



ANTIINFLAMATÓRIOS

FELIPE CHIODINI MACHADO

DOUTORADO PELA USP COM LINHA DE PESQUISA EM DOR
MÉDICO DO GRUPO DE DOR DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FMUSP
COORDENADOR DO GRUPO DE DOR DO HOSPITAL BP – BENEFIÊNCIA PORGUESA DE SÃO PAULO
COORDENADOR DO GRUPO DE DOR DO HOSPITAL SÃO LUIZ – UNIDADE JABAQUARA

POR QUE?

ANALGÉSICOS MAIS VENDIDOS NO BRASIL

- 1 Neosaldina
- 2 Tylenol
- 3 Novalgina
- 4 Anador
- 5 Alivium
- 6 Dipirona sódica
- 7 Lisador
- 8 Engov
- 9 Advil
- 10 Doralgina



OBJETIVOS

Apresentar os AINEs

Principais mecanismos de ação

Reações adversas

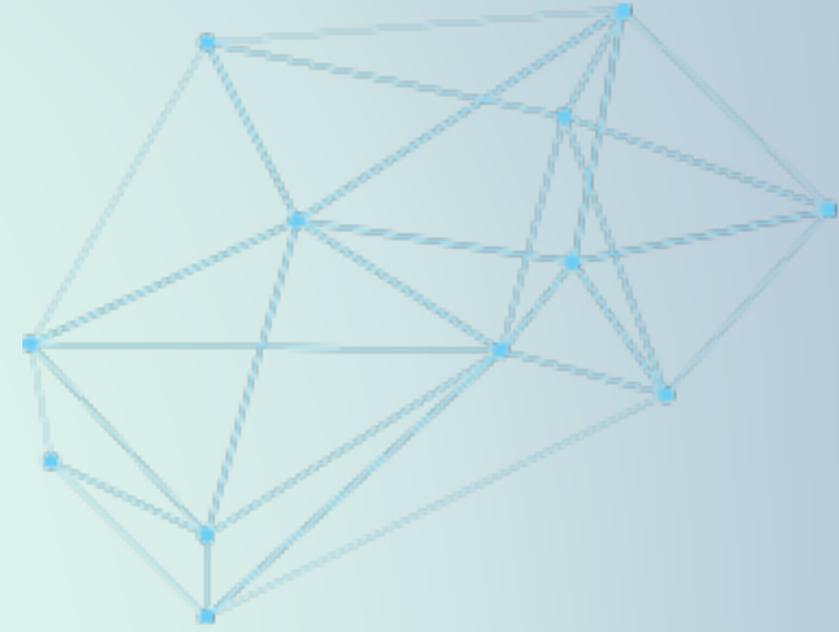


HISTÓRIA

- Farmacopéia egípcia
- Casca de salgueiro



AINES



AINES

Drogas que inibem a produção de substâncias pró-inflamatórias e que não fazem parte da classe de corticoides

AAS, diclofenaco, ibuprofeno, nimesulida, cetoprofeno, naproxeno, celecoxibe, parecocibe...



