



**DESAFIO DO
CAVEIRA**

AINES



A farmacologia dos antiinflamatórios não esteroidais, ou AINEs, é ampla e diversificada, mas sua função pode ser resumida de forma bastante precisa.

Os AINES têm três efeitos principais:

- analgésico,
- antipiréticos,
- e anti-inflamatórios.

Por esse motivo, os AINEs são usados em condições como cefaleia e enxaqueca, condições artríticas inflamatórias (espondilite anquilosante, artrite psoriática), dor pós-operatória, dor nas costas e gota - entre muitos outros.

Mas antes para entender melhor os medicamentos anti-inflamatórios, será interessante fazer uma breve revisão do que vem a ser o processo inflamatório.

INFLAMAÇÃO

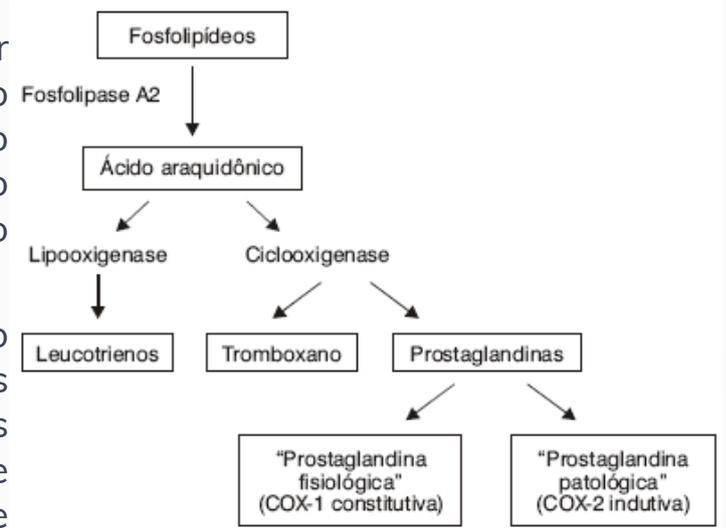
A reação inflamatória está presente em quase todas as lesões produzidas no organismo humano.

As manifestações clínicas ou os sinais do processo inflamatório são:

- Calor
- Rubor (eritema/ avermelhamento)
- Edema (inchaço)
- Dor
- Perda da função (limitação funcional).

Fisiologicamente podemos explicar o processo inflamatório lembrando que quando uma célula sofre lesão, o fosfolípidio de membrana é metabolizado pela enzima fosfolipase A2, resultando em ácido araquidônico.

Por sua vez, o ácido araquidônico pode ser metabolizado pelas enzimas cicloxigenases originando os prostanóides (as prostaglandinas que são, em sua maioria, vasodilatadoras e os tromboxanos (TXA₂) que possui ação trombótica e vasoconstritora).



MECANISMO DE AÇÃO DOS AINES

Os AINEs - ou drogas antiinflamatórias não-esteroidais - compartilham um modo de ação comum, que envolve a inibição das enzimas ciclooxigenases (enzima COX, daqui em diante).

Diferentes AINEs inibem as isoenzimas COX - COX-1 e COX-2 - em diferentes extensões, e esse modo de ação diferencial entre os AINEs explica os diferentes efeitos adversos.

A inibição da COX é vital, são as enzimas COX responsáveis pela geração de prostanóides - substâncias que consistem em três componentes principais:

- Prostaglandinas - responsáveis por reações inflamatórias
- Prostaciclina - ativa na fase de resolução da inflamação
- Tromboxanos - mediadores da vasoconstrição

É importante lembrar que o efeito terapêutico dos AINEs não depende apenas do AINE escolhido, mas também da dose em que o AINE é administrado.

Tanto os efeitos terapêuticos quanto os efeitos adversos dos AINEs são mediados pela inibição da produção de prostaglandinas, conseguida por meio da inibição da COX.



EFEITOS TERAPÊUTICOS DOS AINES

1. **Efeito Anti-inflamatório:** diminuição da produção de prostaglandinas derivadas da COX-2, levando a diminuição da vasodilatação, edema e dor;
2. **Efeito Analgésico:** diminuição da dor (principalmente a inflamatória), diminuição de prostaglandinas que sensibilizam nociceptores da DOR (PGE2 e PGI2);
3. **Efeito antipirético:** reduz a temperatura corporal patologicamente elevada, e tem como mecanismo de ação a inibição da produção das prostaglandinas PGE2, produzida a partir de IL-1, no hipotálamo.

