

Capítulo 34

Farmacoterapia da inflamação, febre, dor e gota

Este capítulo descreve os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) empregados no tratamento da inflamação, da dor e da febre e os fármacos usados para a hiperuricemia e gota. Os AINEs são primeiramente considerados por classe, e em seguida por grupos de agentes quimicamente semelhantes descritos em mais detalhes. Muitas das propriedades básicas desses fármacos estão resumidas nos Quadros 34-2, 34-3 e 34-4. Os AINEs tradicionais (AINETs) mais comumente disponíveis agem inibindo as enzimas prostaglandinas sintases (PG) G/H, conhecidas coloquialmente como cicloxigenases (COX; [Capítulo 33](#)). Supõe-se que a inibição da cicloxigenase 2 (COX-2) medeia em grande parte as ações antipiréticas, analgésicas e anti-inflamatórias dos AINEs, ao passo que a inibição simultânea da cicloxigenase 1 (COX-1) responde em grande parte, mas não exclusivamente, pelos efeitos adversos indesejáveis sobre o trato GI. Os inibidores seletivos da COX-2 (celecoxibe, etoricoxibe, lumiracoxibe) são uma subclasse dos AINEs. O ácido acetilsalicílico acetila irreversivelmente a COX; várias subclasses estruturais de AINETs, incluindo os derivados do ácido propiônico (ibuprofeno, naproxeno), os derivados do ácido acético (indometacina) e os ácidos enólicos (*piroxicam*) competem de modo reversível com o ácido araquidônico (AA) no local ativo da COX-1 e da COX-2. O paracetamol (acetaminofeno) é eficaz como antipirético e analgésico em doses típicas que inibem parcialmente as COX, tem atividade anti-inflamatória fraca e apresenta menos efeitos colaterais gastrointestinais que os AINETs.

INFLAMAÇÃO, DOR E FEBRE

INFLAMAÇÃO. O processo inflamatório é a resposta a um estímulo prejudicial. Ele pode ser evocado por uma grande variedade de agentes nocivos, infecções, anticorpos, ferimentos físicos. A capacidade de montar uma resposta inflamatória é essencial para a sobrevivência ao se enfrentar patógenos do meio ambiente e lesões; em algumas situações e doenças, a resposta inflamatória pode ser exagerada e sustentada sem benefício aparente e até mesmo com consequências adversas graves. A resposta inflamatória é caracterizada mecanicamente por:

- vasodilatação local transitória e aumento da permeabilidade capilar
- infiltração de leucócitos e células fagocíticas
- degeneração tecidual e fibrose.

Muitas moléculas estão envolvidas na promoção e na resolução do processo inflamatório. A histamina, bradicinina, 5-HT, prostanoídes, leucotrienos (LT) e fator de ativação de plaquetas são mediadores importantes de inflamação ([Capítulo 33](#)).

A biossíntese de prostanoídes é significativamente aumentada em tecidos inflamados. Inibidores da COX, que deprimem a formação de prostanoídes, são agentes anti-inflamatórios eficazes e amplamente utilizados. A prostaglandina E_2 (PGE_2) e a prostaciclina (PGI_2) são os principais prostanoídes que medeiam a inflamação. Elas aumentam o fluxo sanguíneo local, a permeabilidade vascular e a infiltração de leucócitos por meio da ativação de seus respectivos receptores, EP_2 e IP. A PGD_2 , um dos principais produtos dos mastócitos, contribui para inflamação nas respostas alérgicas, especialmente no pulmão.

A ativação de células endoteliais desempenha um papel importante no “direcionamento” das células circulantes para locais inflamatórios. A ativação endotelial resulta em adesão de leucócitos, pois os leucócitos reconhecem selectina L e P recentemente expressas e E-selectina com Lewis X sialilado e outras

glicoproteínas na superfície do leucócito e molécula de adesão intercelular endotelial (ICAM)-1 com as integrinas dos leucócitos.

O recrutamento de células inflamatórias para os locais de lesão também envolve as interações combinadas de vários tipos de mediadores solúveis. Esses incluem o fator de complemento C5a, FAP, e o eicosanoide LTB₄ (Capítulo 33). Todos podem agir como agonistas quimiotáticos. Várias citocinas também desempenham um papel essencial na orquestração do processo inflamatório, especialmente o fator de necrose tumoral (TNF) e interleucina-1 (IL-1). Outras citocinas e fatores de crescimento (p. ex., IL-2, IL-6, IL-8, a GM-CSF) contribuem para as manifestações da resposta inflamatória. As concentrações de muitos desses fatores são aumentadas na sinóvia de pacientes com artrite inflamatória. Os glicocorticoides interferem na síntese e nas ações de citocinas, como IL-1 ou TNF- α (Capítulo 35). Embora algumas das ações dessas citocinas sejam acompanhadas pela liberação de PGs e tromboxano A₂ (TxA₂), os inibidores da cicloxigenase (COX) parecem bloquear apenas seus efeitos pirogênicos.

DOR. Os mediadores inflamatórios liberados a partir de células não neuronais durante a lesão tecidual aumentam a sensibilidade dos nociceptores e potencializam a percepção da dor. Dentre esses mediadores encontram-se a bradicinina, H⁺, 5-HT, ATP, neutrofinas (fator de crescimento neural), LT e PG. PGE₂ e PGI₂ reduzem o limiar para estimulação de nociceptores, provocando *sensibilização periférica*. A PGE₂ centralmente ativa e talvez também PGD₂, PGI₂ e PGF₂ α contribuem para a *sensibilização central*, um aumento na excitabilidade dos neurônios do corno dorsal espinal que provocam hiperalgesia e alodinia, em parte por desinibição das vias glicinérgicas.

FEBRE. O hipotálamo regula o ponto estabelecido em que a temperatura do corpo é mantida. Esse ponto definido tem febre elevada, que reflete uma infecção ou resulta de lesão tecidual, inflamação, rejeição do enxerto ou malignidade. Todas essas condições reforçam a formação de citocinas como IL-1 β , IL-6, TNF- α e interferons, que funcionam como pirogênicos endógenos. A fase inicial da resposta de termorregulação a esses pirogênicos pode ser mediada pela liberação de ceramida nos neurônios da área pré-óptica na região anterior do hipotálamo. A resposta tardia é mediada por indução coordenada de COX-2 e formação de PGE₂. A PGE₂ pode atravessar a barreira hematoencefálica e atua sobre receptores EP₃ e talvez receptores EP₁ em neurônios termossensíveis. Isso provoca o hipotálamo para que eleve a temperatura corporal, promovendo um aumento na geração de calor e uma diminuição na perda de calor. Os AINEs suprimem essa resposta inibindo a síntese de PGE₂.

FÁRMACOS ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES

Os AINEs são classificados como AINETs, que inibem tanto COX-1 quanto COX-2, e AINEs *seletivos* para COX-2. A maioria dos AINEs é de inibidores ativos locais competitivos, reversíveis das enzimas COX. No entanto, o ácido acetilsalicílico acetila as isoenzimas e as inibe de maneira irreversível; assim, o ácido acetilsalicílico frequentemente é distinguido dos AINETs. Da mesma maneira, o paracetamol, que é antipirético e analgésico, mas amplamente desprovido de atividade anti-inflamatória, também é convencionalmente segregado do grupo.

A maioria dos compostos AINETs é de ácidos orgânicos com valores de pK_a relativamente baixos (Figura 34-1). Mesmo o fármaco precursor não ácido nabumetona é convertido em um derivado ativo do ácido acético *in vivo*. Assim como os ácidos orgânicos, os compostos em geral são bem absorvidos por via oral, altamente ligados às proteínas plasmáticas e excretados por filtração glomerular e por secreção tubular. Eles também se acumulam em locais de inflamação, onde o pH é mais baixo, confundindo potencialmente a relação entre concentrações plasmáticas e duração do efeito do fármaco. A maioria dos AINEs seletivos para COX-2 é de compostos diaril-heterocíclicos com um grupo lateral relativamente volumoso, que se alinha com uma bolsa lateral grande no canal de ligação AA de COX-2, mas impede sua orientação ideal no canal de ligação menor de COX-1. Tanto os AINETs quanto os AINEs seletivos para

COX-2 geralmente são fármacos hidrofóbicos, uma característica que possibilita que eles acessem o canal de ligação hidrofóbico de aradonato e resulta em características farmacocinéticas partilhadas. Novamente, o ácido acetilsalicílico e o paracetamol são exceções dessa regra.

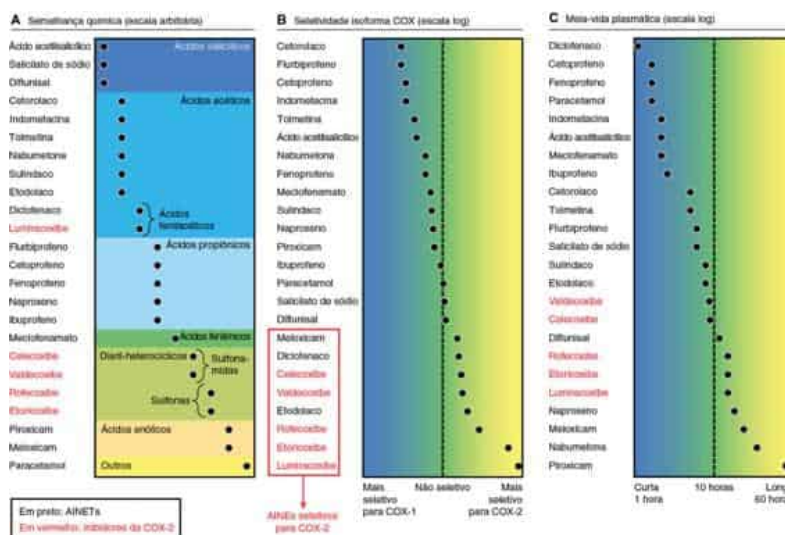


Figura 34-1 Classificação dos AINEs por semelhança química (painel A), seletividade da isoforma da ciclooxigenase (COX) (painel B) e meia-vida plasmática (painel C). O quadro da seletividade de COX foi elaborado a partir de dados publicados em Warner e cols., 1999 e FitzGerald e Patrono, 2001. AINEs, fármacos anti-inflamatórios não esteroides tradicionais.

MECANISMO DE AÇÃO

INIBIÇÃO DA CICLOXIGENASE. Os principais efeitos terapêuticos dos AINEs derivam da sua capacidade de inibir a produção de PG. A primeira enzima na via sintética das PG é COX, também conhecida como PG G/H sintase. Essa enzima converte o AA nos intermediários instáveis PGG₂ e PGH₂, além de promover a produção de prostanoídeos, TxA₂ e de uma variedade de PG (Capítulo 33). Existem duas formas de COX, COX-1 e COX-2. A COX-1, expressa de maneira constitutiva na maioria das células, é a fonte dominante de prostanoídeos para funções de manutenção. Em contrapartida, a COX-2, induzida por citocinas, estresse de cisalhamento e promotores de tumor, é a fonte mais importante de formação de prostanoídeos na inflamação e talvez no câncer (Capítulo 33). A COX-1 é a isoforma dominante nas células epiteliais gástricas e considerada a fonte principal de formação de PG citoprotetora. A inibição de COX-1 é responsável pelos eventos gástricos adversos que complicam o tratamento com os AINEs.

O ácido acetilsalicílico e os AINEs inibem as enzimas COX e a produção de PG; eles não inibem as vias da lipoxigenase (LOX) no metabolismo do AA e por isso não suprimem a formação de LT (Capítulo 33).

INIBIÇÃO IRREVERSÍVEL DE CICLOXIGENASE PELO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO. O ácido acetilsalicílico modifica a COX-1 e a COX-2, inibindo de modo irreversível sua atividade COX. Isso é uma distinção importante com relação a todos os outros AINEs, porque a duração dos efeitos do ácido acetilsalicílico relaciona-se com a taxa de rotatividade das COXs em diferentes tecidos-alvo.

A importância da rotatividade da enzima na recuperação de uma ação do ácido acetilsalicílico é mais notável nas plaquetas que, não sendo nucleadas, têm uma capacidade notavelmente limitada de síntese proteica. Assim, as consequências da inibição da COX-1 nas plaquetas persistem por toda a vida da plaqueta. A inibição da formação de TXA₂ dependente de COX-1 nas plaquetas é, portanto, cumulativa com doses repetidas de ácido acetilsalicílico (pelo menos de apenas 30 mg/dia) e levam 8 a 12 dias (o tempo de rotatividade das plaquetas para desaparecer completamente após o tratamento ser interrompido).

A sensibilidade especial das plaquetas à inibição por essas doses baixas de ácido acetilsalicílico relaciona-se com a inibição das plaquetas em situação pré-sistêmica, na circulação portal, antes que o ácido acetilsalicílico seja desacetilado em salicilato na primeira passagem por meio do fígado. Ao contrário do ácido acetilsalicílico, o ácido salicílico não tem a capacidade de acetilar, sendo um inibidor competitivo reversível e fraco da COX.

INIBIÇÃO SELETIVA DE CICLOXIGENASE-2. O uso terapêutico de AINEs é limitado pela sua tolerabilidade GI precária. Como COX-1 era a fonte predominante de PG citoprotetoras formadas pelo epitélio GI, inibidores seletivos de COX-2 foram desenvolvidos para promover eficácia semelhante aos AINEs com melhor tolerabilidade GI. Seis inibidores da COX-2, os coxibes, foram inicialmente aprovados para uso: celecoxibe, rofecoxibe, valdecoxibe e seu pró-fármaco parecoxibe, etoricoxibe e lumiracoxibe. A maioria dos coxibes foi gravemente restringida em seu uso ou retirada do mercado, tendo em vista seu perfil de efeitos adversos. O celecoxibe é atualmente o único inibidor da COX-2 licenciado para uso nos EUA.

ADME

Os AINEs são rapidamente absorvidos após ingestão oral e as concentrações plasmáticas de pico são atingidas em 2 a 3 horas. A ingestão de alimentos pode retardar a absorção e a disponibilidade sistêmica (ou seja, fenoprofeno, sulindaco). Antiácidos, comumente prescritos para pacientes em terapia com AINEs, variavelmente atrasam a absorção. Alguns compostos (p. ex., diclofenaco, nabumetona) sofrem primeira passagem ou a eliminação pré-sistêmica. O ácido acetilsalicílico começa a acetilar plaquetas a poucos minutos de entrar na circulação pré-sistêmica.

A maioria dos AINEs está extensamente ligada às proteínas plasmáticas (95-99%), geralmente a albumina. Os AINEs altamente ligados à proteína têm o potencial de deslocar outros fármacos, se eles competirem pelos mesmos locais de ligação. A maioria dos AINEs é amplamente distribuída por todo o corpo e penetra imediatamente nas articulações artríticas, produzindo concentrações no líquido sinovial no intervalo de metade da concentração plasmática (ou seja, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam). A maioria dos AINEs atinge concentrações suficientes no SNC para ter um efeito analgésico central. O celecoxibe é particularmente lipofílico e é facilmente transportado para o SNC.

A meia-vida plasmática varia consideravelmente entre os AINEs. Ibuprofeno, diclofenaco e paracetamol têm meia-vida de eliminação de 1 a 4 horas), enquanto o piroxicam tem uma meia-vida de aproximadamente 50 horas em estado estacionário. A meia-vida dos AINEs seletivos para COX-2 variam (2-6 h para o lumiracoxibe, 6-12 h para o celecoxibe e 20-26 h para etoricoxibe). A biotransformação hepática e a excreção renal são as principais vias de metabolismo e eliminação da maioria dos AINEs. O paracetamol, em doses terapêuticas, é oxidado em pequena fração formando traços do metabólito altamente reativo, *N*-acetil-*p*-benzoquinona imina (NAPQI). Quando ocorre uma *overdose* (geralmente > 10 g de paracetamol), no entanto, as principais vias metabólicas são saturadas e as concentrações de NAPQI hepatotóxicas podem ser formadas (Figura 4-5). Raramente, outros AINEs também podem ser complicados pela hepatotoxicidade (p. ex., diclofenaco, lumiracoxibe) de maneira eficiente. Os AINEs geralmente não são removidos por hemodiálise, devido à sua extensa ligação às proteínas plasmáticas; o ácido salicílico é uma exceção a essa regra. Os AINEs não são recomendados em caso de doença renal ou hepática avançada.