PRINCIPAIS EFEITOS

Efeito anti-inflamatório e antitérmico

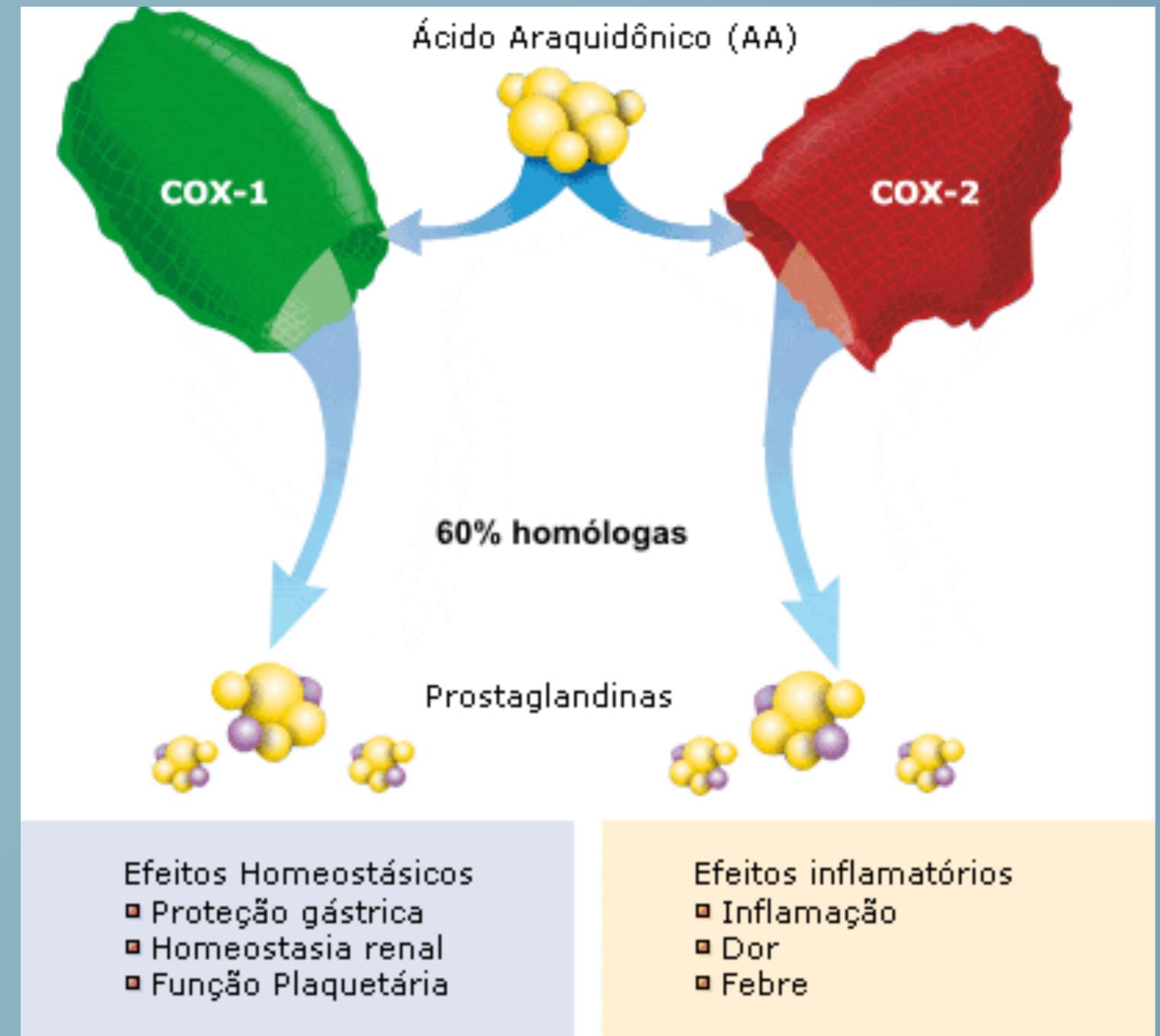
Principais efeitos adversos

- Gastrite e úlcera em TGI
- Lesão renal
- Hipertensão
- Desencadeadores de asma



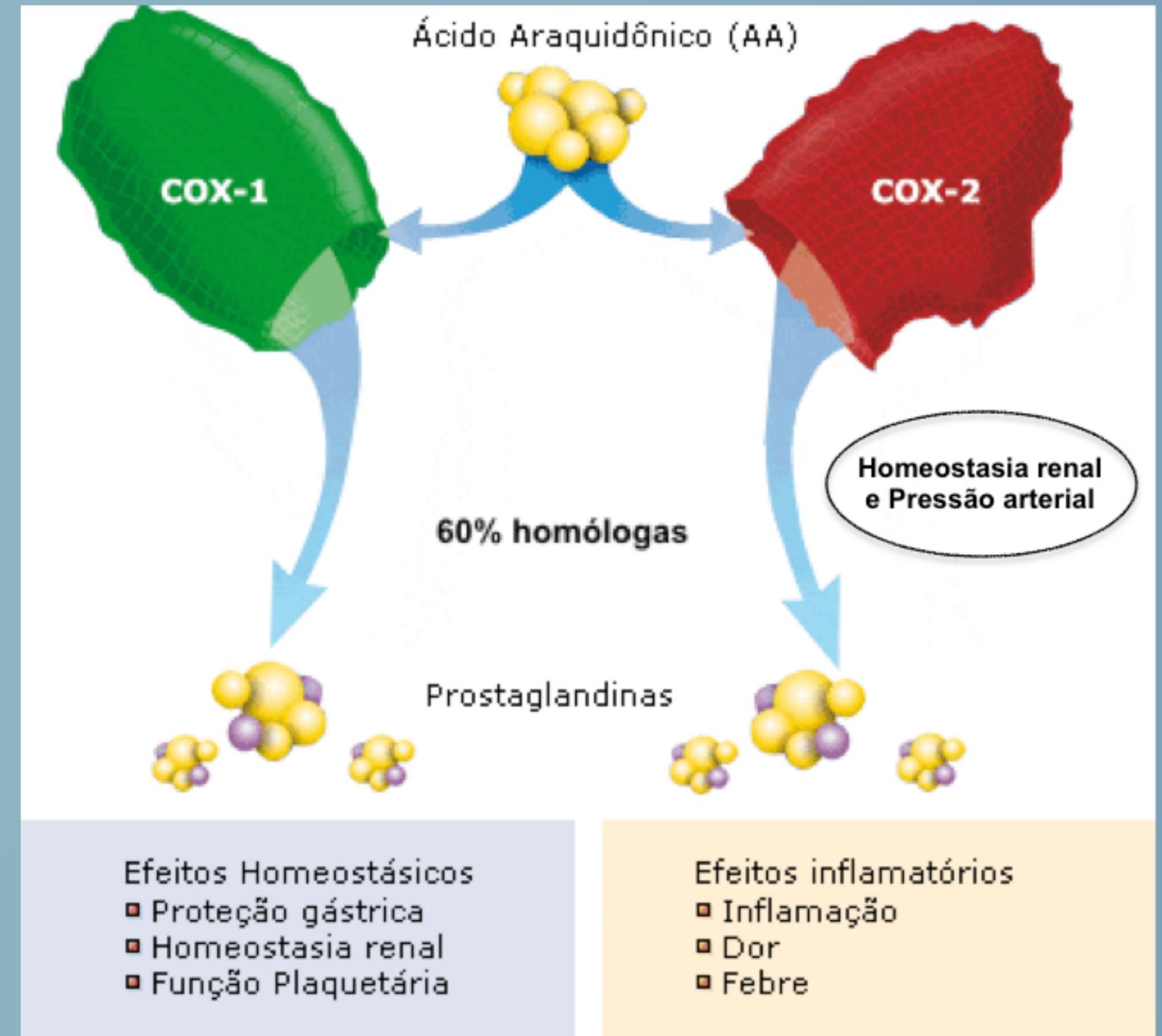
MECANISMO DE AÇÃO

- **Ácido aracdônico e outros substratos**
- **Cicloxygenase (COX)**
 - Prostaglandinas
 - Prostaciclina
 - Tromboxano
- **COX 1: efeitos homeostáticos**
 - Renal, plaquetas, gástrico
- **COX 2: dor e inflamação**
 - Sensibilização periférica



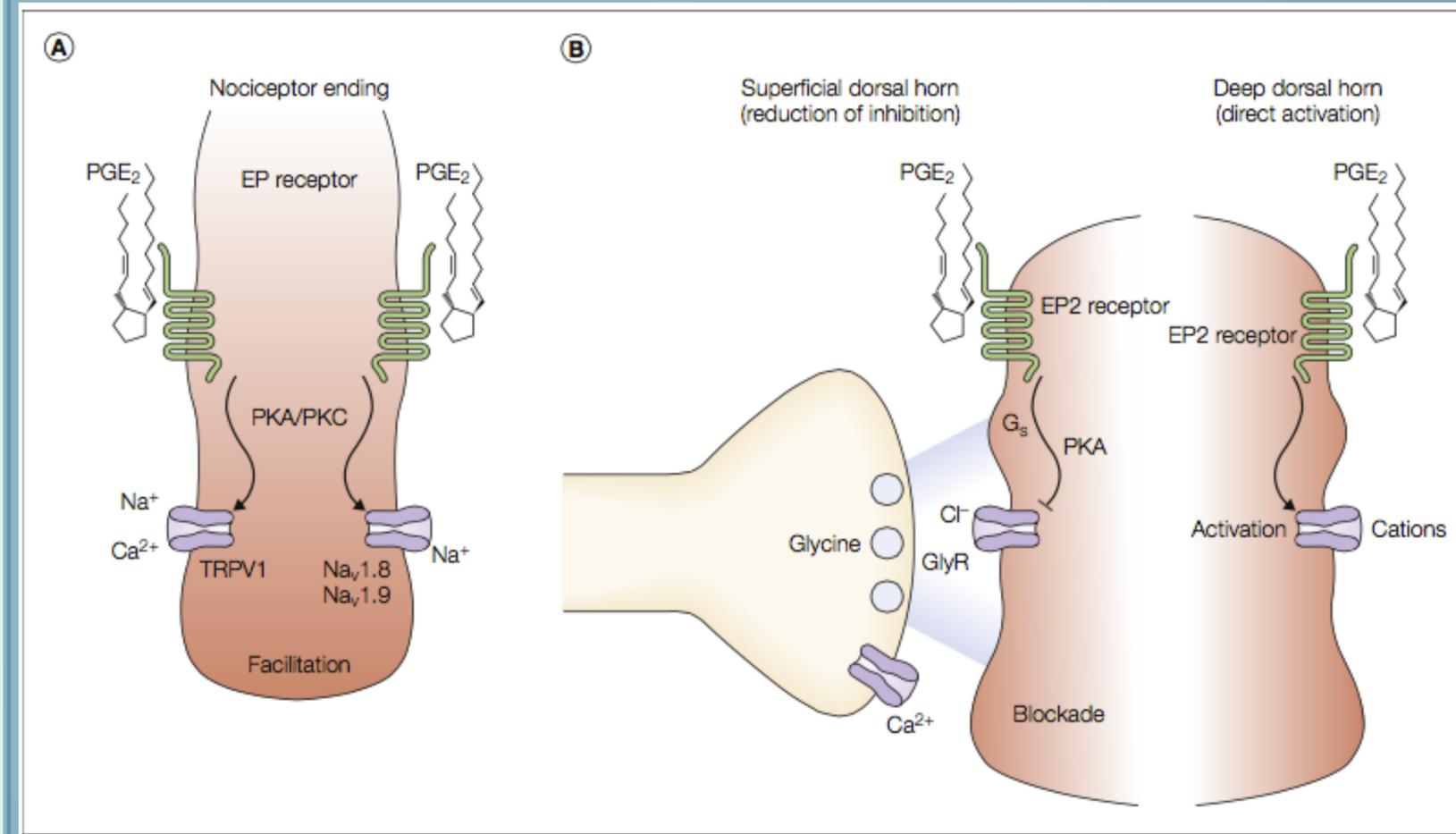
MECANISMO DE AÇÃO

- **Ácido aracdônico e outros substratos**
- **Cicloxygenase (COX)**
 - Prostaglandinas
 - Prostaciclina
 - Tromboxano
- **COX 1: efeitos homeostáticos**
 - Renal, plaquetas, gástrico
- **COX 2: dor e inflamação**
 - Sensibilização periférica
 - Também tem efeitos homeostáticos: princip. Renais



