

**Disciplina: FARMACOLOGIA**

**Prof. Edilberto Antonio Souza de Oliveira – www.easo.com.br**

**Ano: 2011**

## **APOSTILA Nº 04**

### **FÁRMACOS ANTI-INFLAMATÓRIOS**

#### **Introdução.**

Enquanto a palavra **inflamação** é derivada do latim *in* significando "em" associado a *flamma* que significa "fogacho" (calor e rubor) + o sufixo ação (atividade), no termo anti-inflamatório é acrescentado o prefixo derivado do grego *anti* que significa "contra" a inflamação.

Como a inflamação geralmente provoca o edema e outras alterações que afetam as terminações nervosas provocando a dor, a melhora da inflamação leve a moderada diminui a sensibilidade dolorosa, tendo os anti-inflamatórios, portanto, também ação analgésica.

A palavra analgésica (ou analgésico) deriva de analgesia, do grego *an* que significa "sem", e, de *algon*, significando "dor".

A inflamação é desencadeada pela liberação de mediadores químicos originados nas células migratórias e nos tecidos lesados. A inflamação pode ser uma resposta protetora e normal quando causada por agentes microbiológicos, por substâncias químicas ou por trauma físico podendo ser benéfica. Entretanto, a inflamação pode ser também provocada impropriamente por um agente inócuo ou por doença auto-imune, como ocorre na Artrite Reumatóide, sendo lesiva ou deletéria.

As doenças auto-imunes são provocadas pelo ataque do sistema imune do organismo a seus próprios tecidos, ou seja, são provocadas por respostas imunes inadequadas.

Os mediadores químicos variam de acordo com o processo inflamatório. Os fosfolipídios das membranas plasmáticas liberados pela destruição das células (por exemplo, dos neutrófilos, e, dos monócitos) podem ser transformados no ácido araquidônico em seus derivados, quase sempre através de enzimas específicas, levando a formação de mediadores químicos que participam do processo inflamatório, conforme resumo do esquema no final desta Apostila.

A escolha e a via de administração dos medicamentos analgésicos dependem da natureza e da duração da dor.

Geralmente, a dor leve e moderada é tratada com os fármacos anti-inflamatórios não esteróides denominados como AINEs (por exemplo, cefaléia, dismenorréia, dor articular e/ou muscular).

A dor aguda intensa (devido a queimaduras, pós-operatórias, fraturas ósseas, câncer, artrite grave) é tratada com derivados da morfina, denominados *opióides*.

A dor neuropática crônica (por exemplo, devido a amputação de extremidades) que não responde aos opióides é tratada com fármacos antidepressivos tricíclicos.

Mas, devido a possibilidade de efeitos adversos dos fármacos anti-inflamatórios, inicialmente, deve-se considerar as opções não farmacológicas para o tratamento de problemas musculares, e, esqueléticas comuns, como a perda de peso (para pacientes que se encontram acima do peso), e, a fisioterapia.

#### **FÁRMACOS ANTI-INFLAMATÓRIOS**

Os antiinflamatórios são classificados em:

**Antiinflamatórios não-esteróides (AINEs) – fármacos úteis no tratamento da Artrite (fármacos anti-inflamatórios de ação lenta) - fármacos úteis no tratamento da Gota – esteróides.**

Os nomes entre parênteses e em itálico correspondem aos nomes comerciais dos medicamentos.

## ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO-ESTERÓIDES (AINEs) OU ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO HORMONAIS.

Os AINEs correspondem ao grupo de fármacos que se apresentam quimicamente diferentes, inclusive diferem em suas atividades antipirética, analgésica e antiinflamatória, **inibindo as enzimas da via cicloxigenase**, sendo excelentes medicamentos para tratar os efeitos indesejáveis causados pela resposta inflamatória. Diminuem o edema, a hiperemia, a febre, a dor e a rigidez; com melhora substancial na qualidade de vida do paciente.

Estes antiinflamatórios são utilizados em variadas formas de inflamações, seja traumáticas ou provocadas por diferentes patologias, por exemplo, a Osteoartrite, e, a Espondilite anquilosante.

A expressão atividade antipirética tem sido mais indicada do que “antitérmica”, porque antipirética significa que o fármaco controla apenas o aumento patológico da temperatura, e, os AINEs não tem qualquer efeito sobre a hipertermia fisiológica, por exemplo, a hipertermia provocada por exercício violento.

Mas, apesar de geralmente seguros, podem levar a vários efeitos adversos, que variam desde uma simples dispepsia até a morte por uma úlcera perfurada ou hemorragia. Seu uso, portanto, deve ser criterioso e bem indicado para que possa proporcionar mais benefícios do que riscos ao paciente.

Sua administração sempre deve ser monitorizada com exames laboratoriais complementares, com especial atenção à função hepática, renal e hemograma.

Atualmente, tem sido recomendado o uso de AINE misturado com a refeição para evitar ou reduzir os efeitos colaterais gastrintestinais.

**Os fármacos anti-inflamatórios não-esteróides são classificados em grupos de acordo com a substância que levou aos respectivos derivados:**

DERIVADOS DO ÁCIDO SALICÍLICO - DERIVADOS DA PIRAZOLONA -  
 DERIVADOS DO PARA-AMINOFENOL - DERIVADOS DO ÁCIDO ACÉTICO -  
 DERIVADOS DO ÁCIDO ENÓLICO - DERIVADOS DO ÁCIDO FENILANTRANÍLICO -  
 DERIVADOS DO ÁCIDO PROPIÔNICO - INIBIDORES SELETIVOS DA ENZIMA  
 CICLOXIGENASE-2.

### DERIVADOS DO ÁCIDO SALICÍLICO:

SALICILATO DE METILA (*Calminex H*) – uso externo

SALICILATO DE SÓDIO (*A saúde da Mulher*) uso oral (em desuso)

ASPIRINA (AAS) (*Ronal*) (*Bufferin*) (*AspirinaPrevent*).

Origem do nome Aspirina: **A** corresponde à inicial de acetil, enquanto **Spir** se refere a *Spiraea ulmaria*, planta que fornece o ácido salicílico.

