

EMPREGO DE ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDIAIS NO TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATÓIDE

PAULA DOS SANTOS TANK
CLEVERTON ROBERTO DE ANDRADE

Centro Universitário Hermínio Ometto, Uniararas, Av. Dr. Maximiliano Baruto, 500, Jardim Universitário, 13607-339, Araras – SP.

Autor responsável: P.S. Tank. E-mail: paulinhasantank@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

A Artrite (art – articulação e ite – inflamação) Reumatóide (rheumatikos – humor do corpo e óide – semelhante), doença inflamatória crônica e sistêmica que afeta principalmente as pequenas e grandes articulações, resulta em deformidade e destruição das mesmas pela erosão óssea e da cartilagem (BÉTOLO *et al.*, 2007), podendo afetar outros sistemas como: musculoesquelético, cardiovascular, respiratório, renal, nervoso e hematológico (DAVIES *et al.*, 2009).

A Artrite Reumatóide (AR) acomete 0,5 a 1% da população mundial (DAVIES *et al.*, 2009), sendo mais comum em mulheres na proporção de 3:1(M/H). Sua prevalência aumenta com a idade, mas pode desenvolver-se na infância (BÉTOLO, 2008).

Embora a etiologia da AR seja desconhecida, sua patogênese é considerada complexa e multifatorial, desencadeada por fatores genéticos, hormonais e ambientais. Acredita-se que o fator desencadeante do processo inflamatório sinovial possa ser antígeno não identificado de origem exógena, endógena ou combinação de ambos (BÉTOLO, 2008). Este antígeno gera resposta específica na própria sinóvia mediada por linfócitos T que, com a liberação de interleucinas, atraem e ativam macrófagos, células mononucleadas e outras células plasmáticas. Com isso ocorre a hipertrofia e hiperplasia das células da membrana sinovial com extensa proliferação de fibroblastos e vasos, formando tecido granulomatoso entre a membrana sinovial, denominado *pannus*, que pode atingir cartilagem e osso, destruindo a articulação (CHIARELLO *et al.*, 2005).

O diagnóstico da AR envolve a associação entre sinais e sintomas clínicos, achados laboratoriais e radiográficos.

Baseia-se nos critérios de classificação do *Colégio Americano de Reumatologia*: rigidez matinal durando pelo menos uma hora; artrite de três ou mais áreas articulares com edemas de partes moles ou derrame articular observado pelo médico; artrite de articulações das mãos, artrite simétrica; nódulo reumatóide; fator reumatóide sérico; alterações radiográficas localizadas em radiografias de mãos e punhos. Dos quais, são necessários no mínimo quatro, presentes por pelo menos seis semanas, para classificação de paciente com AR. A presença de dois ou três critérios não exclui a possibilidade de desenvolver a doença no futuro. Nesse sentido e relacionando com a patogênese da doença, o diagnóstico precoce permite o controle da atividade da doença e pode prevenir ou postergar a incapacidade funcional e lesão articular (BÉTOLO *et al.*, 2007).

O tratamento da AR é multidisciplinar e inicia-se com a educação do paciente e seus familiares sobre a doença, mas também inclui medidas fisioterápicas, terapia ocupacional, apoio psicológico, tratamentos locais e tratamento medicamentoso (RADU, 2006). O tratamento medicamentoso tem como objetivo prevenir ou controlar a lesão articular, a perda de função e diminuir a dor, tentando maximizar a qualidade de vida do paciente (BÉTOLO *et al.*, 2007).

Os medicamentos empregados no tratamento da AR são analgésico, anti-inflamatórios não esteroidias, anti-inflamatórios esteroidias (drogas sintomáticas) e as drogas modificadoras do curso da doença (DMCD) que inibem a inflamação articular e o desenvolvimento de erosões e danos irreversíveis (BÉTOLO, 2008).

O objetivo de nosso trabalho foi abordar o emprego dos anti-inflamatórios não esteroidias no tratamento

da AR, especificamente os antileucotrienos, inibidores da síntese de leucotrienos, substâncias que atua como mediador em doenças inflamatórias como a AR, por meio do levantamento bibliográfico em base de dados científicos.

