

ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO-ESTERÓIDES. PARTE I

MARCO EDILSON F. DE LIMA

(Inst. Química — Dep. Quím. Org./UFRJ) & ELIEZER J. BARREIRO
(Fac. Farmácia — Dep. Tecnol. Farm./UFRJ)

Summary

Inflammation is usually a defensive mechanism, useful in protecting against foreign organisms and in removing debris tissue injury. However, chronic inflammation can be harmful by causing tissue destruction. Administration of NSAID (Non-Steroidal Antiinflammatory Drugs) to arthritic patients relieves pain and inflammatory swelling and thus contributes significantly toward improving the quality of life for millions of patients. In this article we give an overall view of the inflammatory process and discuss the principals aspects of the medicinal chemistry, pharmacology and metabolism of some NSAID.

Resumo

A inflamação constitui-se normalmente de um mecanismo de defesa do organismo, dando proteção contra agentes estranhos e removendo resíduos provenientes de lesões tissulares. Contudo, a crônica pode ser extremamente danosa, causando a destruição do tecido envolvido. A administração de drogas da classe dos AINE (Antiinflamatórios Não-Esteróides) a pacientes portadores de doenças reumáticas, diminui a dor e os sintomas do processo inflamatório, elevando a qualidade de vida de milhões de pacientes em todo o mundo. Neste artigo, apresenta-se uma visão geral do processo inflamatório e discute-se os principais aspectos da química medicinal, farmacologia e metabolismo de algumas drogas da classe dos AINE.

1. A Reação Inflamatória

A reação inflamatória se caracteriza como um mecanismo de proteção ou defesa do organismo face a uma determinada injúria, envolvendo eventos vasculares e celulares capazes de instalar uma resposta protetora imediata, qual seja a reação inflamatória aguda. Em determinado momento, sob dadas condições, esta resposta pode exacerbar se provocando um processo inflamatório crônico, capaz de ocorrer em qualquer tecido ou órgão. A reação inflamatória aparece em resposta a estímulo de natureza química, física ou infecciosa. É um processo que ainda não está completamente elucidado quanto a sua fisiopatologia, e afeta nos estados crônicos aproximadamente 7% da população mundial, manifestando-se principalmente em quadros que comprometem as articulações, o tecido epitelial e os olhos.¹

Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS)², mostram que anualmente cerca de 1 mi-

TABELA 1 — Mediadores químicos da reação inflamatória¹

Substância	Atividade Proposta	Tipo de Inflamação
Histamina	Aumento da permeabilidade vascular.	aguda, transiente.
5-HT	Aumento da permeabilidade vascular.	aguda, transiente.
Cininas	Aumento da permeabilidade vascular, dor.	aguda, experimental.
PGE ₂	Vasodilatação, dor, elevação do cAMP, aumento da secreção enzimática.	aguda.
PGF ₂	Vasoconstrição, redução da permeabilidade vascular, elevação do cGMP.	aguda.
PGI ₂	Vasodilatação, redução da aderência de plaquetas e células.	aguda, crônica.
TXA ₂	Aumento da aderência de plaquetas e células.	aguda, crônica.
LTB ₄	Quimiotaxia, aumento da permeabilidade vascular.	aguda.
PAF	Agregação plaquetária, quimiotaxia, aumento da secreção enzimática, iniciação na liberação de radicais livres.	aguda.
IL ₁	Crescimento celular, diferenciação celular, febre.	crônica.
IL ₂	Diferenciação celular.	crônica.
MIF, OAF interferons	Função celular, movimento.	aguda.
Componentes do sistema complemento	Permeabilidade vascular, quimiotaxia, leucocitose, lise celular.	aguda, crônica.

lhão de pessoas em idade produtiva são afastadas de suas atividades devido a quadros inflamatórios crônicos, o que é um indicador do malefício social das doenças inflamatórias crônicas.

Os principais sintomas da resposta inflamatória já eram descritos por Celsus (30 aC — 38dC), como: rubor, dor, calor e tumor. Vários mediadores químicos, que são mensageiros biológicos capazes de induzir uma resposta biológica específica^{3, 4, 12}, estão envolvidos neste processo. Destacam-se entre os principais mediadores químicos da reação inflamatória aqueles descritos na Tabela 1¹².

