

FARMACOLOGIA DOS ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDAIIS E ANTIPIRÉTICOS- ANALGÉSICOS



**PARA ESTUDANTES DE
MEDICINA VETERINÁRIA**

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	3
O PROCESSO INFLAMATÓRIO.....	4
MECANISMO DE AÇÃO DOS AINES.....	8
FEBRE E DOR	15
PRINCIPAIS AINES UTILIZADOS EM MEDICINA VETERINÁRIA.....	17
DERIVADOS DO ÁCIDO CARBOXÍLICO.....	17
DERIVADOS DO ÁCIDO ENÓLICO.....	20
INIBIDORES DA CICLOXIGENASE COM FRACA AÇÃO ANTI-INFLAMATÓRIA.....	25
EFEITOS COLATERAIS E CONTRAINDICAÇÕES.....	26
REFERÊNCIAS.....	29

INTRODUÇÃO

Este e-book busca levar até o leitor o processo inflamatório, mecanismo de ação, classificação e etc dos fármacos conhecidos como AINES, descrevendo com riqueza de detalhes os processos aos quais estes fármacos desempenham no organismo animal, assim como as indicações de sua utilização.



PROCESSO INFLAMATÓRIO

Os mediadores inflamatórios são formados em resposta à lesão ou ao dano tecidual (químico, térmico ou mecânico) quando as membranas celulares fosfolipídicas liberam ácidos graxos de cadeia longa, como o ácido araquidônico (AA), sob ação enzimática da fosfolipase A2. A atividade biológica desses compostos é, geralmente, localizada, com meia-vida extremamente curta (de segundos).

O AA serve como substrato para quatro grupos de enzimas: COX, também denominada prostaglandina sintetase, 5-lipo-oxigenase (5-LO), 12-lipo-oxigenase (12-LO) e 15-lipo-oxigenase (15-LO).



A conversão do AA em PGG₂, e depois em PGH₂, também chamadas endoperoxidases cíclicas, ocorre por meio das enzimas prostaglandinas G/H sintetase (COX), respectivamente, e por reações de oxidação e redução. Após uma série de reações em cascata, há a formação dos eicosanoides. derivados do ácido araquidônico, formado por cadeia de 20 carbonos, que incluem outras prostaglandinas (PG-PGE₂, PGI₂, PGD₂), tromboxanos (TX-TXA₂ e TXB₂), leucotrienos (LT-LTA₄, LTB₄, LTC₂ e LTD₂) e outras de menor importância.

As PG são as principais substâncias do processo inflamatório e responsáveis por manifestações por PGE₂ e PGI₂, por meio da vasodilatação local. Edema e inchaço local são resultados do aumento da permeabilidade capilar mediados por histamina e bradicinina e potencializados por prostaglandinas.



Nos estágios tardios da inflamação, as PG mantém a resposta inflamatória por meio da quimiotaxia das células polimorfonucleares. Os leucócitos são responsáveis por produção e ativação de uma variedade de citocinas e mediadores inflamatórios, entre eles: interleucinas (IL), fator de necrose tumoral, histamina, bradicinina e prostaglandinas.

A febre é uma resposta de origem central produzida pela PGE₂, a qual atua no hipotálamo, que aumenta o limiar termorregulatório. A produção da PGE₂ é estimulada pela IL-1, liberada em infecções virais e bacterianas, contribuindo nos estados febris durante a infecção sistêmica.

As prostaglandinas por si só não estimulam diretamente os nociceptores, mas intensificam os estímulos nociceptivos por outros mediadores, como bradicinina e histamina, fenômeno conhecido como hiperalgesia.



Dessa forma, estímulos não dolorosos, como o toque, passam a ser dolorosos- fenômeno conhecido como alodinia, que também possui a participação das PG.

Nas plaquetas, por meio da ação da enzima TX sintetase, há a formação da TXA₂, que induz agregação e adesão plaquetária, além de causar vasoconstricção. Nas células do endotélio vascular, por sua vez, a PGI₂ (prostaciclina) é formada pela ação da enzima prostaciclina sintetase que, em geral, possui efeitos opostos aos da TX (inibição da agregação plaquetária e vasodilatação). A produção de TX e prostaciclina possui papel fundamental na manutenção da integridade das plaquetas na corrente sanguínea.



