

 Universidade Federal de Juiz de Fora
 Instituto de Ciências Biológicas
 Departamento de Farmacologia




Prostaglandinas - Analgésicos

Anti-inflamatórios não esteroidais – (AINES)

Professor: Herval de Lacerda Bonfante


1


 Universidade Federal de Juiz de Fora

Roteiro da aula

- Definição e classificação
- Histórico
- Processo inflamatório
- Prostaglandinas – aspectos fisiológicos e patológicos
- Mecanismo de ação dos AINES - Analgésicos
- Principais AINES
- AINES – importância e riscos
- Usos terapêuticos
- Efeitos adversos e contraindicações
- Mensagem final – pontos importantes

2


 Universidade Federal de Juiz de Fora

Analgésicos

Anti-inflamatórios não esteroidais - AINES

Definição

Fármacos utilizados no tratamento da dor e processos inflamatórios

Promovem a inibição periférica e central da enzima **ciclo-oxigenase (COX)**

↓

Biossíntese e liberação de **prostaglandinas**

3

Analgésicos

Anti-inflamatórios não esteroidais - AINES

Analgésicos - antipiréticos

↓

Derivados do **Ácido Salicílico** *Ácido Acetil Salicílico (AAS)*

Derivados do **para-aminofenol**:
Paracetamol (acetaminofen)
sem propriedade anti-inflamatória

Derivados da **pirazolona**: Dipirona

AINES

↓

Principal propriedade

Efeito anti-inflamatório

4

Analgésicos - AINES - Histórico

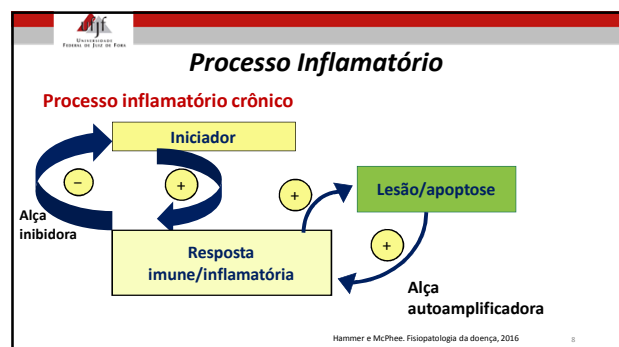
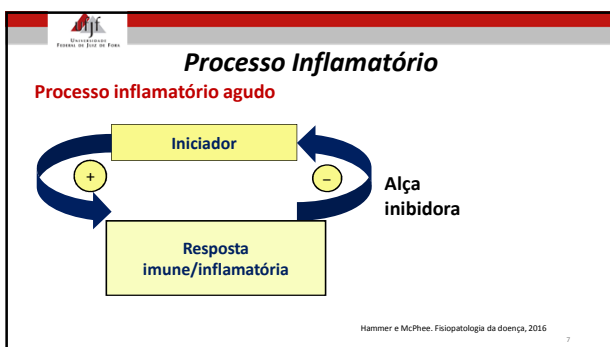
- Aspirina (AAS) – 1899
- Fenilbutazona – 1946
- Indometacina – 1964
- Ibuprofeno - 1969
- 1971 – descoberta do mecanismo de ação do AAS
- Diclofenaco - 1974

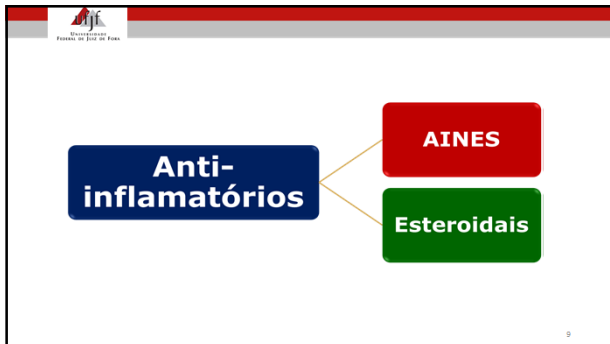
5

AINES - Histórico

- Década de 90 – **COX1 e COX2**
- 1999 e 2000 – Surgimento (EUA e Brasil) dos AINES seletivos para COX2
- 2004 – Retirada do mercado rofecoxib (COX2 seletivo)