2. Inflamação Aguda e Crônica

No processo agudo ocorre, por ação de um estímulo, a ativação do sistema complemento. Esta ativação leva à migração de polimorfos nucleares (PMN) e de monócitos dos vasos sanguíneos para o sítio da inflamação. O estímulo que desencadeia o processo, gera uma resposta microvascular, caracterizando-se como uma vasoconstrição arteriolar, seguida de vasodilatação, o que provoca o extravasamento de proteínas plasmáticas. A histamina é o primeiro mediador químico do processo a ser liberado⁵, provavelmente dos mastócitos localizados no tecido adjacente ao sítio lesado. A vasodilatação é mantida inicialmente por ação das cininas, e subsequentemente pelos produtos da cascata do ácido araquidônico⁴, especialmente as PG (Prostaglandinas). Neste processo segue-se a liberação de mediadores quimiotáteis como, por exemplo C5a.

Em trabalho recente, Smith demonstrou que o leucotrieno B₄ (LTB₄) (Tab. 1) é um potente agente quimiotáxil⁷ para neutrófilos, o que sugere que é este o mediador responsável pela migração inicial deste tipo de célula. Entretanto existe um grande número de substâncias de natureza protéica com propriedades quimiotáteis⁸, que

também poderiam estar participando da migração inicial de PMN.

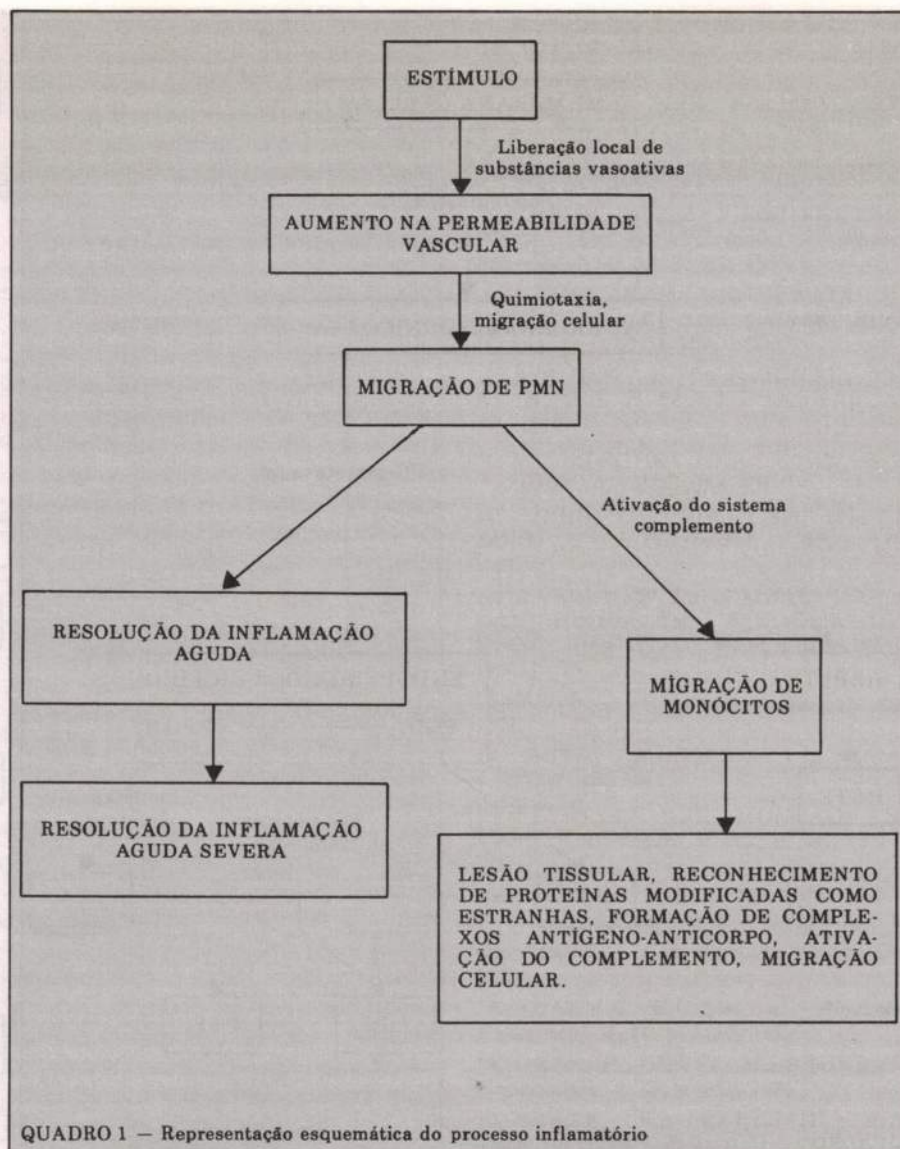
Em circunstâncias normais, as células fagocíticas que migram para o foco inflamatório são capazes de fazer a limpeza do local da inflamação, removendo tecidos lesados e até mesmo o estímulo inflamatório agudo. Estas células contêm em seus lisosomas enzimas líticas, ativas em pH ácido, que atuam na digestão das partículas fagocitadas. As proteases liberadas no tecido são responsáveis pela autofagia celular observada no processo crônico. Os depósitos de restos celulares são responsáveis pela manutenção do foco da inflama-

