

Modalidade do trabalho: Ensaio teórico
Evento: XXIV Seminário de Iniciação Científica

ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS: NÃO SELETIVOS OU SELETIVOS, QUAL O MELHOR?¹

Luana Silva Da Silva², Fernando Silverio Ferreira Da Cruz³.

¹ Pesquisa Bibliográfica realizada no curso de Medicina Veterinária da Unijui

² Aluna do Curso de Medicina Veterinária da Unijui

³ Professor de Medicina Veterinária do Departamento de Estudos Agrários (DEAg) da Unijui

Introdução:

Qualquer mecanismo capaz de produzir um processo inflamatório tanto agudo quanto crônico, levará a uma resposta imunológica do organismo e fará com que ocorra a liberação de diversos mediadores químicos, tais como as citocinas, ativação do sistema complemento, eicosanoides, entre outros envolvidos (SPINOSA, GÓRNIK, BERNARDI, 2011).

Os Anti-inflamatórios Não Esteroidais (AINE) são ácidos orgânicos fracos, frequentemente utilizados como analgésicos, anti-inflamatórios e antitérmicos, possuem diversas finalidades e um de seus aspectos positivos é que diferente dos analgésicos opiáceos, não geram dependência, o AINE pode ter ação mais voltada ao Sistema Nervoso Periférico (SNP), atuando em inflamações e no Sistema Nervoso Central (SNC) atuando como antipirético, por exemplo, e em ambos os locais obtendo analgesia. (WANNMACHER; BREDEMEIER, 2004).

O mecanismo de ação dos AINES consiste na inativação das enzimas que degradam o ácido araquidônico, este liberado através de alguma lesão de membrana, sendo essas enzimas denominadas de Ciclooxigenase (COX) e a Lipoxigenase (LOX) (SPINOSA, GÓRNIK, BERNARDI, 2011). A liberação do ácido araquidônico irá atuar sobre a via das ciclooxigenases (responsável pela biossíntese das prostaglandinas e dos tromboxanos) e pela via das lipoxigenases (responsável pela síntese dos leucotrienos, lipoxinas e demais compostos) (CARVALHO, CARVALHO, SANTOS, 2004), quando uma substância é capaz de inibir as duas vias enzimáticas, pode ser denominada de AINE de dupla ação (SPINOSA, GÓRNIK, BERNARDI, 2011).

Os AINES inativam a COX, que possui três isoformas, sendo a COX-1 e COX-2 as enzimas mais frequentes e que possuem suas características mais definidas, de acordo com seu mecanismo químico e fisiológico. A COX-3 foi descoberta posteriormente e os estudos ainda não apontam sua real função sobre o organismo, entretanto, sabe-se que a mesma atua inibindo a COX-3 nas células endoteliais hipotalâmicas, localiza-se no SNC e está relacionada a febre e a dor, possuindo ação antitérmica e analgésica (ANDRADE, 2008).

A COX-1 é constitutiva, responsável por algumas funções fisiológicas de proteção, como a homeostase renal e plaquetária, além da função citoprotetora gastrointestinal (KUMMER, COELHO, 2002), responsável pela síntese de prostaglandinas que exercem proteção no local. A COX-2 é induzida, pois ocorre após certos estímulos, presente em inflamações. Os fármacos inibidores dessa isoenzima, também podem ser chamados de coxibes e são altamente eficazes, pois além de atuarem nos sítios da lesão, impedem que certos efeitos adversos ocorram, em consequência a utilização de fármacos não seletivos, que também são inibidores da COX -1 (WANNMACHER; BREDEMEIER, 2004).

Modalidade do trabalho: Ensaio teórico
Evento: XXIV Seminário de Iniciação Científica

Metodologia:

Este trabalho foi idealizado com base em revisões literárias, dentre essas, artigos e livros, que abordam o tema da Ciclooxigenase, demonstrando sua atuação de modo geral e a importância dos Anti-Inflamatórios Não Esteroidais na terapêutica.

Resultados e discussão:

A ciclooxigenase, enzima responsável pela geração de prostaglandinas a partir do ácido araquidônico, possui três isoformas a COX-1, COX-2 e COX-3, estas isoenzimas são codificadas por genes distintos, a COX-1 e COX-3 são codificadas pelo mesmo gene, sendo este o gene 1, e a COX-2 codificada pelo gene 2 (VARALDA, MOTTA, 2009). A COX-3 consiste em uma variante da COX-1 e devido ao fato de não ser tão conhecida e nem tão encontrada, são denominadas substâncias não seletivas as que inativam a ação da COX-1 e COX-2, sendo seletivas (coxibes) as que inativam apenas a COX-2. (ANDRADE, 2008).

A maioria dos AINES são não seletivos e atuam inibindo preferencialmente a COX-1 (SPINOSA, GÓRNIK, BERNARDI, 2011), e em quase todos os tecidos normais é detectada a presença desta enzima, enquanto a COX-2 está em maior número nos tecidos inflamados, fatores de crescimento e estimulantes tumorais, concentrando um aumento de citonas (KUMMER, COELHO, 2002). Essa por sua vez, é responsável pela liberação de diversas substâncias relacionadas a inflamação e a dor, como prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos (ANDRADE, 2008).