6





Prostaglandinas (PGs)

Aspectos fisiológicos - gastrointestinal e renal

Aspectos patológicos

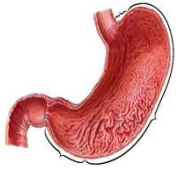
- Febre
- Dor
- Inflamação

10

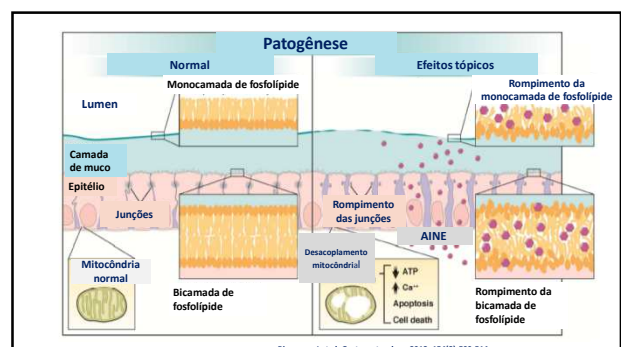
Prostaglandinas (PGs)

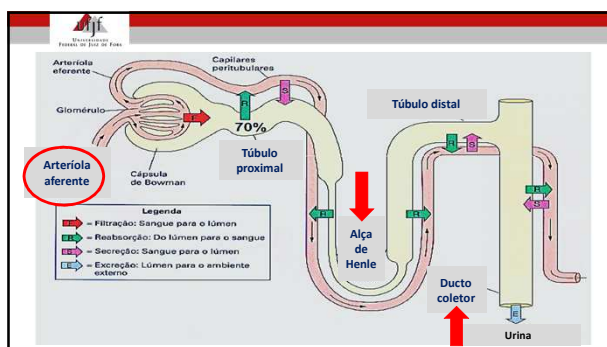
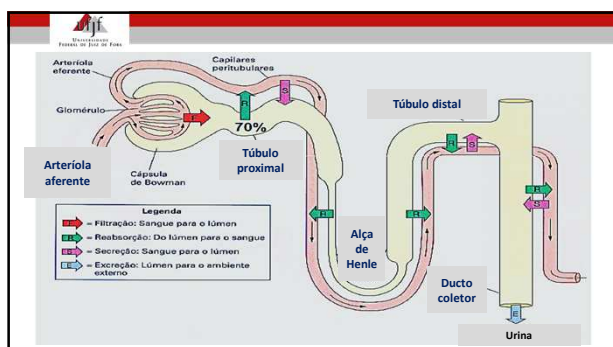
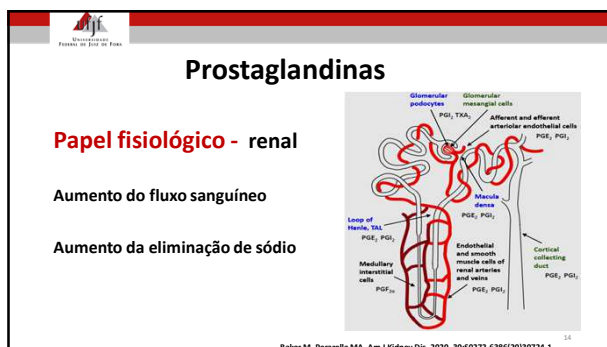
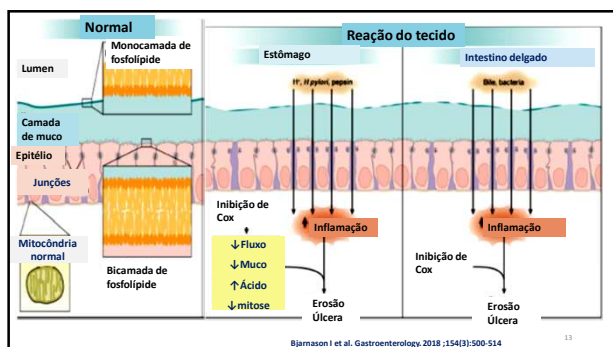
Papel fisiológico - gastrointestinal

