

Analgésicos Antiinflamatórios Não-Esteroidais



Prof. Marcelo Cossenza, PhD.

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

Fisiopatologia da Dor

Dor: é uma experiência sensorial subjetiva e complexa, de natureza cognitiva e emocional, normalmente provocada por estímulos nocivos.



Fisiopatologia da Dor

Reações à dor

I. Segmentares:

- Abalos musculares
- Espasmo muscular
- Vasoconstricção local

II. Supra-segmentar: Alerta e ativação neurovegetativa.

Insônia
Dificuldade de concentração
Palpitação, taquicardia, hipertensão
Sudorese e hiperpnéia



**Incapacidade Física
e intelectual
Desconforto físico**

III. Cortical: Reações afetivas – emocionais

Componente Afetivo → Sofrimento

Componente Emocional → Agressividade e/ou depressão

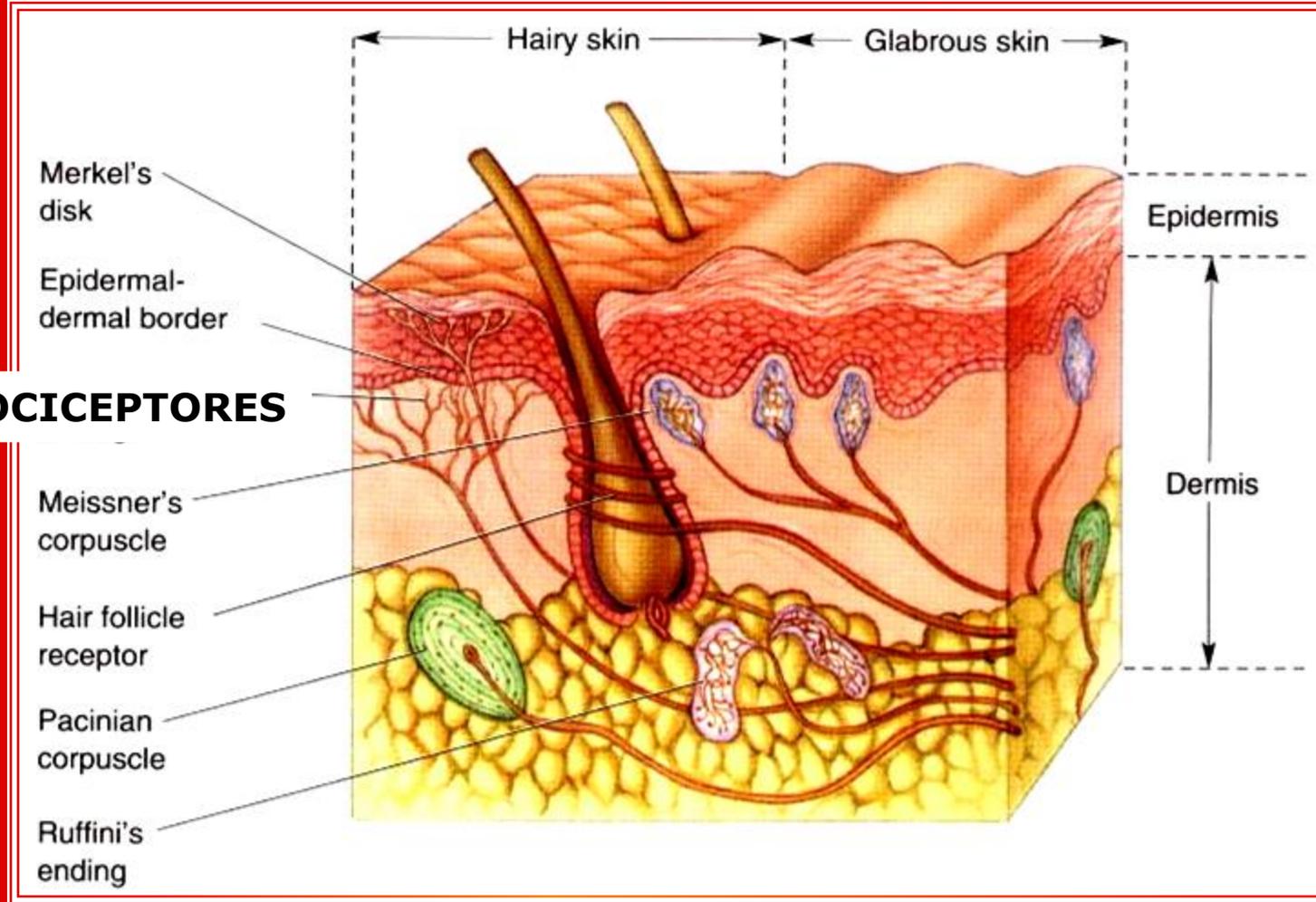
Fisiopatologia da Dor

Nocicepção

- Atividade do sistema Nervoso Aferente induzida por estímulos nocivos:
 - Exógenos (mecânicos, químicos, físicos e biológicos).
 - Endógenos (inflamação, isquemia tecidual).
- A dor é percebida como resultado da estimulação direta dos receptores da dor- **NOCICEPTORES**
- DOR AGUDA- Estímulo nocivo excessivo.
- DOR CRÔNICA- Aberrações da via fisiológica normal.
- HIPERALGESIA- Maior intensidade de dor associado a um estímulo leve.
- ALODINIA- Mínimo estímulo (leve toque)-DOR
- Espasmos espontâneos de dor sem qualquer estímulo desencadeante

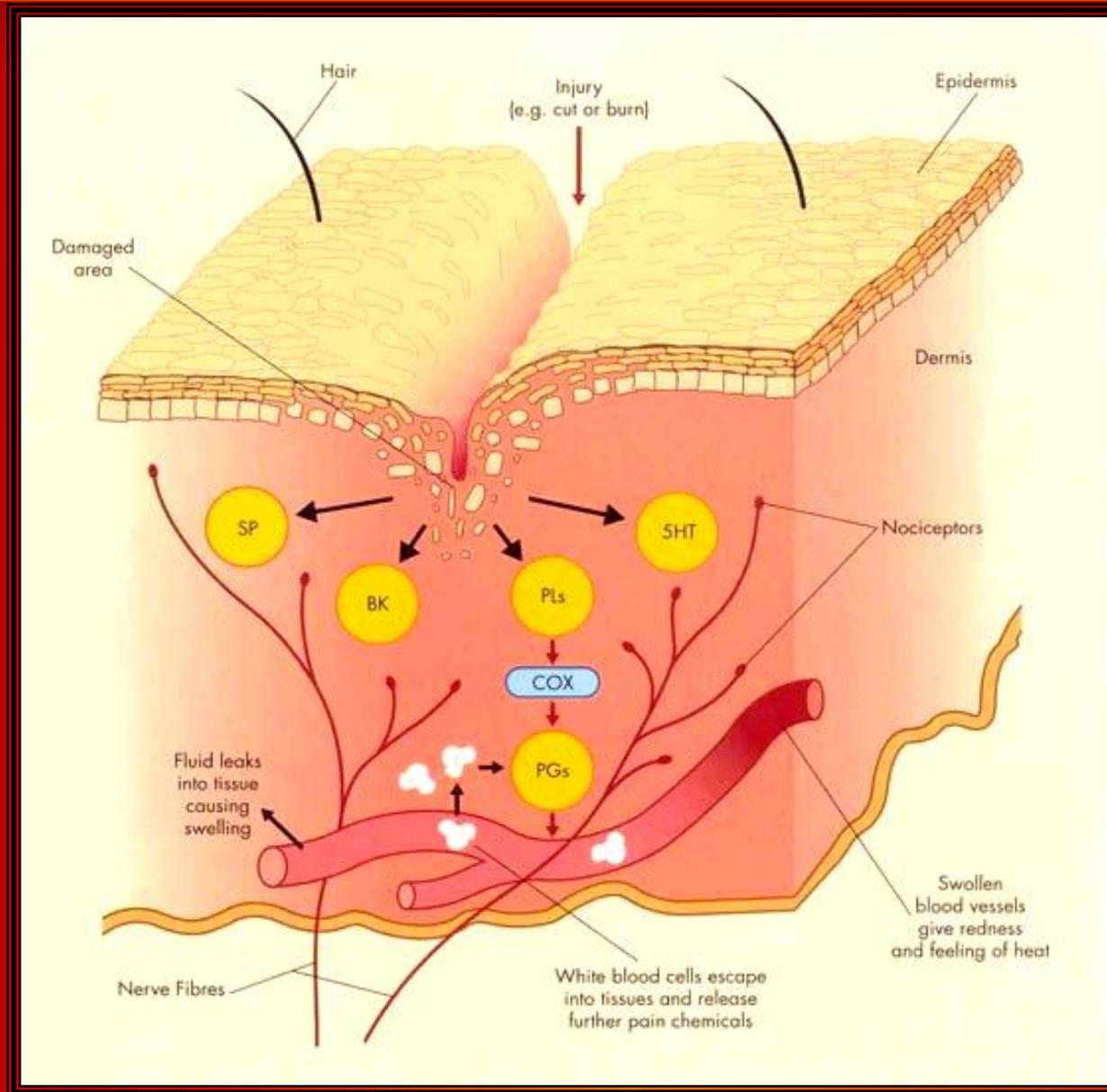
Fisiopatologia da Dor

Nociceção

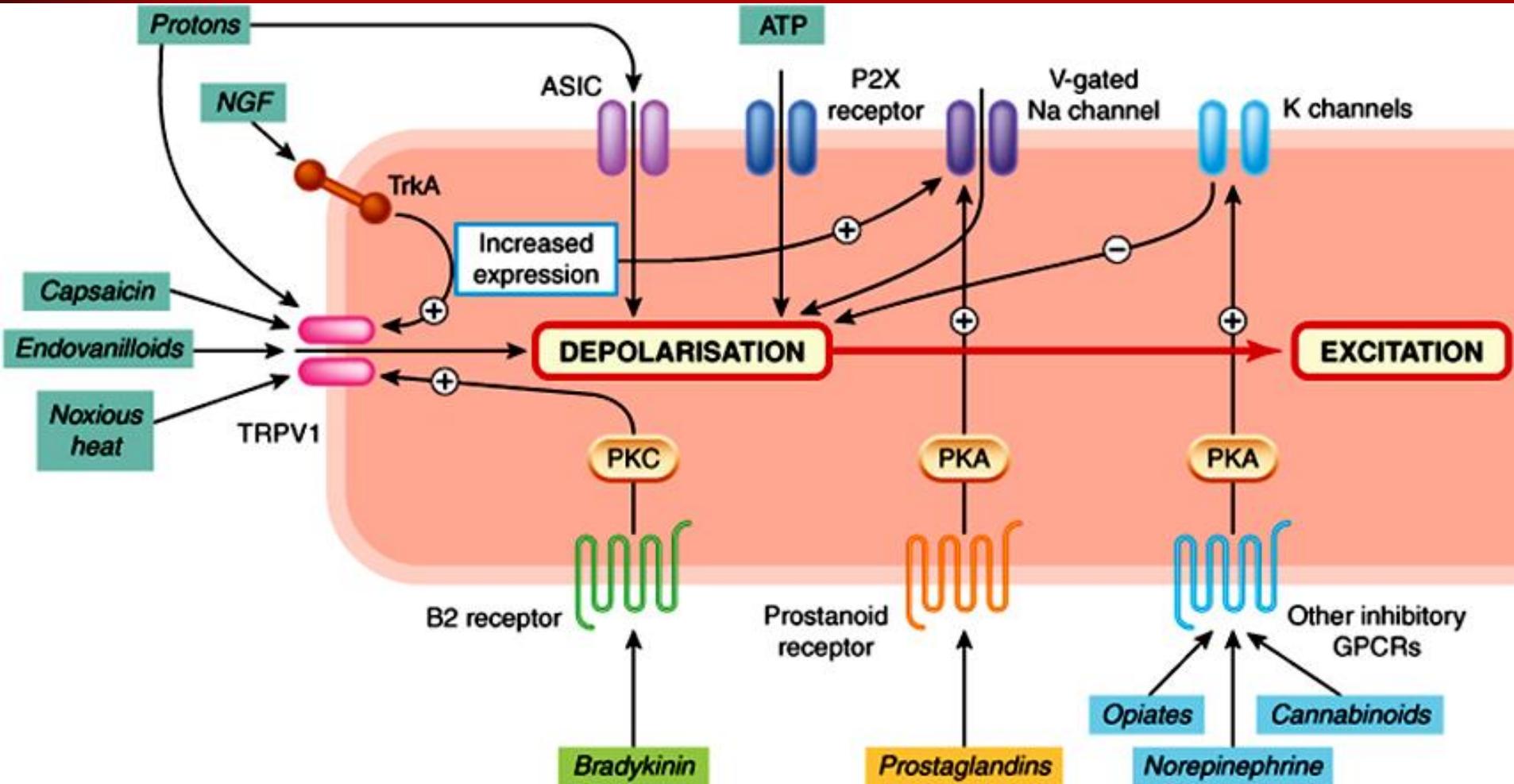


NOCICEPTORES

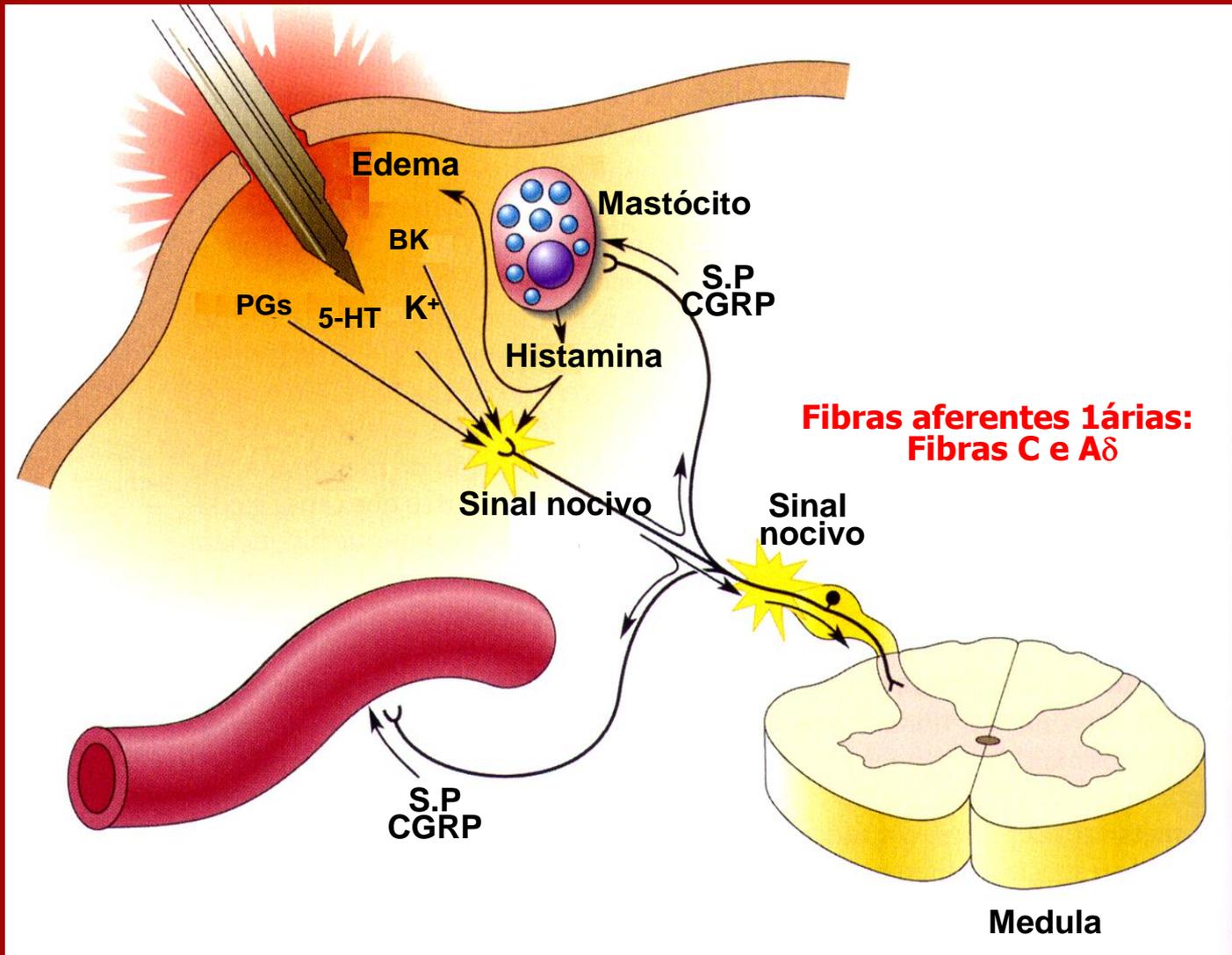
Fisiopatologia da Dor



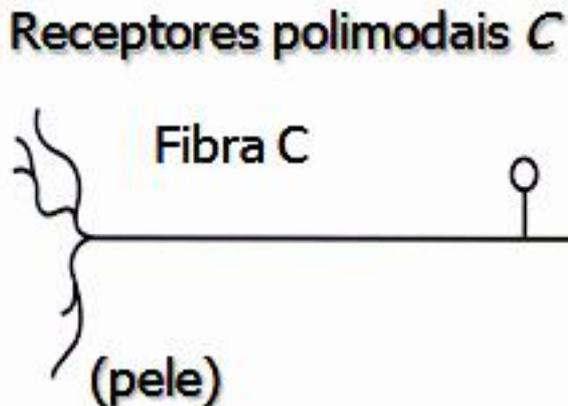
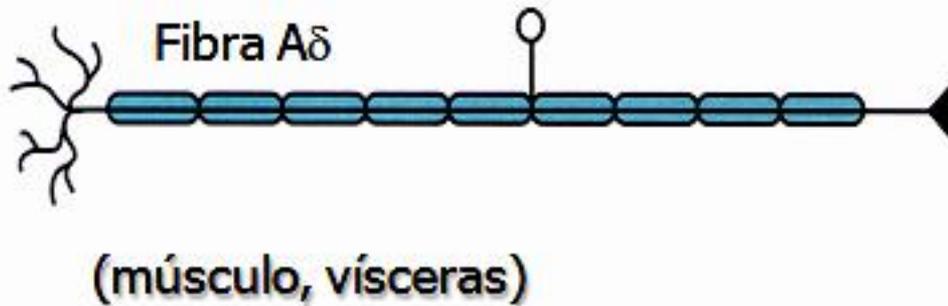
Fisiopatologia da Dor



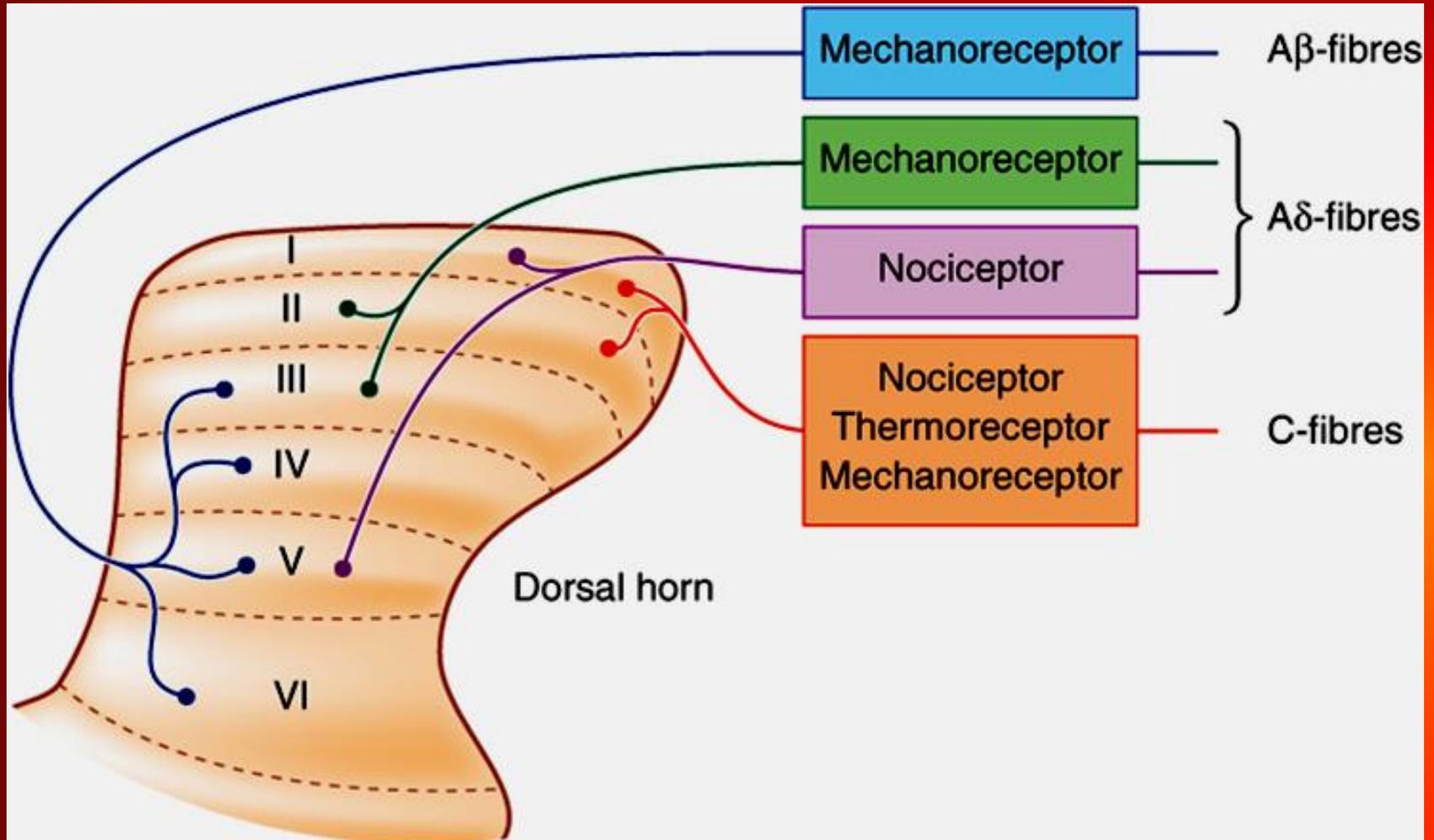
Fisiopatologia da Dor



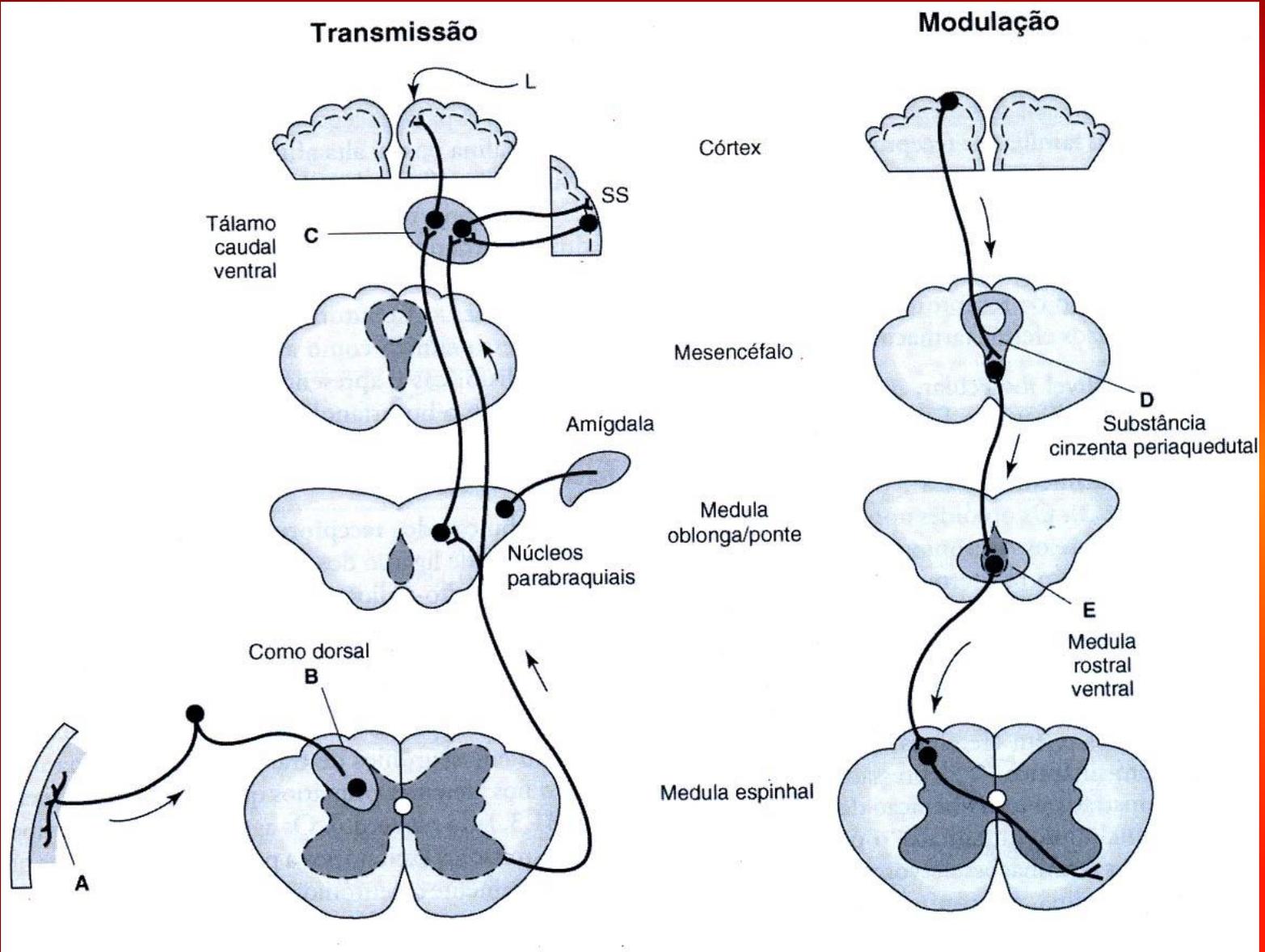
Fisiopatologia da Dor

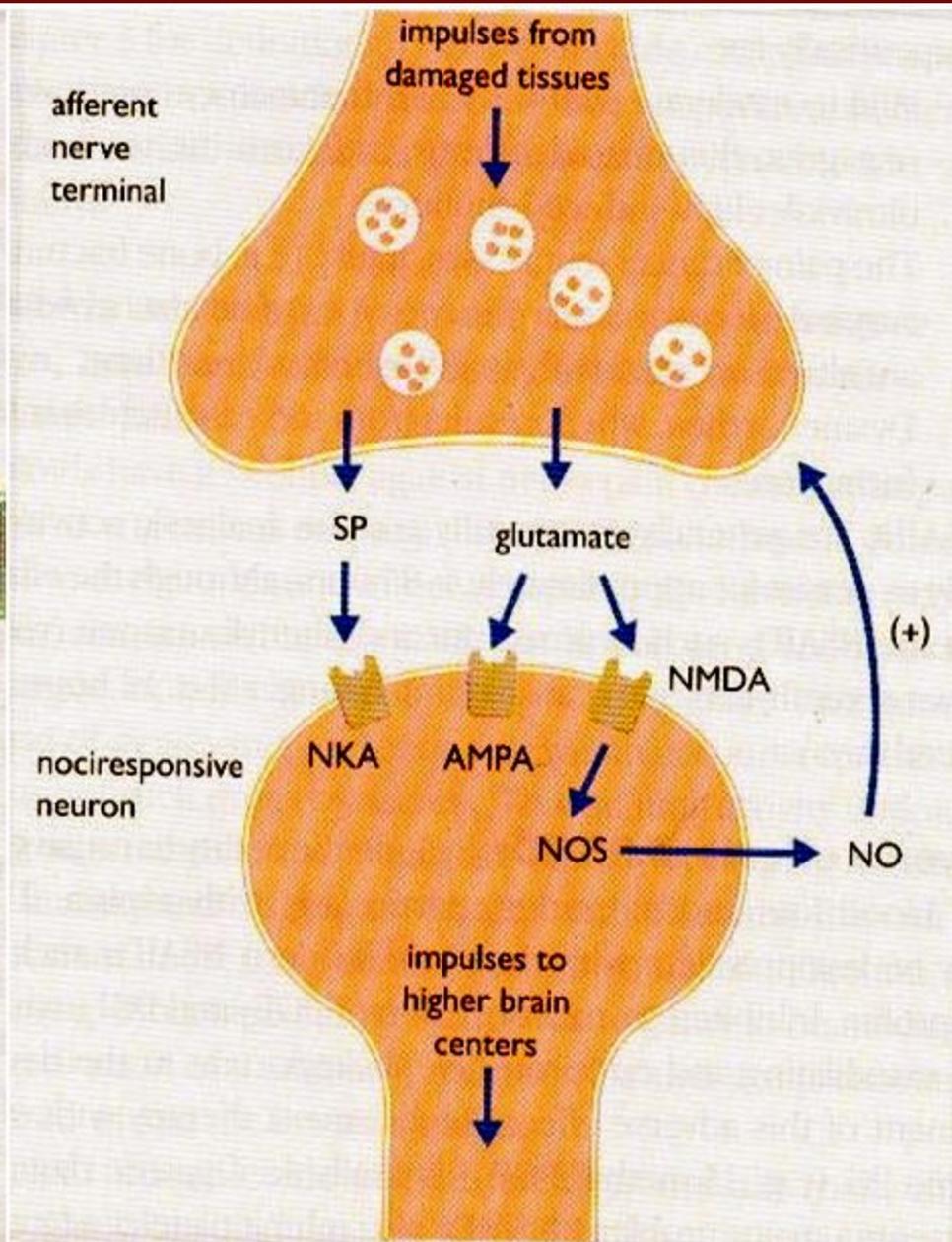
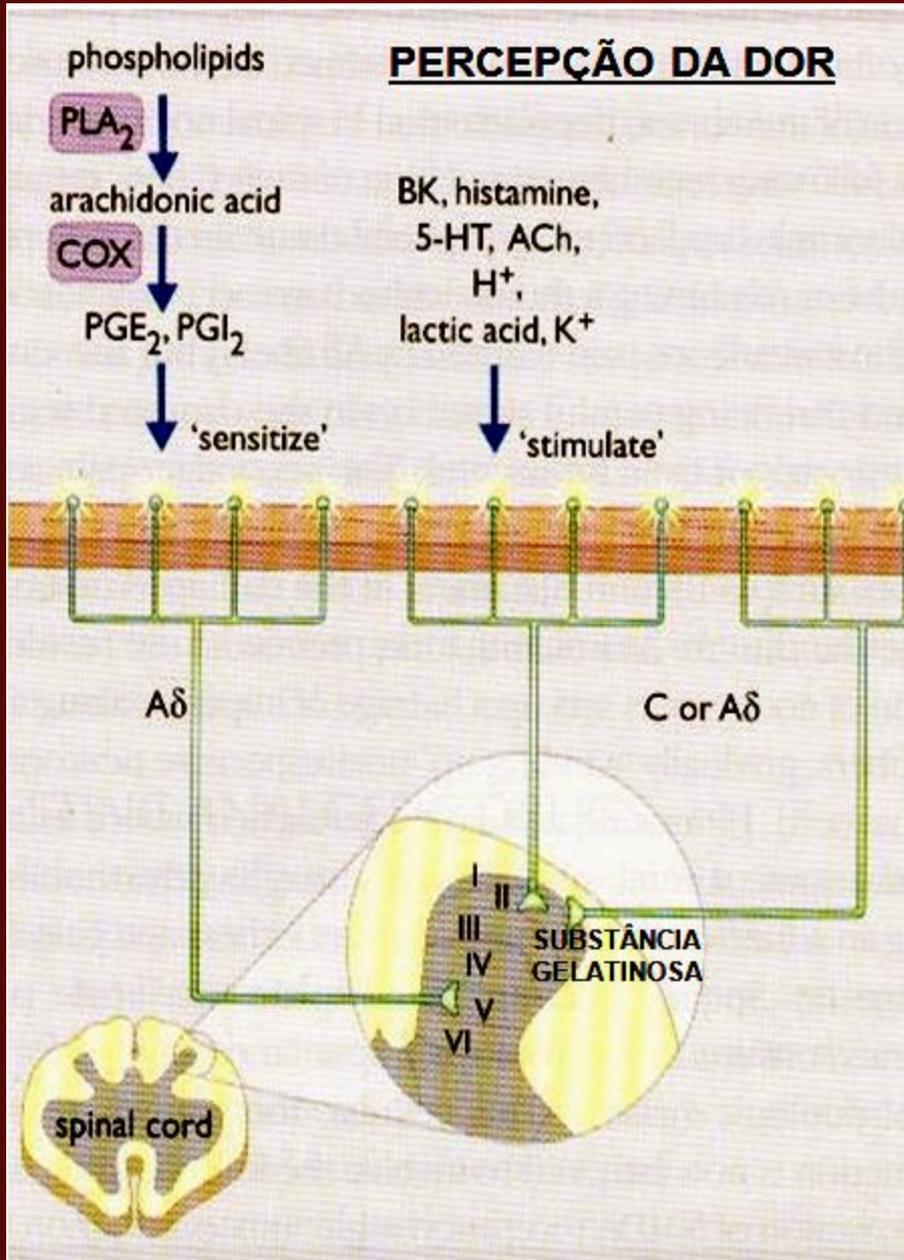


