

ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO-ESTERÓIDES: USOS CLÁSSICOS E PERSPECTIVAS NO TRATAMENTO DO CÂNCER

ANDRESSA BERNARDI¹

MARIA CAROLINE JACQUES-SILVA²

1. Bolsista do CNPq/PIBIC, aluna do curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

2. Farmacêutica-bioquímica, doutoranda em Ciências Biológicas, ICBS - UFRGS.

R. Ramiro Barcelos, 2600, Anexo, Laboratório 37, CEP 90035-003 Porto Alegre, RS.

E-mail <marolj@yahoo.com>

INTRODUÇÃO

Os antiinflamatórios não-esteróides (AINEs) são fármacos com propriedades analgésicas, antipiréticas e antiinflamatórias, sendo sua principal vantagem a ausência de dependência física ou psíquica com o uso prolongado, quando comparados aos opióides. O presente trabalho propõe-se a apresentar usos tradicionais dos AINEs, durante o processo inflamatório, e fazer uma revisão de estudos recentes relacionados ao uso potencial destes fármacos no tratamento e prevenção de neoplasias.

O processo inflamatório ocorre como resposta à lesão tissular e envolve fenômenos bioquímicos e celulares complexos, que resultam na liberação de substâncias chamadas prostaglandinas (PGs), essenciais na hiperalgesia (aumento da percepção da dor). As PGs, juntamente com tromboxanos e leucotrienos, fazem parte da família dos eicosanóides, sendo sintetizadas, a partir do ácido araquidônico, como demonstrado na Figura 1.

A liberação de ácido araquidônico dos fosfolípidos da membrana pode ocorrer, após estímulo aos receptores celulares (por hormônios, neurotransmissores, anticorpos, fatores de crescimento, peptídeos, toxinas) ou por condições patológicas (choque vascular, queimaduras, trauma cerebral, hipóxia, isquemia, convulsões e reações imunes) (Siegel et al, 1993).

A ação antiinflamatória dos AINEs decorre principalmente da inibição da síntese de PGs, através da inativação da ciclooxigenase. A enzima araquidonato ciclooxigenase (COX), também chamada de prostaglandina H sintase, é responsável pela formação de prostaglandinas, a partir de ácido araquidônico. Há, pelo menos, duas isozimas da COX, a ciclooxigenase-1 (COX-1) e a ciclooxigenase-2 (COX-2).

A COX-1 é expressa, de forma constitutiva, pela maioria das células e está relacionada a inúmeras funções fisiológicas, como a modulação da formação de secreções gástricas protetoras. Dessa forma, a inibição de COX-1 é, pelo menos em parte, responsável por alguns dos efeitos adversos dos AINEs, como as toxicidades renal e gastrointestinal. A COX-2 pode ser induzida por vários estímulos celulares (fatores de crescimento e citocinas), sendo superexpressa nos locais de inflamação.

CLASSIFICAÇÃO E USO DOS AINEs

Os AINEs são classificados, de acordo com suas

funções químicas. A maioria dos AINEs relacionados na tabela 1 são ácidos orgânicos e atuam como inibidores competitivos reversíveis da atividade da COX, enquanto que o ácido acetilsalicílico (AAS) atua de forma a modificar covalentemente a COX-1 e a COX-2, resultando na inibição irreversível da atividade das COX. Dessa forma, o efeito adverso mais freqüente com o uso do AAS é a irritação gástrica, relacionado à ação direta sobre a mucosa e inibição da síntese de PGs locais, principalmente a PGE₂ e a PGI₂, substâncias diretamente envolvidas na modulação da secreção gástrica e na secreção de muco citoprotetor pelo intestino.

A inibição da síntese dessas PGs pode tornar o estômago mais susceptível a lesões (Goodman & Gilman, 1996). Os AINEs mais recentemente desenvolvidos, que são inibidores específicos da COX-2, são o rofecoxib, o celecoxib e o valdecoxib. O valdecoxib é o mais recente AINE aprovado para o tratamento crônico de artrite reumatóide e osteoartrite (Sem indicação de autores, 2002).

Os principais usos clínicos de alguns AINEs representativos de cada classe estão demonstrados na tabela 2. Como dentro dessa classe a maioria dos medicamentos possuem eficácia similar, a escolha do AINE adequado para cada indivíduo deve basear-se em critérios como toxicidade relativa, posologia, conveniência para o paciente, custo e experiência de emprego.

