

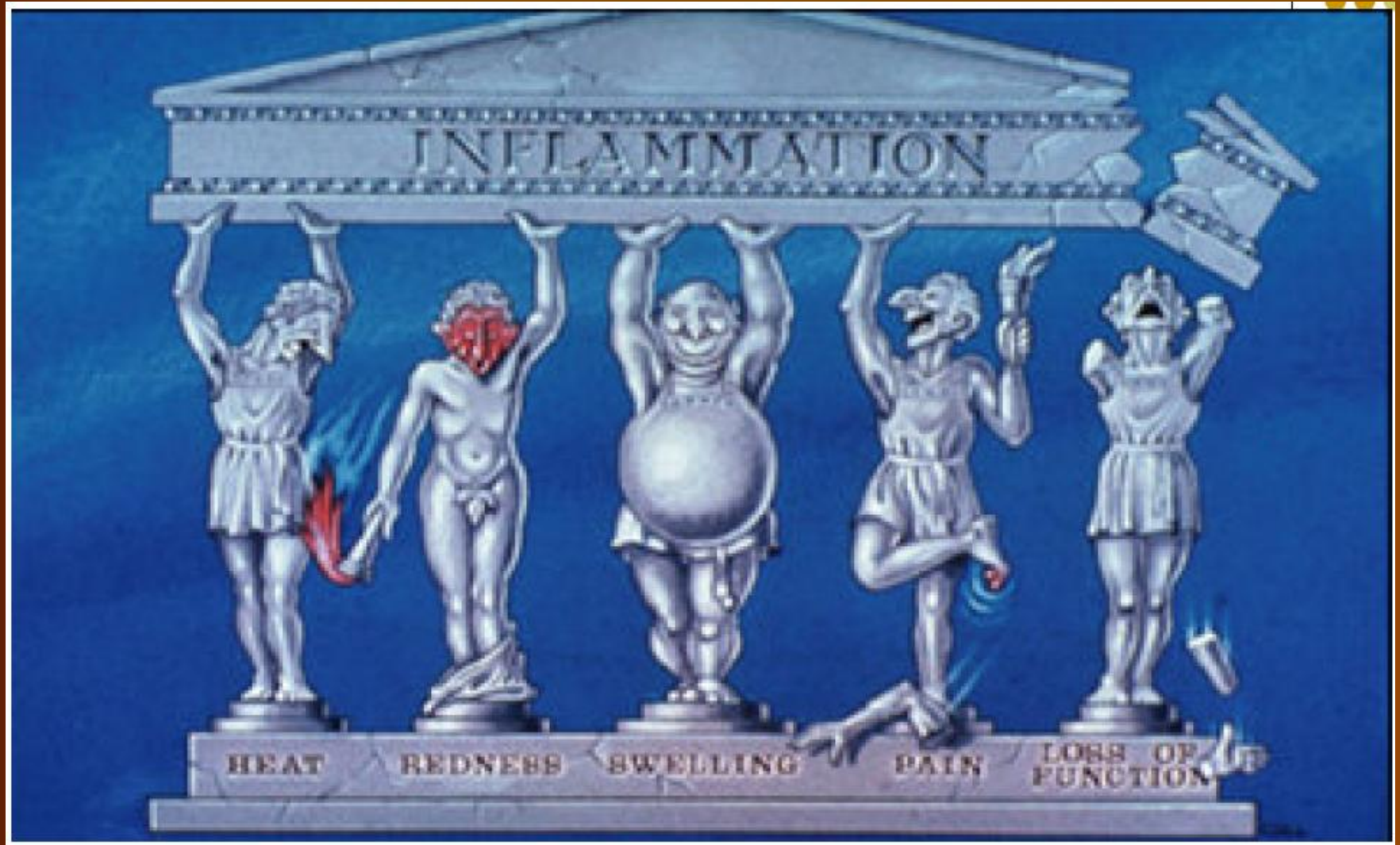
Antiinflamatórios Esteroidais



Prof. Marcelo Cossenza, PhD.

- Departamento de Fisiologia e Farmacologia- Instituto Biomédico-UFF.
- Programa de Neurociências UFF
- Associação Brasileira de Farmacêuticos-ABF

Processo Inflamatório/Inflamação



Processo Inflamatório/Inflamação

Inflamação



Resposta inespecífica do organismo frente a qualquer agente agressor

Infecção



Resposta a um agente etiológico (vírus, bactérias, fungos, protozoários)

Definição: Mecanismo de defesa, de caráter local, contra um agente lesivo, podendo ou não apresentar repercussões sistêmicas.

Objetivo: Destruir, isolar ou diluir o agente.
Pode apresentar efeitos benéficos e maléficos.

Processo Inflamatório/Inflamação

FASES:

- Aguda
 - Resposta Imune
 - Crônica
- Inata
- Adaptativa

● Agudo

- Ocorre por um prazo máximo de 15 dias.
- Aumento de leucócitos: Neutrofilia.

● Crônico

- Ocorre por um período superior a 15 dias.
- Aumento de linfócitos e monócitos.

OBS: Exceções

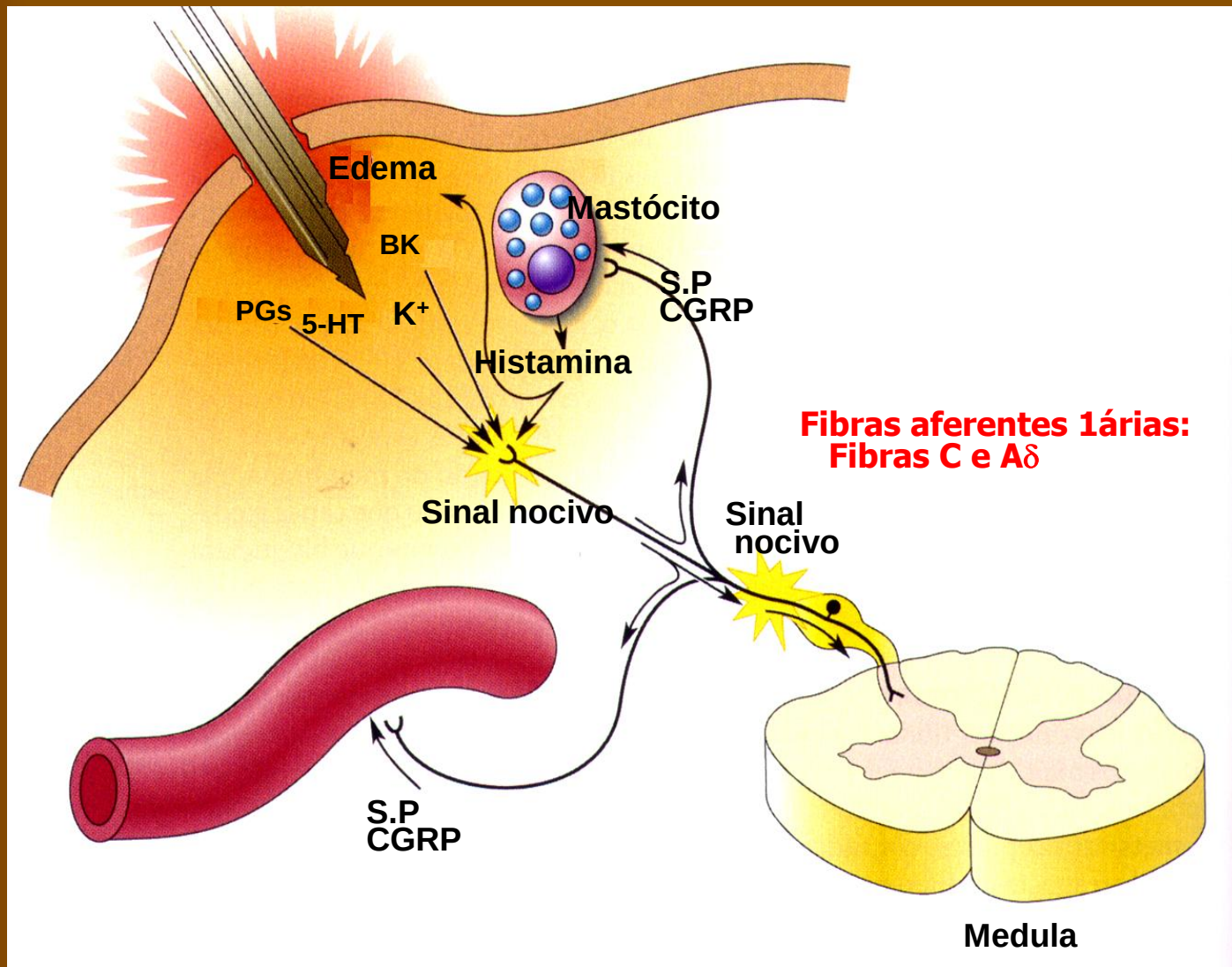
ASMA – Doença alérgica: Predomínio de eosinófilos e basófilos.
INFECÇÃO PARASTÁRIA – Predomínio de eosinófilos.

Mediadores Inflamatórios

MEDIADORES INFLAMATÓRIOS:

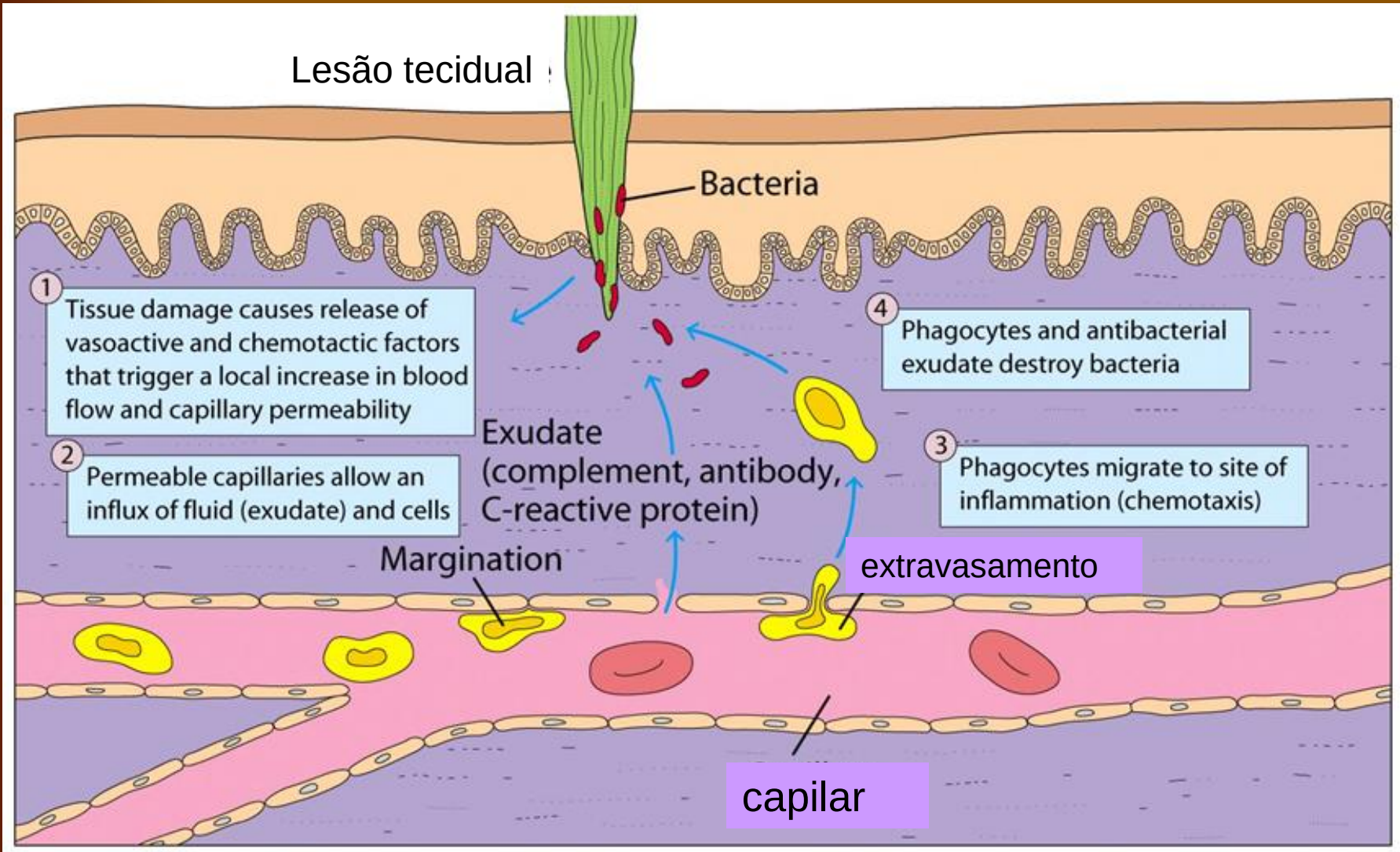
- Aminas vasoativas :
HISTAMINA e SEROTONINA
- Derivados do Ácido Araquidônico:
PROSTAGLANDINAS, LEUCOTRIENOS, TROMBOXANOS e PAF
- Sistema Complemento
- Sistema das Cininas:
Bradicinina
- Peptídeos:
SUBSTÂNCIA P e PEPTÍDIO RELACIONADO AO GEN DA CALCITONINA
- Citocinas:
INTERLEUCINAS 1, 2, 3, 6, 8, TNF- α , TNF- β , INTERFERON...
- Neurotransmissores:
GLUTAMATO
- Óxido Nítrico:
NO
- Radicais Livres:
ÂNION SUPERÓXIDO, PERÓXIDO DE HIDROGÊNIO E RADICAL HIDROXILA