Fisiopatologia da Dor

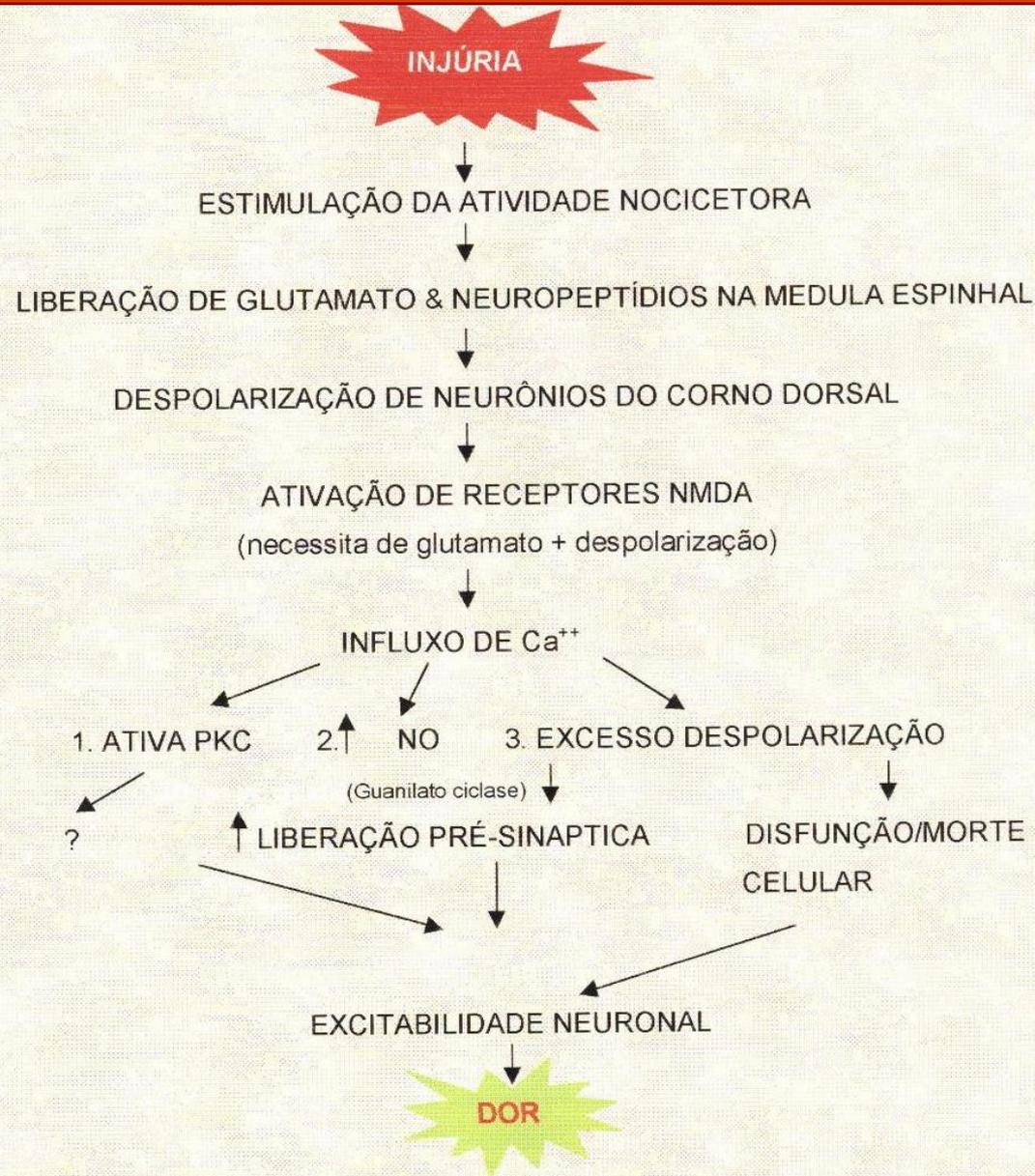


Fisiopatologia da Dor



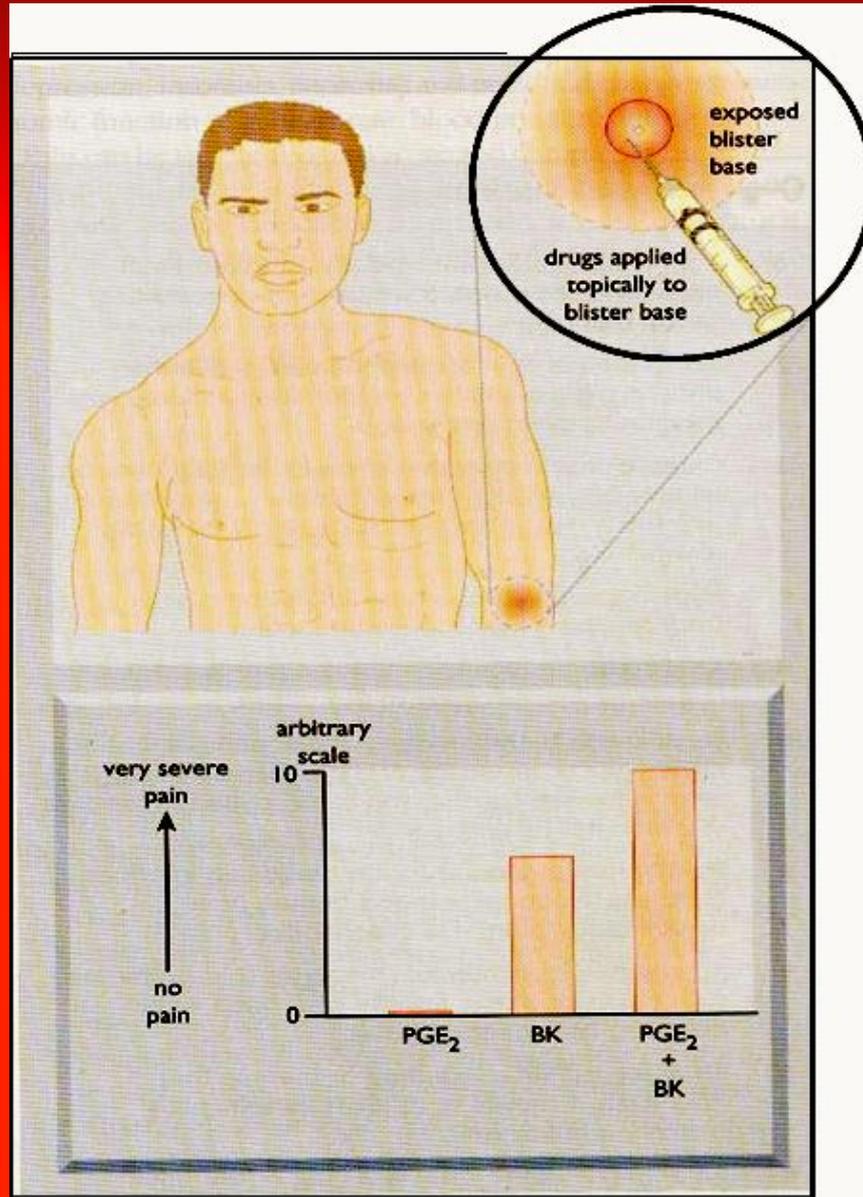


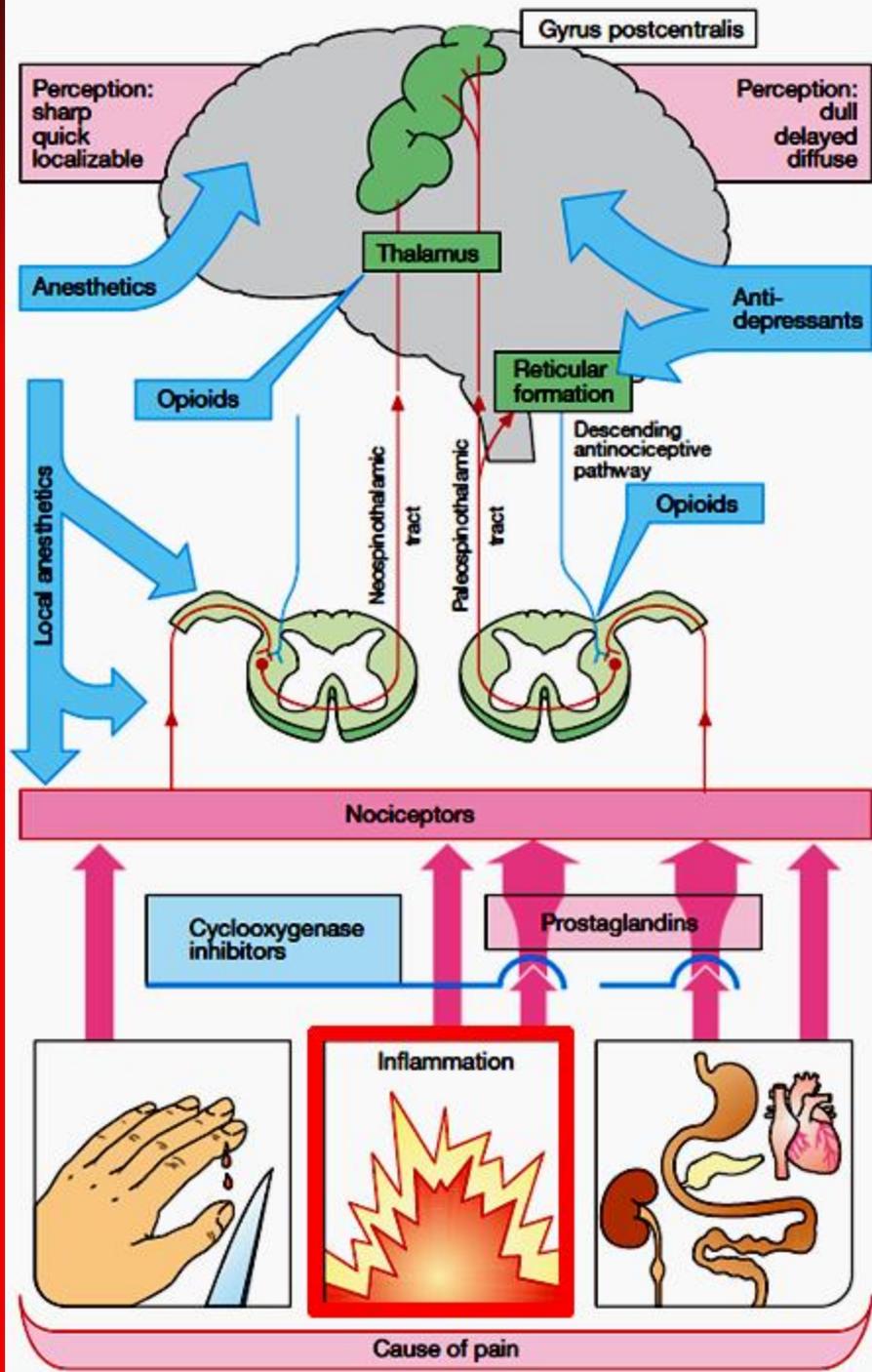
Fisiopatologia da Dor



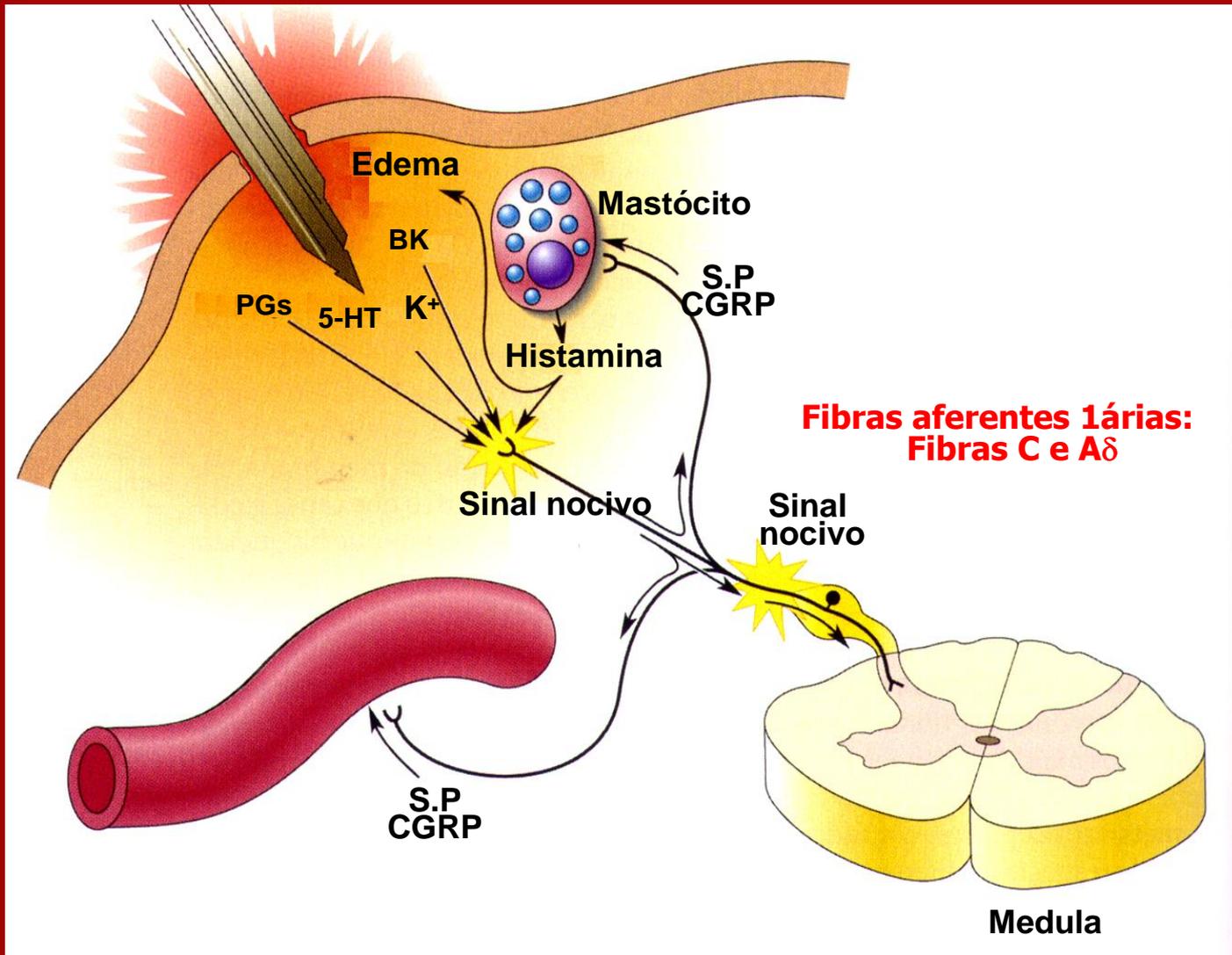
Fisiopatologia da Dor

O papel da bradicinina e prostaglandina na dor





Fisiopatologia da Dor



Mediadores Químicos da Inflamação:

Mediador	Vasodilatação	Permeabilidade vascular	Quimiotaxia	Dor
Histamina	++	↑↑↑	-	-
Serotonina	+/-	↑	-	-
Bradicinina	+++	↑	-	+++
Prostaglandinas	+++	↑	+++	+
Leucotrienos	-	↑↑↑	+++	-

Mediador

Fontes

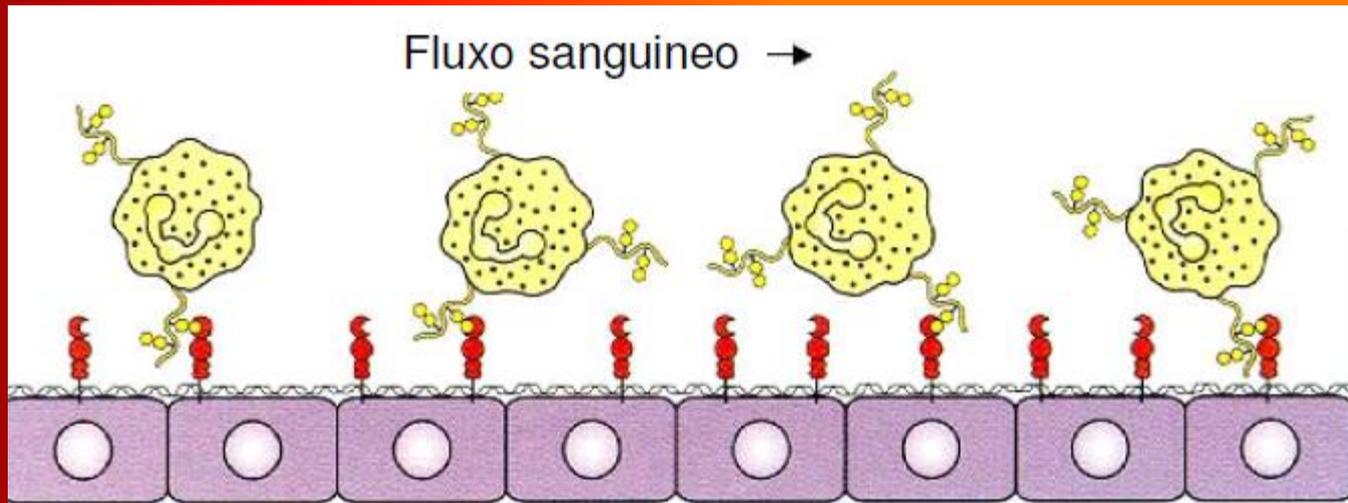
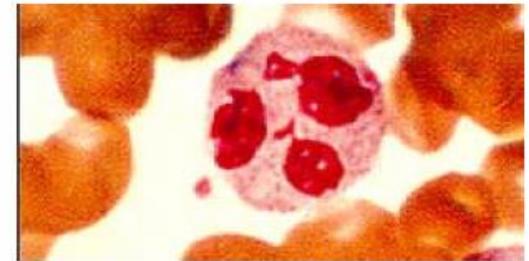
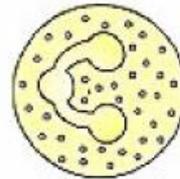
Efeitos primários

Interleucinas 1, 2 e 3	Macrófagos, linfócitos T	Ativação de linfócitos, produção de PGs
TNFα	Macrófagos	Produção de PGs
Interferons	Macrófagos, células endoteliais, linfócitos T	Vários
PDGF	Macrófagos, plaquetas células endoteliais, fibroblastos,	Quimiotaxia e proliferação

Imunidade e Inflamação

RECRUTAMENTO DE LEUCÓCITOS:

Adesão mediada por selectinas e "*rooling*" dos leucócitos para a superfície das células endoteliais.

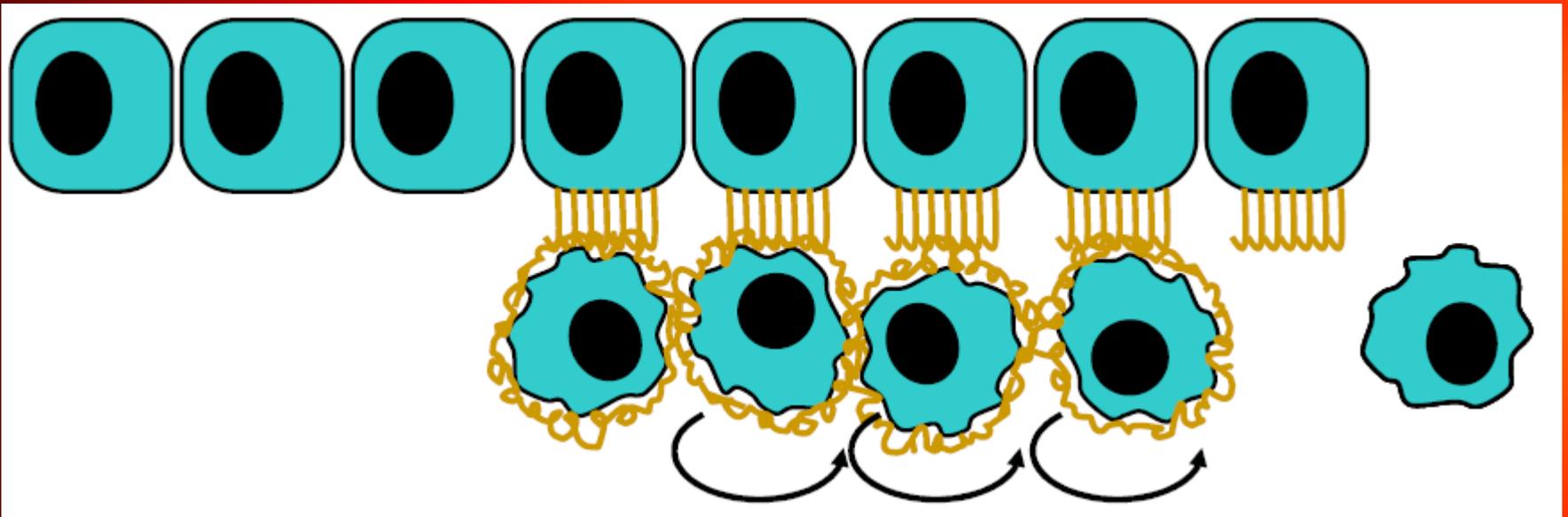


Imunidade e Inflamação

RECRUTAMENTO DE LEUCÓCITOS:

Células endoteliais ativadas por citocinas passam a expressar moléculas de adesão.

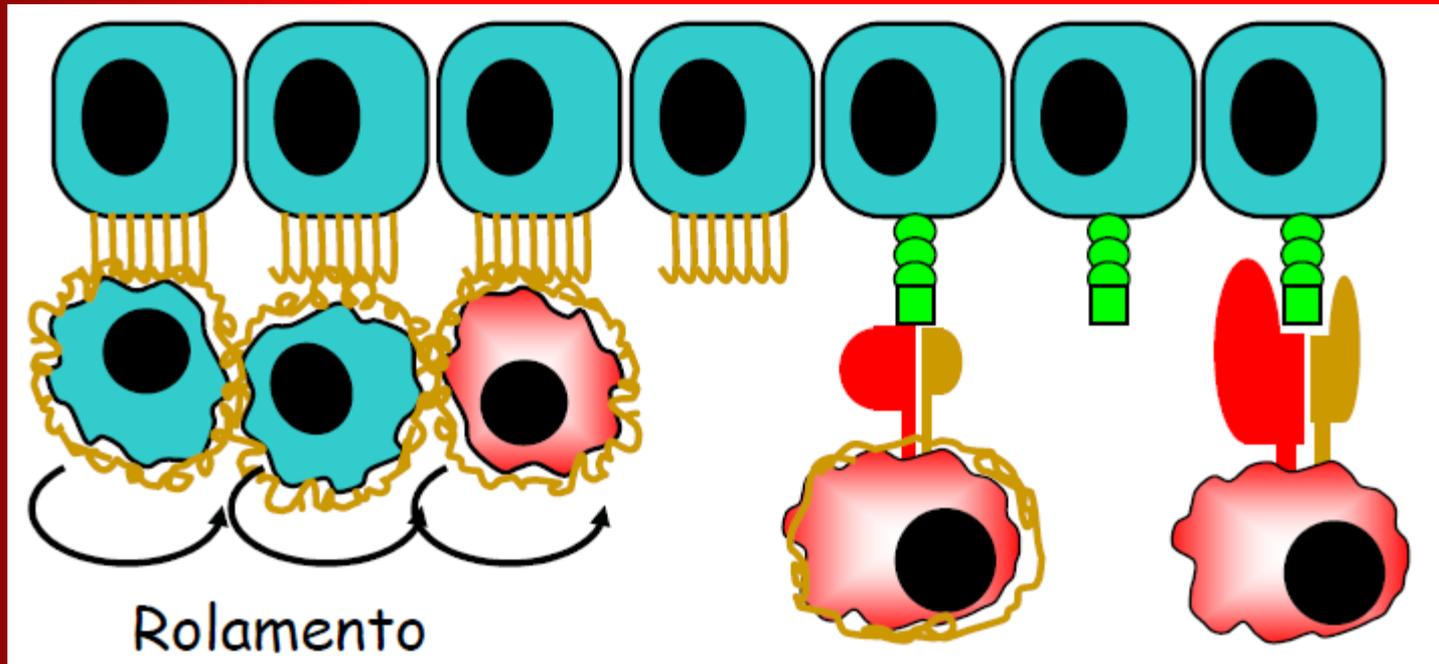
MEDIADO POR SELECTINAS



Imunidade e Inflamação

RECRUTAMENTO DE LEUCÓCITOS:

Expressão do endotélio de "*Intracellular Adhesion Molecules*" (ICAMS).



1. Ativação dos Neutrófilos,
2. Expressão de Selectina,
3. Integrina com baixa afinidade para ICAM,
4. Ativação celular,
5. Aumento da afinidade.

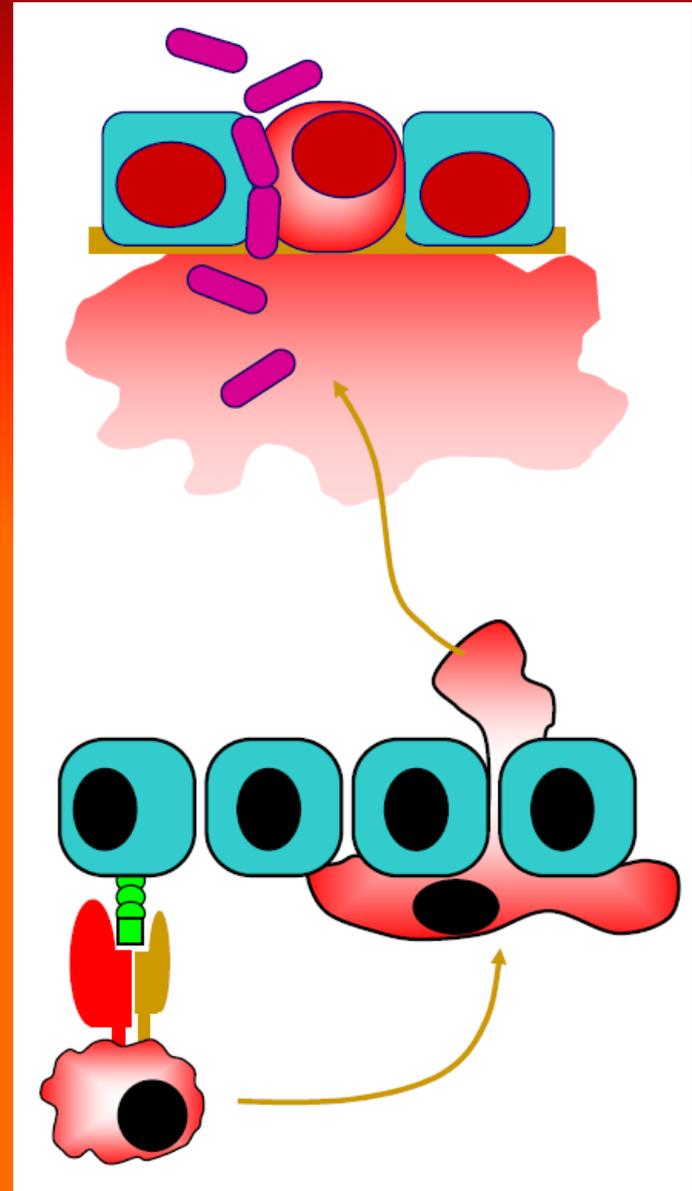
Imunidade e Inflamação

MIGRAÇÃO E DIAPEDESE:

Adesão firme leva o neutrófilo a migrar entre as células endoteliais.

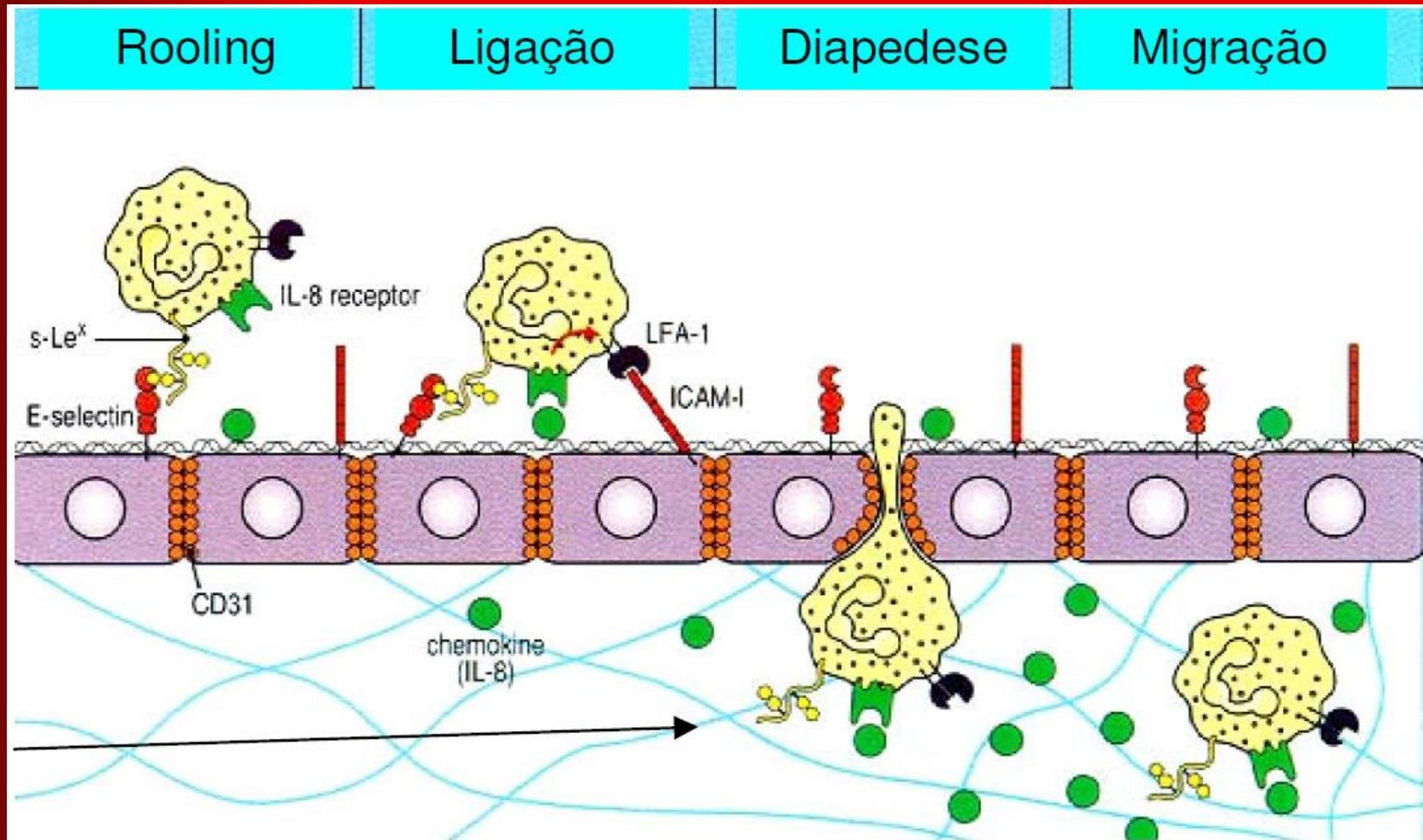
O Neutrófilo migra para o sítio da infecção por detectar e seguir o gradiente de quimiocinas.

Ex: IL-8, Leucotrienos, Prostaglandinas



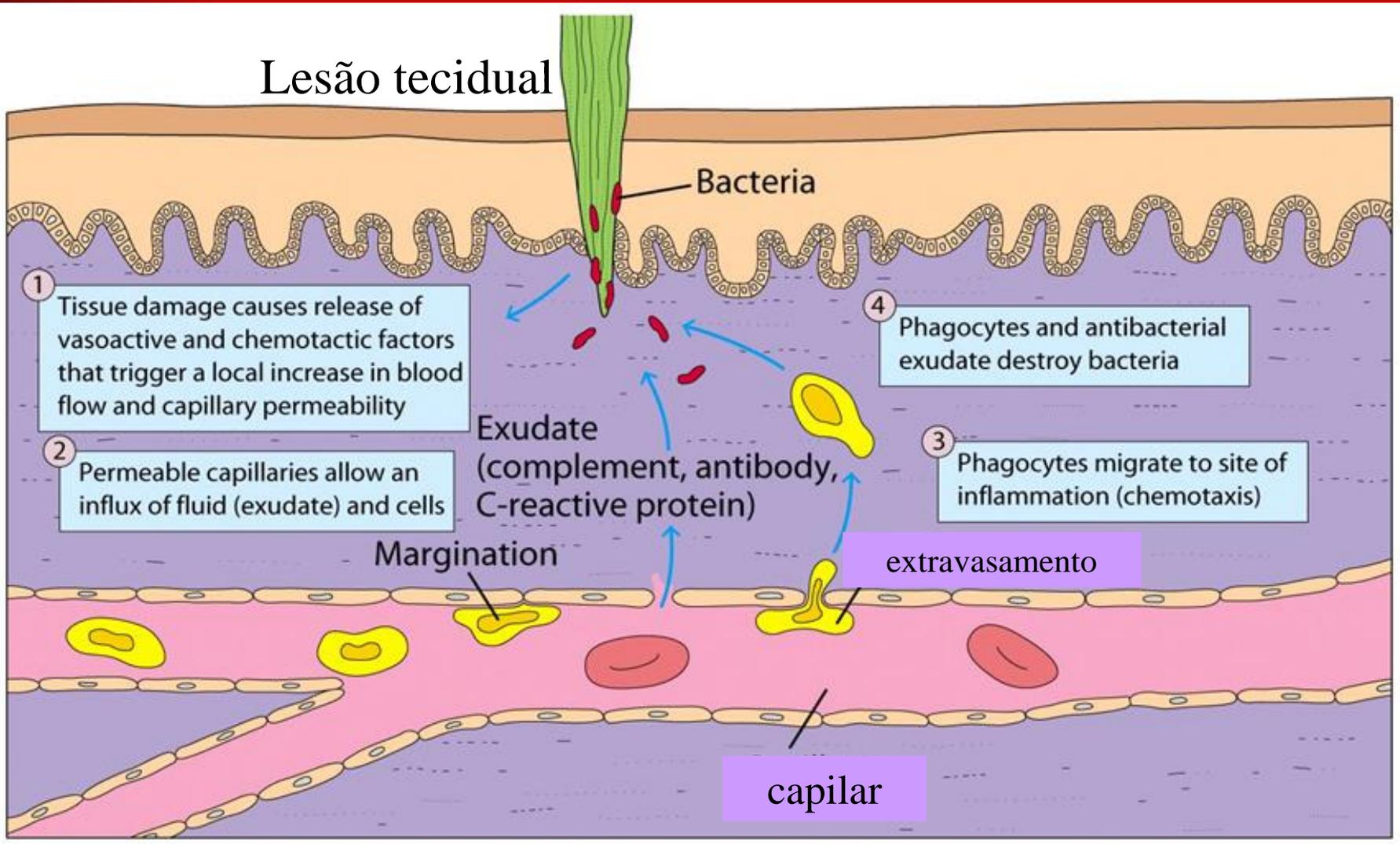
Imunidade e Inflamação

RECRUTAMENTO DE LEUCÓCITOS: Depende de expressão de Moléculas de Adesão e Quimiocinas.

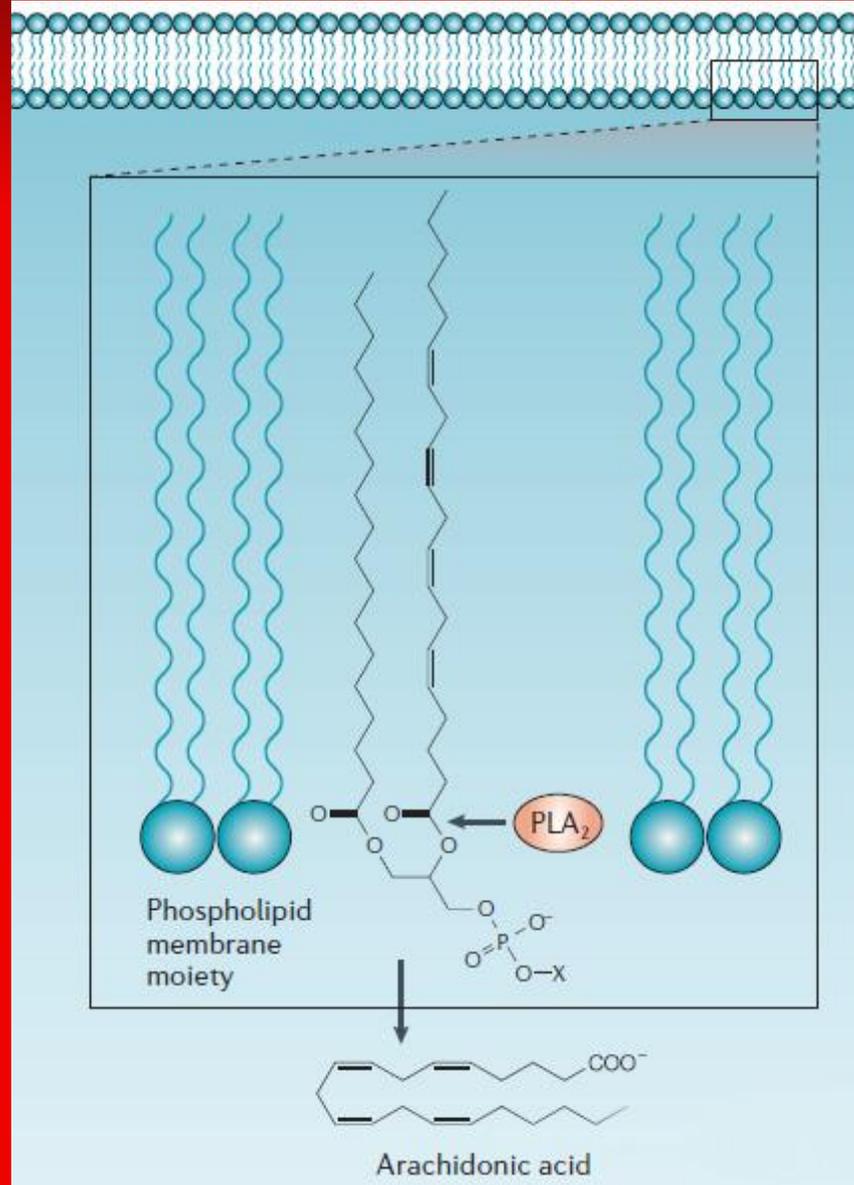


Imunidade e Inflamação

INFLAMAÇÃO – DOR, CALOR, RUBOR e EDEMA



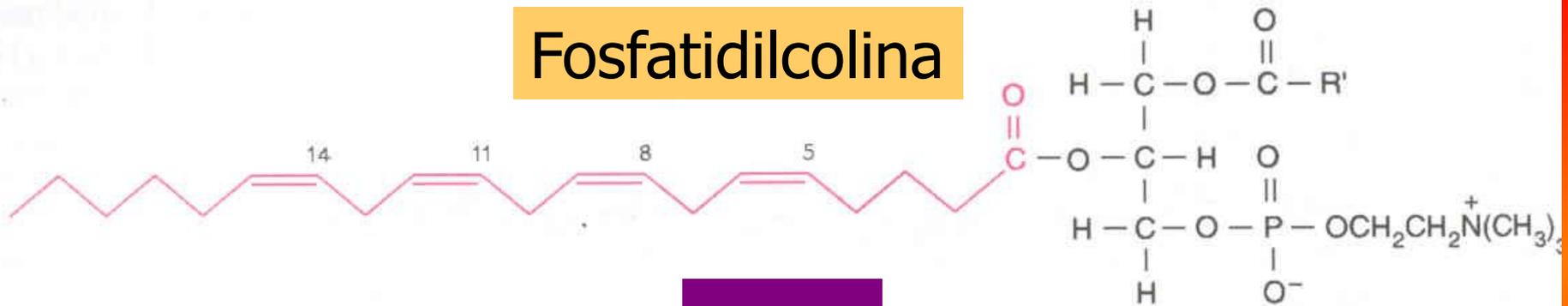
Liberação do Ácido Araquidônico do Fosfolipídio