A formação dos LT após a ação enzimática da LO é importante no processo inflamatório, especificamente o LTB₄, como agente quimotático. Os LTC₄ e LTD₄, sintetizados nas células brancas e em outros tecidos, possuem atividade significativa em broncoconstrições alérgicas e reações anafiláticas.

Após a liberação de mediadores químicos, inicia-se a fase vascular, caracterizada por vasodilatação (que confere o aspecto avermelhado ao tecido inflamado e promove o calor na região) e aumento da permeabilidade vascular; estes eventos facilitam a passagem de proteínas plasmáticas para o tecido, carreando, conseqüentemente, uma grande quantidade de água, o que, por sua vez, origina o edema.



A fase celular ocorre concomitantemente à fase vascular devido às alterações do fluxo sanguíneo, o que, por sua vez, resulta em marginação leucocitária no leito vascular e a passagem destes para o tecido por meio de diapedese. Este mecanismo é auxiliado pela expressão de moléculas de adesão específicas na superfície de células endoteliais, denominadas moléculas de adesão intracelular, moléculas de adesão de células vasculares-1, integrinas, além das selectinas. Estas moléculas, assim expressas, promovem a aderência dos leucócitos à parede vascular, facilitando a migração para o tecido extravascular. O tipo celular predominante nesta fase poderá ser de células polimorfonucleares (neutrófilos, eosinófilos e basófilos), quando de um processo inflamatório agudo, ou de células mononucleares (monócitos e linfócitos), quando de um processo inflamatório crônico;



outras células, tais como as células endoteliais, macrófagos, mastócitos, além das plaquetas, também podem estar envolvidas. Deste momento em diante, o processo inflamatório passa para a fase de reparação, no caso de uma evolução favorável, por meio da eliminação do agente causal, formação de tecido de granulação e cicatrização; se o processo não caminhar para a resolução, poderá ocorrer supuração, ou seja, os microrganismos superam as defesas orgânicas, lisando as células leucocitárias e formando o pus, ou então poderá haver cronificação do processo. Quando o processo inflamatório é muito exacerbado, o órgão afetado poderá ter sua função comprometida. Nestes casos, devem ser utilizadas substâncias que modulem o processo inflamatório; tais substâncias, conhecidas como anti-inflamatórias, são classificadas em **esteroidais** e não **esteroidais**.



MECANISMO DE AÇÃO DOS AINES

A maioria dos AINEs atua por meio da ligação reversível ao local de ação do complexo enzimático COX, onde se ligaria o AA. Portanto, os AINEs inibem de forma competitiva a ligação do AA a esse complexo. No caso da COX-2, o canal hidrofóbico é maior e, mesmo quando o AINE está ligado, ainda há a possibilidade de que o AA se ligue ao complexo enzimático COX. Neste caso, o AINE é considerado um fraco inibidor de COX-2 ou inibidor não seletivo de COX-2. O ácido acetilsalicílico é o único AINE que se liga de forma irreversível ao complexo e, portanto, não permite que a atividade da enzima COX seja readquirida até que novas sejam formadas pelas células.



Dessa forma, os AINEs foram classificados em três classes com base na maneira pela qual eles se ligam aos complexos enzimáticos COX. Os AINEs da classe I, em sua maioria, se ligam de forma simples, competitiva e reversível. A classe II difere da classe I por sua ligação tempo-dependente, de forma rápida, seguida da formação de um complexo que se dissocia de forma lenta, como resultado de uma alteração transicional (p. ex., ácido meclofenâmico). A classe III, do AAS e dos salicilatos, são AINEs que formam uma ligação tempo-dependente, competitiva e irreversível, com modificação covalente do complexo enzimático COX.

A COX-1 é a forma constitutiva da enzima encontrada em diversos tecidos. Ela é responsável pela regulação da homeostase por meio da produção de PG na mucosa gastrointestinal, pela agregação plaquetária e manutenção do fluxo sanguíneo renal.