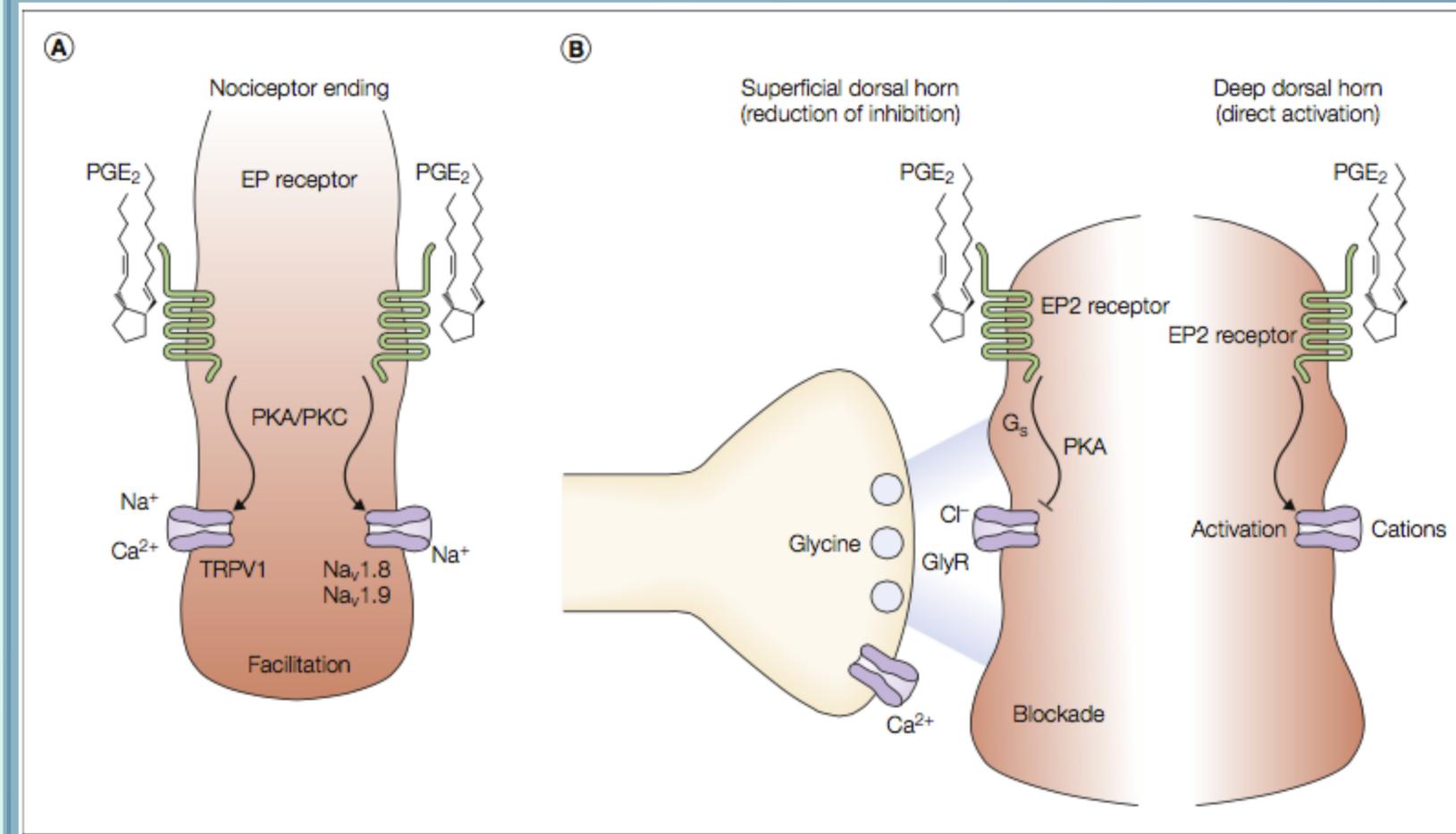
MECANISMO DE AÇÃO

- PGs aumentam sensibilidade ao estímulo doloroso
- AINEs reduzem sensibilização periférica e central



MECANISMO DE AÇÃO

- PGs aumentam sensibilidade ao estímulo doloroso
- AINEs reduzem **sensibilização periférica e central**