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

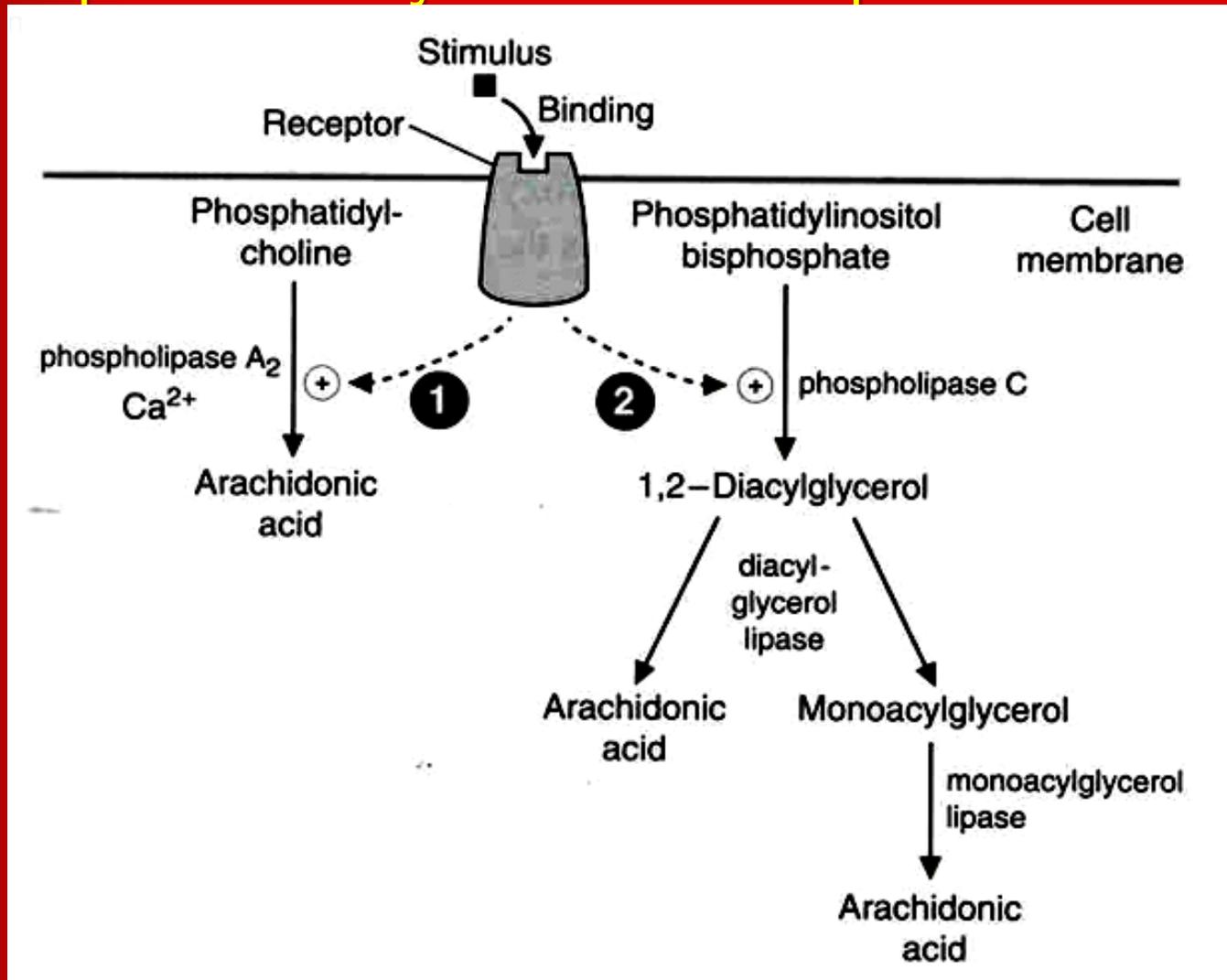


Mecrapina
Quinacrina

Ácido Araquidônico +
Lisofosfocolina

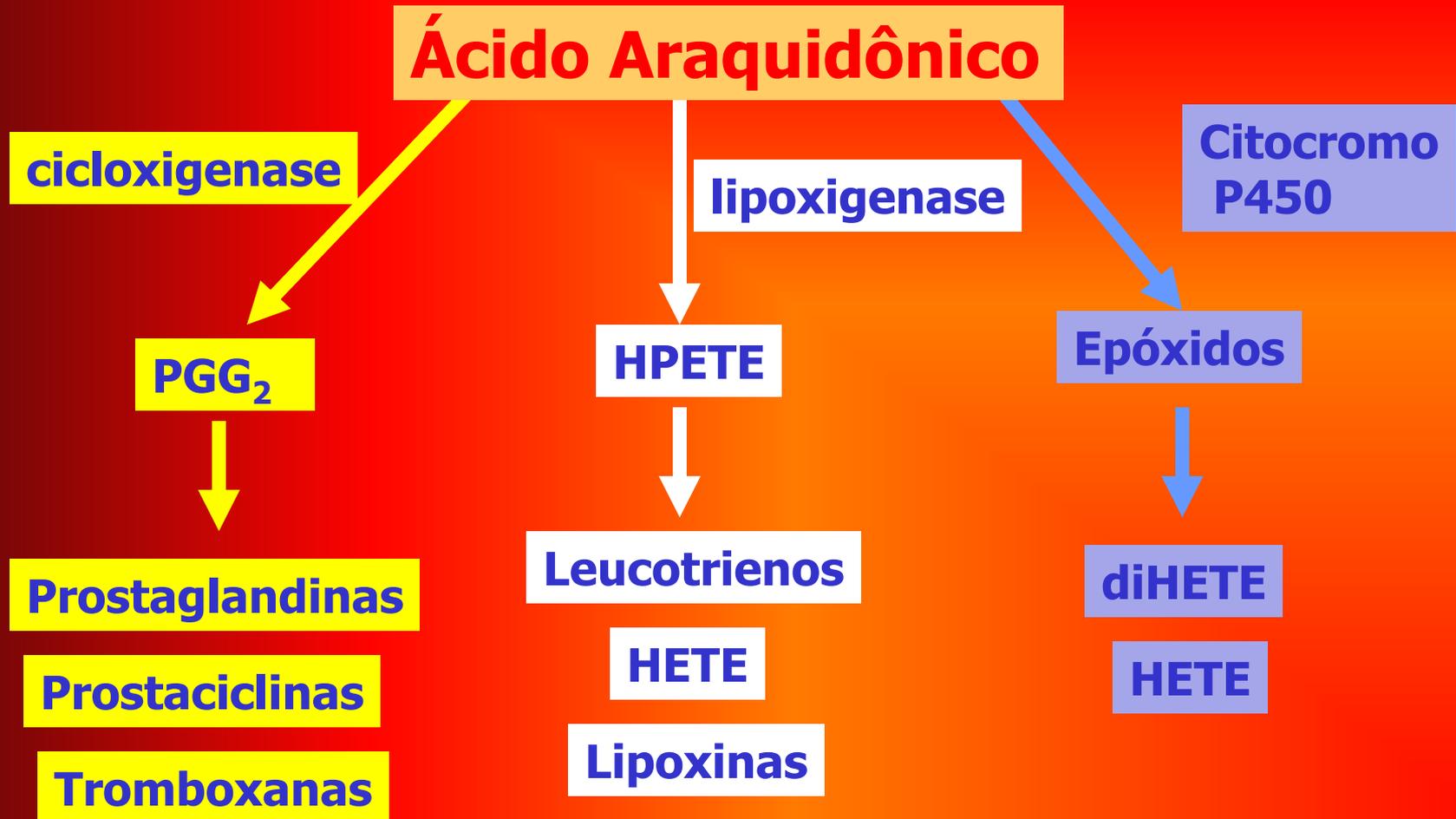
Liberação do Ácido Araquidônico do Fosfolipídio

A histamina, a bradicinina e as citocinas podem ser os estímulos para a liberação do ácido araquidônico.



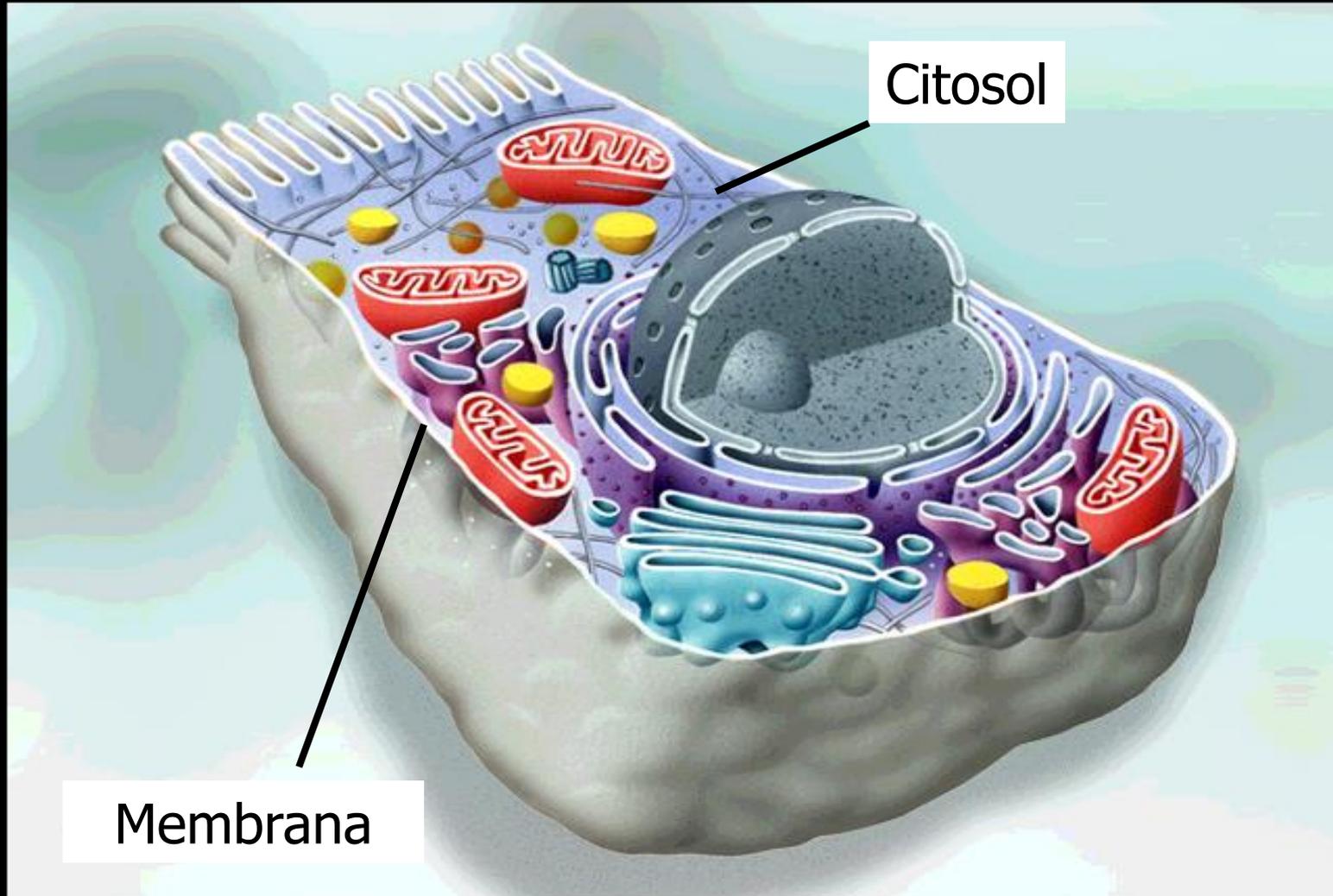
Destinos do Ácido Araquidônico

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



Síntese de Leucotrienos, HETEs e Lipoxinas

Formação de Leucotrienos



A 5-lipoxigenase está ligada à membrana. As demais lipoxigenases estão solúveis no citosol.

Síntese de Leucotrienos, HETEs e Lipoxinas

Distribuição das Isoformas da Lipoxigenase

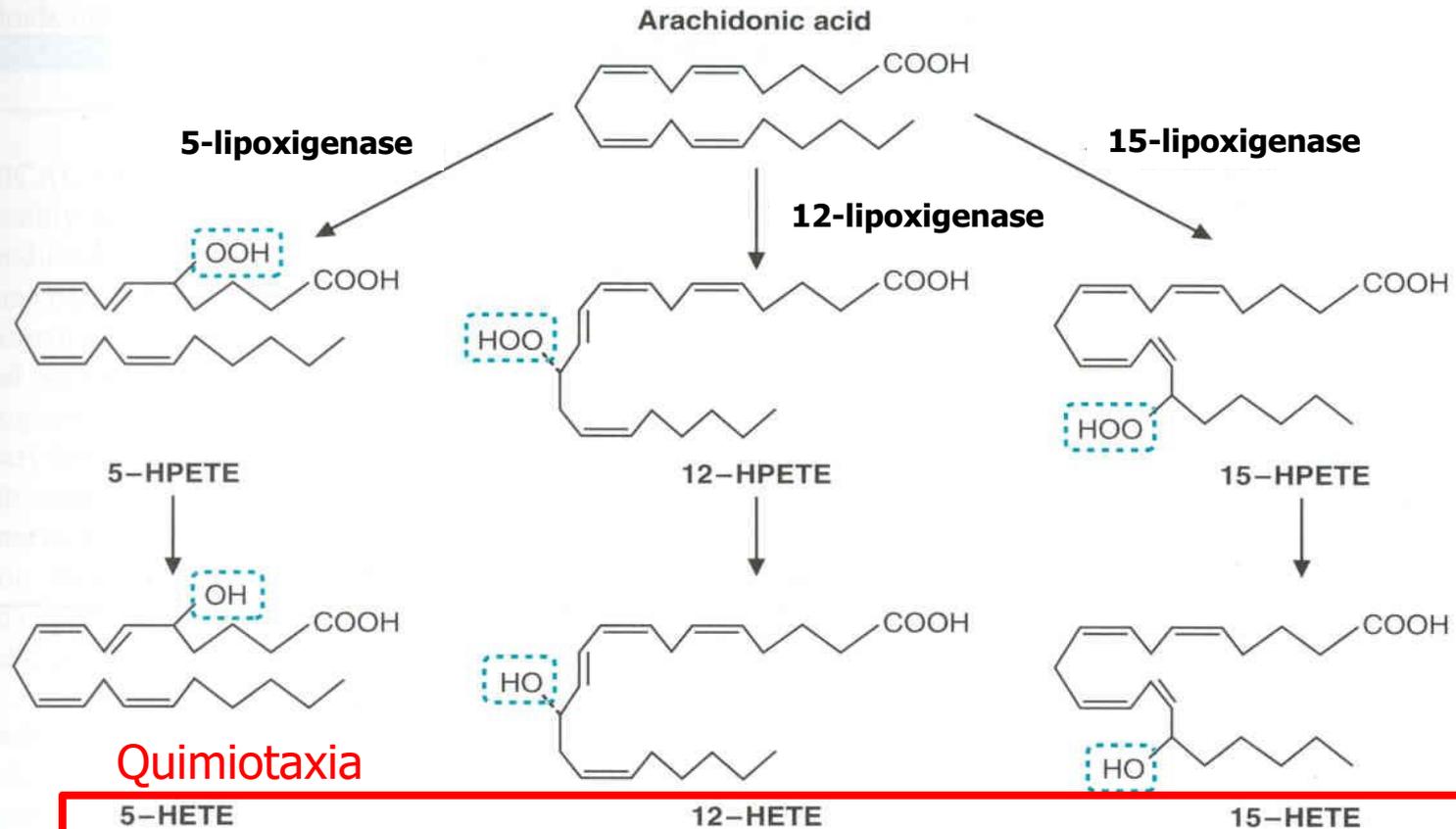
Formação de Leucotrienos

- **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

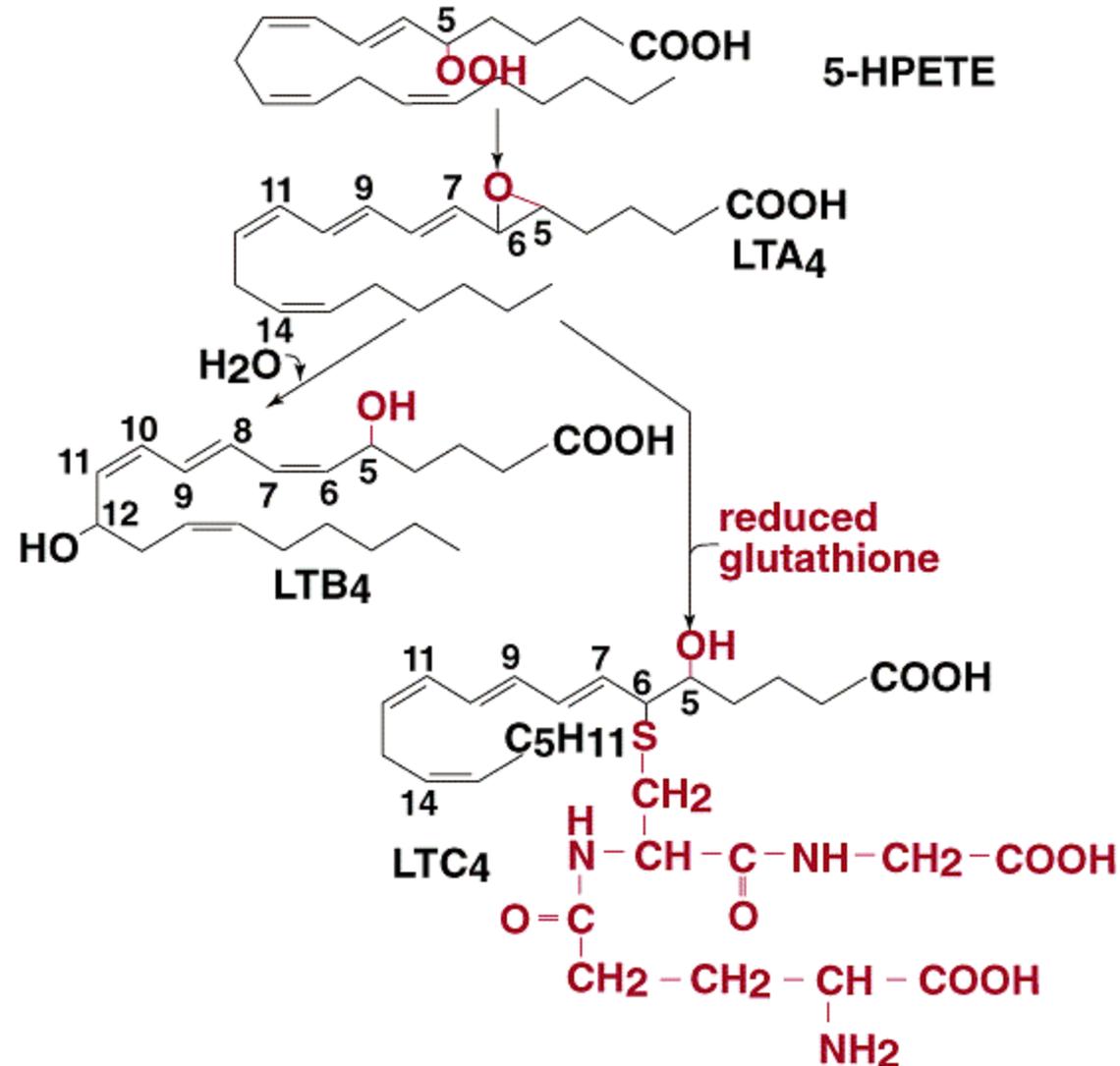
O ácido araquidônico irá formar os derivados acíclicos, os ácidos hidroperoxieicosatetraenoicos (**HPETEs**). Estes originarão os ácidos hidroxieicosatetraenoicos (**HETEs**), que medeiam quimiotaxia de eosinófilos e neutrófilos, a resposta alérgica, a inflamação e o crescimento celular.



Síntese de Leucotrienos, HETEs e Lipoxinas

Formação de Leucotrienos

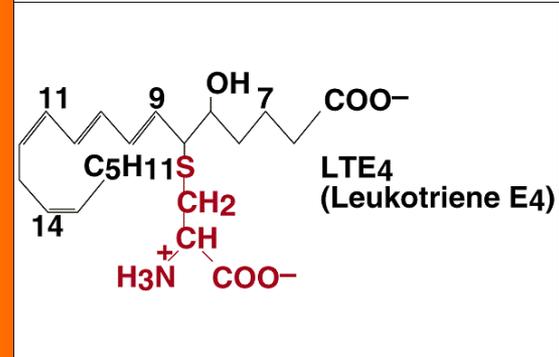
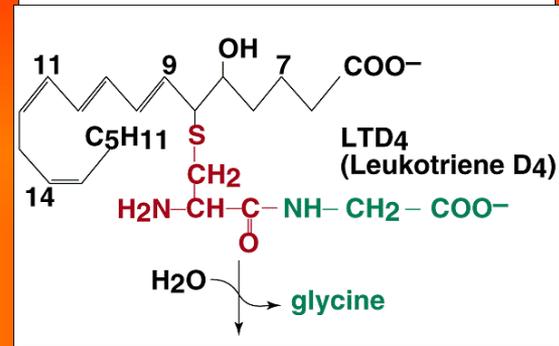
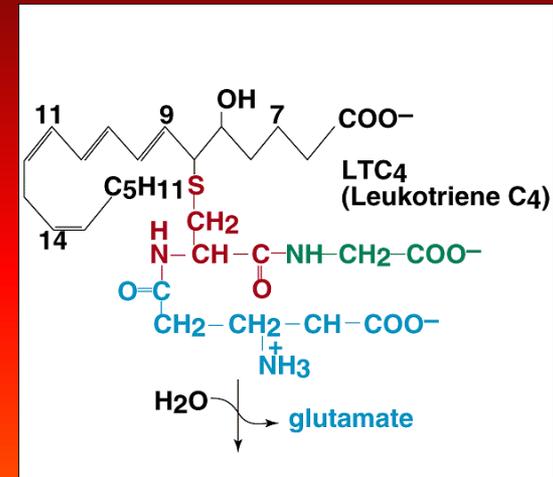
Ou, darão origem aos leucotrienos. A maior parte dos leucotrienos é produzida pela via 5-lipoxigenase (presente nos basófilos, leucócitos polimorfonucleares, macrófagos e mastócitos).



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



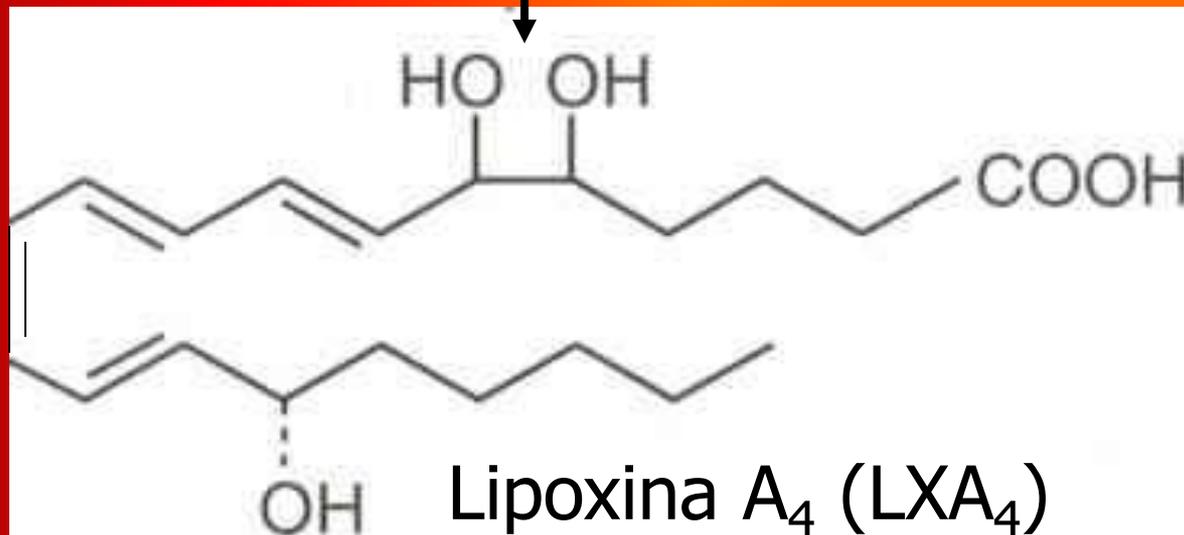
15-lipoxigenase



5-lipoxigenase

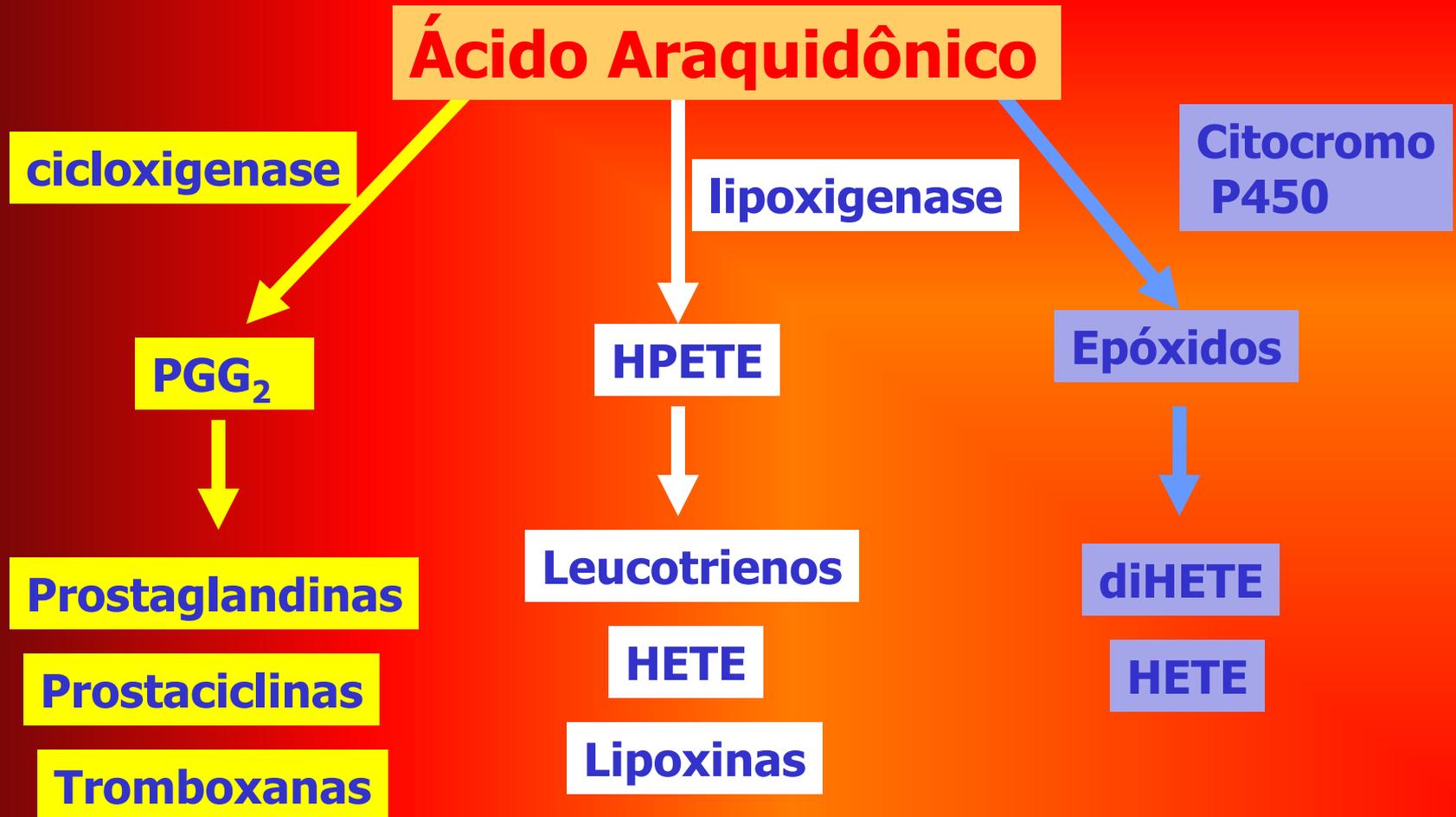


Reduções

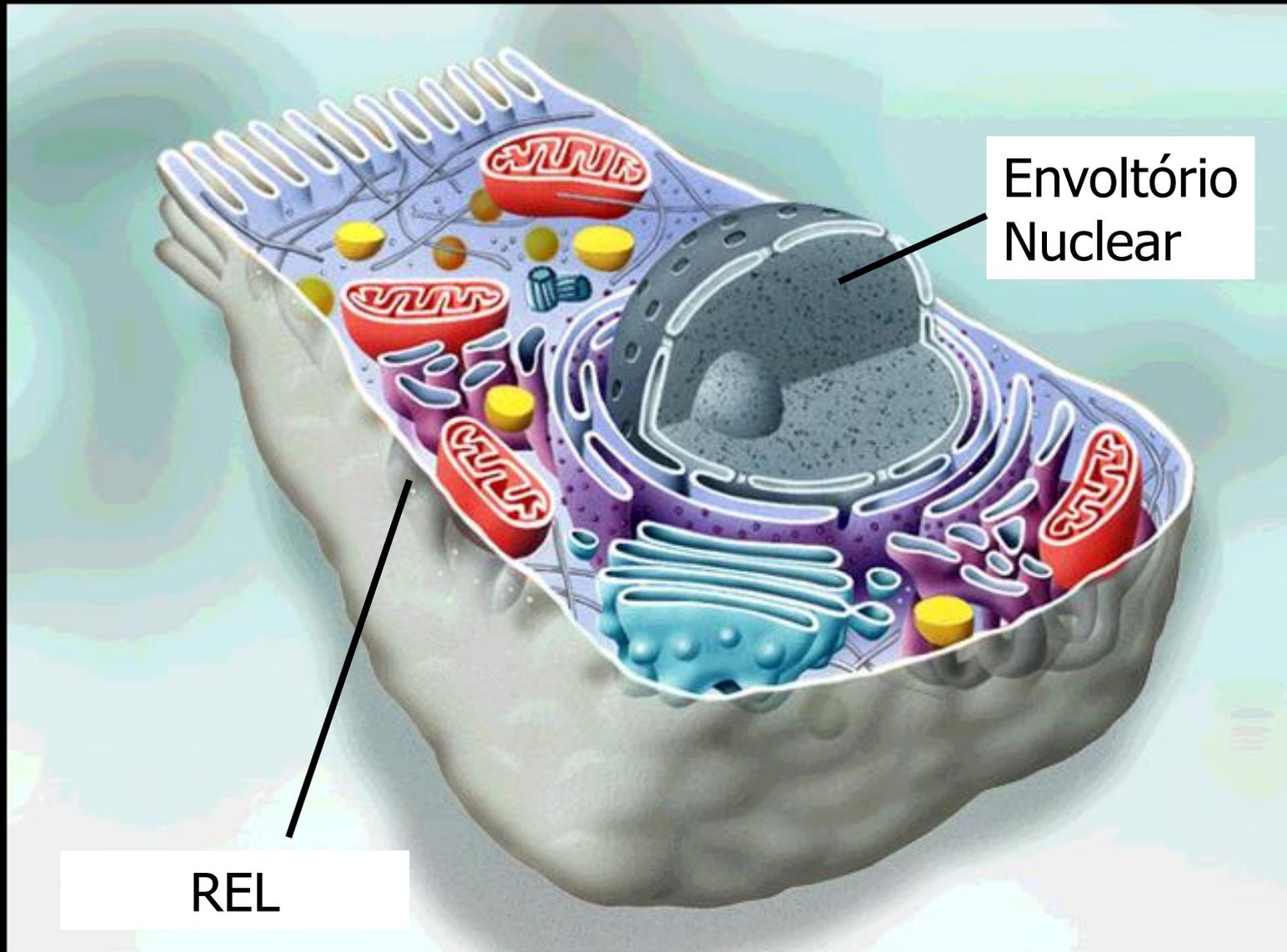


Destinos do Ácido Araquidônico

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



Síntese de Prostaglandinas, Prostaciclina e Tromboxanas



A enzima cicloxigenase (COX) está presente na membrana do retículo endoplasmático e na membrana nuclear

Síntese de Prostaglandinas, Prostaciclina e Tromboxanas

Isoformas de Cicloxigenase

Enzimas altamente conservadas e codificadas por dois genes independentes

COX-1 ou PGHS-1:

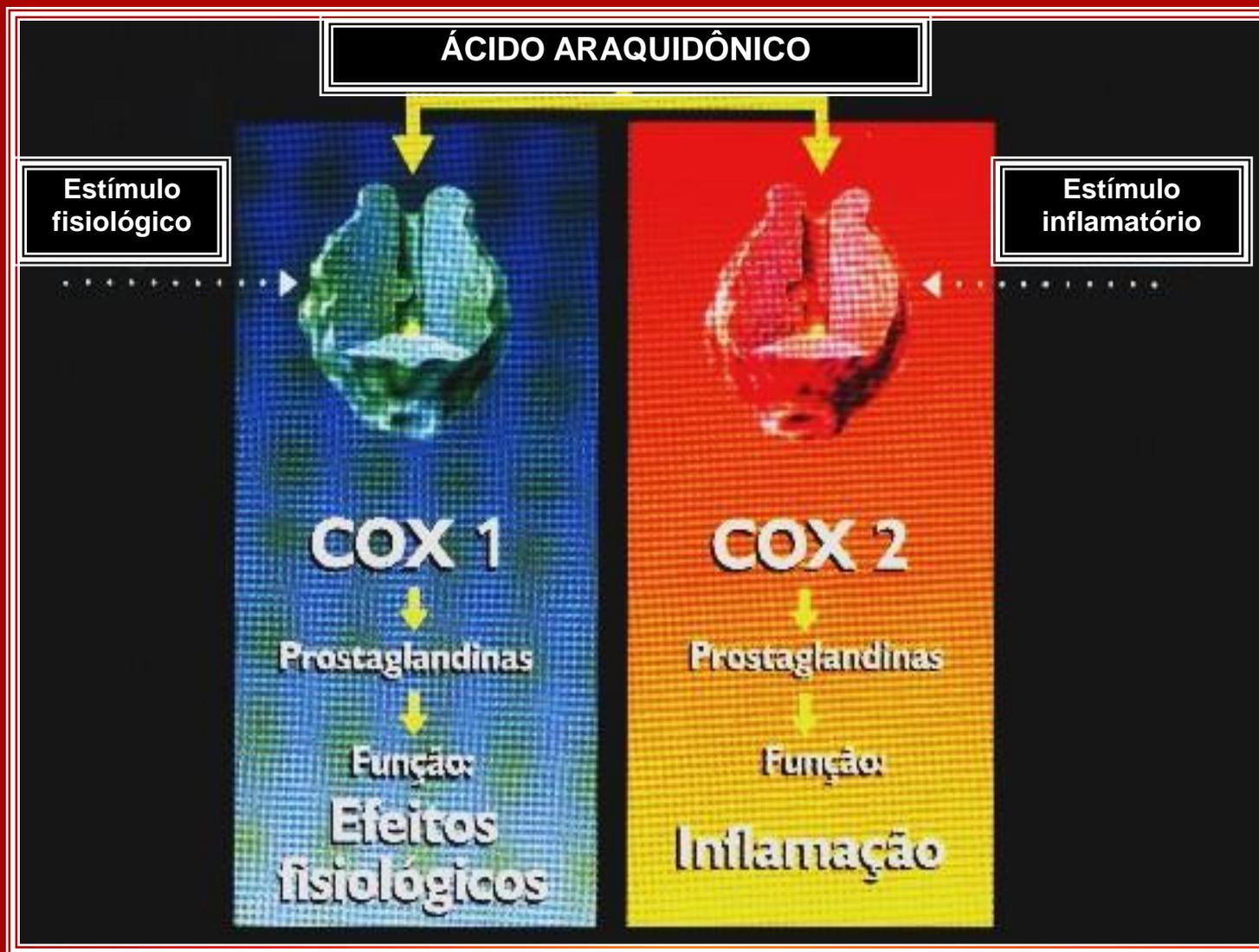
- Forma constitutiva, MAS, TAMBÉM PODE SER INDUZIDA EM CONDIÇÕES ESPECIAIS;
- Sofre inibição alostérica, portanto, requer altas concentrações de AA para iniciar a síntese (muito mais do que a COX-2)

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



Síntese de Prostaglandinas, Prostaciclina e Tromboxanas

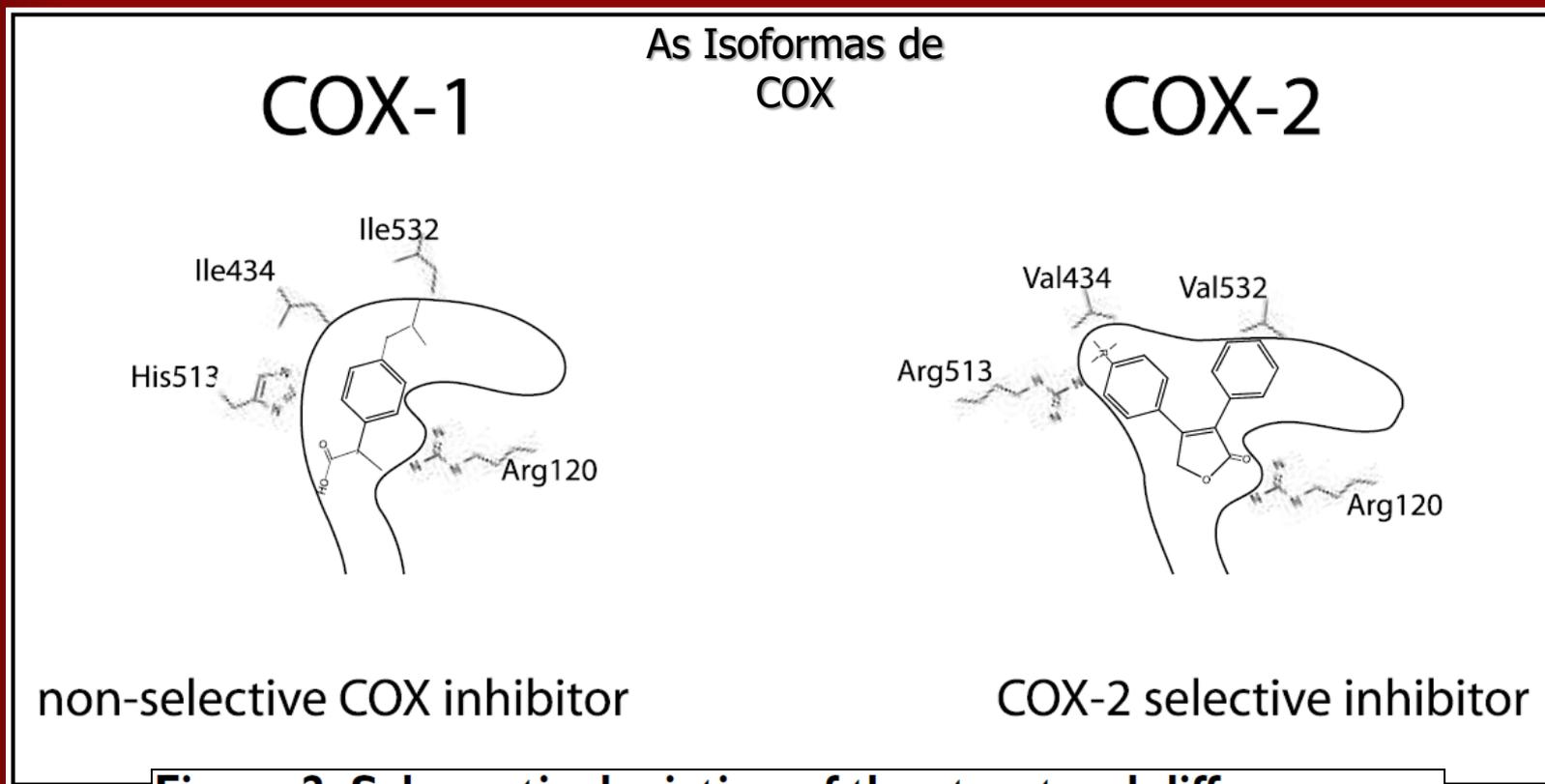
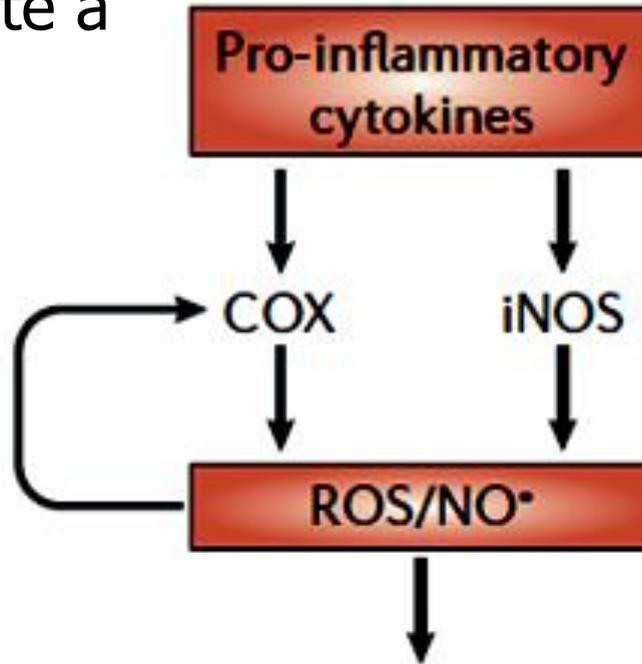


Figure 2: Schematic depiction of the structural differences between the substrate binding channels of PGHS-1 and PGHS-2 that allowed the design of selective inhibitors. The amino acid residues Val 434, Arg 513 and Val 523 form a side pocket in PGHS-2, while the more voluminous residues Ile 434, His 513 and Ile 532 in PGHS-1 obstruct access of the bulky side chains of the coxibs. Modified with permission from reference 54.