A COX-2 também é expressa em baixas concentrações em células endoteliais e do músculo liso, condrócitos, fibroblastos, monócitos, macrófagos, células sinoviais, e em órgãos como ovários, cérebro e rins, atuando em funções importantes como ovulação e parto. Entretanto, primariamente, é induzida por dano ou lesão tecidual, ativando a cascata de inflamação e produzindo eicosaanoides, mediadores da inflamação que aumentam a transmissão de impulsos nociceptivos para o cordão espinal, principalmente nos estágios iniciais da inflamação, nos casos de inflamação, infecção e neoplasias. Diversas citocinas e outros mediadores inflamatórios, como IL-1 α , IL-1 β , fator de necrose tumoral α (FNT- α), fator de crescimento epidermal e derivado das plaquetas, podem rapidamente induzir à formação de COX-2.



Sucintamente, a inibição da COX-1 está relacionada aos efeitos adversos dos AINEs, enquanto a inibição da COX-2 é responsável pelas propriedades anti-inflamatórias.

Todavia, já há estudos demonstrando a ação da COX-2 na produção de mediadores anti-inflamatórios na fase tardia ou de resolução da inflamação. Pela COX-2 estar presente em atividades homeostáticas, acredita-se que possa ocorrer atraso na cicatrização e aumento na incidência de efeitos colaterais no rim e no trato reprodutivo, além de, principalmente, sérios efeitos deletérios no sistema cardiovascular quando há a inibição da COX-2 pelos AINEs. Ademais, a COX-1 e COX-2 são expressas na forma constitutiva no SNC, variando entre as diferentes espécies animais. Ainda não se sabe, no entanto, o efeito e a importância dessas enzimas no sistema nervoso central (SNC).



A existência de uma terceira forma de COX, a COX-3, identificada no SNC de cães, pode ter relação com o efeito analgésico central produzido pelos AINEs, como diminuição de dor e febre.

FEBRE E DOR

Além da atividade antiinflamatória, os AINEs também são utilizados no combate à dor e à febre. Para melhor compreensão dos mecanismos antiálgicos e antitérmicos dos AINEs, serão apresentadas a seguir noções gerais sobre a fisiopatologia da febre e da dor, respectivamente. No processo de controle fisiológico da temperatura corporal, quando se verifica aumento da temperatura corporal acima dos padrões de normalidade, o organismo utilizase de mecanismos que levam à perda de calor, como a sudorese e a vasodilatação.



O processo febril ocorre quando os leucócitos, que estão fagocitando partículas estranhas, liberam pirogênios endógenos (citocinas), que, após liberados, ligam-se a receptores endoteliais cerebrais, ou interagem com células da micróglia, ativando a formação de ácido araquidônico, via PLA2. Então, a COX2 cerebral produz PGE2, que, por sua vez, aumenta a temperatura corporal, por desregular o funcionamento hipotalâmico. O desequilíbrio dos mecanismos que controlam a temperatura corporal faz com que o organismo reaja como se a temperatura externa estivesse baixa, produzindo vasoconstrição periférica, piloereção e tremores (mecanismos geradores de calor). A temperatura permanecerá elevada até que não mais exista PGE2, ou até que o patógeno desapareça.

A dor periférica é iniciada por bradicinina e histamina e amplificada pela ação das PG, principalmente a PGE2 e a PGI2,



por meio de sua ligação a receptores nociceptivos, verificandose a diminuição do limiar doloroso e a promoção de descargas elétricas, mediante variação no potencial de repouso dos nociceptores. Esta ação resulta em estímulos dolorosos, em função da estimulação de regiões talâmicas. A PGI₂ está relacionada com a hiperalgia imediata e de curta duração, enquanto as PGE₂ se relacionam com a hiperalgia longa, e que pode persistir por um período de até 6 h.

PRINCIPAIS AINES UTILIZADOS EM MEDICINA VETERINÁRIA

Podem ser divididos em dois grandes grupos, os derivados do ácido carboxílico (RCOOH) e os do ácido enólico (RCOH).