USOS TERAPÊUTICOS

Todos os AINEs são antipiréticos, analgésicos e anti-inflamatórios, com exceção do paracetamol, que é antipirético e analgésico, mas praticamente não tem atividade anti-inflamatória.

INFLAMAÇÃO. Os AINEs fornecem principalmente alívio sintomático da dor e inflamação associadas a doenças musculoesqueléticas, como artrite reumatoide e osteoartrite. Alguns AINEs estão aprovados para o tratamento de espondilite anquilosante e gota.

DOR. Os AINEs são eficazes apenas contra dores de baixa a moderada intensidade. Embora sua eficácia máxima seja geralmente muito menor do que a dos opioides, os AINEs não têm os efeitos adversos indesejáveis dos opiáceos. A coadministração de AINEs pode reduzir a dose de opioide necessária para controle suficiente da dor e reduzir a probabilidade de efeitos opioides adversos. Os AINEs são particularmente eficazes quando a inflamação causa sensibilização periférica e/ou central de percepção da dor. Uma exceção a isso é a dor menstrual. A liberação de prostaglandinas pelo endométrio durante a menstruação pode causar cólicas graves e outros sintomas de dismenorreia primária; o uso dos AINEs para o tratamento dessa condição obteve considerável sucesso. Os AINEs são comumente utilizados para tratar ataques de enxaqueca e podem ser combinados com fármacos como os triptanas (p. ex., uma combinação de dose fixa de naproxeno e sumatriptana), ou com antieméticos para auxiliar no alívio das náuseas associadas. Os AINEs não possuem eficácia na dor neuropática.

FEBRE. O tratamento antipirético é reservado aos pacientes nos quais a febre em si pode ser prejudicial e para aqueles que apresentam alívio considerável quando a febre é reduzida. Os AINEs reduzem a febre na maioria das situações, mas não a variação circadiana da temperatura ou o aumento da resposta ao exercício ou aumento da temperatura ambiente. A COX-2 é a fonte predominante de prostaglandinas que medeiam o aumento da temperatura evocado pela administração de lipopolissacarídeo (LPS).

SISTEMA CIRCULATORIO FETAL. As PG são implicadas na manutenção da patência do canal arterial e; da indometacina o ibuprofeno e outros AINETs foram usados em recém-nascidos para fechar o canal inadequadamente patente.

CARDIOPROTEÇÃO. A ingestão de ácido acetilsalicílico prolonga o tempo de sangramento. Esse efeito é causado por acetilação irreversível da COX plaquetária e consequente inibição da função plaquetária. É a supressão permanente da formação de plaquetas TxA_2 que é considerada a base do efeito cardioprotetor do ácido acetilsalicílico.

O ácido acetilsalicílico reduz o risco de eventos vasculares graves em pacientes de alto risco (p. ex., aqueles com infarto do miocárdio anterior) em 20 a 25%. A baixa dose (< 100 mg/dia) de ácido acetilsalicílico é relativamente seletiva para a COX-1 e está associada a menor risco de eventos GI adversos. No entanto, a dose baixa de ácido acetilsalicílico aumenta a incidência de hemorragias gastrointestinais graves. Ela também aumenta a incidência de hemorragias intracranianas. O benefício do ácido acetilsalicílico supera esses riscos no caso da prevenção secundária de doença cardiovascular. Dada a sua meia-vida relativamente curta e a inibição reversível da COX, a maioria dos outros AINETs não é considerada cardioprotetora. Os dados sugerem que a cardioproteção é perdida quando se combina baixa dose de ácido acetilsalicílico com ibuprofeno. Os AINEs seletivos para COX-2 são desprovidos de atividade antiplaquetária, pois as plaquetas maduras não expressam COX-2.

OUTROS USOS CLÍNICOS

Mastocitose sistêmica. A mastocitose sistêmica é uma condição em que há mastócitos em excesso na medula óssea, nos sistemas reticuloendotelial e gastrointestinal, nos ossos e na pele. A PGD_2 , liberada dos mastócitos em grandes quantidades, é o principal mediador dos graves episódios de rubor, vasodilatação e hipotensão que ocorrem em pacientes com mastocitose sistêmica. O acréscimo de ácido acetilsalicílico ou de cetoprofeno traz alívio. Entretanto, o ácido acetilsalicílico e os AINETs podem causar desgranulação dos mastócitos, de modo que o bloqueio com antagonistas dos receptores H_1 e H_2 de histamina deve ser feito antes que a administração dos AINEs seja iniciada.

Tolerabilidade à niacina. Grandes doses de niacina (ácido nicotínico) reduzem de maneira eficaz os níveis séricos de colesterol, reduzem a lipoproteína de baixa densidade e elevam a lipoproteína de alta densidade (Capítulo 31). No entanto, a niacina induz rubor facial intenso amplamente mediado pela liberação de PGD_2 da pele, que pode ser inibido pelo tratamento com ácido acetilsalicílico.

Quimioprevenção do câncer. Estudos epidemiológicos sugerem que o uso frequente de ácido acetilsalicílico associa-se a um decréscimo de 50% no risco de câncer de colo. Observações semelhantes foram feitas com relação a outros cânceres.

EFEITOS ADVERSOS DO TRATAMENTO COM AINEs

Os eventos adversos que comumente complicam o tratamento com ácido acetilsalicílico e AINEs estão descritos no Quadro 34-1.

QUADRO 34-1

Efeitos colaterais comuns e partilhados dos AINEs

SISTEMA	MANIFESTAÇÕES
GI	Dor abdominal, náuseas, diarreia, anorexia, erosão/úlceras gástricas ^a Anemia ^a , hemorragia GI ^a , perfuração/obstrução ^a
Plaquetas	Inibição da ativação plaquetária ^a , propensão a equimoses ^a Maior risco de hemorragias ^a
Renal	Retenção de sal e água, ↓ redução da excreção de uratos (especialmente com ácido acetilsalicílico) Edema, piora da função renal em pacientes renais/cardiácos ou cirróticos ↓ eficácia dos fármacos anti-hipertensivos ↓ eficácia dos diuréticos, hiperpotassemia
Cardiovascular	Fechamento do canal arterial, infarto do miocárdio ^b , AVE ^b , trombose ^b
SNC	Cefaleia, vertigem, tonturas, confusão, hiperventilação (salicilatos)
Útero	Prolongamento da gestação, inibição do trabalho de parto
Hipersensibilidade	Rinite vasomotora, edema angioneurótico, asma Urticária, rubor, hipotensão, choque

^aEfeitos colaterais foram reduzidos com AINEs seletivos para COX-2.

^bCom exceção de baixa dose de ácido acetilsalicílico.

GASTRINTESTINAIS. Os sintomas mais comuns associados a esses fármacos são gastrintestinais, incluindo anorexia, náuseas, dispepsia, dor abdominal e diarreia, sintomas que podem estar relacionados à indução de úlceras gástricas ou intestinais, que, segundo estimativas, ocorrem em 15 a 30% dos usuários regulares. As ulcerações podem ser complicadas ou não por sangramento, perfuração ou obstrução. O risco é ainda maior nos infectados por *Helicobacter pylori*, quando há consumo excessivo de álcool ou na presença de outros fatores de risco para lesão de mucosa, incluindo o uso concomitante de glicocorticoides. Todos os inibidores seletivos da COX-2 são menos propensos a induzir úlceras gástricas do que as doses igualmente eficazes de AINETs.

CARDIOVASCULAR. AINEs seletivos para COX-2 foram desenvolvidos para melhorar a segurança GI. Entretanto, experimentos clínicos com celecoxibe, valdecoxibe (fabricação suspensa) e rofecoxibe (fabricação suspensa) revelaram um aumento na incidência de infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico e trombose. O inibidores de COX-2 deprimem a formação de PGI₂, mas não inibem a formação catalisada de COX-1 de tromboxano plaquetário TxA₂. A PGI₂ inibe a agregação plaquetária e refreia o efeito do estímulo pró-trombótico e aterogênico por TxA₂.

EVENTOS ADVERSOS NA PRESSÃO ARTERIAL, RENAI E RENOVASCULARES. Os AINETs e os inibidores da COX-2 foram associados a eventos adversos renais e renovasculares. Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática, doença renal crônica, hipovolemia e outros estados de ativação dos

sistemas simpatoadrenal e renina-angiotensina, a formação de prostaglandinas torna-se crucial. Os AINEs estão associados à perda da inibição induzida por prostaglandinas na reabsorção de Cl^- e na ação do hormônio antidiurético, ocasionando retenção de sal e de água. Estudos epidemiológicos sugerem que as complicações hipertensivas ocorrem mais comumente em pacientes tratados com coxibes que nos tratados com AINEs.

NEFROPATIA POR ANALGÉSICOS. A nefropatia por analgésicos é um estado de insuficiência renal lentamente progressiva, redução da capacidade de concentração do túbulo renal e piúria estéril. Os fatores de risco são o uso crônico de altas doses de combinação de AINEs e infecções frequentes do trato urinário.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO. A expressão de COX-2 no miométrio e os níveis de prostaglandina E_2 e $\text{F}_{2\alpha}$ no miométrio aumentam notavelmente durante o trabalho de parto. O prolongamento da gestação pelos AINEs foi demonstrado em seres humanos. Alguns AINEs, em particular a indometacina, têm sido usados fora de suas indicações formais para interromper o trabalho de parto prematuro. Entretanto, esse uso associa-se ao fechamento do canal arterial e ao comprometimento da circulação fetal *in utero*, particularmente em fetos com mais de 32 semanas de gestação. Os inibidores seletivos da COX-2 já foram usados como agentes tocolíticos; tal uso associou-se a estenose do canal arterial e oligoidrânio. Por fim, o uso dos AINEs e de ácido acetilsalicílico no final da gestação pode aumentar o risco de hemorragia pós-parto. Portanto a gestação, em especial quando próxima ao termo, é uma contraindicação relativa ao uso de todos os AINEs. Além disso, seu emprego nessa situação deve ser feito tendo em mente os potenciais riscos para o feto, mesmo em casos de trabalho prematuro, e especialmente nos casos de hipertensão induzida pela gestação.

HIPERSENSIBILIDADE. Os sintomas de hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico e aos AINEs variam desde rinite vasomotora, urticária generalizada e asma brônquica até edema de laringe, broncoconstrição, rubor, hipotensão e choque. A intolerância ao ácido acetilsalicílico é uma contraindicação ao tratamento com qualquer outro AINE devido à sensibilidade cruzada. O tratamento da hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico é semelhante ao de outras reações graves de hipersensibilidade, com suporte da função dos órgãos vitais e administração de epinefrina.

RESISTÊNCIA AO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO. Todas as formas de insucesso terapêutico com o ácido acetilsalicílico foram coletivamente denominadas *resistência ao ácido acetilsalicílico*. Variantes genéticas da COX-1 que se cossegregam com a resistência foram descritas, mas sua relação com a evolução clínica não é clara.

SÍNDROME DE REYE. Devido à possível associação à síndrome de Reye, o ácido acetilsalicílico e outros salicilatos são contraindicados em crianças e em adultos jovens com menos de 20 anos de idade com febre associada à doença viral. A síndrome de Reye, uma doença grave e muitas vezes fatal, é caracterizada pelo início agudo de encefalopatia, disfunção hepática e infiltração de gordura no fígado e em outras vísceras. Embora não exista uma compreensão mecanicista, a associação epidemiológica entre o ácido acetilsalicílico e a síndrome de Reye é suficientemente forte a ponto de a rotulagem do ácido acetilsalicílico e do subsalicilato de bismuto ter de indicar o risco. Assim como o uso de ácido acetilsalicílico em crianças caiu drasticamente, o mesmo ocorreu com a incidência de síndrome de Reye. O paracetamol não tem sido implicado na síndrome de Reye e é o fármaco de escolha para antipirexia em crianças, adolescentes e adultos jovens.

USO CONCOMITANTE DE AINES E ÁCIDO ACETILSALICÍLICO EM BAIXAS DOSES. Muitos pacientes combinam os AINEs ou os inibidores da COX-2 com baixas doses “cardioprotetoras” de ácido acetilsalicílico. Estudos epidemiológicos sugerem que esse tratamento combinado aumenta significativamente a probabilidade de eventos adversos gastrointestinais em comparação com o uso isolado de qualquer classe de AINEs isoladamente.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) agem, pelo menos em parte, evitando a degradação das cininas que estimulam a produção de prostaglandinas (Figura 32-2). Assim, é lógico que os AINEs podem atenuar a eficácia dos inibidores da ECA ao bloquear a produção de prostaglandinas vasodilatadoras e natriuréticas. Devido à hiperpotassemia, a combinação de AINEs e inibidores da ECA também pode provocar notável bradicardia que resulta em síncope, especialmente em idosos e pacientes com hipertensão, diabetes melito ou doença cardíaca isquêmica. Os corticosteroides e os ISRSs podem aumentar a frequência ou a gravidade das complicações GI quando combinados com AINEs. Os AINEs podem aumentar o risco de sangramento em pacientes que usam varfarina, porque quase todos os AINEs suprimem a função plaquetária normal temporariamente durante o intervalo entre doses e porque alguns AINEs também aumentam os níveis de varfarina interferindo em seu metabolismo. Muitos AINEs são altamente ligados às proteínas plasmáticas e assim podem deslocar outros fármacos dos seus locais de ligação. Tais interações podem ocorrer em pacientes que recebem salicilatos ou outros AINEs juntamente com varfarina, hipoglicemiantes do grupo da sulfonilureia ou metotrexato; as doses de tais agentes podem necessitar de ajuste para prevenir a toxicidade. Os pacientes sob tratamento com lítio devem ser monitorados porque determinados AINEs (p. ex., piroxicam) podem reduzir a excreção renal desse fármaco e levar à toxicidade, enquanto outros podem reduzir os níveis de lítio (p. ex., sulindaco).

USO GERIÁTRICO E PEDIÁTRICO

USOS TERAPÊUTICOS EM CRIANÇAS. As indicações terapêuticas para uso de AINEs em crianças incluem febre, dor branda, dor pós-operatória e transtornos inflamatórios, como artrite juvenil e doença de Kawasaki. Apenas os fármacos que foram largamente testados em crianças devem ser usados (paracetamol, ibuprofeno e naproxeno).

FARMACOCINÉTICA EM CRIANÇAS. As recomendações de dosagem frequentemente baseiam-se na extrapolação de dados farmacocinéticos dos adultos ou crianças maiores que 2 anos e frequentemente há dados insuficientes para a seleção da dose em crianças menores. Por exemplo, a farmacocinética do AINE mais comumente usado em crianças, paracetamol, difere consideravelmente entre o período neonatal e de crianças mais velhas ou adultos. A biodisponibilidade sistêmica das formulações retais de paracetamol em recém-nascidos e bebês prematuros é maior que em pacientes mais velhos. A depuração do paracetamol é reduzida em recém-nascidos prematuros, provavelmente devido a seu sistema imaturo de conjugação de glicuronídeos (sulfatação é a principal via de biotransformação nessa idade). Portanto, os intervalos de dosagem do paracetamol precisam ser estendidos (8-12 h) ou as doses diárias reduzidas para evitar acúmulo e toxicidade hepática. A eliminação do ácido acetilsalicílico também é retardada em recém-nascidos e em lactentes jovens comparados aos adultos que apresentam risco de acúmulo. A doença também pode afetar a disposição do AINE em crianças. Por exemplo, as concentrações plasmáticas de ibuprofeno são reduzidas e a depuração aumentada (aproximadamente 80%) em crianças com fibrose cística. Isso provavelmente está relacionado com patologias GI e hepáticas associadas a esta doença. A cinética do ácido acetilsalicílico é acentuadamente alterada durante a fase febril da febre reumática ou vasculite de Kawasaki. A redução na albumina sérica associada a essas condições provoca uma elevação da concentração de salicilato livre, que pode saturar a excreção renal e resultar em acúmulo de salicilato até níveis tóxicos. Além da redução da dose, o monitoramento do fármaco livre pode ser justificado nessas situações.