Processo Inflamatório/Inflamação

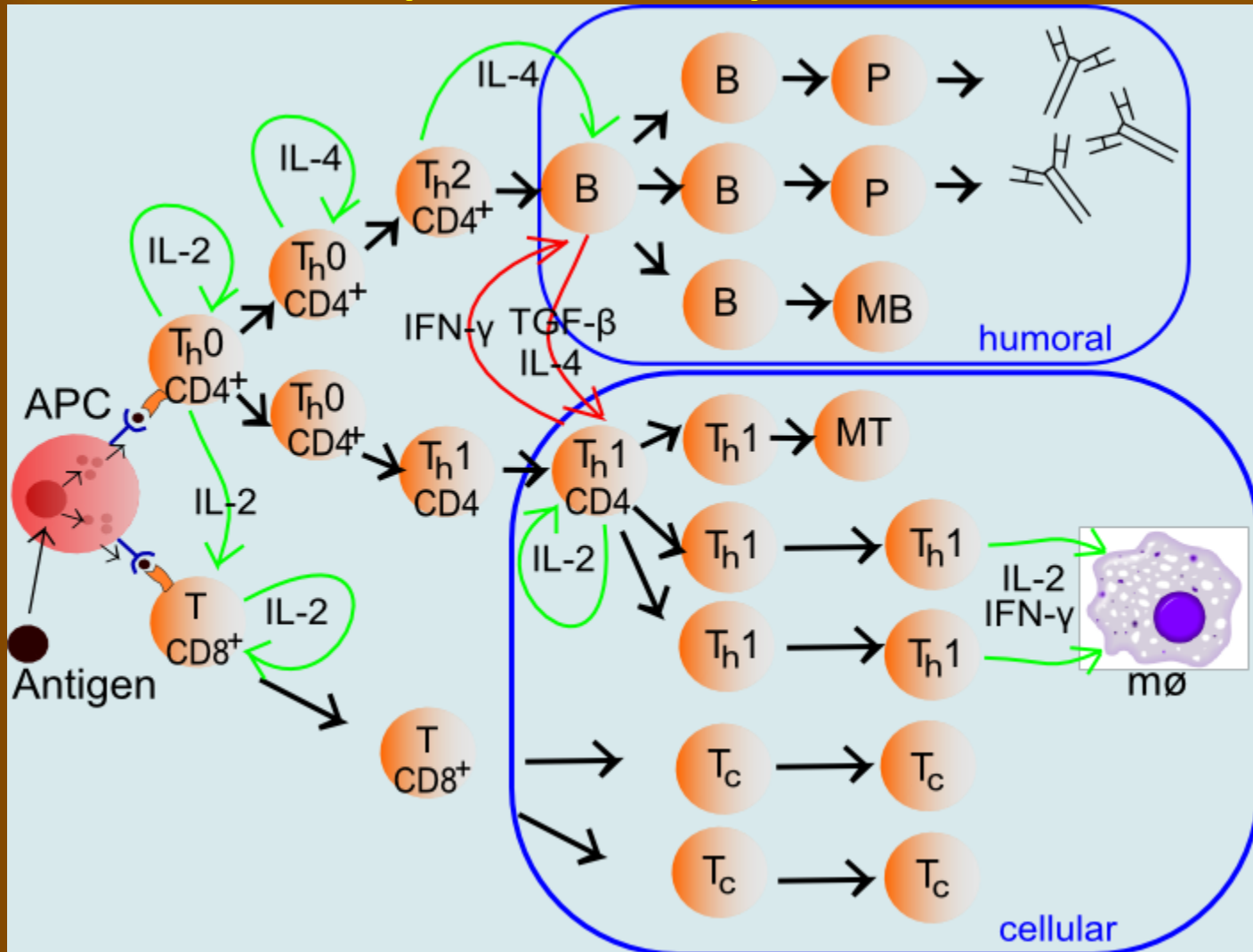


Processo Inflamatório/Inflamação

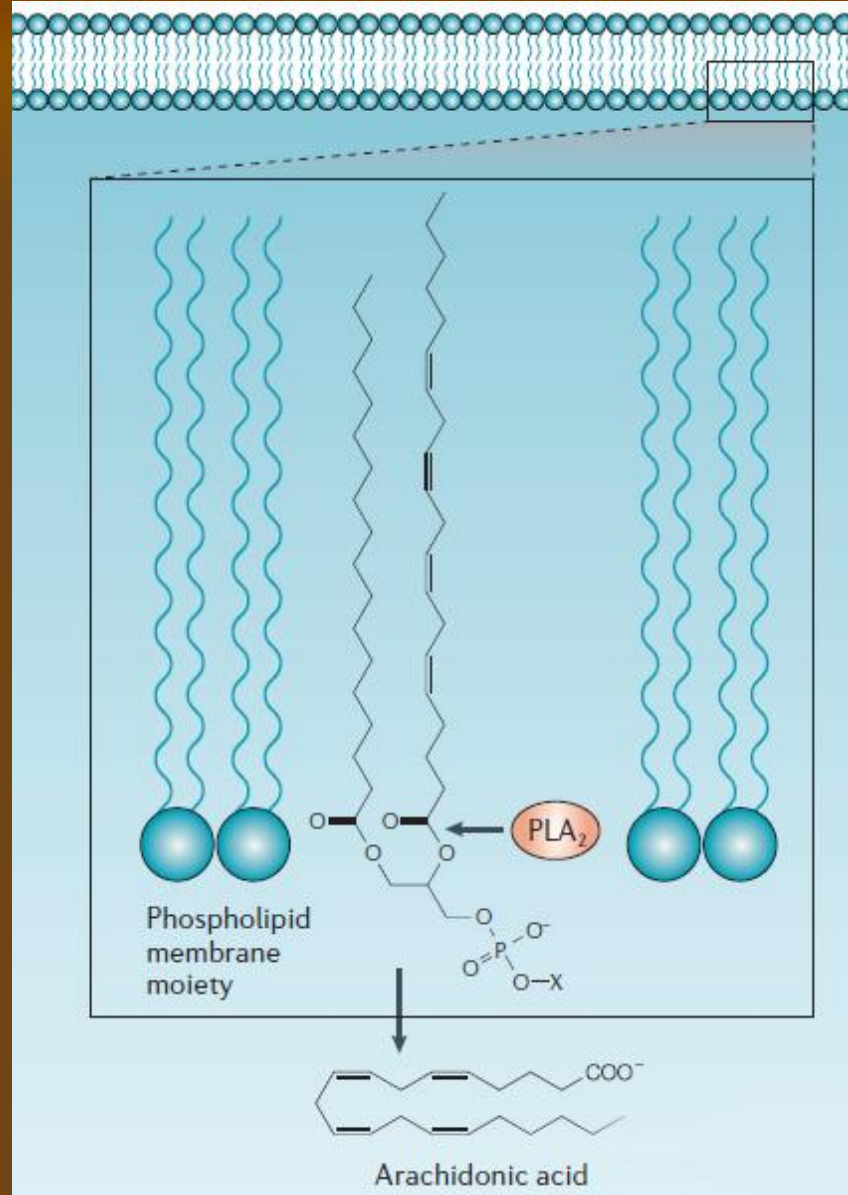
INFLAMAÇÃO – DOR, CALOR, RUBOR e EDEMA



Resposta Adaptativa



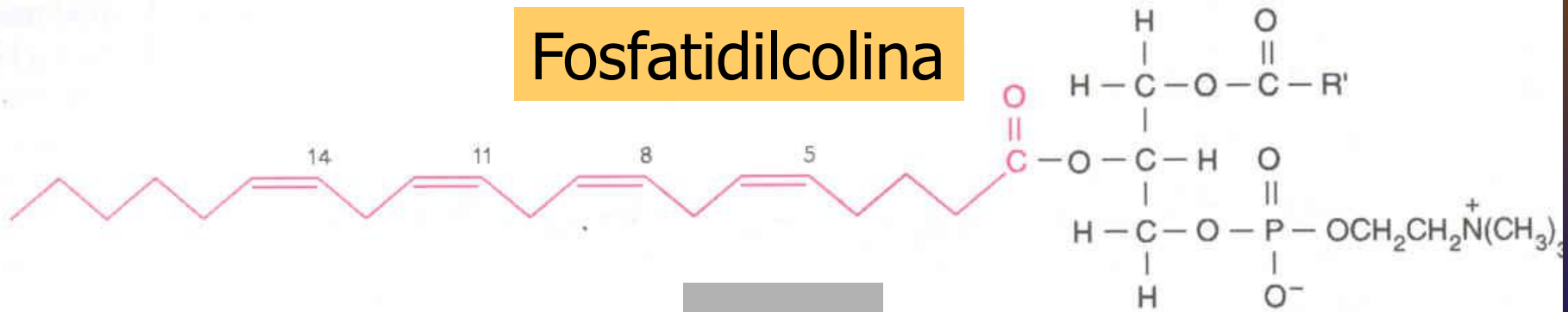
Liberação do Ácido Araquidônico do Fosfolipídio



Liberação do Ácido Araquidônico do Fosfolipídio

A fosfolipase A₂ libera o ácido araquidônico da fosfatidilcolina por hidrólise da ligação entre este ácido graxo e o C2 do glicerol.

Fosfatidilcolina



Cálcio



PLA₂

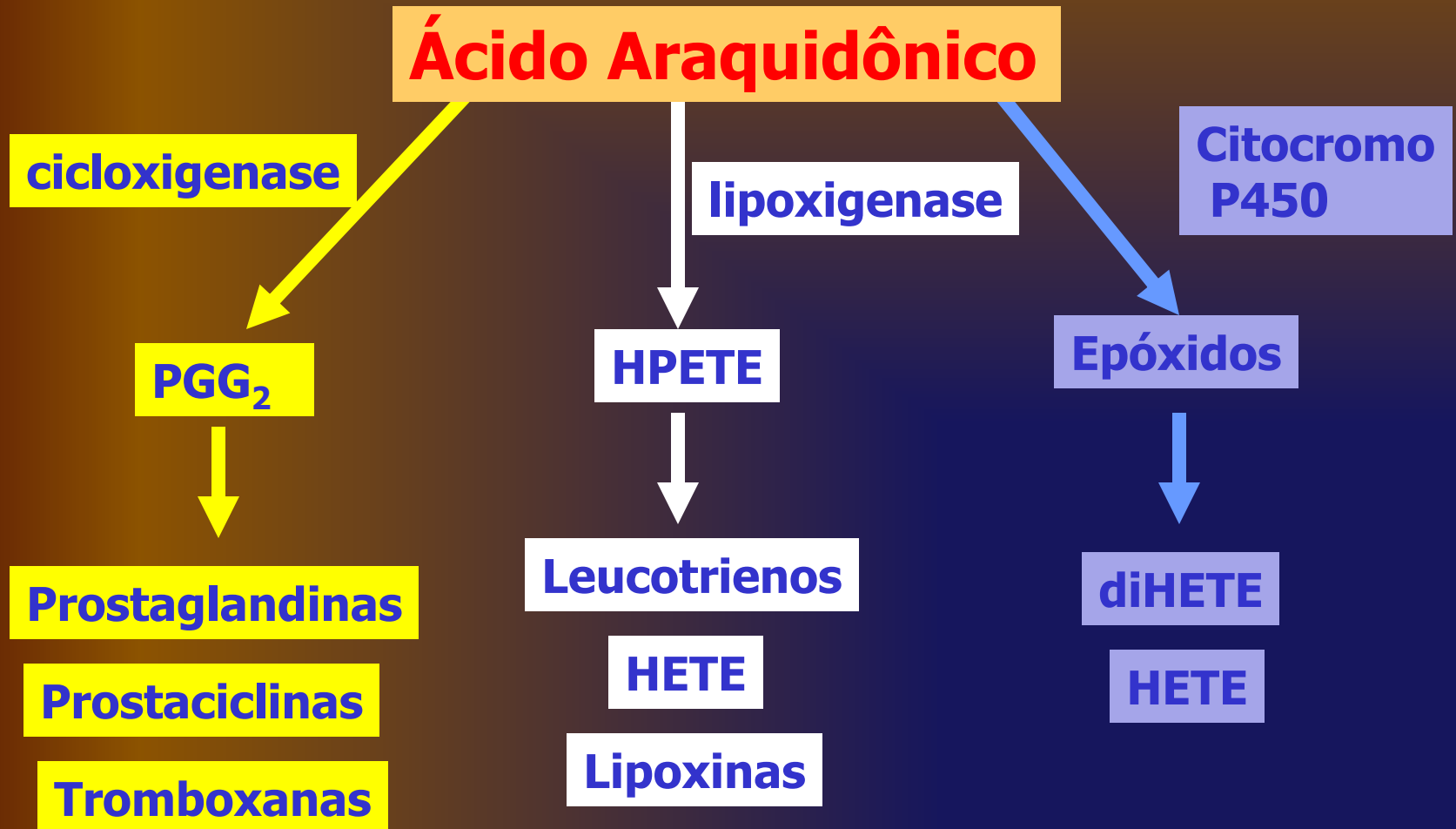


Mecrapina
Quinacrina

Ácido Araquidônico +
Lisofosfocolina

Destinos do Ácido Araquidônico

O ácido araquidônico pode seguir 3 rotas metabólicas, dependendo da célula onde foi produzido.



Síntese de Leucotrienos, HETEs e Lipoxinas

Distribuição das Isoformas da Lipoxigenase

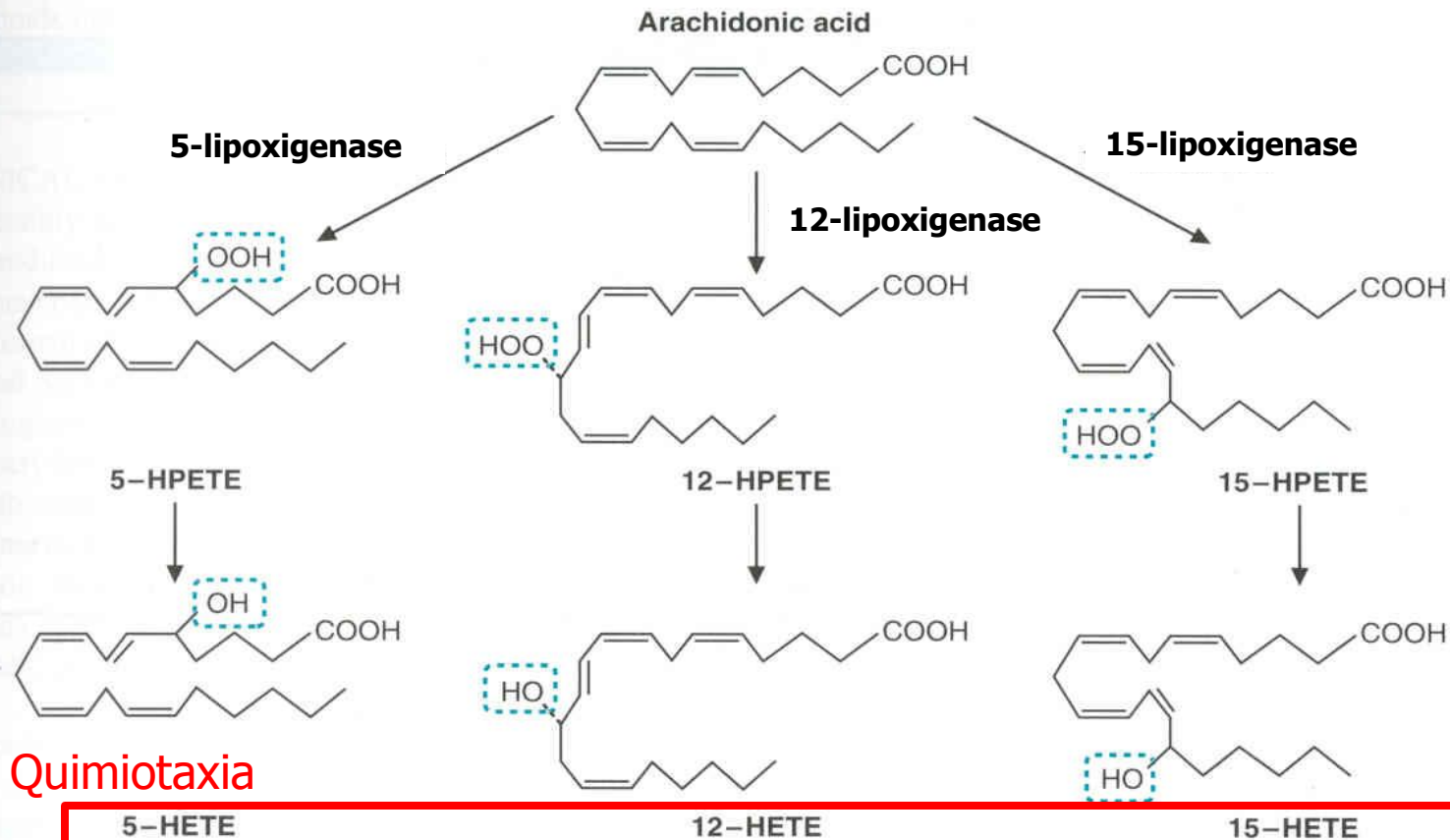
Formação de Leucotrienos

- **5-lipoxigenase:** basófilos, leucócitos polimorfonucleares, macrófagos, e qualquer órgão que responde à inflamação.
- **12-lipoxigenase:** plaqueta, pâncreas, musculatura lisa vascular, células glomerulares)
- **15-lipoxigenase:** reticulócitos, eosinófilos, linfócitos-T e células do epitélio traqueal