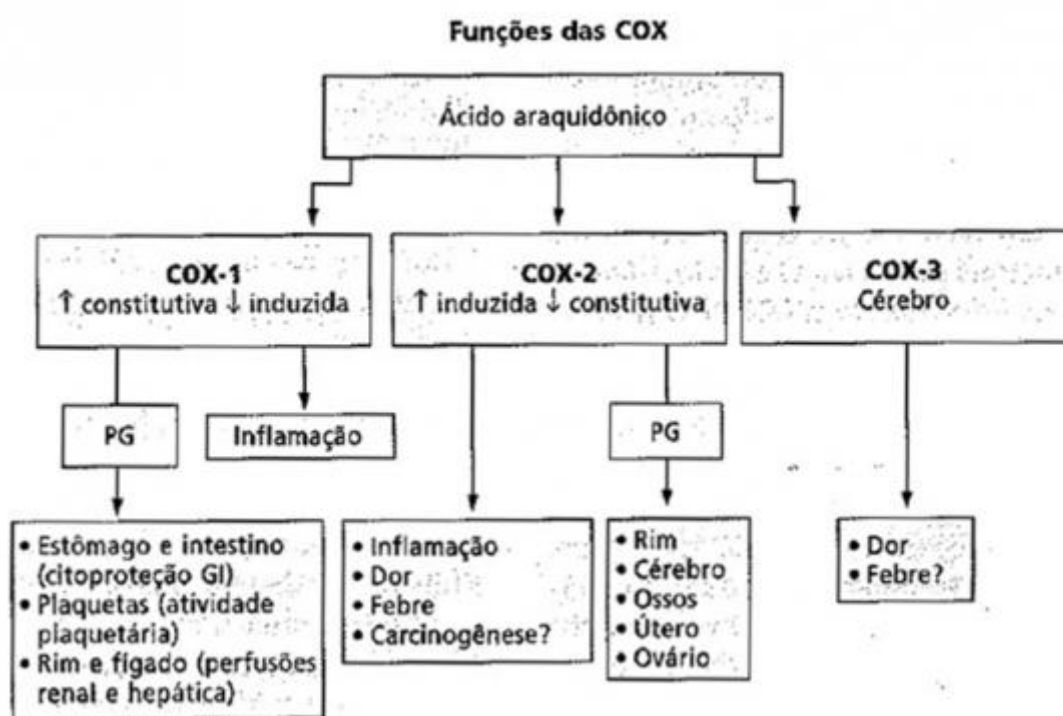


Figura 1: Principais funções das ciclooxigenases (COX), COX-1, COX-2 e COX-3. GI = gastrointestinal; PG = prostaglandinas. Fonte: ANDRADE, S.F; Manual de Terapêutica Veterinária, 3ª edição São Paulo: Editora Roca, 2008, 912 p.

Modalidade do trabalho: Ensaio teórico
Evento: XXIV Seminário de Iniciação Científica

Portanto, a preferência pela utilização de fármacos seletivos tem sido bastante abordada, pois inibindo a ação da COX-2, pode-se combater a inflamação sem causar tantos efeitos colaterais, dentre esses, as erosões e ulcerações gástricas, devido a presença de COX-1 na mucosa gástrica, prevenindo essas possíveis situações, dentre as lesões mais frequentes na utilização de AINE não seletivos estão as gastropatias, hepatopatias e nefropatias (SILVA, PERASSOLO, SUYENAGA, 2010).

Para um tratamento mais seguro, o AINE seletivo foi desenvolvido, sendo o Meloxicam o primeiro fármaco da classe dos seletivos na Medicina humana, e na Medicina Veterinária, o Carprofeno, ambos muito utilizados em Veterinária. Dentre os coxibes, o Celecoxibe foi o primeiro princípio ativo deste grupo e são fármacos amplamente empregados atualmente, mas também podem reduzir a produção de prostaglandina vascular, podendo afetar o equilíbrio entre o tromboxano A₂ (efeito vasoconstritor) e a prostaciclina (efeito vasodilatador), levando a um aumento de eventos trombóticos e cardiovasculares. Essas alterações fisiológicas da cascata do Ácido Araquidônico, teoricamente, explicam um aumento na ocorrência de eventos cardiovasculares associados ao uso de coxibes (ANDRADE, 2008).