FARMACOCINÉTICA NOS IDOSOS. A depuração de muitos AINEs é reduzida em idosos devido a alterações no metabolismo hepático. AINEs com uma meia-vida longa e metabolismo primariamente oxidativo (ou seja, piroxicam, tenoxicam, celecoxibe) apresentam concentrações plasmáticas elevadas em pacientes idosos. Por exemplo, as concentrações plasmáticas após a mesma dose de celecoxibe podem aumentar até 2 vezes mais em pacientes com mais de 65 anos de idade do que em pacientes com menos de 50 anos de idade, justificando o ajuste cuidadoso da dose. A capacidade da albumina plasmática de ligar fármacos é diminuída em pacientes idosos e pode resultar em concentrações mais elevadas de AINEs não ligados. A

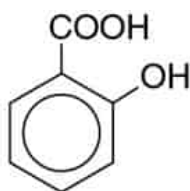
maior suscetibilidade dos pacientes idosos com complicações GI pode ser causada por uma redução na defesa da mucosa gástrica e por concentrações de AINEs totais e/ou livres elevadas. Geralmente, é aconselhável iniciar a maioria dos AINEs com uma dose baixa nos idosos e aumentar a dose apenas se a eficácia terapêutica for insuficiente.

PROPRIEDADES ESPECÍFICAS DE AINES ISOLADOS

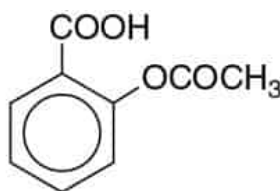
Propriedades gerais compartilhadas por AINEs foram consideradas na seção anterior, “Fármacos anti-inflamatórios não esteroides”. Na seção adiante, serão discutidas características importantes de algumas substâncias. Os AINEs são agrupados por sua semelhança química, como na Figura 34-1.

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO E OUTROS SALICILATOS

Os salicilatos incluem o ácido acetilsalicílico, o ácido salicílico, o metilsalicilato, diflunisal, salsalato, olsalazina e sulfassalazina. O ácido acetilsalicílico é o analgésico, antipirético e anti-inflamatório mais comumente usado. Pelo fato do ácido acetilsalicílico estar tão disponível, a possibilidade de mau uso e toxicidade grave é subestimada.



ÁCIDO SALICÍLICO



ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

O ácido salicílico é tão irritante que pode ser usado apenas externamente; vários derivados desse ácido foram, por isso, sintetizados para uso sistêmico. O ácido acetilsalicílico, por exemplo, é um éster de acetato do ácido salicílico. O Quadro 34-2 resume as propriedades farmacocinéticas clínicas de 2 salicilatos, ácido acetilsalicílico e diflunisal.

QUADRO 34-2

Comparação dos AINEs: Salicilatos, paracetamol e derivados do ácido acético

CLASSE/FÁRMACO	FARMACOCINÉTICA		DOSES ^d		COMENTÁRIOS	COMPARAÇÃO COM O ÁCIDO ACETILSALICÍLICO
Salicilatos						
Ácido acetilsalicílico	C _p de pico ^a	1 hora	Antiplaquetário	40-80 mg/dia	Inibição permanente da COX-1 plaquetária Principais efeitos colaterais: GI, aumento do tempo de sangramento, reação de hipersensibilidade	
	Ligação proteica	80-90%	Dor/febre	325-650 mg a cada 4-6 h		
	Metabólitos ^b	Ácido salicílico				
	Meia-vida ^c , terapêutica	2-3 h	Febre reumática	1 g a cada 4-6 h		
	Meia-vida, dose tóxica	15-30 h	Crianças	10 mg/kg a cada 4-6 h	Evitar em crianças com doença febril agud	
Diflunisal	C _p de pico	2-3 h	250-500 mg a cada 8-12 h		Não metabolizado em salicilato	Efeitos analgésicos e anti-inflamatórios 4-5 vezes mais potentes

	Ligação proteica	99%		Inibidor competitivo das COX	Efeito antipirético mais fraco
	Metabólitos	Glicuronato		Excretado no leite materno	Menos efeitos colaterais sobre as plaquetas e o trato GI
	Meia-vida	8-12 h			
Derivado do paraminofenol					
Paracetamol	C _p de pico	30-60 min	10-15 mg/kg a cada 4 h (máximo de 5 doses/24 h)	Inibidor inespecífico fraco em doses comuns	Efeitos analgésicos e antipiréticos equivalentes
	Ligação proteica	20-50%			
	Metabólitos ^b	Conjugação a glicuronatos (60%); conjugação ao ácido sulfúrico (35%)		A potência pode ser modulada por peróxidos	Menos efeitos anti-inflamatórios, sobre as plaquetas e trato GI que 1.000 mg/dia de ácido acetilsalicílico
	Meia-vida	2 h		A overdose acarreta a produção de metabólitos tóxicos e necrose hepática	
Derivados do ácido acético					
Indometacina	C _p de pico	1-2 h	25 mg 2-3 vezes/dia; 75-100 mg à noite	Efeitos colaterais (3-50% dos pacientes): cefaleia frontal, neutropenia, trombocitopenia; 20% interrompem o tratamento	10-40 vezes mais potente; a intolerância limita a dose
	Ligação proteica	90%			
	Metabólitos ^b	O-desmetilação (50%); inalterada (20%)			
	Meia-vida	2 h e meia			
Sulindaco (pró-fármaco sulfóxido)	C _p de pico	1-2 h/8 h para o metabólito sulfeto; intensa circulação entero-hepática	150-200 mg 2 vezes/dia	20% sofrem efeitos colaterais GI, 10% têm efeitos colaterais sobre o SNC	Eficácia comparável
	Metabólitos	Sulfonas e conjugados (30%); sulindaco e conjugados (25%)			
	Meia-vida	7 h; 18 h para os metabólitos			
Etodolaco	C _p de pico	1 hora	200-400 mg 3-4 vezes/dia	Alguma seletividade para COX-2 <i>in vitro</i>	100 mg de etodolaco têm eficácia semelhante a 650 mg de ácido acetilsalicílico, mas podem ser mais bem tolerados
	Ligação proteica	99%			
	Metabólitos ^b	Metabólitos hepáticos			
	Meia-vida	7 h			
Tolmetina	C _p de pico	20-60	Adultos: 400-600 mg 3 vezes/dia.	Alimentos retardam e diminuem pico de absorção	Eficácia semelhante; 25-40% desenvolvem efeitos colaterais: 5-

	Ligação proteica	99%	Para crianças > 2 anos: 20 mg/kg/dia em 3-4 doses fracionadas	Pode persistir mais tempo no líquido sinovial, resultando em eficácia biológica mais persistente que sua meia-vida no plasma	10% interrompem o uso
	Metabólitos ^b	Oxidado em ácido carboxílico/outros derivados, depois conjugado			
	Meia-vida	5 h			
Cetorolaco	C _p de pico	30-60	< 65 anos: 20 mg (por via oral), então 10 mg a cada 4-6 h (sem exceder 40 mg/24 h); > 65 anos: 10 mg a cada 4-6 h (sem exceder 40 mg/24 h)	Comumente administrado por via parenteral (60 mg IM seguidos por 30 mg a cada 6 h ou 30 mg IV a cada 6 h) Também disponível como preparação ocular a 0,25%, 1 gota a cada 6 h	Analgésico potente, anti-inflamatório fraco
	Ligação proteica	99%			
	Metabólitos ^b	Conjugação a glicuronatos (90%)			
	Meia-vida	4-6 h			
Diclofenaco	C _p de pico	2-3 h	50 mg 3 vezes/dia ou 75 mg 2 vezes/dia	Como gel tópico, solução oftálmica e comprimidos orais combinados com misoprostol Efeito de primeira passagem; biodisponibilidade oral, 50%	Mais potente; 20% desenvolvem efeitos colaterais, 2% interrompem o uso, 15% desenvolvem elevação das enzimas hepáticas
	Ligação proteica	99%			
	Metabólitos ^b	Glicuronato e sulfeto (renal 65%, bile 35%)			
	Meia-vida	1-2 h			

Para explicação da nomenclatura e abreviaturas, ver legenda do Quadro 34-3.

MECANISMO DE AÇÃO

Os salicilatos geralmente atuam em função do teor de ácido salicílico. Os efeitos do ácido acetilsalicílico são grandemente causados por sua capacidade de acetilar proteínas, como descrito em “Inibição irreversível da ciclooxigenase pelo ácido acetilsalicílico”, anteriormente.

ADME

ABSORÇÃO. Os salicilatos ingeridos por via oral são rapidamente absorvidos, um pouco a partir do estômago e em sua maior parte a partir da parte alta do intestino delgado. Concentrações apreciáveis são encontradas no plasma em menos de 30 minutos; após uma única dose, o valor de pico é alcançado em cerca de 1 hora, declinando então gradualmente. A taxa de absorção é determinada por taxas de desintegração e dissolução dos comprimidos administrados, o pH da superfície da mucosa e o tempo de esvaziamento gástrico. A presença de alimentos retarda a absorção dos salicilatos. A absorção retal de salicilato costuma ser mais lenta que a oral, sendo incompleta e inconsistente.

O ácido salicílico é absorvido rapidamente pela pele íntegra, especialmente quando aplicado em linimentos ou pomadas oleosos e já ocorreu intoxicação sistêmica com a aplicação em grandes áreas da pele. O salicilato de metila é do mesmo modo prontamente absorvido quando aplicado por via cutânea; entretanto, sua absorção gastrointestinal pode demorar muitas horas, tornando a lavagem gástrica eficaz para sua remoção, mesmo em intoxicações que se apresentam muito tardiamente para tratamento com relação ao momento da ingestão oral.

DISTRIBUIÇÃO. Após absorção, os salicilatos distribuem-se pela maioria dos tecidos corporais e líquidos transcelulares, principalmente por processos passivos dependentes do pH. Os salicilatos são ativamente expulsos do líquido cefalorraquidiano (LCR) por meio do plexo coróide. Esses fármacos cruzam prontamente a barreira placentária. O ácido acetilsalicílico ingerido é absorvido principalmente como tal, mas uma parte entra na circulação sistêmica como ácido salicílico, após ter sofrido hidrólise por esterases na mucosa gastrointestinal e no fígado. Entre 80 e 90% do salicilato no plasma ligam-se às proteínas, especialmente à albumina; a proporção do total que se liga cai à medida que as concentrações plasmáticas aumentam. A hipoalbuminemia, como a que pode ocorrer na artrite reumatoide, associa-se a um nível proporcionalmente mais alto de salicilato livre no plasma. O salicilato compete com uma variedade de compostos pelos locais de ligação nas proteínas plasmáticas, incluindo a tiroxina, a tri-iodotironina, a penicilina, a fenitoína, a sulfampirazona, a bilirrubina, o ácido úrico e outros AINEs como o naproxeno. O ácido acetilsalicílico liga-se em menor extensão, mas acetila a albumina plasmática humana *in vivo* reagindo com o grupo ϵ -amino da lisina e pode alterar a ligação de outros fármacos à albumina. O ácido acetilsalicílico também acetila hormônios, DNA, hemoglobina e outras proteínas.

METABOLISMO E ELIMINAÇÃO. Os três principais produtos metabólicos são o ácido salicílico (conjugado com glicina), o glicuronídeo éter ou fenólico e o glicuronídeo éster ou acila. Os salicilatos e seus metabólitos são excretados na urina. A excreção de salicilatos livres é variável e depende da dose e do pH urinário. Por exemplo, a depuração de salicilato é cerca de 4 vezes maior no pH 8 do que no pH 6 e está bem acima da taxa de filtração glomerular no pH 8. Altas taxas de fluxo urinário diminuem a reabsorção tubular, ao passo que o oposto é verdadeiro na oligúria. A meia-vida plasmática do ácido acetilsalicílico é de cerca de 20 minutos e do salicilato em doses antiplaquetárias é de 2 a 3 horas, elevando-se para 12 horas nas doses anti-inflamatórias habituais. A meia-vida do salicilato pode chegar a 15 ou 30 horas em doses terapêuticas altas ou quando há intoxicação. Essa eliminação dependente da dose decorre da capacidade limitada do fígado de formar ácido salicílico e glicuronídeo fenólico, resultando em uma maior proporção de fármaco inalterado excretado na urina com doses mais altas. A depuração do salicilato é reduzida e a exposição ao salicilato é significativamente aumentada nos idosos. A concentração plasmática de salicilato é aumentada por condições que reduzem a taxa de filtração glomerular ou reduzem a secreção do túbulo proximal, como a doença renal ou a presença de inibidores que competem pelo sistema de transporte (p. ex., probenecida).

USOS TERAPÊUTICOS

USOS SISTÊMICOS. A dose *analgésica-antipirética* de ácido acetilsalicílico para adultos é de 324 a 1.000 mg VO a cada 4 a 6 horas. As doses anti-inflamatórias de ácido acetilsalicílico recomendadas para *artrite, espondiloartropatias* e *lúpus eritematoso sistêmico* (LES) variam de 3 a 4 g/dia em doses fracionadas. A dose diária máxima recomendada de ácido acetilsalicílico para adultos e crianças maiores de 12 anos é de 4 g. A administração retal de supositórios de ácido acetilsalicílico pode ser preferível em lactentes ou quando a via oral não está disponível. Os salicilatos suprimem os sinais clínicos e melhoram a inflamação dos tecidos na febre reumática aguda. Outros salicilatos disponíveis para uso sistêmico incluem salsalato (ácido salicílico), salicilato de magnésio e uma combinação de salicilato de colina e salicilato de magnésio (trissalicilato de colina e magnésio).

O diflunisal é um derivado difluorofenil do ácido salicílico que não é convertido em ácido salicílico *in vivo*. O diflunisal é um inibidor competitivo da COX, um anti-inflamatório potente, mas é amplamente desprovido de efeitos antipiréticos, talvez devido à pouca penetração no SNC. O fármaco tem sido utilizado principalmente como analgésico no tratamento de *osteoartrite* e entorses ou estiramentos musculoesqueléticos; nessas circunstâncias, é cerca de 3 a 4 vezes mais potente que o ácido acetilsalicílico. A dose inicial habitual é de 1.000 mg, seguida de 500 mg a cada 8 a 12 horas. O diflunisal produz menos efeitos colaterais auditivos (ver “Efeitos ototóxicos”) e parece causar menos efeitos antiplaquetários e GI e com menor intensidade do que o ácido acetilsalicílico.

USOS LOCAIS. A mesalazina (ácido 5-aminossalicílico) é um salicilato usado por seus efeitos locais no tratamento da *doença inflamatória intestinal* (Figura 47-4). Formulações orais que liberam o fármaco no intestino inferior são eficazes no tratamento da doença inflamatória intestinal (em particular na colite ulcerativa). Essas preparações dependem de revestimentos sensíveis ao pH e outros mecanismos de liberação retardados, como a ligação a outra porção para criar um composto precursor precariamente absorvido que deve ser clivado por bactérias no colo formando o fármaco ativo. Alguns fármacos de venda sem prescrição para alívio de indigestão e diarreia contêm subsalicilato de bismuto e têm potencial para causar intoxicação por salicilato, especialmente em crianças.