Síntese de Leucotrienos, HETEs e Lipoxinas

Formação de Leucotrienos

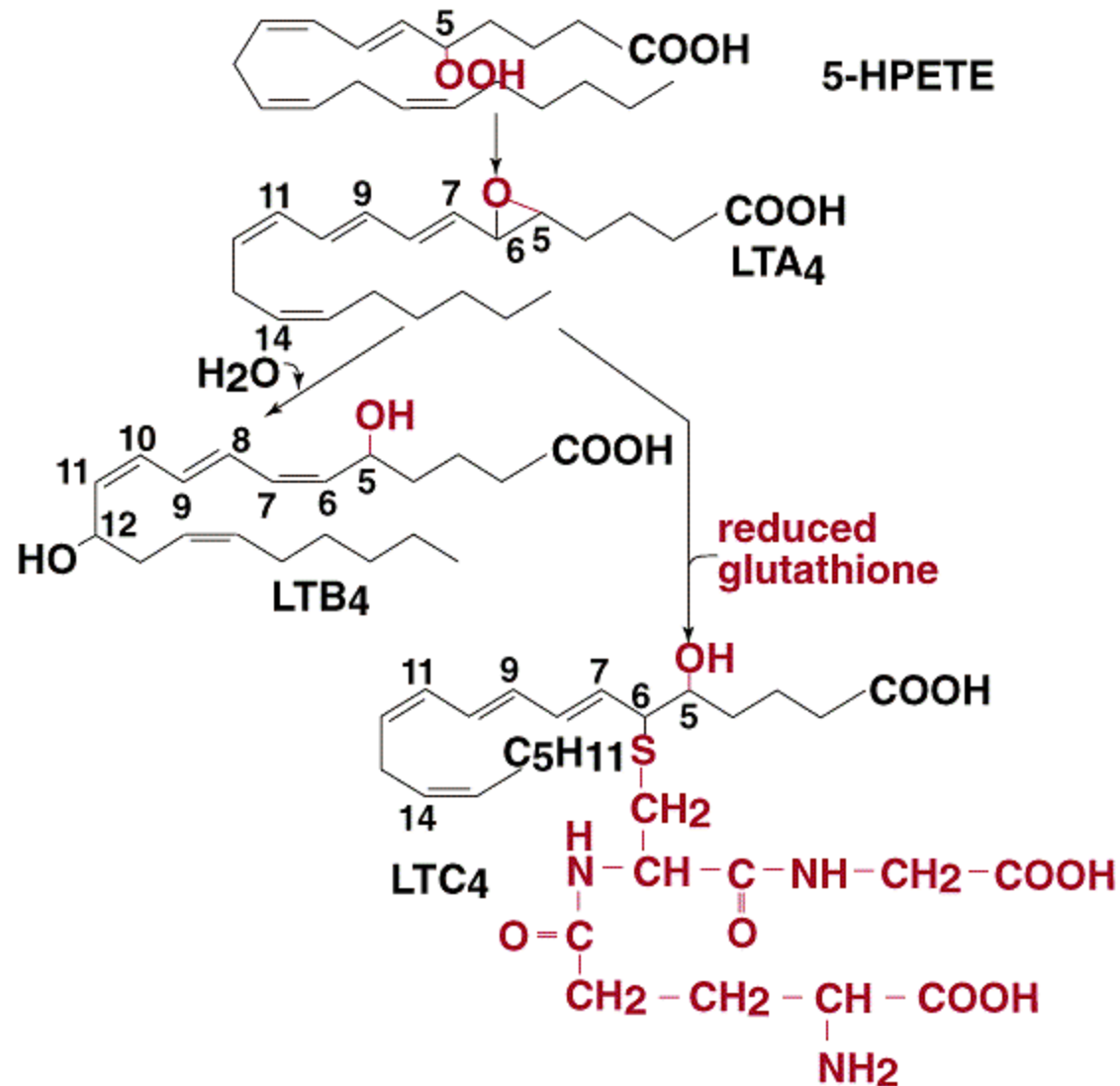
O ácido araquidônico irá formar os derivados acíclicos, os ácidos hidroperoxieicosatetraenoicos (**HPETEs**). Estes originarão os ácidos hidroxieicosatetraenoicos (**HETEs**), que medeiam quimiotaxia de eosinófilos e neutrófilos, a resposta alérgica, a inflamação e o crescimento celular.



Síntese de Leucotrienos, HETEs e Lipoxinas

Formação de Leucotrienos

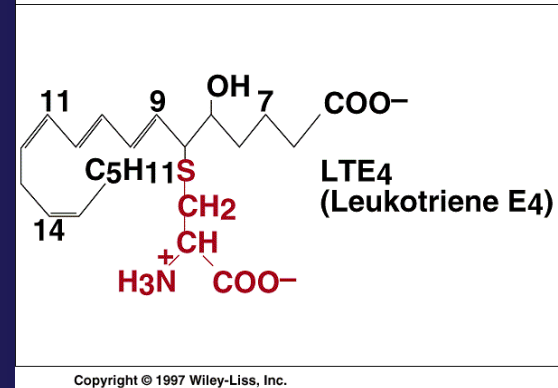
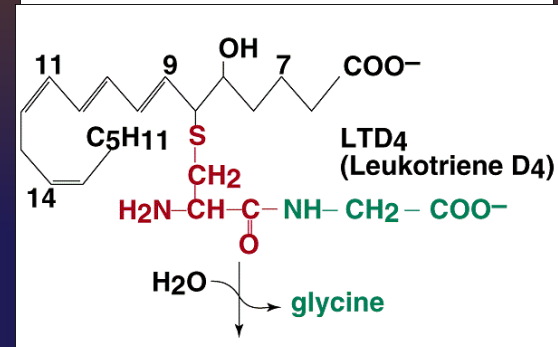
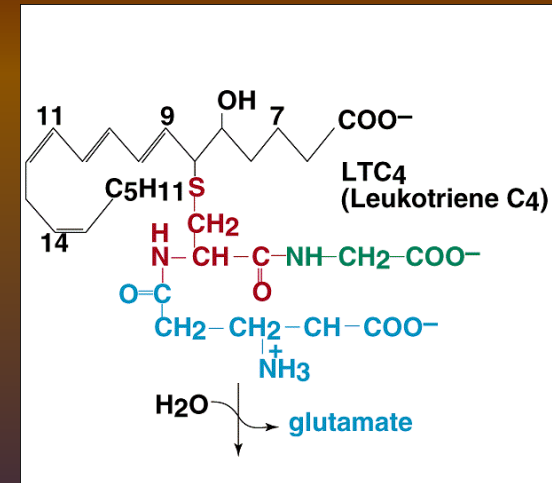
Ou, darão origem aos leucotrienos. A maior parte dos leucotrienos é produzida pela via 5-lipoxigenase (presente nos basófilos, leucócitos polimorfonucleares, macrófagos e mastócitos).



Síntese de Leucotrienos, HETEs e Lipoxinas

Formação de Leucotrienos

O leucotrieno LTC₄ dará origem aos leucotrienos LTD₄ e LTE₄



Síntese de Leucotrienos, HETEs e Lipoxinas

Formação de Lipoxinas

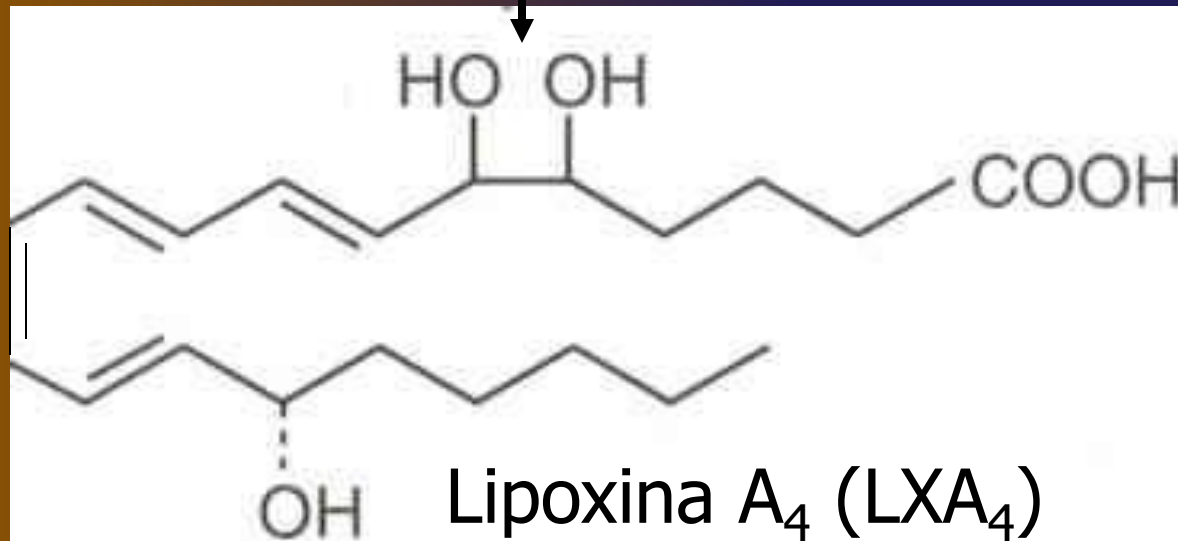
As lipoxinas estimulam a produção de superóxido pelos leucócitos, causam quimiotaxia, produzem espasmo na microvasculatura e ativam a PKC

Ácido Araquidônico

↓ 15-lipoxigenase

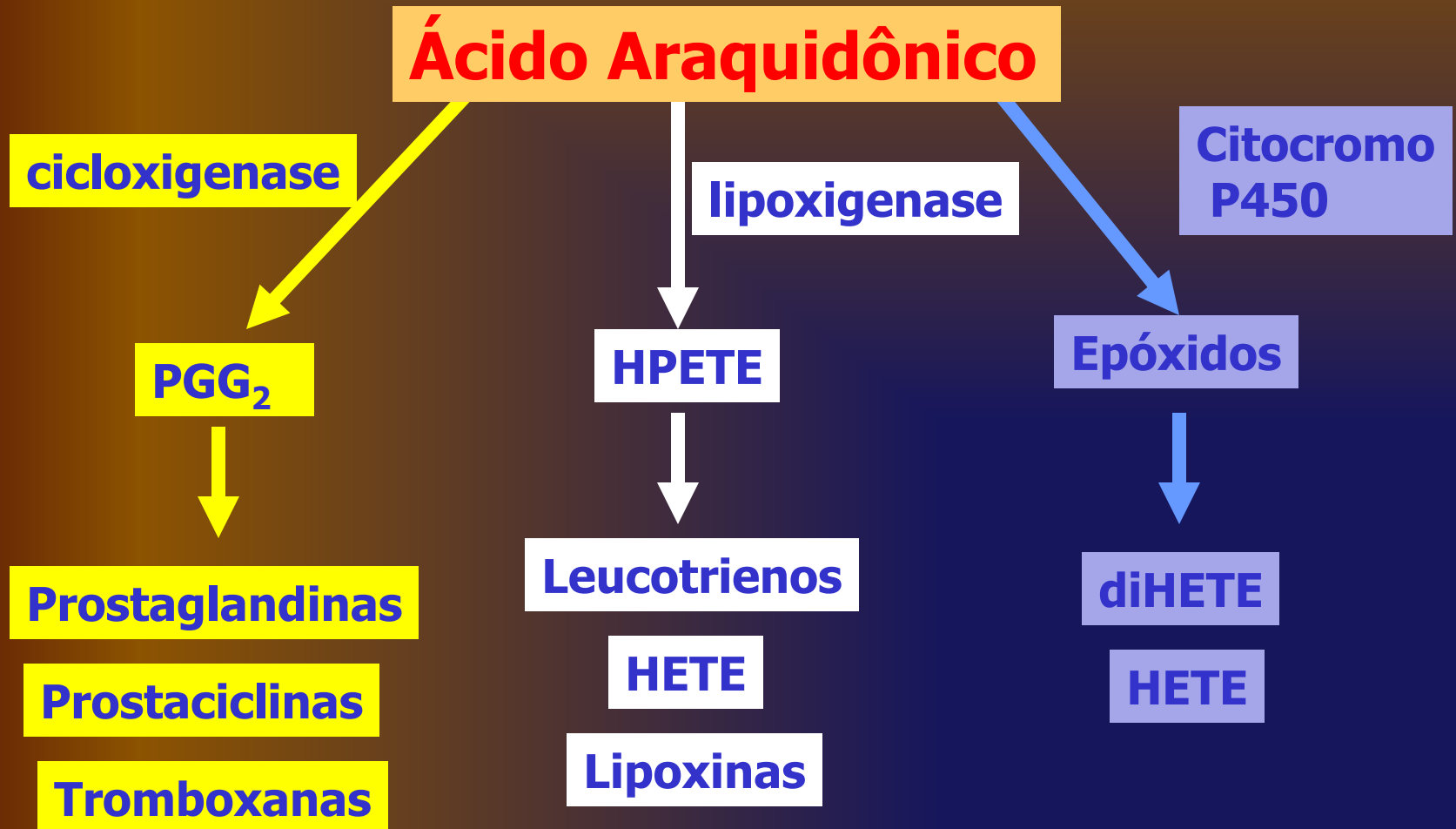
↓ 5-lipoxigenase

↓ Reduções



Destinos do Ácido Araquidônico

O ácido araquidônico pode seguir 3 rotas metabólicas, dependendo da célula onde foi produzido.