SENSIBILIZAÇÃO PERIFÉRICA

Após uma lesão tecidual há a condução do estímulo doloroso

Mas também há mecanismos de inflamação e sensibilização periférica

Facilitação da condução do sinal doloroso



SENSIBILIZAÇÃO PERIFÉRICA

Após uma lesão tecidual há a condução do estímulo doloroso

Mas também há mecanismos de inflamação e sensibilização periférica

Facilitação da condução do sinal doloroso

Resposta inflamatória à lesão



SENSIBILIZAÇÃO PERIFÉRICA

**# Alteração de excitabilidade de nociceptores
por mecanismos periféricos**

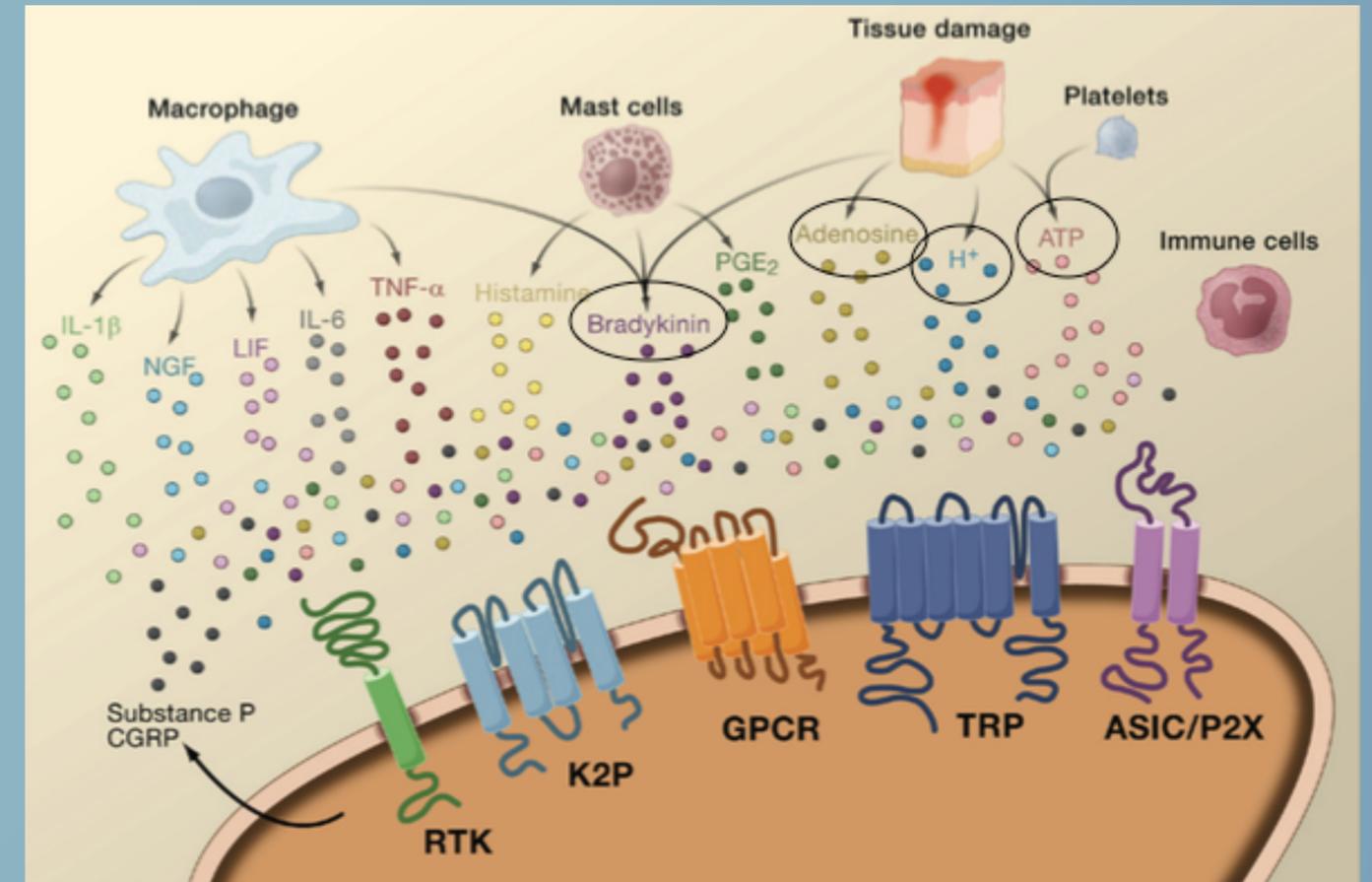


SENSIBILIZAÇÃO PERIFÉRICA

Alteração de excitabilidade de nociceptores por mecanismos periféricos

Dano tecidual

1) Liberação de mediadores inflamatórios

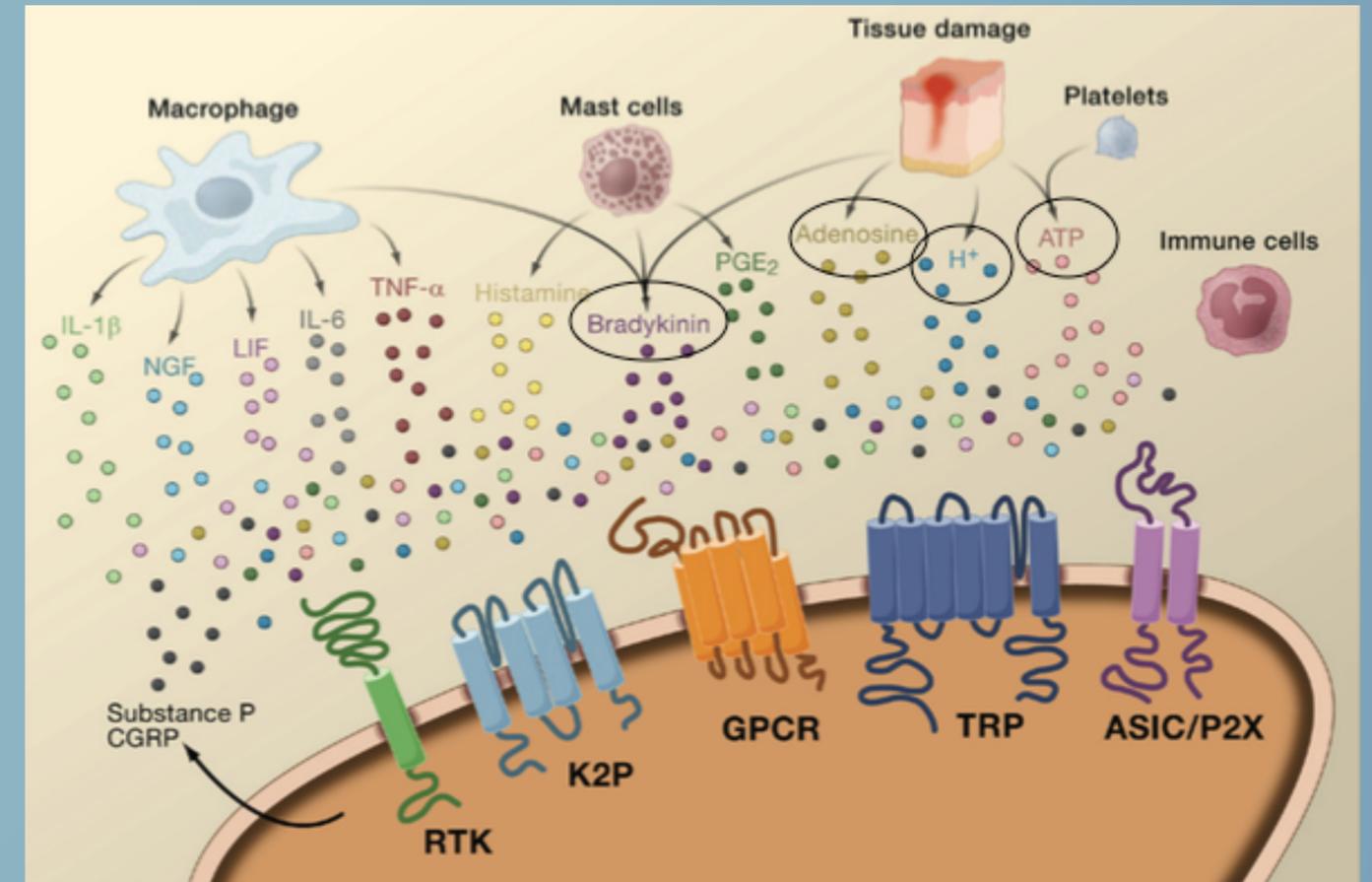


SENSIBILIZAÇÃO PERIFÉRICA

Alteração de excitabilidade de nociceptores por mecanismos periféricos

Dano tecidual

- 1) Liberação de mediadores inflamatórios
- 2) Vasodilatação --- Aumento da permeabilidade vascular
Extravasamento de líquido: edema local