A ação ceratolítica do ácido salicílico livre é utilizada para o tratamento local das verrugas, calos, infecções fúngicas e alguns tipos de dermatite eczematosa. Após o tratamento com ácido salicílico, as células de tecidos incham, amolecem e descamam. O salicilato de metila (óleo de gaultéria) é um ingrediente comum de pomadas e unguentos para aquecimento profundo utilizados no tratamento da dor musculoesquelética. A aplicação cutânea de salicilato de metila pode resultar em concentrações sistêmicas de salicilato farmacologicamente ativas, e até mesmo tóxicas, e relata-se que aumenta o tempo de protrombina em pacientes que recebem varfarina.

EFEITOS ADVERSOS

RESPIRAÇÃO. Os salicilatos aumentam o consumo de O_2 e a produção de CO_2 (principalmente no músculo esquelético) com doses anti-inflamatórias, um resultado do desacoplamento da fosforilação oxidativa. O aumento da produção de CO_2 estimula a respiração. Os salicilatos também estimulam o centro respiratório diretamente na medula. A frequência e a profundidade respiratórias aumentam, a PCO_2 cai e ocorre alcalose respiratória primária.

EQUILÍBRIO ÁCIDO-BASE E ELETROLÍTICO E EFEITOS RENAIS. As doses terapêuticas de salicilato produzem mudanças definitivas no padrão de equilíbrio acidobásico e de eletrólitos. Uma compensação para o evento inicial, a alcalose respiratória, é atingida pelo aumento da excreção renal de bicarbonato, que é acompanhado por um aumento da excreção de Na^+ e K^+ ; o bicarbonato plasmático é assim reduzido, e o pH do sangue retorna aos níveis normais. Essa é a fase da acidose renal compensatória. Essa fase é mais frequentemente observada em adultos que estão recebendo terapia intensiva com salicilato e raramente prossegue, a menos que ocorra toxicidade (ver “Intoxicação por Salicilato”). Os salicilatos podem causar retenção de sal e água, bem como a redução aguda da função renal em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, doença renal ou hipovolemia. Embora o uso a longo prazo de salicilatos por si só raramente seja associado à nefrotoxicidade, a ingestão excessiva e prolongada de misturas de analgésicos contendo salicilatos em associação com outros AINEs pode produzir necrose papilar e nefrite intersticial (ver “Nefropatia Analgésica”).

EFEITOS CARDIOVASCULARES. Baixas doses de ácido acetilsalicílico (≤ 100 mg/dia) são amplamente utilizadas devido a seus efeitos cardioprotetores. Em doses terapêuticas altas ($\geq 0,3$ g por dia), como poderia ser administrado para febre reumática aguda, a retenção de sal e água pode levar a um aumento ($\leq 20\%$) do volume plasmático circulante e à redução do hematócrito (por meio de um efeito de diluição). Há uma tendência de dilatação dos vasos periféricos decorrente de um efeito direto sobre o músculo liso vascular. O débito e trabalho cardíacos são maiores. Aqueles com cardiopatia ou comprometimento da função cardíaca podem não ter uma reserva cardíaca suficiente para atender a crescente demanda, e insuficiência cardíaca congestiva e edema pulmonar podem ocorrer. Altas doses de salicilatos podem produzir edema pulmonar não cardiogênico, principalmente em pacientes idosos que ingeriram salicilatos regularmente durante um período prolongado.

EFEITOS GI. A ingestão de salicilatos pode resultar em sofrimento epigástrico, náuseas e vômitos. Os salicilatos também podem causar úlcera gástrica, exacerbação dos sintomas de úlcera péptica (azia, dispepsia), hemorragia GI e gastrite erosiva. Esses efeitos ocorrem principalmente com salicilatos

acetilados (ou seja, ácido acetilsalicílico). Pelo fato dos salicilatos não acetilados não possuírem capacidade de acetilar COX e, portanto, inibir irreversivelmente a sua atividade, eles são inibidores mais fracos do que o ácido acetilsalicílico.

EFEITOS HEPÁTICOS. Os salicilatos podem causar lesão hepática, geralmente em pacientes tratados com altas doses de salicilatos, que resultam em concentrações plasmáticas de mais de 150 µg/mL. A lesão não é um efeito agudo; na verdade, o início ocorre caracteristicamente após vários meses de tratamento. A maioria dos casos ocorre em pacientes com transtornos dos tecidos conectivos. Em geral não há sintomas, apenas ocorre um aumento dos níveis séricos de transaminases hepáticas, mas alguns pacientes observam desconforto e sensibilidade no quadrante superior direito. Icterícia evidente é incomum. A lesão geralmente é reversível após descontinuação dos salicilatos. No entanto, o uso de salicilatos é contraindicado em pacientes com doença hepática crônica. Evidências consideráveis implicam o uso de salicilatos como um fator importante na lesão hepática grave e encefalopatia observada na síndrome de Reye. Grandes doses de salicilatos podem causar hiperglicemia e glicosúria e depletar o glicogênio do fígado e do músculo.

EFEITOS URICOSÚRICOS. Os efeitos dos salicilatos na excreção de ácido úrico são acentuadamente dependentes da dose. Doses baixas (1 ou 2 g/dia) podem diminuir a excreção de urato e elevar as concentrações de urato no plasma; doses intermediárias (2 ou 3 g/dia) geralmente não alteram a excreção de urato. Altas doses (superiores a 5 g/dia) induzem uricosúria e reduzem os níveis plasmáticos de urato; no entanto, essas doses altas são mal toleradas. Mesmo doses pequenas de salicilato podem bloquear os efeitos da probenecida e outros agentes uricosúricos que diminuem a reabsorção tubular de ácido úrico.

EFEITOS HEMATOLÓGICOS. A inibição irreversível da função plaquetária é o mecanismo subjacente ao efeito cardioprotetor do ácido acetilsalicílico. Se possível, o tratamento com ácido acetilsalicílico deve ser interrompido pelo menos uma semana antes da cirurgia; no entanto, o uso pré-operatório de ácido acetilsalicílico frequentemente é recomendado antes de colocação de *stent* na artéria carótida, endarterectomia carotídea, revascularização arterial infrainguinal e procedimentos de ICP (intervenção coronária percutânea). Os pacientes com lesão hepática grave, hipoprotrombinemia, deficiência de vitamina K ou hemofilia devem evitar ácido acetilsalicílico porque a inibição da hemostasia de plaquetas pode resultar em hemorragia. O ácido acetilsalicílico é amplamente utilizado para a profilaxia da doença tromboembólica.

EFEITOS OTOTÓXICOS. Deficiência auditiva, alterações de sons percebidos e zumbido comumente ocorrem durante a terapia com altas doses de salicilato. Os sintomas ototóxicos algumas vezes são observados em baixas doses. Os sintomas geralmente desaparecem dentro de dois ou três dias depois da suspensão do fármaco. Como a maioria dos inibidores competitivos da COX não estão associados a perda de audição ou zumbido, um efeito direto do ácido salicílico é provável, e não a supressão da síntese de PG.

SALICILATOS E GRAVIDEZ. Os bebês nascidos de mulheres que ingerem salicilatos por longos períodos podem ter o peso ao nascimento significativamente reduzido. Quando administrado durante o terceiro trimestre, há também um aumento na mortalidade perinatal, anemia e partos complicados; assim, seu uso durante esse período deve ser evitado. A administração de AINEs durante o terceiro trimestre de gestação também pode causar fechamento prematuro do canal arterial.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS. A concentração plasmática de salicilatos geralmente é pouco afetada por outros fármacos, mas a administração concomitante de ácido acetilsalicílico reduz as concentrações de indometacina, naproxeno, cetoprofeno e fenoprofeno, pelo menos em parte, pelo deslocamento das proteínas plasmáticas. As interações adversas importantes do ácido acetilsalicílico com a varfarina, sulfonilureias e metotrexato são mencionadas anteriormente (em “Interações medicamentosas”). Outras interações do ácido acetilsalicílico incluem o antagonismo de natriurese induzida por espironolactona e o bloqueio do transporte ativo da penicilina do líquido cefalorraquidiano para o sangue. Antiácidos de hidróxido

de alumínio e magnésio podem alcalinizar a urina o suficiente para aumentar a depuração do ácido salicílico significativamente e reduzir as concentrações em estado estacionário. Por outro lado, a descontinuação da terapia com antiácido pode aumentar as concentrações plasmáticas para níveis tóxicos.

INTOXICAÇÃO POR SALICILATO

Ocorre envenenamento ou intoxicação grave por salicilato em crianças, às vezes até fatal. Os efeitos no SNC, hiperpneia intensa e hiperpirexia são sintomas proeminentes. Já houve mortes após o uso de 10 a 30 g de salicilato de sódio ou ácido acetilsalicílico em adultos, mas quantidades muito maiores (de até 130 g de ácido acetilsalicílico em um caso) já foram ingeridas sem que houvesse evolução fatal. A dose letal de salicilato de metila (também conhecido como óleo de pírola, de gaultéria, de bétula-doce ou de vidoeiro) é consideravelmente menor do que a de salicilato de sódio. Apenas 4 mL (4,7 g) de salicilato de metila podem causar toxicidade sistêmica grave em crianças. A intoxicação crônica leve por salicilato é chamada *salicismo*. Quando plenamente desenvolvida, a síndrome inclui cefaleia, tonturas, tinido, dificuldade auditiva, obscurecimento da visão, confusão mental, lassidão, sonolência, sudorese, sede, hiperventilação, náuseas, vômitos e, ocasionalmente, diarreia.

EFEITOS NEUROLÓGICOS. Em altas doses, os salicilatos exercem efeitos tóxicos sobre o SNC que consistem em estimulação (incluindo convulsões) seguida de depressão. Podem ocorrer confusão mental, tonturas, tinido, surdez para as altas frequências, delírio, psicose, estupor e coma. Os salicilatos induzem náuseas e vômitos, que resultam da estimulação de locais acessíveis desde o LCS, situados provavelmente na zona quimiorreceptora do gatilho no bulbo.

RESPIRAÇÃO. Os efeitos respiratórios dos salicilatos contribuem para os sérios distúrbios do equilíbrio acidobásico que caracterizam o envenenamento por essa classe de compostos. Os salicilatos estimulam a respiração indiretamente por meio do desacoplamento da fosforilação oxidativa e diretamente por meio da estimulação do centro respiratório na medula (descrito anteriormente). O desacoplamento da fosforilação oxidativa também leva à produção excessiva de calor, e a toxicidade por salicilato associa-se a hipertermia, particularmente em crianças. A exposição prolongada a altas doses de salicilatos acarreta depressão bulbar, com depressão respiratória central e colapso circulatório secundário à depressão vasomotora. Como a produção de CO_2 continua elevada, segue-se acidose respiratória. A insuficiência respiratória é a causa habitual de morte nos casos fatais de envenenamento por salicilato.

EQUILÍBRIO ACIDOBÁSICO E ELETRÓLITOS. Altas doses terapêuticas de salicilato associam-se à alcalose respiratória primária e à acidose renal compensatória. A fase de alcalose respiratória primária raramente é reconhecida em crianças com toxicidade por salicilatos. Em geral elas apresentam estado de acidose respiratória e renal mista, caracterizada por decréscimo do pH sanguíneo, redução da concentração plasmática de bicarbonato e PCO_2 normal ou quase normal. A depressão direta da respiração induzida pelo salicilato impede a hiperventilação respiratória necessária à neutralização da maior produção periférica de CO_2 . Consequentemente, a PCO_2 plasmática aumenta e o pH do sangue diminui. Como a concentração de bicarbonato no plasma já é baixa em decorrência do aumento da excreção renal de bicarbonato, o estado acidobásico nesse estágio é essencialmente uma acidose respiratória descompensada. No entanto, há superposição de uma verdadeira acidose metabólica causada pelo acúmulo de ácidos em consequência de três processos. *Primeiro*, as concentrações tóxicas de salicilato deslocam cerca de 2 a 3 mEq de bicarbonato por cada litro de plasma. *Segundo*, a depressão vasomotora causada por doses tóxicas de salicilato compromete a função renal, com acúmulo resultante de ácidos sulfúrico e fosfórico; pode ocorrer insuficiência renal. *Terceiro*, os salicilatos em doses tóxicas podem reduzir o metabolismo aeróbio, em consequência da inibição de várias enzimas. Esse desarranjo do metabolismo dos carboidratos leva ao acúmulo de ácidos orgânicos, especialmente dos ácidos pirúvico, láctico e acetoacético.

A baixa PCO_2 plasmática diminui a reabsorção tubular renal de bicarbonato e aumenta a excreção renal de Na^+ , K^+ e água. A desidratação, que pode ser profunda, particularmente em crianças, sobrevém

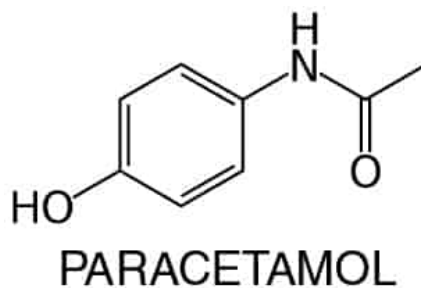
rapidamente. Como pelos pulmões e no suor se perde mais água que eletrólitos, a desidratação associa-se à hipernatremia.

TRATAMENTO DE OVERDOSE POR SALICILATO. O envenenamento por salicilato constitui-se em uma emergência médica aguda, que pode resultar em morte apesar de grandes esforços. A monitoração dos níveis de salicilato é útil para orientar o tratamento, mas deve ser feita em conjunto com a avaliação das condições clínicas globais do paciente, do equilíbrio acidobásico e da formulação, da dose e do momento em que foi ingerido o salicilato. Não há antídoto específico para o envenenamento por salicilato. A conduta começa com uma rápida avaliação seguida da abordagem ABCD das emergências médicas, em que “A” refere-se às vias respiratórias (*airways*), “B” à respiração (*breathing*), “C” à circulação e “D” à descontaminação.

DERIVADOS DO PARAMINOFENOL

PARACETAMOL

O paracetamol (acetaminofeno) é o metabólito ativo da fenacetina.



O paracetamol está disponível para venda sem prescrição e é utilizado como analgésico doméstico comum. O fármaco também está disponível em combinações com doses fixas que contêm analgésicos narcóticos e não narcóticos (como ácido acetilsalicílico e outros salicilatos), barbitúricos, cafeína, remédios para cefaleia vascular, auxílio para o sono, remédios para dor de dente, anti-histamínicos, antitussígenos, descongestionantes, expectorantes, preparações para resfriados e gripes e tratamentos para dor de garganta. O paracetamol é bem tolerado e tem baixa incidência de efeitos colaterais GI. Entretanto, a *overdose* aguda pode causar lesão hepática grave (Figura 4-4) e o número de envenenamentos acidentais ou deliberados com paracetamol continua a crescer.

MECANISMO DE AÇÃO

O paracetamol tem efeitos analgésicos e antipiréticos similares aos do ácido acetilsalicílico, mas apenas efeitos anti-inflamatórios fracos e supõe-se que tenha pequena capacidade de inibir as isoformas de COX na presença de altas concentrações de peróxidos, como observado nos locais de inflamação. A inibição das COX pode ocorrer de maneira desproporcionalmente mais alta no cérebro, explicando assim sua eficácia antipirética.

ADME

O paracetamol oral tem excelente biodisponibilidade. As concentrações plasmáticas de pico ocorrem em 30 a 60 minutos e a meia-vida no plasma é de cerca de 2 horas. A ligação do fármaco com as proteínas do plasma é variável mas é menor que aquelas que ocorrem com os outros AINEs. Nas concentrações observadas durante a intoxicação aguda apenas 20 a 50% se ligam. Cerca de 90 a 100% do fármaco podem ser recuperados na urina no primeiro dia de uso terapêutico, primariamente após conjugação hepática com o ácido glicurônico (Quadro 34-2). As crianças têm menor capacidade de glicuronidação de fármacos.

quando comparadas com adultos. Uma pequena proporção do paracetamol sofre *N*-hidroxilação mediada por CYP, de modo a formar NAPQI, um intermediário altamente reativo.