Síntese de Prostaglandinas, Prostaciclina e Tromboxanas

Isoformas de Ciclooxigenase

Enzimas altamente conservadas e codificadas por dois genes independentes

COX-1 ou PGHS-1:

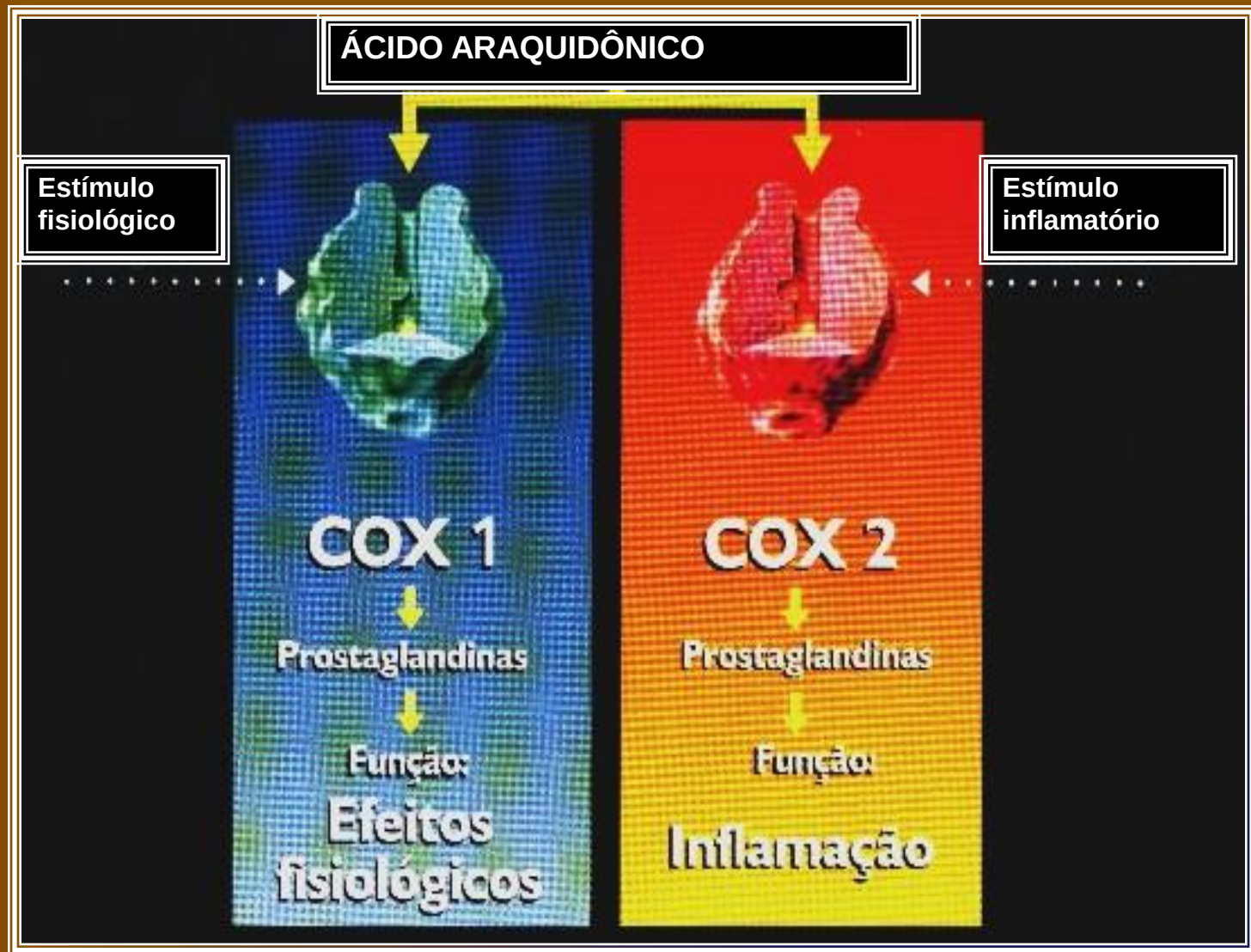
- Forma constitutiva, MAS, TAMBÉM PODE SER INDUZIDA EM CONDIÇÕES ESPECIAIS;
- Sofre inibição alostérica, portanto, requer altas concentrações de AA para iniciar a síntese (muito mais do que a COX-2)

COX-2 ou PGHS-2:

- Forma induzida, gerada em resposta à inflamação, MAS, TAMBÉM EXISTE DE FORMA CONSTITUTIVA EM ALGUNS TECIDOS;
- Requer 10x menos concentração de peróxido para sua ativação;
- Inibida por corticóides.

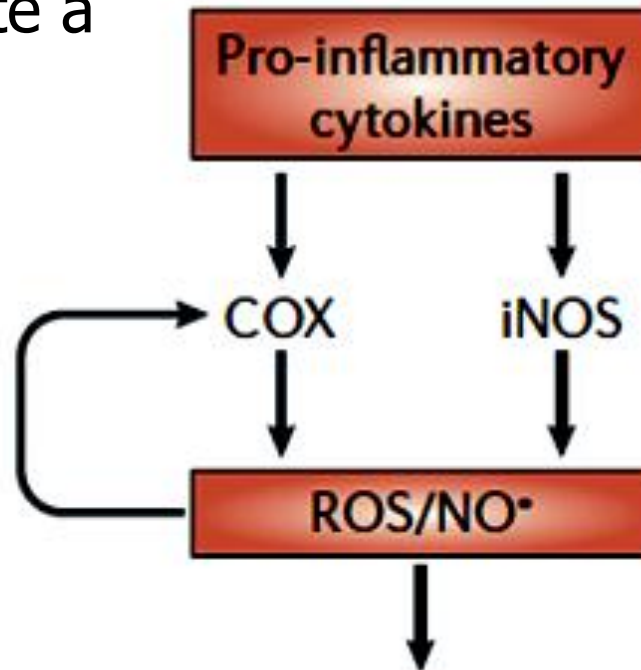
Síntese de Prostaglandinas, Prostaciclina e Tromboxanas

As Isoformas de COX



Indução da COX por Estímulos Inflamatórios

Classicamente a
COX-2



Non-steroidal anti-inflammatory drugs
for cancer prevention: promise, perils
and pharmacogenetics

Cornelia M. Ulrich, Jeannette Bigler and John D. Potter

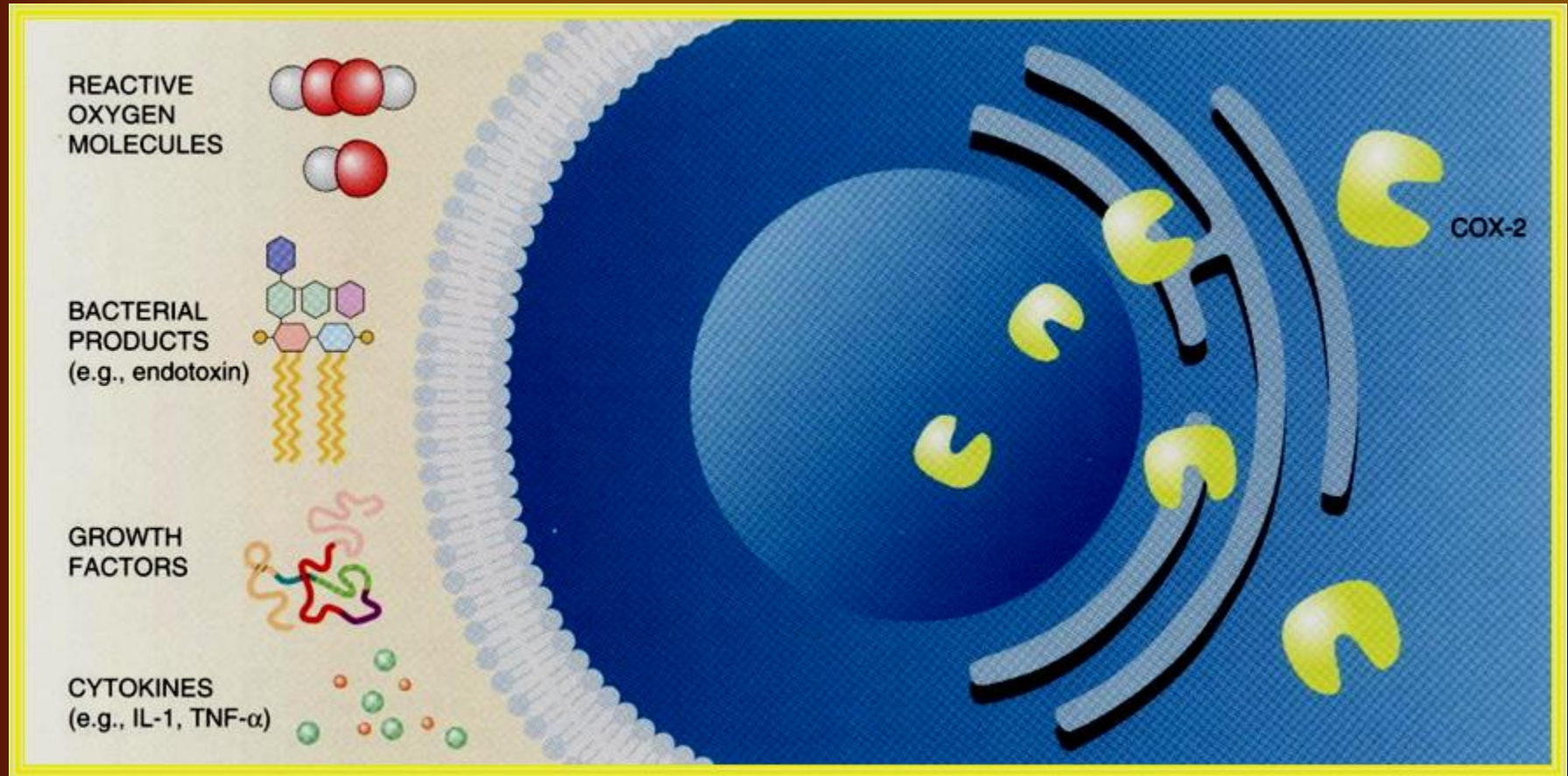
NATURE REVIEWS | **CANCER**

VOLUME 6 | FEBRUARY 2006 |

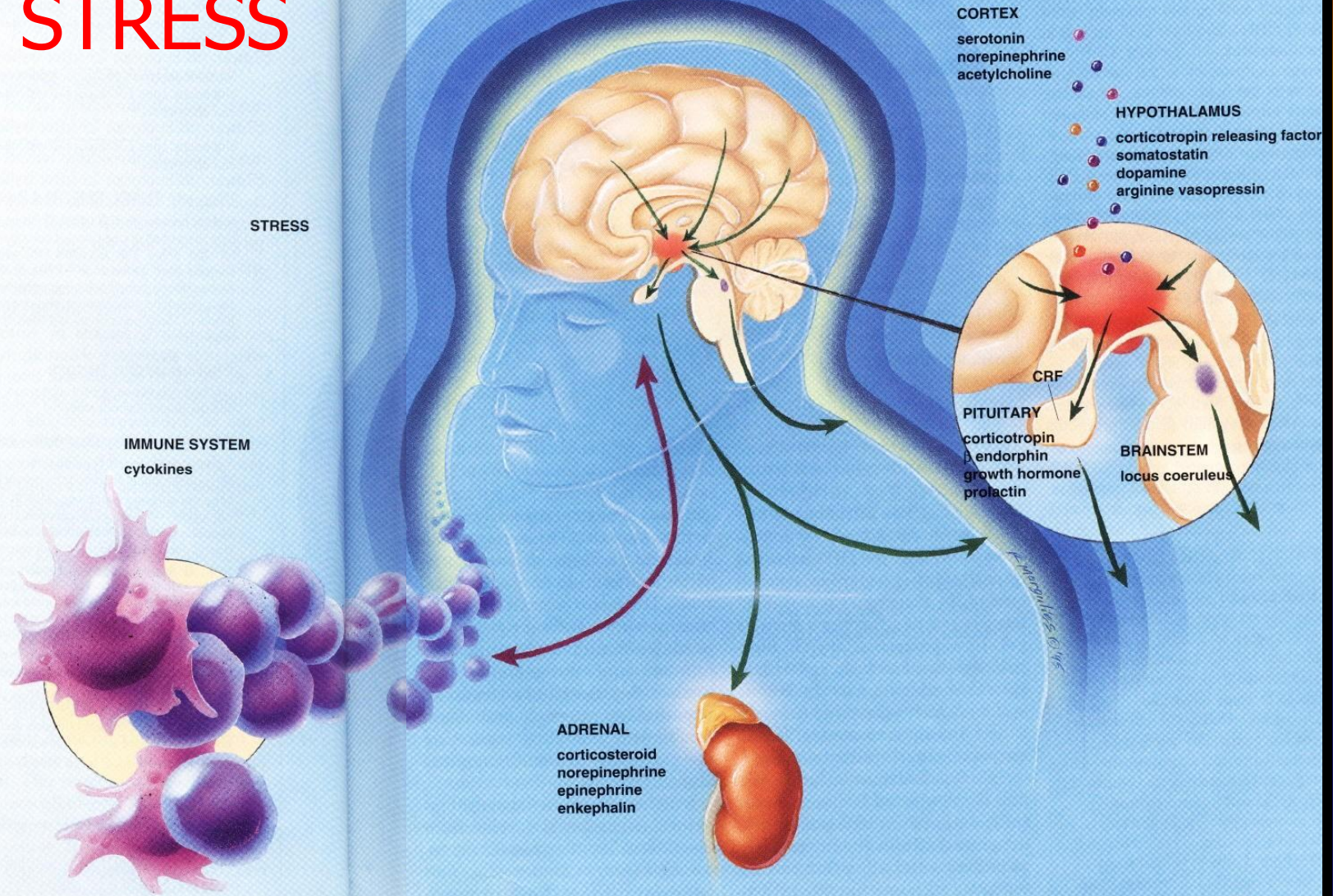
Processes that foster carcinogenesis and progression

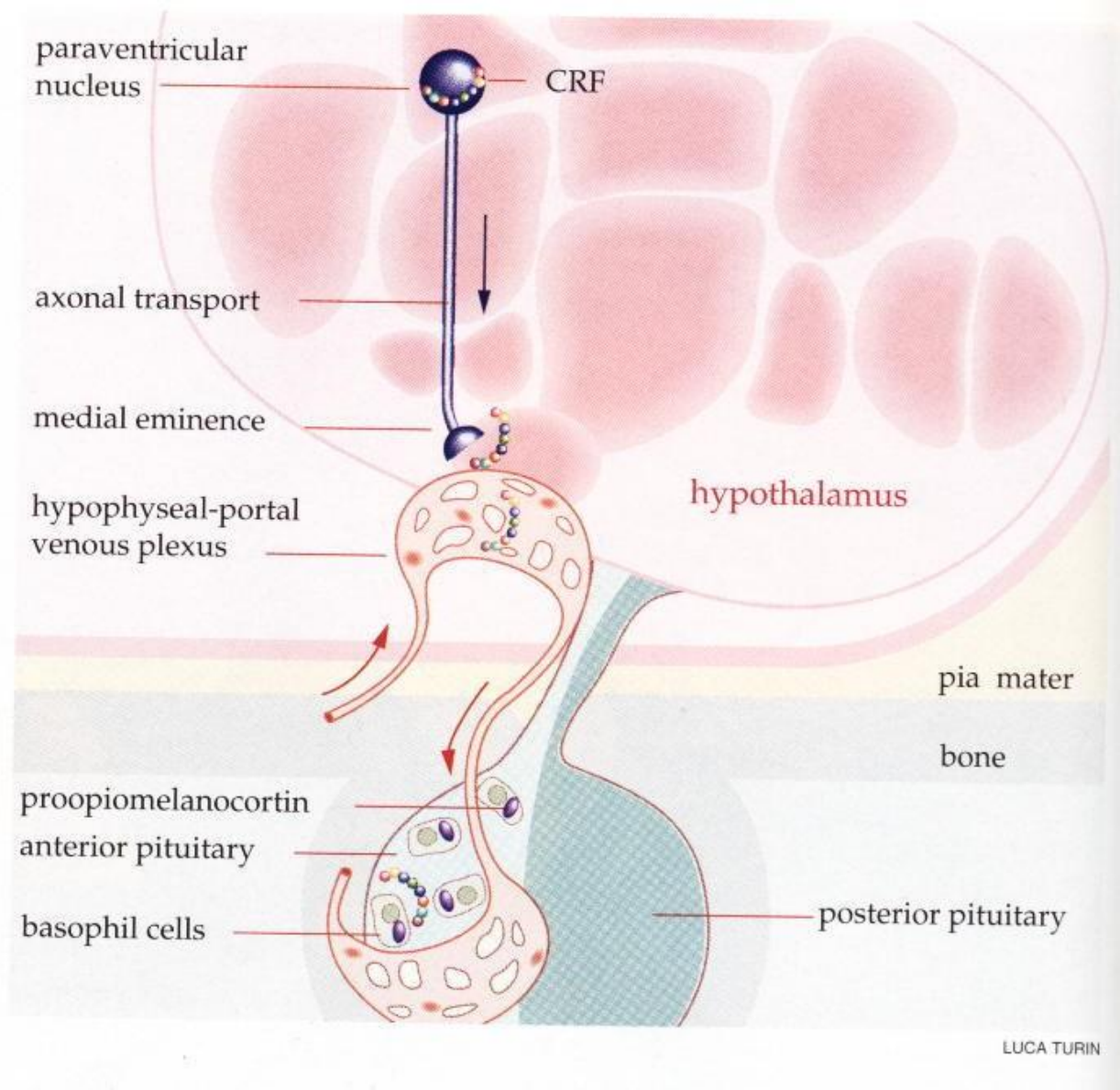
- Cell damage → proliferation
- DNA damage → repair, sometimes error prone
- Failure of DNA repair → mutations and genome instability
- Angiogenesis