A Inflamação na artrite reumatóide

Acredita-se que na AR o processo inflamatório seja desencadeado por mecanismos auto imunes mediados por células T ativadas (BURKE *et al.*, 2006), que estimulam os monócitos, macrófagos e fibroblastos sinoviais a produzirem citocinas pró inflamatórias: interleucina 1 (IL 1), interleucina 6 (IL 6), fator de necrose tumoral (TNF- α) desempenhando papel importante no processo inflamatório da AR (BÉRTOLO, 2008). Adicionalmente, as metaloproteinases contribuem para destruição da matriz cartilaginosa e do osso (DANOWSKI, 2000) e células B que produzem imunoglobulinas, incluindo o fator reumatóide (FR) possivelmente envolvido na ativação do complemento por meio da formação de imunocomplexos (BÉRTOLO, 2008).

O processo inflamatório na AR é caracterizado por sinais clínicos como dor, calor, eritema, edema e em alguns casos perda da função (STEWART; COLE, 2005). Histopatologicamente ocorre em duas fases: a aguda caracterizada por vasodilatação arteriolar e venular (edema); aumento da permeabilidade (fenestração); migração de polimorfonucleares (quimiotaxia) e acúmulo de macrófagos e a fase crônica (proliferativa) caracterizada pela migração leucocitária e de fibroblasto; regeneração e reconstrução da matriz conjuntiva podendo seguir de degeneração tecidual e fibrose.

O aspecto bioquímico inclui desnaturação protéica, por enzimas líticas (proteases, esterases, collagenases) liberadas pela ruptura da membrana dos lisossomos (FUCHS, 2006), e pela liberação de mediadores químicos de origem celular: histamina, serotonina, eicosanóides, ativador de plaquetas, responsáveis pelos sinais clínicos da inflamação (BLANCO; NETO, 2003) e de origem plasmática: sistema complemento, fatores de coagulação, sistema fibrinolítico, sistema cinina-caliceína (COSTA *et al.*, 2007).

Dentre essas substâncias os eicosanóides (prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos) são mais envolvidos com o processo inflamatório (FUCHS, 2006), são sintetizados a partir de estímulos que ativam receptores de membrana acoplados a uma proteína regulatória ligada a um nucleotídeo (proteína G), ativando a fosfolipase A2 ou elevando a concentração de Ca⁺² intracelular. A fosfolipase A2 ativada hidrolisa os fosfolipídios da membrana, liberando o ácido araquidônico (CARVALHO *et al.*, 2004). Este servirá de substrato para duas vias enzimáticas: a via das lipoxigenases, sintetizando os leucotrienos e a via das ciclooxigenases, sintetizando as prostaglandinas, prostaci-

clinas e tromboxanos, demonstrados na Figura 1 (HILARIO *et al.*, 2006).

Sabe-se que a ciclooxigenase (COX) possui duas isoformas denominadas COX-1 e COX-2. A COX-1 é constitutiva, encontrada nas células em condições fisiológicas, principalmente nos vasos sanguíneos, plaquetas, estômago e rins (CARVALHO, 2007). A COX-2 é induzida nos locais de inflamação pela presença de citocinas, fatores de crescimento e endotoxinas, sendo expressa por células como macrófagos, monócitos, e sinoviócitos envolvidos no processo inflamatório, por isso é denominada indutiva (CARVALHO *et al.*, 2004), contudo ela é constitutiva em determinadas áreas do cérebro e rins (BURKE *et al.*, 2006).

Os anti-inflamatórios não esteroidais

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são medicamentos empregados para o controle da dor e do processo inflamatório que acompanha a AR (RADU, 2006). Em sua maioria, são ácidos orgânicos com ação analgésica, antitérmica e anti-inflamatória, constituindo grupo heterogêneo de compostos não relacionados entre si do ponto de vista químico, porém com ações terapêuticas e efeitos colaterais semelhantes (BURKE *et al.*, 2006).