Embora os efeitos adversos sejam qualitativamente iguais, há diferenças quantitativas de intensidade e prevalência. Embora como grupo todos os AINEs sejam antipiréticos, analgésicos e antiinflamatórios, existem diferenças em suas atividades individuais. Por exemplo, o paracetamol é um analgésico e antipirético eficiente, possuindo fraca atividade antiinflamatória. Já os oxicans são potentes antiinflamatórios, sendo equivalentes à aspirina e à indometacina no tratamento da artrite reumatóide e da gota, porém com melhor tolerância (Fuchs & Wannmacher, 1998). Os motivos para estas diferenças não estão totalmente esclarecidos, mas provavelmente estão relacionados a mecanismos de ação secundários ainda desconhecidos ou pouco estudados.

COX-2 E NEOPLASIAS

Estudos recentes mostram que a enzima COX-2 está despontando como um alvo farmacológico promissor na prevenção e tratamento do câncer. O papel da COX nas neoplasias foi sugerido, após a demonstração de que alguns processos neoplásicos possuem altos ní-

veis de metabólitos do ácido araquidônico, como a prostaglandina E2 (PGE2).

Vários tipos de tumor superexpressam COX-2, como tumor de cólon (Williams et al, 1999), de mama (Hwang et al, 1998), de pele (Muller-Decker et al, 1999) e de bexiga (Shirahama, 2000), sendo que a presença de COX-2 pode ser essencial para a vascularização e crescimento do tumor (Thun et al, 2002). Sugere-se inclusive que a expressão de COX-2 possa ser constitutiva em alguns tipos de tumores, como observado em áreas de necrose de gliomas humanos (Shono et al, 2001). De acordo com esses achados e considerando que os AINEs bloqueiam a COX, esses agentes farmacológicos podem ter papel benéfico no tratamento e prevenção de diversos tipos de câncer.

Inibidores de COX são capazes de inibir o crescimento *in vitro* de células tumorais pancreáticas (Kokawa et al, 2001), células de glioblastoma multiforme (King Jr & Khalili, 2001) e de câncer de mama (Howe et al, 2001). Ensaios clínicos têm demonstrado que alguns AINEs podem reduzir, de forma significativa, o número de pólipos em doença adenomatosa pré-existente (Giardiello et al, 1993) e diminuir o risco de cancer colorretal (Thun et al, 1991), como mostram os dados da tabela 3. Um grande estudo clínico multicêntrico de fase III (o "VICTOR TRIAL"), com previsão de término para os próximos 5 anos, pretende acompanhar e analisar 7000 pacientes com carcinoma colo-retal tratados randomicamente com placebo ou rofecoxib (25mg/dia) após cirurgia ou quimio-radioterapia (Tebbutt et al, 2002).

Apesar das diversas demonstrações de efeitos antiproliferativos dos AINEs, a função desempenhada pelas prostaglandinas e pela COX na patogênese do câncer ainda não está totalmente definida. Alguns autores sugerem que a COX pode estar envolvida diretamente na regulação da proliferação celular (Sheng et al, 1997; Nguyen & Lee, 1993; Hial et al, 1997), na apoptose (Tsujii & Dubois 1995) e na interação tumor-vasos sanguíneos (Tsujii et al, 1998). Howe e colaboradores (2001) demonstraram que inibidores seletivos de COX-2 reduzem a angiogênese em vários modelos experimentais, e compostos como celecoxib e rofecoxib são capazes de estimular a apoptose e suprimir o crescimento celular em muitos carcinomas *in vitro*, incluindo culturas de cânceres humanos de estômago, esôfago, língua, cérebro, pulmão e pâncreas.

As reduções mais significativas foram observadas com o uso de indometacina, diclofenaco e aspirina (Thun et al, 2002). Apesar de os mecanismos moleculares envolvidos não estarem ainda bem definidos, acredita-se que a COX-2 contribua para produção de fatores pró-angiogênicos e que o aumento de sua expressão durante a tumorigênese seja provavelmente consequência de múltiplos efeitos (Howe et al, 1996). Essa capacidade que os inibidores de COX possuem de estimular a apoptose e de inibir a angiogênese faz dos AINEs importantes candidatos para suprimir transformações malignas e diminuir o crescimento de tumores.