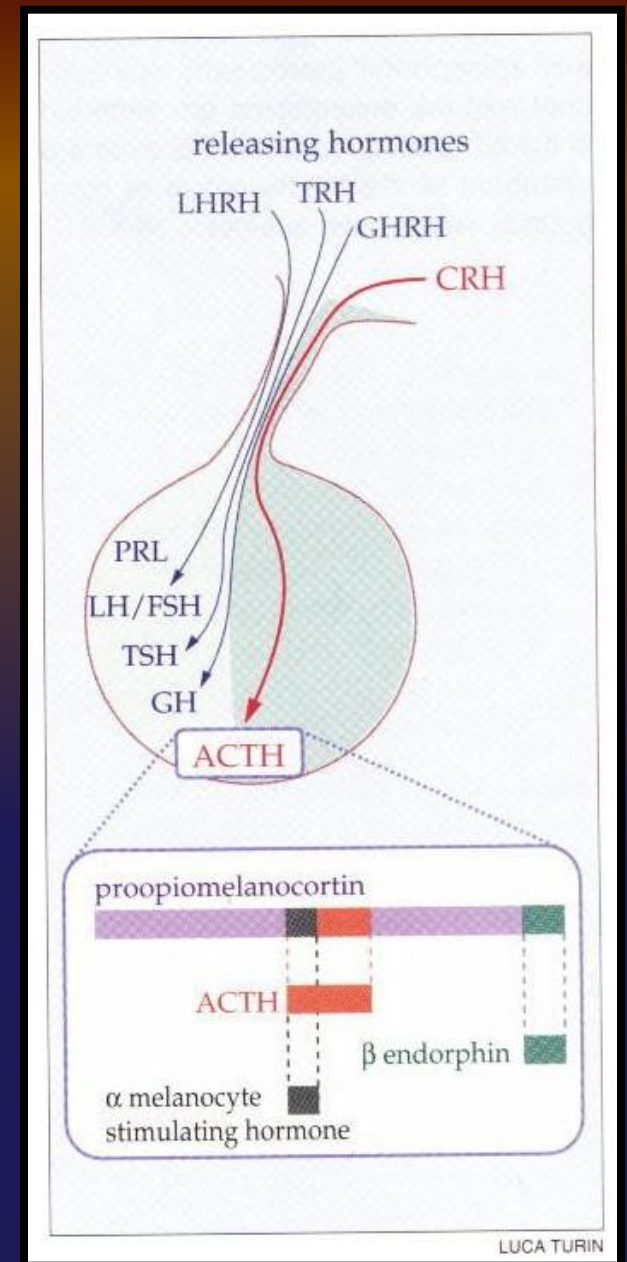
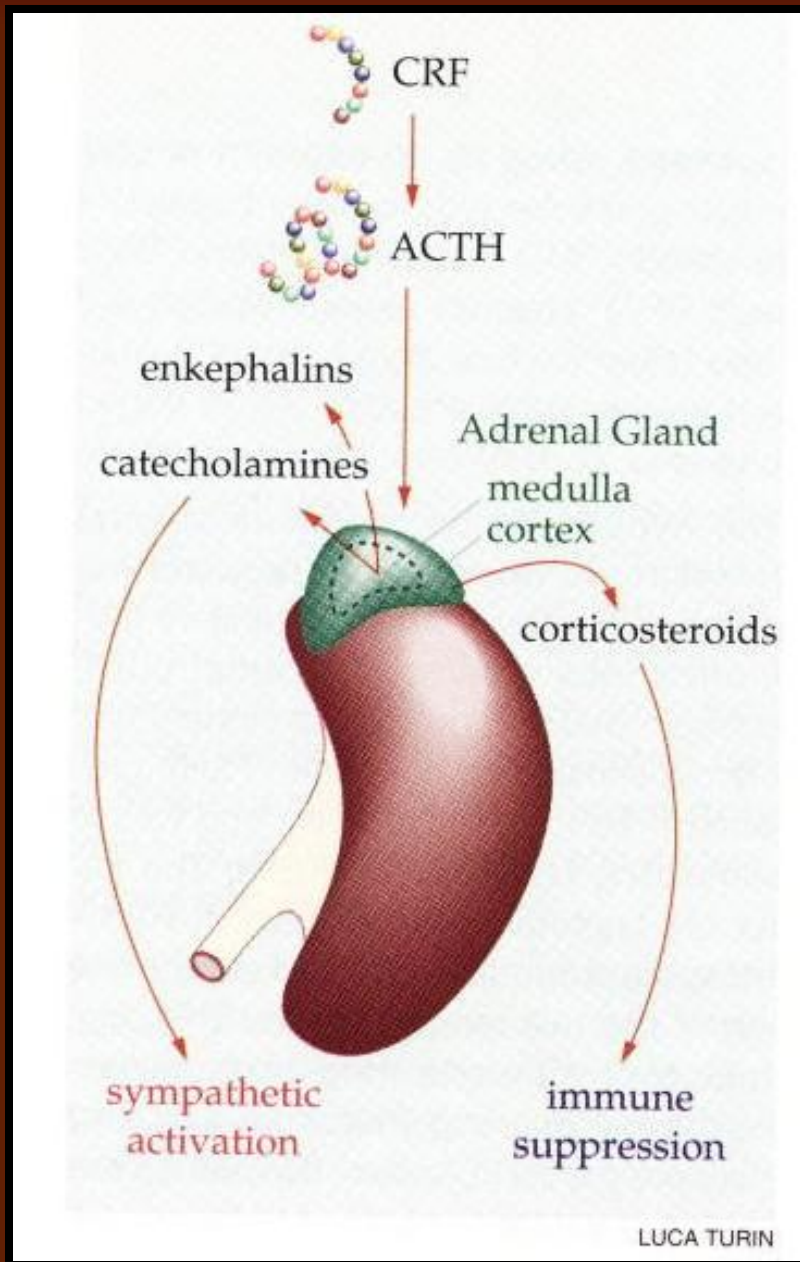
Indução da COX por Estímulos Inflamatórios