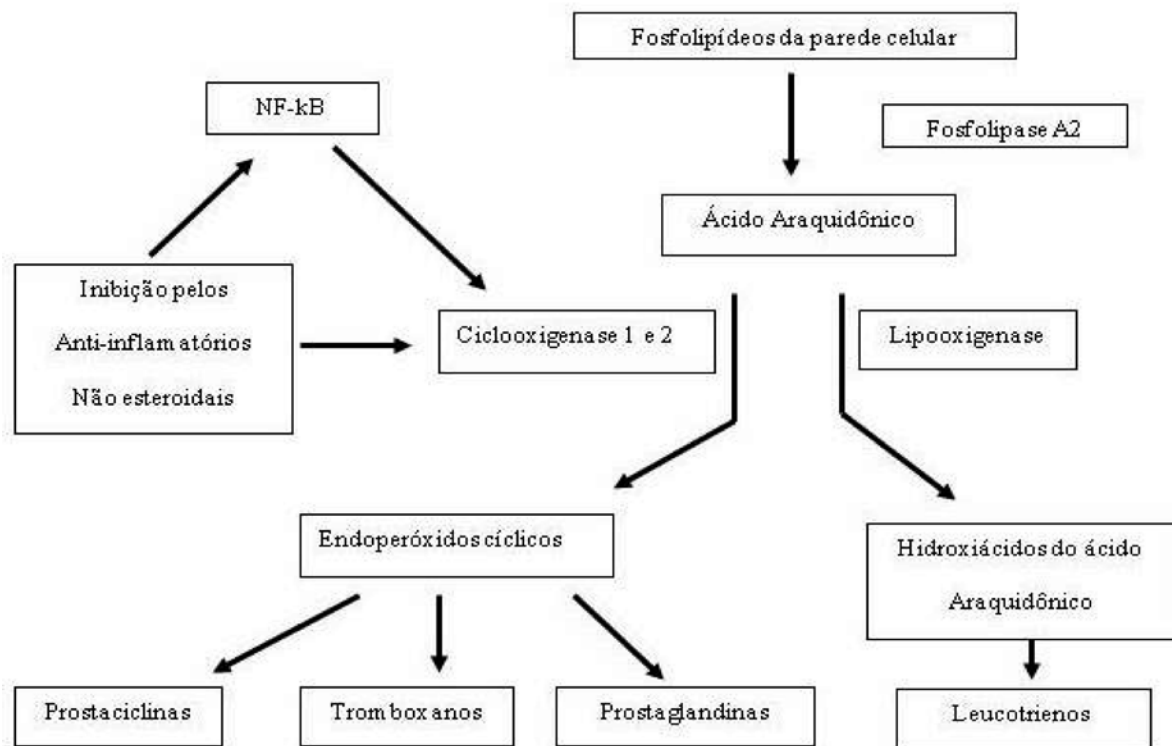
Um grande progresso foi verificado no sentido de esclarecer o mecanismo de ação dos AINEs. Acredita-se que um dos principais mecanismo seja a inibição da enzima ciclooxigenase que converte o ácido araquidônico em endoperóxidos ácidos demonstrados na Figura 1 (BURKE *et al.*, 2006).

Hoje em dia estão disponíveis no mercado grande número de AINEs, apresentados na Tabela 1, cada fármaco inibe a ciclooxigenase por mecanismos diferentes, inibidores não seletivos da COX e os inibidores seletivos da COX-2 (FUCHS, 2006).

A inibição do fator nuclear Kappa B (NF-kB) também é abordado pela literatura como mecanismo de ação de alguns AINEs, dentre os quais, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, indometacina, sulfasalazina, tepoxalina e trifussal (BLANCO; NETO, 2003). O NF-kB regula a transcrição de múltiplos genes envolvidos na resposta imunoinflamatória, proliferação, diferenciação, angiogêneses e apoptose. Irregularidades na regulação do NF-kB estão associadas com várias patologias: doenças inflamatórias, aterosclerose, diabetes, deficiências imunes e tumores (SUN; ZHANG, 2007).