EFEITOS ADVERSOS

A Classe dos AINEs é tão diversificada que leva a uma gama variada de potenciais efeitos adversos. Esses efeitos adversos variam do leve e moderado ao grave e absolutamente perigoso.

1. Irritação gástrica:

Mediada pela inibição da COX-1, que inibe a síntese de prostaglandinas que atuam na produção de muco, atuando como protetores gástricos;

2. Fluxo renal comprometido:

Por inibir a PGE2 e PGI2 e por consequência diminuir a vasodilatação.

Efeito adverso importante para pacientes susceptíveis a insuficiência renal

3. Tendência a prolongar o sangramento:

Por inibição da função plaquetária mediada por inibição da COX Plaquetária.

CLASSIFICAÇÃO DOS AINES

Os AINES, dividem-se em NÃO-SELETIVOS (inibem as 2 isoformas da COX, ou seja, COX-1 e COX2) e SELETIVOS para COX-2.

Inibidores não seletivos da COX

Geralmente bloqueiam as duas isoformas da COX em diferentes graus e reversivelmente. São eles:

1. Salicilatos

Ácido acetilsalicílico (AAS), ao contrário dos outros AINES promove a inibição irreversível das COX, sendo necessário fabricar novas enzimas.



Por esse motivo (inibição da COX1, constitutiva e que promove agregação plaquetária pelo TXA2) é muito utilizado como antitrombogênico para profilaxia de problemas coronarianos vascular encefálico.

Essa inibição irreversível da COX1 das plaquetas se prolonga por aproximadamente 10 dias, até que novas enzimas sejam fabricadas (esse longo período se deve as plaquetas não terem núcleo).

Os efeitos adversos são os dos AINES em geral, e um que tem importância clínica bastante relevante é a broncoconstrição em pacientes asmáticos (que pode ocorrer com outros AINES também e que é abordada na aula de sistema respiratório).

O AAS não é indicado para o tratamento de crianças de pouca idade (em infecções com febre), pois há uma hipótese de que cause a Síndrome de Reye (marcada por encefalopatia e esteatose hepática).

Além disso o AAS tem outras contraindicações, vide tabela abaixo.

CONTRAINDICAÇÃO	Efeitos adversos
ÚLCERA	Sangramento interno, possivelmente hemorrágico
ASMA	Crise asmática semelhante a uma reação alérgica
DIABETES	Doses baixas aumentam e altas doses diminuem os níveis de uratos no plasma.
ESTADOS DE HIPOCOAGULAÇÃO	Sangramento excessivo

2. **Derivados do ácido Propiônico:** ibuprofeno, naproxeno, cetoprofeno, flurbiprofeno.

O naproxeno é 20 vezes mais potente que o AAS e causa menos efeitos adversos gastrointestinais.

3. **Derivados do ácido acético:** indometacina, sulindaco e etodolaco (indolacéticos); diclofenaco e cetocoralaco (fenilacéticos).

Muito utilizados em distúrbios musculoesqueléticos e artrites. O cetocoralaco tem propriedades analgésicas fortes.

4. **Derivados do oxicam:** piroxicam.

É tão eficaz quanto AAS, naproxeno e outros, mas é mais bem tolerado, além de ter ação longa podendo ser utilizado uma vez ao dia.



5. **Derivados das sulfonilidas:** nimesulida.

Causa pouca inibição sobre a COX1.

6. **Paracetamol** (acetaminofeno):

Tecnicamente não é um AINE.

Tem efeitos analgésicos e antipiréticos, mas efeito insignificante como anti-inflamatório. Produz um metabólito tóxico quando metabolizado pelas enzimas do citocromo P450 no fígado que normalmente é neutralizado pela glutatona, ou seja, é potencialmente hepatotóxico.

Intoxicações por paracetamol podem ser tratadas com N-acetilsisteína.

Inibidores seletivos da COX-2: Celecoxibe, Meloxicam, Etoricoxibe.

Inibem aproximadamente 100 vezes mais a COX2 do que a COX1. Possuem as mesmas propriedades anti-inflamatórias dos AINE, porém sem o efeito de inibição plaquetária.

Esse detalhe tem se mostrado cada dia mais perigoso e pesquisas recentes têm descoberto que os coxibes podem causar trombose, hipertensão e problemas cardíacos severos quando em utilização prolongada.

A princípio teriam sido criados porque não causariam tantos problemas a mucosa gástrica como os AINE, mas isso também está em estudo e discussão e alguns como o rofecoxibe e o valdecoxibe já foram retirados do mercado.