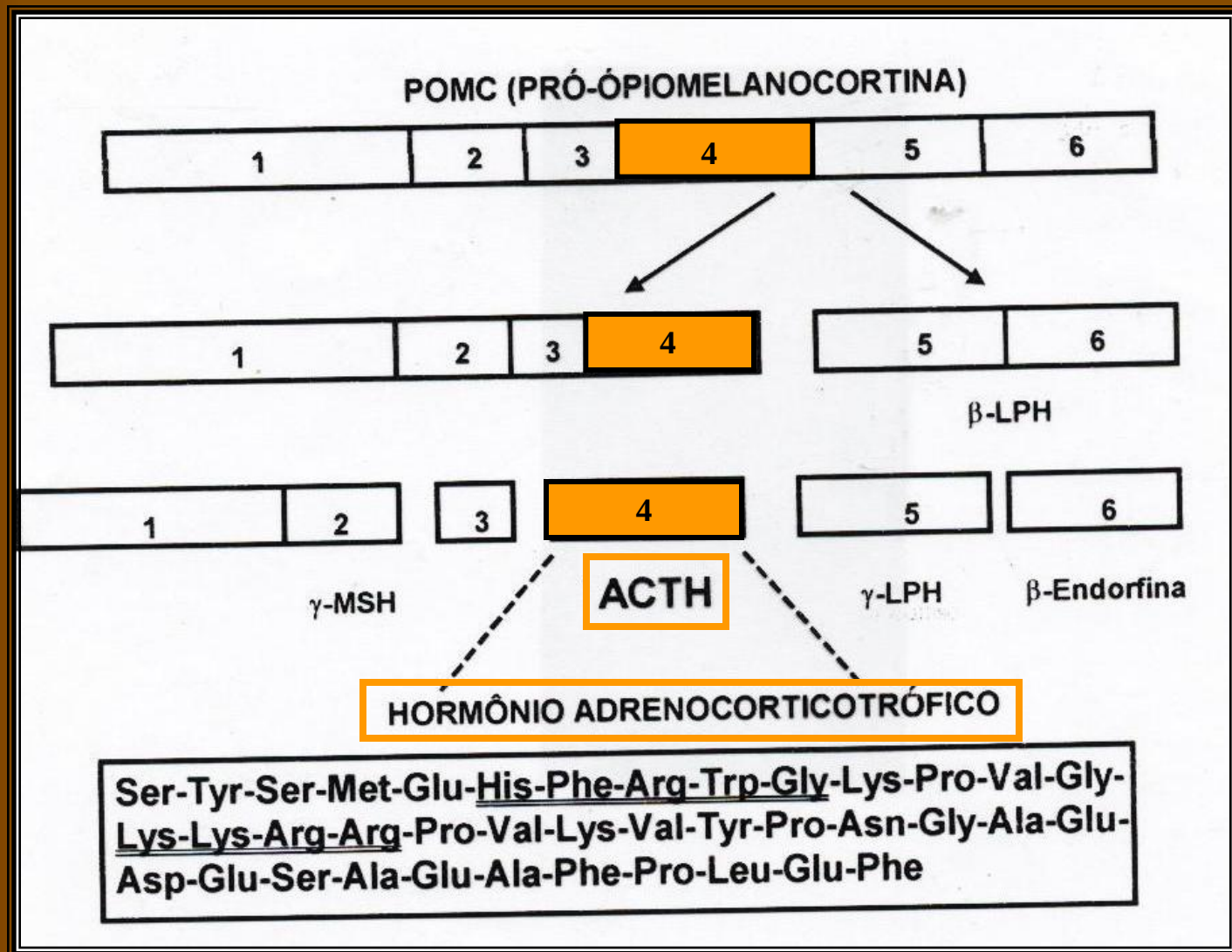
STRESS

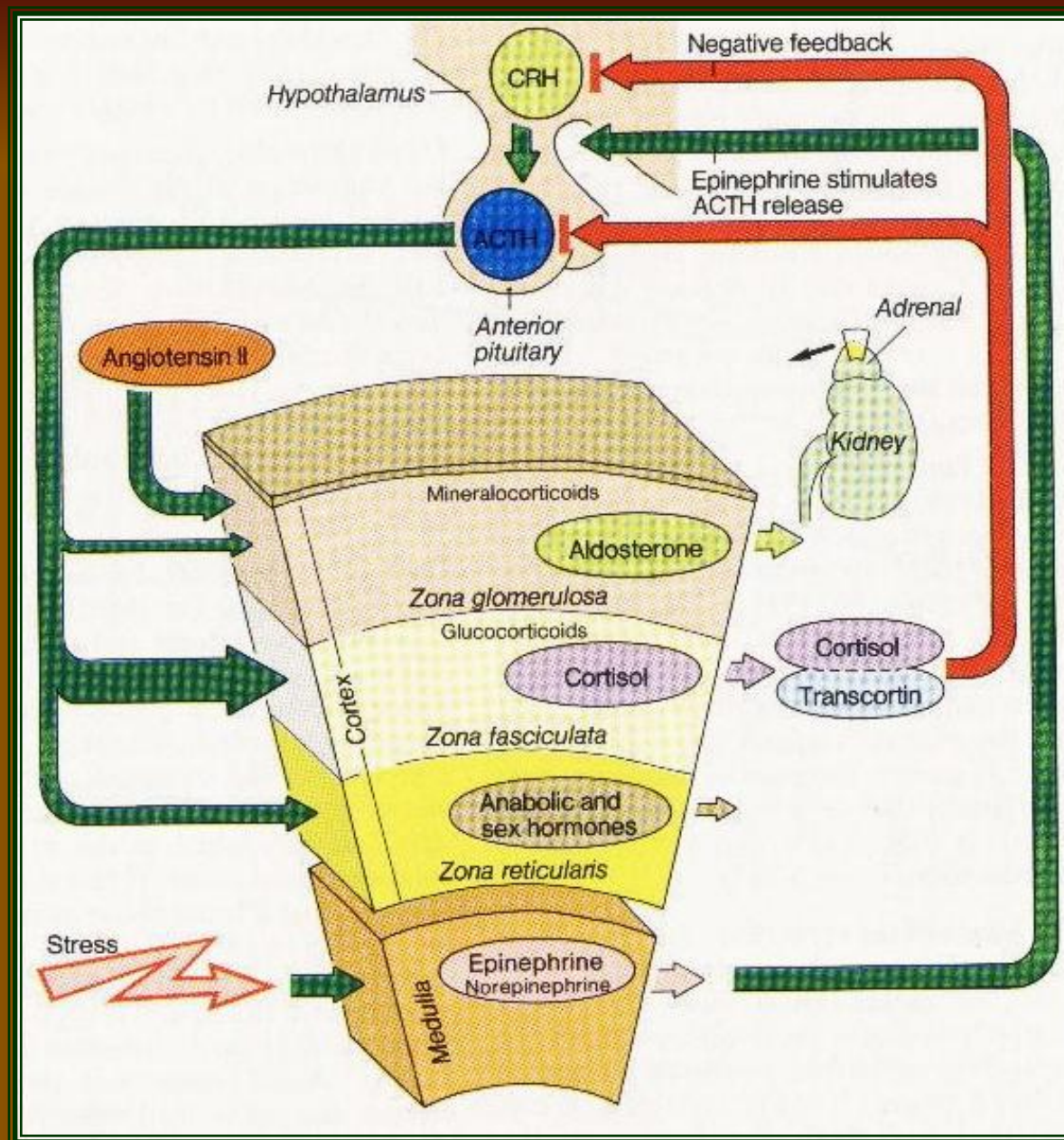




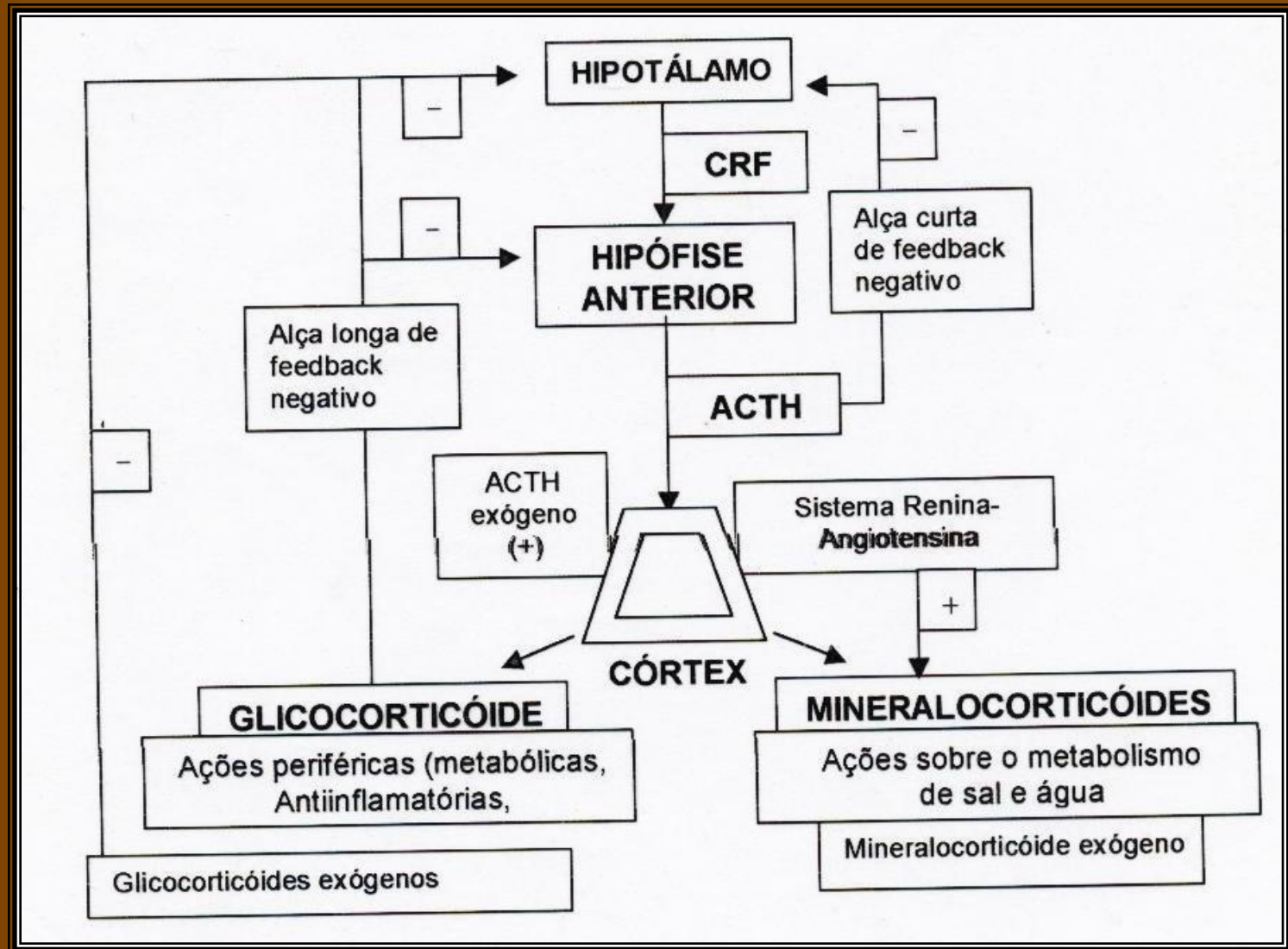


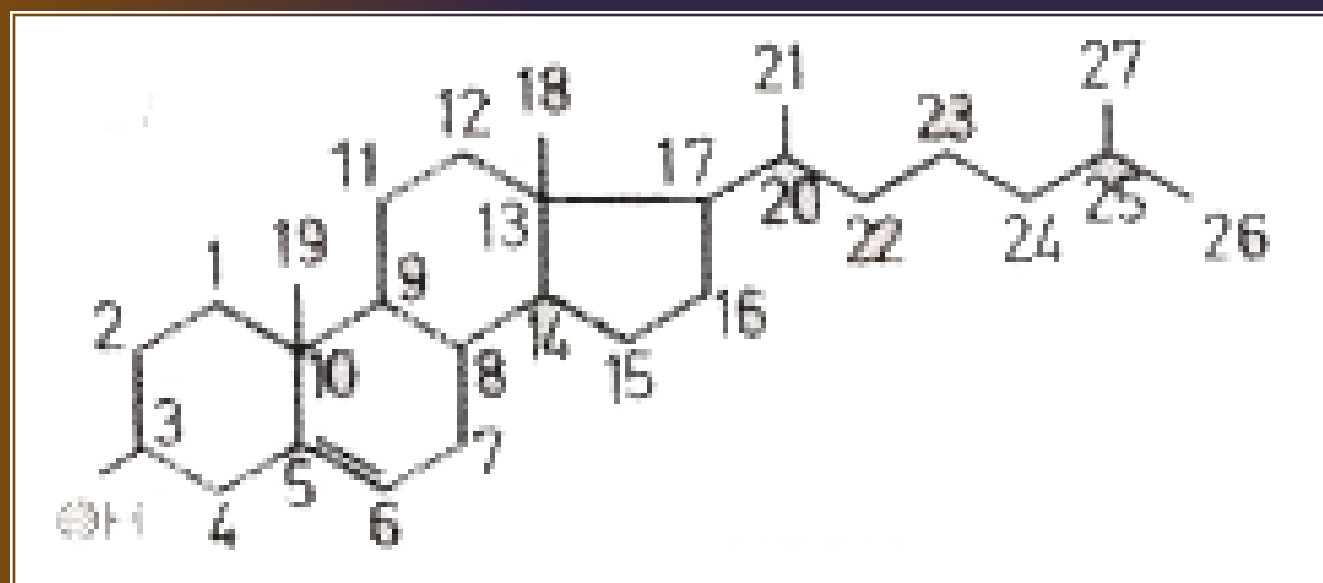
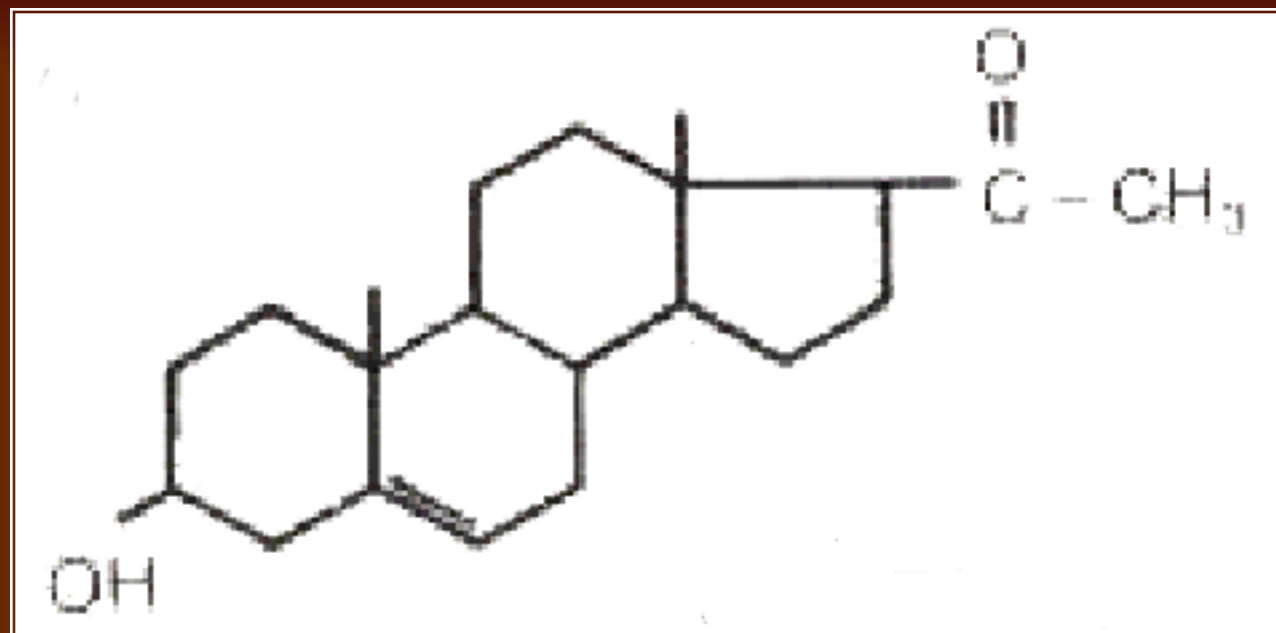
Origem

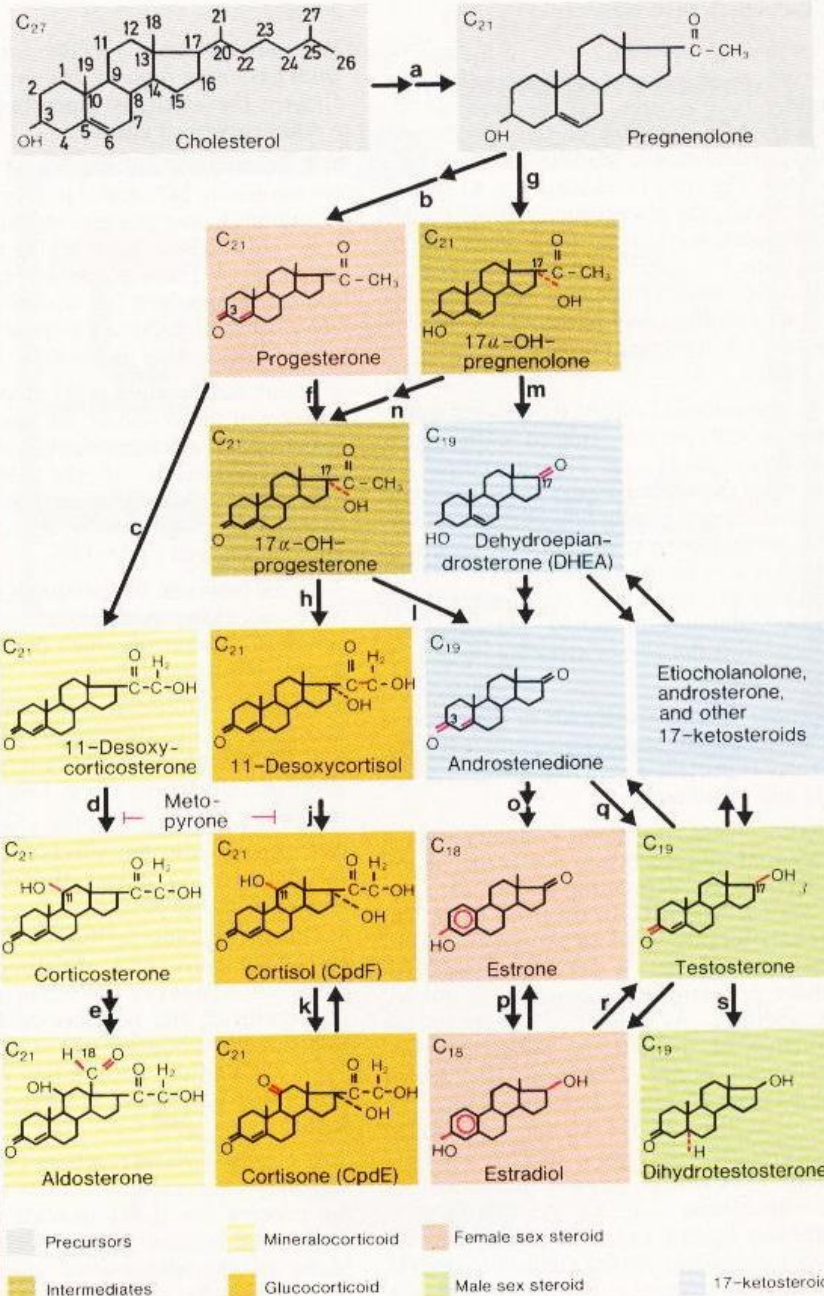




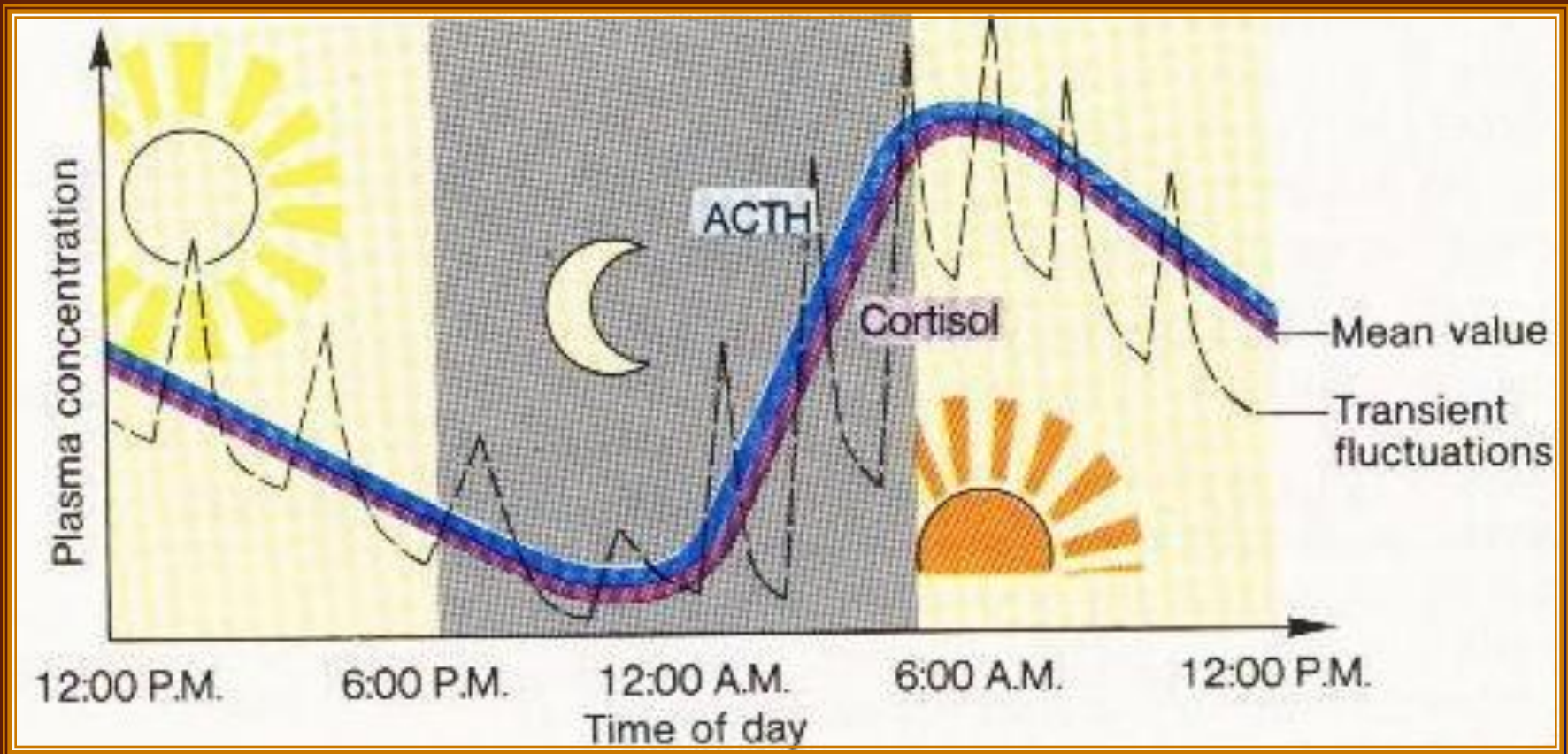
Liberação







ACTH
ANGIOTENSINA



CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA

CORTISOL

ALDOSTERONA

8 da manhã

16 μg /100 mL

0.01 μg /100 mL

4 da tarde

4 μg /100 mL

0.01 μg /100 mL

ESTEROIDES	TAXA DE SECREÇÃO DIÁRIA
CORTISOL (HIDROCORTISONA)	8 - 25 MG (14 MG)
CORTICOSTERONA	2 - 4 MG
ALDOSTERONA	50 - 200 μ G (100 μ G)
PROGESTERONA	0.4 - 0.8 MG
TESTOSTERONA	TRAÇOS
ESTRADIOL	TRAÇOS