O processo inflamatório envolve a expressão de uma série de proteínas inflamatórias incluindo moléculas de adesão, E-seletina, citocinas, quimocinas, enzimas (COX-2, 5-LOX) e eotaxina, cuja expressão de genes de alguns destes compostos é controlada pelo NF-kB (BLANCO; NETO, 2003).

Figura 1. Síntese dos leucotrienos, prostaglandinas, tromboxanos e prostaciclina e o mecanismo de ação dos anti-inflamatórios não esteroidais.



Fonte: SMITH, 2004

Tabela 1. Classificação dos anti-inflamatórios não esteróides

Inibidores não-seletivos da COX

Derivados do ácido salicílico

Ácido acetilsalicílico, salicilato de sódio, trissalicilato de magnésio e colina, salsalato, difunisal, sulfassalazina, olsalazina

Ácidos indolacético e indonacético

Indometacina, sulindaco

Ácidos heteroaril acéticos

Tolmetina, diclofenaco, cetorolaco

Ácidos arilpropiónicos

Ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, cetoprofeno, fenoprofeno, oxaprozina

Ácidos antranílicos (fenamatos)

Ácido mefenâmico, ácido meclofenâmico

Ácidos enólicos

Oxicams (piroxicam, meloxicam)

Alcanonas

Nabumetona

Inibidores seletivos da COX₂

Pirazóis diaril substituídas

Celecoxib

Ácidos indolacéticos

Etodolaco

Sulfonanilidas

Nimesulida

Fonte: FUCHS, 2006.

O NF- κ B é ativado a partir da fosforilação da I κ B, seguido da degradação da porção inibitória da I κ B pelo proteossomo após sua ubiquinação (SUN; ZHANG, 2007), então o NF- κ B ativo se transloca para o interior do núcleo promovendo a regulação da transcrição de genes (BLANCO; NETO, 2003). Quando inibido impede a fosforilação da I κ B, inibindo a expressão de genes que codificam, por exemplo, a enzima ciclooxigenase, que participa da produção de prostaglandina e tromboxano no processo inflamatório, além de inibir vários elementos moleculares envolvidos em doenças inflamatórias como na AR (BLANCO; NETO, 2003).

Os efeitos terapêuticos dos AINEs na AR são atribuídos também a inibição de ativação leucocitária e adesão de leucócitos, função ser independente da inibição da síntese de prostaglandinas (BURKE *et al.*, 2006).

Os leucotrienos e a artrite reumatóide

Os AINEs são fármacos que inibem a via das ciclooxigenases por consequência a síntese de prostaglandinas e tromboxanos, mas não inibem a via das lipoxigenase, não suprimindo a síntese de leucotrienos (BURKE *et al.*, 2006) que atuam como mediadores químicos em doenças inflamatórias como AR (ARPADOL, 2008).

Os leucotrienos (LTs) são eicosanóides provenientes do metabolismo do ácido araquidônico (CARVALHO, 2007) e classificados de acordo com a presença ou não de cisteína: leucotrienos cisteínicos (Cys-LTs: LTC₄, LTD₄, LTE₄) e LTB₄, respectivamente (RIBEIRO *et al.*, 2006). Os receptores dos leucotrienos cisteínicos e do LTB₄ possuem diferenças farmacológicas e estruturais resultando na classificação distinta destes, de forma que o receptor de LTB₄ denomina-se receptor BLT e os receptores de leucotrienos cisteínicos denominam-se Cys-LT (LIMA *et al.*, 2002).

Estes eicosanóides possuem várias propriedades farmacológicas originadas de sua interação com receptores específicos de membrana incluindo broncoconstrição, permeabilidade vascular, produção de muco, quimiotaxia, ativação de leucócitos, liberação de enzimas lisossômicas, vasoconstrição da musculatura lisa, estando envolvido em fisiopatologias inflamatórias como asma, rinite alérgica, artrite reumatóide e psoríase (LIMA *et al.*, 2002).