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

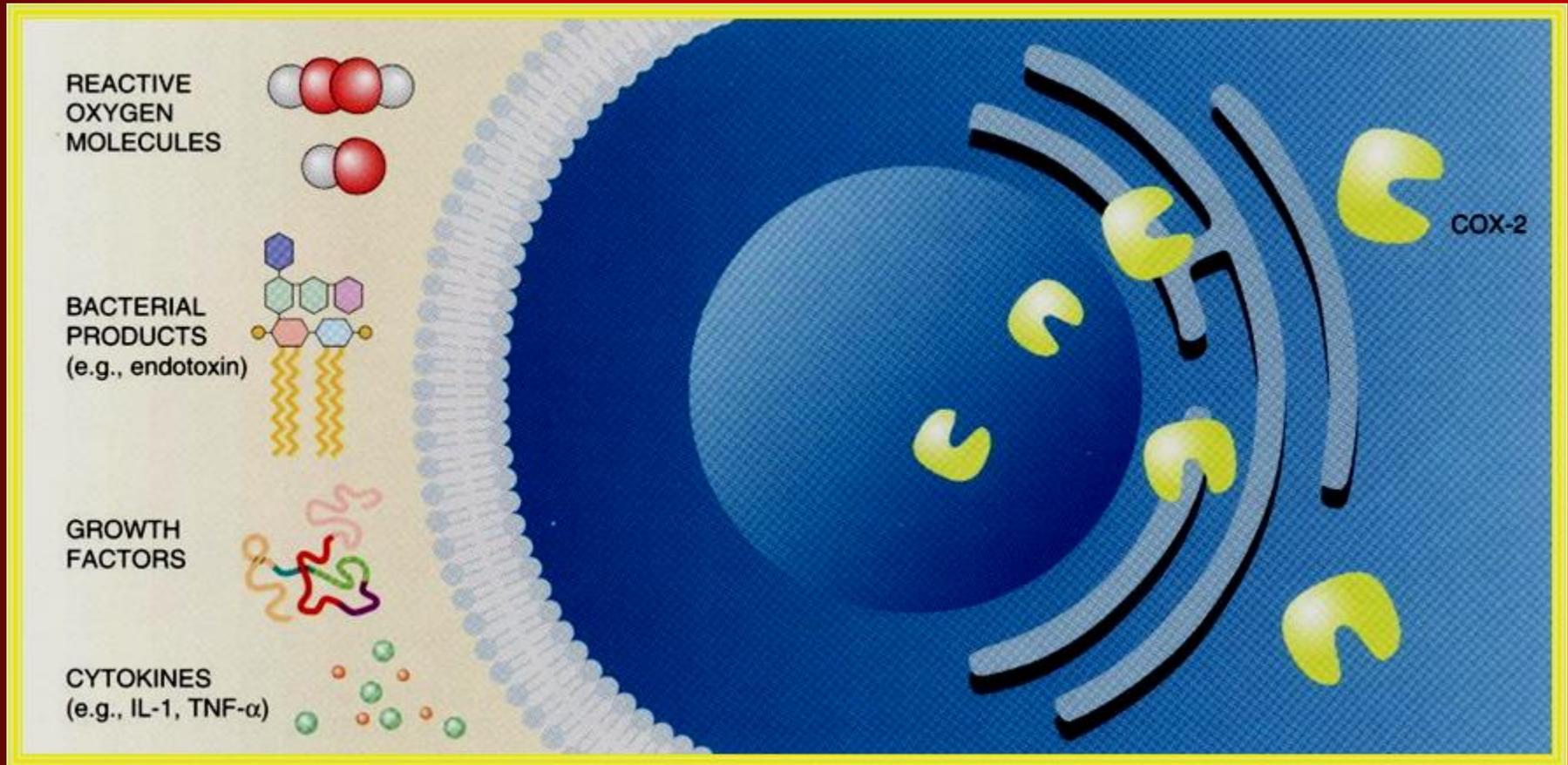
NATURE REVIEWS | **CANCER**

VOLUME 6 | FEBRUARY 2006 |

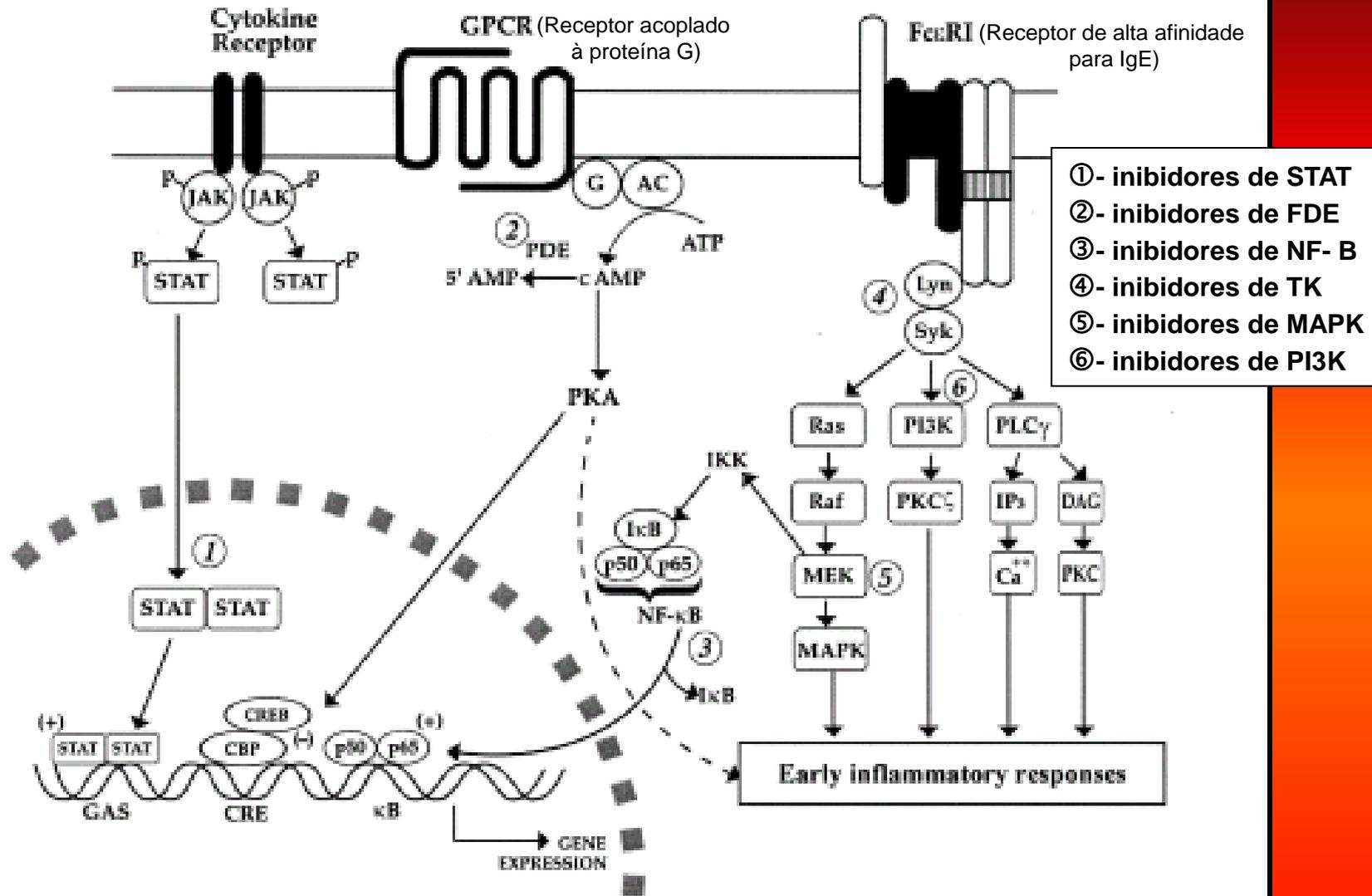
Processes that foster carcinogenesis and progression

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

Indução da COX por Estímulos Inflamatórios



NF κ B

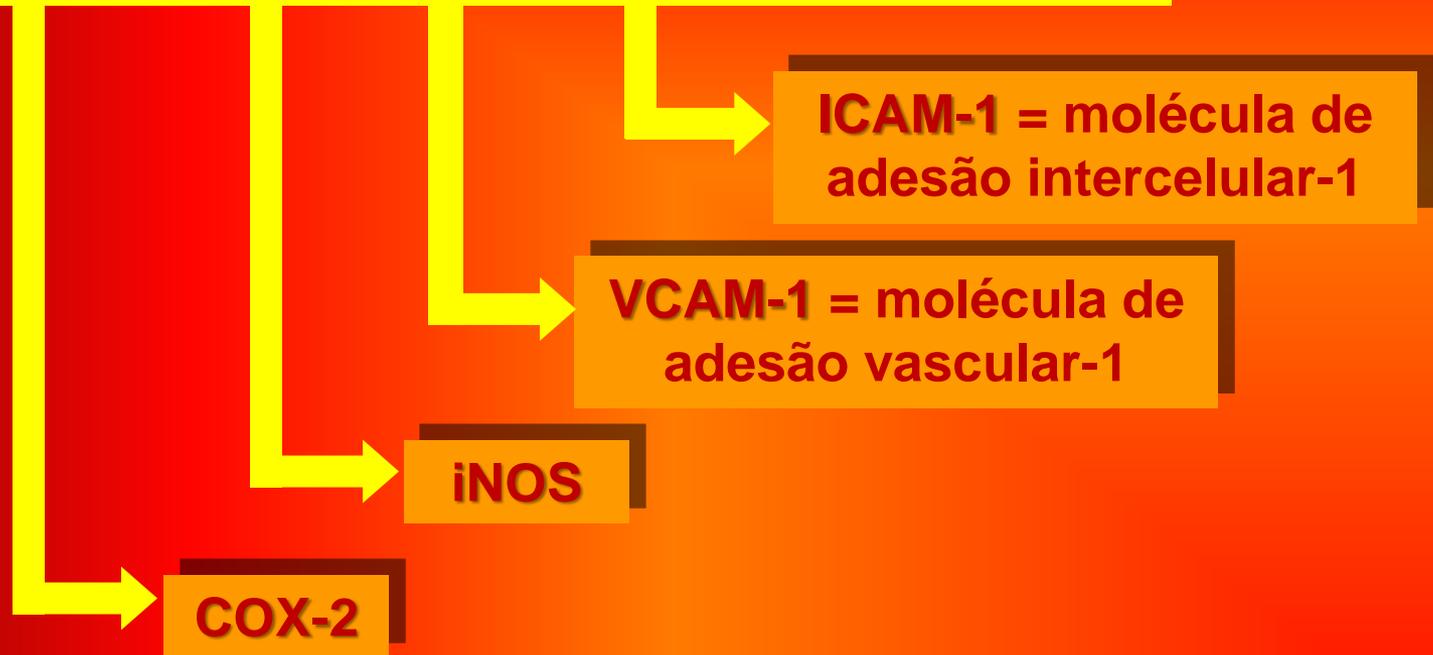


STAT = signal transducers and activators of transcription; **GAS** = γ -interferon activation site; **CBP** = CREB-binding protein; **CREB** = CRE binding protein; **CRE** = cAMP response element; **NF- κ B** = nuclear factor- κ B; **IKK** = I κ B kinasel

Fisiopatologia da Dor

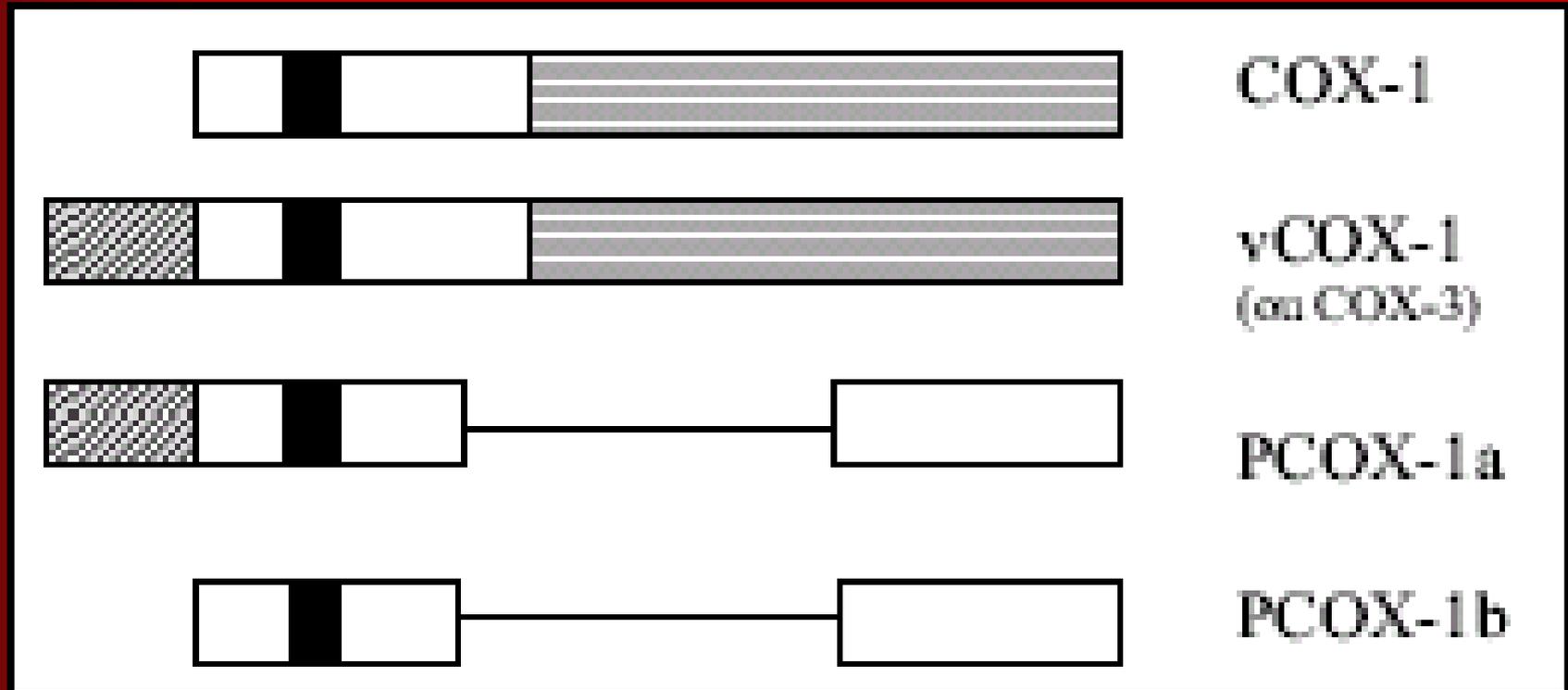
NF κ B

CONTROLA A EXPRESSÃO DE VÁRIOS GENES ENVOLVIDOS NA INFLAMAÇÃO E PROLIFERAÇÃO



COX-3

ESTRUTURA DAS DIFERENTES VARIANTES DA COX-1



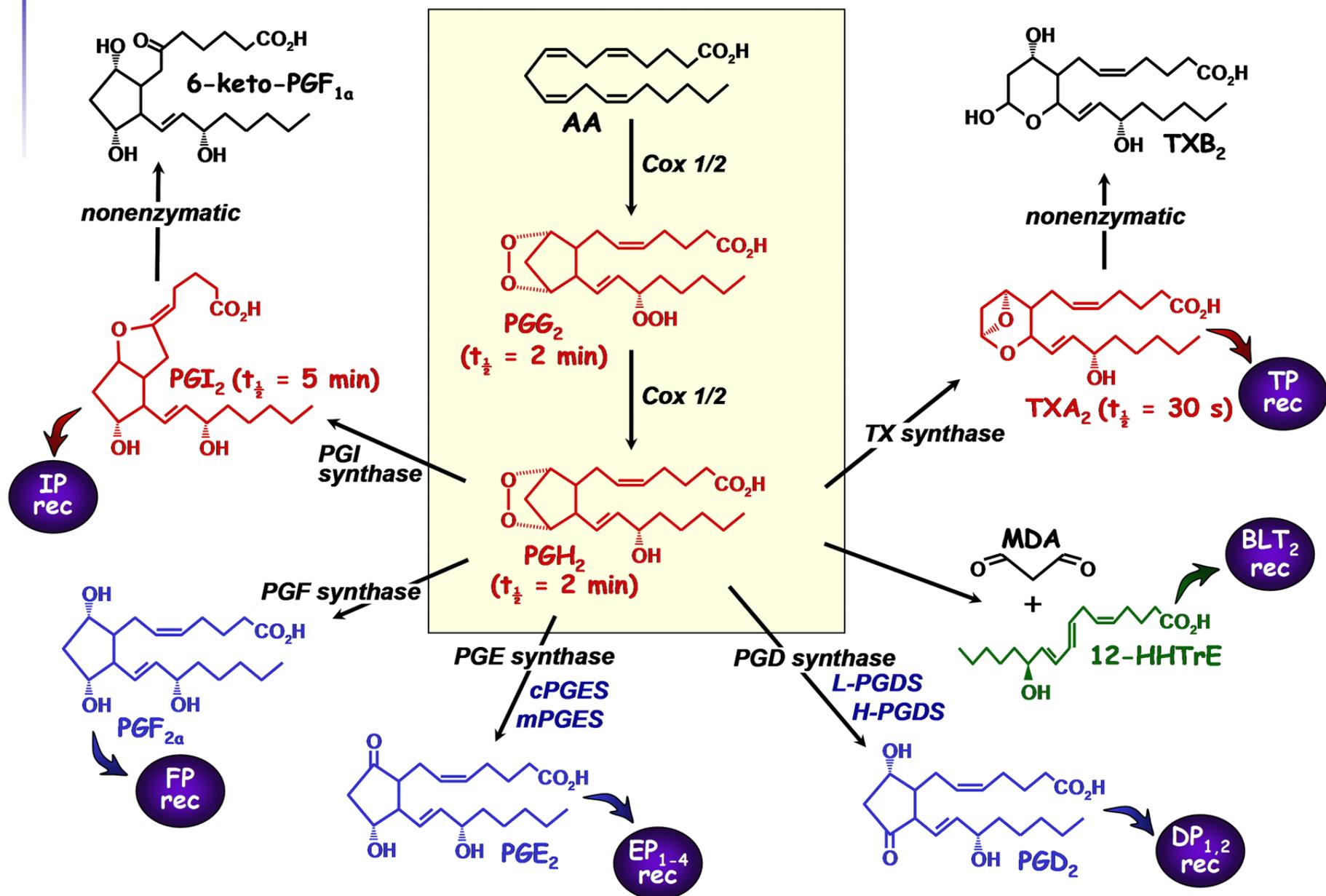
Representa 5% das COX-1 presentes.

É uma proteína membrana de 65kDa e possui uma atividade enzimática 80% menor do que a COX-1.

Maior expressão no cérebro e coração.

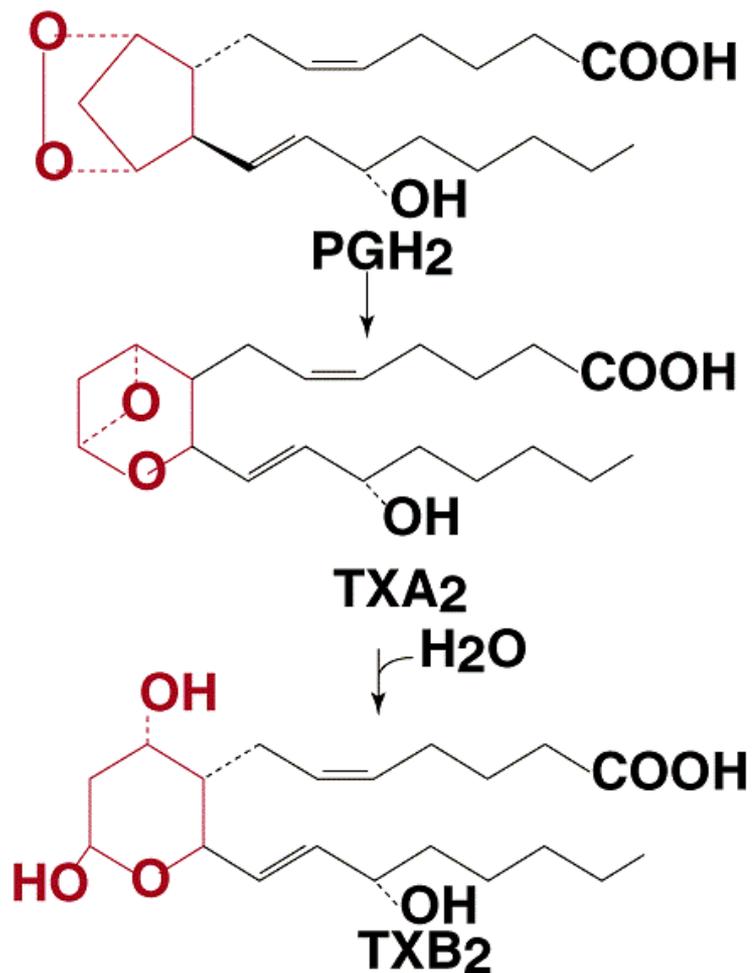


Síntese de Prostaglandinas, Prostaciclina e Tromboxanas



Síntese de Prostaglandinas, Prostaciclina e Tromboxanas

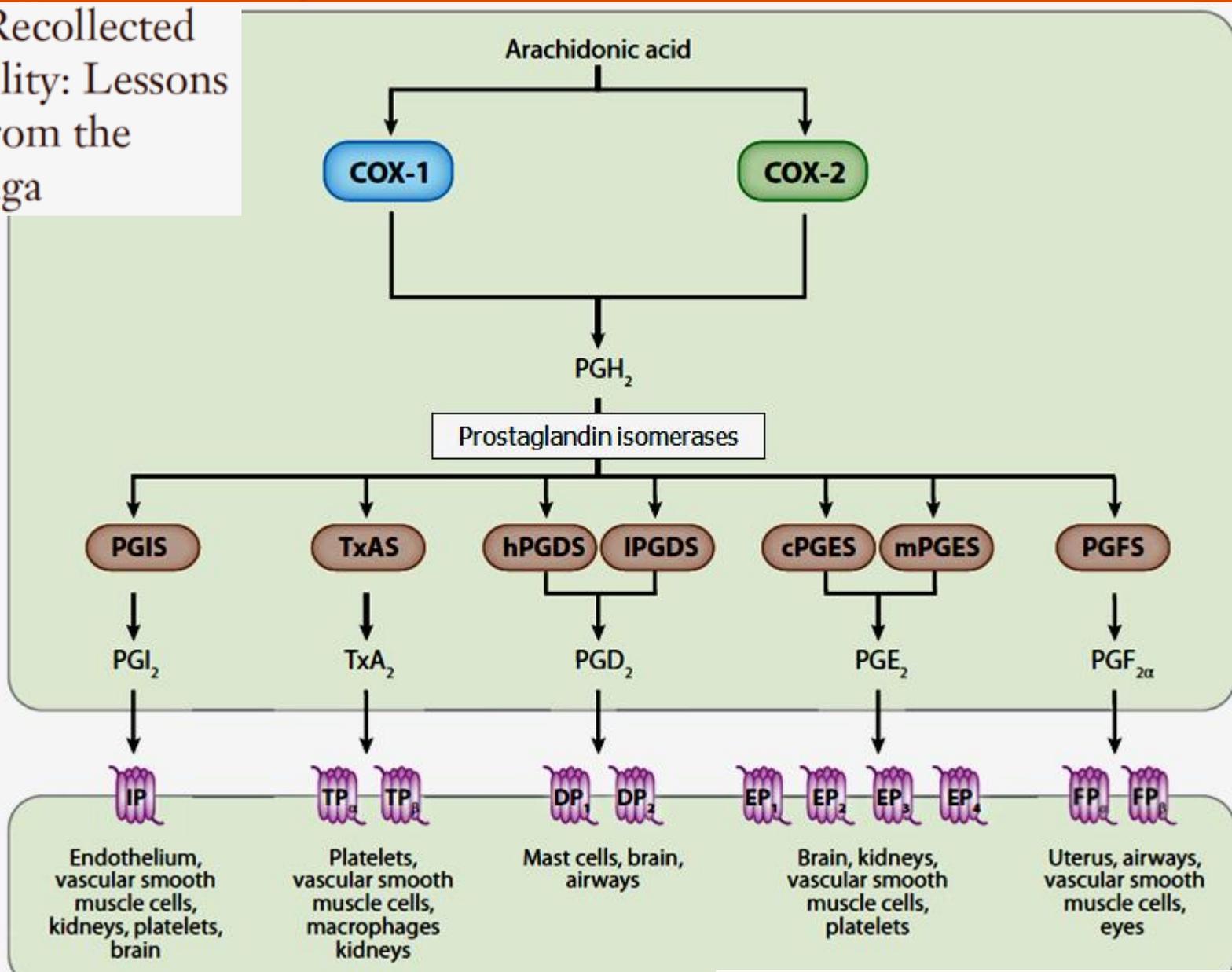
Formação de Tromboxanas



A PGH₂ originará, também, tromboxana (TXA₂) através da tromboxana sintase que está presente nas plaquetas e pulmão. A TXB₂ é um metabólito da TXA₂ sem ação biológica.

Receptores de Prostanóides

Emotion Recollected
in Tranquility: Lessons
Learned from the
COX-2 Saga



Prostanóides, COXs e suas Funções

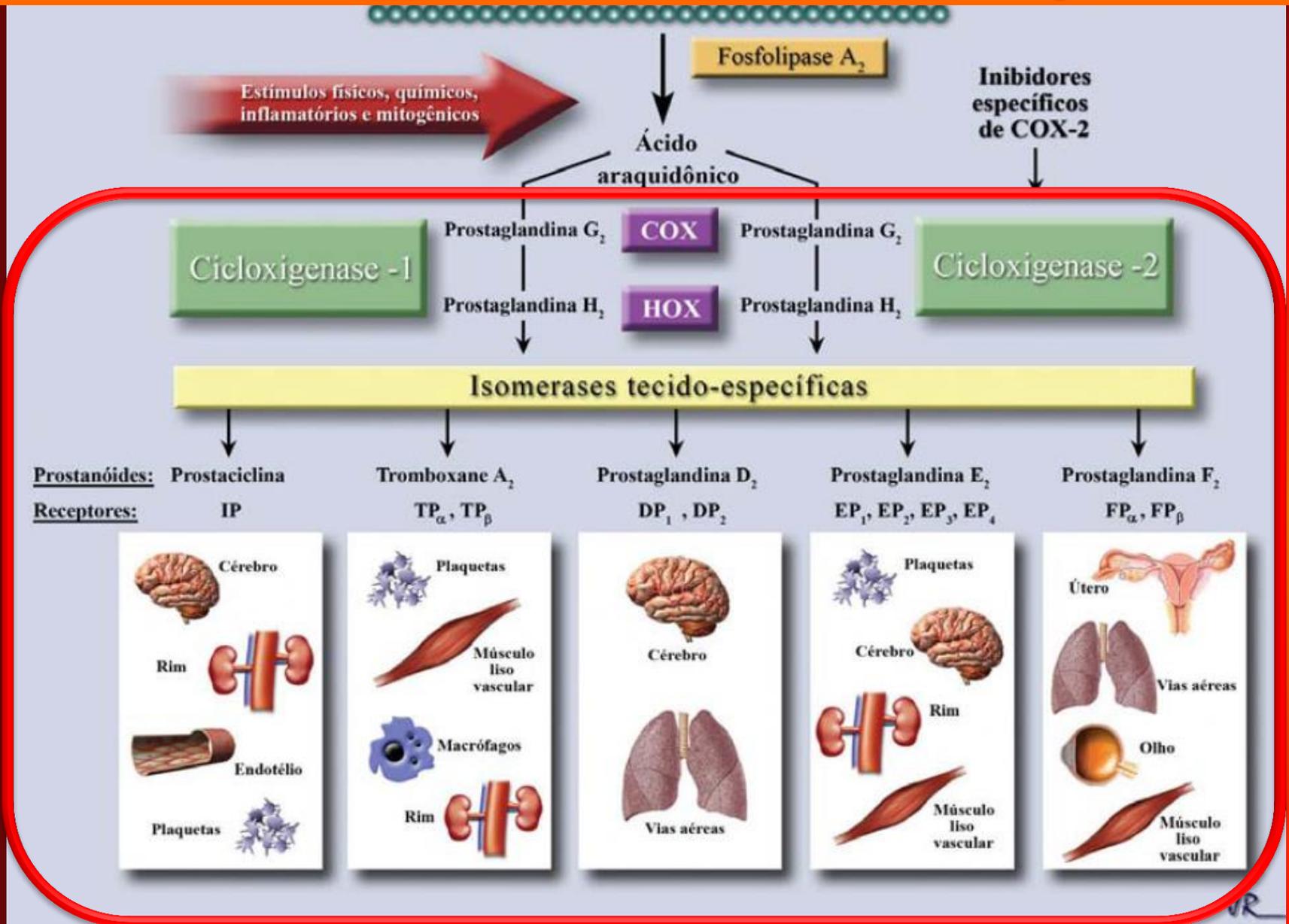


Fig. 1 - Produção e ação de prostaglandinas. Adaptado de FitzGerald GA, Patrono CP. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. N Engl J Med 2001; 345: 433-442.

Prostanóides, COXs e suas Funções

Vasculature

Platelets



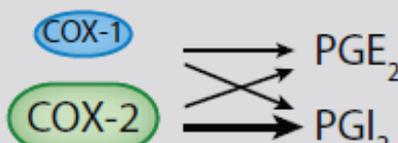
Platelet activation
Vasoconstriction

Endothelium



Platelet inhibition
Induction of thrombomodulin
Protection against oxidative injury
Antiadhesion

Smooth muscle

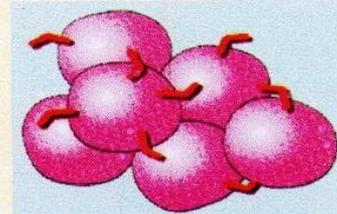


Platelet inhibition
Induction of thrombomodulin
Protection against oxidative injury
Vasodilation

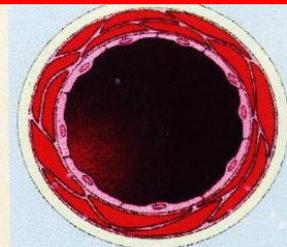
Macrophages



Inflammation



TxA₂ Promove agregação plaquetária;
PGI₂ Inibe.