USOS TERAPÊUTICOS

O paracetamol é adequado para uso como analgésico ou antipirético; é particularmente útil em pacientes nos quais o ácido acetilsalicílico está contraindicado (*p. ex.*, aqueles com úlcera péptica, hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico ou crianças com doença febril). A dose oral convencional de paracetamol é de 325 a 650 mg a cada 4 a 6 horas, sendo que as doses totais não devem exceder 4.000 mg (2.000 mg/dia em alcoólicos crônicos). As doses únicas empregadas em crianças de 2 a 11 anos de idade variam de 160 a 480 mg, dependendo da idade e do peso, e não devem ser administradas mais de cinco doses em 24 horas. A dose de 10 mg/kg também pode ser usada. Uma preparação injetável encontra-se atualmente disponível (ver revisão recente no site do Goodman & Gilan em AccessMedicine.com).

EFEITOS ADVERSOS E TOXICIDADE

O paracetamol é geralmente bem tolerado. Ocorrem ocasionalmente exantema e outras reações alérgicas, mas algumas vezes são mais graves e podem ser acompanhadas por febre medicamentosa e lesões da mucosa. Os pacientes que apresentam reações de hipersensibilidade aos salicilatos exibem apenas raramente sensibilidade ao paracetamol. O efeito adverso agudo mais grave da *overdose* de paracetamol é uma necrose hepática potencialmente fatal. A lesão hepática com paracetamol envolve sua conversão ao metabólito tóxico NAPQI. As vias de conjugação com glicuronídeo e sulfato saturam-se, e quantidades crescentes sofrem *N*-hidroxilação mediada por CYP formando NAPQI, que é eliminada rapidamente por conjugação com os GSH e então adicionalmente metabolizada em ácido mercaptúrico e excretada na urina. No contexto de uma *overdose* de paracetamol, há depleção dos níveis hepatocelulares dos GSH. O metabólito altamente reativo NAPQI liga-se de forma covalente a macromoléculas celulares, acarretando disfunção dos sistemas enzimáticos e desarranjo estrutural e metabólico. Além disso, a depleção dos GSH intracelulares torna o hepatócito altamente suscetível ao estresse oxidativo e à apoptose (Figura 4-4). Também podem ocorrer necrose tubular renal e coma hipoglicêmico.

CONDUTA NA OVERDOSE DE PARACETAMOL. Ocorre lesão hepática grave em 90% dos pacientes com concentrações plasmáticas de paracetamol superiores a 300 µg/mL em 4 horas ou 45 µg/mL 15 horas após a ingestão do fármaco. O carvão ativado, quando administrado até 4 horas após a ingestão, diminui a absorção de paracetamol em 50 a 90% e é o método preferido para descontaminação gástrica. A lavagem gástrica em geral não é recomendada.

A *N*-acetil-cisteína (NAC) é indicada para os que correm risco de lesão hepática. A NAC funciona detoxificando a NAPQI. A NAC repõe as reservas de GSH e pode conjugar-se diretamente à NAPQI, agindo como um substituto dos GSH. Além do tratamento com NAC, estão indicados cuidados de suporte agressivos, o que inclui o controle da insuficiência hepática e renal, se ocorrerem, e a entubação, se o paciente evoluir para o torpor. A insuficiência hepática pode resultar em hipoglicemia e a glicose plasmática deve ser monitorada rigorosamente. A insuficiência hepática fulminante é uma indicação para o transplante de fígado, e o contato com um centro de transplante de fígado deve ser estabelecido precocemente no curso do tratamento de pacientes que desenvolvem lesão hepática grave apesar do tratamento com NAC.

DERIVADOS DO ÁCIDO ACÉTICO

INDOMETACINA

A indometacina é indicada para o tratamento da artrite reumatoide moderada a grave, osteoartrite e artrite gotosa aguda, espondilite anquilosante e dor aguda de ombro. A indometacina é um inibidor não seletivo mais potente de COX do que o ácido acetilsalicílico; ela também inibe a motilidade dos leucócitos polimorfonucleares, deprime a biossíntese de mucopolissacarídeos e pode ter um efeito vasoconstritor direto

independente de COX. A indometacina tem propriedades anti-inflamatórias e analgésicas-antipiréticas proeminentes semelhantes às dos salicilatos. Os dados de absorção, distribuição e eliminação da indometacina estão resumidos no Quadro 34-2.

USOS TERAPÊUTICOS. Estima-se que a indometacina seja aproximadamente 20 vezes mais potente que o ácido acetilsalicílico. A alta taxa de intolerância limita o uso a longo prazo da indometacina como analgésico. A indometacina é aprovada para o fechamento do canal arterial persistente em lactentes prematuros com peso entre 500 e 1.750 g, que têm um canal arterial patente e significativo em termos hemodinâmicos e nos quais outras manobras de suporte já foram tentadas. O fechamento bem-sucedido pode ser esperado em mais de 70% dos recém-nascidos tratados. A principal limitação no tratamento dos neonatos é a toxicidade renal, devendo-se interromper sua administração se o débito urinário cair para menos de 0,6 mL/kg/h.

EFEITOS ADVERSOS E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS. Uma porcentagem muito alta (35-50%) dos pacientes que recebem indometacina experimenta sintomas adversos. Os efeitos GI adversos são comuns e podem ser fatais; os pacientes idosos correm um risco significativamente maior. Pode ocorrer diarreia e algumas vezes ela está associada a lesões ulcerativas do intestino. Já foram descritos casos de pancreatite aguda, bem como casos raros, mas potencialmente fatais, de hepatite. O efeito mais frequente sobre o SNC é uma grave cefaleia frontal intensa. Podem ocorrer tonturas, vertigem, delírios e confusão mental. Já se descreveram convulsões, bem como depressão grave, psicose, alucinações e suicídio. Recomenda-se cautela quando se administra indometacina a pacientes mais idosos ou com epilepsia subjacente, distúrbios psiquiátricos ou doença de Parkinson, porque eles correm maior risco de desenvolver efeitos adversos graves sobre o SNC. As reações hematopoiéticas incluem neutropenia, trombocitopenia e raramente anemia aplásica.

SULINDACO

O sulindaco é um congênera da indometacina. O sulindaco, que tem menos da metade da potência da indometacina, é um pró-fármaco cuja atividade anti-inflamatória reside em seu metabólito sulfeto ativo (que é mais de 500 vezes mais potente que o sulindaco como inibidor da COX, mas menos da metade da potência da indometacina). Os dados de absorção, distribuição e eliminação estão resumidos no Quadro 34-2. *As mesmas precauções que se aplicam aos outros AINEs a respeito dos pacientes sob risco de toxicidade gastrointestinal, risco cardiovascular e comprometimento renal também se aplicam ao sulindaco.*

USOS TERAPÊUTICOS. O sulindaco é usado principalmente para o tratamento da artrite reumatoide, da osteoartrite, da espondilite anquilosante, tendinite, bursite, dor aguda no ombro e dor decorrente de gota aguda. Seus efeitos analgésicos e anti-inflamatórios são comparáveis aos obtidos com o ácido acetilsalicílico. A dose mais comum para adultos é 150 a 200 mg 2 vezes/dia.

EFEITOS ADVERSOS. Embora a incidência de toxicidade seja mais baixa que a da indometacina, reações adversas ao sulindaco são comuns. Os efeitos colaterais gastrointestinais típicos dos AINEs são observados em quase 20% dos pacientes. Os efeitos sobre o SNC já descritos anteriormente para a indometacina são observados em até 10% dos pacientes. Exantema e prurido ocorrem em 5% dos pacientes. São menos comuns as elevações transitórias das transaminases hepáticas no plasma.

ETODOLACO

O etodolaco é um derivado do ácido acético com alguma seletividade para a COX-2 (Quadro 34-2). Em doses anti-inflamatórias, a frequência de irritação gástrica pode ser menor do que a dos outros AINEs. Uma única dose oral (200-400 mg) de etodolaco fornece analgesia pós-operatória que tipicamente dura 6 a 8 horas. O etodolaco também é eficaz no tratamento de osteoartrite, artrite reumatoide e dor branda a moderada e o fármaco parece ser uricosúrico. As preparações com liberação contínua estão disponíveis. O etodolaco é relativamente bem tolerado. Cerca de 5% dos pacientes que tomam o fármaco por até 1 ano

interrompem o tratamento por causa de seus efeitos colaterais, que incluem intolerância gastrointestinal, exantemas e efeitos sobre o SNC.

TOLMETINA

A tolmetina está aprovada nos EUA para o tratamento da osteoartrite, da artrite reumatoide e da artrite reumatoide juvenil; também já foi usada no tratamento da espondilite anquilosante. A absorção, distribuição e eliminação, e a comparação com o ácido acetilsalicílico encontram-se no Quadro 34-2. As doses recomendadas de tolmetina (200-600 mg 3 vezes/dia) são administradas tipicamente às refeições, com leite ou antiácidos para reduzir o desconforto abdominal. Entretanto, as concentrações plasmáticas máximas e a biodisponibilidade são reduzidas quando o fármaco é ingerido com alimentos. Os efeitos colaterais ocorrem em 25 a 40% dos pacientes que tomam tolmetina. Os efeitos gastrointestinais colaterais são os mais comuns (15%) e já se observou ulceração gástrica. Ocorrem efeitos colaterais sobre o SNC similares aos observados com a indometacina e com o ácido acetilsalicílico, mas são menos comuns e menos graves.

CETOROLACO

O cetorolaco é um analgésico potente, mas um anti-inflamatório apenas moderadamente eficaz. O uso de cetorolaco é limitado a até cinco dias para dor aguda, requerendo analgesia no nível de um opioide e pode ser administrado por via intramuscular, intravenosa ou oral. As doses típicas são de 30 a 60 mg (intramusculares), 15 a 30 mg (intravenosas) e 10 a 20 mg (orais). O cetorolaco tem início de ação rápido e uma duração de ação curta (Quadro 34-2). É amplamente usado em pacientes pós-operatórios, mas não deve ser empregado para analgesia obstétrica de rotina. O cetorolaco tópico (oftálmico) é aprovado para o tratamento da conjuntivite alérgica sazonal e da inflamação ocular pós-operatória. Os efeitos colaterais incluem sonolência, tonturas, cefaleia, dor gastrointestinal, dispepsia, náuseas e dor no local da injeção. A advertência da tarja preta do cetorolaco destaca a possibilidade de reações adversas graves GI, renais e de sangramento. Os pacientes que receberam doses superiores às recomendadas ou terapia concomitante com AINE e aqueles com idade muito avançada estão particularmente em risco.

NABUMETONA

A nabumetona é o pró-fármaco do ácido 6-metoxi-2-naftil-lacético. A nabumetona é um agente anti-inflamatório com eficácia substancial no tratamento da artrite reumatoide e osteoartrite. Suas propriedades farmacocinéticas comparativas estão resumidas no Quadro 34-2. A nabumetona está associada à dor abdominal inferior do tipo cólica e diarreia, mas a incidência de ulceração GI parece ser menor do que com outros AINEs. Outros efeitos incluem exantema, cefaleia, tontura, azia, zumbido e prurido.

DICLOFENACO

O diclofenaco, um derivado do ácido fenilacético, está entre os AINEs mais comumente usados na UE. O diclofenaco tem atividade analgésica, antipirética e anti-inflamatória. Sua potência é substancialmente maior do que a da indometacina, do naproxeno e de vários outros AINEs. A seletividade do diclofenaco para COX-2 é semelhante à do celecoxibe. Além disso, o diclofenaco tem rápida absorção, ampla ligação às proteínas e meia-vida de 1 a 2 horas (Quadro 34-2). A meia-vida curta torna necessário dosar o diclofenaco de maneira consideravelmente maior do que seria necessário para inibir COX-2 completamente com concentrações plasmáticas de pico para manter a inibição durante todo o intervalo da dose. Há um substancial efeito de primeira passagem, de modo que a disponibilidade sistêmica do diclofenaco é de apenas cerca de 50%. O fármaco acumula-se no líquido sinovial após administração oral, o que pode explicar por que o efeito terapêutico é consideravelmente mais longo que a meia-vida plasmática.

USOS TERAPÊUTICOS. O diclofenaco está aprovado nos EUA para tratamento sintomático a longo prazo da artrite reumatoide, da osteoartrite e da espondilite anquilosante, dor, dismenorreia primária e enxaqueca aguda. Várias formulações orais estão disponíveis para fornecer uma gama de tempos de liberação; a dose diária habitual é de 100 a 200 mg, administrados em várias doses fracionadas. Para enxaqueca, um pacote

de pó está disponível para dissolução na água; um gel e adesivo transdérmico também estão disponíveis. O diclofenaco também está disponível em combinação com o misoprostol, um análogo da PGE₁; essa combinação retém a eficácia do diclofenaco e ao mesmo reduz a frequência de úlceras e erosões GI. Além disso, dispõe-se de uma solução oftálmica de diclofenaco para tratamento da inflamação pós-operatória após a extração de catarata.

EFEITOS ADVERSOS. O diclofenaco induz efeitos colaterais (particularmente gastrintestinais) em aproximadamente 20% dos pacientes. A incidência de efeitos adversos GI graves é semelhante ao dos inibidores seletivos de COX-2, celecoxibe e etoricoxibe. As reações de hipersensibilidade ocorreram após aplicação tópica. Elevações modestas reversíveis das transaminases hepáticas no plasma ocorrem em 5 a 15% dos pacientes. As transaminases devem ser medidas durante as primeiras oito semanas de tratamento com diclofenaco. Outras respostas adversas ao diclofenaco incluem os efeitos sobre o SNC, exantemas, reações alérgicas, retenção de líquido, edema e comprometimento da função renal. O fármaco não é recomendado para crianças, mães que amamentam ou gestantes. Diferentemente do ibuprofeno, o diclofenaco não interfere no efeito antiplaquetário do ácido acetilsalicílico.

DERIVADOS DO ÁCIDO PROPIONICO

Os derivados do ácido propiônico **ibuprofeno**, **naproxeno**, **flurbiprofeno**, **fenoprofeno**, **cetoprofeno** e **oxaprozina**, estão disponíveis nos EUA (Quadro 34-3). O ibuprofeno é o AINE mais comumente usado nos EUA e está disponível sem necessidade de prescrição médica. O naproxeno, também disponível sem prescrição, tem uma meia-vida longa, embora variável. A oxaprozina também tem uma meia-vida longa e pode ser administrada uma vez por dia.