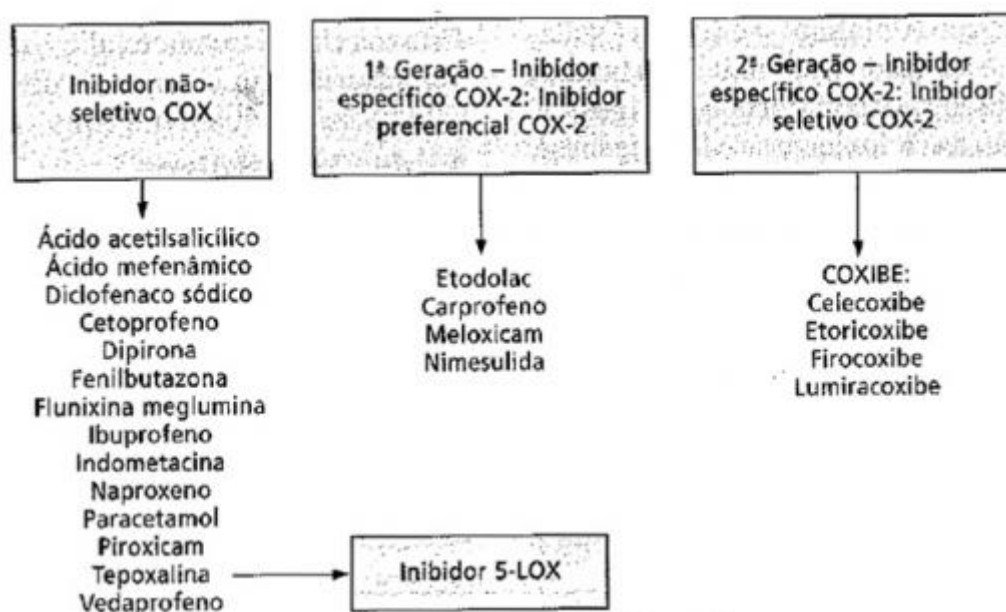


Figura 2: Classificação dos principais AINE segundo sua inibição sobre a ciclooxigenase (COX) e lipoxigenase (5-LOX). Fonte: ANDRADE, S.F; Manual de Terapêutica Veterinária, 3ª edição São Paulo: Editora Roca, 2008, 912 p.

AINES Seletivos também são passíveis de produzir efeitos colaterais, e a sobredosagem é uma das possíveis causas de tais efeitos, podendo assim, vir a perder sua especificidade e também bloquear a COX-1, causando danos, e esses efeitos podem ocorrer devido ao período prolongado de tratamento, inclusive (WANNMACHER; BREDEMEIER, 2004). A COX-2 possui um papel importante na função neuronal, contribuindo na atividade sináptica, e além de assegurar a produção de prostaciclina, também demonstra ação fisiológica no tecido ósseo, portanto sua inibição também pode gerar efeitos colaterais, mas quando comparado a COX-1, de acordo com os possíveis efeitos

Modalidade do trabalho: Ensaio teórico
Evento: XXIV Seminário de Iniciação Científica

adversos de AINE não seletivo, ainda é preferencial a utilização de um AINE seletivo, inibindo a COX-2 (SPINOSA, GÓRNIK, BERNARDI, 2011).

Conclusão:

Os anti-inflamatórios não esteroidais, no geral, são altamente eficazes, porém o risco de toxicidade e efeitos colaterais é maior com a utilização de fármacos não seletivos, devido ao bloqueio da COX-1.

A manutenção da COX-1, pelo bloqueio seletivo da COX-2, levando em conta a escolha do fármaco, a finalidade, considerando a espécie envolvida e o estado de saúde, é a melhor opção para uma terapêutica mais eficaz e com maior segurança, consequentemente com menos riscos, proporcionando um melhor equilíbrio homeostático.

Palavras-chave: ciclooxigenase; enzima; efeitos; inflamação

Referências Bibliográficas:

ANDRADE, S.F.; Manual de Terapêutica Veterinária, 3ª edição São Paulo: Editora Roca, 2008, 912 p.

CARVALHO, W. A.; CARVALHO, R.D.S; SANTOS, F.R.; Analgésicos Inibidores Específicos da Ciclooxigenase-2: Avanços Terapêuticos, Revista Brasileira de Anestesiologia, Vol. 54, Nº 3, Rio de Janeiro, Maio - Junho, 2004.

KUMMER, C.L.; COELHO, T.C.R.B.; Antiinflamatórios Não Esteróides Inibidores da Ciclooxigenase-2 (COX-2): Aspectos Atuais, Revista Brasileira de Anestesiologia, Vol. 52, Nº 4, Rio de Janeiro, Julho - Agosto, 2002.

SILVA, P. C.; PERASSOLO, M. S.; SUYENAGA, E. S; Benefícios e Riscos do Uso de Coxibes, Vol. 2, 14 - 33, Rio Grande do Sul, 2010.

SPINOSA, H.S; GÓRNIK, S.L; BERNARDI M.M.; Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária, 5ª edição São Paulo: Guanabara Koogan, 2011, 824 p.

VARALDA, D. B.; MOTTA, A.A; Reações adversas aos antiinflamatórios não esteroidais, Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia, 09/32-01/27, São Paulo, 2009.

WANNMACHER, L.; BREDEMEIER M.; Antiinflamatórios Não Esteróides: Uso indiscriminado de inibidores seletivos de ciclooxigenase - 2, Vol. 1, Nº 2, Brasília, Janeiro, 2004.