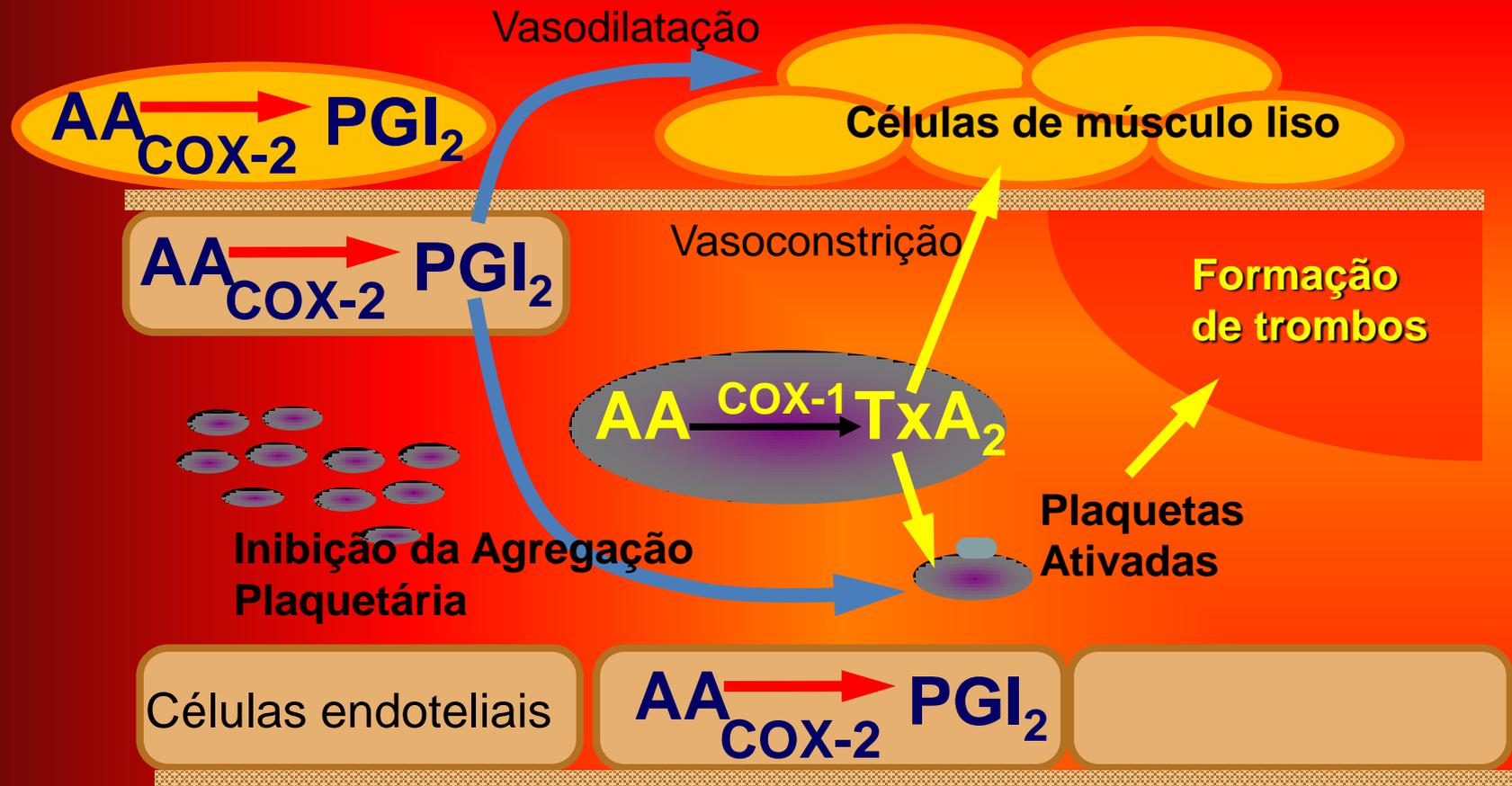
PGE₂, PGF_{2α} e PGI₂
Relaxam músculo vascular liso

Emotion Recollected
in Tranquility: Lessons
Learned from the
COX-2 Saga

Tilo Grosser, Ying Yu, and Garret A. FitzGerald

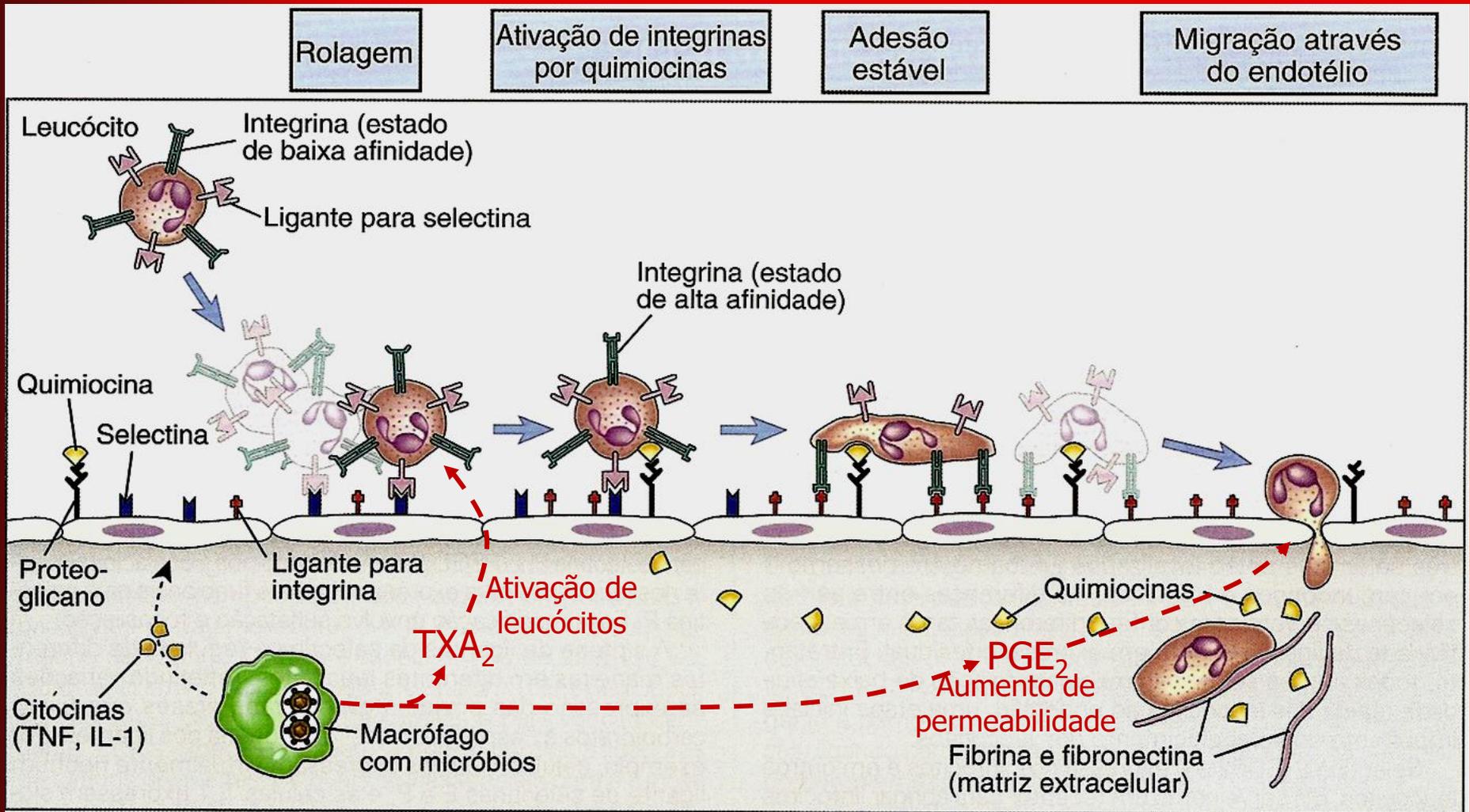
Annu. Rev. Med. 2010. 61:17–33

Inibidores Seletivos de COX-2: Inibem PGI₂ Vascular Não Têm Ação Sobre TXA₂ Plaquetária

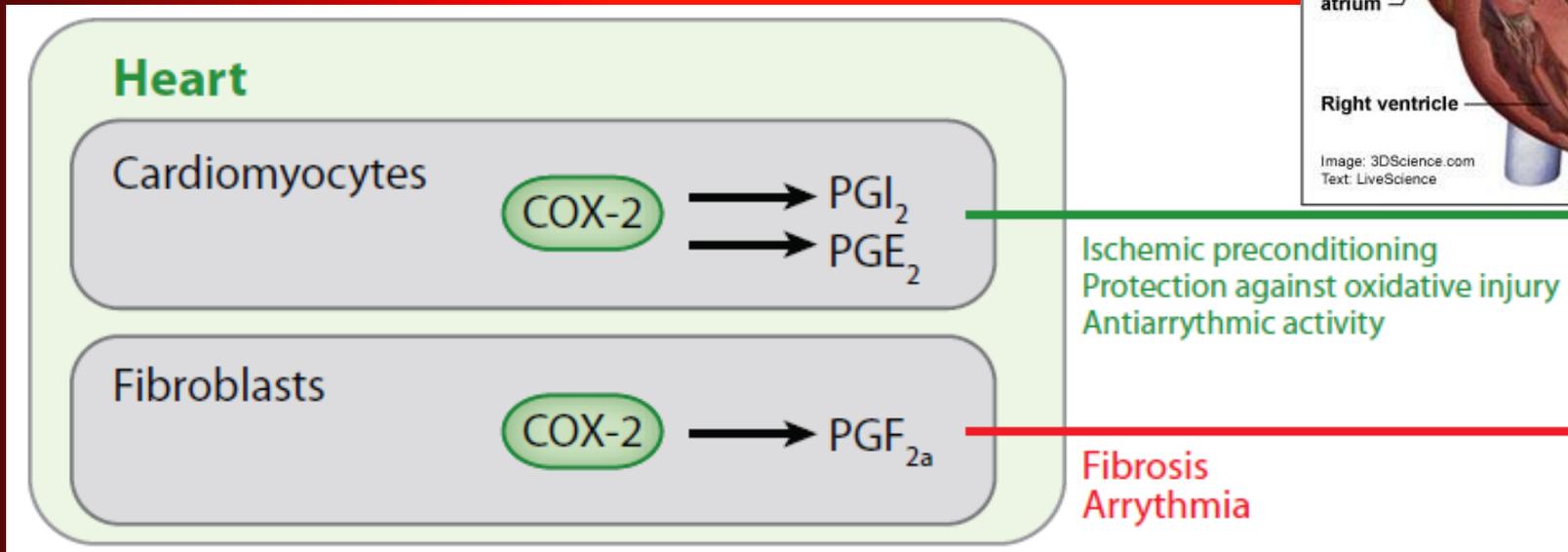
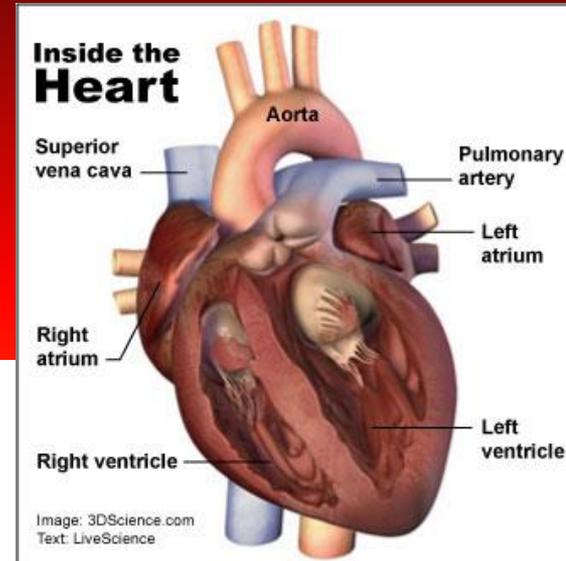


Prostanóides, COXs e suas Funções

RECRUTAMENTO DE LEUCÓCITOS



Prostanóides, COXs e suas Funções

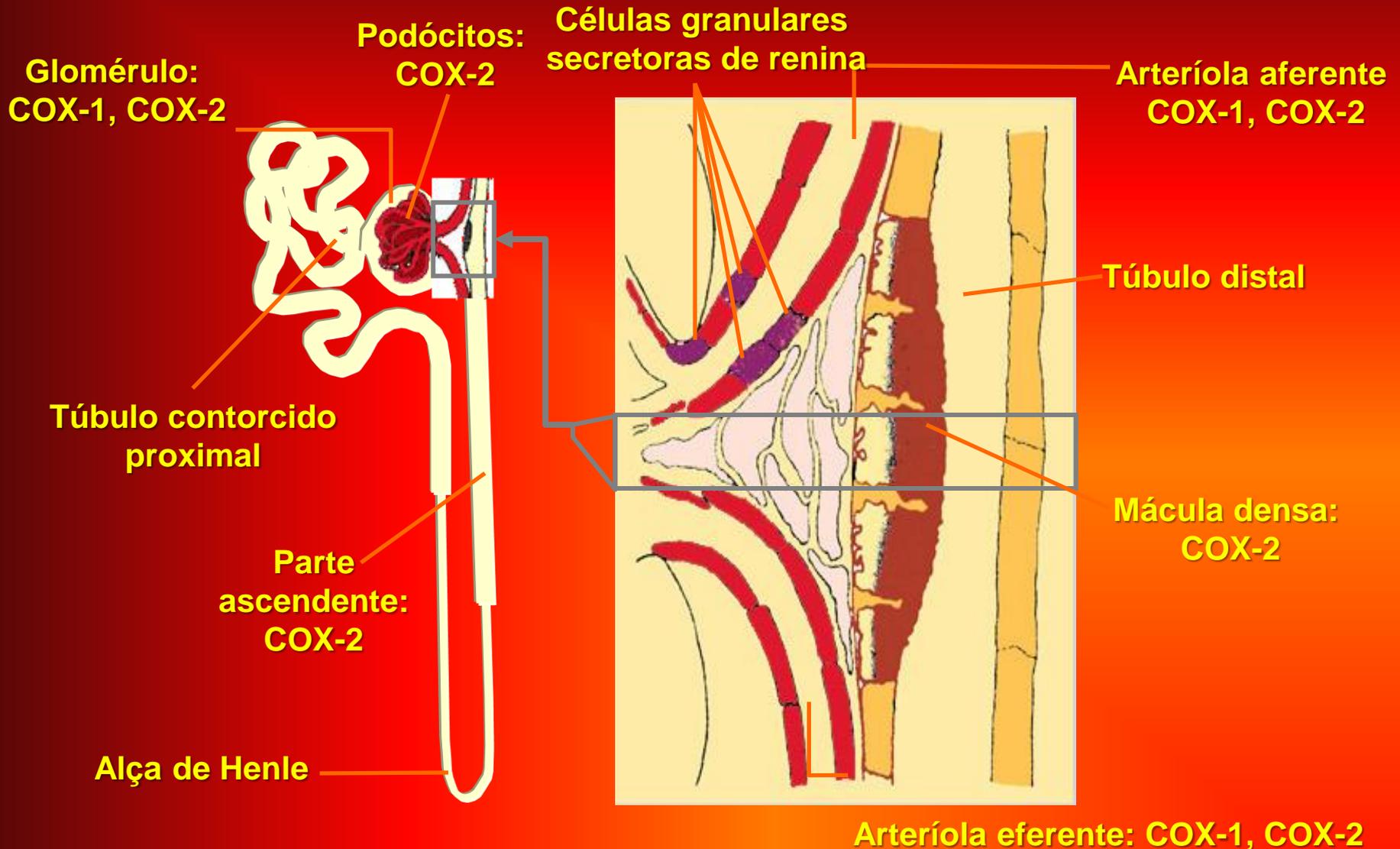


Emotion Recollected
in Tranquility: Lessons
Learned from the
COX-2 Saga

Tilo Grosser, Ying Yu, and Garret A. FitzGerald

Annu. Rev. Med. 2010. 61:17-33

COX-1 e COX-2 no Rim Humano



Prostanóides, COXs e suas Funções

Kidney

Mesangial cells



Vasoconstriction

Macula densa /cTAL



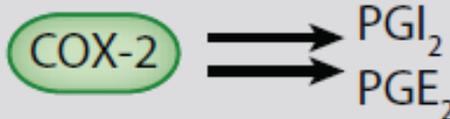
Renin release

Collecting ducts

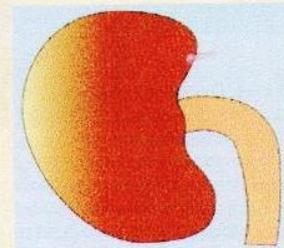


Natriuresis
Diuresis

Medullary interstitium



Medullary blood flow
Pressure diuresis



PGE₂ e PGI₂ Aumentam o fluxo sanguíneo renal

Emotion Recollected
in Tranquility: Lessons
Learned from the
COX-2 Saga

Tilo Grosser, Ying Yu, and Garret A. FitzGerald

Annu. Rev. Med. 2010. 61:17-33

COX-1 e COX-2 no Rim Humano

COX-2

PGE₂, PGI₂



↓ Reabsorção de Na⁺
(ramo ascendente da
alça de Henle)

COX-1, COX-2

PGE₂, PGI₂



- Aumenta o fluxo renal, provoca diurese, Natriurese e Kaliurese.
- Estimula a liberação de renina
 - ↑ Secreção de aldosterona
 - ↑ Secreção de K⁺ (nefro distal)

COX-1

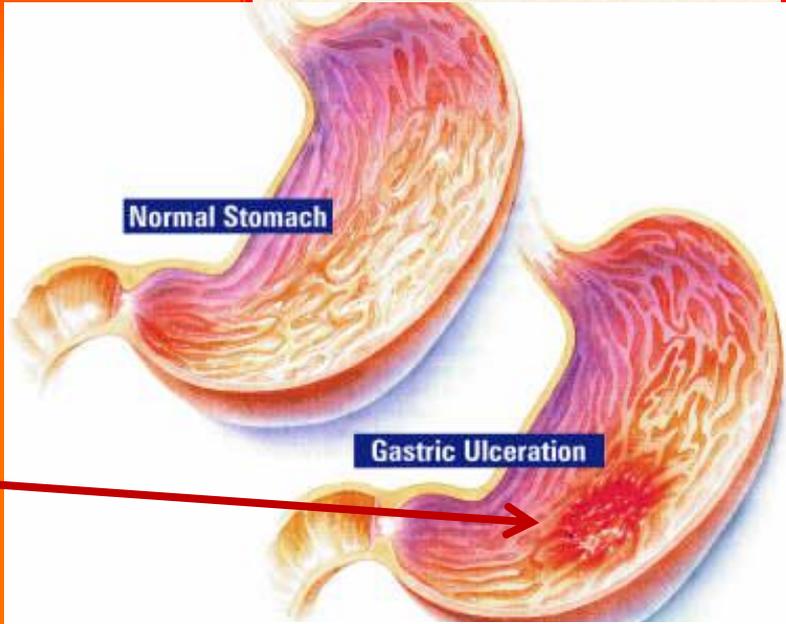
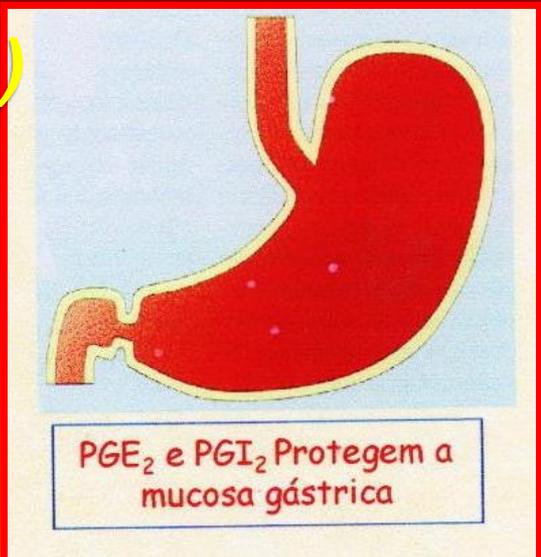
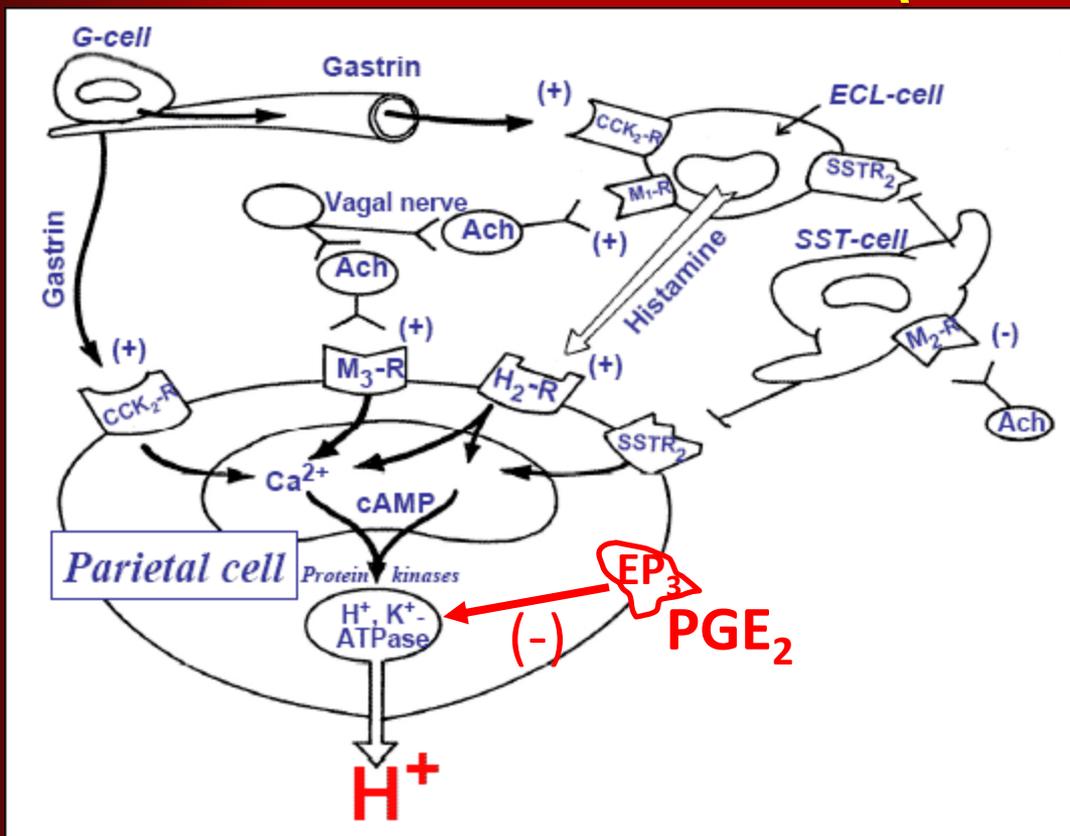
TXA₂



- Vasoconstrição
- Reduz a taxa glomerular de filtração

Prostanóides, COXs e suas Funções

EXPRESSÃO DA COX-1 (constitutiva)

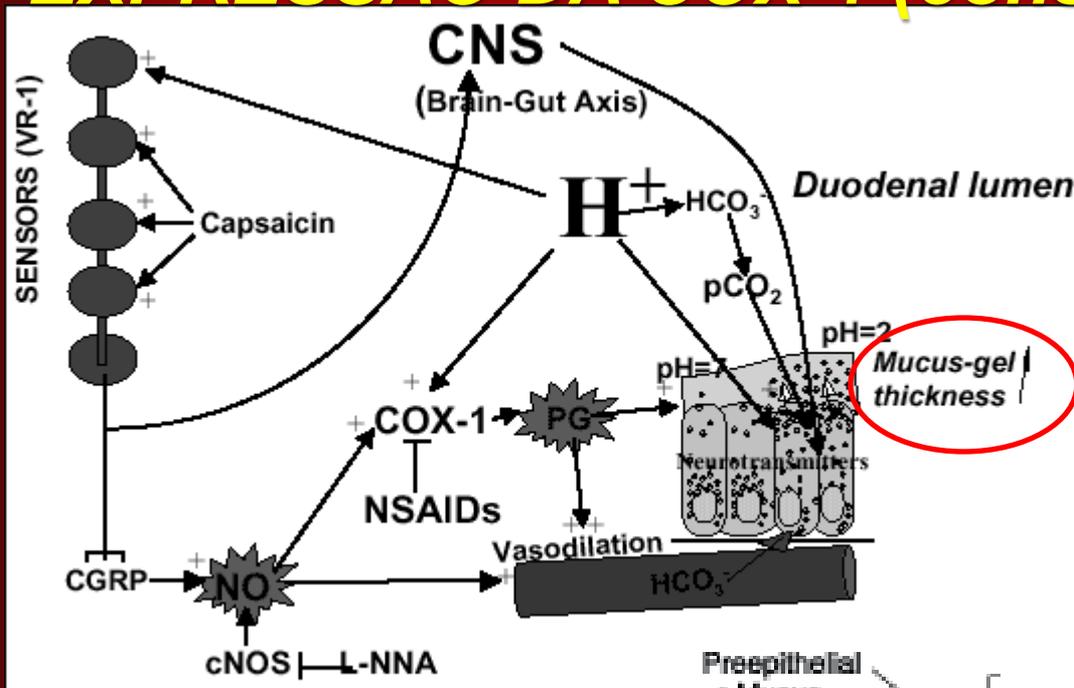


EXPRESSÃO DA COX-2
Epitélio intestinal
Úlcera gástrica

Secreção de fluidos da mucosa
Cicatrização das úlceras

Prostanóides, COXs e suas Funções

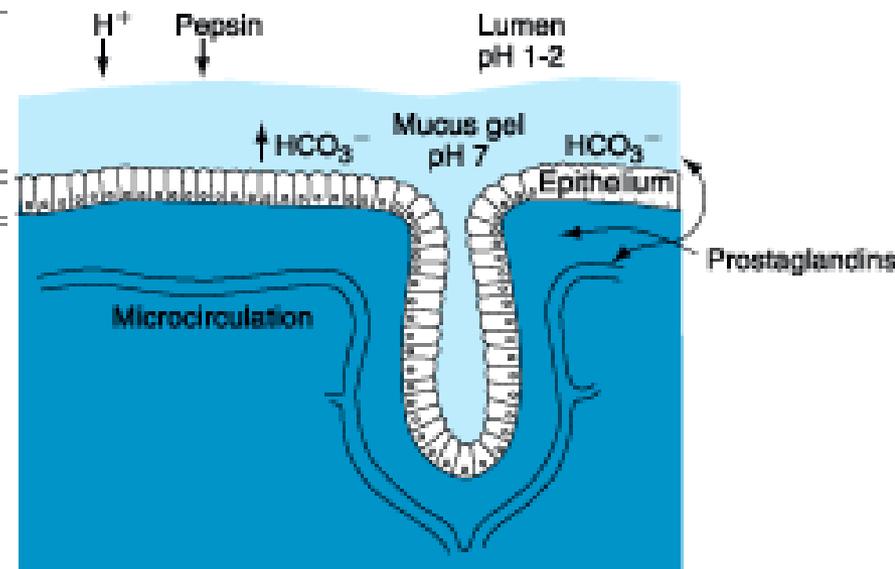
EXPRESSÃO DA COX-1 (constitutiva)



- Preepithelial**
- Mucus
 - Bicarbonate
 - Surface active phospholipids

- Epithelial**
- Cellular resistance
 - Restitution
 - Growth factors, Prostaglandins
 - Cell proliferation

- Subepithelial**
- Blood flow
 - Leukocyte



Prostanóides, COXs e suas Funções

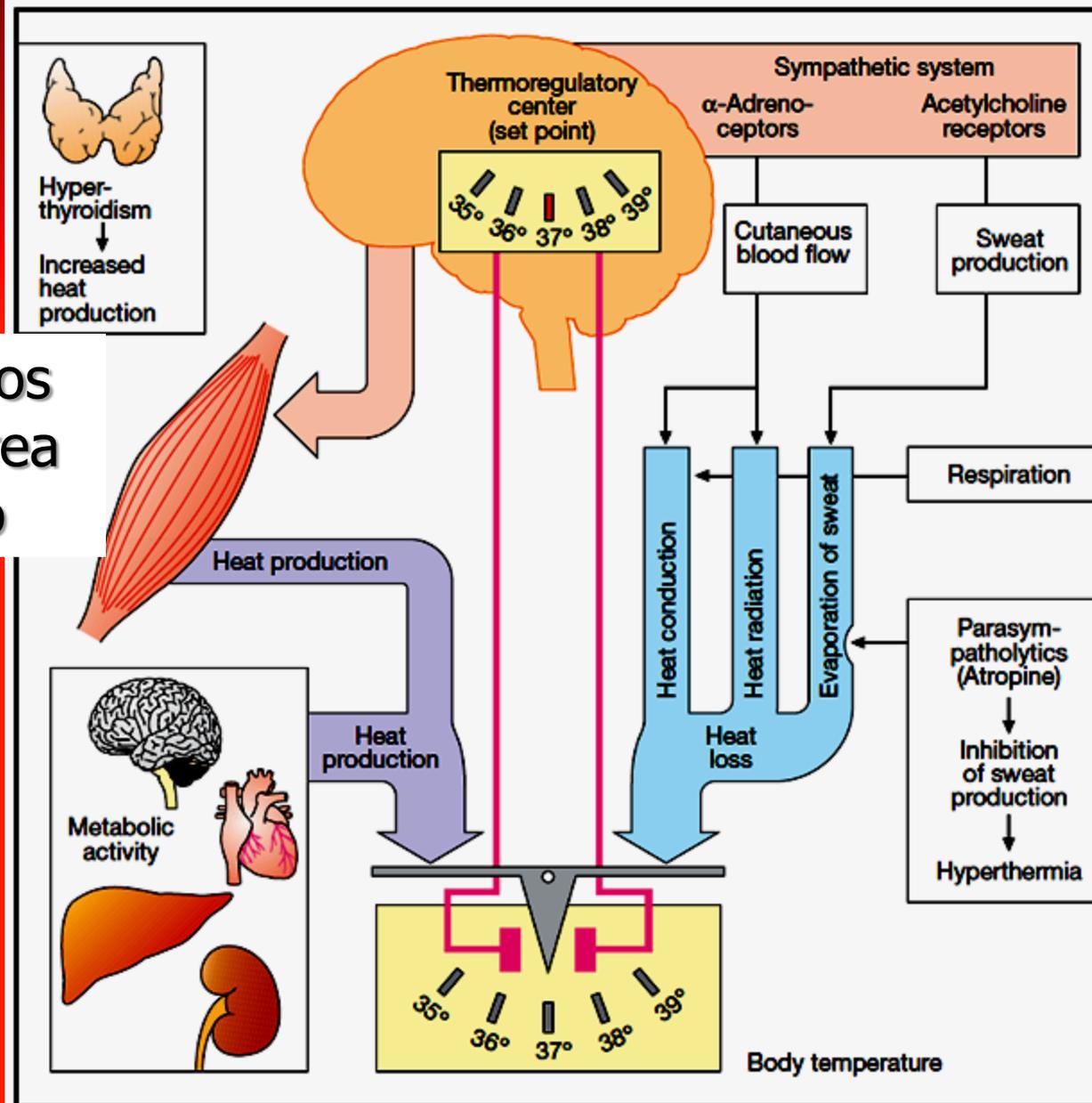


Prostanóides, COXs e suas Funções

Estimulam os neurônios termo-sensíveis da área pré-ótica do cérebro

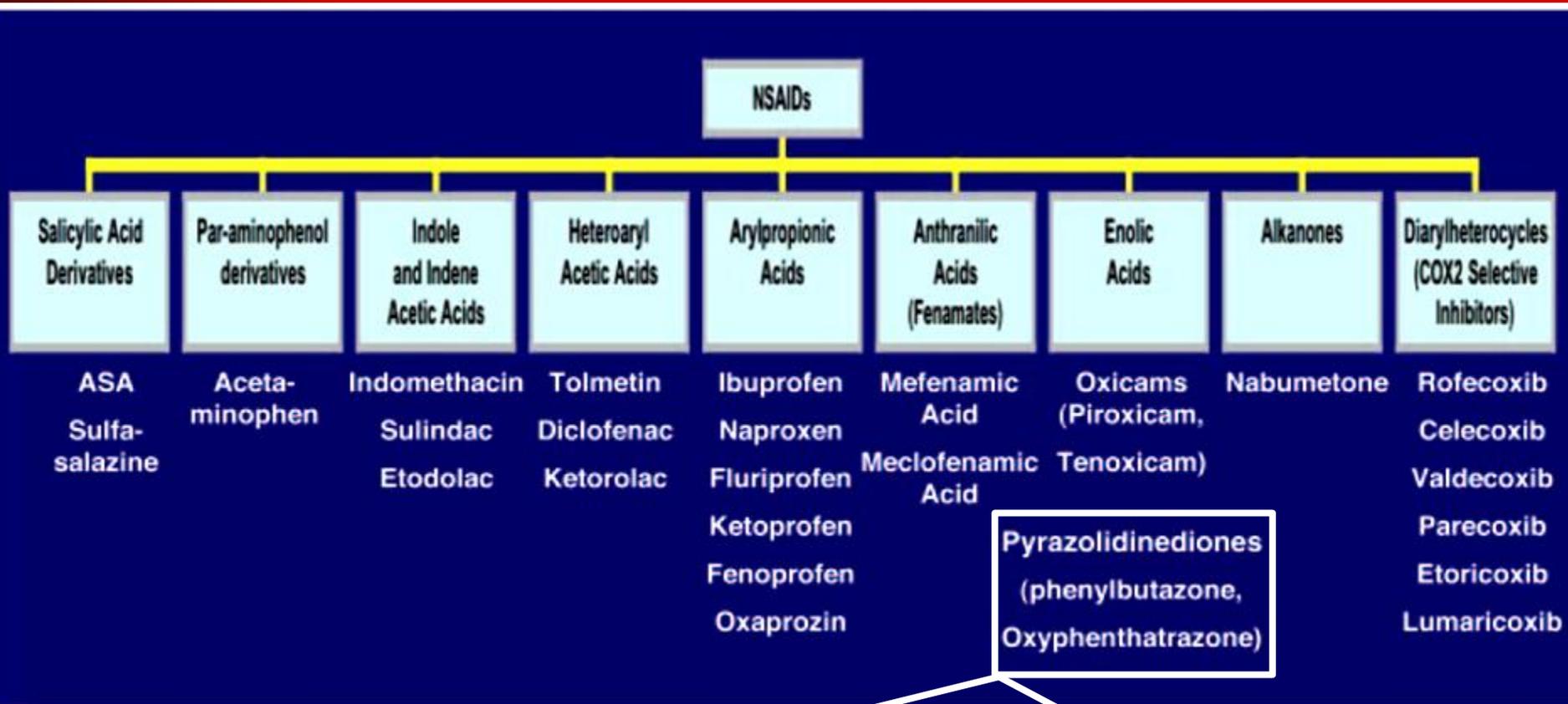
COX-2

É induzida nesta área:
Produção de Febre



A. Thermoregulation

Antiinflamatórios Não Esteroidais Tradicionais

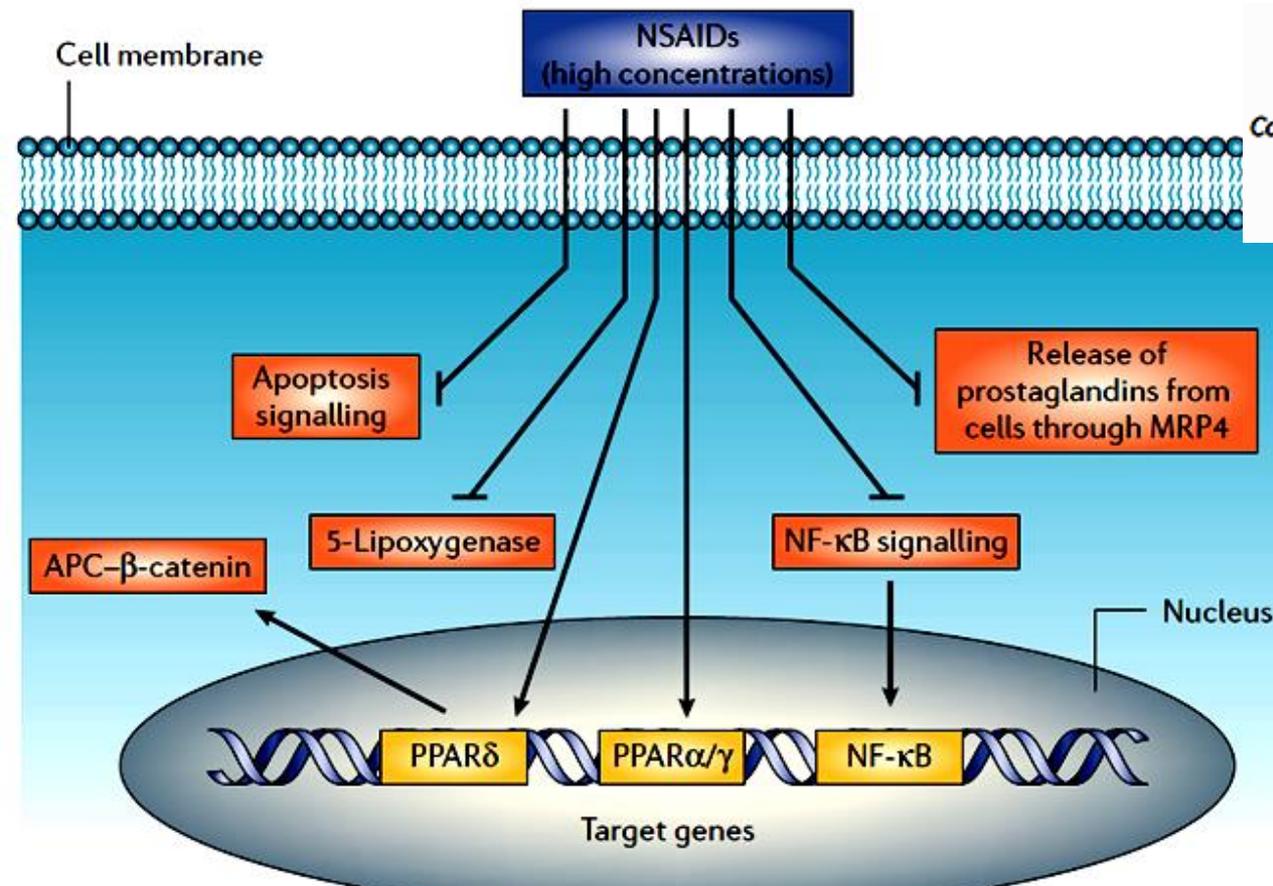


Fenilbutazona:
Quase sem uso em humanos-
Uso em Equinos

Dipirona:
Proibida nos EUA

Antiinflamatórios Não Esteroidais Tradicionais

- Eficácia Analgésica;
- Eficácia Antipirética;
- Diferentes graus de eficácia Antiinflamatória;
- Efeitos Hemodinâmicos (Antiagregante plaquetários vs. Efeitos trombogênicos)

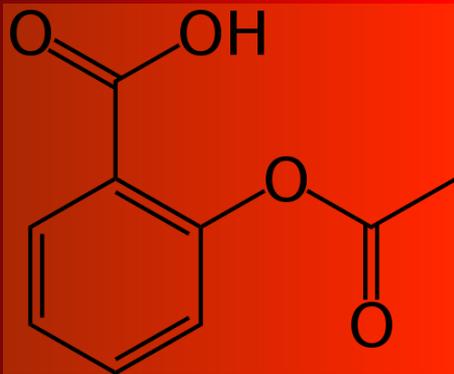


Efeitos dos AINES independentes de COX

Figure 3 | NSAIDs and non-COX targets. At high concentrations, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can target a number of other cellular processes. For example, they can induce apoptosis independently of cyclooxygenase 1 (COX1) and COX2. Nitric oxide-releasing aspirin can inhibit 5-lipoxygenase, reducing the production of leukotrienes. Specific NSAIDs can activate peroxisome proliferator-activated (PPAR) subtypes α , γ and δ . PPAR δ has been shown to interact with the adenomatous polyposis coli (APC)- β -catenin signalling pathway that is of particular relevance for colorectal carcinogenesis. NSAIDs also inhibit nuclear factor- κ B (NF- κ B) signalling. Finally, they can impact the release of prostaglandins from cells through the multidrug-resistance protein 4 (MRP4).

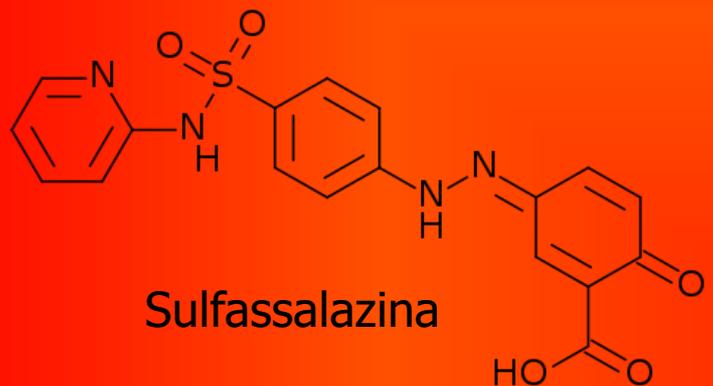
SALICILATOS

- O anion carboxil é essencial para a ação antiinflamatória
- A substituição nos grupos carboxílicos e hidroxílicos mudam a potência ou toxicidade
- 75% de conjugação com a glicina
- 15% como glicuronídeo éster ou éter
- Inibem a ativação do fator $\text{NF}\kappa\text{B}$ - \downarrow a expressão de proteínas pró-inflamatórias



AAS

Acetilação IRREVERSÍVEL da COX
(mais seletivo à COX-1)



Sulfassalazina

Usados em inflamações crônicas
(principalmente intestinais)
Evidências de inibir a LOX.