QUADRO 34-3

Comparação de AINE: Fenamatos e derivados do ácido propiônico

CLASSE/FÁRMACO	FARMACOCINÉTICA		DOSES ^d	COMENTÁRIOS	COMPARAÇÃO COM O ÁCIDO ACETILSALICÍLICO
Fenamatos					
Ácido mefenâmico	C _p de pico	2-4 h	500 mg dose de ataque, depois 250 mg a cada 6 h	Casos isolados de anemia hemolítica Pode apresentar alguma ação central	Eficácia semelhante; efeitos colaterais GI (25%)
	Ligação proteica	Alta			
	Metabólitos ^b	Metabólitos conjugados de 3-hidroxi e 3-carboxila (20% são recuperados nas fezes)			
	Meia-vida	3-4 h			
Meclofenamato	C _p de pico	0,5-2 h	50 mg a 100 mg 4-6/dia (máximo de 400 mg/dia)		Eficácia semelhante; efeitos colaterais GI (25%)
	Ligação proteica	99%			
	Metabólitos ^b	Metabolismo hepático; excreção fecal e renal			
	Meia-vida	2-3 h			

Ácido flufenâmico	Não disponível nos EUA				
Derivados do ácido propiônico (A intolerância de um dos derivados do proprionato não impede o uso de outros. Em geral é mais bem tolerado do que o ácido acetilsalicílico)					
Ibuprofeno	C _p de pico	15-30 min	Analgesia: 200-400 mg a cada 4-6 h Anti-inflamatório: 300 mg/6-8 h ou 400-800 mg 3-4 vezes/dia	10-15% interrompem o uso em decorrência de efeitos adversos Doses para crianças Febre: 5-10 mg/kg a cada 6 h (máximo 40 mg/kg/dia) Inflamação: 20-40 mg/kg/dia fracionados em 3-4 doses	Equipotente
	Ligação proteica	99%			
	Metabólitos ^b	Metabólitos conjugados de hidroxila e carboxila			
	Meia-vida	2-4 h			
Naproxeno	C _p de pico	1 hora	250 mg 4 vezes/dia ou 500 mg 2 vezes/dia Crianças: anti-inflamatório: 5 mg/kg 2 vezes/dia	Efeitos anti-inflamatórios máximos podem tardar por até 2-4 semanas de uso Menor ligação proteica e demora na excreção aumentam o risco de toxicidade em idosos	Mais potente <i>in vitro</i> ; em geral mais bem tolerado; a duração variável da meia-vida pode propiciar cardioproteção
	Ligação proteica	99% (menos nos idosos)			
	Metabólitos ^b	6-demetil e outros metabólitos			
	Meia-vida	14 h			
Fenoprofeno	C _p de pico	2 h	200 mg 4-6 vezes/dia; 300-600 mg 3-4 vezes/dia		15% apresentam efeitos colaterais; poucos interrompem o uso
	Ligação proteica	99%			
	Metabólitos ^b	Metabólitos glicuronídeos, 4-OH			
	Meia-vida	2 h			
Cetoprofeno	C _p de pico	1-2 h	Analgesia, 25 mg 3-4 vezes/dia Anti-inflamatório, 50-75 mg 3-4 vezes/dia		30% desenvolvem efeitos colaterais (em geral GI e leves)
	Ligação proteica	98%			
	Metabólitos ^b	Conjugados glicuronídeos			
	Meia-vida	2 h			
Flurbiprofeno	C _p de pico	1-2 h	200-300 mg/dia fracionados em 2-4 doses	Disponível como solução oftálmica	
	Ligação proteica	99%			
	Metabólitos ^b	Hidroxilados e conjugados			
	Meia-vida	6 h			
Oxaprozina	C _p de pico	3-4 h	600-1.800 mg/dia	A longa meia-vida possibilita a administração diária; o início da ação é lento; não	
	Ligação proteica	99%			

	Principais metabólitos	Oxidatos e conjugados glicuronatos		é adequado para febre/analgesia aguda	
	Meia-vida	40-60 h			

SNC, sistema nervoso central; COX, cicloxigenase; GI, gastrointestinal; IM, intramuscular; IV, intravenoso.

^aTempo para a concentração plasmática de pico (C_p) após uma única dose. Em geral, os alimentos retardam a absorção, mas não reduzem a concentração de pico. ^bA maioria dos AINEs sofre metabolismo hepático e os metabólitos são excretados na urina. Os principais metabólitos e as vias de eliminação estão listados. ^cA meia-vida típica é listada para as doses terapêuticas; quando é muito diferente com a dose tóxica, esta também é fornecida. ^dSão fornecidas as doses-limite. Para outras informações, consulte o texto e a literatura informativa sobre o produto.

MECANISMO DE AÇÃO

Os derivados do ácido propiônico são inibidores não seletivos da COX com os efeitos terapêuticos e colaterais comuns aos outros AINEs. Alguns dos derivados do ácido propiônico, em particular o naproxeno, têm efeitos inibitórios proeminentes sobre a função leucocitária e alguns dados sugerem que o naproxeno pode ter eficácia levemente melhor com respeito à analgesia e ao alívio da rigidez matinal. Tal hipótese de benefício está de acordo com a farmacologia clínica do naproxeno que sugere que alguns, mas não todos os indivíduos que recebem doses de 500 mg, 2 vezes/dia, mantêm uma inibição plaquetária durante todo o intervalo entre as doses.

USOS TERAPÊUTICOS

Os derivados do ácido propiônico são aprovados para uso no tratamento sintomático de artrite reumatoide e osteoartrite. Alguns também são aprovados para dor, espondilite ancilosante, artrite gotosa aguda, tendinite, bursite, enxaqueca e dismenorrea primária. Esses agentes podem ser comparáveis em eficácia ao ácido acetilsalicílico para controle de sinais e sintomas de artrite reumatoide e osteoartrite.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Também demonstrou-se que o ibuprofeno interfere nos efeitos antiplaquetários do ácido acetilsalicílico. Há ainda evidências de uma interação similar entre o ácido acetilsalicílico e o naproxeno. Não se demonstrou que os derivados do ácido propiônico alteram a farmacocinética dos hipoglicemiantes orais ou da varfarina.

IBUPROFENO

O Quadro 34-3 resume a farmacocinética comparativa do ibuprofeno.

USOS TERAPÊUTICOS. O ibuprofeno é fornecido em comprimidos, cápsulas, pílulas e cápsulas gelatinosas contendo 50 a 800 mg, em gotas orais e suspensão oral. As formas farmacêuticas contendo 200 mg ou menos estão disponíveis para venda sem prescrição. O ibuprofeno é licenciado para a comercialização em combinações de dose fixa com anti-histamínicos, descongestionantes, oxicodona e hidrocodona. A dose habitual para dor branda a moderada é de 400 mg a cada 4 a 6 horas, conforme necessário.

EFEITOS ADVERSOS. O ibuprofeno é considerado mais bem tolerado que o ácido acetilsalicílico e que a indometacina e já foi usado em pacientes com história de intolerância gastrointestinal aos outros AINEs. Entretanto, 5 a 15% dos pacientes experimentam efeitos colaterais gastrointestinais. Os efeitos adversos menos frequentes do ibuprofeno incluem trombocitopenia, exantemas, cefaleia, tonturas, visão borrada e, em poucos casos, ambliopia tóxica, retenção de líquidos e edema. Os pacientes que desenvolvem distúrbios oculares devem interromper o uso do ibuprofeno; ele pode ser usado ocasionalmente por gestantes, mas há preocupação quanto a seus efeitos no terceiro trimestre, entre os quais atraso no parto. A excreção no leite materno é tida como mínima, de modo que o ibuprofeno também pode ser usado com cautela em mulheres que estejam amamentando.

NAPROXENO

O naproxeno é fornecido em comprimidos, comprimidos de liberação retardada, comprimidos de liberação controlada, cápsulas gelatinosas e tabletes* (*caplets*) contendo 200 a 750 mg de naproxeno ou naproxeno sódico e como suspensão oral. As formas de dosagem contendo 200 mg ou menos estão disponíveis sem necessidade de prescrição. O naproxeno está licenciado para a comercialização em combinações de doses fixas com pseudoefedrina e sumatriptana e é coembalado juntamente com lansoprazol. O naproxeno é indicado para artrite juvenil e reumatoide, osteoartrite, espondilite anquilosante, dor, dismenorreia primária, tendinite, bursite e gota aguda.

O naproxeno é totalmente absorvido quando administrado por via oral. Sua meia-vida no plasma é variável: de 14 horas no jovem, pode aumentar aproximadamente 2 vezes no idoso, por causa do declínio da função renal relacionada com a idade (Quadro 34-3). Ele cruza a placenta e aparece no leite de mulheres lactantes em aproximadamente 1% da concentração plasmática materna.

EFEITOS ADVERSOS. O risco relativo de infarto do miocárdio pode ser reduzido em aproximadamente 10% pelo naproxeno, comparado com uma redução de 20 a 25% pelo ácido acetilsalicílico. Entretanto, também foram relatadas taxas aumentadas de eventos cardiovasculares. Os efeitos adversos gastrintestinais com naproxeno ocorrem aproximadamente com frequência igual à da indometacina e outros AINETs, mas talvez com menor gravidade. Os efeitos colaterais sobre o SNC variam desde sonolência, cefaleia, tonturas e suores até fadiga, depressão e ototoxicidade. As reações menos comuns incluem prurido e uma variedade de problemas dermatológicos. Poucos casos de icterícia, comprometimento da função renal, angioedema, trombocitopenia e agranulocitose já foram descritos.

OS FENAMATOS

Os fenamatos incluem os ácidos mefenâmico, meclofenâmico e flufenâmico. As propriedades farmacológicas dos fenamatos são aquelas dos AINETs típicos e, terapeuticamente, eles não têm vantagens claras sobre os outros membros da classe. (Quadro 34-3) O ácido mefenâmico e o meclofenamato sódico são utilizados no tratamento de curta duração da dor em lesões de tecidos moles, dismenorreia e artrite reumatoide e osteoartrite. Esses fármacos não são recomendados para o uso em crianças ou mulheres grávidas. Aproximadamente, 25% dos usuários desenvolvem efeitos colaterais GI em doses terapêuticas. Cerca de 5% dos pacientes desenvolvem uma elevação reversível das transaminases hepáticas. Diarreia, que pode ser grave e associada à esteatorreia e inflamação do intestino, também é relativamente comum. A anemia hemolítica autoimune é um efeito colateral potencialmente grave, mas raro.

ÁCIDOS ENÓLICOS (OXICAMS)

Os derivados do oxicam são ácidos enólicos que inibem a COX-1 e a COX-2 e têm atividade anti-inflamatória, analgésica e antipirética. Esses agentes têm eficácia similar à do ácido acetilsalicílico, da indometacina ou do naproxeno no tratamento a longo prazo da artrite reumatoide ou osteoartrite. A principal vantagem sugerida para esses compostos é sua meia-vida longa, que possibilita seu uso em dose única diária (ver dados farmacocinéticos e de dosagem comparativos no Quadro 34-4).

PIROXICAM

O piroxicam pode inibir a ativação dos neutrófilos, de forma aparentemente independente da sua capacidade de inibir a COX; por esse motivo já se propuseram modos adicionais para explicar sua ação anti-inflamatória, incluindo a inibição da proteoglicanase e da collagenase na cartilagem. O piroxicam está aprovado nos EUA para o tratamento da artrite reumatoide e da osteoartrite. Devido a seu modo de ação lento e à demora com que alcança o estado de equilíbrio, é menos adequado para analgesia aguda, embora tenha sido usado para tratar gota aguda. A dose diária habitual é de 20 mg. Por causa da meia-vida longa, os níveis sanguíneos de equilíbrio só são alcançados após 7 a 12 dias. Aproximadamente, 20% dos pacientes apresentam efeitos colaterais com piroxicam e aproximadamente 5% dos pacientes interrompem o uso por causa desses efeitos. O piroxicam apresenta mais reações GI e cutâneas graves do que outros

AINEs não seletivos. A *European Medicines Agency* não considera mais o piroxicam como agente de primeira linha.

MELOXICAM

O meloxicam é aprovado pelo FDA para uso na osteoartrite. A dose recomendada de meloxicam é de 7,5 a 15 mg 1 vez/dia. O meloxicam exibe seletividade pela COX-2; entretanto, uma vantagem ou risco clínico ainda deve ser estabelecido. Há significativamente menos lesões gástricas em comparação com o piroxicam (20 mg/dia) em indivíduos tratados com 7,5 mg/dia de meloxicam, mas a vantagem se perde com uma dose de 15 mg/dia.

AINES SELETIVOS PARA A COX-2

O celecoxibe, um coxibe diaril-heterocíclico, é o único desses compostos ainda aprovado nos EUA. (ver suas propriedades clínicas farmacocinéticas e precauções no Quadro 34-4).

O etoricoxibe é aprovado em vários países; o rofecoxibe e o valdecoxibe foram retirados do mercado em todo o mundo. O lumiracoxibe, um derivado do diclofenaco, foi discutido anteriormente. Os inibidores seletivos da COX-2 são usados para alívio da dor de dente e alívio de inflamação na osteoartrite e artrite reumatoide.

CELECOXIBE

ABSORÇÃO, DISTRIBUIÇÃO E ELIMINAÇÃO. A biodisponibilidade do celecoxibe oral não é conhecida, mas os níveis plasmáticos de pico ocorrem 2 a 4 horas após a dose ser administrada. Os idosos (idade igual ou superior a 65 anos) podem ter concentrações de pico e valores ASC até 2 vezes maiores que pacientes mais jovens (idade igual ou inferior a 55 anos). O celecoxibe liga-se amplamente às proteínas plasmáticas. A maior parte é excretada como ácidos carboxílicos e metabólitos glicuronídeos na urina e nas fezes. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 11 horas. O fármaco é comumente ministrado 1 ou 2 vezes/dia durante o tratamento crônico. O celecoxibe não foi estudado em pacientes com insuficiência renal grave. As concentrações plasmáticas aumentam em pacientes com comprometimento hepático leve e moderado, o que exige redução das doses. O celecoxibe é metabolizado predominantemente pela CYP2C9 e inibe CYP2D6. A vigilância clínica é necessária durante a coadministração de fármacos com conhecida capacidade de inibir a CYP2C9 e daqueles metabolizados por CYP2D6.

USOS TERAPÊUTICOS. O celecoxibe é usado para o tratamento de dor aguda em adultos, para o tratamento de osteoartrose, artrite reumatoide, artrite reumatoide juvenil, espondilite anquilosante e dismenorreia primária. A dose recomendada para o tratamento da osteoartrite é de 200 mg/dia em dose única ou dividida em duas doses. No tratamento da artrite reumatoide, a dose recomendada é de 100 a 200 mg, 2 vezes/dia. Devido ao risco cardiovascular, os médicos são aconselhados a usar a menor dose possível pelo menor tempo possível. O celecoxibe também é aprovado para a quimioprevenção de polipose coli.

EFEITOS ADVERSOS. O celecoxibe confere um risco de infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico e isso parece estar relacionado com a dose e o risco subjacente de doença cardiovascular. Os efeitos atribuídos à inibição da produção de prostaglandinas no rim — hipertensão e edema — ocorrem com os inibidores da COX não seletivos e também com o celecoxibe. Nenhum dos coxibes tem eficácia clínica superior à dos AINEs. Os inibidores seletivos da COX-2 perdem sua vantagem gastrointestinal sobre os AINETs isolados quando usados em conjunto com o ácido acetilsalicílico.

PARECOXIBE

O parecoxibe é o único AINE seletivo para COX-2 administrado por via injetável e demonstrou-se que é um analgésico eficaz para o período perioperatório quando os pacientes são incapazes de receber fármacos por via oral. Não está amplamente disponível e a experiência clínica é limitada.

ETORICOXIBE

O etoricoxibe é um inibidor seletivo de COX-2 com seletividade que fica atrás apenas do lumiracoxibe. O etoricoxibe é (cerca de 80%) absorvido de forma incompleta e tem meia-vida longa, de aproximadamente 20 a 26 horas, sendo amplamente metabolizado antes da excreção. Pacientes com comprometimento hepático moderado são propensos ao acúmulo do fármaco. A insuficiência renal não afeta a depuração do fármaco. O etoricoxibe está aprovado para alívio sintomático no tratamento da osteoartrite, da artrite reumatoide e da artrite gotosa aguda, bem como para o tratamento a curto prazo da dor musculoesquelética, pós-operatória e da dismenorreia primária. O fármaco está associado a aumento do risco de ataque cardíaco e AVE.

OUTROS ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES

APAZONA (AZAPROPAZONA). A apazona é um AINET com atividade anti-inflamatória, analgésica e antipirética que também é um potente agente uricosúrico. Parte de sua eficácia pode originar-se da sua capacidade de inibir a migração, a desgranulação e a produção de superóxidos por parte dos neutrófilos.