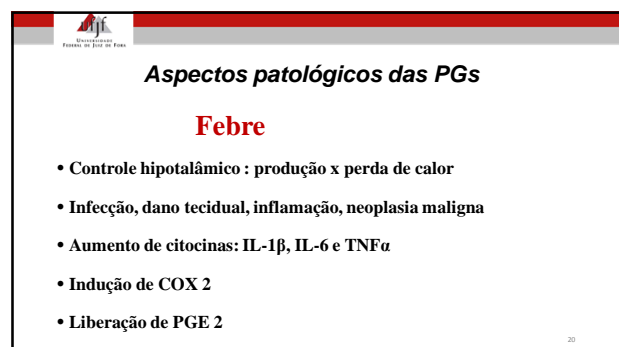
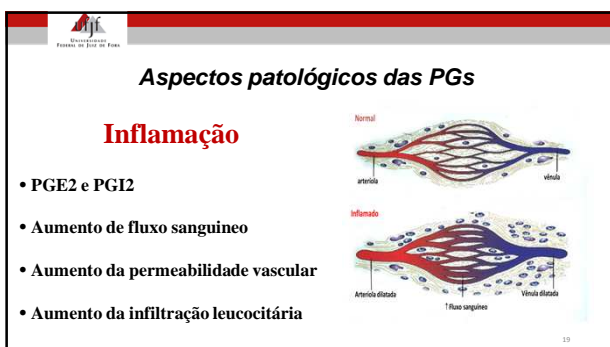
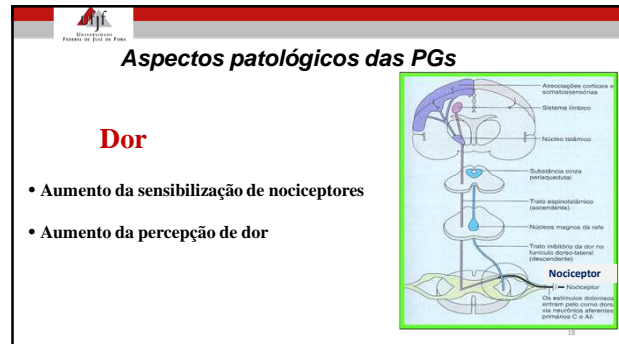
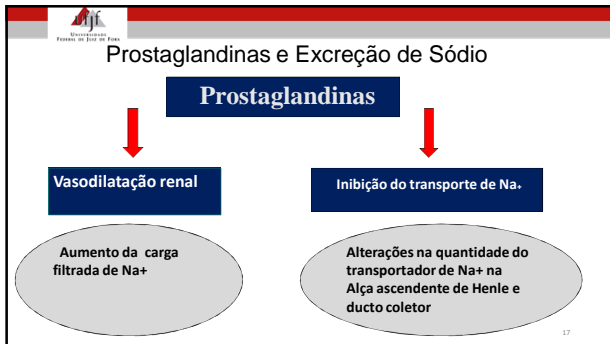
- Aumento da produção de muco
- Redução da produção de ácido clorídrico
- Vasodilatação da mucosa