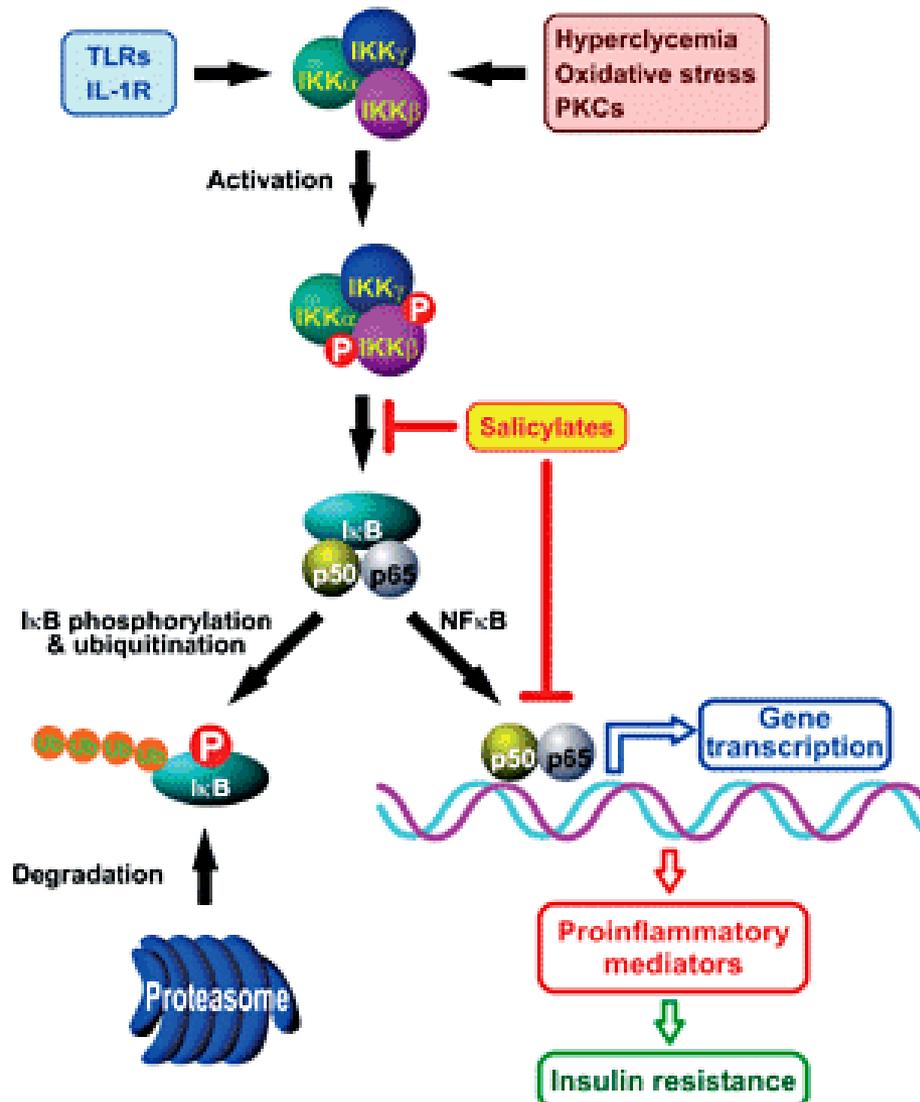


Mesalazina

As Três Aspirinas

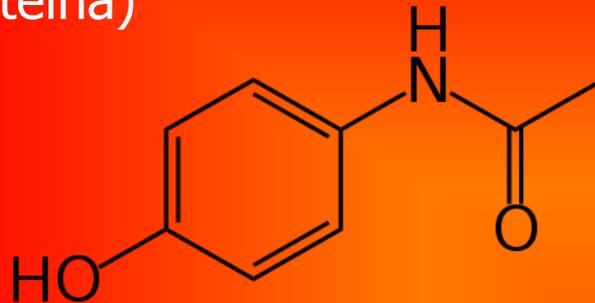
Aspirina I	Aspirina II	Aspirina III
Antitrombótica	Analgésica, antipirética	Antiinflamatória
Cardiologista	Farmacêutico	Reumatologista
80mg/dia	325-650mg cada 4h	1,3g cada 4-6h
Indetectável	< 2.5mg/dl [mM]	> 20mg/dl [mM]
Cox-1 plaquetária	Cox-1, Cox-2	Cox-1, 2; transcrição de sinal

Inibição do NFkappaB



Acetaminofeno- Paracetamol

- Fraco inibidor da COX
- Analgésico e antitérmico (sem efeitos antiinflamatórios).
- Não causa irritação gástrica
- Não interfere na função plaquetária
- Altas doses = hepatotoxicidade
- Toxicidade pode ser prevenida pela administração EV de doadores sulfidrílicos (n-acetilcisteína)



Atualmente é um dos analgésicos mais utilizados, porém é altamente perigoso para o fígado devido ao seu alto potencial hepatotóxico, não devendo ser utilizadas mais que 4000 mg diárias. Crianças com menos de 37 kg tem a dose limite diária em 80 mg/kg. Em indivíduos adultos pode ocorrer toxicidade em doses únicas de 10 - 15 g (150 - 250 mg/kg) e uma dose de 20 a 25 g pode levar a fatalidade.

Dipirona ou Metamizol

- Metamizol sódico ou dipirona sódica é utilizada principalmente como analgésico e antitérmico (sem efeitos antiinflamatórios).
- Sua utilização, no entanto, se encontra restrita a alguns países, sendo extremamente popular no Brasil onde efetivamente é um dos analgésicos mais populares, ao lado do ácido acetil salicílico.



É conhecido como metamizol, dipirona ou ainda metilmelubrina. O cátion associado é mais comumente o sódio, mas, pode também, ser o magnésio, originando a dipirona magnésica. Comercialmente, conhece-se pelos nomes Dipidor®, Novalgina®, Neosaldina®, Lisador®, Nolotil® entre outros, até também pelo próprio nome Dipirona®.

Dipirona ou Metamizol

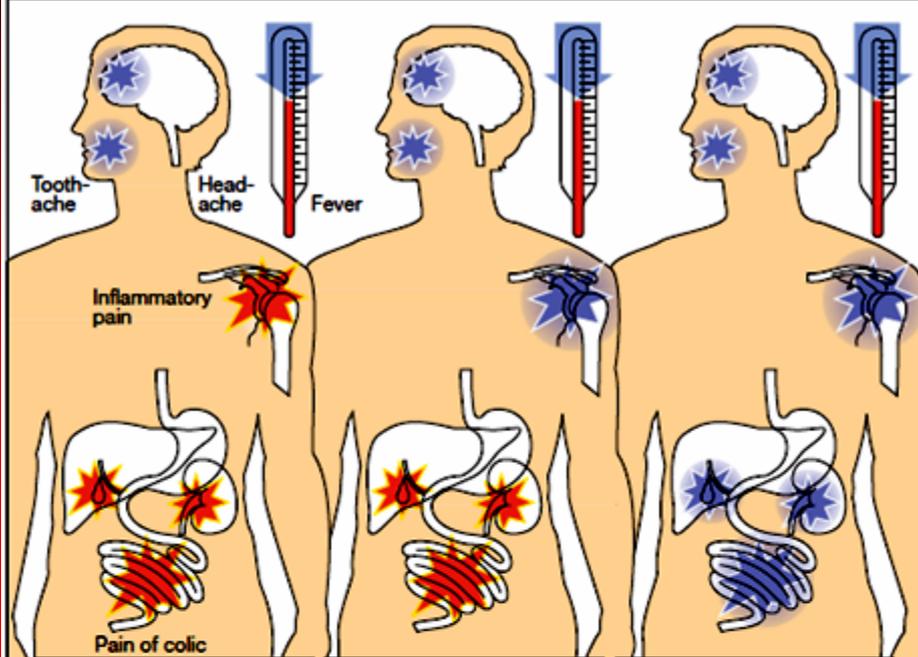
O metamizol foi sintetizado pela primeira vez na Alemanha em 1920 pela companhia Hoechst AG, e em 1922 foi iniciada sua produção em massa. A droga permaneceu disponível mundialmente até a década de 70 quando foi descoberto que havia risco de causar agranulocitose — uma doença muito perigosa e potencialmente fatal.

Estudos recentes indicam que a taxa de incidência de agranulocitose causada pelo metamizol está entre 0,2 e 2 casos por milhão de pessoas com dias de uso. (Dr Anthony Wong in WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 1, 2002, p.15) contando com aproximadamente 7% dos casos fatais (sendo que todos os pacientes tiveram acesso a cuidados médicos urgentes). Em outras palavras, podemos esperar entre 50 e 500 mortes anualmente em um país de 300 milhões de habitantes devido ao metamizol, levando em consideração que todo cidadão faça uso da droga ao menos uma vez ao mês.

O metamizol foi banido da Suécia em 1974 e dos Estados Unidos em 1977; mais de trinta países incluindo Japão, Austrália e a maioria dos países integrantes da União Européia tomaram a mesma decisão. **Nesses países a droga ainda é utilizada como medicamento veterinário.** Algumas companhias farmacêuticas, particularmente Hoechst e Merck, continuam a desenvolver medicamentos que contenham o metamizol e as comercializam em alguns países.

No resto do mundo (especialmente em Portugal, Espanha, México, Brasil, Índia, Rússia, Macedônia, Bulgária, Romênia, Israel e países do terceiro mundo), o metamizol ainda se encontra largamente disponível e continua sendo considerado um dos mais populares analgésicos.

O metamizol recebeu um breve momento de atenção na mídia americana em 2001, quando um imigrante latino fora internado em um clínica em Salt Lake City com sintomas clínicos de agranulocitose. Foi descoberto que a droga continuava muito popular entre os imigrantes mexicanos e livremente disponível em lojas de imigrantes latinos.



Acetaminophen

CC(=O)Nc1ccc(O)cc1

Acute massive overdose >10g

Chronic abuse

Hepato-toxicity

Nephro-toxicity

Acetylsalicylic acid

CC(=O)Oc1ccccc1C(=O)O

Broncho-constriction

Irritation of gastro-intestinal mucosa

Impaired hemostasis with risk of bleeding

Dipyrrone

CN1C(=O)N(C)C(=O)N1C2=CC=CC=C2S(=O)(=O)O

Agranulo-cytosis

Risk of anaphylactoid shock

Fenilbutazona



BOA EFICÁCIA EM DORES INFLAMATÓRIAS
NÃO UTILIZADO MAIS EM HUMANOS
– USO VETERINÁRIO-

- Fenilbutazona é freqüentemente usada em cães para o tratamento de longa duração para dor crônica particularmente devido a osteoartrites (cerca de 20% dos cães são afetados com esta patologia).
- A margem de segurança da fenilbutazona em cães é bastante estreita, por isso o ETODOLACO ou o CAPROFEN, são mais comumente utilizados.
- Protetores Gis (misoprostol, omeprazol, etc) são freqüentemente associados como parte do tratamento de qualquer AINEs.
- Cães recebendo fenilbutazona em terapia continuada necessitam realizar exames de sangue regularmente (discrasias sangüíneas) e monitoramento da função renal (creatinina).
- Efeitos colaterais em cães: Ulceração, depressão medular, reses, discrasias sangüíneas, diminuição da função renal.

Carprofen



Carprofen (nome de marca Rimadyl, desenvolvido pela Pfizer Animal Health) é um AINE utilizado basicamente em veterinária no tratamento de artrites em geriatria de cães.

- Podem ser usados em curto período em dores articulares e inflamação pós-operatória, ou no dia-a-dia no alívio de dor e inflamação.
- COX-2 seletivo
- Carprofen está disponível em apresentações de tabletes de 25, 75 and 100 mg EUA ou 20, 50, 100mg no Reino Unido (fornecidos tanto com comida ou direto na boca do animal) ou em formas injetáveis. Dose usual 2mg/peso

Indometacina

- Antipirético-analgésico-antiinflamatório semelhante aos salicilatos
- Derivado indólico
- iCOX não seletivo com eficácia de inibição da PLA₂ e PLC
- Reduz a migração dos PMN e proliferação das células T e B
- Bem absorvido V.O e em menor grau no idoso
- Ocorre extensa circulação êntero-hepática
- excretado de forma inalterada e metabólitos inativos na urina e bile
- Probenecida prolonga sua T_{1/2} de 2h para 11horas.

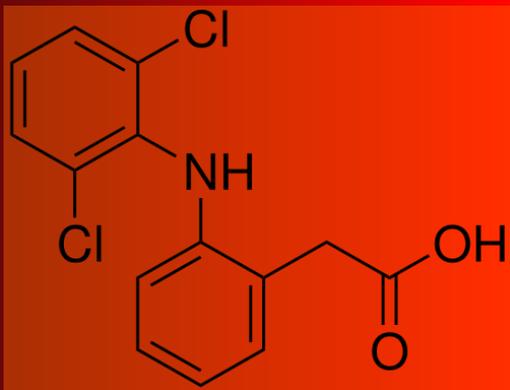


Indicações habituais são condições reumáticas, gota e espondilite anquilosante. Doses mais altas em um terço dos pacientes exibem reações que impossibilitam a sua continuação:

- Efeitos GI
- Pancreatite
- Cefaléia, confusão, depressão
- Raros: Psicose, anemia aplásica, trombocitopenia

Diclofenaco

- derivado simples do ácido fenilacético, que se assemelha com o flurbiprofeno e com o meclofenamato
- Potente inibidor relativamente seletivo da COX-2
- Evidências que oniba em algum grau a LOX e PLA₂
- Bem absorvido V.O. mas a biodisponibilidade sistêmica é de 30-70% (metabolismo de primeira passagem)
- T_{1/2} de 2h, acumula-se no liq. Sinovial e nesse compartimento sua T_{1/2} é de 2-6 h.
- Metabolizado pelas CYP3A4 e 2C9 e a disfunção renal influencia significativamente a sua depuração.

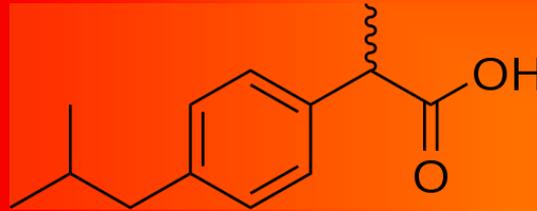


Baixa incidência de hemorragia gastrointestinal

Associado ao misoprostol (200 µg) = "ARTHROTEC"

Ibuprofeno

- derivado simples do ácido fenilpropiónico
- Liga-se 99% em PTNs plasmáticas
- $T_{1/2}$ de 1-2 h, extensamente metabolizado pelas CYPs 2C8 e 2C9
- Na dose comumente prescritas (2,4g ao dia), não possui eficácia antiinflamatória.
- 2,4g equivalem a dose de 4g de AAS



- Altas doses = bem tolerada, mas apresenta toxicidade GI, mas menor que a aspirina
- Visão turva e rash cutâneo
- Não é recomendada para gestantes ou mães amamentando

Nimesulida



- Sua atividade antiinflamatória envolve vários mecanismos.
- A nimesulida é um inibidor COX-2 seletivo, mas não é semelhante aos inibidores COX-2 seletivos clássicos, pois tem muito menos afinidade para esta enzima (a afinidade para a COX-2 é 5 a 16 vezes superior relativamente à COX-1, enquanto a afinidade dos inibidores seletivos é de 400-800 vezes superior).
- Além disso, a nimesulida demonstrou possuir muitas outras propriedades bioquímicas que são as principais responsáveis por suas propriedades terapêuticas. Estas incluem a inibição da fosfodiesterase (PDE) do tipo IV; redução da formação do ânion superóxido, e portanto inibição da produção de ROS, que contribuem para a inflamação e dor; diminuição substancial da atividade da via mieloperoxidase, que forma ácido hipocloroso, nos neutrófilos activados; inibição de proteínases (elastase, collagenase); prevenção da inactivação do inibidor da alfa-1-proteínase; inibição da liberação de histamina dos basófilos e mastócitos; inibição da atividade da histamina.
- A nimesulida também pode afectar outras vias quando em concentrações superiores à concentração terapêutica.

Nimesulida

- Atividade antioxidante
- Inibição da produção do ânion superóxido pelos neutrófilos
- Aumento da produção de AMP cíclico por inibição da fosfolipase tipo IV
- Inibição da síntese do factor activador de plaquetas (PAF)



Piroxicam

- derivado Oxicam
- inibidor não-seletivo COX, que em altas concentrações também inibe a migração de leucócitos PMN, diminui a produção de ROS e inibe a função dos leucócitos, inibe enzimas lisossomais, inibe a agregação plaquetária induzida pelo colágeno
- T_{1/2} média é de 50-60h (varia muito)
- 80% do pico plasmático em 1h.
- Extensamente metabolizado a metabólitos inativos
- Sofre circulação êntero-hepática



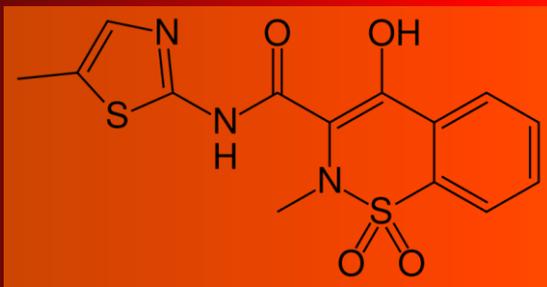
- Equivalente a aspirina, indometacina ou naproxeno para artrite
- Melhor tolerância do que aspirina ou indometacina
- Ação longa com dose diária única
- Baixa incidência de efeitos colaterais

Tenoxicam

- derivado Oxicam
- Muito semelhante ao Piroxicam



Meloxicam

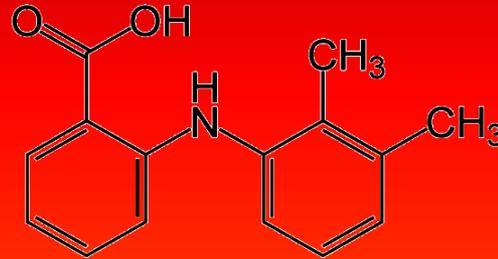


- derivado Oxicam
- Muito semelhante ao Piroxicam.
- Alguma seletividade COX-2
- Absorção lenta
- Depuração em idosos 40% reduzida
- Menos ulcerogênico que o piroxicam e diclofenaco

Ác. Meclofenâmico



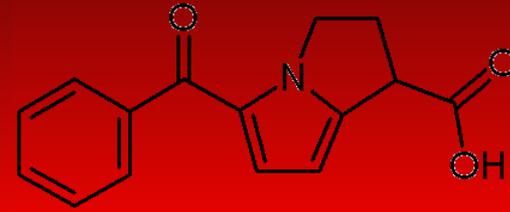
Ác. Mefenâmico



- Os dois inibem tanto a COX quanto a PLA2
- Esses derivados atingem níveis plasmáticos em 30-60 minutos
- T_{1/2} sérico de 1-3h.
- Meclofenameto potencializa os efeitos dos anticoagulante orais
- Contra indicado na gravidez
- Não devem ser administrados por mais de uma semana.
- Não devem ser administrados em crianças.

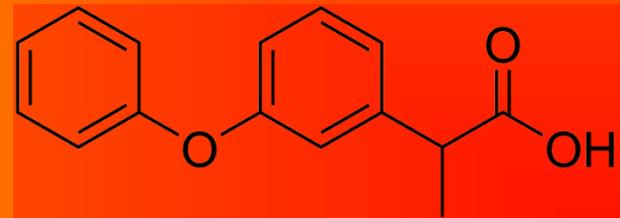
Cetorolaco

- Duração intermediária $T_{1/2}$ de 4-6h
- Utilizado principalmente como analgésico
- Possui altíssima biodisponibilidade (quase 100% por todas as vias)
- Eliminação 91,4% renal e 6,1% hepática com grande taxa de metabolismo do cetorolaco
- Tem sido usado com sucesso na substituição da morfina, devido a sua alta eficácia analgésica, em situações associadas à dor pós-operatória leve a moderada.
- O uso por mais de 5 dias tem sido associado a ulceração péptica
- Quando administrado com opióides, pode diminuir a necessidade deste último para 25-50%



Fenoprofeno

- Menos potente
- Menor irritação GI
- Associado ao efeito tóxico da nefrite intersticial (raro)



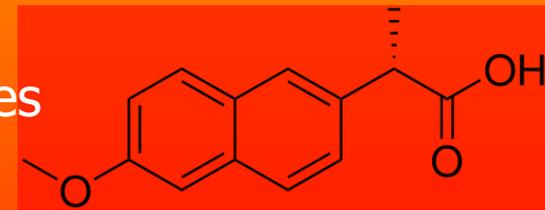
Etodolaco



- Existe uma grande diferença entre a dose que produz efeitos Antiinflamatórios e a que causa irritação gástrica (ligeiramente mais seletivo para COX-2 (COX-2/COX1=10))
- Bem tolerado em doses acima de 600 mg / dia (faixa de 400-1600mg/dia)
- Biodisponibilidade cerca de 80% e grande afinidade por PTNs plasmáticas >99%

Naproxeno

- Associado a riscos de sangramento gástrico
- T_{1/2} de 12h porém sua depuração acelera com doses acima de 500mg
- Atravessa a placenta e é excretado pelo leite materno
- Utilizado em osteoartrite, artrite reumatóide, artrite psoriática, gota, espondilite anquilosante, tendinite, bursite, e tratamento primário de dismenorréia.
- Observado casos de pneumonite alérgica, vasculite leucocitoclástica e pseudoporfiria



Flurbiprofeno

- 10 vezes mais potente do que o ibuprofeno
- Extensivamente metabolizado por hidroxilação e conjugação

Cetoprofeno

- Perfil semelhante à indometacina
- Conjugação com o ácido glicurônico

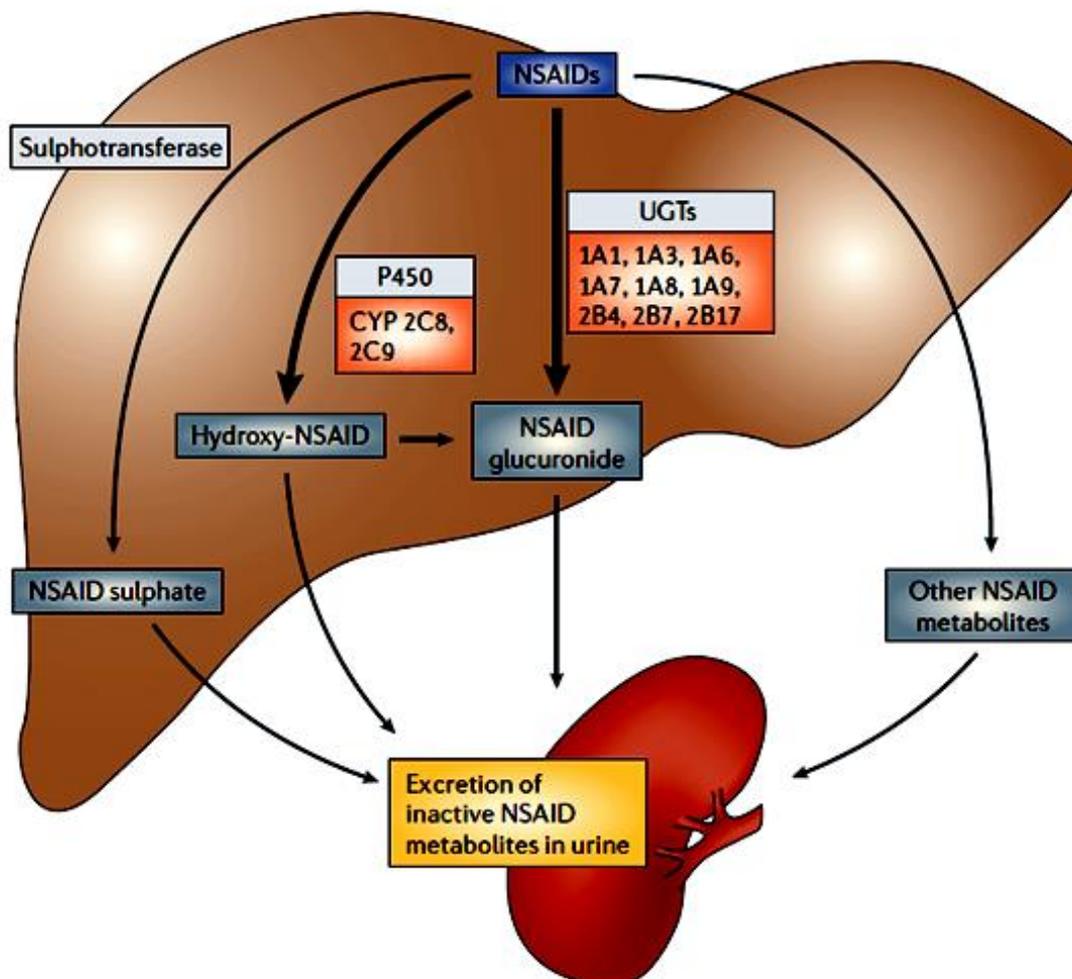
Sulindaco

- Pró-fármaco
- metabólito = 500 vezes mais potente como inibidor da COX

Nabumetona

- Baixa incidência de efeitos colaterais
- É um fraco inibidor da COX
- No fígado é convertido em um ou mais metabólitos inibidores da COX2

Biotransformação dos AINES



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

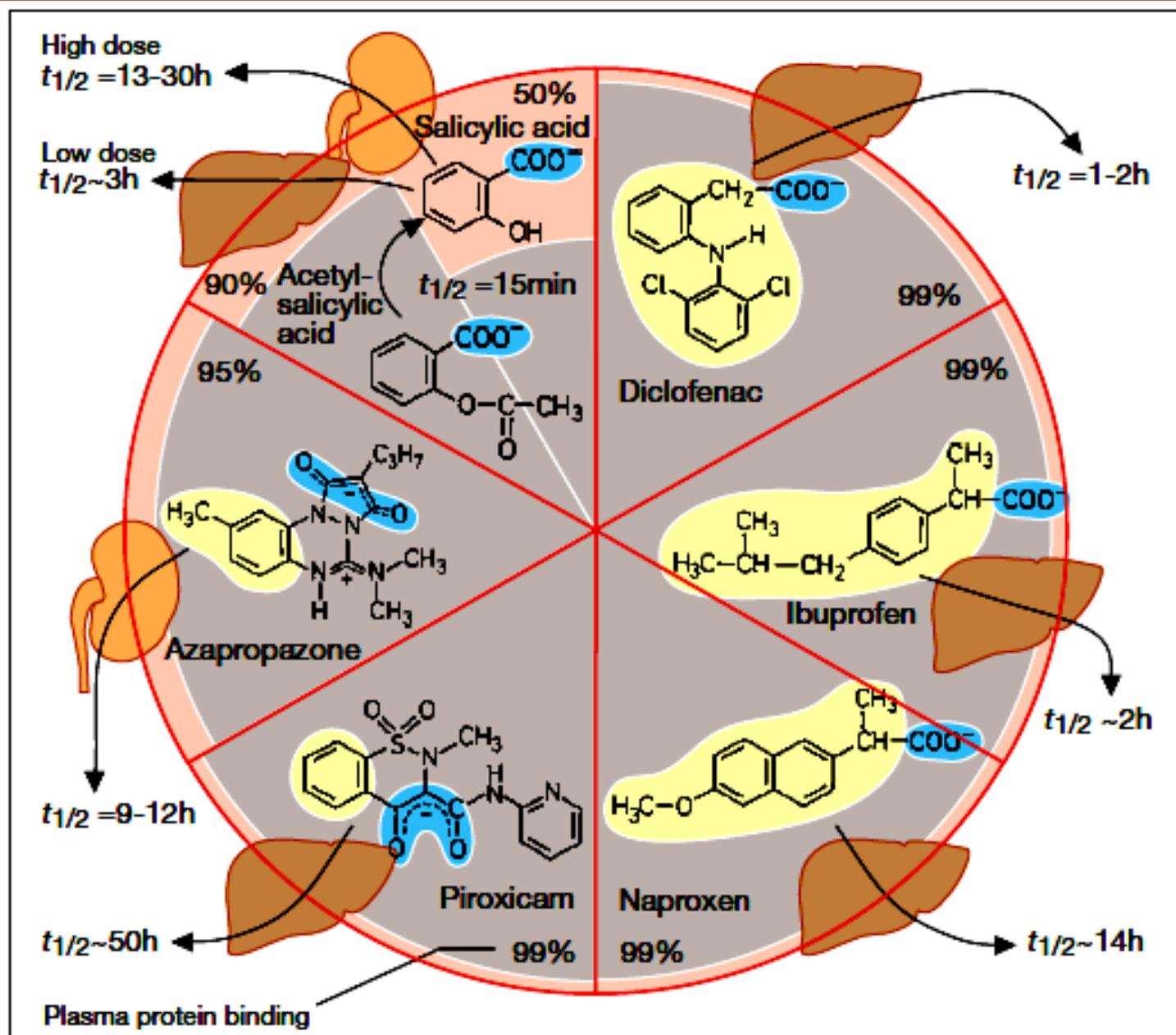
Cornelia M. Ulrich, Jeannette Bigler and John D. Potter

NATURE REVIEWS | **CANCER**

VOLUME 6 | FEBRUARY 2006 |

Figure 4 | NSAID metabolism and excretion. The main metabolic pathways (indicated by the bold arrows) leading to the inactivation and elimination of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are oxidation by the cytochrome P450 enzymes (P450), glucuronide conjugation by the uridine-5'-diphosphate (UDP)-glucuronosyltransferases (UGTs) and, to a lesser extent, sulphate conjugation (sulphotransferases).

Eliminação dos AINES



EFEITOS ADVERSOS

GASTRINTESTINAL

- INDIGESTÃO
- NÁUSEAS
- VÔMITOS
- REFLUXO GASTRO-ESOFÁGICO
- EROSÕES
- ÚLCERA PÉPTICA
- HEMORRAGIA
- PERFURAÇÃO GASTRINTESTINAL
- ULCERAÇÃO INTESTINAL

RENAL

- HIPONATREMIA
- INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA
- SÍNDROME NEFRÓTICA
- HIPERPOTASSEMIA
- NEFROPATIA ANALGÉSICA

CUTÂNEO

- FOTOSSENSIBILIDADE
- ERITEMA MULTIFORME
- URTICÁRIA

HEPÁTICO

- AUMENTO TRANSITÓRIO DA TRANSAMINASE
- AUMENTO DO TEMPO DE PROTROMBINA
- LESÃO HEPATOCELULAR
- COLESTASE

HEMATOLÓGICO

- TROMBOCITOPENIA
- NEUTROPENIA
- APLASIA DE CÉLULAS VERMELHAS
- ANEMIA HEMOLÍTICA

RESPIRATÓRIO

- BRONCOESPASMO
- PNEUMONIA

SNC

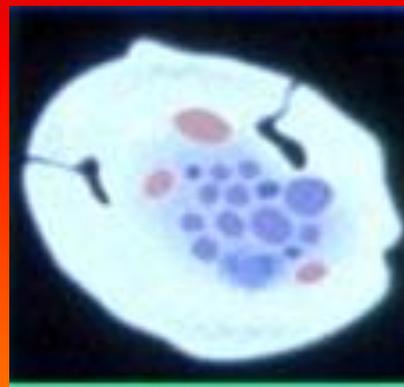
- CEFALÉIA
- ZUMBIDO
- ALTERAÇÃO DA PERSONALIDADE

PRINCIPAIS EFEITOS ADVERSOS



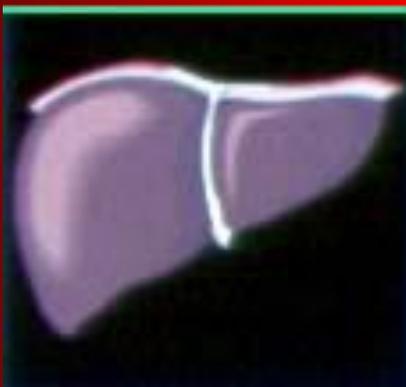
Gastrintestinal

- Dispepsia/dor
- Úlceras
- Sangramentos, perfuração



Plaquetas

- Diminuição de agregação
- Aumento do sangramento



Hepático

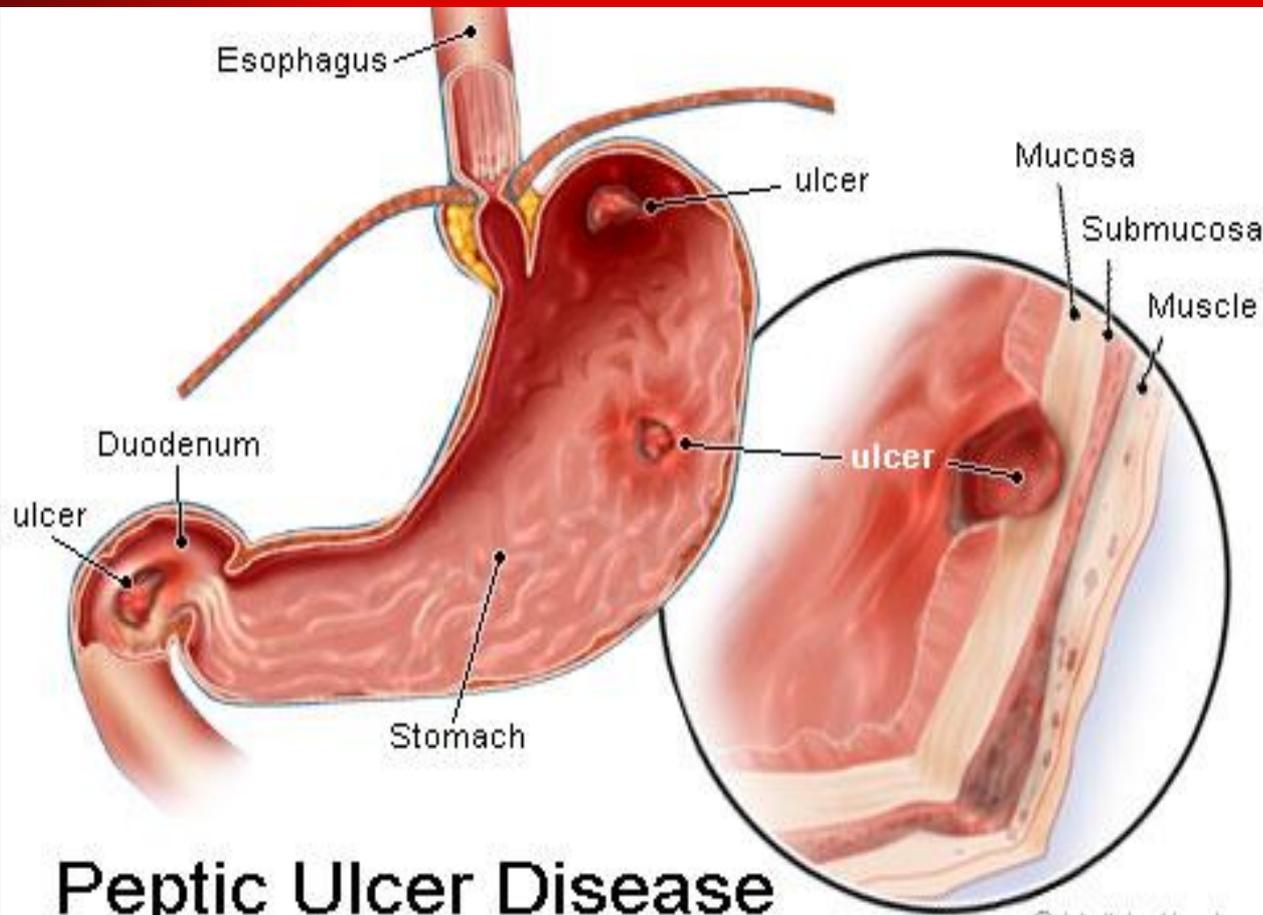
- Alterações enzimáticas



Renal

- Diminuição da filtração glomerular

PRINCIPAIS EFEITOS ADVERSOS



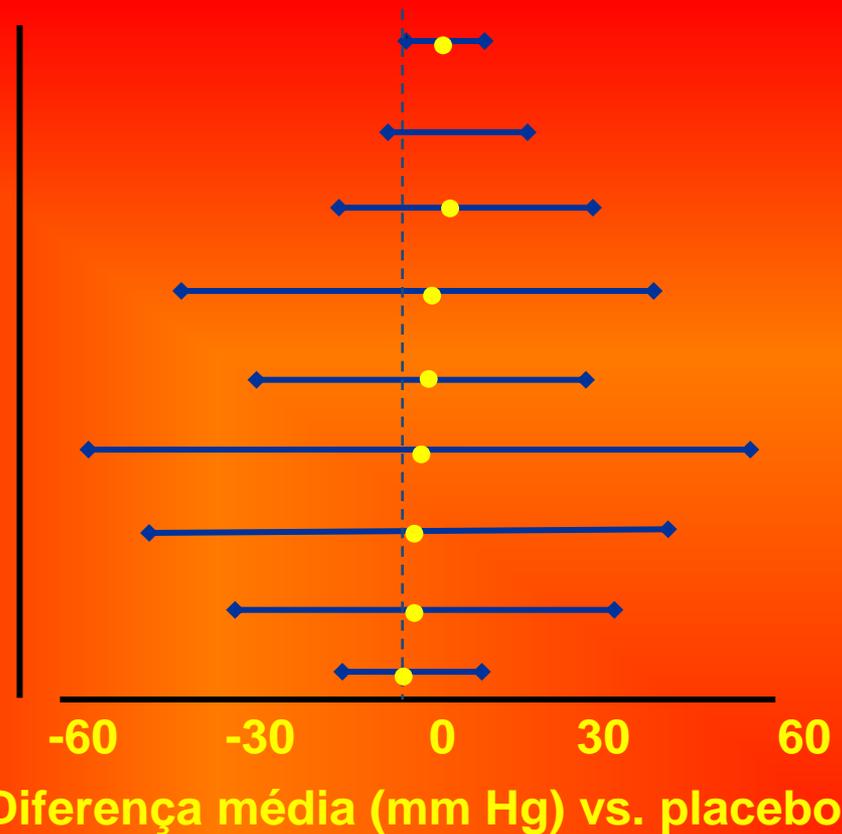
Gastrintestinal

- Dispepsia/dor
- Úlceras
- Sangramentos, perfuração

Hipertensão com AINEs considerados Não Seletivos

Meta-análise de ensaios randomizados, controlados por placebo

Fármacos	n	Ensaio
Piroxicam	27	4
Indometacina	395	33
Ibuprofeno	63	5
Ácido tiaprofênico	11	1
Diclofenaco	4	1
Naproxeno	39	2
Flurbiprofeno	40	4
Sulindac	85	7
Aspirina	105	8