A apazona foi usada para o tratamento de artrite reumatoide, da osteoartrite, da espondilite anquilosante e da gota, mas seu uso costuma ser restrito aos casos em que os outros AINETs falharam. As doses típicas são de 600 mg, 3 vezes/dia, para a gota aguda. Uma vez que os sintomas tenham diminuído, ou para outras indicações que não a gota, a dose típica é de 300 mg, 3 ou 4 vezes/dia. A experiência clínica acumulada até agora sugere que a apazona é bem tolerada. Ocorrem efeitos colaterais GI leves (náuseas, dor epigástrica, dispepsia) e exantemas em cerca de 3% dos pacientes, ao passo que efeitos sobre o SNC (cefaleia, vertigem) são descritos com menos frequência. As precauções apropriadas aos outros inibidores não seletivos da COX também se aplicam à apazona.

NIMESSULIDA. A nimessulida é um composto de sulfonamida disponível na Europa que demonstra seletividade para a COX-2 similar à do celecoxibe. Os efeitos adicionais incluem inibição da ativação dos neutrófilos, diminuição da produção de citocinas, redução da produção de enzimas degradantes e possivelmente a ativação de receptores para os glicocorticoides. A nimessulida é administrada por via oral em doses iguais ou inferiores a 100 mg 2 vezes/dia como anti-inflamatório, analgésico e antipirético. Seu uso na Europa é limitado a no máximo 15 dias devido ao risco de hepatotoxicidade.

FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DA DOENÇA

A artrite reumatoide é uma doença autoimune que afeta aproximadamente 1% da população. O tratamento farmacológico da artrite reumatoide inclui o alívio sintomático pelo uso de AINEs. Entretanto, embora tenham efeitos anti-inflamatórios, os AINEs têm efeito mínimo ou ausente na progressão da deformidade articular. Os FARMDs (fármacos antirreumáticos modificadores da doença), por outro lado, reduzem a atividade da artrite reumatoide e retardam a progressão da destruição do tecido artrítico. Os FARMDs incluem um grupo diverso de agentes biológicos e não biológicos de pequenas moléculas (principalmente anticorpos ou proteínas de ligação), como resumido no Quadro 34-5.

QUADRO 34-5

Fármacos antirreumáticos modificadores da doença

FÁRMACO	CLASSE OU AÇÃO	REFERÊNCIA (NÚMERO DO CAPÍTULO)
Pequenas moléculas		
Metotrexato	Antifolato	61

Leflunomida	Inibidor de pirimidina sintase	61
Hidroxicloroquina	Antimalárico	49
Minociclina	Inibidor da 5-lipoxigenase; antibiótico tetraciclínico	33, 55
Sulfassalazina	Salicilato	34, 47
Azatioprina	Inibidor de purina sintase	35
Ciclosporina	Inibidor de calcineurina	61
Ciclofosfamida	Agente alquilante	
Biológicos		
Adalimumabe	Ab, antagonista, TNF- α	
Golimumabe	Ab, antagonista, TNF- α	
Infliximabe	Proteína de fusão do receptor IgG-TNF (anti-TNF)	35
Certolizumabe	Fragmento Fab para TNF- α	
Abatacepte	Inibidor de coestimulação de célula T (liga proteína B7 na célula de apresentação do antígeno)	
Rituximabe	Ab para CD20 (citotóxico para células B)	62
Anaquinra	Antagonista do receptor IL-1	35, 62

IL, interleucina; TNF, fator de necrose tumoral.

Os FARMDs biológicos permanecem reservados para pacientes com atividade da doença moderada ou alta persistente e indicadores de mau prognóstico. O tratamento é ajustado para o paciente individualmente e o uso desses agentes deve ser ponderado considerando-se seus efeitos adversos potencialmente graves. A combinação de AINE com esses agentes é comum.

FARMACOTERAPIA DA GOTA

A gota resulta da precipitação de cristais de urato nos tecidos e da subsequente resposta inflamatória. A gota aguda em geral causa monoartrite distal dolorosa, mas também pode causar a destruição da articulação, depósitos subcutâneos (os tofos) e cálculos e lesão renais. A gota afeta aproximadamente 0,5 a 1% da população dos países ocidentais.

A fisiopatologia da gota é pouco compreendida. A hiperuricemia, embora seja um pré-requisito, não acarreta inevitavelmente gota. O ácido úrico, o produto final do metabolismo das purinas, é relativamente insolúvel em comparação com seus precursores hipoxantina e xantina, e os níveis séricos normais de urato (aproximadamente 5 mg/dL ou 0,3 mM) aproximam-se do limite da solubilidade. Na maioria dos pacientes com gota, a hiperuricemia surge de uma excreção insuficiente, e não da produção excessiva de urato. As mutações de um dos transportadores de urato renal, URAT-1, são associadas à hiporuricemia. O urato tende a se cristalizar como urato monossódico em condições mais frias ou mais ácidas. Os cristais de urato monossódico ativam monócitos/macrófagos por meio da via do receptor do tipo *toll* montando uma resposta imune inata. Isso resulta na secreção de citocinas, incluindo IL-1 β e TNF- α ; ativação endotelial e atração dos neutrófilos para o local da inflamação. Os neutrófilos secretam mediadores inflamatórios que diminuem o pH local e determinam uma precipitação adicional de urato.

Os objetivos do tratamento são:

- *Aliviar os sintomas do ataque agudo;*

- Diminuir o risco de ataques recorrentes;
- Reduzir os níveis séricos de urato.

As substâncias disponíveis para esses objetivos são:

- *Fármacos que aliviam inflamação e dor (AINEs, colchicina, glicocorticoides);*
- *Fármacos que evitam respostas inflamatórias a cristais (colchicina e AINEs);*
- *Fármacos que atuam por inibição da formação de urato (alopurinol, febuxostate) ou para aumentar a excreção de urato (probenecida).*

Os AINEs foram discutidos anteriormente. Os glicocorticoides são discutidos no [Capítulo 42](#). Esta seção coloca em foco a colchicina, o alopurinol, o febuxostato e os agentes uricosúricos — a probenecida e benzobromarona.

COLCHICINA

A colchicina é um dos mais antigos tratamentos disponíveis para a gota aguda. A colchicina é considerada tratamento de segunda linha, por causa do seu estreito índice terapêutico e da alta taxa de efeitos colaterais, particularmente em doses mais altas.

MECANISMO DE AÇÃO. A colchicina exerce uma variedade de efeitos farmacológicos, mas não se sabe bem como se relacionam com sua atividade na gota. Ela tem efeitos antimitóticos, interrompendo a divisão celular em G₁ pela interferência na formação dos microtúbulos e fusos (efeito compartilhado com os alcaloides da vinca). Tal efeito é maior em células com alta taxa de rotatividade (p. ex., neutrófilos e células do epitélio GI). A colchicina pode alterar a motilidade dos neutrófilos e ânions superóxido pelos neutrófilos ativados. A colchicina inibe a liberação pelos mastócitos de grânulos contendo histamina, a secreção de insulina pelas células β do pâncreas e o movimento de grânulos de melanina nos melanóforos. A colchicina também exibe uma variedade de outros efeitos farmacológicos. Ela diminui a temperatura corporal, aumenta a sensibilidade a depressores centrais, deprime o centro respiratório, intensifica a resposta aos simpatomiméticos, contrai os vasos sanguíneos e induz a hipertensão por estimulação vasomotora central. Ela intensifica a atividade gastrointestinal por estimulação neurogênica, embora a deprimam por efeito direto, e altera a função neuromuscular.

ADME. A absorção de colchicina oral é rápida, porém variável. As concentrações plasmáticas de pico ocorrem 0,5 a 2 horas após a dose. No plasma, 50% da colchicina estão ligados às proteínas. Há significativa circulação entero-hepática. O metabolismo exato da colchicina em seres humanos é desconhecido, mas estudos *in vitro* indicam que pode sofrer desmetilação oxidativa por CYP3A4. Apenas 10 a 20% são excretados na urina, embora esses percentuais aumentem em pacientes com doença hepática. O rim, o fígado e o baço também contêm altas concentrações de colchicina, mas aparentemente ela é, em grande parte, excluída do coração, do músculo esquelético e do cérebro. A meia-vida plasmática da colchicina é de aproximadamente 9 horas.

USOS TERAPÊUTICOS. Deve-se transcorrer um mínimo de três dias, mas preferivelmente 7 a 14 dias, entre os cursos do tratamento da gota com colchicina para evitar toxicidade cumulativa. Os pacientes com doença hepática ou renal e os pacientes em diálise devem receber doses reduzidas e/ou terapia menos frequente. Para pacientes idosos, ajustar a dose para a função renal.

Gota aguda. A colchicina alivia drasticamente os ataques agudos de gota. É eficaz em mais ou menos 66% dos pacientes quando administrada até 24 horas após o início do ataque. A dor, a tumefação e a vermelhidão diminuem em 12 horas e cessam completamente em 48 a 72 horas. O esquema aprovado para adultos recomenda um total de duas doses, com uma hora de intervalo: 1,2 mg (dois comprimidos) ao primeiro sinal de exacerbação da gota seguidos de 0,6 mg (um comprimido) 1 hora depois.

Prevenção da gota aguda. A principal indicação fora da bula para a colchicina é a prevenção da gota recorrente, em particular nos estágios iniciais do tratamento da hiperuricemia. A dose típica para profilaxia é de 0,6

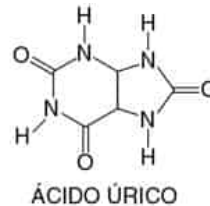
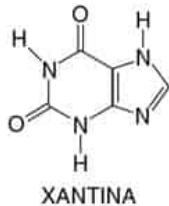
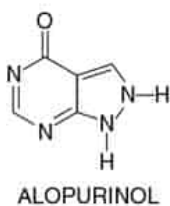
mg administrados por via oral 3 a 4 dias/semana para pacientes que têm menos de um ataque por ano, 0,6 mg/dia para pacientes que têm mais de um ataque por ano e 0,6 mg, 2 ou 3 vezes/dia, para pacientes que têm ataques graves. A dose deve ser reduzida em pacientes com comprometimento da função renal.

EFEITOS ADVERSOS. A exposição do trato GI a grandes quantidades de colchicina e seus metabólitos via circulação entero-hepática e a taxa rápida de rotatividade da mucosa GI pode explicar por que o trato GI é particularmente suscetível à toxicidade da colchicina. Náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal são os efeitos adversos mais comuns e os sinais mais precoces de toxicidade mais iminente da colchicina. A administração de fármacos deve ser descontinuada assim que esses sintomas ocorrerem. Há um período de latência, que não é alterado pela dose ou via de administração, de várias horas ou mais entre a administração do fármaco e o início dos sintomas. Um estudo de dosagem demonstrou que uma dose inicialmente e uma dose única adicional após 1 hora era muito menos tóxica do que a dosagem de hora em hora tradicional para exacerbações da gota aguda. A intoxicação aguda causa gastropatia hemorrágica. Outros efeitos colaterais graves da terapia com colchicina incluem mielossupressão, leucopenia, granulocitopenia, trombopenia, anemia aplásica e rabdomiólise. As toxicidades potencialmente fatais são associadas à administração de terapia concomitante com glicoproteína P ou inibidores da CYP3A4. O FDA suspendeu a venda nos EUA de todas as formas de dosagem injetáveis da colchicina em 2008.

ALOPURINOL

O alopurinol inibe a xantina oxidase e impede a síntese de urato a partir de hipoxantina e xantina. O alopurinol é usado para tratar a hiperuricemia em pacientes com gota e preveni-la naqueles com doenças malignas hematológicas em vias de serem submetidos à quimioterapia (síndrome da lise tumoral aguda). Embora a excreção insuficiente e não a produção excessiva seja o defeito subjacente na maioria dos pacientes com gota, o alopurinol ainda assim é um tratamento eficaz.

O alopurinol é um análogo da hipoxantina. Seu metabólito ativo, oxipurinol, é um análogo da xantina.



MECANISMO DE AÇÃO. Tanto o alopurinol quanto seu metabólito primário, o oxipurinol (aloxantina), reduzem a produção de urato inibindo XO, que converte xantina em ácido úrico. O alopurinol em baixas concentrações inibe de modo competitivo a xantina oxidase, sendo um inibidor não competitivo em altas concentrações. O alopurinol também é um substrato para a xantina oxidase; o produto dessa reação, o oxipurinol, também é um inibidor não competitivo da enzima. A formação do oxipurinol, juntamente com sua longa persistência nos tecidos, é responsável por grande parte da atividade farmacológica do alopurinol.

Na ausência de alopurinol, a purina urinária predominante é o ácido úrico. Durante o tratamento com alopurinol, as purinas urinárias incluem a hipoxantina, a xantina e o ácido úrico. Como cada uma delas tem sua solubilidade independente, a concentração de ácido úrico no plasma diminui e a excreção de purina eleva-se sem expor o trato urinário a uma excessiva carga de ácido úrico. Apesar do aumento de suas concentrações durante o tratamento com alopurinol, a hipoxantina e a xantina são excretadas de maneira eficiente e não ocorre deposição tecidual. Em pacientes com uma carga de urato muito alta antes do início do tratamento com alopurinol, há um pequeno risco de cálculos por xantina, que pode ser minimizado pela ingestão liberal de líquidos e pela alcalinização.

O alopurinol facilita a dissolução dos tofos e previne o desenvolvimento ou a progressão da artrite gotosa crônica, pela redução da concentração plasmática de ácido úrico para valores abaixo do seu limite

de solubilidade. A formação de cálculos de ácido úrico quase desaparece com o tratamento, o que previne o desenvolvimento de nefropatia. Uma vez que tenha ocorrido lesão renal significativa, o alopurinol não pode mais restaurar a função renal, embora possa retardar a progressão da doença. A incidência de ataques agudos de artrite gotosa pode aumentar durante os primeiros meses de tratamento com alopurinol, em consequência da mobilização das reservas teciduais de ácido úrico. A coadministração de colchicina ajuda a suprimir os ataques agudos. Em alguns pacientes, o aumento na excreção de oxipurinas induzido pelo alopurinol é menor do que a redução da excreção de ácido úrico; tal disparidade resulta primariamente da reutilização das oxipurinas e da inibição por retroalimentação da biossíntese de novas moléculas de purina.

ADME. A absorção do alopurinol é relativamente rápida após ingestão oral e as concentrações plasmáticas de pico são alcançadas em 60 a 90 minutos. Cerca de 20% são excretados nas fezes em 48 a 72 horas, o que presumivelmente corresponde ao fármaco não absorvido, e 10 a 30% são excretados inalterados na urina. O restante sofre metabolismo, a maior parte em oxipurinol. O oxipurinol é excretado lentamente na urina por filtração glomerular, contrabalançada por alguma reabsorção tubular. A meia-vida plasmática do alopurinol e do oxipurinol é de aproximadamente 1 a 2 horas e 18 a 30 horas (mais longa nos indivíduos com comprometimento renal), respectivamente. Isso possibilita a dose única diária e torna o alopurinol o anti-hiperuricêmico mais comumente empregado. O alopurinol e seu metabólito ativo oxipurinol distribuem-se na água tecidual total, com exceção do cérebro, onde suas concentrações são cerca de 33% daquela dos outros tecidos. Nenhum dos dois compostos se liga às proteínas plasmáticas. As concentrações plasmáticas de ambos os compostos não se correlacionam bem com os efeitos terapêuticos ou tóxicos.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS. O alopurinol aumenta a meia-vida da probenecida e intensifica seu efeito uricosúrico, ao passo que a probenecida aumenta a depuração do oxipurinol, elevando assim as doses necessárias de alopurinol. O alopurinol inibe a inativação enzimática da mercaptopurina e do seu derivado azatioprina pela xantina oxidase. Assim, quando o alopurinol é usado concomitantemente com a mercaptopurina oral ou com a azatioprina oral, a dose do antineoplásico deve ser reduzida para 25 a 33% da habitual ([Capítulos 35 e 61](#)). Isso é importante quando se está tratando a gota de um paciente submetido à transplante. O risco de supressão de medula óssea também é maior quando o alopurinol é administrado com agentes citotóxicos que não são metabolizados pela xantina oxidase, em particular a ciclofosfamida. O alopurinol também pode interferir na inativação hepática de outros fármacos, incluindo a varfarina. Embora o efeito seja variável, recomenda-se um monitoramento mais intenso da atividade da protrombina em pacientes que recebem ambos os fármacos.