**Usos:** Anti-inflamatório – antipirético – analgésico – aumenta ventilação alveolar (doses terapêuticas) – diminui a agregação plaquetária – prevenção da angina pectoris e do infarto do miocárdio – prevenção do câncer de colo e do reto.

O uso externo é indicado para hiperqueratoses, calos e erupções causadas por fungos.

A **aspirina** tem sido classificada por alguns autores como droga cardiovascular devido a importante ação antiplaquetária inibindo de forma irreversível a agregação plaquetária (acetila irreversivelmente a enzima cicloxigenase, único AINE que inibe a agregação plaquetária, e, a desgranulação de forma irreversível), diminuindo a incidência de angina pectoris, e, infarto do miocárdio em pacientes predispostos a estas doenças. Enquanto com os demais AINEs o efeito somente é mantido enquanto estes fármacos permanecem no plasma, com o uso da aspirina a recuperação da hemostasia normal depende da produção de novas plaquetas funcionantes, que ocorre após 7 a 10 dias (fato que deve ser lembrado antes de cirurgias).

Estudos recentes têm verificado que doses de aspirina superiores a 325 mg provocam a inibição da síntese de prostaciclina no endotélio, provocando, portanto, efeito contrário à

prevenção do infarto agudo do miocárdio, pois, a prostaciclina inibe a agregação plaquetária, e, leva a vasodilatação.

A aspirina é absorvida principalmente no meio ácido do estômago.

Efeitos adversos:

Desconforto epigástrico – náuseas - vômitos – em infecções virais pode provocar em crianças < 2 anos a **Síndrome de Reye**, que consiste em hepatite fulminante associada a edema cerebral que pode levar ao óbito. (Usar preferencialmente em crianças o paracetamol).

**Em jovens e crianças menores de 18 anos, suspeitos ou confirmados de estarem com infecção pelo vírus influenza A (H1N1) de origem suína, não deve ser administrada aspirina** ou produtos que contenham aspirina, pelo risco do desenvolvimento de síndrome de Reye.

Devido à incidência de casos de pacientes que tem apresentado gastrite, e, esofagite possivelmente relacionadas ao uso de aspirina, tem sido recomendado o clopidogrel (que não é classificado com anti-inflamatório) em substituição à aspirina, inclusive os resultados do estudo CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events) de larga escala, que avaliou o uso de clopidogrel em pacientes com infarto cerebral, e, infarto do miocárdio **mostrou que clopidogrel foi significativamente mais eficaz do que a aspirina na prevenção de eventos isquêmicos.**

O clopidogrel atua como bloqueador irreversível dos receptores de ADP das plaquetas, levando a antiagregação plaquetária.

**Não pode utilizar aspirina em pacientes hemofílicos ou que usam heparina ou anticoagulantes orais, devido a risco de hemorragias.**

A ingestão de salicilatos causa o prolongamento do tempo de sangramento. Este efeito é devido a acetilação irreversível da cicloxigenase plaquetária e à conseqüente redução da formação de tromboxana A2. Para a restauração da agregação plaquetária é necessária a produção de novas plaquetas contendo nova cicloxigenase.

Deve-se tomar cuidado ao empregar os salicilatos em pacientes que apresentem lesões hepáticas, hipoprotrombinemia, deficiência de vitamina K, hemofilia ou quando tomam anticoagulantes orais. A inibição da hemostasia plaquetária pode resultar em hemorragia severa.

Devido a possibilidade da trombocitopenia (diminuição da quantidade de plaquetas), e, risco de hemorragia, os salicilatos não devem ser administrados a pacientes que estejam com a suspeita da doença Dengue.

Em homens, principalmente com idade superior a 30 anos tem ocorrido alguns casos de idiossincrasia com a aspirina como a crise asmática, embora ainda seja explicado este mecanismo, possivelmente, pode estar relacionado ao fato das prostaglandinas (principalmente a prostaciclina) sejam potentes broncodilatadores, ação inibida pela aspirina.

### **A aspirina e a doença Dengue**

A doença Dengue é causada pelos quatro subtipos de Flavivírus. A doença pode ser do tipo clássica ou hemorrágica. Esta última se caracteriza por hemoconcentração e trombocitopenia, o que pode levar a um estado de choque e causar a morte do paciente. A forma clássica da doença apresenta um quadro mais leve (cefaléia, dor articular, lombalgia, e, outros) mas, também pode desenvolver hemorragias, por exemplo, gengivais ou epistaxe.

Os salicilatos, como, por exemplo, o ácido acetilsalicílico, não devem ser utilizados no tratamento da doença Dengue por possuir propriedade antiagregante plaquetária. O ácido acetilsalicílico provoca a acetilação da enzima cicloxigenase plaquetária, inibindo a formação do tromboxano A2, o que leva a uma redução na formação de plaquetas, diminuindo, assim, a agregação plaquetária, portanto, podendo agravar o quadro de trombocitopenia, potencializando os riscos de hemorragias.

DERIVADOS DA PIRAZOLONA:FENILBUTAZONA (*Butazolidina*)OXIFENILBUTAZONA (*Febupen*)DIPIRONA ou METAMIZOL (*Anador*) (*Baralgin*) (*Novalgina*) (*Maxiliv*).

Usos:

Potente ação antiinflamatória, mas são discretos como analgésicos e antipiréticos. Não devendo ser utilizados por mais de uma semana devido aos efeitos adversos.

Alguns autores não consideram a dipirona como fármaco com potente ação antiinflamatória, referindo-se a este medicamento apenas como bom analgésico, e, antipirético (ação de reduzir a febre) devido a ação no SNC.

Administração: oral – retal – parenteral.

Efeitos adversos:

Em metade dos pacientes tratados ocorre efeito adverso, pois, a fenilbutazona é transformada pelo fígado em oxifenilbutazona, e, ambas são lentamente excretadas pelo rim devido à ligação às proteínas plasmáticas.

Provocam retenção de sódio, cloro e água ao nível renal, reduzindo o volume urinário e aumentando o volume plasmático, o que pode levar a alteração cardíaca.