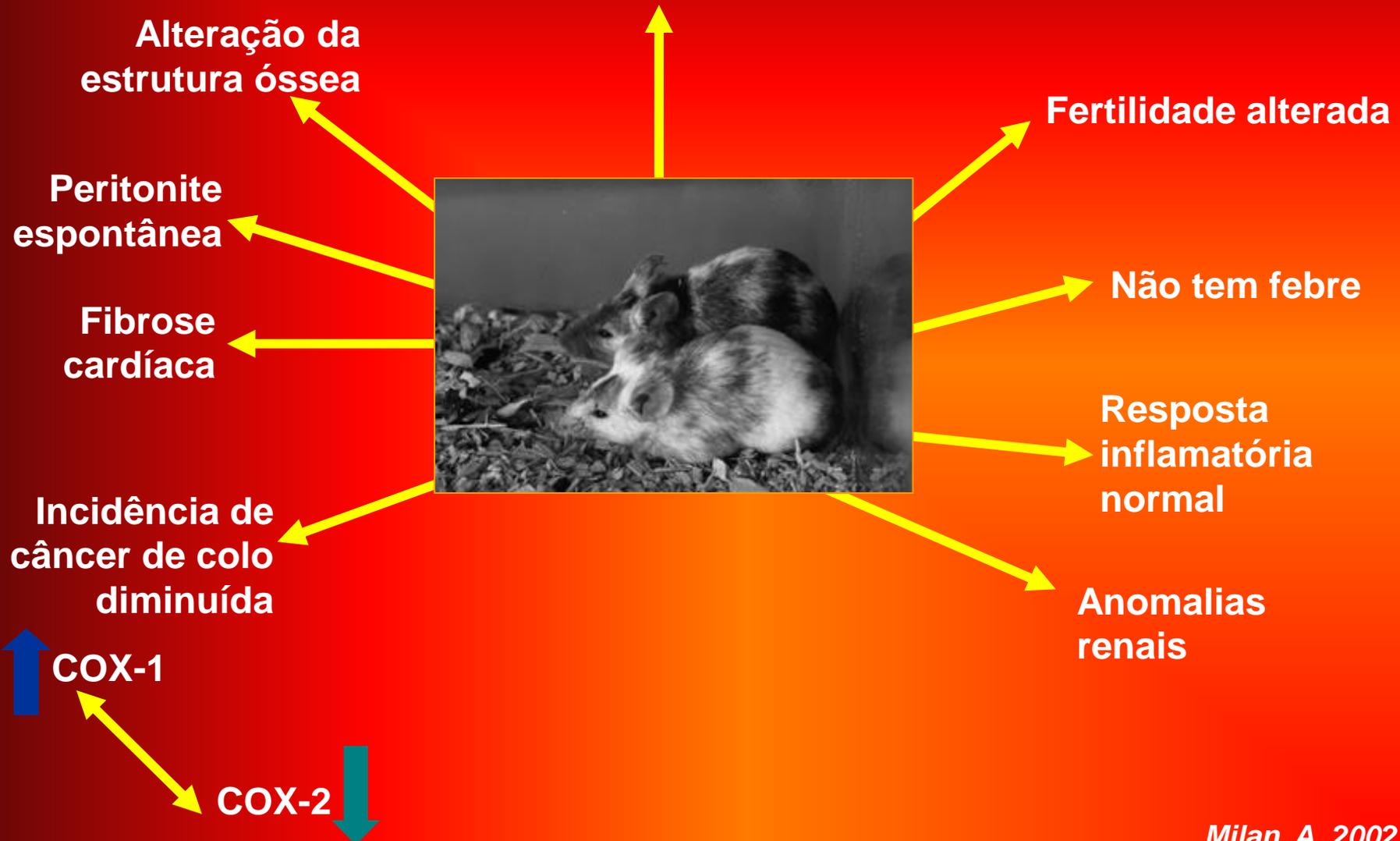
Estes resultados sugerem que os AINhs elevam em média a p.a. em 5,0 mm Hg

Expressão Fisiológica da COX-2

TECIDO	EXPRESSÃO DA COX-2	POSSÍVEL FUNÇÃO
Rim	Mácula densa Porção cortical ascendente da alça de Henle	Regulação do volume intravascular
Cérebro	Células endoteliais Neurônios excitatórios cortical	Resposta a febre (?) Conexão dos neurônios Desenvolvimento do SNC Memória e aprendizado
Ossos	Osteoblastos	Diferenciação osteoclástica Regulação da remodelação do osso
Vasos	Endotélio e músculo liso	Vasodilatação Inibição da agregação plaquetária
Ap. Reprodutivo Feminino	Útero Ovário	Ovulação Implantação do embrião
Trato Gastrointestinal	Epitélio intestinal Úlcera gástrica	Secreção de fluidos da mucosa Cicatrização das úlceras

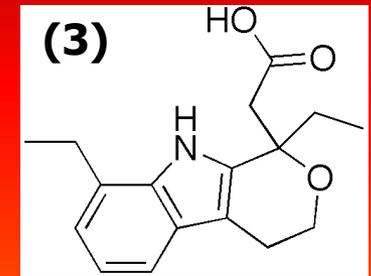
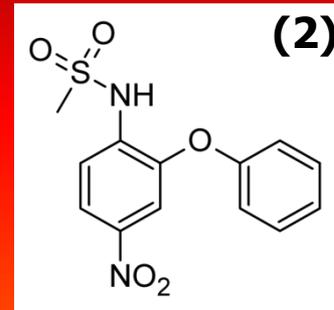
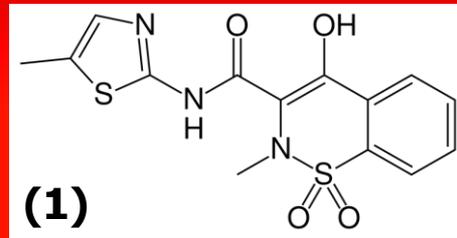
Rato Knockout COX-2

Bloqueio da formação do duto arterioso ↓ fatores angiogênicos



AINEs Considerados Mais Seletivos na Inibição de COX-2 (não consensual)

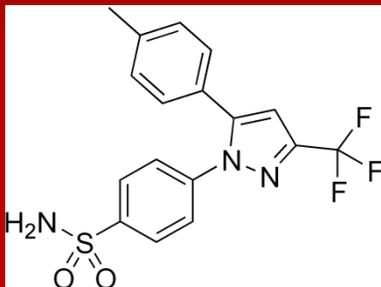
1. **Meloxicam**
2. **Nimesulida**
3. **Etodolaco**
4. **Coxibs**



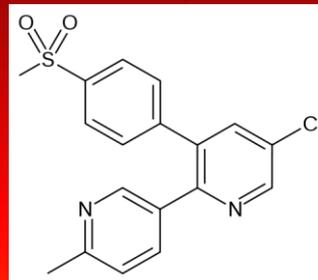
- ✓ Celecoxib (Celebra®, Pfizer, ainda na Europa e USA)
- ✓ Valdecoxib (Bextra®, Pfizer, retirado do mercado)
- ✓ Rofecoxib (Vioxx®, Merk, retirado do mercado)
- ✓ Etoricoxib (Arcoxia®, Merk, apenas Europa)
- ✓ Parecoxib (Dynastat®, Pfizer, apenas na Europa)
- ✓ Lumiracoxib (Prexige®, Pfizer, apenas UK)

COXIBs

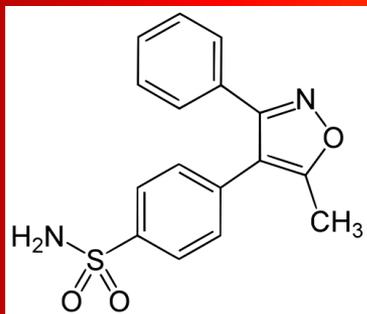
Celecoxib (Celebra®)



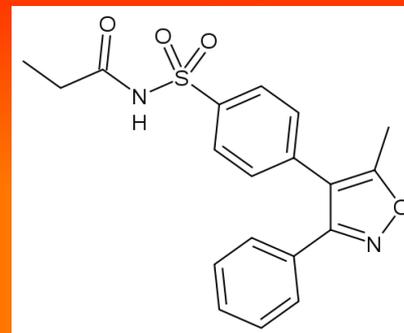
Etoricoxib (Arcoxia®)



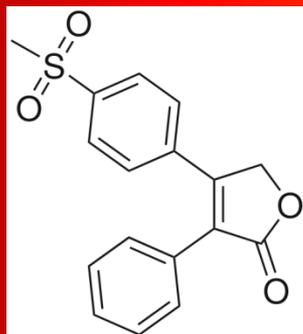
Valdecoxib (Bextra®)



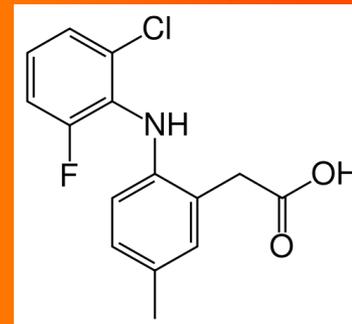
Parecoxib (Dynastat®)



Rofecoxib (Vioxx®)



Lumiracoxib (Prexige®)



The Cardiovascular Pharmacology of COX-2 Inhibition

Susanne Fries and Tilo Grosser

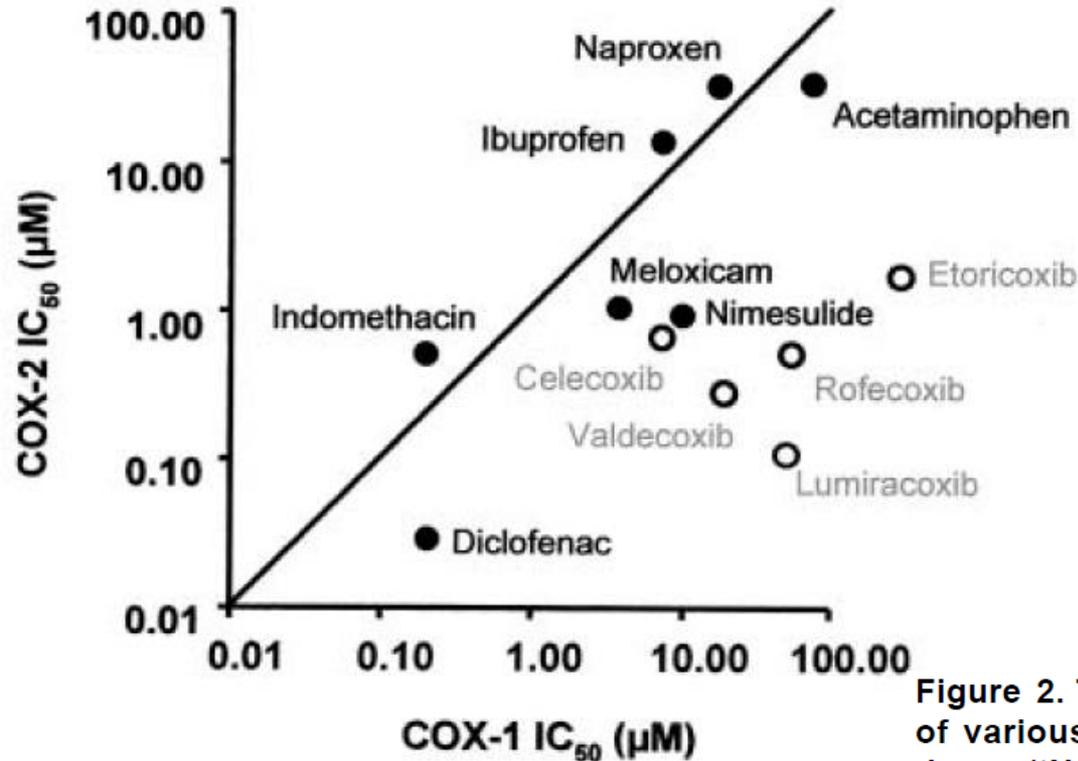


Figure 2. The degrees of cyclooxygenase (COX)-selectivity of various traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs (tNSAIDs) and coxibs (open circles). The concentrations required to inhibit COX-1 and COX-2 by 50% (IC₅₀) have been measured using whole blood assays of COX-1 and COX-2 activity in vitro.¹⁸ The line indicates equivalent COX-1 and COX-2 inhibition. Drugs plotted below the line are more potent inhibitors of COX-2 than drugs plotted above the line. The distance to the line is a measure of selectivity. Lumiracoxib is the compound with the highest degree of selectivity for COX-2 as its distance to the line is the largest. Celecoxib and diclofenac have similar degrees of COX-2 selectivity, as their distances to the line are similar; however, diclofenac is active at lower concentrations and, thus, located more to the left. (Updated from FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med.* 2001;345:433-442.)

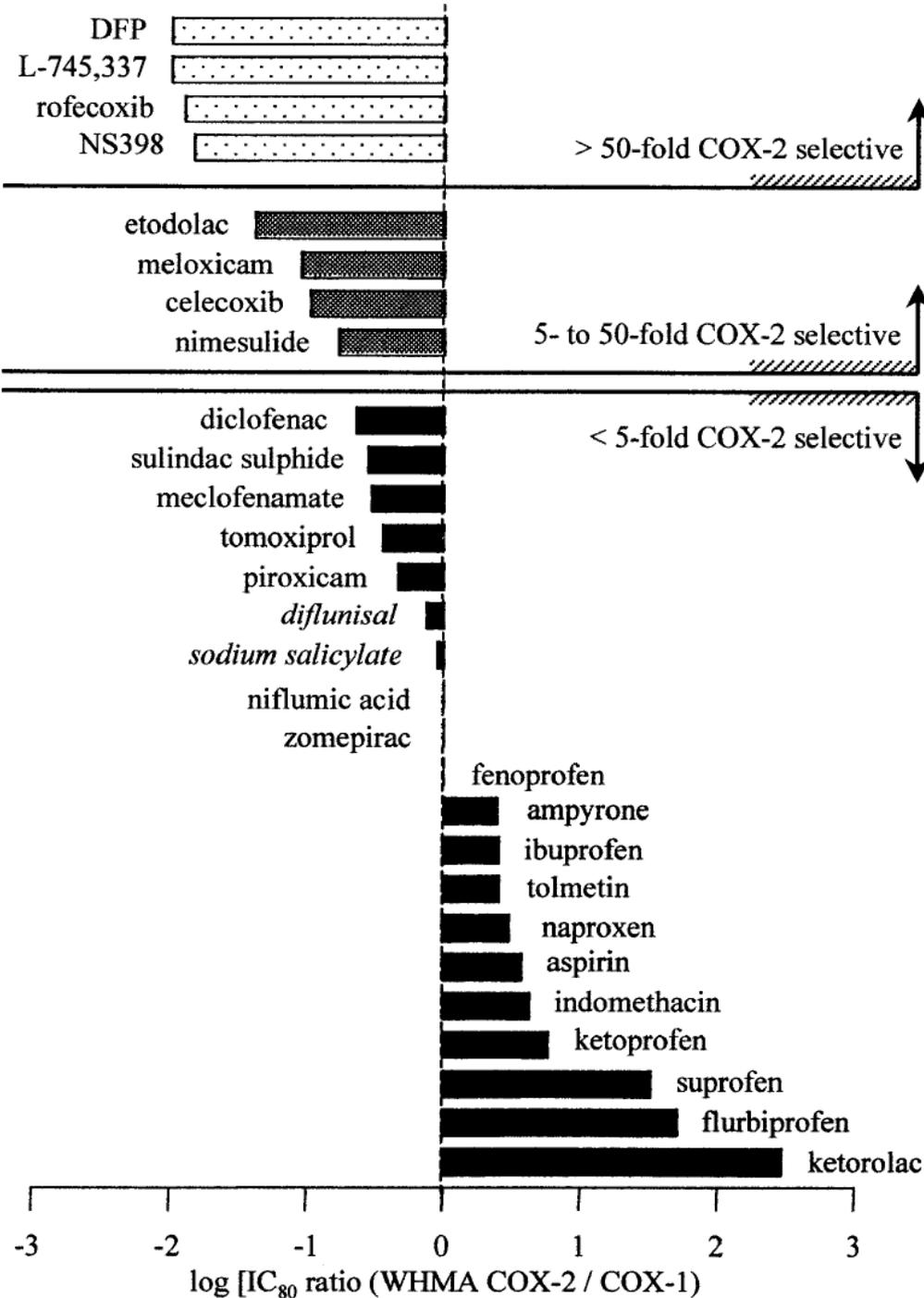


FIG. 3. Determinable log [IC₈₀ ratio (WBA-COX-2/COX-1)] for all agents assayed (see Table 1). The “0 line” indicates equipotency, i.e., an IC₈₀ ratio of 1. Italics indicate compounds with very low potency.

Fisiopatologia das COXs

Ácido Araquidônico

AINEs

COX-1

Constitutiva

Induzida

PGs

?

- Citoproteção GI
- Atividade plaquetária
- Função renal

COX-2

Induzida

Constitutiva

PGs

PGs

- Inflamação
- Dor
- Febre

- Efeitos CV

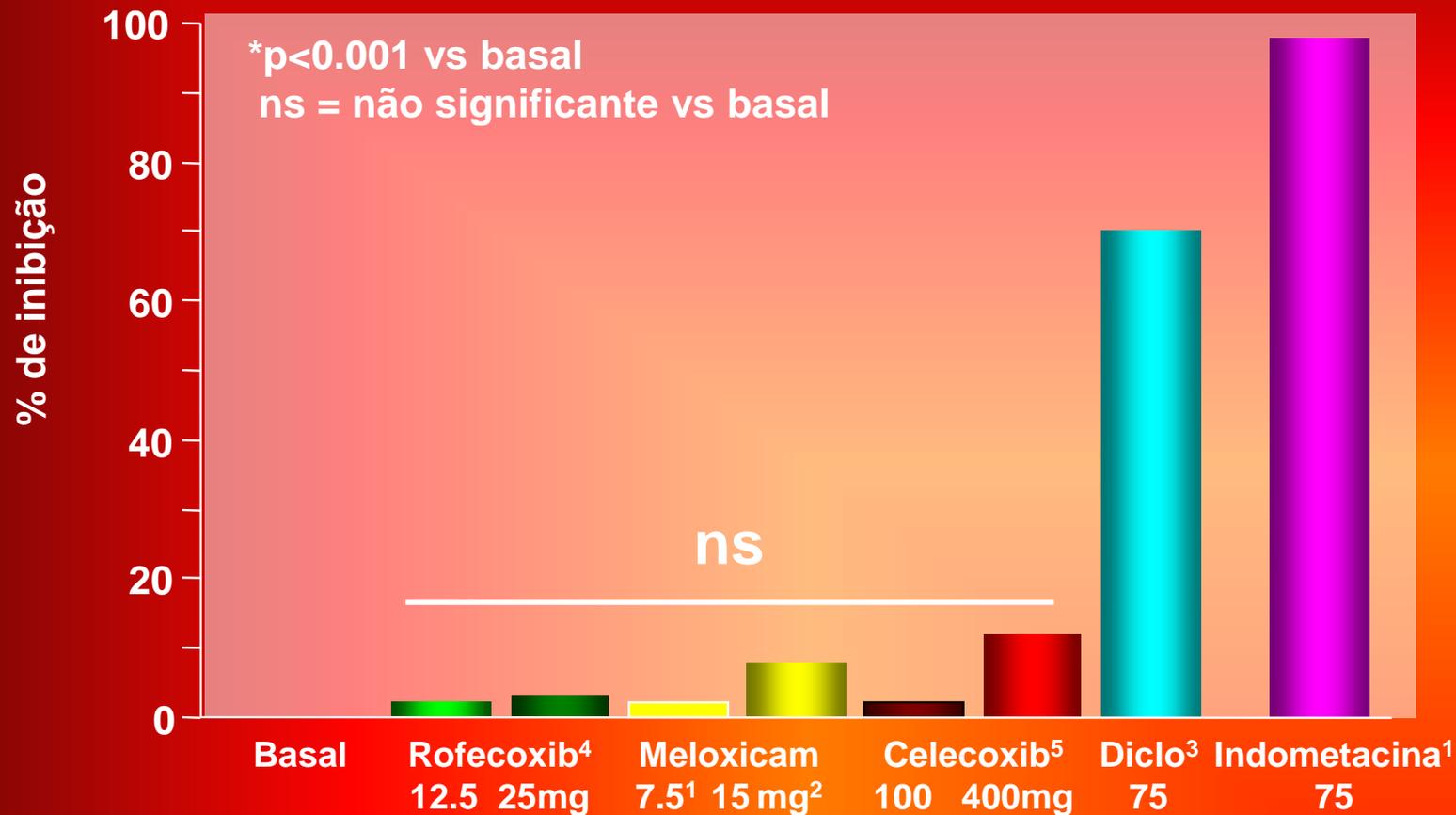
Carcinogênese

AINEs/Efeitos Adversos

Inibidores Seletivos de COX-2 (COXIBs)

- Maior incidência de complicações cardiovasculares?
- Em pacientes com fatores de risco?
 - Associados com maior risco de doença coronariana, infarto do miocárdio ou insuficiência cardíaca congestiva?
 - Associados à maior risco de acidentes vasculares (AVC)?
 - Tromboses vasculares mais freqüentes?
 - Hipertensão?
 - Devem ser utilizados com doses baixas de aspirina?
- Maior tolerância pelos pacientes asmáticos com hipersensibilidade a aspirina
- Retardo na consolidação de fraturas?

Inibidores COX-2 e Agregação Plaquetária em Humanos



¹Stichtenoth et al. *J Invest Med*; 1997; 45:44-49

²de Meijer et al. *Clin Pharm & Ther* 1999; 66:425-430

³Tyutyulkova et al. *Meth Find Experim Clin Pharmacol* 1984; 6: 21-25

⁴Schwartz et al. *Annals Rheum Dis, EULAR* 1999, 206

⁵Mc Adam et al, *PNAS* 1999; 96: 272-277

Current perspective on the cardiovascular effects of coxibs

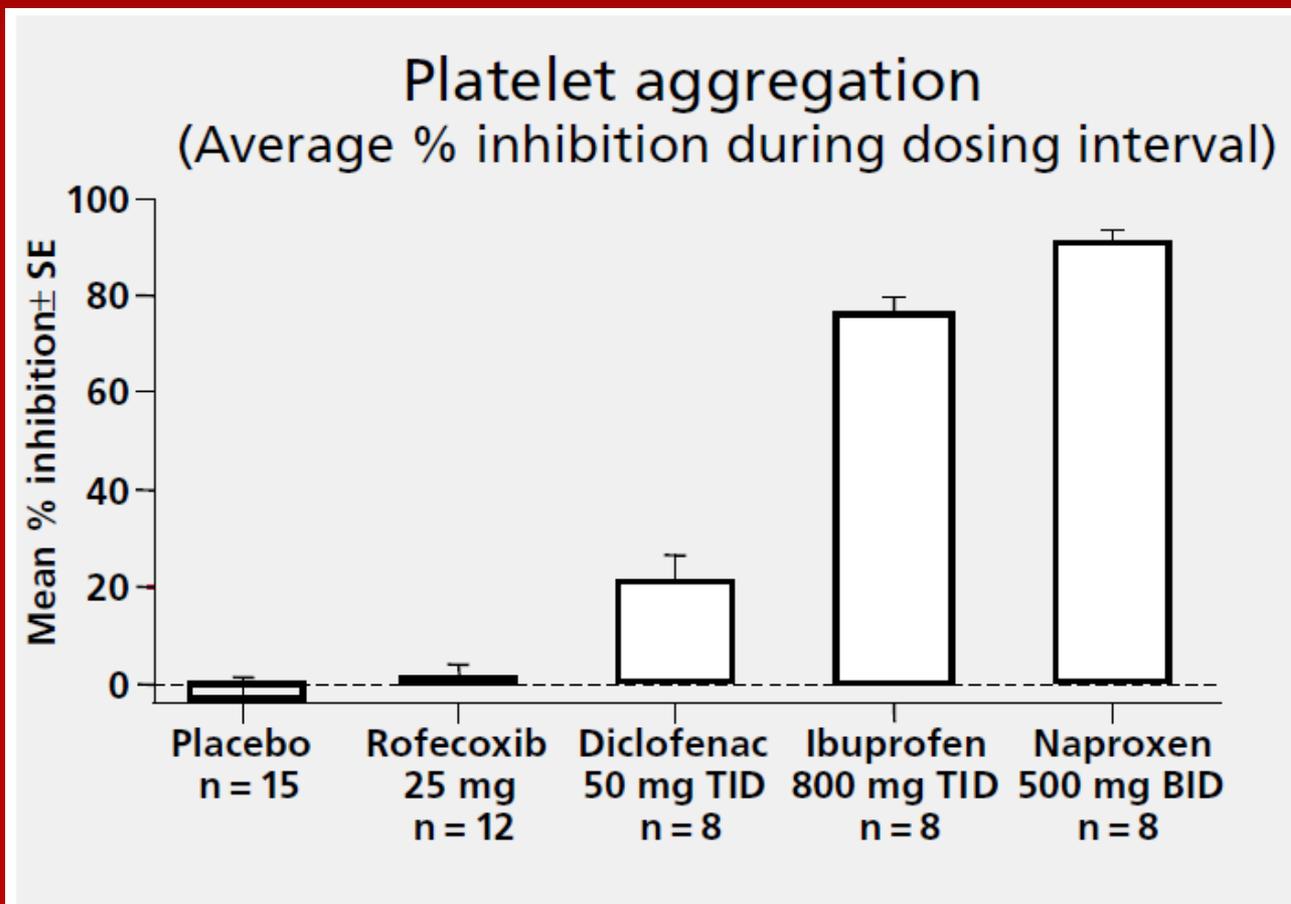


FIGURE 1. Platelet aggregation observed over 8 hours postdose on day 6 versus baseline.⁶

Papel Fisiológico das Cicloxigenases (COXs) na Hemostasia

Current perspective on the cardiovascular effects of coxibs

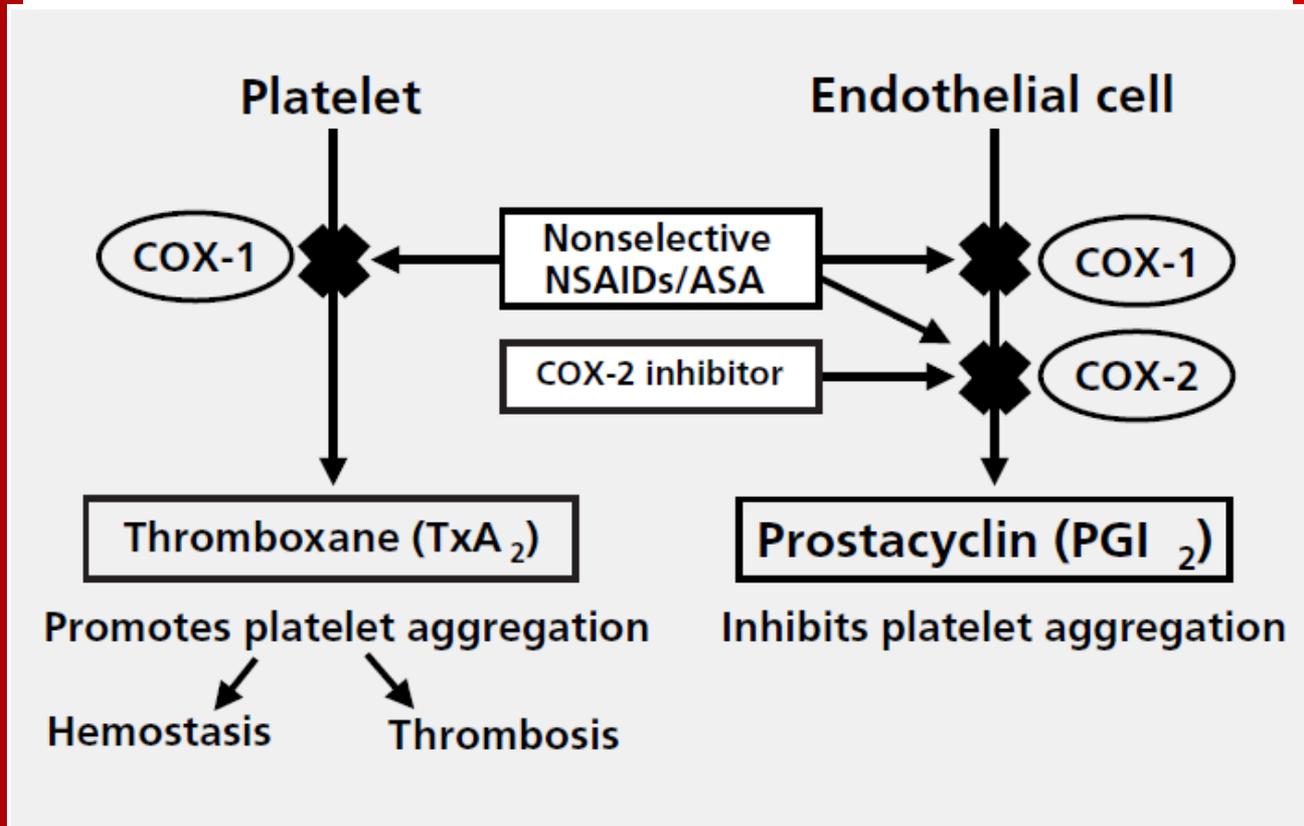
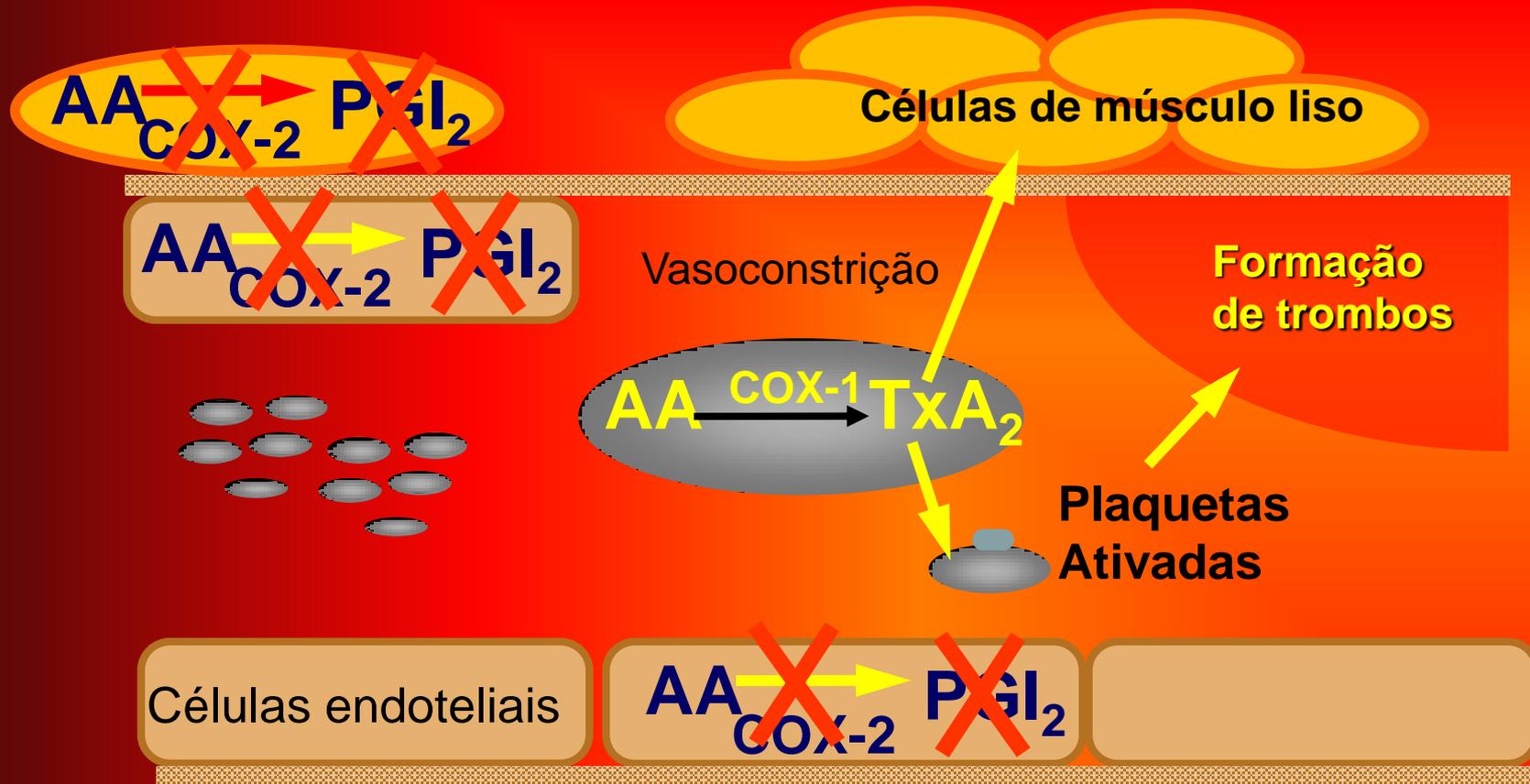


FIGURE 2. How aspirin, nonselective NSAIDs, and COX-2–selective inhibitors affect thromboxane and prostacyclin.

Inibidores Seletivos de COX-2: Inibem PGI₂ Vascular Não Têm Ação Sobre TXA₂ Plaquetária



Inibidores Seletivos de COX-2: Inibem PGI₂ Vascular Não Têm Ação Sobre TXA₂ Plaquetária

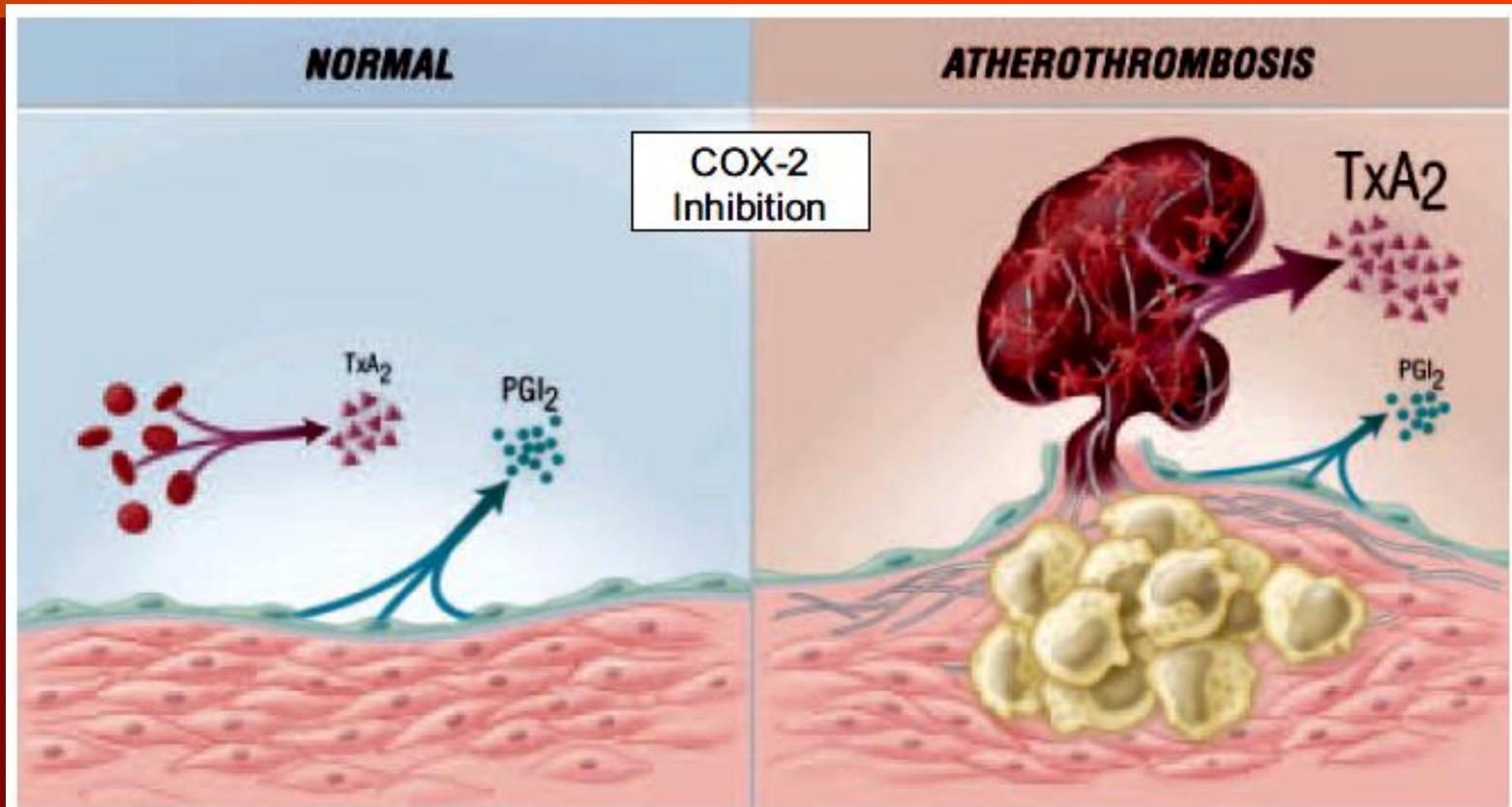


Figure 5. Consequences of COX inhibition for prostacyclin and TXA₂ production in normal and atherosclerotic arteries. Endothelial cells are shown as a source of prostacyclin (PGI₂) and platelets as a source of TXA₂. COX-2 inhibition suppresses COX-2-dependent PGI₂ production in endothelial cells, which has only a marginal effect on the net antithrombotic balance owing to the importance of COX-1 as a source of PGI₂ in the normal state. In the setting of atherosclerosis, however, COX-2 plays a greater role as a source of PGI₂, and more TXA₂ is produced; thus, inhibiting COX-2 has a more profound effect on prostanoid balance, favoring TXA₂ production and promoting platelet-dependent thrombosis. Modified and reproduced from Antman et al¹¹ with permission from the American Heart Association. Copyright 2005.