Ainda não se sabe se a maior incidência de exantema em pacientes que recebem alopurinol concomitantemente com ampicilina deve ser creditada ao alopurinol ou à hiperuricemia. Já foram descritas reações de hipersensibilidade em pacientes com comprometimento da função renal, especialmente nos que recebem uma combinação de alopurinol com um diurético tiazídico. A administração concomitante de alopurinol e teofilina acarreta maior acúmulo de um metabólito ativo da teofilina, a 1-metilxantina; a concentração de teofilina no plasma também pode aumentar ([Capítulo 36](#)).

USOS TERAPÊUTICOS. O alopurinol está disponível para uso oral e intravenoso. A terapia oral constitui um tratamento eficaz para gota primária e secundária, hiperuricemia secundária a neoplasias malignas e cálculos de oxalato de cálcio. O objetivo do tratamento é reduzir as concentrações plasmáticas de ácido úrico para 6 mg/dL ou menos (menos de 360 μ mol). No tratamento da gota, costuma-se anteceder o uso de alopurinol pelo tratamento com colchicina e para evitar o início do alopurinol durante um ataque agudo. A ingestão de líquidos deve ser suficiente para manter em mais de 2 litros o volume urinário diário; é preferível uma urina levemente alcalina. Uma dose diária inicial de 100 mg em pacientes com taxas de filtração glomerular estimadas de mais de 40 mg/minutos é aumentada em incrementos de 100 mg a intervalos semanais. A maioria dos pacientes pode ser mantida em 300 mg/dia. Aqueles acometidos por doença maligna hematológica podem necessitar de até 800 mg/dia, começando 2 a 3 dias antes do início da quimioterapia. Doses diárias que ultrapassam 300 mg devem ser fracionadas. A dose deve ser reduzida em pacientes de acordo com a redução da filtração glomerular.

A dose diária habitual em crianças com hiperuricemia secundária associada a doenças malignas é de 150 a 300 mg, dependendo da idade. O alopurinol também é útil para diminuir as altas concentrações plasmáticas de ácido úrico em pacientes com a síndrome de Lesch-Nyhan, prevenindo assim as complicações que resultam da hiperuricemia; não há evidências de que altere as anormalidades neurológicas e comportamentais progressivas características dessa doença.

EFEITOS ADVERSOS. O alopurinol geralmente é bem tolerado. Os efeitos adversos mais comuns são reações de hipersensibilidade que podem manifestar-se após meses ou anos de tratamento. Reações de hipersensibilidade graves impedem o uso posterior do fármaco. A reação cutânea causada pelo alopurinol é predominantemente uma erupção pruriginosa, eritematosa ou maculopapular, mas ocasionalmente a lesão é urticariforme ou purpúrica. Raramente, ocorre necrólise epidérmica tóxica ou síndrome de Stevens-Johnson, que podem ser fatais. O risco de uma síndrome de Stevens-Johnson limita-se principalmente aos primeiros dois meses de tratamento. Como o exantema pode preceder as reações de hipersensibilidade mais graves, os pacientes que o desenvolvem devem interromper o alopurinol. Se indicada, a dessensibilização ao alopurinol pode ser realizada, começando com doses de 10 a 25 µg/dia diluídos em suspensão oral e duplicados a cada 3 a 14 dias, até que a dose desejada seja alcançada. Esse procedimento é bem-sucedido em aproximadamente 50% dos pacientes. O oxipurinol tem *status* de fármaco-órfão e está disponível nos EUA para uso compassivo em pacientes intolerantes ao alopurinol. Febre, mal-estar e mialgias também podem ocorrer em cerca de 3% dos pacientes, mais frequentemente naqueles com comprometimento renal. Leucopenia ou leucocitose e eosinofilia transitórias são reações raras que podem requerer a interrupção do tratamento. Também podem ocorrer hepatomegalia, elevação dos níveis plasmáticos das transaminases e insuficiência renal progressiva.

O alopurinol é contraindicado em pacientes que apresentaram efeitos adversos graves ou reações de hipersensibilidade à medicação e em lactantes e lactentes, exceto aqueles com neoplasia maligna ou determinados erros congênitos de metabolismo da purina (p. ex., síndrome de Lesche-Nyhan). O alopurinol geralmente é usado em pacientes com hiperuricemia pós-transplante. Pode ser usado em conjunção com um agente uricosúrico.

FEBUXOSTATE

O febuxostate é um novo inibidor da xantina oxidase que foi recentemente aprovado para o tratamento da hiperuricemia em pacientes com gota.

MECANISMO DE AÇÃO. O febuxostate é um inibidor não purínico da xantina oxidase. Diferentemente do oxipurinol, o metabólito ativo do alopurinol, que inibe a forma reduzida da XO, o febuxostate forma um complexo estável tanto com a enzima reduzida como oxidada e inibe a função catalítica em ambos os estados.

ADME. O febuxostate é rapidamente absorvido com concentrações plasmáticas máximas entre 1 a 1,5 horas após a dose. A biodisponibilidade absoluta é desconhecida. O hidróxido de magnésio e o hidróxido de alumínio atrasam a absorção em aproximadamente 1 hora. Os alimentos reduzem a absorção ligeiramente. O febuxostate tem uma meia-vida de 5 a 8 horas e é extensamente metabolizado por oxidação por CYP 1A2, 2C8 e 2C9 e enzimas não CYP e é eliminado tanto por via hepática quanto renal. A insuficiência renal ou hepática leve a moderada não afeta sua cinética de eliminação de maneira relevante.

USO TERAPÊUTICO. O febuxostate é aprovado para pacientes hiperúricos com ataques de gota, mas não é recomendado para o tratamento de hiperuricemia assintomática. Está disponível em comprimidos de 40 e 80 mg. Uma dose de 40 mg/dia de febuxostate reduziram o ácido úrico sérico a níveis semelhantes aos 300 mg/dia de alopurinol. Mais pacientes alcançaram a concentração-alvo de 6 mg/dL (360 µmol/L) em 80 mg/dia de febuxostate do que 300 mg/dia de alopurinol. Assim, a terapia deve ser iniciada com 40 mg/dia e a dose aumentada se a concentração-alvo de ácido úrico sérico não for atingida dentro de duas semanas.

EVENTOS ADVERSOS. As reações adversas mais comuns em estudos clínicos foram anormalidades da função hepática, náuseas, dor nas articulações e erupção cutânea. A função hepática deve ser monitorada periodicamente. Um aumento nos episódios agudos de gota foi frequentemente observado após o início da terapia, devido à redução nos níveis séricos de ácido úrico que resultou em mobilização de urato de depósitos do tecido. O tratamento profilático concomitante com um AINE ou colchicina geralmente é necessário. Houve também uma taxa numericamente maior de infarto do miocárdio e AVE em pacientes sob tratamento com febuxostate do que com alopurinol. Não se sabe atualmente se há uma relação causal entre os eventos cardiovasculares e a terapia com febuxostate ou se estes foram devidos ao acaso. Enquanto isso os pacientes devem ser monitorados para detecção de complicações cardiovasculares.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS. Espera-se que os níveis plasmáticos de fármacos que são metabolizados pela xantina oxidase (p. ex., teofilina, mercaptopurina, azatioprina) aumentem quando administrados concomitantemente com febuxostate. Assim, o febuxostate é contraindicado em pacientes sob tratamento com azatioprina, mercaptopurina ou teofilina.

RASBURICASE

A rasburicase é uma urato-oxidase recombinante que catalisa a oxidação enzimática do ácido úrico em um metabólito solúvel e inativo, a alantoína. Já se demonstrou que a rasburicase reduz os níveis de urato de maneira mais eficaz que o alopurinol. Ela é indicada para o tratamento inicial dos níveis plasmáticos elevados de ácido úrico em pacientes pediátricos com leucemia, linfoma e tumores malignos sólidos que recebem tratamento anticâncer que presumivelmente resultará em lise tumoral e hiperuricemia significativa.

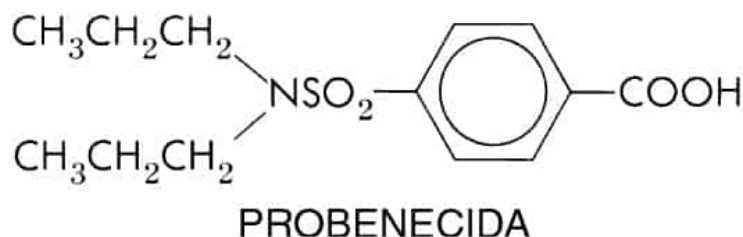
A rasburicase é produzida por uma cepa de *Saccharomyces cerevisiae* modificada geneticamente. A eficácia terapêutica pode ser prejudicada pela produção de anticorpos contra o fármaco. Hemólise em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), metemoglobinemia, insuficiência renal aguda e anafilaxia já foram todas associadas ao uso da rasburicase. Outras reações adversas observadas com frequência incluem vômitos, febre, náuseas, cefaleia, dor abdominal, constipação intestinal, diarreia e mucosite. A rasburicase degrada enzimaticamente o ácido úrico de amostras de sangue e é necessário um procedimento especial para impedir a obtenção de valores erroneamente baixos nas medidas de ácido úrico plasmático em pacientes que recebem o fármaco. A dose recomendada de rasburicase é de 0,15 a 0,2 mg/kg em uma única dose diária durante cinco dias, sendo a quimioterapia iniciada 4 a 24 horas após a infusão da primeira dose de rasburicase.

AGENTES URICOSÚRICOS

Os agentes uricosúricos aumentam a taxa de excreção de ácido úrico. Em seres humanos, o urato é filtrado, secretado e reabsorvido pelos rins. A reabsorção predomina, de tal maneira que a quantidade final excretada corresponde habitualmente a 10% do que é filtrado. A reabsorção é mediada por um membro da família dos transportadores de ânion orgânico, URAT-1, que pode ser inibido.

O URAT-6 troca o urato por um ânion orgânico como o lactato ou nicotinato ou menos potentemente por um ânion inorgânico como o cloreto. Os fármacos uricosúricos como probenecida, sulfimpirazona, benzobromarona e losartano competem com o urato pelo transportador, inibindo assim sua reabsorção por meio do sistema de troca de urato por ânion. Entretanto, o transporte é bidirecional e, dependendo da dose, um fármaco pode diminuir ou aumentar a excreção de ácido úrico. Existem dois mecanismos pelos quais um fármaco pode anular a ação uricosúrica de outro. Primeiro, o fármaco pode inibir a secreção do agente uricosúrico, impedindo assim seu acesso ao local de ação, que é a face luminal da borda em escova. Segundo, a inibição da secreção de urato por um fármaco pode contrabalançar a inibição da reabsorção de urato por outro.

PROBENECIDA. A probenecida é um derivado altamente lipossolúvel do ácido benzoico (pK_a 3,4).



MECANISMO DE AÇÃO

Inibição do transporte de ácidos inorgânicos. As ações da probenecida restringem-se em grande parte à inibição do transporte de ácidos orgânicos por meio das barreiras epiteliais. A probenecida inibe a reabsorção de ácido úrico pelos transportadores de ânion inorgânico, principalmente URAT-1. O ácido úrico é o único composto endógeno importante cuja excreção é sabidamente aumentada pela probenecida. A ação uricosúrica da probenecida é atenuada pela coadministração de salicilatos.

Inibição do transporte de várias substâncias. A probenecida inibe a secreção tubular de certo número de fármacos, como o metotrexato e o metabólito ativo do clofibrato. Ela inibe a secreção renal de metabólitos glicuronídeos inativos de AINEs como o naproxeno, o cetoprofeno e a indometacina, podendo, portanto, aumentar suas concentrações plasmáticas. A probenecida inibe o transporte do ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA) e de outros metabólitos ácidos das monoaminas cerebrais do LCS para o plasma. O transporte de fármacos como a penicilina G também pode ser afetado. A probenecida deprime a secreção biliar de certos compostos, incluindo os agentes diagnósticos verde indocianina e bromossulfoftaleína (BSP). Ela também diminui a secreção biliar da rifampicina, elevando as concentrações plasmáticas.

ADME. A probenecida é absorvida completamente após administração oral. As concentrações plasmáticas de pico são alcançadas em 2 a 4 horas. A meia-vida do fármaco no plasma é dependente da dose e varia, dentro da faixa terapêutica, de menos de 5 horas a mais de 8 horas. Entre 85 a 95% do fármaco ligam-se à albumina plasmática; os 5 a 15% não ligados são depurados por filtração glomerular. A maior parte do fármaco é secretada ativamente pelo túbulo proximal. Uma pequena quantidade de glicuronídeo de probenecida aparece na urina. Ela também é hidroxilada em metabólitos que retêm sua função carboxila e têm atividade uricosúrica.

USOS TERAPÊUTICOS (GOTA). A probenecida é comercializada para administração oral. A dose inicial é de 250 mg 2 vezes/dia, aumentada durante 1 a 2 semanas para 500 a 1.000 mg 2 vezes/dia. A probenecida aumenta os níveis urinários de urato. Uma ingestão hídrica liberal deve portanto ser mantida durante todo o tratamento, para minimizar o risco de cálculos renais. A probenecida não deve ser usada em pacientes gotosos com nefrolitíase ou produção excessiva de ácido úrico. O uso concomitante de colchicina ou AINE é indicado precocemente no curso do tratamento, para evitar precipitar um ataque de gota, o que pode ocorrer em até 20% dos pacientes gotosos tratados apenas com probenecida.

Combinação com penicilina. Doses mais altas de probenecida são utilizadas como adjuvante para prolongar as concentrações de penicilina no corpo. Esse método de dosagem habitualmente se restringe aos indivíduos tratados para gonorreia ou neurosífilis ou com resistência à penicilina ([Capítulo 53](#)).

EFEITOS ADVERSOS COMUNS. A probenecida é bem tolerada. Aproximadamente, 2% dos pacientes desenvolvem irritação GI branda. O risco é aumentado com doses mais altas. Ela é ineficaz em pacientes com insuficiência renal e deve ser evitada naqueles com depuração de creatinina inferior a 50 mL/minutos. As reações de hipersensibilidade em geral são brandas e ocorrem em 2 a 4% dos pacientes. Sobredosagem substancial com probenecida resulta em estimulação do SNC, convulsões e morte decorrente de insuficiência respiratória.

BENZOBROMARONA

A benzobromarona é um agente uricosúrico potente usado na Europa. É um inibidor reversível do sistema de troca de urato por ânions no túbulo proximal. A hepatotoxicidade foi relatada em conjunção com seu uso. O fármaco é prontamente absorvido após ingestão oral, e as concentrações sanguíneas de pico são alcançadas em cerca de 4 horas. É metabolizada em monobromina e derivados desalogenados, que também têm atividade uricosúrica, sendo excretada principalmente na bile.

É eficaz em uma única dose diária de 40 a 80 mg, sob a forma de pó micronizado. É eficaz em pacientes com insuficiência renal e pode ser prescrita em pacientes alérgicos ou refratários a outros fármacos usados para o tratamento da gota. Preparações que combinam o alopurinol e a benzobromarona são mais eficazes que qualquer um dos fármacos usados isoladamente para diminuir os níveis séricos de ácido úrico, apesar da benzobromarona diminuir os níveis plasmáticos do oxipurinol, o metabólito ativo do alopurinol. A ação uricosúrica é atenuada por ácido acetilsalicílico ou pela sulfimpirazona.

Para uma listagem bibliográfica completa, consulte *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman*, 12ª edição.

* N. de R.T. Tablete (*caplet*) – pequeno comprimido de forma oblonga, envolto em um revestimento que se dissolve facilmente e que normalmente não pode ser quebrado ao meio.