Os efeitos adversos mais freqüentes são: náuseas, vômitos, erupções cutâneas e desconforto epigástrico. Pode também ocorrer diarreia, insônia, vertigem, visão turva, euforia ou nervosismo, e, hematúria.

Reduz a captação de iodo pela tireóide podendo levar ao hipotireoidismo.

Os efeitos mais graves são a agranulocitose, e, a anemia aplástica.

Inclusive têm ocorrido casos de agranulocitose com o uso da **dipirona** (alguns autores denominam de metamizol) com doses baixas, assim como, após diversas semanas de tratamento ou quando volta a usar a medicação após a suspensão durante algum tempo.

Tem sido criticado o uso freqüente da dipirona como analgésico, recomendando que somente **deve ser utilizado em casos de história de convulsões febris em crianças ou em doenças que provoque a febre, e, não seja possível controlar a esse sinal por outro meio ou fármaco.**

DERIVADOS DO PARA-AMINOFENOL

São considerados não-narcóticos porque não causam tolerância nem dependência física.

PARACETAMOL OU ACETAMINOFENO (*Tylenol*) (*Dôrico*)

(A FENACETINA pertence a esse grupo, mas, é considerada em desuso devido à toxicidade para o rim).

Usos:

Analgésico – antipirético. Utilizado em crianças em infecções virais (incluindo a catapora) pois, não provoca a Síndrome de Reye.

Pode ser usado em pacientes com a doença Gota.

Apresenta fraca ação anti-inflamatória porque em tecidos periféricos tem menor efeito sobre a ciclooxigenase (alguns autores não consideram o paracetamol como AINE verdadeiro), mas, no SNC tem ação efetiva sendo utilizado como analgésico e antipirético.

Não apresentam também ação plaquetária e nem tem efeito no tempo de coagulação, e, apresenta a vantagem sobre a aspirina de não ser considerada irritante para o trato gastrointestinal.

A via de administração é oral.

Efeitos adversos:

Em doses terapêuticas são mínimos os efeitos adversos, como erupções cutâneas e reações alérgicas que raramente ocorrem.

A longo prazo pode provocar necrose tubular renal e coma hipoglicêmico.

O risco mais grave ocorre com doses altas que pode provocar a hepatotoxicidade e levar ao óbito (devido a reações bioquímicas reagindo com os grupamentos sulfidrila das proteínas hepáticas formando reações covalentes, o que leva a formação do metabólito N-acetilbenzoquinona).

Os sintomas da toxicidade do paracetamol são:

Náuseas, vômitos, dores abdominais, sonolência, excitação, e, desorientação.

Como antídoto do paracetamol (se administrado em casos de uso de doses altas), dentro de dez horas após a administração do paracetamol, a administração de **N-acetilcisteína** pode ser salvadora, pois, a N-acetilcisteína contém grupamentos sulfidríla aos quais o metabólito tóxico pode ligar-se.

#### DERIVADOS DO ÁCIDO ACÉTICO (ou arilacético):

INDOMETACINA (*Indocid*)

ACECLOFENACO (*Proflam*)

SULINDACO (*Clinoril*)

DICLOFENACO (*Voltaren*) (*Cataflam*).

Usos:

Potente anti-inflamatório (mais do que a aspirina) – em casos agudos dolorosos como artrite gotosa aguda, espondilite anquilosante e osteoartrite coxo-femural, controle da dor associada a uveíte e/ou pós-operatório de cirurgia oftalmológica.

Em neonatos prematuros a indometacina tem sido utilizada para acelerar o fechamento do ducto arterioso patente.

(Geralmente, não deve usado para baixar a febre, exceto quando a febre é refratária a outros antipiréticos como na Doença de Hodgkin)

A via de administração é oral ou retal.

Efeitos adversos:

Metade dos pacientes tratados apresentam efeitos adversos, como: náuseas, vômitos, anorexia, diarreia, e, dor abdominal, podendo levar a ulceração do trato gastrintestinal (TGI), inclusive perfuração e hemorragia.

No SNC pode provocar a cefaléia frontal, tontura, vertigem e confusão mental.

O uso prolongado de indometacina e fenilbutazona em pacientes acometidos pela osteoartrose no quadril pode levar à necrose asséptica na cabeça femural.

Embora raramente, pode também ocorrer pancreatite aguda, hepatite, icterícia, neutropenia, trombocitopenia, e, anemia aplásica.

Como interações medicamentosas, a indometacina pode reduzir o efeito anti-hipertensivo de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (por exemplo, o captopril), da prazosina, da hidralazina, do propranolol, e, da ação de diuréticos como da furosemida e da hidroclorotiazida.

O uso de penicilinas (em geral) pode aumentar a toxicidade da indometacina.

#### DICLOFENACO (*Voltaren*) (*Cataflam*).

Também é um derivado do ácido acético, e, tem atividade analgésica, antipirética e antiinflamatória, sendo útil para o tratamento de curta duração das lesões musculoesqueléticas agudas, das tendinites, das bursites, da dor do pós-operatório e da dismenorréia, e, pode ter uso crônico em pacientes com Artrite Reumatóide, Osteoartrite e Espondilite anquilosante. Além da via oral e retal, também é usado por via oftálmica.

Cerca de 40 a 50% do diclofenaco sofre biotransformação na primeira passagem pelo fígado (meia-vida curta) sendo convertido em 4-hidroxiclofenaco que tem fraca ação antiinflamatória, embora a concentração nos locais inflamados tenha a duração de 12 a 24 horas. Assim, pela via de administração intramuscular, o fármaco alcança maior concentração sistêmica, e, no local da inflamação.

Alguns estudos indicam que o **diclofenaco potássico** (sal potássico) tem ação mais rápida (sendo inclusive mais indicado para a **dismenorréia**), e, que o **diclofenaco sódico** (sal sódico) tem ação mais duradoura. Por via oral, o diclofenaco tem **melhor absorção na presença de alimentos**.

**Efeitos adversos:**

Apresenta efeitos gastrintestinais semelhantes aos demais AINEs, e, pode provocar aumento dos níveis de enzimas hepáticas.