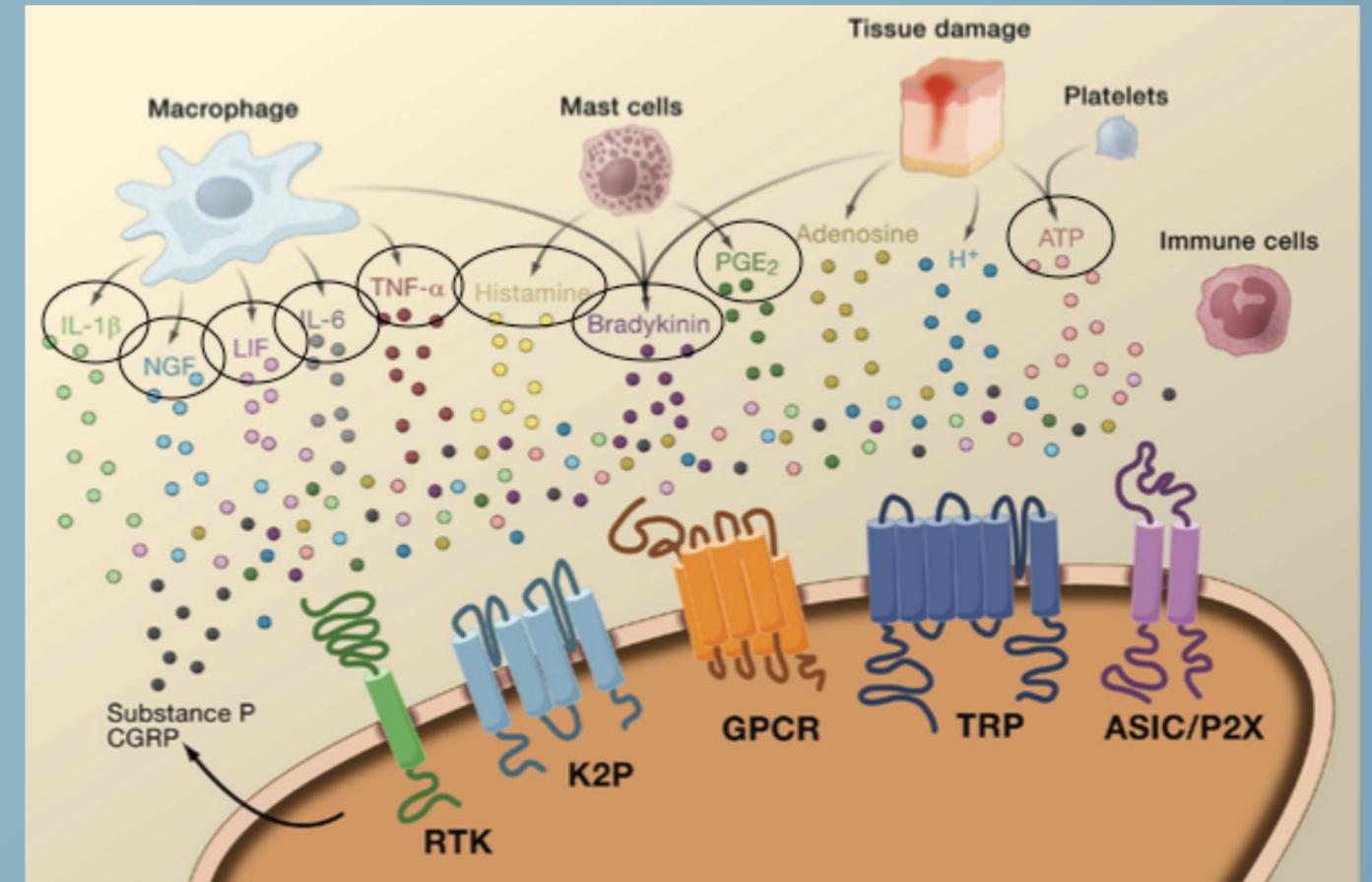


SENSIBILIZAÇÃO PERIFÉRICA

Alteração de excitabilidade de nociceptores por mecanismos periféricos

Dano tecidual

- 1) Liberação de mediadores inflamatórios
- 2) Vasodilatação --- Aumento da permeabilidade vascular
Extravasamento de líquido: edema local
- 3) Migração de outras células:
 - Leucócitos (neutrófilo, macrófagos, monócitos)
 - Mastócitos

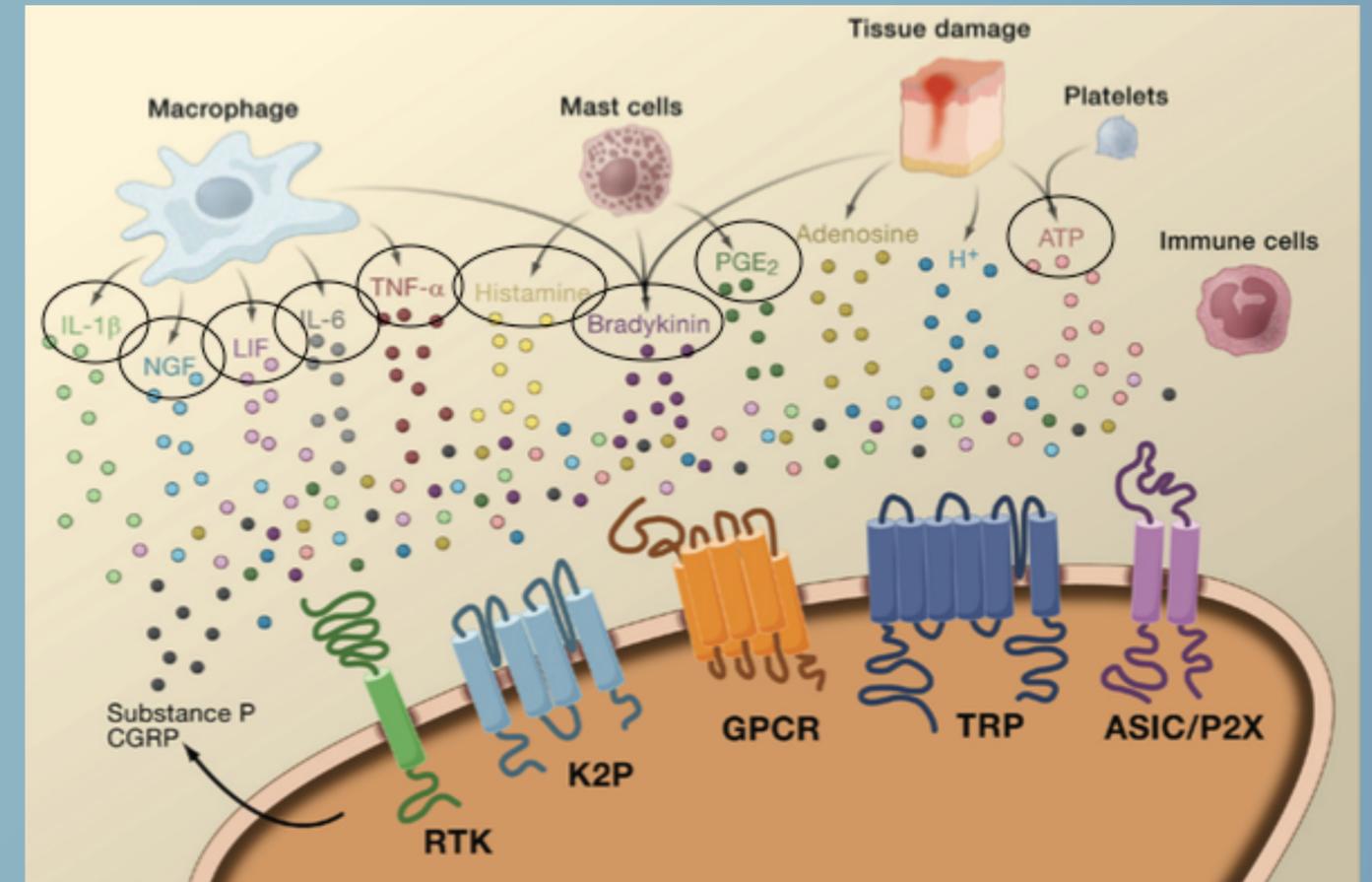


SENSIBILIZAÇÃO PERIFÉRICA

Alteração de excitabilidade de nociceptores por mecanismos periféricos

Dano tecidual

4) Essas outras células liberam ainda mais mediadores inflamatórios: “sopa inflamatória”: maior edema