Derivados do ácido carboxílico

Salicilatos

- Ácido acetilsalicílico (AAS)
- Ácido salicílico
- Diflunisal



- Ácido acetilsalicílico
- Ácido salicílico
- Diflunisal
- Salicilato de sódio
- Salsalato

Ácidos acéticos

- Aceclofenaco
- Diclofenaco
- Nitrofenaco
- Eltenaco
- Etodolaco
- Felbinaco
- Indometacina
- Sulindaco
- Oxindanaco
- Tolmetina

Ácidos propiônicos

- Ibuprofeno (não indicado para pequenos animais)



- Flurbiprofeno
- Suprofeno
- Naproxeno
- Carprofeno
- Cetoprofeno
- Fenoprofeno
- Vedaprofeno

Ácido aminonicotínico

- Flunixinio meglumina

Fenamatos

- Ácido mefenâmico
- Ácido meclofenâmico
- Ácido flufenâmico
- Ácido tolfenâmico
- Floctafenina

Alcanona

- Nabumetona



Derivados do ácido enólico

Pirazolonas

- Fenilbutazona
- Isopirina
- Monofenilbutazona
- Oxifembutazona

Oxicams

- Piroxicam
- Meloxicam
- Tenoxicam
- Droxicam

Sulfonanilida

- Nimesulida



Inibidores da ciclo-oxigenase com fraca ação anti-inflamatória

São representantes desse grupo o paracetamol e a dipirona.

Paracetamol

A utilização do paracetamol (também conhecido como acetaminofeno) na prática médica humana iniciou-se em 1893; contudo, sua utilização em larga escala só se deu cerca de 50 anos depois. Nas décadas de 1960 a 1970, este medicamento foi amplamente utilizado, tanto em seres humanos como em animais. Os paraminofenóis se caracterizam por possuir alto pK_a e baixo grau de ligação com proteínas plasmáticas, o que lhes confere características farmacodinâmicas distintas daquelas obtidas na administração dos AINEs. Sua ação farmacológica é importante pelo efeito analgésico e antipirético; porém, este composto possui baixa potência anti-inflamatória.



Devido ao uso incorreto em animais, não se levando em conta as diferenças na biotransformação entre as espécies, vários casos de intoxicação foram relatados. Nos EUA, o paracetamol está relacionado com 50% dos casos de intoxicação de animais por AINE. A produção de metabólitos inativos do paracetamol se faz por meio da conjugação deste produto com glicuronídeos e sulfatos durante o processo de biotransformação hepática; entretanto, quando ocorre a saturação deste sistema, o excesso de paracetamol passa então a ser biotransformado pelo sistema P450, o que gera subprodutos hepatotóxicos, que levam à necrose hepática aguda. Com relação aos efeitos colaterais, os felinos são especialmente sensíveis à ação do paracetamol, pois esta espécie animal não realiza bem a conjugação pela glicuronil-transferase, enzima hepática necessária para a correta eliminação deste anti-inflamatório; portanto, não se indica para este animal a administração da substância.



Os gatos intoxicados apresentam inicialmente mucosa de coloração azulada, salivação e vômitos, que se iniciam nas primeiras 4 h de exposição. Também se observam depressão, anorexia e edema facial (após cerca de 3 dias); casos graves levam a um quadro de coma e morte. A intoxicação de cães também tem sido relatada, porém associada a doses muito maiores do que as observadas em gatos. Em cães tem-se descrito necrose hepática, além de metemoglobinemia. O consumo de grandes quantidades de paracetamol pode produzir vômitos, o que, nestes casos, ajuda a diminuir a gravidade dos sintomas. Animais que estejam em terapia medicamentosa com paracetamol poderão receber concomitantemente metionina, pois este aminoácido ajuda a manter os níveis de glutathione hepática necessários. A administração de acetilcisteína é utilizada como antídoto específico na intoxicação por paracetamol por



auxiliar na biotransformação hepática (por fornecer fonte de glicuronídeos) e acelerar sua excreção. Na prática clínica, intoxicações recentes também podem ser tratadas com carvão ativado por via oral, o que diminui a absorção do paracetamol pelo trato gastrointestinal. Devido às propriedades adsorventes do carvão, a acetilcisteína deve ser administrada em separado, já que também poderia ser adsorvida por ele.