**Síndrome de Nicolau.**

A **necrose tecidual local induzida pela aplicação intramuscular de certos fármacos**, como os antiinflamatórios não esteroidais (incluindo o diclofenaco), e, as penicilinas, é denominada **Síndrome de Nicolau**. Trata-se de uma dermatite de observação pouco frequente, descrita inicialmente por Nicolau em referência a injeção intra-arterial acidental de sais de bismuto em suspensão oleosa, na era pré-penicilínica, para o tratamento da sífilis. Posteriormente, foram descritos casos relacionados à aplicação de outros fármacos distintos do bismuto.

Embora sua etiologia não esteja completamente elucidada, a Síndrome de Nicolau, **muitas vezes está associada à injeção intra-arterial acidental do medicamento**.

Os sintomas, e, sinais clínicos da Síndrome incluem dor imediata no local da aplicação, seguida de escurecimento, e, edema; sintomas de embolia arterial ocorrem nas extremidades inferiores, podendo evoluir para necrose; alguns pacientes podem desenvolver complicações graves, incluindo septicemia, e, coagulação intravascular disseminada.

Acidentes isquêmicos após injeções intramusculares não são raros e, **devido à relativa ineficácia das medidas terapêuticas existentes, os efeitos podem ser graves, e, mutilantes**.

Em pesquisa na literatura, foram encontrados 33 casos descritos de Síndrome de Nicolau relacionados ao diclofenaco intramuscular. Destes casos, dezesseis ocorreram no Brasil, 22 após a administração de apenas uma dose de 75 mg (uma ampola); 19 envolveram a região glútea, e, quatro pacientes faleceram em decorrência da reação.

Os prescritores devem **avaliar cuidadosamente a relação risco/benefício** antes de indicarem o uso do diclofenaco **intramuscular**. **Este medicamento não deve ser administrado por via parenteral para condições triviais ou quando a administração oral for possível**.

A via retal (supositórios) deveria ser considerada como primeira alternativa, antes da via intramuscular, quando o alívio da dor for inadequado pela via oral. Reações adversas sérias são menos comuns com o uso da via retal.

**Interações medicamentosas do diclofenaco:**

Aumenta o efeito dos anticoagulantes orais, e, da heparina, e, aumenta a toxicidade da digoxina, do lítio, e, dos diuréticos poupadores de potássio. Diminui o efeito terapêutico de outros diuréticos. Pode aumentar ou diminuir os efeitos de hipoglicemiantes orais.

**DERIVADOS DO ÁCIDO ENÓLICO ou OXICAMS:**

PIROXICAM (*Feldene*) (*Inflamene*)

TENOXICAM (*Tilatil*) (*Tenotec*) (*Tenoxen*)

MELOXICAM (*Inicox*) (*Meloxil*) (*Movatec*) (*Leutrol*)

BETA-CICLODEXTRINA-PIROXICAM (*Brexin*) (*Flogene*) (*Cicladol*).

Possui a vantagem de ter a meia-vida mais longa, e, apenas cerca de 20% dos pacientes apresenta efeitos adversos, entretanto, aumenta o tempo de coagulação e pode interferir na eliminação renal de lítio. O piroxicam tem a meia-vida de 50 horas (faixa de 30 a 86 horas), o tenoxicam tem a meia-vida plasmática de 70 horas, e, o meloxicam tem a meia-vida de cerca de 20 horas.

Além de serem usado para o tratamento das doenças inflamatórias, principalmente o piroxicam é também utilizado no tratamento das lesões musculoesqueléticas, na dismenorréia, na dor do pós-operatório.

O piroxicam, e, o tenoxicam podem levar as interações medicamentosas semelhantes as que ocorrem com o diclofenaco, mas, o meloxicam não interage com a maioria dos medicamentos que interagem com o diclofenaco, como a digoxina, furosemida e outros.

**DERIVADOS DO ÁCIDO FENILANTRANÍLICO:**

ÁCIDO MEFENÂMICO (*Ponstan*).

O principal uso tem sido na dismenorréia devido a ação antagonista nos receptores da PGE2 e PGF2alfa.

A via de administração é oral.

A limitação tem sido a diarreia e inflamações intestinais, e, tem sido relatados casos de anemia hemolítica.

#### DERIVADOS DO ÁCIDO PROPIONICO (ou ácido fenilpropionico):

CETOPROFENO (*Profenid*)

FENOPROFENO (*Algipron*) (*Trandor*)

FLURBIPROFENO (*Ocufen*) (*Targus*)

IBUPROFENO (*Artril*) (*Artrinid*) (*Dalsy*)

INDOPROFENO (*Flosin*)

LOXOPROFENO (*Loxonin*)

NAPROXENO (*Naprosyn*) (*Flanax*)

PRANOPROFENO (*Difen*).

O **ibuprofeno** pode ser encontrado na Farmácia Básica do SUS sendo distribuído gratuitamente à população.

#### Usos:

Apresentam potência semelhante à indometacina como anti-inflamatório, analgésico e antipirético, e, a baixa toxicidade leva a melhor aceitação por alguns pacientes, com menor incidência de efeitos adversos do que a aspirina e a indometacina.

O naproxeno sódico é absorvido mais rapidamente, e, o pico da concentração plasmática ocorre em período mais curto do que a forma não sódica.

Alteram a função plaquetária e o tempo de sangramento, especialmente o naproxeno.

Não alteram os efeitos dos hipoglicemiantes orais.

Vias de administração: oral – retal – parenteral – transdérmica.

#### Efeitos adversos:

Semelhantes aos da aspirina, porém em incidência muito menor.

Pode reduzir o efeito anti-hipertensivo de diuréticos tiazídicos, de alça (furosemida), de agentes beta-bloqueadores, e, de inibidores de ECA.

#### INIBIDORES SELETIVOS DA ENZIMA CICLOXIGENASE-2:

NIMESULIDA (*Nisulid*) (*Scaflam*).

CELECOXIB (*Celebra*).

ETORICOXIB (*Arcoxia*).

VALDECOXIB (*Bextra*).

Estes fármacos têm a ação específica sobre a enzima cicloxigenase-2 (COX-2) sendo também conhecidos como **coxibes**.