ção. Subseqüentemente ocorre uma proliferação de fibroblastos do tecido conjuntivo, levando então ao isolamento do foco inflamatório, ocorrendo a formação de um granuloma. O Quadro 1 mostra de forma esquemática os processos agudo e crônico¹².

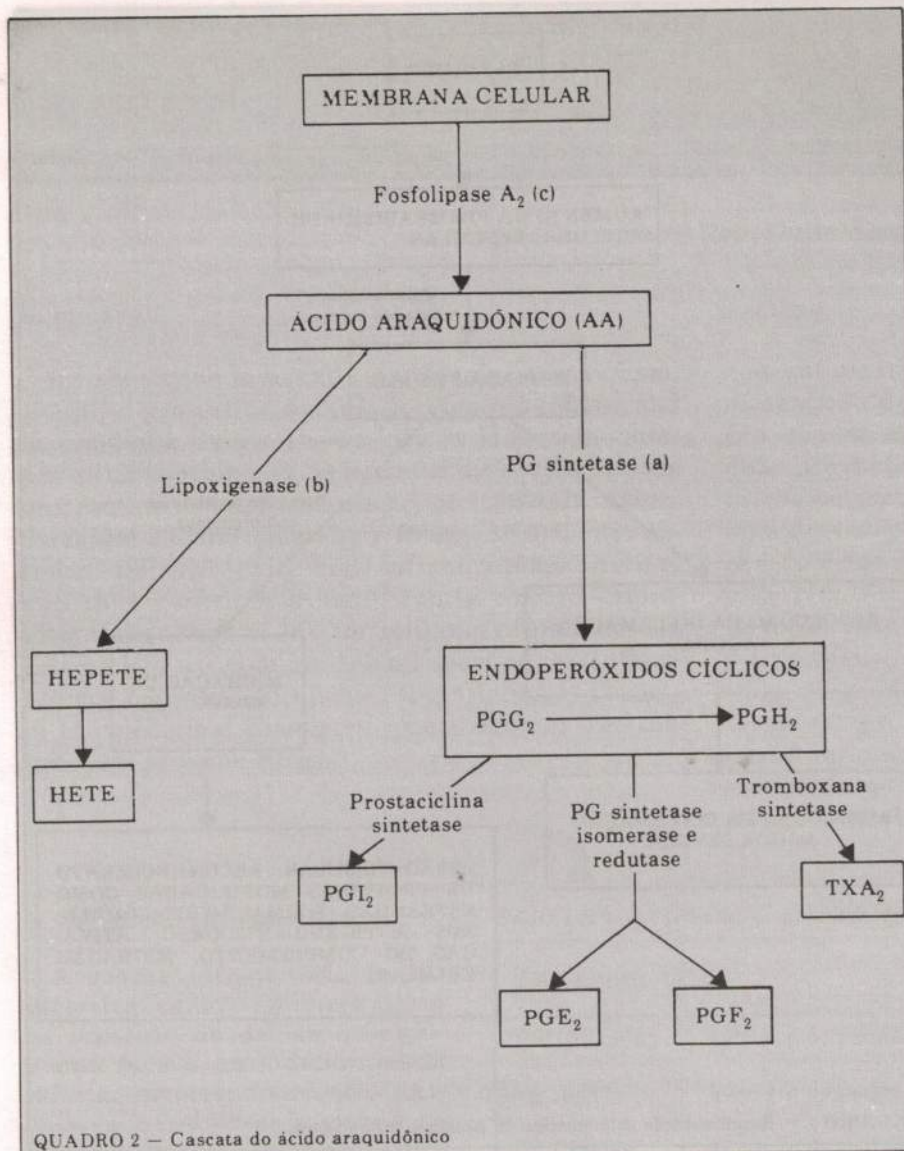
Muito pouco é conhecido sobre os mecanismos envolvidos na transição dos processos inflamatórios **Agudo → Crônico**.