NSAID-targeted biochemistry

Vasculature

Platelets COX-1 → TxA₂

Endothelium COX-1 → PGE₂
COX-2 → PGI₂

Smooth muscle COX-1 → PGE₂
COX-2 → PGI₂

Macrophages COX-2 → TxA₂
COX-2 → PGE₂

Heart

Cardiomyocytes COX-2 → PGI₂
COX-2 → PGE₂

Fibroblasts COX-2 → PGF_{2a}

Kidney

Mesangial cells COX-1 → TxA₂

Macula densa /cTAL COX-2 → PGI₂
COX-2 → PGE₂

Collecting ducts COX-1 → PGE₂

Medullary interstitium COX-2 → PGI₂
COX-2 → PGE₂

Platelet activation
Vasoconstriction

Platelet inhibition
Induction of thrombomodulin
Protection against oxidative injury
Antiadhesion

Platelet inhibition
Induction of thrombomodulin
Protection against oxidative injury
Vasodilation

Inflammation

Ischemic preconditioning
Protection against oxidative injury
Antiarrhythmic activity

Fibrosis
Arrhythmia

Vasoconstriction

Renin release

Natriuresis
Diuresis

Medullary blood flow
Pressure diuresis

Affected process

+
Atherogenesis
-

+
Thrombosis
-

+
Cardioprotection
Rhythmicity?
-

+
Blood pressure/
Volume homeostasis
-

Adverse cardiovascular event

Myocardial infarction

Stroke

Venous thrombosis

Hypertension

Heart failure

Emotion Recollected
in Tranquility: Lessons
Learned from the
COX-2 Saga

Tilo Grosser, Ying Yu, and Garret A. FitzGerald

Annu. Rev. Med. 2010. 61:17-33

Guidelines de Utilização dos Inibidores Seletivos de COX-2

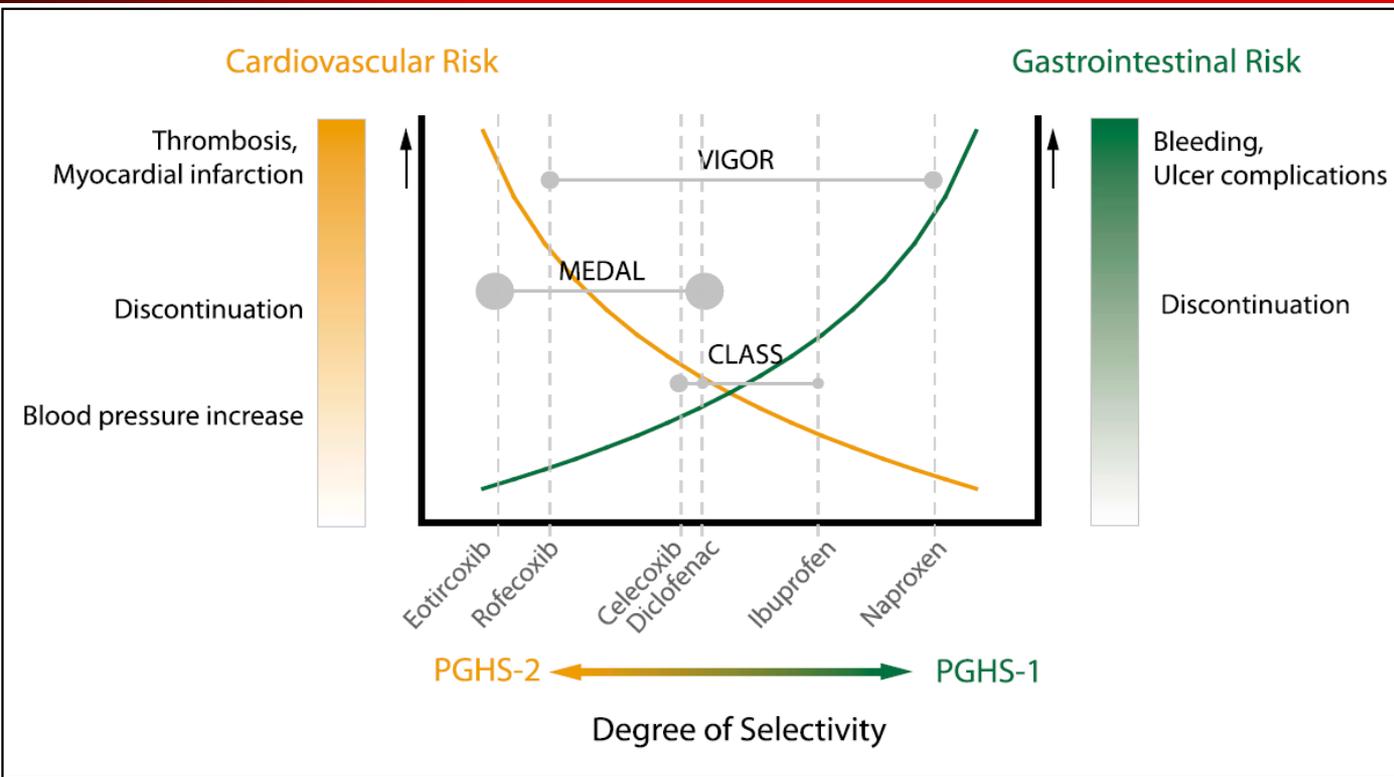


Figure 3: Implication of the relative degrees of selectivity.

Increasing degrees of selectivity for COX-2 are associated with augmented cardiovascular risk, while increasing degrees of selectivity for COX-1 are associated with augmented gastrointestinal risk. Detection of the cardiovascular risk in randomized controlled trials is more likely the greater the difference is between the degrees of selectivity of the coxib and the tNSAID. A 'signal' has been detected in VIGOR but not in CLASS. The analysis of the MEDAL program is ongoing (115). Modified with permission from reference 54.

Segurança Renal dos AINEs

- Os efeitos renais dos AINEs seletivos e não seletivos estão relacionados com seus mecanismos e suas doses, ao refletir a inibição da COX-2
- Seja cuidadoso em pacientes com retenção hídrica, hipertensão arterial ou insuficiência cardíaca
- *Todos estão associados com baixa e variável incidência de hipertensão e de edema*
 - A maioria dos eventos renais são de pouco significado clínico
 - A interrupção do tratamento por hipertensão e/ou edema é pequena
 - A maioria dos casos pode ser resolvida com a continuação do tratamento
- Diminuição da taxa de filtração glomerular é rara e, freqüentemente, reversível com a suspensão do tratamento

Guidelines de Utilização dos Inibidores Seletivos de COX-2

(Instituto Nacional de Excelência Médica (NICE) Reino Unido, Julho 2001)

1. A comparação indireta dos efeitos do meloxicam, rofecoxib, celecoxib e etodolac, em relação a outros AINHs, baseada na evidência dos ERC*, não demonstra diferenças entre eles, quer na eficácia, quer nos efeitos adversos

**ERC – Ensaio Randomizado Controlado*

Guidelines de Utilização dos Inibidores Seletivos de COX-2

(Instituto Nacional de Excelência Médica (NICE) Reino Unido, Julho 2001)

2. Há evidências que sugerem que estes 4 inibidores mais seletivos de COX-2 (meloxicam, rofecoxib, celecoxib e etodolac) têm maior incidência de efeitos indesejáveis gastrintestinais quando comparados com placebo. No entanto, a magnitude destas ações é menor do que as que ocorrem com os AINEs tradicionais.

Guidelines de Utilização dos Inibidores Seletivos de COX-2

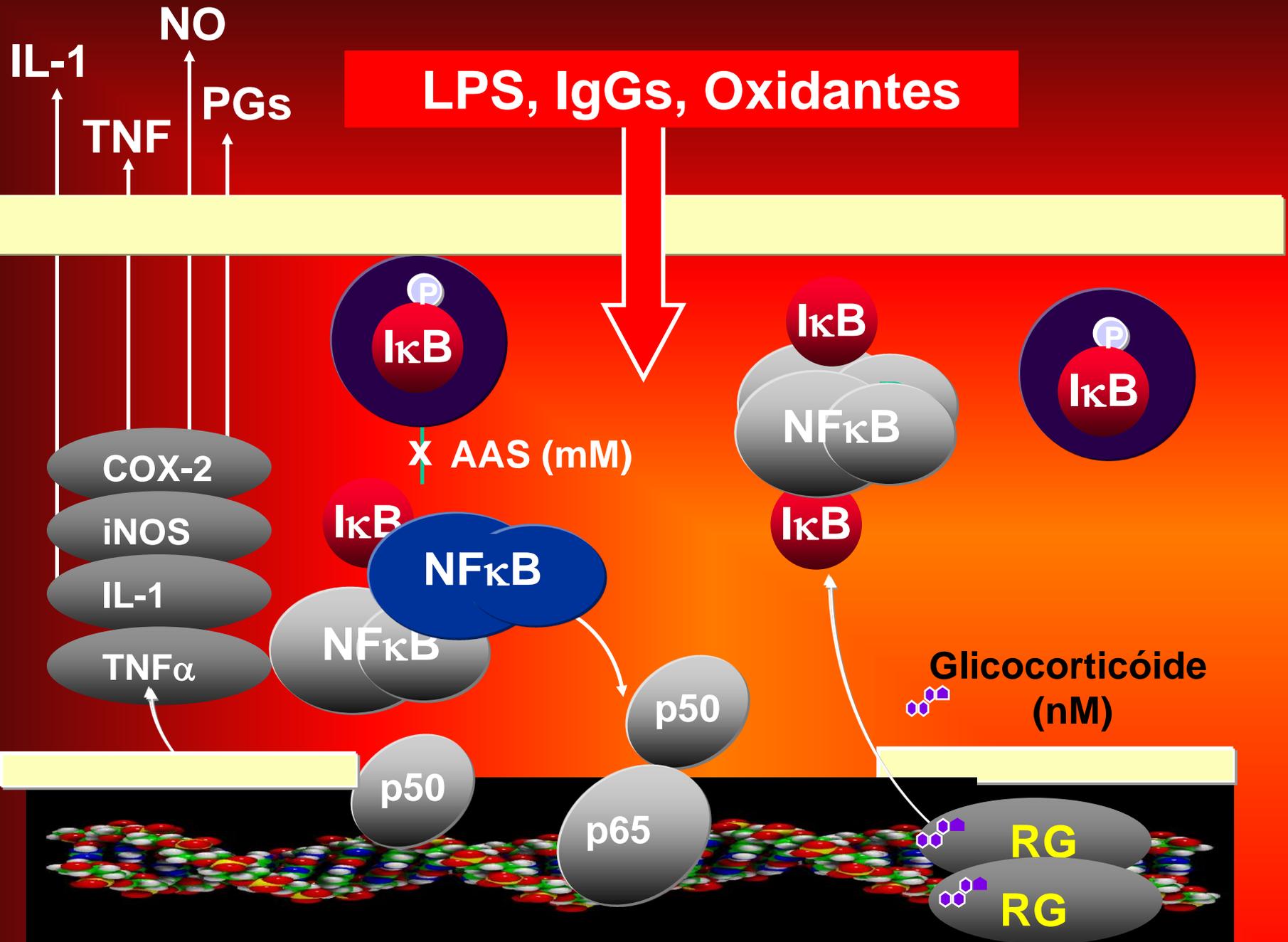
(Instituto Nacional de Excelência Médica (NICE) Reino Unido, Julho 2001)

3. Devem ser utilizados de preferência, em relação aos tradicionais, em certos pacientes que necessitam tratamentos prolongados em doses máximas, ou naqueles com idades superiores a 65 anos, desde que monitorizados adequadamente para riscos de complicações cardiovasculares e renais.

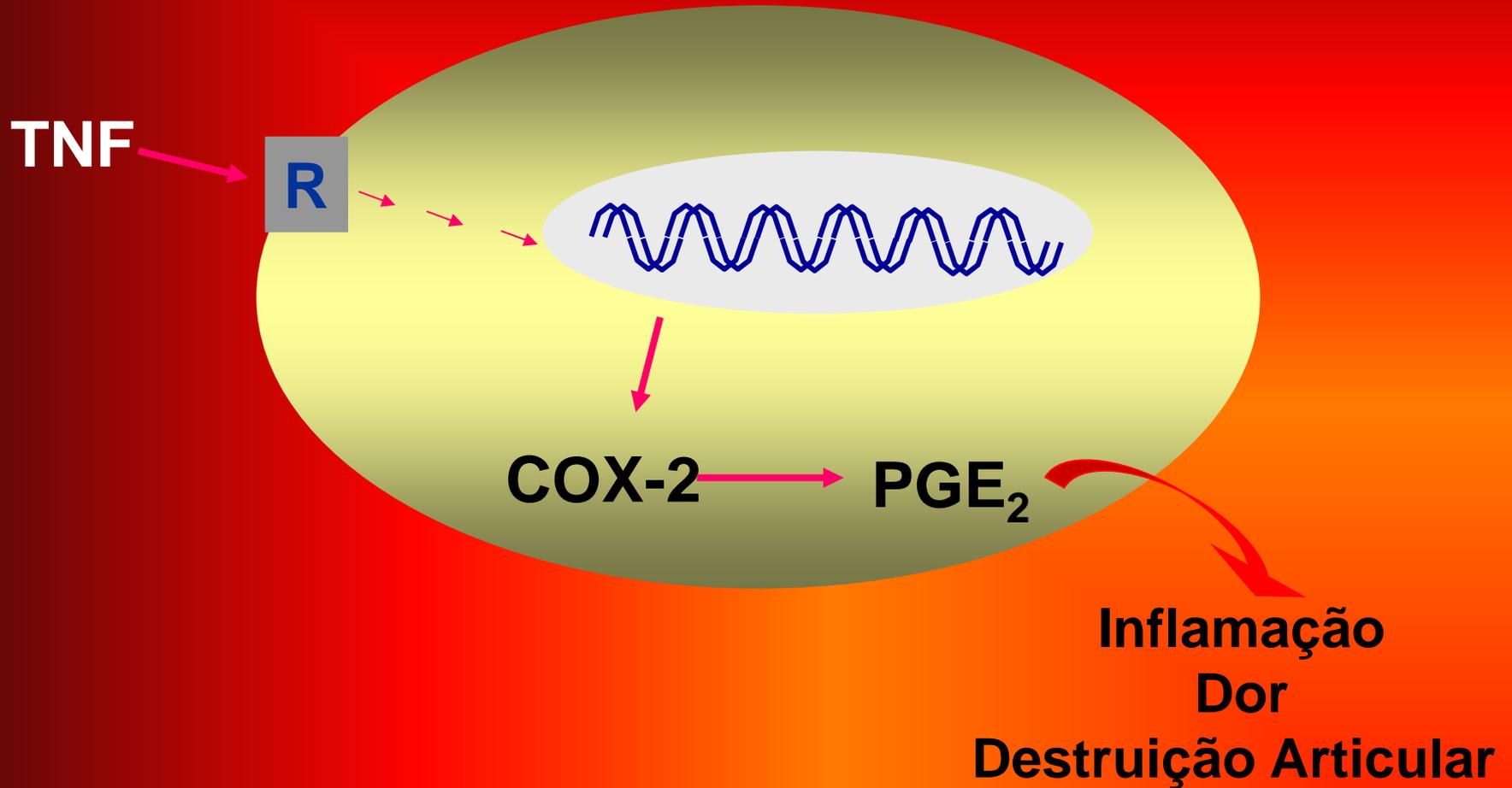
Nestes casos a fármaco-economia dos custos/benefícios deve ser mandatária

As Três Aspirinas

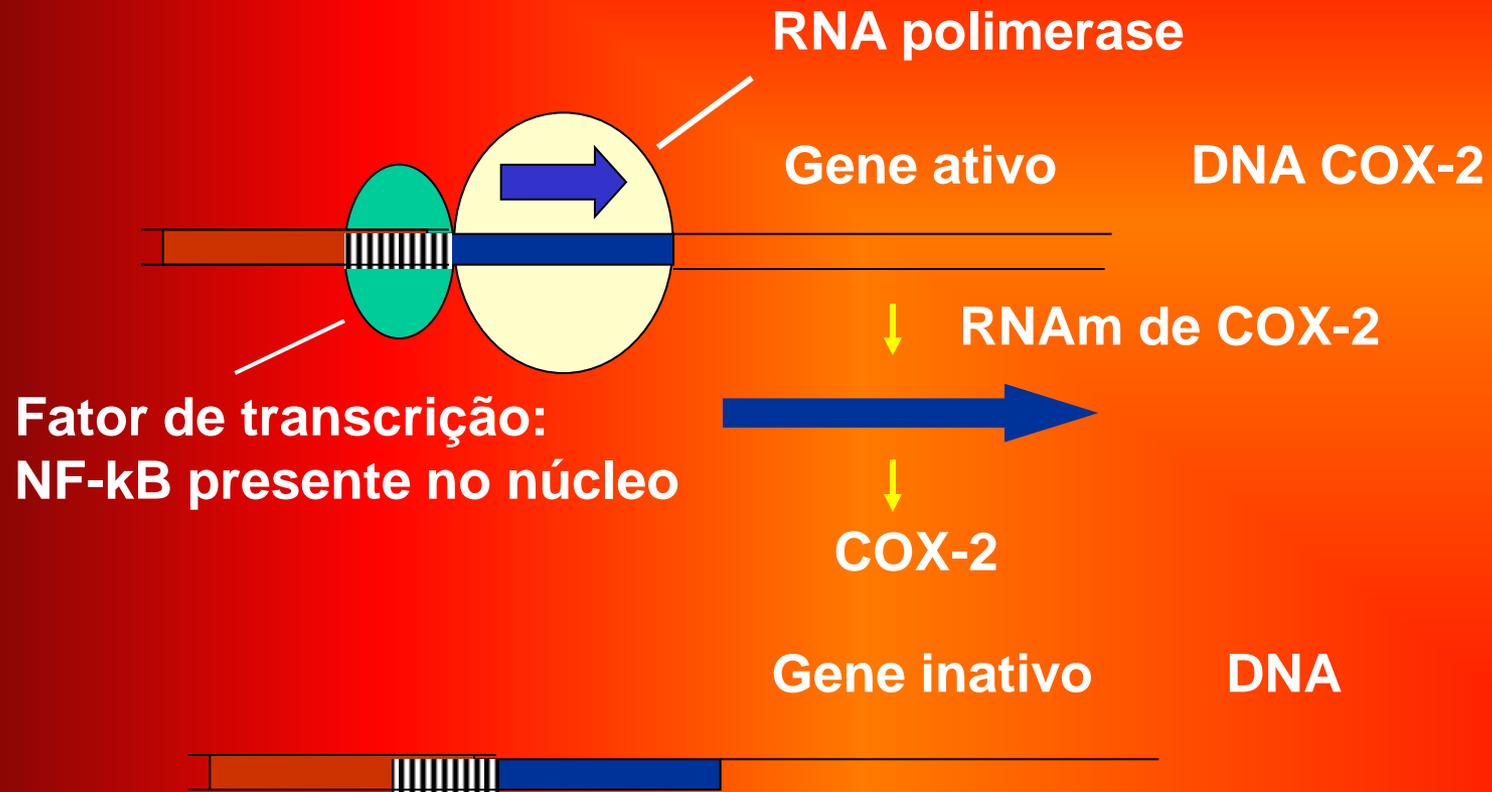
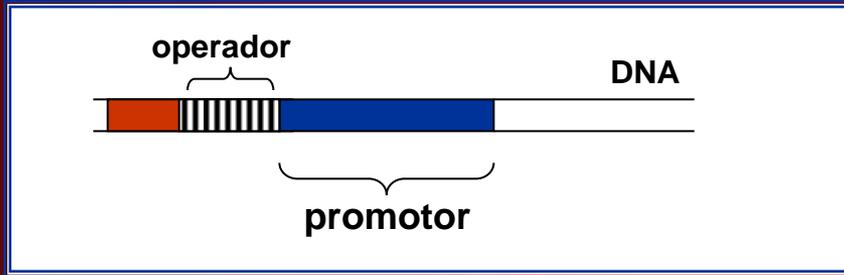
Aspirina I	Aspirina II	Aspirina III
Antitrombótica	Analgésica, antipirética	Antiinflamatória
Cardiologista	Farmacêutico	Reumatologista
80mg/dia	325-650mg cada 4h	1,3g cada 4-6h
Indetectável	< 2.5mg/dl [mM]	> 20mg/dl [mM]
Cox-1 plaquetária	Cox-1, Cox-2	Cox-1, 2; transcrição de sinal



Regulação da Transcrição



Regulação da Transcrição



NF- κ B e Inflamação

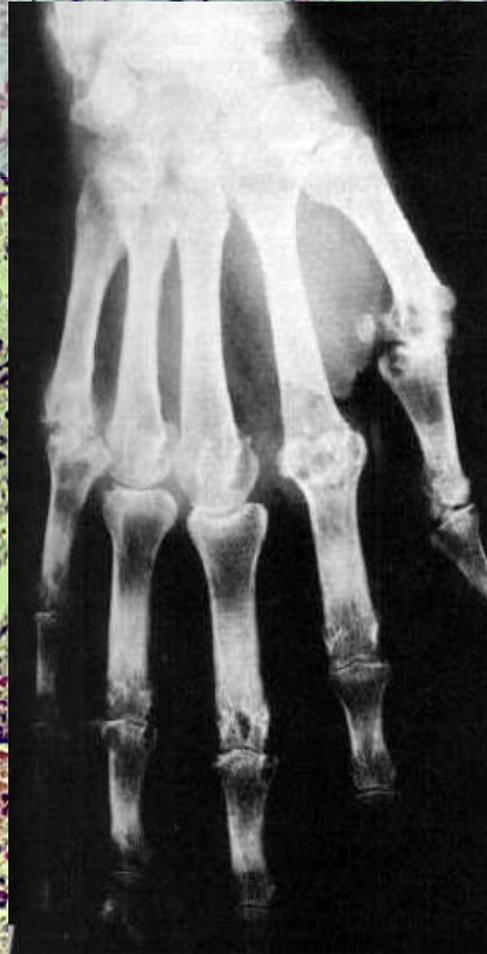
Estímulo

Estresse mecânico
Temp.

Vírus

Moléculas oxidantes

Citocinas pró-



degradação da matriz celular
(Metaloproteases)

as pró-

CP-1,

inflamatórias
(iNOS)

as de
ão
(ICAM)

(PAI)

Artrite / Artrose

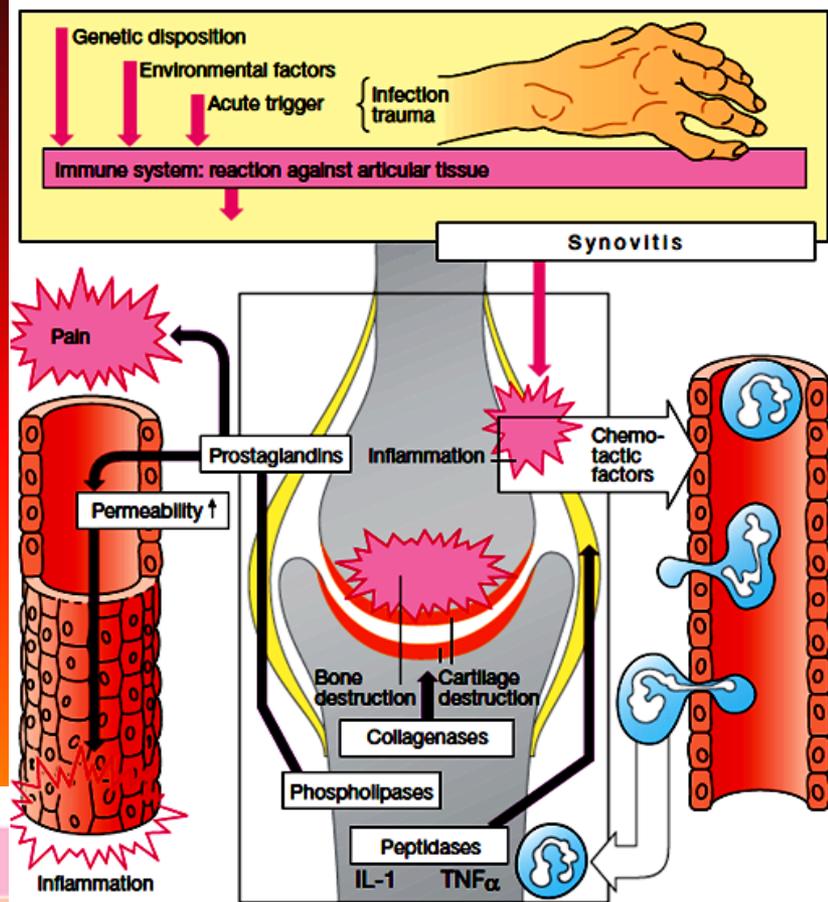
Doença Inflamatória Progressiva

A causa provável é uma reação patológica do sistema imune

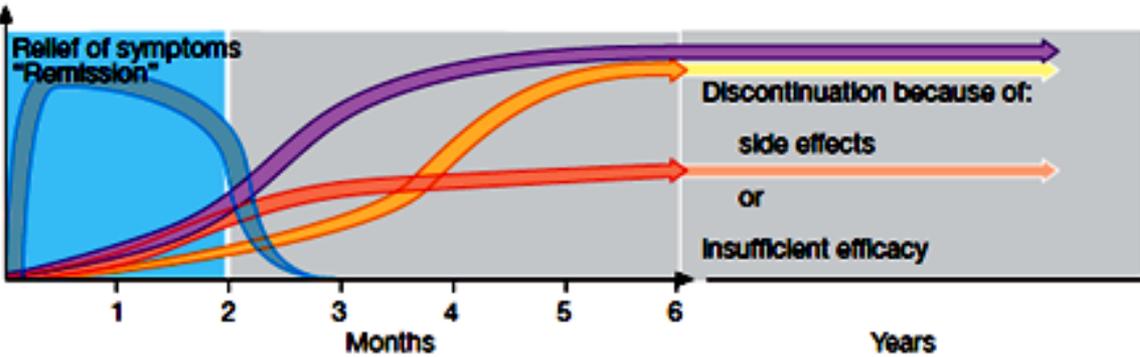
A principal lesão é a deterioração da cartilagem articular

O processo envolve a perda de proteoglicanas, o que modifica as propriedades mecânicas da cartilagem e a predispõe à corrosão em resposta ao uso da articulação.

Artrite / Artrose

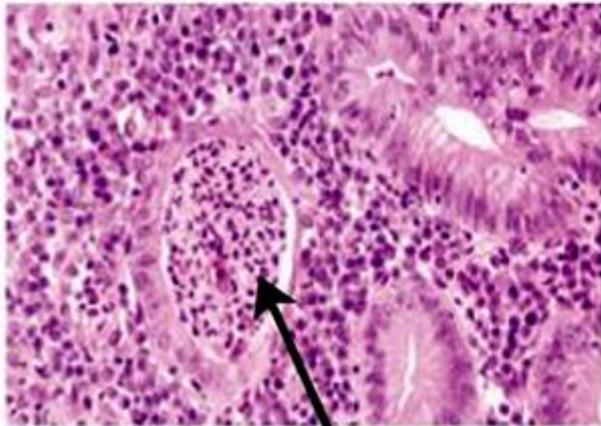
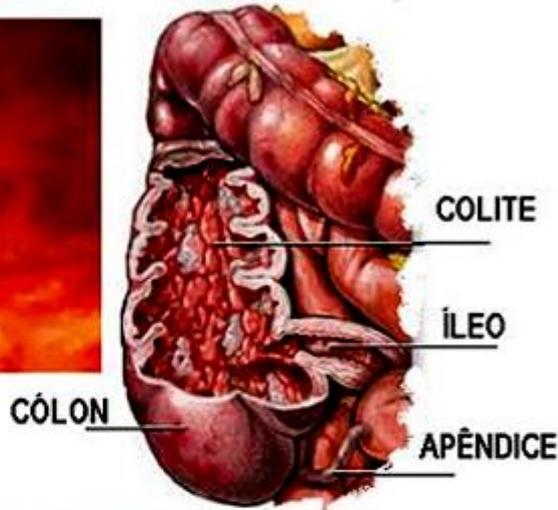
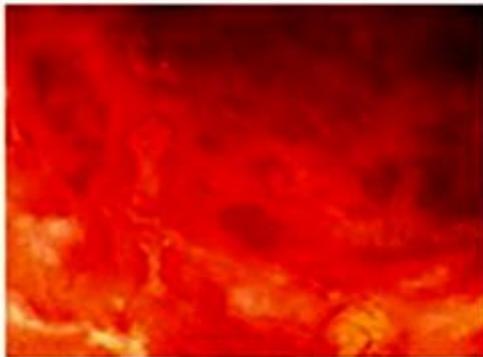


Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)	Methotrexate, p.o. /s.c. weekly dosing	Side effects: Pneumonitis, nausea, vomiting, myelosuppression
	Sulfasalazine p.o.	allergic reaction, nephrotoxicity, gastrointestinal disturbances
Glucocorticoids	Gold parenteral	Lesions of mucous membranes, kidney, skin, blood dyscrasias

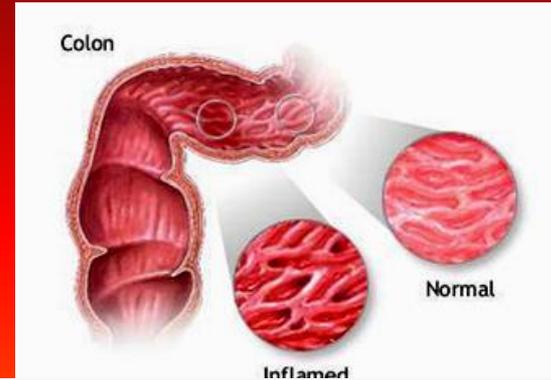


Doenças Inflamatórias Intestinais

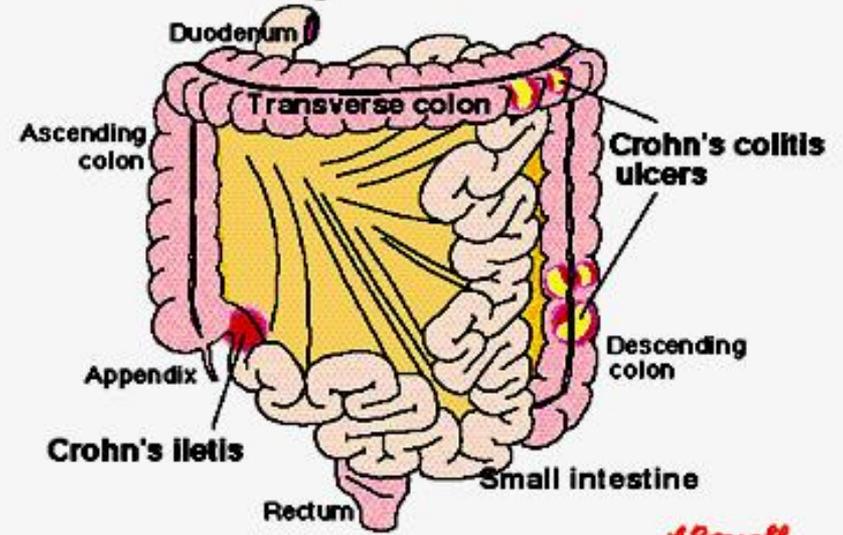
Retocolite ulcerativa



Abscesso da cripta



Doença de Crohn

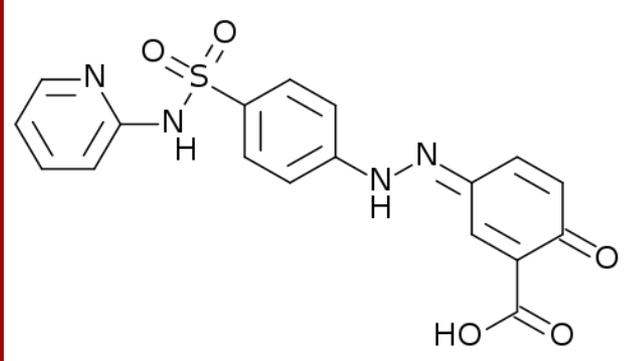


CROHN'S DISEASE

A. Bensall

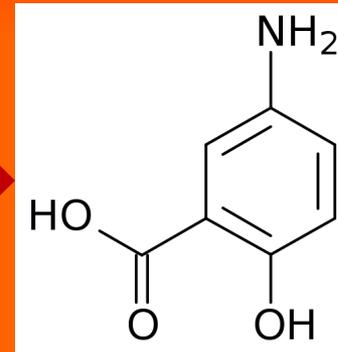
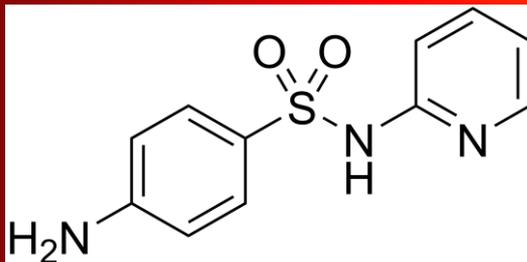
Doenças Inflamatórias

Sulfassalazina: Artrite reumatóide, retocolite ulcerativa, doença de Crohn, inflamações intestinais



Biodisponibilidade Oral cerca de 15% da dose

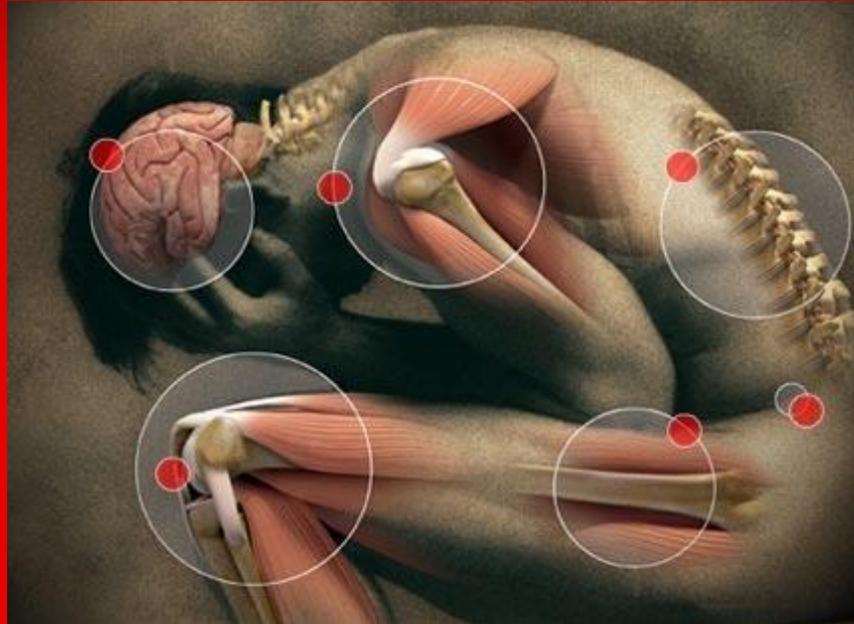
Degradado no grupo azo pelas bactérias colônicas intestinais



Mesalazina (ácido 5-amino-salicílico)
derivado ativo:
iCOXs e iLOXs e inibe a ativação do NF-κB

Sulfapiridina: É uma sulfa e acredita-se ser o responsável pelos efeitos indesejados mais desagradáveis como : Agranulocitose e hipospermia. Acredita-se possuir efeitos na artrite reumatóide.

Analgésicos Antiinflamatórios Não-Esteroidais



Obrigado pela atenção!

Prof. Marcelo Cossenza, PhD.

E-mail1: cossenza@centroin.com.br

E-mail2: cossenza@vm.uff.br