#### Usos:

Antiinflamatórios – analgésicos – antipiréticos

Devido a ação seletiva sobre a cicloxigenase-2, a incidência de efeitos gastrintestinais é inferior a 20% dos casos, entretanto, os coxibes não são mais eficazes como antiinflamatório e analgésico do que os AINEs convencionais, e, não tem ação plaquetária, portanto, não podem substituir a aspirina na prevenção de doença coronariana, pois, não reduzem a produção endógena do tromboxano A2, que é o principal produto da enzima COX-1 plaquetária, causando a agregação plaquetária, vasoconstrição e proliferação vascular.

No ano de 2004, o fabricante do Rofecoxib (*Vioxx*) retirou do mercado este medicamento devido à incidência de efeitos adversos tromboembólicos graves (infarto agudo do miocárdio, e, AVC isquêmico), e, estudos recentes têm demonstrado que a COX-2 é a principal geradora da prostaciclina (uma das prostaglandinas) no endotélio que inibe a agregação plaquetária, causa a vasodilatação, e, inibe a proliferação de células do músculo liso vascular (in vitro).

Assim, a inibição da síntese da prostaciclina (provocada por estes inibidores da COX-2) pode levar ao aumento da pressão arterial, e, aceleração da aterogênese (devido a ação do tromboxano que tem a produção estimulada enzima COX-1 e que não é inibida pelo coxibe), sendo recomendada cautela com o uso dos demais fármacos deste grupo.

Em resumo, **com o uso contínuo dos INIBIDORES SELETIVOS DA ENZIMA CICLOXIGENASE-2** a produção da prostaciclina (que tem ação vasodilatadora) fica inibida, e, como os fármacos desse grupo não inibem a COX-1 que leva à produção do tromboxano (que causa agregação plaquetária, vasoconstrição, e, proliferação vascular), assim, o uso prolongado (ou abusivo) desses medicamentos inibidores seletivos da enzima cicloxigenase 2 **pode provocar a hipertensão arterial com as respectivas complicações como a angina pectoris, e, o infarto agudo do miocárdio.**

O alto custo também tem limitado o uso destes medicamentos.

### **FÁRMACOS ÚTEIS NO TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATÓIDE.**

(Fármacos anti-inflamatórios de ação lenta).

Quando não se consegue controlar a inflamação ou não são bem tolerados os AINE, usamos outros medicamentos são utilizados os fármacos de ação lenta no tratamento da artrite reumatóide. Geralmente, o início de ação ocorre depois de 3 a 4 meses de uso, tendo ação protetora e gradual, e, não atuam sobre os derivados do ácido araquidônico, portanto, não possuem atividade analgésica e nem são primariamente anti-inflamatórios.

Os principais fármacos que fazem parte deste grupo:

**Sais de ouro – cloroquina – hidroxicloroquina – D-penicilamina – metotrexato.**

#### SAIS DE OURO:

AURANOFINA (*Ridaura*) – com 29% de ouro – uso oral

AUROTIOGLICOSE (*Solganal*) – com 5% de ouro – uso IM

TIOMALATO SÓDICO DE OURO (*Myochrysine*) – com 50% de ouro – uso IM

**São captados pelos macrófagos suprimindo a fagocitose, e, a atividade enzimática dos lisossomas** o que retarda o progresso da destruição articular e óssea.

Usos:

Na artrite reumatóide que não responde aos AINEs, especialmente nos casos de progressão rápida e em fases precoces.

Efeitos adversos:

Dermatite cutânea ou de mucosa, principalmente oral. Proteinúria, nefrose, e, raramente agranulocitose e anemia aplásica.

São contra-indicados em pacientes grávidas e/ou com comprometimento hepático ou renal.

COROQUINA (*Palustar*)(*Diclokin*)

HIDROXICOROQUINA (*Plaquinol*).

**Inibem a síntese de ácidos nucléicos, estabilizam a membrana dos lisossomas, e, aprisionam radicais livres.**

Usos:

Na Artrite reumatóide que não respondem aos AINEs isoladamente, podendo ser usados juntamente com AINEs. **Retardam o progresso das lesões erosivas ósseas**, podendo proporcionar a remissão dos sintomas.

São fármacos utilizados principalmente no tratamento da malária.

D-PENICILAMINA (*Cuprimine*).

Consiste em um análogo do aminoácido cisteína que retarda o progresso da destruição óssea e da artrite reumatóide, inclusive os níveis do fator reumatóide (Ig M) diminuem com a sua administração.

Usada quando fracassa os sais de ouro, e, antes de tentar o uso de corticosteróides.

A D-penicilamina também é usada no tratamento de envenenamento por metais pesados.

Uso oral.

Efeitos adversos: Erupções dermatológicas, nefrite, anemia aplásica.

#### METOTREXATO (*Methotrexate*)

Trata-se de um **imunossupresor** (ou imunodepressor) utilizado em Artrite reumatóide grave sem resposta adequada aos AINEs, e, a pelo menos uma das medicações (agentes) de ação lenta.

Consiste em um antimetabólito, estruturalmente análogo ao ácido fólico, que inibe de maneira competitiva a atividade da enzima diidrofolato-redutase, e, considerado quimioterápico específico da fase S (de síntese) do ciclo celular (utilizado em alguns tipos de neoplasias malignas).

A ação é mais intensa sobre populações celulares em fase de crescimento exponencial, o que explica efeito seletivo sobre células tumorais, e, ação sobre tecidos em proliferação.

A resposta ao metotrexato ocorre em 3 a 6 semanas após o início do tratamento.

Uso oral e parenteral.

Efeitos adversos:

Ulcerações de mucosas e náuseas.

Com a administração crônica pode ocorrer leucopenia, e cirrose hepática, e, pode constituir risco de recidiva da tuberculose.

### FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA DOENÇA GOTA

Os fármacos mais utilizados no tratamento da doença Gota são:

Alopurinol.

Colchicina.

Probenecida

Sulfipirazona.