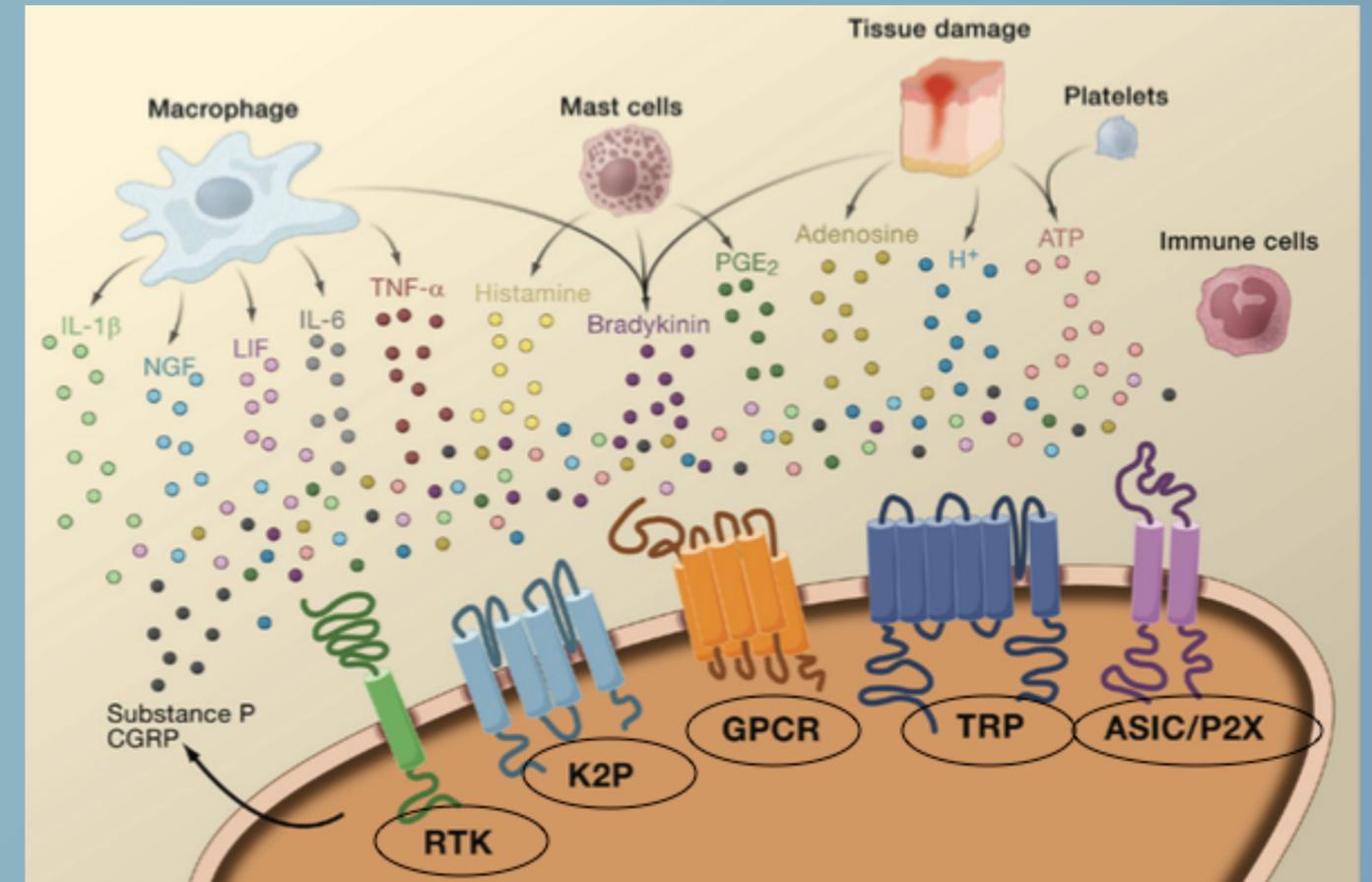


SENSIBILIZAÇÃO PERIFÉRICA

Alteração de excitabilidade de nociceptores por mecanismos periféricos

Dano tecidual

4) Essas outras células liberam ainda mais mediadores inflamatórios: “sopa inflamatória”: maior edema
Sensibilizam os canais no nociceptor

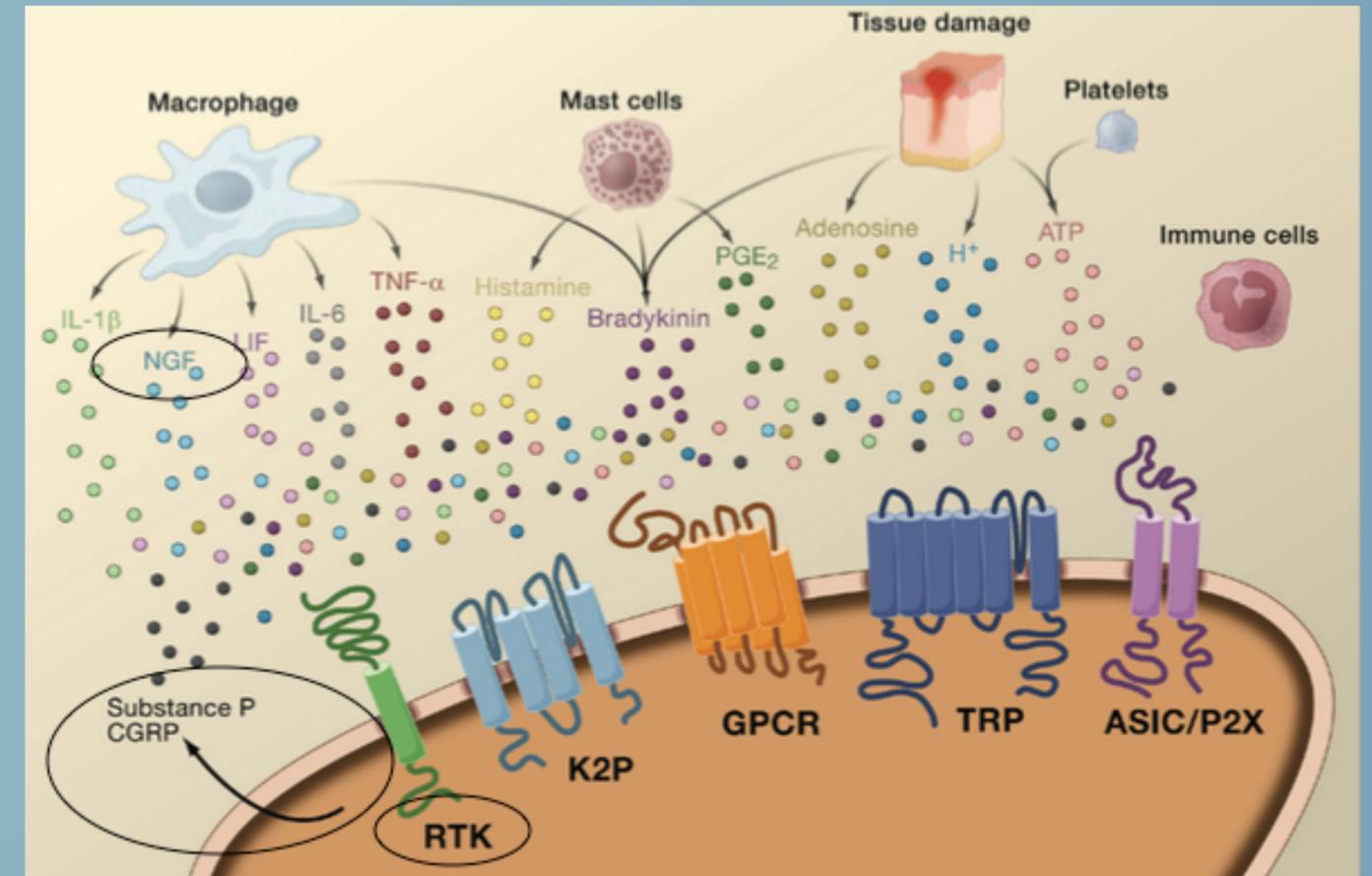


SENSIBILIZAÇÃO PERIFÉRICA

Alteração de excitabilidade de nociceptores por mecanismos periféricos

Dano tecidual

- 4) Essas outras células liberam ainda mais mediadores inflamatórios: “sopa inflamatória”: maior edema
Sensibilizam os canais no nociceptor
- 5) Se edema intenso e secreção de fatores que alteram a expressão gênica do neurônio --- Produção de fatores inflamatórios pelo próprio neurônio