Três mecanismos são sugeridos na literatura:

- 1- O estímulo inflamatório, sendo de difícil degradação, resiste a ação do sistema de limpeza⁹, promovendo desta forma a manutenção do estímulo



QUADRO 1 — Representação esquemática do processo inflamatório



QUADRO 2 - Cascata do ácido araquidônico

inflamatório, havendo então a evolução para o processo crônico;

2- Proteínas modificadas podem ser antigênicas, induzindo a um estado inflamatório crônico em animais¹⁰, indicando que no processo crônico há uma forma de hipersensibilidade a produtos da resposta inflamatória;

3- As substâncias ligadas à regulação do processo inflamatório, secretadas durante a limpeza do foco da inflamação, passam a agir de forma irregular, havendo interferência a nível da diferenciação celular dos linfócitos T, induzindo

então ao processo crônico¹¹.

Uma vez instalada a inflamação crônica, fica estabelecido um mecanismo cíclico, pois esta, caracterizando-se por uma pronunciada infiltração celular, estimula a formação de anticorpos, que na presença dos antígenos circulantes, ativam o sistema imune e a cascata do complemento, produzindo, entre outros produtos, o peptídeo C5a, o qual pode então atrair mais células, amplificando assim a resposta inflamatória.

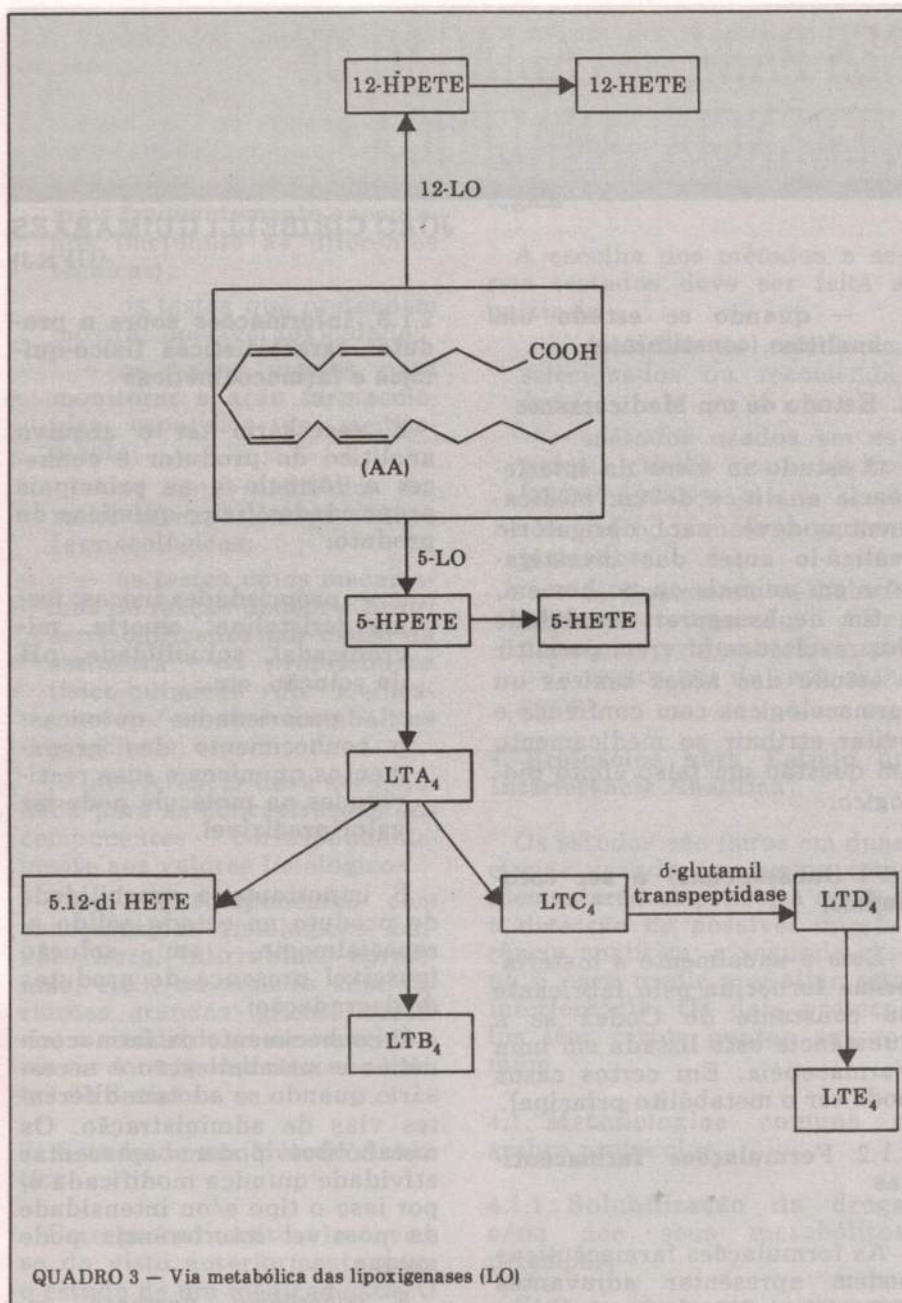
3. Eicosanóides e Inflamação

Por volta de 1969 foi reportado que a indometacina e o ácido