A síntese de LTs origina-se pela ação das enzimas lipoxigenases: 5-LOX, 12-LOX e 15-LOX, recebem essa denominação devido à posição que oxidam o ácido araquidônico, desta maneira a 5-LOX oxida a insaturação em C-5 deste ácido graxo (LIMA *et al.*, 2002).

A 5-LOX é uma enzima citoplasmática ativada após transporte intracelular, dependentes de íons Ca²⁺ e ATP (adenosina trifosfato). Quando ativada se associa a uma proteína denominada proteína ativadora de 5-LOX (FLAP),

catalisando a oxigenação da posição C-5 do ácido araquidônico, formando o 5-HPETE (ácido hidroxí-eicosatetraenônico), que pela ação da enzima LTA₄ sintase, é biotransformado em LTA₄. Este é metabolizado por duas enzimas a LTA₄ hidrolase originando o LTB₄ e glutatona-S-transferase, originando o primeiro leucotrieno cisteínico o LTC₄, que por ações subsequentes de enzimas originam os demais Cys LTs, LTD₄ e LTE₄ demonstrados na Figura 2 (LIMA *et al.*, 2002).

Entre esses leucotrienos observou-se que o LTB₄ talvez seja um importante mediador inflamatório na AR, pois este encontra-se em altas concentrações no líquido sinovial e no soro de pacientes com AR (GONZÁLEZ *et al.*, 2007). Devido a essa alta concentração dos níveis de LTB₄ bem como o aumento da capacidade dos neutrófilos liberarem o LTB₄ sugere papel chave na patofisiologia da AR (ALTEN *et al.*, 2004).

Os antileucotrienos no tratamento da artrite reumatóide

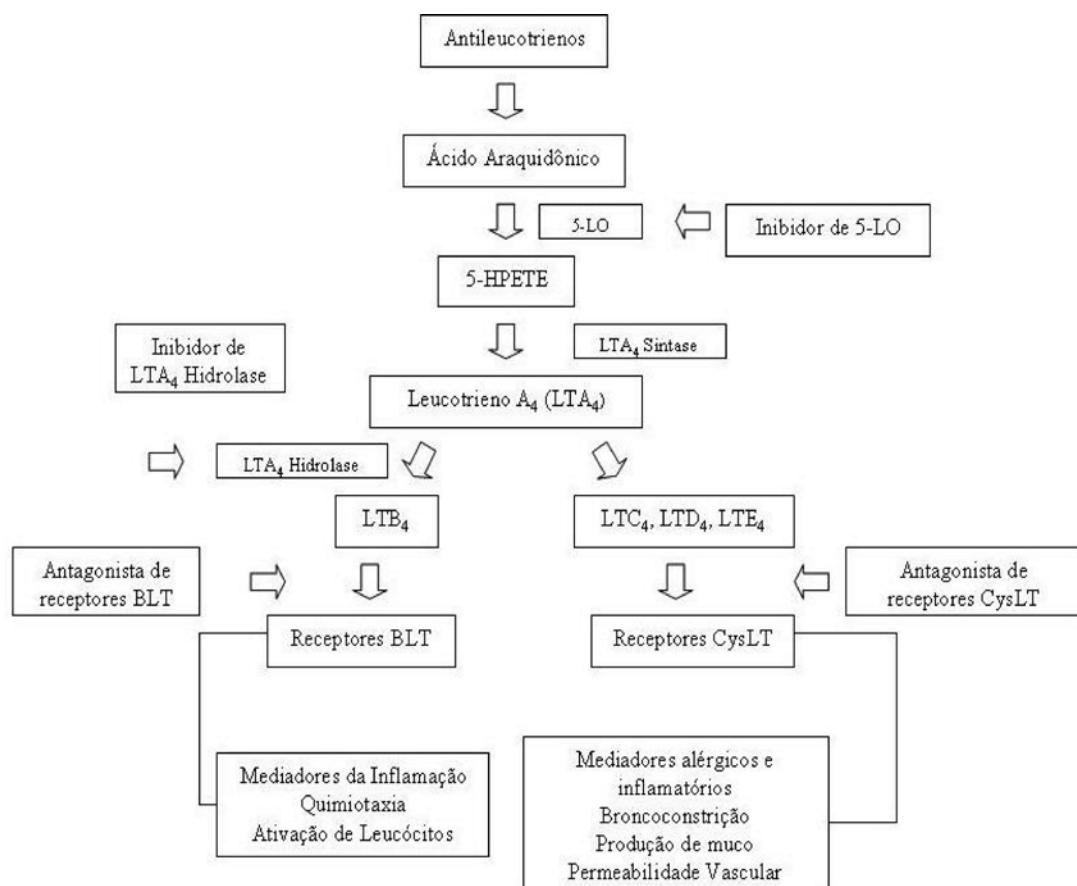
Verificou-se grande avanço no desenvolvimento de agentes moduladores da síntese ou ação dos leucotrienos, podemos destacar dois grupos de fármacos: 1) os inibidores da síntese de leucotrienos que inclui: os inibidores da 5-lipoxigenase (5-LOX); inibidores da proteína ativadora da 5-lipoxigenase (FLAP) e inibidores da mobilização do cálcio e 2) os antagonista de receptores de leucotrienos demonstrados na Figura 2 (FILHO, 2006).