Dipirona

Também conhecida como metamizol, embora classificada como um ácido enólico, será descrita separadamente deste grupo, pois confere fraca ação antiinflamatória, apesar das propriedades antipirética e analgésica. É eficaz no alívio de dores leves e moderadas, e também das dores viscerais; porém, a dipirona apresenta efeito de curta duração, pois é rapidamente biotransformada a compostos relacionados à pirazolona.



Em cães, a meia vida deste composto é de cerca de 5 a 6 h; nesta espécie animal, esta substância é utilizada como antipirético e analgésico. Em equinos tem sido empregada em associação com antiespasmódicos (o que lhe confere efeito sinérgico) para o tratamento de cólicas, com a vantagem de poder ser administrada com certa frequência sem que se observem maiores efeitos colaterais. A dipirona é bem absorvida por via sistêmica; todavia, pode causar choque anafilático quando administrada por via intravenosa em indivíduos hipersensíveis. Como a aplicação intramuscular do medicamento aumenta o risco de reações locais e de formação de abscessos, esta via deve ser evitada. Não pode ser utilizada em animais destinados a consumo humano, e não é mais comercializada nos EUA, porém o é na Europa.



Efeitos colaterais e contraindicações

Todos os AINEs não seletivos inibem as formas de COX e, portanto, influenciam na homeostase do organismo e na produção de eicosanoides. Preservação da mucosa gástrica, fluxo sanguíneo renal e função plaquetária são de particular importância. Seus efeitos tóxicos são, geralmente, resultantes da quebra de ao menos um desses mecanismos homeostáticos. Em consequência, esses fármacos apresentam pequeno índice de segurança terapêutica. Os efeitos colaterais mais comuns são inapetência, letargia, dores abdominais, irritação gástrica, úlceras gastrointestinais, diarreia, vômito, melena, desenvolvimento de enteropatias com perda de proteínas, lesões hepáticas e renal, desgradação articular e aumento do tempo de sangramento pela alteração na agregação plaquetária.



Em razão de seu mecanismo de ação, os anti-inflamatórios são contraindicados em casos de lesão hepática ou renal, depleção do volume sanguíneo (animais desidratados, hipovolêmicos, em choque séptico ou hipovolêmico), insuficiência renal, coagulopatias, como nos casos de erliquiose, em animais com histórico de doença gastrointestinal, ou intolerância ao uso de anti-inflamatórios. Além disso, com exceção ao meloxicam e do carprofeno, os AINEs estão restritos ao uso pós-operatório. As contra-indicações são principalmente para cães e gatos, mais suscetíveis aos efeitos colaterais, e em pacientes geriátricos, devido à alteração da farmacocinética dos AINEs pela idade, o que aumenta a probabilidade de ocorrência de efeitos adversos. Nesses casos, o uso de antagonistas de receptores H₂ e sucralfatos pode ser útil na prevenção ou no tratamento de úlceras gastrointestinais. Animais com menos de seis semanas de idade



podem não eliminar fármacos de maneira adequada por causa da imaturidade do sistema hepático e dos mecanismos de *clearance* renal.

Em relação ao uso clínico, é importante lembrar que a eficácia e a toxicidade de um AINE variam individualmente e a monitoração dos efeitos colaterais é obrigatória. Para animais que necessitem de tratamento prolongado, nos casos de dor crônica, dose e intervalos de administração devem ser ajustados até que a menor dose com o maior benefício possa ser alcançada.

Alguns AINEs podem atravessar a barreira placentária em animais gestantes e se concentrar nos tecidos fetais.



REFERÊNCIAS

DI STASI, CLÁUDIO LUIZ; BARROS, MORAES CIRO. FARMACOLOGIA VETERINÁRIA. Barueri, SP: Manole, 2012.

SPINOSA, HELENICE DE SOUZA; GÓRNIK, SILVANA LIMA; BERNARDI, MARTHA MARIA. FARMACOLOGIA APLICADA A MEDICINA VETERINÁRIA. ED 6. RIO DE JANEIRO: GUANABARA KOOGAN, 2017.