ECS

Steroid hormone (H)

Cell

Cytoplasmic receptor (R)

H-R complex

ATP

Amino acids (AA)

AA-tRNA

Translation

Ribosome

Induced protein

Cell response

tRNA

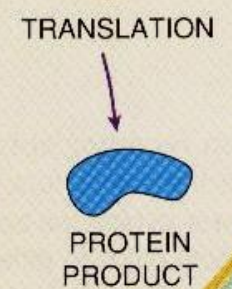
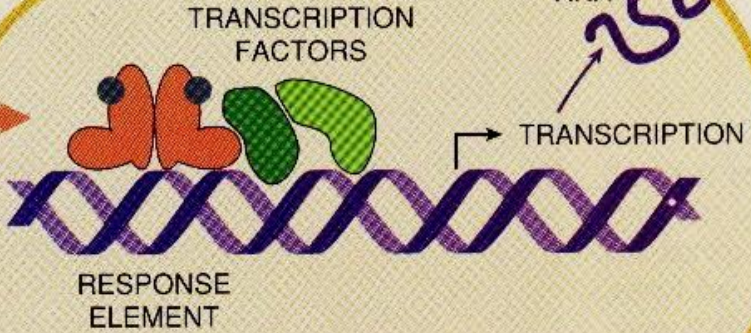
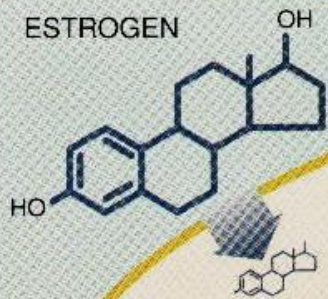
rRNA

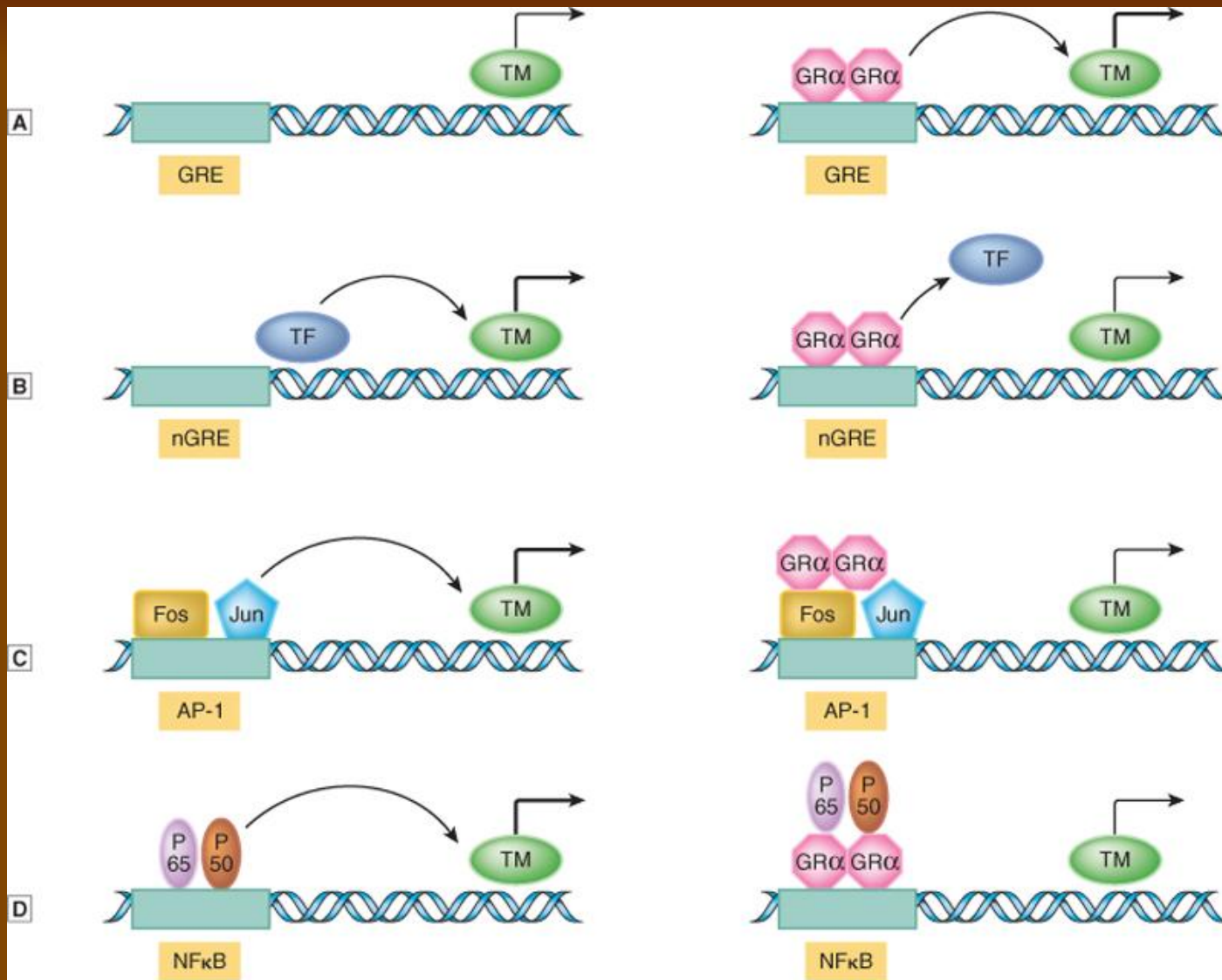
DNA

mRNA

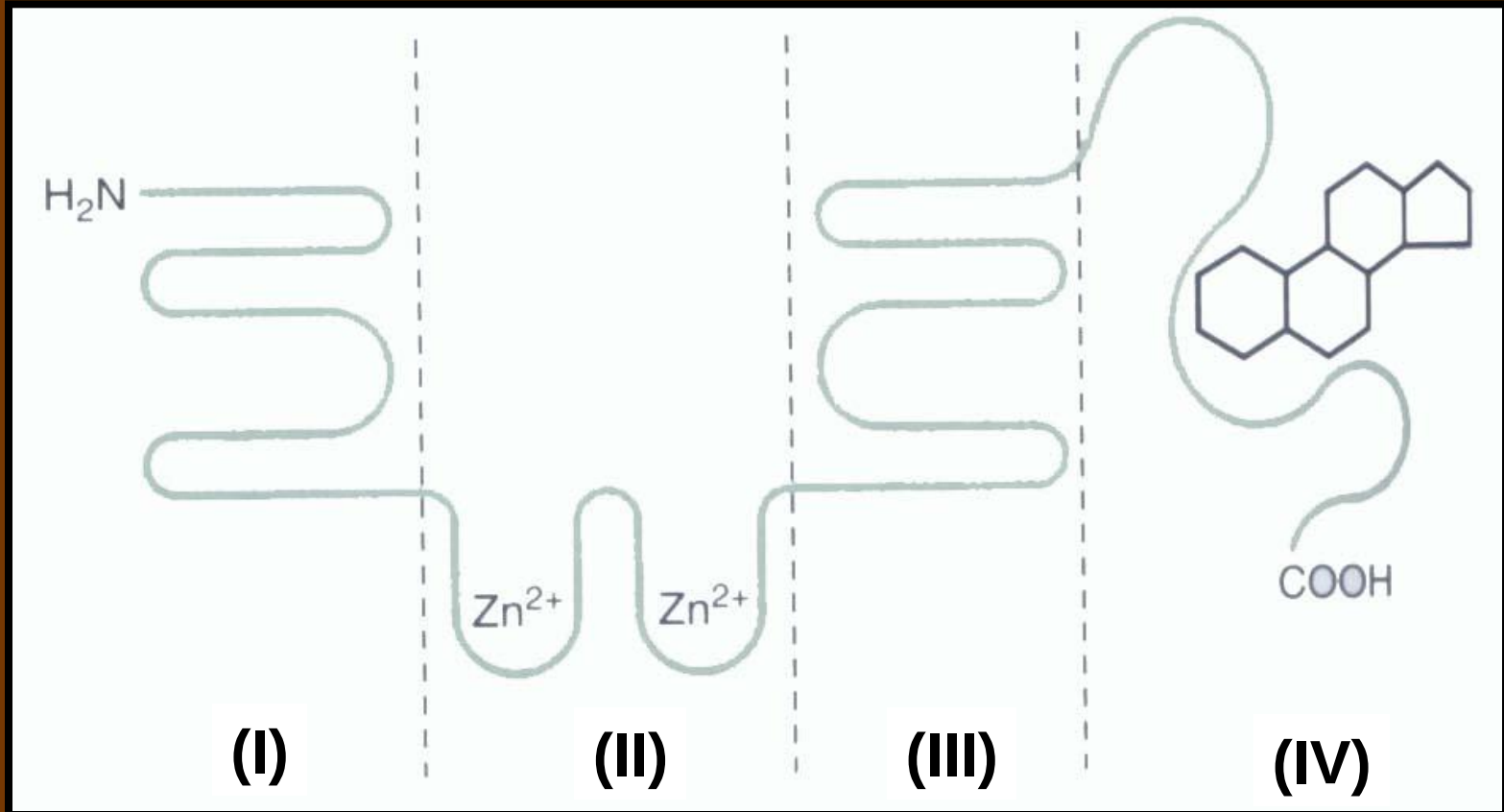
Nucleus

Transcription

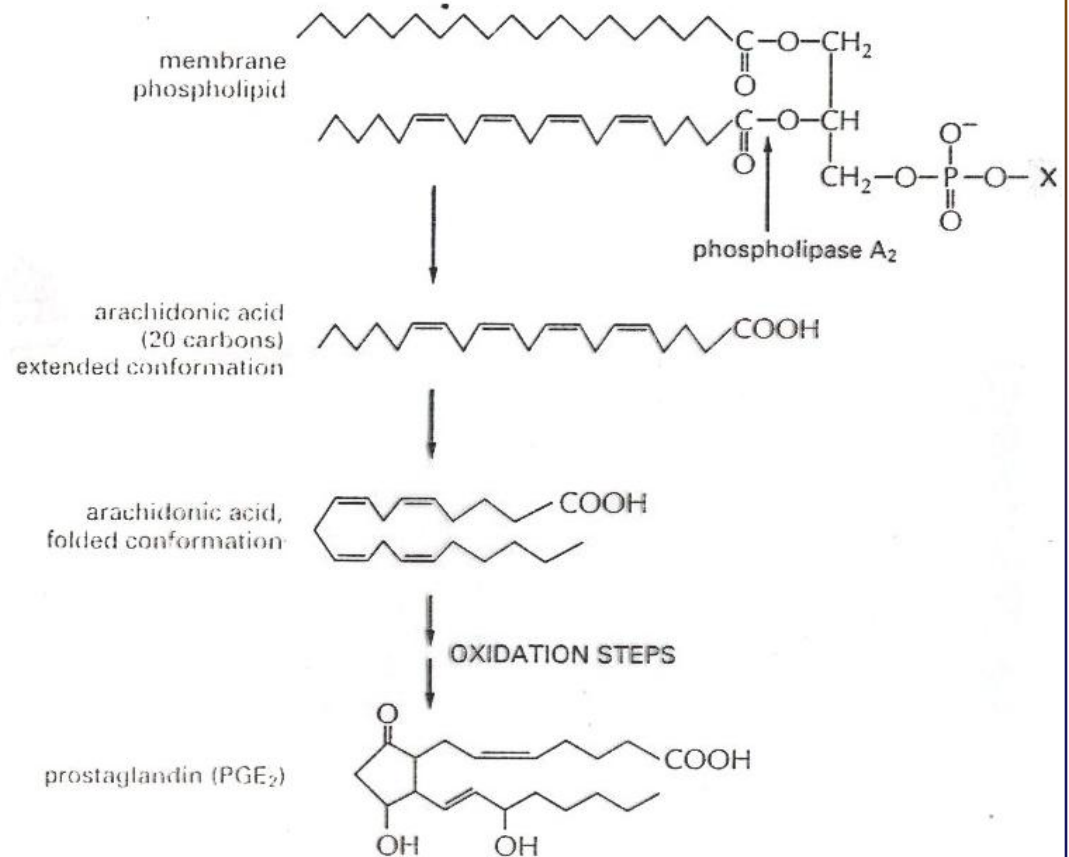
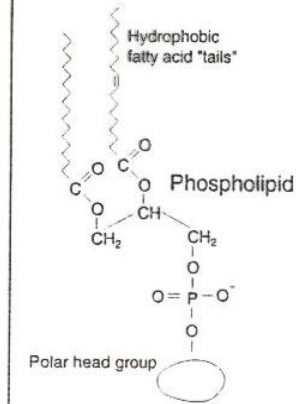
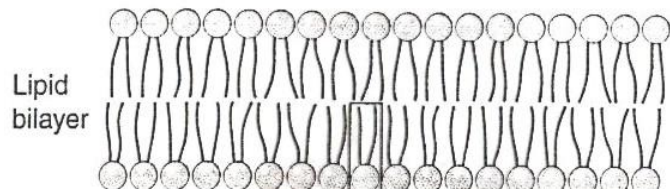
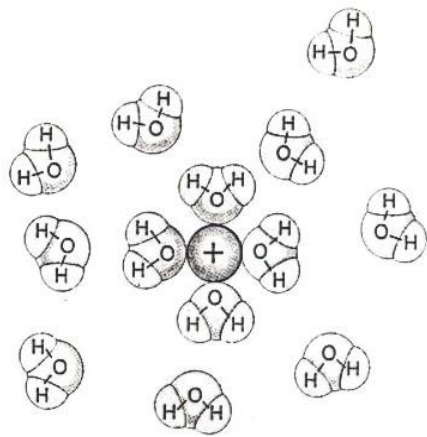


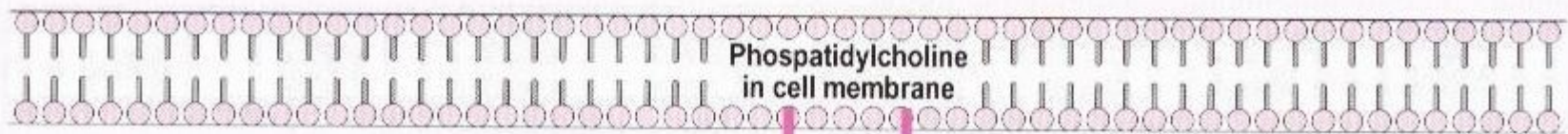


DOMÍNIOS DO RECEPTOR DE GLICOCORTICÓIDE



- (I) = Domínio regulador: ativa a transcrição gene-específica e pode ligar-se a outros fatores protéicos;
- (II) = Domínio de ligação do DNA: determina quais os genes serão influenciados pelo receptor (contém 2 "dedos de Zinco", que se enroscam ao redor da hélice do DNA), controla a ativação transcrricional e está envolvido na formação de dímeros;
- (III) = Domínio da dobradiça: envolvido na localização nuclear, transcrição e formação de dímeros;
- (IV) = Domínio de ligação de esteróides: liga-se a esteróides e está envolvido na localização nuclear e formação de dímeros





LIPOCORTINA

Phospholipase A₂

Arachidonic acid

Lysoglycerol
platelet-activating
factor

Acetyl transferase

Platelet-activating
factor

Cyclooxygenase

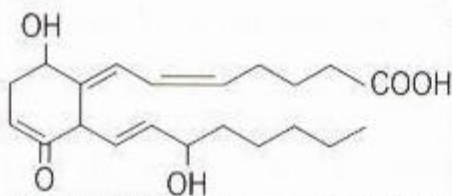
Lipoxygenase

Prostaglandins

Leukotrienes

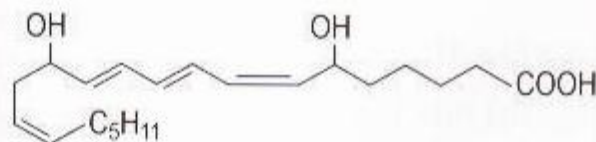
Example of prostaglandin

PGE₂



Example of leukotriene

LTB₄



EFEITOS ANTIINFLAMATÓRIOS E IMUNOSSUPRESSORES

Inibem as manifestações tanto iniciais quanto tardias da inflamação - não apenas a vermelhidão, o calor, a dor e o edema iniciais, mas também os estágios posteriores de cicatrização e reparo de feridas e reações proliferativas observadas na inflamação crônica.