Os antagonistas de leucotrienos disponíveis no mercado representam uma autêntica e moderna inovação no tratamento da asma brônquica, exemplificada pelos fármacos Zafirlukast, Montelukast e Pranlukast. Esses fármacos possuem ação antagonista seletiva em receptores de leucotrienos cisteínicos (LIMA *et al.*, 2002), com isso não agem em receptores BLT. Entretanto a experiência clínica, com os inibidores de 5-LO (Zileuton) e os inibidores de LTB₄ no tratamento da AR ainda é limitado, mas estudos em desenvolvimento criam expectativa terapêutica para pacientes com AR (GONZÁLEZ *et al.*, 2007), que poderiam levar a diminuição da quimiotaxia, ativação de leucócitos e de mediadores da inflamação (LIMA *et al.*, 2002) e, como consequência, o processo de evolução da lesão.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A terapia farmacológica é o principal tratamento para os pacientes com AR. Ela varia de acordo com o estágio da doença, atividade e gravidade, por isso para o controle da dor e do processo inflamatório são empregados os analgésicos, os AINEs e os anti-inflamatórios esteroides,

Figura 2. Síntese dos Leucotrienos e o mecanismo de ação dos Antileucotrienos.



Fonte: LIMA, *et al.*, 2002.

fármacos que agem sintomaticamente. Com o avanço dos estudos da patogenia da AR, novos fármacos são desenvolvidos com grande potencial de melhora no tratamento da AR. Dentre os quais, destacam-se os Antileucotrienos que inibem a síntese ou ação dos leucotrienos, importante mediador inflamatório na AR, com possível redução de sintomas e, conseqüentemente, dos danos que a AR ocasiona, e portanto, melhorando a qualidade de vida desses pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALTEN, R. *et al.* Inhibition of leukotriene B₄-induced CD11B/CD18(Mac-1) expression by BIIL 284, a new long acting LTB₄ receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis**, v. 63, 2004. Disponível em: <<http://www.annrheumdis.com>>. Acesso em 05 ago 2009.
- ARPADOL: *Harpagophytium procumbens*. São Paulo: Aspen, 2008. Bula de remédio.
- BÉRTOLO, M. B. Artrite Reumatóide. **Rev. Bras. Medicina**, v. 65, n. 2, dez, 2008. Disponível em: <<http://www.cibersaude.com.br/revistas.asp?>>. Acesso em 04 mai 2009.
- BÉRTOLO, M. B. *et al.* Atualização do Consenso Brasileiro no Diagnóstico e Tratamento da Artrite Reumatóide. **Rev. Bras. Reumatol**, São Paulo, v. 47, n. 3, p. 151-159, mai/jun, 2007.
- BLANCO, M. L.; NETO, A. C. O Fator Nuclear Kappa B: Uma Nova Perspectiva para Estudos de Drogas Antiinflamatórias. **Rev. Cienc. Med.**, Campinas, v. 12, n. 4, p. 341-349, out/dez, 2003.
- BURKE, A.; SMYTH, E.; FITZGERALD, G. A. Analgésico-Antipiréticos; Farmacoterapia da Gota. In: GOODMAN & GILMAN. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**, 11 ed. Rio de Janeiro: Mac-graw-Hill, 2006, p. 601-615.
- CARVALHO, T. L. L. Efeito dos antiinflamatórios não esteroidais convencionais e seletivos para COX-2 sobre o reparo ósseo. **Acta. Ortop. Brás.** [periódico na internet]. V. 15, n. 3, p. 166-168, 2007.
- CARVALHO, W. A.; CARVALHO, R. D. S.; RIOS-SANTOS, F. Analgésicos Inibidores Específicos da Ciclooxigenase-2: Avanços Terapêuticos. **Rev. Bras. Anestesiologia**. Rio de Janeiro, v. 54, n. 3, p. 448-464, mai/jun, 2004.