CONCLUSÕES

Os AINEs são os agentes terapêuticos mais amplamente utilizados, existindo atualmente mais de 50 compostos deste grupo disponíveis no mercado, sendo que praticamente todos possuem atividade analgésica e antipirética, com variáveis graus de atividade antiinflamatória. Na tentativa de preservar as características an-

tiinflamatórias e reduzir os efeitos adversos, as pesquisas têm sido direcionadas para a busca de representantes com maior seletividade para a COX-2, sendo que alguns compostos com essa característica já se encontram disponíveis, como o celecoxib. Também, são de extrema importância os estudos que visam a descrever a atuação da COX em outros eventos, além do envolvimento em processos inflamatórios, o que pode aumentar a abrangência de utilização destes medicamentos cujos dados farmacocinéticos são já bastante conhecidos.

Numerosos estudos em culturas de células malignas, estudos clínicos e epidemiológicos têm demonstrado o potencial dos AINEs como agentes antitumorais, especialmente os inibidores seletivos da COX-2. A aplicação desses fármacos na clínica ainda é limitada pela falta de estudos em pacientes com outros tipos de tumor além do colo-retal, sendo que este último já está em fase de estudo III, o "VICTOR TRIAL" citado anteriormente. Assim, após a realização de ensaios clínicos com pacientes para determinação de dose e tempo adequado de tratamento com AINEs para cada tipo de tumor, pode-se esperar que futuramente esses fármacos possam ser utilizados no tratamento e inclusive na prevenção de diversos tipos de câncer.

AGRADECIMENTOS

Ao Conselho Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento (CNPq), pelas bolsas de Iniciação Científica e de Doutorado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- CHOW, H. H.; EARNEST, D. L.; CLARK, D.; MASON-LIDDIL, N.; KRAMER, C. B.; EINSPARHR, J.G. Effect of subacute ibuprofen dosing on rectal mucosal prostaglandin E2 levels in healthy subjects with a history of resected polyps. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, v.6, p.1287-1282, 2000.
- FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. *Farmacologia Clínica - Fundamentos da Terapêutica Racional*. 2ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. 678 p.
- GIARDIELLO, F. M.; HAMILTON, S. R.; KRUSH, A. J.; PIANTADOSI, S.; HYLIND, L. M.; CELANO, P.; BOOKER, S. V.; ROBINSON, C. R.; AND OFFERHAUS, G. J. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N. Eng. J. Med.*, v.328, p.1313-1316, 1993.
- GOODMAN & GILMAN. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 9ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, 1996. 1434 p.
- HIAL, V.; DEMELLO, M. C.; HORAKOVA, Z.; BEAVEN, M. A. Antiproliferative activity of antiinflammatory drugs in two mammalian cell culture lines. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* v.202, p.446-454, 1997.
- HOWE, L. R.; SUBBARAMAIAH, K.; BROWN, A. M. C.; DANNENBERG, A. J. Cyclooxygenase-2: a targeted for the prevention and treatment of breast cancer. *Endocrine-related Cancer*, v.8, p.97-114, 2001.
- HWANG, D., SCOLLARD, D., BYRNE, J., LEVINE, E. Expression of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in human breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, v.90, p.455-460, 1998.
- KING JR, J. G., KHALILI, K. Inhibition of human brain tumor cell growth by the anti-inflammatory drug, flurbiprofen. *Oncogene*, v.20, p.6864-6870, 2001.

KOKAWA, A.; KONDO, H.; GOTODA, T.; ONO, H.; SAITO, D.; NAKADAIRA, S.; KOSUGE, T.; YOSHIDA, S. Increased expression of cyclooxygenase-2 in human pancreatic neoplasms and potential for chemoprevention by cyclooxygenase inhibitors. *Cancer*, v.91, p.333-338, 2001.

MULLER-DECKER, K., REINERTH, G., KRIEG, P., ZIMMERMANN, R., HEISE, H., BAYERL, C., MARKS, F., AND FURSTENBERGER, G. Prostaglandin-H-synthase isozyme expression in normal and neoplastic human skin. *Int. J. Cancer* v.82, p.648-656, 1999.

NGUYEN, K. D.; LEE, D. A. *In vitro* avaluation of anti-proliferative potential of topical cyclooxygenase inhibitors in human Tenon's fibroblasts. *Ext. Eye Res.* v.57, p. 97-105, 1993.