#### ALOPURINOL (*Zyloric*)

É um análogo da purina que reduz a produção de ácido úrico **inibindo a ação da enzima xantina-oxidase** (enzima fundamental para o catabolismo da hipoxantina, e, da xantina que leva a formação do ácido úrico),

Usos:

Na hiperuricemia devido a Gota ou provocada por certas neoplasias ou com doença renal que em ocorrem grande produção de purinas.

Na Gota, inicialmente deve associar a colchicina e AINEs.

Efeitos adversos:

Náuseas, dor abdominal, diarreia, e, posteriormente, (não muito freqüente) erupções cutâneas..

#### COLCHICINA (*Colchis*)

**Consiste em um alcalóide que diminui a migração de granulócitos para a área afetada (inibe a migração de neutrófilos), bloqueia a divisão celular, e, inibe a liberação de leucotrienos.**

A colchicina é extremamente **tóxica se administrada de maneira inadequada** devido aos seguintes fatores:

- Tem a capacidade de inibir as células mitóticas na metáfase, sendo principalmente afetadas as células em divisão rápida, como as da pele, do cabelo, e, da medula óssea;

- Pode também afetar o sistema endócrino, assim como outros sistemas regulados pelo sistema nervoso autônomo devido diminuir a atividade das células secretoras, e, inibir o movimento das substancias secretadas para fora das células.

Usos:

Específica para a doença Gota serve como teste diagnóstico, e, deve ser usada somente no tratamento das crises agudas, não devendo ser utilizada como terapia profilática.

A via de administração é oral.

Efeitos adversos:

Náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia.

A administração crônica pode levar a miopatia, agranulocitose, alopecia, e, anemia aplásica.

#### PROBENECIDA e SULFINPIRAZONA

Promovem a excreção de uratos bloqueando a reabsorção de ácido úrico no túbulo proximal.

A probenecida é também usada para aumentar os níveis da penicilina, e, inibe também a eliminação de naproxeno, cetoprofeno e indometacina.

Os efeitos adversos são: Dor abdominal e desconforto gástrico.

### CORTICOSTERÓIDES OU ESTERÓIDES.

No organismo humano, o **córtex supra-renal** é dividido em três zonas concêntricas classificadas como:

**Zona glomerulosa, zona fasciculada, e, zona reticular.**

A **Zona glomerulosa** (a mais externa) produz hormônios classificados como **mineralocorticóides**, como a **aldosterona**, responsáveis pela regulação do metabolismo hidroeletrólítico (e, pelo metabolismo hidrossalino). A produção de aldosterona é regulada principalmente pelo sistema renina-angiotensina.

A **Zona fasciculada** (zona média, logo abaixo da zona glomerulosa) produz **glicocorticóides**, principalmente o **cortisol** também conhecido como **hidrocortisona**. Os **glicocorticóides** têm esse nome devido à ação sobre a glicose sanguínea, embora também tenha atividade sobre o metabolismo das proteínas, e, lipídios.

Os glicocorticóides são **derivados do colesterol**, e, produzidas pelo córtex adrenal em resposta ao ACTH também denominado como **corticotropina**, e, produzido pela hipófise.

Para a liberação do ACTH, a hipófise é estimulada pelo hipotálamo que produz o **Fator de liberação da corticotropina**.

**Os glicocorticóides são produzidos continuamente**, e, liberados de **forma pulsátil**, em um ritmo circadiano, com níveis maiores pela manhã (um dos motivos que aumenta o nível de estresse pela manhã), e, menores à noite. Porém, situação de estresse contínuo, este ritmo é alterado.

A **zona reticular** sintetiza androgênios supra-renais.

Os **corticosteróides** ou **esteróides** ou **hormônios esteroidais** compreendem os **hormônios do córtex adrenal** (glicocorticóides e mineralocorticóides), e, os hormônios sexuais (andrógenos, progestágenos e estrógenos). Entretanto, **somente os glicocorticóides apresentam atividade anti-inflamatória importante, além de suprimir a imunidade.**

**Foram desenvolvidos vários fármacos derivados semi-sintéticos dos glicocorticóides**, e, indiretamente **bloqueiam a liberação do ácido araquidônico** devido estes fármacos estimularem a produção da lipocortina **que tem a ação de inibir a enzima fosfolipase A2**, responsável pela transformação dos fosfolipídios em ácido araquidônico.

Os corticosteróides **também estabilizam a membrana celular do mastócito, e, dos leucócitos evitando ou diminui a liberação de histamina assim como de fatores quimiotáxicos, e, de mediadores inflamatórios, o que reduz o influxo de leucócitos para o local da inflamação.**

Portanto, a inflamação é acentuadamente reduzida com o uso de glicocorticóides que também **tem a ação de evitar que os neutrófilos migrem até o local da inflamação**, embora os glicocorticóides aumentem o número de neutrófilos circulantes.

Os glicocorticóides ligam-se a receptores intracelulares citoplasmáticos específicos nos tecidos-alvos. O **complexo hormônio-receptor desloca-se para o núcleo**, onde como fator de transcrição ativando ou desativando genes, a depender do respectivo tecido.

Usos:

**Os glicocorticóides são utilizados na terapia inflamatória, e, imunossupressora em variadas patologias, como:**

Doenças auto-imunes, inflamatórias, asma, distúrbios alérgicos, do colágeno, dermatológicos, gastrintestinais, hematológicas, oftálmicas, orais, respiratórias.

Os glicocorticóides são também utilizados no tratamento do choque, de doenças neurológicas, da síndrome nefrótica, de alguns tipos de neoplasias, de tireoidite não-supurativa, de tumores císticos de tendão ou aponeurose, redução de edema cerebral, profilaxia, e, tratamento de rejeição de órgão em transplante.

Outra indicação para o **uso de glicocorticóides consiste em gestante com possibilidade de parto prematuro, e, com maturação inadequada dos pulmões**, com o objetivo de acelerar o processo fisiológico (neste caso, o agente de eleição é a **betametasona**, pois, tem menor capacidade de ligação às proteínas plasmáticas, e, assim, o fármaco livre atravessa a barreira placentária).

As vias de administração dependem da natureza da doença e da condição do paciente, e, podem administrados por via oral – parenteral – tópica – oftálmica – inalatória – intra-articular – retal.