acetilsalicílico, substâncias já utilizadas no tratamento da inflamação eram capazes de inibir a biossíntese de prostaglandinas em concentração terapêuticas¹³⁻¹⁷. Em 1972 começou-se a discutir o mecanismo molecular através do qual os agentes AINE (Antiinflamatórios Não-Esteróides) agiriam na inibição da biossíntese de prostaglandinas, inibindo a peroxidação de lipídios^{10, 27}. Estes resultados e a determinação de concentrações elevadas destes agentes no tecido inflamado^{19,20}, levaram os grupos de pesquisas envolvidos nesta área a concentrarem esforços na elucidação do mecanismo de ação desta classe de medicamentos.

Nesta mesma época começou-se a investigar o envolvimento das prostaglandinas (PG) no mecanismo da febre e da dor. Trabalhos preliminares mostraram que a administração das PGE e F em animais de laboratório levava à indução da febre²¹⁻²³ e que estes mediadores também agiam como agentes hiperalgênicos^{24,25}. Desta forma, pode-se concluir que o efeito analgésico e antipirético dos agentes AINE deve-se, em parte, à inibição da biossíntese de prostaglandinas. Devem existir outros mecanismos complementares, ainda desconhecidos, capazes de explicar a atividade analgésica destas drogas²⁶. Existem hipóteses que antecipam a possibilidade de inserção de substâncias analgésicas ácidas, na forma ionizada, na membrana celular de neurônios periféricos, bloqueando a condução do impulso doloroso²⁶.

A biossíntese de prostaglandinas se dá a partir do ácido araquidônico (AA)²⁷⁻³⁰ através da ação de um complexo enzimático chamado prostaglandina sintetase, tendo a enzima cicloxigenase (CO) como sítio de ação dos agentes AINE na inibição da biossíntese de PG (Quadro 2), onde ao nível da fosfolipase (PL), atuam os antiinflamatórios esteróides.



O AA é também metabolizado a leucotrienos (LT) pelo sistema LO (Quadro 3).