NUGENT, K. P.; FARMER, K. P., SPIGELMAN, A. D.; WILLIAMS, C. B.; PHILLIPS, R. K. Randonized controlled trial of the effect of sulindac on duodenal and rectal polyposis and cell proliferation in patients with familial adenomatous polyposis. *Brasil. J. Surg.* , v.80, p.1618-1619, 1993.

RANG, H. P. e DALE, M. M., *Farmacologia* , Guanabara Koogan, 4ed., 2001.

RUFFIN, M. T.; KRISHMAN, K.; ROCK. C. I.; NORMOLLE, D.; VAERTEN, M. A.; PETERS-GOLDEN, M. Supression of human colorectal mucosal prostaglandins: determining the lowest effective aspirin dose, *J. Natl. Cancer Inst.*, v.89, p.1152-1160, 1997.

Sem indicação de autores. VALDECOXIB (BEXTRA) – a new COX-2 inhibitor. *Med. Lett. Drugs Ther.* v.44, p.39-40, 2002.

SHENG, H.; SHAO, J.; IRKLAND, S. C.; ISAKSON, P.; COFFEY, R. J.; MORROW, J.; BEAUCHAMO, R. D.; DU BOIS, R. N. Inhibition of human colon cancer

cell growth by selective inhibition of cyclooxygenase-2. *J. Clin. Invest.* v.99, p.2254-2259, 1997.

SHIRAHAMA, T. cyclooxygenase-2 expression is up-regulated in transitional cell carcinoma and its preneoplastic lesions in the human urinary bladder. *Clin. Cancer Res.* v.6, p.2424-2430, 2000.

SHONO, T.; TOFILON, J.; BRUNER, M.; OWOLABI, O.; LANG, F. Cyclooxygenase-2 expression in human gliomas: prognostic significance and molecular correlations. *Cancer Res.*, v.61, p.4375-4381, 2001.

SIEGEL, G. J.; AGRANOFF, B. W.; ALBERTS, R.W.; MOLINOFF, P.B (Eds.) *Basic Neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects*. 5ed. New York: Raven Press, 1993. 1080 p.

STEINBACH, G.; LYNCH, P.M.; PHILIPS, R.K. The effect of celecoxib in familial adenosis polyposis. *N. Eng. J. Med.*, v.342, p.1946-1952, 2000.

TEBBUTT, N. C., CATTELL, E., MIDGLEY, R., CUNNINGHAM, D., KERR, D. Systemic treatment of colorectal cancer. *Eur. J. Cancer*, v.38, p.1000-1015, 2002.

THUN, M. J.; HENLEY, S. J.; PATRONO, C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as anticancer agents: mechanistic, pharmacologic, and clinical issues. *J. Natl. Cancer Inst.*, v94, 252-266, 2002.

THUN, M. J.; NAMBOODIRI, M. M.; AND HEATH, C. W.; Aspirin use and reduced risk of aftal colon cancer. *N Eng J Med.*, v. 325, p.1593-1596, 1991

TSUJII, M.; DU BOIS, R. N. Alterations in celular adhesion and apoptosis in epihelial cells overexpressing prostaglandin endoperoxidase synthase 2. *Cell*, v.83, p.493-501, 1995.

TSUJII, M.; KAWANO, S.; TSUJI, S.; SAWAOKA, H.; HORI, M.; DU BOIS, R. N. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. *Cell*, v.93, p.705-716, 1998.

Figura 1: A biossíntese dos produtos do ácido araquidônico ocorre, através de três vias principais: 1- via da enzima ciclooxygenase, 2- via da enzima epoxigenase e 3-via da enzima lipooxygenase.