A via retal é usada em inflamações intestinais, e, a via tópica é utilizada em distúrbios dermatológicos.

De acordo com as potências, os glicocorticóides são classificados em: glicocorticóides de ação curta (8 a 12 horas) – de ação intermediária (12 a 36 horas) – de ação longa (36 a 72 horas).

#### **Glicocorticóides de ação curta:**

Hidrocortisona (*Solu-Cortef*) (*Stiefcortil*) (*Cortisonal*).

#### **Glicocorticóides de ação intermediária:**

Beclometasona (*Beclosol*) (*Clenil*).

Metilprednisolona (*Solu-Medrol*) (*Unimedrol*).

Prednisolona (*Prelone*) (*Predsim*) (*Prednisolon*).

Prednisona (*Meticorten*) (*Predicorten*).

Triancinolona (*Omcilon*) (*Theracort*).

#### **Glicocorticóides de ação longa:**

Betametasona (*Betrinta*) (*Celestone*) (*Diprospan*).

Dexametasona (*Decadron*) (*Decadronal*) (*Duo-Decadron*).

Outros fármacos destes grupos serão estudados com os medicamentos utilizados no tratamento da rinite, e, da asma.

O fármaco **beclometasona** é considerado um esteróide de inalação altamente potente, e, usado no tratamento da asma, e, de infecções respiratórias superiores.

A **dexametasona** atravessa facilmente a barreira hematoencefálica (penetrando no SNC, ao contrário da maioria dos corticosteróides) sendo útil na profilaxia, e, tratamento do edema cerebral.

O **clobetasol** (*Clobesol*) (*Dermacare*) (*Psorex*) é considerado como o corticosteróide de maior potencia, sendo usado apenas topicamente como creme ou solução, e, não é recomendado seu uso em menores de 12 anos.

Efeitos adversos:

Os efeitos adversos são comuns com a terapia a longo prazo, como: úlceras pépticas – hipertensão arterial (com a hidrocortisona e a cortisona) – edema – aumento do apetite – euforia, entretanto, algumas vezes ocorre depressão ou sintomas psicóticos e labilidade emocional – aumento da gordura abdominal – face de lua cheia com bochechas vermelhas – adelgaçamento da pele – equimoses com facilidade – fraqueza muscular e fadiga por perda de massa muscular na região proximal do tronco e membros - reparação retardada de feridas – tendência a hiperglicemia - supressão da resposta à infecção – supressão da síntese de

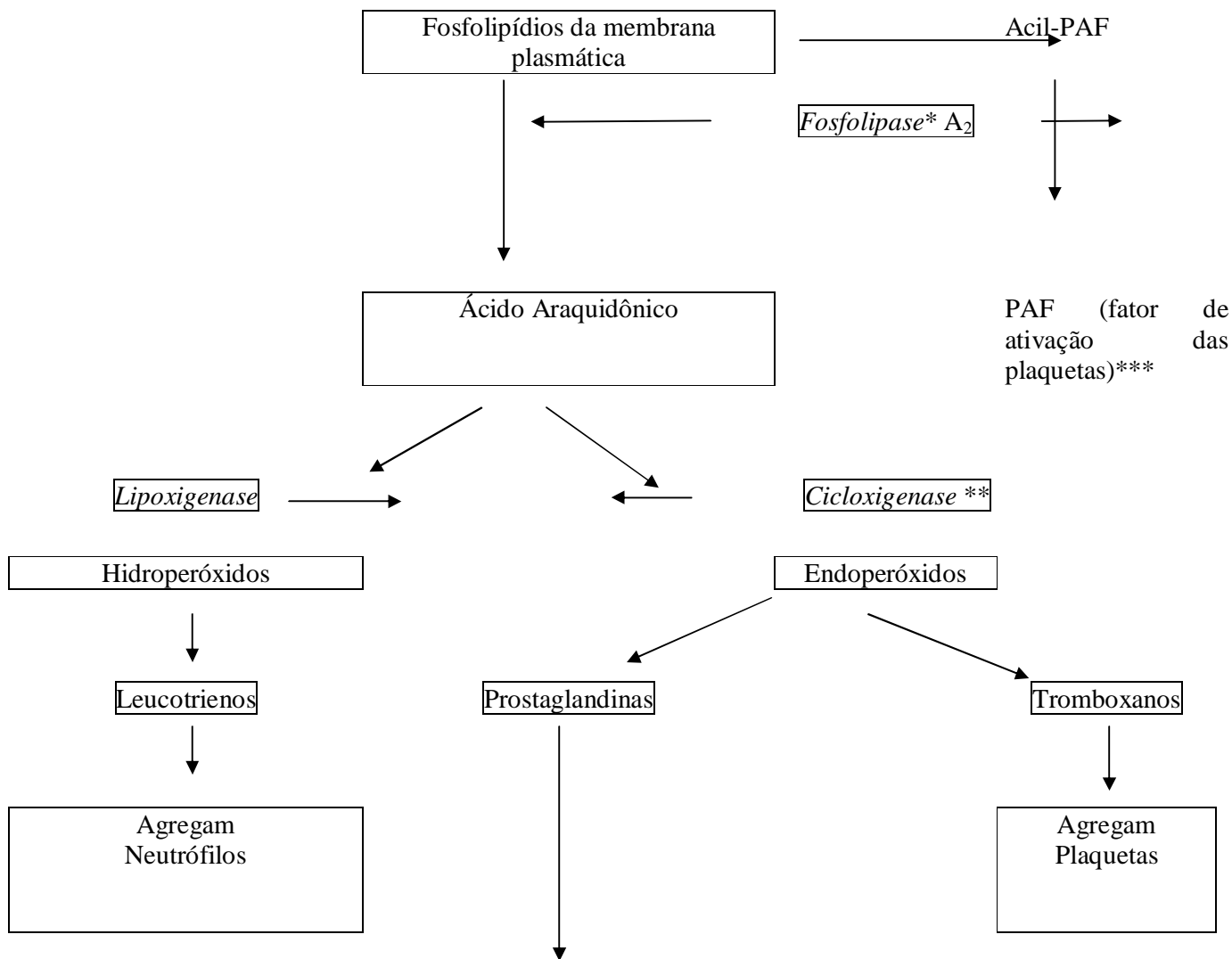
glicocorticóides endógenos – síndrome de Cushing iatrogênica – catarata – glaucoma - osteoporose.