O exato papel dos produtos da via da LO no mecanismo da inflamação permanece obscuro. O LTB₄ tem mostrado ser um potente agente quimiotático para vários tipos de células sangüíneas, principalmente para PMN, inclusive no homem^{8, 31}.

Estas constatações abriram um novo campo de pesquisas,

qual seja a busca de inibidores seletivos da 5-LO, potencialmente úteis na terapia da asma e capazes de explicar o papel efetivo destes autacóides na mediação de inúmeros fenômenos biológicos.

Referências bibliográficas

1. SHEN, T.Y. *J. Med. Chem.*, v. 24, p. 1, 1981.
2. MARTELLI, E.A. in: *Inflammation and Antiinflammatory Agents*. New York: Halsted, 1977.
3. LARSEN, G.L., HENSON, P.M. *Ann. Rev. Immunol.*, v. 1, p. 335, 1983.

4. BARNES, J.P., CHUNG, K.F.; PAGE, C.P. *Pharm. Rev.* v. 49, p. 49-84, 1988.
5. SPECTOR, W.G.; WILLOWGHBY, D.A. *J. Path. Bact.*, v. 74, p. 57-65, 1957.
6. SHARE, T.K. *Ann. Rep. Med. Chem.*, v. 13, p. 183, 1979.
7. SMITH, M.J.H.; FORD-HUTCHINSON, P.; BRAY, M.A. *J. Pharm. Pharmacol.*, v. 32, p. 517, 1980.
8. DAMERAN, B.; GRUNEWALD, E., VOGT, W. *Int. Arch. Allerg. Appl. Immunol.*, v. 63, p. 159, 1989.
9. SPECTOR, E.W.; REICHHOLD, N. RYAN, G.B. *J. Pathol. Bact.*, v. 93, p. 101, 1970.
10. WILLOWGHBY, D.A.; RYAN, G.B. *J. Pathol.*, v. 101, p. 233, 1970.
11. GIRRE, C.; PELLETIER, M.; GIROUD, J.P. *J. Pharmacol.*, v. 12, p. 147, 1981.
12. DAWSON, W. In: LOMBARDINO, J. (ed.) *Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs*. New York: Wiley-Interscience, 1985, p. 78.
13. VANE, J.R. *Nature*, v. 231, p. 232, 1971.
14. SMITH, J.B.; WILLIS, A.L. *Nature*, v. 231, p. 235, 1971.
15. FERREIRA, S.H.; MONCADA, S.; VANE, J.R. *Nature*, v. 231, p. 237, 1971.
16. HAMBERG, M. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, v. 49, p. 720, 1972.
17. TOMLINSON, R.V. et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, v. 46, p. 552, 1972.
18. SHARMA, S.C. et al. *Biochem. Pharmacol.* v. 21, p. 1210, 1972.
19. GRAF, P.; GLATT, M.; BRUNE, K. *Experientia*, v. 31, p. 951, 1975.
20. BRANE, K.; RARUSFID, K.D. *T.I.P.S.*, v. 95, 1979.
21. MILTON, A.N.; WENDLANDT, S. *J. Physiol.*, v. 218, p. 325, 1971.
22. FELDBERG, W.; SAXENA, P.N., *J. Physiol.* v. 217, p. 547, 1971.
23. FELDBERG, W.; GUPTA, K.P. *J. Physiol.*, v. 228, p. 41, 1973.
24. FERREIRA, S.H. *Nature*, v. 240, p. 200, 1972.
25. COLLIER, H.O.J. *Nature*, v. 236, p. 141, 1972.
26. HILL, R.; PITTAWAY, K. *Chem. Brit.*, v. 757, 1987.
27. NAGTEREN, D.H.; HAZELHOF, E. *Biochem. Biophys. Acta*, v. 326, p. 448, 1973.
28. HAMBERG, N.; SAMUELSON, B. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, v. 70, p. 899, 1973.
29. FLOWER, R.J.; VANE, J.R. *Biochem. Pharmacol.*, v. 23, p. 1439, 1974.
30. HAMBERG, M.; SVENSSON, J.; SAMUELSON, B. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, v. 72, p. 2994, 1975.
31. FORD-HUTCHINSON, A.W. et al. *Nature*, v. 286, p. 264, 1980.