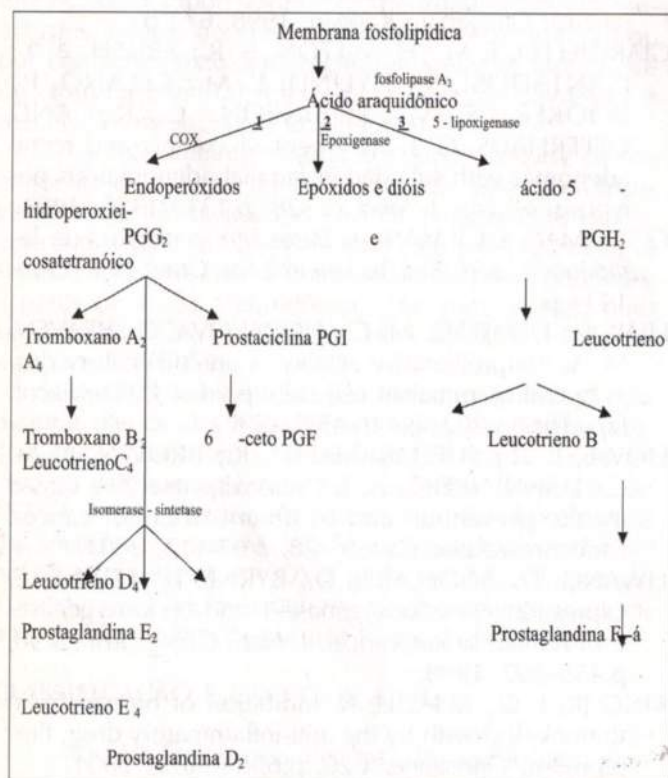


Tabela 1: Classificação química dos principais AINEs

Derivados do ácido salicílico

Ácido acetil salicílico, salicilato de sódio, trissalicilato de magnésio e colina, salsalato, diflunisal, ácido salicílico, sulfasalazina, olsalazina

Derivados do aminofenol, para-aminofenol e anilina

Paracetamol ou acetaminofeno

Derivados do ácido antracílico (fenantranos)

Ácidos mefenâmico, ácido meclofenâmico

Derivados do ácido enólico

Oxicans (piroxicam, tenoxicam), pirazolidinodionas (fenilbutazona, oxifentatrazona)

Derivados do ácido indolacético

Indometacina, sulindaco, glucametacina, benzidamina, benziflex

Derivados do ácido fenilacético

Diclofenaco, fenclofenaco, fentiazaco, aceclofenaco

Derivados do ácido propiônico

Ibuprofeno, cetoprofeno, fenoprofeno, flubuprofeno, naproxeno, fenbufeno, oxaprozina

Derivados da sulfoanilida

Nimesulida, deflogen

Derivados das quinolonas

Celecoxib, rofecoxib, valdecoxib

Derivados da naftilcalonas

Nabumetona, proquazona

Tabela 2: Principais usos terapêuticos de alguns AINEs.

AINE	PRINCIPAIS USOS TERAPÊUTICOS
Ibuprofeno	tratamento sintomático de artrite reumatóide, osteoartrite, tendinite e bursite aguda em pacientes com intolerância gastrointestinal a outros AINEs
Nimesulida	tratamento de curto prazo das doenças inflamatórias em pacientes hipersensíveis ao ácido acetilsalicílico
Paracetamol	pouca atividade antiinflamatória; utilizado como analgésico e antipirético
Indometacina	tratamento da artrite reumatóide e gota aguda
Diclofenaco	tratamento crônico de artrite reumatóide, lesões músculo-esqueléticas e inflamações oftálmicas
Celecoxib e Rofecoxib	tratamento crônico da artrite, apresentando menos efeitos colaterais sobre o trato gastro-intestinal

Tabela 3: Ensaios clínicos randomizados com diferentes AINEs em pacientes com polipose adenomatosa familiar (FAP)

REFERÊNCIA	POPULAÇÃO EM ESTUDO	DROGA/DOSE/DURAÇÃO	RESULTADOS
Steinbach <i>et al.</i> 2000	adenomas (FAP) 77 pacientes	celecoxib 100mg, 2x ao dia 6 meses	decréscimo significativo no número de pólipos
Nugent <i>et al.</i> 1993	adenomas (FAP) 24 pacientes	sulindaco 400mg/ dia 6 meses	regressão dos pólipos em 9 dos 11 pacientes tratados com sulindaco
Ruffin <i>et al.</i> 1997	alto risco de câncer colo-retal: FAP,HNPCC* 65 pacientes	aspirina 40-648mg/dia 2 meses	prevenção de câncer com doses diárias de 81mg
Chow <i>et al.</i> 2000	pólipos adenomatosos prévios, 27 pacientes	ibuprofeno 300-600mg/ dia	prevenção do câncer com doses diárias de 300mg 4 semanas

* HNPCC ("hereditary non-polyposis colon cancer"): câncer de cólon hereditário não polipóide