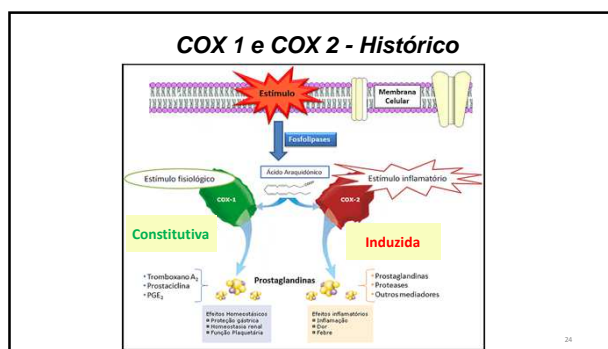
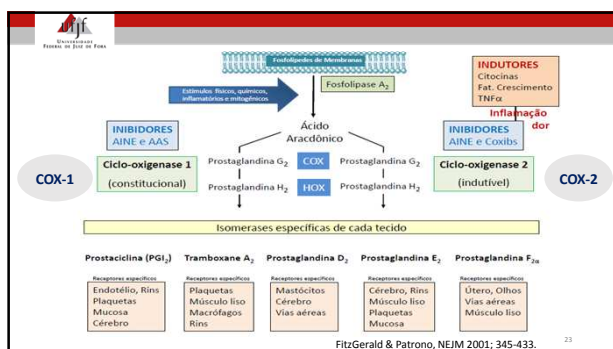
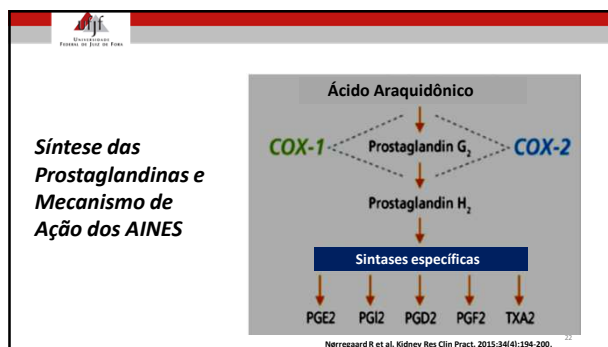
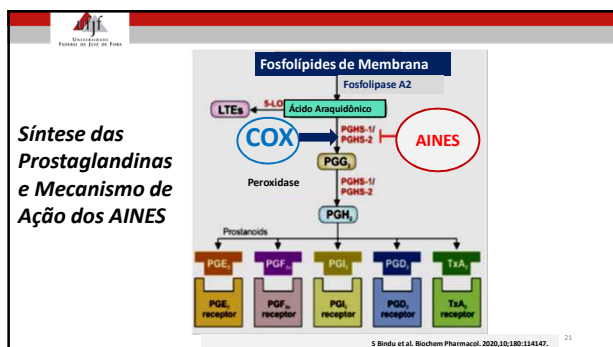


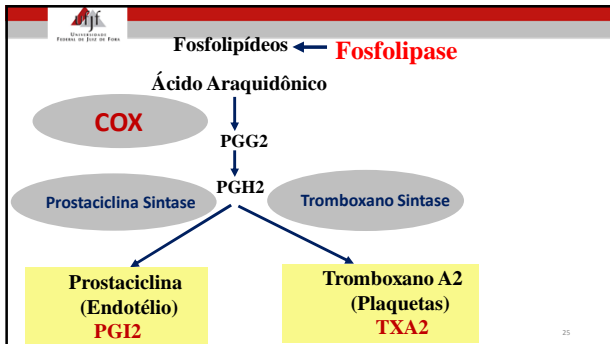
11











AINES- Classe /Fármacos

Tradicionais (inibem COX 1 e COX 2)

- **Salicilatos:** ácido acetil salicílico
- **Derivados do ácido acético:** indometacina, etodolaco, cetorolaco e diclofenaco
- **Fenamatos:** ácido mefenâmico
- **Derivados do ácido propiônico:** ibuprofeno, naproxeno, cetoprofeno
- **Derivados do ácido enólico:** piroxicam, meloxicam

Inibidores não seletivos da cox

AINES Tradicionais

Diclofenaco – Cataflam®, voltaren®

Etodolaco - Flancox®

Ibuprofeno - Dalsy®

Naproxeno – Naprosyn®

Cetoprofeno - Profenid®

Ácido Mefenâmico - Ponstan®

Piroxicam – Feldene®

Meloxicam - Movatec®

AINES- Classe /Fármacos

Seletivos (inibem COX 2)

- **Coxibes:** celecoxibe, etoricoxibe, parecoxibe

AINES - Seletivos COX 2 Coxibes

Celecoxibe – Celebra® - Via oral

Etoricoxibe – Arcoxia® - Via oral

Parecoxibe – Bextra® - Parenteral

29

AINES e Importância

Aproximadamente 30 milhões pessoas/ ano (EUA)

Diclofenaco, ibuprofeno e naproxeno

Uso abusivo (sem prescrição)

Efeitos adversos (risco de óbitos)

