação anti-inflamatória dos corticosteroides. A metilação ou hidroxilação na posição 16 elimina o poder de retenção de sal (DAMIANI; SETIAN; DICHTCHEKENIAN, 1984).

O tratamento anti-inflamatório, reduzindo a incidência de lesões gastrointestinais e apresentando possível indicação na prevenção de neoplasias e doenças neurológicas. No entanto, tais compostos apresentam efeitos colaterais indistinguíveis dos AINE convencionais e são drogas de alto custo. Como todo medicamento de recente lançamento no arsenal médico, maiores avaliações são necessárias para o estabelecimento da real segurança destes compostos (KUMMER; COELHO, 2002).

A terapia com doses baixas normalmente não traz efeitos adversos, mais em doses elevadas ou administração prolongada ocorrem efeitos adversos graves como: Síndrome de Cushing, hiperglicemia, desgaste muscular, osteoporose, glaucoma entre outros (RANG et al., 2016).

CONCLUSÕES

Os anti-inflamatórios constituem uma classe de medicamentos eficazes no tratamento para alívio da dor e inflamação crônica ou aguda. Os mais utilizados na terapêutica atualmente são os fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais, porém as demais classes também constituem num importante arsenal terapêutico frente às afecções inflamatórias. Destacam-se ainda os anti-inflamatórios esteroidais no tratamento crônico de quadros inflamatórios. É importante ressaltar que esses medicamentos devem ser utilizados com cautela, devido apresentarem diversos problemas relacionados ao seu uso.

REFERÊNCIAS

- ANTI, S. M. A.; GIORGI, R. D. N.; CHAHADE, W. H. **Antiinflamatórios hormonais: Glicocorticoides**. Einstein. v. 6, n. 1, 2008.
- BALBINO, C. A. **Anti-inflamatórios: uma compreensão total**. Pharmacia Brasileira. v. 1, n. 81, 2011.
- CARVALHO, W. A.; CARVALHO, R. D. S.; SANTOS, F. R. **Analgésicos Inibidores Específicos da Ciclooxygenase-2: Avanços Terapêuticos**. Rev. Bras. Anesthesiol. v. 54, n. 3, p. 448-464, 2004.
- DAMIANI, D.; SETIAN, N.; DICHTCHEKENIAN, V. **Corticosteróides - Conceitos Básicos e Aplicações Cínicas**. Pediat. v. 1, n. 6, p. 160-166, 1984.
- KUMMER, C. L.; COELHO, T. C. R. B. **Antiinflamatórios Não Esteroides Inibidores da Ciclooxygenase-2 (COX-2): Aspectos Atuais**. Rev. Bras. Anesthesiol. v. 4, n. 52, p. 498-512, 2002.
- LOPES, J.; MATHEUS, M. E. **Risco de hepatotoxicidade do Paracetamol (Acetaminofem)**. Rev. Bras. Farm. v. 93, n. 4, p. 411-414, 2012.
- MOSQUINI, A. F.; ZAPPA, V.; MONTANHA, F. P. **Características Farmacológicas dos Antiinflamatórios não esteroidais - Revisão de Literatura**. Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária. v. 11, n. 17, 2011.
- OLIVEIRA, G. M. M. **Antiagregantes plaquetários**. Rev. SOCERJ. v. 14, n. 1, 2001.
- RANG, H. P. et al. **Farmacologia**. 8. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. 760 p.
- TAVARES, T. I. A. **Riscos e benefícios dos anti-inflamatórios não esteróides inibidores seletivos da ciclo-oxigenase 2**. 61 f. Dissertação – Mestrado em Ciências Farmacêuticas. Porto – Portugal. Universidade Fernando Pessoa, 2012.
- TECHIO, P. X.; BELO, M. A. A. **Estrutura Química e Interação Molecular Farmacodinâmica entre Salicilatos e Oxicans**. Enciclopédia Biosfera. v. 8, n. 14, p.1538, 2012.