Os glicocorticóides podem provocar a Osteoporose porque:

- 1 – Inibem o crescimento e função dos osteoblastos;
- 2 – Diminui a absorção do cálcio intestinal, e, aumenta excreção do cálcio renal;
- 3 - Inibem a duplicação das células ósseas e síntese do colágeno I e II.

Destinadas a reduzir o perigo da supressão do eixo adrenal, a terapêutica sistêmica deve ser feita durante o menor tempo possível e com doses mínimas possíveis, e, devem ser administrados de manhã e em dias alternados, **não devendo ser suspensos bruscamente sempre que a terapêutica tenha sido prolongada para mais de três semanas.**

## Resumo dos derivados do Ácido Araquidônico



\* Os corticosteróides bloqueiam a ação da **enzima Fosfolipase A2**.

\*\* Os antiinflamatórios não esteróides bloqueiam a **enzima Cicloxygenase**.

Existem duas formas de Cicloxigenase: a COX 1, e, a COX 2.

A **COX 2 corresponde a Cicloxigenase formada principalmente durante a inflamação**, enquanto a COX 1, é formada fisiologicamente em grandes quantidades na mucosa gástrica, transformando o ácido araquidônico em prostaglandinas que protegem a mucosa gástrica.

\*\*\* O **PAF** (fator de ativação das plaquetas) é um lipídio liberado indiretamente por muitas células inflamatórias (neutrófilos, macrófagos, eosinófilos ativados, por mastócitos e basófilos devido à interação com antígenos, e, por plaquetas após a estimulação com a trombina), sendo um mediador em muitos tipos de inflamação principalmente na resposta brônquica (hiperreatividade), e, na fase tardia da asma, provocando a vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, ativação e agregação das plaquetas (provoca mudança da forma e liberação dos grânulos das plaquetas).

O PAF é considerado quimiotático para leucócitos porque atrai principalmente os eosinófilos para o local da inflamação, além de provocar espasmos na musculatura lisa dos brônquios.

Todos os derivados do ácido araquidônico são também denominados de **eicosanóides** (o termo *eicos* é derivado do grego *eikosa* significando “vinte”, e, *eidos* significando “forma” referindo-se aos vinte átomos de carbono existentes no ácido araquidônico).

O **ácido araquidônico** tem este nome porque foi inicialmente conhecido como derivado do ácido do amendoim (*Arachis hypogaea*).

As **prostaglandinas** têm esse nome devido ser identificada inicialmente na próstata, onde se acreditava que fosse produzida, e, estocada na vesícula seminal.

Posteriormente foi constatado que a prostaglandina corresponde a um grupo de compostos produzidos em muitos tecidos do corpo humano sendo derivados dos fosfolipídios da membrana plasmática de diferentes células. Alguns autores usam o termo “prostanóides” referindo às prostaglandinas e aos tromboxanos.

A maioria dos AINE bloqueia a produção de todas as prostaglandinas, incluindo as produzidas na mucosa gástrica, predispondo a gastrite.

Entre as diferentes formas das prostaglandinas citamos por exemplo :

A prostaglandina **PGE2** - que aumenta a secreção do muco gástrico; inibe a secreção do ácido gástrico; tem maior ação pirogênica (provoca a febre); provoca a contração do útero grávido (é utilizada em Obstetrícia para interromper a gravidez).

Assim, como os AINEs inibem a produção de endoperóxidos envolvendo as prostaglandinas e prostaciclina, **o uso destes fármacos predispõe a lesões à mucosa gástrica**.

A prostaglandina **PGF2alfa** – provoca a contração do útero (aumenta no período pré-menstrual, e, é derivada da destruição das hemácias acumuladas, de modo fisiológico, no útero).

Acredita-se que as prostaglandinas **PGE1** e **PGE2** presentes no sêmen, facilitam a migração dos espermatozóides.

**Entre as prostaglandinas** encontra-se também a **prostaciclina (PGI2)** que estimula a secreção de muco gástrico, e, bicarbonato, além de inibir a secreção de ácido gástrico.

Estudos recentes têm comprovado que a **enzima Cicloxigenase-2 (COX-2)** (agindo sobre o **ácido araquidônico**, derivado principalmente dos fosfolipídios das células destruídas) é a **principal geradora da prostaciclina**, portanto, esta enzima não é formada apenas durante o processo inflamatório, e, além da prostaciclina ser formada no endotélio vascular, tem importantes funções, **como a proteção cardiovascular**, pois, leva a vasodilatação ( o que reduz a pressão sanguínea) inibe a agregação plaquetária (reduzindo o risco da aterosclerose), além de prevenir a proliferação dos miócitos vasculares (células do músculo liso vascular).

Enquanto a **enzima cicloxigenase-1 (COX-1)** é a principal geradora do **tromboxano** (formado principalmente nas plaquetas) que causa a agregação plaquetária, vasoconstrição e proliferação vascular.

Os **leucotrienos** apresentam este nome porque foram inicialmente encontrados nos leucócitos, e, possuem três duplas ligações na sua estrutura. Os leucotrienos provocam a broncoconstrição (contração que causa redução na passagem de ar pelas vias aéreas), um dos mecanismos que levam à crise asmática.

Os pacientes que apresentam maior risco de desenvolverem doença gastrointestinal devido ao uso de AINEs são:

- Maiores de 65 anos;
- Brancos;
- Com história anterior de sintomas gastrointestinais;
- Uso de forma inadequada.

**Obs: Objetivando reduzir o quantitativo de folhas a serem impressas pelo profissional de saúde ou aluno(a), as referências bibliográficas de todas as Apostilas encontram-se separadamente na Bibliografia nesse site [www.easo.com.br](http://www.easo.com.br)**

**Texto revisado com as mudanças do Acordo Ortográfico em vigor desde 01.01.2009.**