Afetam todos os tipos de reações inflamatórias, sejam elas causadas por patógenos invasores, por estímulos químicos ou físicos ou por respostas imunes inadequadamente desencadeadas, como aquelas observadas na hipersensibilidade ou na doença auto-imune.

AÇÕES SOBRE AS CÉLULAS INFLAMATÓRIAS

Diminuição da saída de neutrófilos dos vasos sangüíneos e redução da atividade dos neutrófilos e dos macrófagos, devido a transcrição diminuída dos genes dos fatores de adesão celular e das citocinas relevantes.

Diminuição da ação das células T auxiliares e proliferação clonal reduzida de células T, principalmente através da transcrição diminuída dos genes da IL-2 e de seu receptor.

Diminuição da função dos fibroblastos e, portanto, menor produção de colágeno e de glicosaminoglicanos; a contribuição desses eventos para a inflamação crônica é reduzida, assim como a cicatrização e o reparo.

Redução da função dos osteoblastos e aumento da atividade dos osteoclastos e, portanto, tendência ao desenvolvimento de osteoporose.

AÇÕES SOBRE OS MEDIADORES DAS RESPOSTAS INFLAMATÓRIAS E IMUNES

Produção diminuída de prostanóides, devido à expressão reduzida da ciclooxigenase-2;

Redução na produção de citocinas : IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF e fatores de adesão celular, e fator de estimulação de colônias de granulócitos-macrófagos;

Redução na concentração plasmática dos componentes do complemento;

Redução na produção de óxido nítrico induzido;

Redução da liberação de histamina;

EFEITOS

1- METABOLISMO PROTÉICO:

- 1.1 - BLOQUEIA A SÍNTESE DE PROTEÍNAS
- 1.2 - AUMENTA A TAXA PLASMÁTICA DE AMINOÁCIDOS
- 1.3 - AUMENTA A GLICOGENÓLISE
- 1.4 - DIMINUI O CALCIO

2 - METABOLISMO GLICÍDICO:

- 2.1- HIPERGLICEMIA
- 2.2 - AUMENTA A GLICONEOGÊNESE

3 - METABOLISMO LIPÍDICO:

- 3.1 - AUMENTO DA GORDURA CORPORAL
- 3.2 - AUMENTO DA TAXA PLASMÁTICA DE COLESTEROL, FOSFOLIPÍDIOS E ÁCIDOS GRAXOS

4 - SNC:

- 4.1 - ALTERAÇÕES DO HUMOR
- 4.2 - MODIFICAÇÕES DO COMPORTAMENTO
- 4.3 - AUMENTO DA ATIVIDADE MOTORA
- 4.4 - REAÇÕES PSICÓTICAS
- 4.5- DIMINUI O LIMAR CONVULSIVO

5 - ACV:

5.1 - AUMENTA A VOLEMIA

5.2 - AUMENTA A TONICIDADE MUSCULAR

5.3 - HIPERTENSÃO

5.4 - AUMENTA O DÉBITO CARDÍACO

6- SANGUE:

6.1 - EOSINOPENIA

6.2 - LINFOPENIA

7 - AGE:

7.1 - ESTIMULA HCl

7.2 - AUMENTA A FORMAÇÃO DE PEPSINA

8 - ENDÓCRINO:

8.1 - ATROFIA DA SUPRA-RENAL

8.2 - AMENORRÉIA

9 - METABOLISMO HÍDRICO E HIDROSALINO:

9.1 - REBSORÇÃO DE SÓDIO

9.2 - AUMENTA A ELIMINAÇÃO DE POTÁSSIO

Usos:

- Insuficiência adrenal
- Hiperplasia adrenal
- Doenças reumáticas
- Doenças renais
- Doenças alérgicas
- Asma brônquica
- Doenças infecciosas
- Doenças oculares
- Doenças de pele
- Doenças gastrointestinais
- Edema cerebral
- Doenças hepáticas
- Trombocitopenia
- Destruição autoimune de eritrócitos
- Transplante de órgão
- Derrame cerebral

Colaterais:

Síndrome de cushing:

- Face lunar
- Hirsutismo
- Acne
- Amenorreia
- Fraqueza muscular
- Atrofia muscular
- Hipernatremia
- Hipocalemia

Euforia (embora ocorram algumas vezes depressão ou sintomas psicóticos)

Corcova de búfalo

Hipertensão

Enfraquecimento da pele

Braços e pernas finas

Hipertensão crâniana benigna

Cataratas

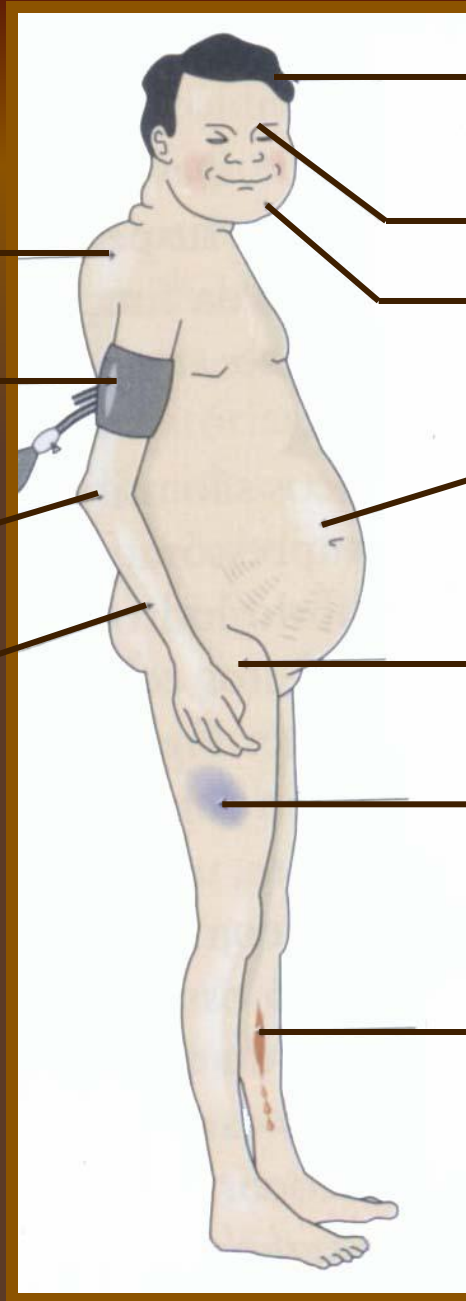
Face de lua cheia

Aumento da gordura abdominal

Necrose da cabeça do fêmur

Equimoses

Difícil cicatrização de feridas



Hiperadrenocorticismo- cães



Hiperadrenocorticismo- cães



Antes do tratamento



Depois do tratamento

Hiperadrenocorticismo- cavalos



Hiperadrenocorticismo- cães



Cushing



Tratado

Potências relativas e doses equivalentes de corticosteróides

COMPOSTOS	POTÊNCIA ANTIINFLAMATÓRIA	POTÊNCIA DE RETENÇÃO DE Na ⁺	DURAÇÃO DE AÇÃO	DOSE EQUIVALENTE (mg)
Cortisol	1	1	curta	20
Cortisona	0.8	0.8	curta	25
Prednisona	4	0.8	interme diária	5
Prednisolona	4	0.8	interme diária	5
Triamcinolona	5	0	interme diária	4
Fludrocortisona	10	125	curta	-
Betametasona	25	0	longa	0.75
Dexametasona	25	0	longa	0.75

CINÉTICA

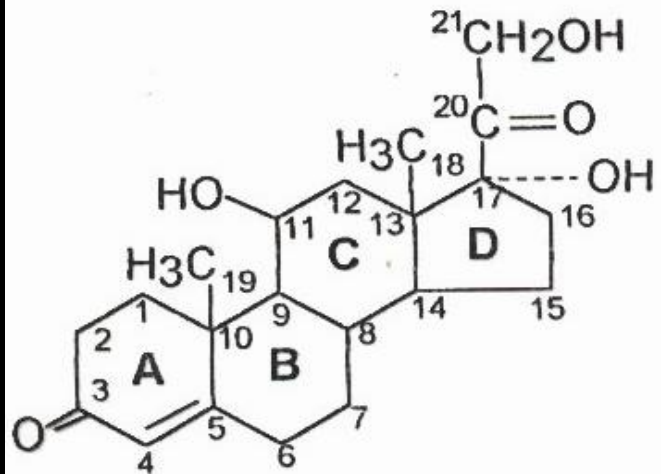
Podem ser administrados por VO, parenteral ou tópica.

Penetram nas células-alvos por difusão passiva.

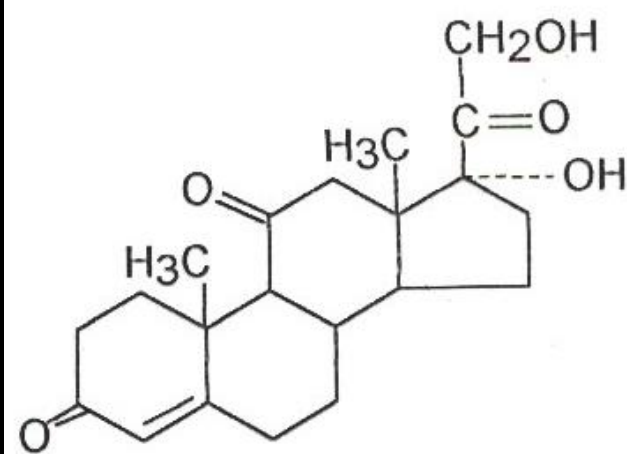
A hidrocortisona possui meia-vida plasmática de 90'; seus efeitos biológicos principais aparecem entre 2-8 h depois.

A prednisona é inativa até ser convertida em prednisolona.

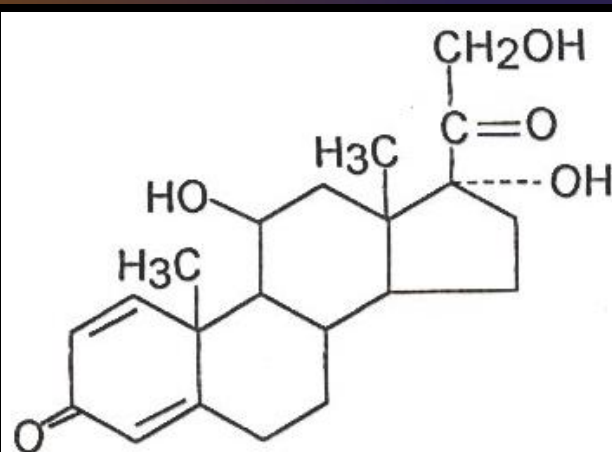
CORTICOSTERÓIDES



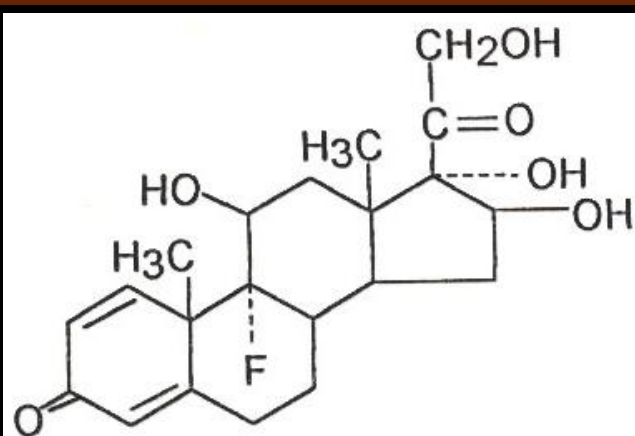
HIDROCORTISONA



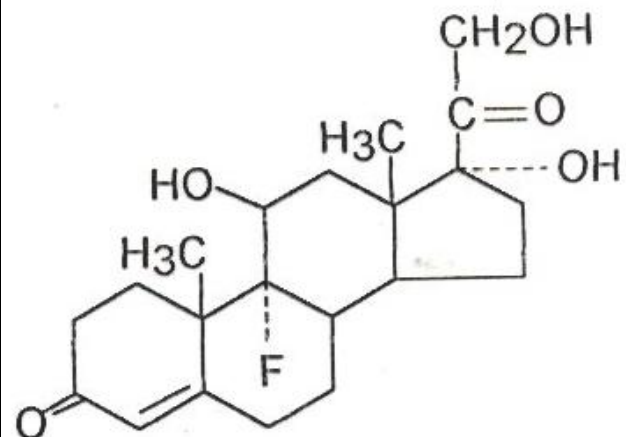
CORTISONA



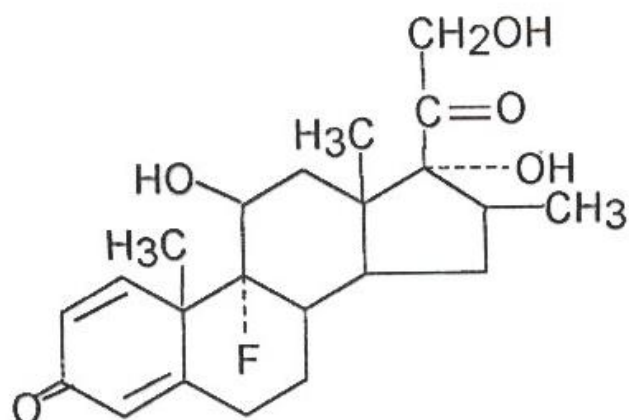
PREDNISONA



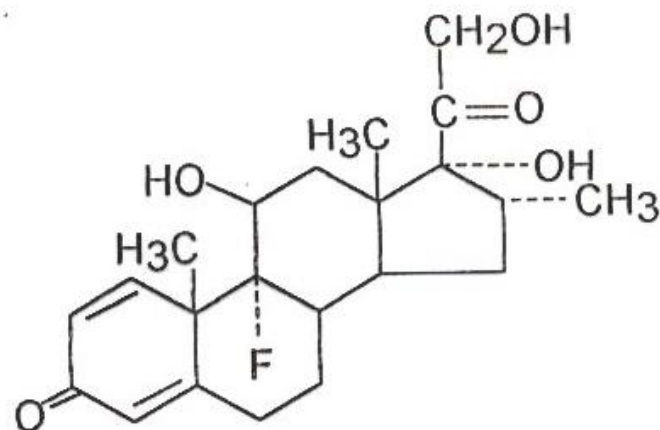
TRIAMCINOLONA



FLUDROCORTISONA



BETAMETASONA



DEXAMETASONA