30

AINES – Dados EUA

Hospitalização/ano: 100.000

Mortalidade/ano: 7.000 a 10.000

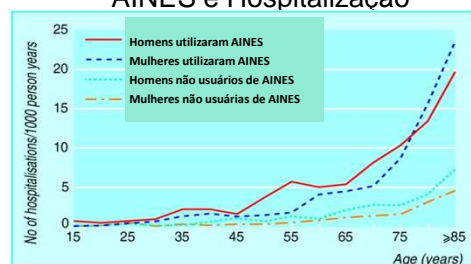
Hemorragia e perfuração

Usuarios crônicos: 25% desenvolvem úlceras

Usuarios crônicos: 2 a 4% sangramento ou perfuração

Lanza FL et al. Am J Gastroenterol 2009; 104:728 – 738 31

AINES e Hospitalização



Seeger JM, Hawkey CJ. BMJ. 2001; 243:23 (7323):1236-9 32

Riscos de úlcera e AINES

Idade ≥ 60 anos	Uso de anticoagulantes
História prévia de úlcera	Uso de glicocorticoides
Uso de AAS	Altas doses ou associação de AINES
	Doenças sistêmicas graves

33

Riscos AINES e I. Renal

Idosos

Riscos com AINES tradicionais e seletivos COX 2

COX2 – distribuição no cortex e medula.

Vasodilatação, natriurese e diurese

Nørregaard R et al. *Kidney Res Clin Pract.* 2015;34(4):194-200. 34

Inibidores seletivos COX 2 e risco cardiovascular

COX - 1 Constitutiva	COX - 2 Induzida
<p>↑ Tromboxano</p> <p>Vasoconstrição</p> <p>Agregação plaquetária</p>	<p>↑ Prostaciclina</p> <p>Vasodilatação</p> <p>Agregação plaquetária</p>
Pró - trombótico	Anti-trombótico

Anwar A et al. *Trends Cardiovasc Med.* 2015;25(8):726-35. 35

AINES – Usos Terapêuticos

- Processos inflamatórios e dolorosos agudos
- Doenças inflamatórias crônicas – artrite reumatoide, osteoartrite (artrose), espondilite.

36

AINES – Efeitos Adversos

- TGI
- Plaquetas
- Renal
- Cardiovascular
- SNC
- Hepatopatia
- Hipersensibilidade
- Atenção pacientes asmáticos

37

AINES – Uso Contraindicado

- Gestantes
- Primeiros 3-6 meses após evento cardiovascular agudo
- Insuficiência cardíaca descompensada
- Doença renal
- Instabilidade hemodinâmica

38

AINES Tradicionais e Seletivos COX 2

Questões para Discussão

Existe um AINE Ideal?

Existe algum superior quanto ao efeito anti-inflamatório?

Existem diferenças quanto aos efeitos sobre TGI e renal?


Em relação a segurança cardiovascular?

39

Mensagem Final – pontos importantes

- AINES apresentam um papel importante em várias situações clínicas agudas ou crônicas.
- Ponderar riscos e benefícios no seu uso.
- Cuidado especial em idosos, pacientes com comorbidades e instáveis.

40

 **Referências Bibliográficas**

BRUNTON, L.; HILAL-DANDAN, R. ; KNOLLMAN, B. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2019. 1744 p.

Rang, H. P.; Ritter, J. M.; Flower, R. J.; Henderson G. Rang & Dale. Farmacologia. 8ª edição. Rio de Janeiro, Elsevier, 2016.760 p.

Katzung, B.G; Trevor AJ. Farmacologia básica e clínica. 13ª edição. Porto Alegre. AMGH Editora Ltda, 2017. 1202 p.

BRUNTON, L.L.; Goodman & Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica. 13ª ed, McGraw-Hill,2019. (Disponível no SIGA como e-book)

FUCHS, F. WANNMACHER, L. farmacologia clínica e terapêutica. 5ª ed, Guanabara Koogan,2017. (Disponível no SIGA como e-book)

SILVA, P. Farmacologia. 8ª edição. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2010. 1352 p. (Disponível no SIGA como e-book)

41