- CHIARELLO, B.; DIUSSO, P.; RADII, A. L. M. **Fisioterapia Reumatológica**. Barueri-SP: Manole, 2005, p. 89-99.
- COSTA, S. K. P. *et al.* Analgésicos – Antipiréticos e Antiinflamatórios. In: DELUCIA, R. *et al.* **Farmacologia Integrada**. 3 ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2007, p. 339-354.
- DANOWSKI, J. Terapêutica Atual da Artrite Reumatóide. **Revista Racine**, São Paulo, v. 54, jan/fev, 2000.
- DAVIES, A. *et al.* Cost-Effectiveness of Sequential Therapy with Tumor Necrosis Factor Antagonists in early Rheumatoid Arthritis. **The Journal of Rheumatology**, v. 36, n. 1, p. 16-24, 2009.
- FILHO, P. A. T. **Asma Brônquica**. Disponível em: <http://www.asma-bronquica.com.br/medical/tratamento_asma_modificadores_de_leucotrienos.html>. Acesso em 08 jul 2009.
- FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. **Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, p. 294-304.
- GONZÁLEZ, F. D. *et al.* Clinical Trial of a Leucotriene B₄ Receptor Antagonist, BIIL 284, in Patients with Rheumatoid Arthritis. **Ann Rheum Dis**. v. 66, p. 628-632, 2007. Disponível em: <<http://www.annrheumdis.com>> Acesso em 05 ago 2009.
- HILARIO, M. O. E.; TERRERI, M. T.; LEN, C. A. Antiinflamatórios Não Hormonais: Inibidores ciclooxigenase-2. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 82, n. 5 (supl.), p. 206-211, 2006.
- LIMA, L. M. *et al.*, Agentes Antiasmáticos Modernos: Antagonistas de Receptores de Leucotrienos Cisteínicos. **Química Nova**, São Paulo, v. 25, n. 5, p. 825-834, 2002.
- RADU, A. S. Artrite Reumatóide: Entendendo a Doença, Seus Aspectos e Conseqüências. **Revista Racine**, São Paulo, v. 93, p. 8-18, jul/ago, 2006
- RIBEIRO, J. D. *et al.* Antileucotrienos no Tratamento da Asma e Rinite Alérgica. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 82, n. 5 (supl.), p. 213-220, 2006.
- SMITH, D. G. G.; ARONSON, J. K. **Tratado de Farmacologia Clínica e Farmacoterapia**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004, p. 323-431.
- STEWART, K. M.; COLE, D. The Commercial Harvest of Devil's Claw (*Harpagophytum spp.*) in Southern Africa: The Devil's in the Details. **Journal of Ethnopharmacology**. n. 100, p. 225-236, 2005.
- SUN, X-F.; ZHANG, H. NFκB and NFκBI Polymorphisms in Relation to Susceptibility of Tumour and Other Diseases. **Histology and Histopathology**. v. 22, p. 1387-1398, 2007. Disponível em <<http://www.hh.um.es>> Acesso em 05 ago 2009.