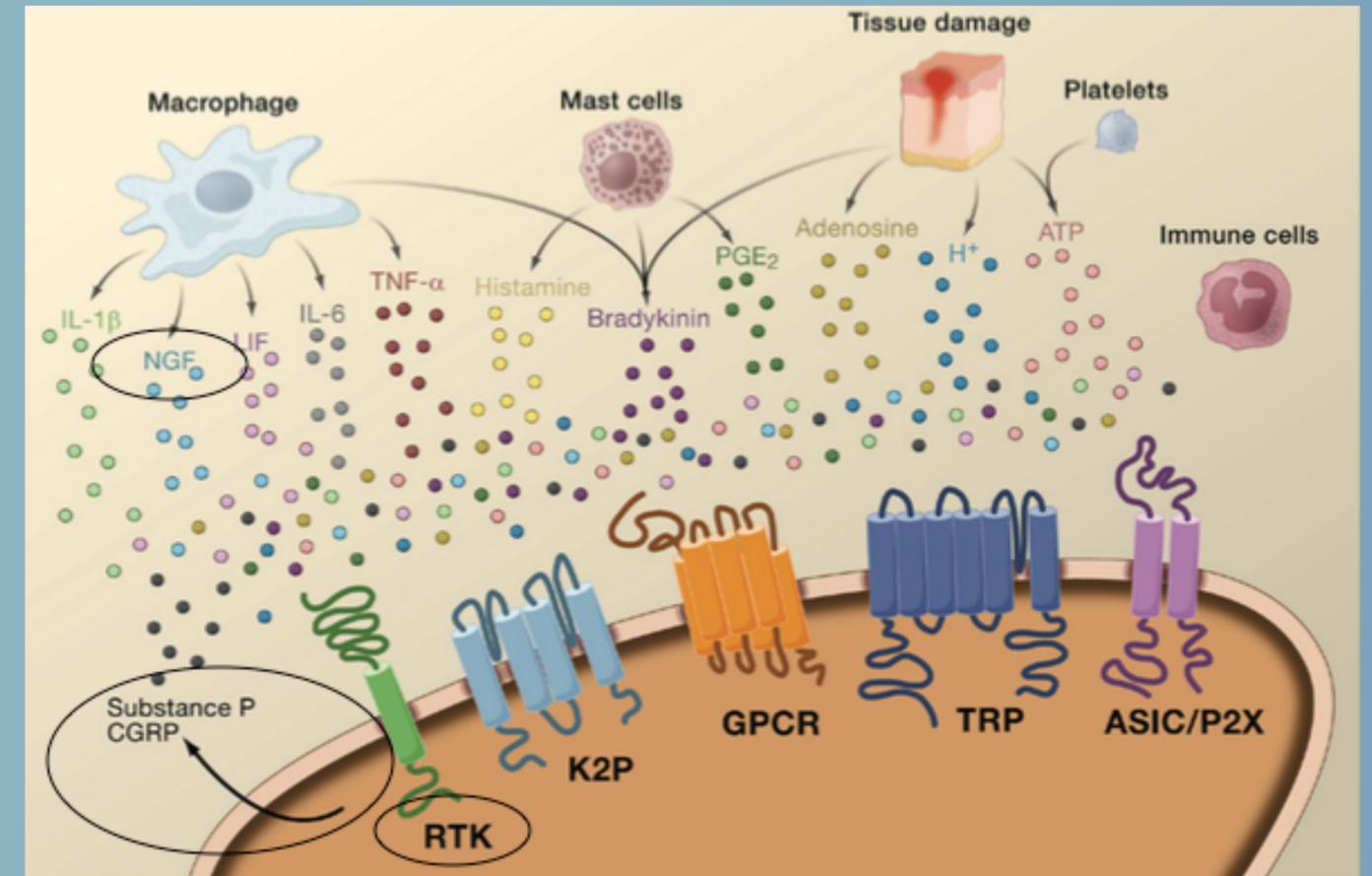
SENSIBILIZAÇÃO PERIFÉRICA

Alteração de excitabilidade de nociceptores por mecanismos periféricos

Dano tecidual

- 4) Essas outras células liberam ainda mais mediadores inflamatórios: “sopa inflamatória”: maior edema
Sensibilizam os canais no nociceptor
- 5) Se edema intenso e secreção de fatores que alteram a expressão gênica do neurônio --- Produção de fatores inflamatórios pelo próprio neurônio

Neurônio com menor limiar doloroso
(amplifica sinais dolorosos)



SENSIB. PERIFÉRICA

Tratamento direcionado para a periferia

Atualmente disponível

Reduzir acúmulo de mediadores inflamatórios: (AINH e corticoide)

Reduzir condução da fibra hiper-excitável (Anestésico local)

Depleção de subst. P em receptores vanilóides (TRPV1)

Novas perspectivas:

Anticorpo Anti-TNF- α

Modulador de recept. (evidência: TRPV1, ASIC/P2X)



SENSIBILIZAÇÃO CENTRAL

**Estado de hipersensibilidade no SNC (encefalo/medula)
Leva à facilitação do processamento nociceptivo**



SENSIBILIZAÇÃO CENTRAL

**Estado de hipersensibilidade no SNC (encefalo/medula)
Leva à facilitação do processamento nociceptivo**

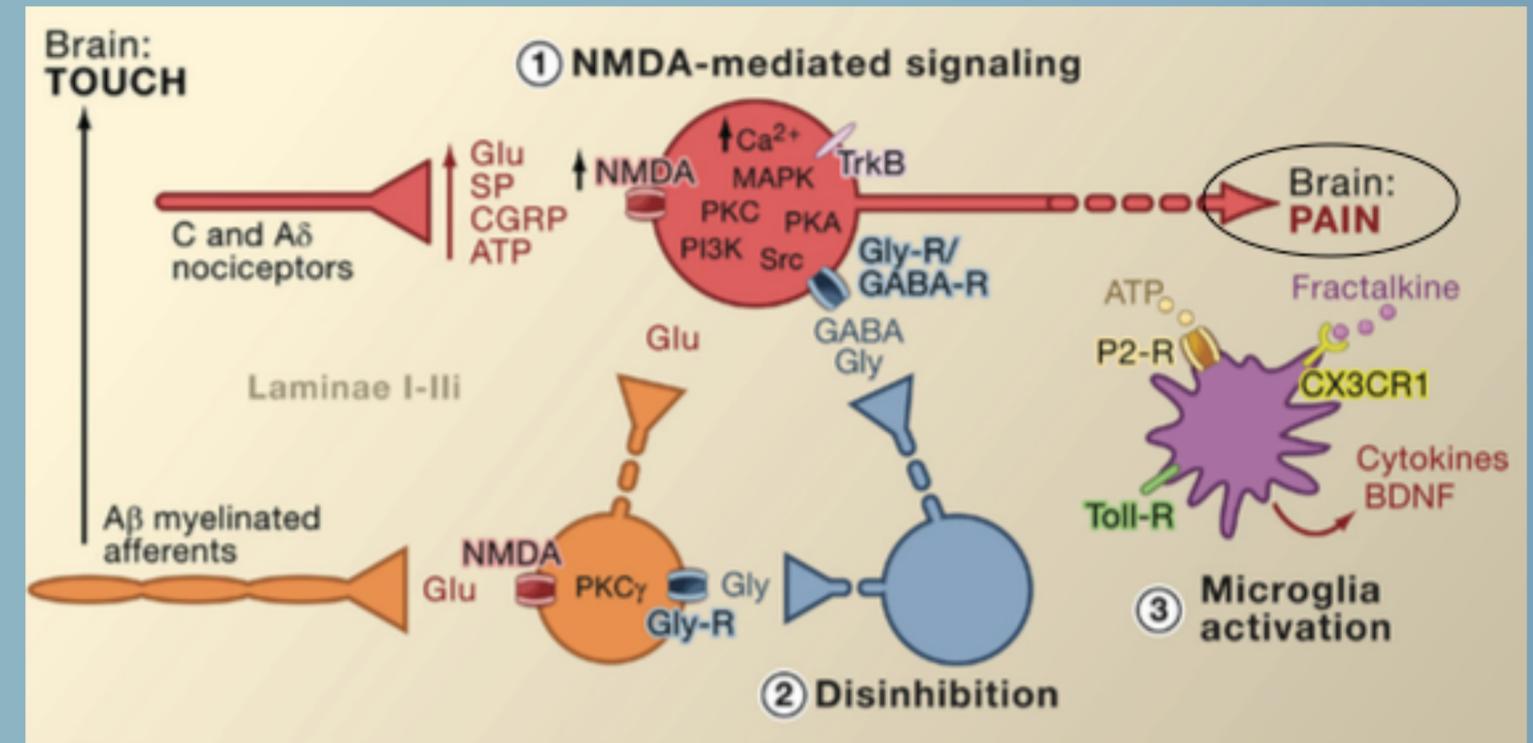
Multicausal: 3 principais mecanismos moleculares



SENSIBILIZAÇÃO CENTRAL

Mediada por NMDA

Estímulo doloroso não persistente:



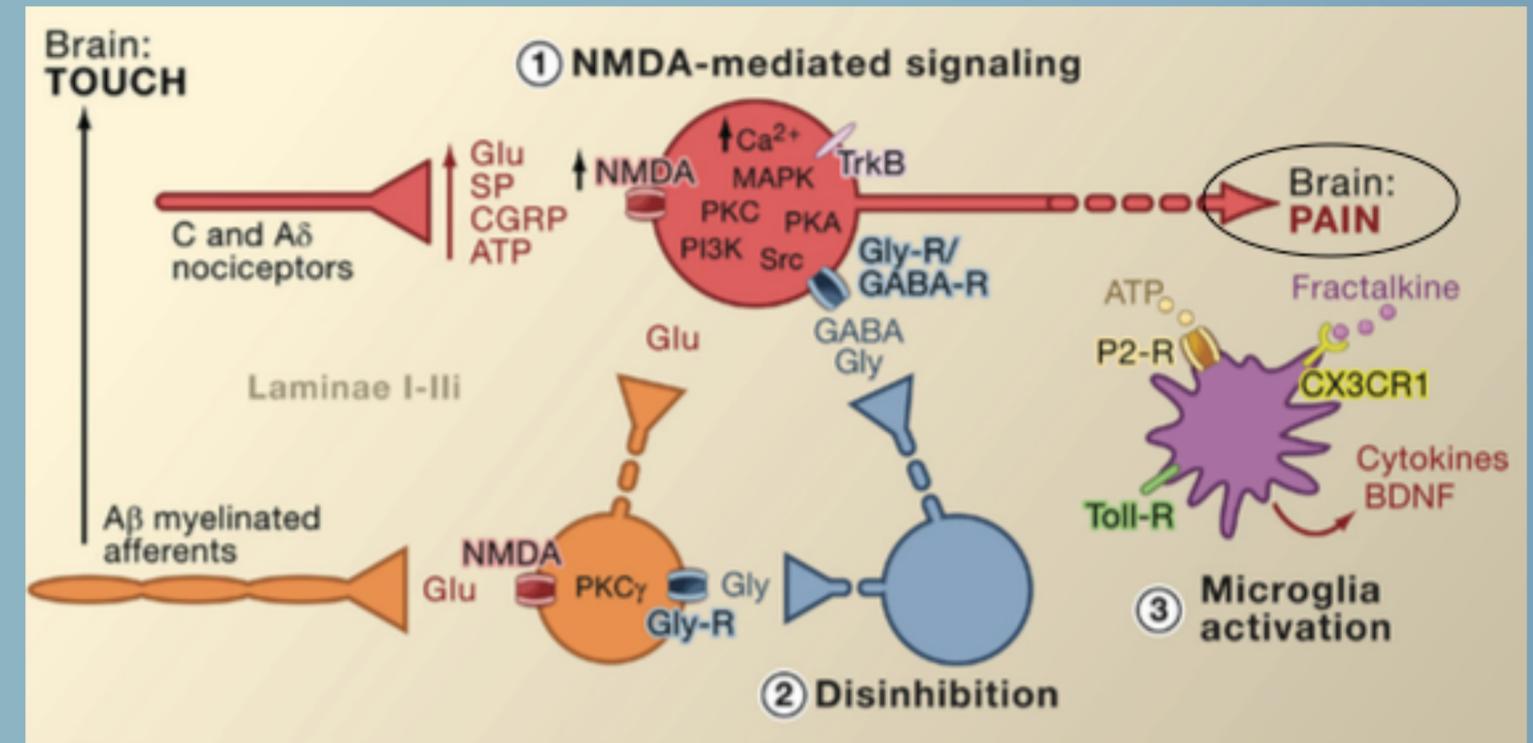
SENSIBILIZAÇÃO CENTRAL

Mediada por NMDA

Estímulo doloroso não persistente:

Sem sensibilização: via da dor normal

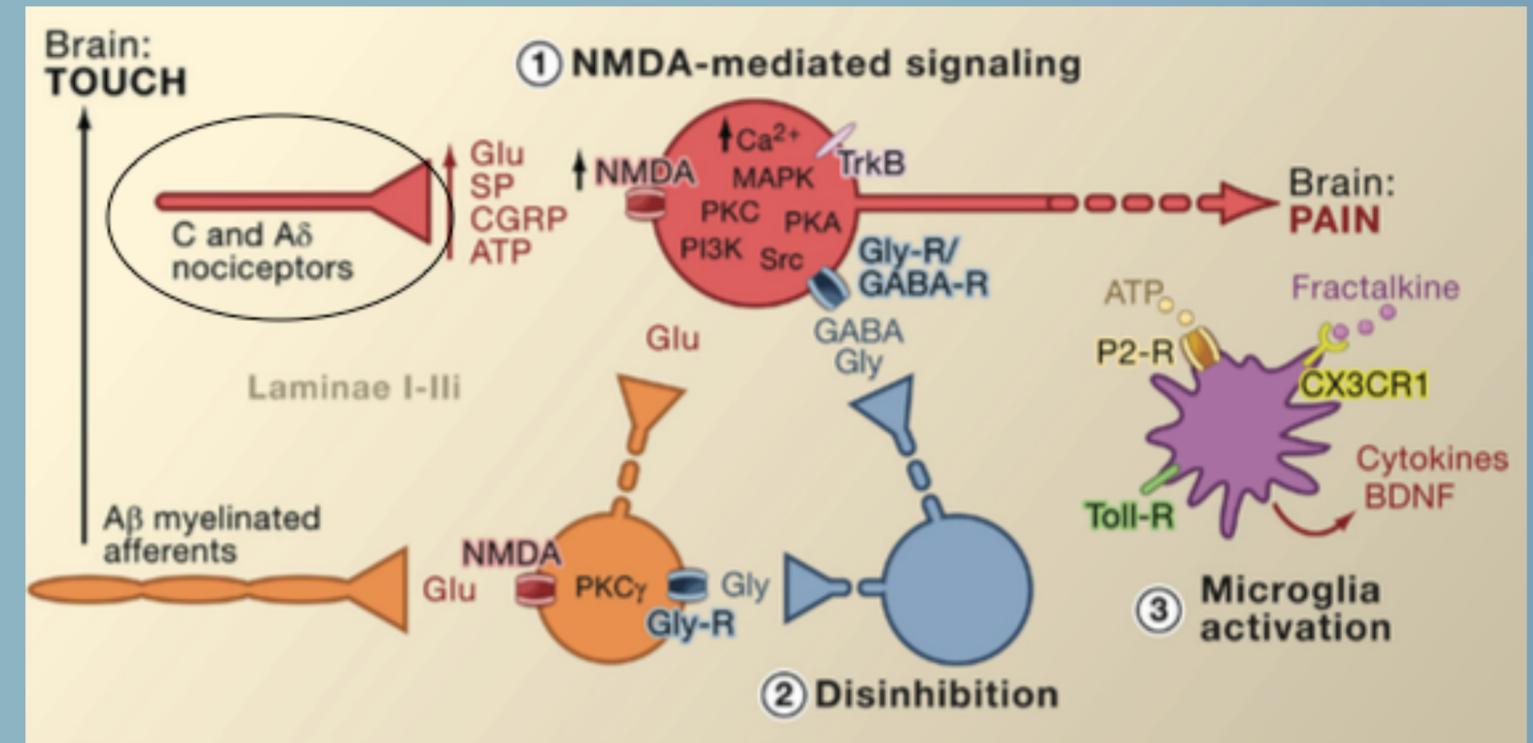
- Estímulo doloroso não persistente / pouco intenso
- Liberação de Glutamato na 1 sinapse
- Ativação de receptores AMPA
(liberação de Ca^{++} intracelular em baixa quantidade)



SENSIBILIZAÇÃO CENTRAL

Mediada por NMDA

Estímulo intenso ou persistente:

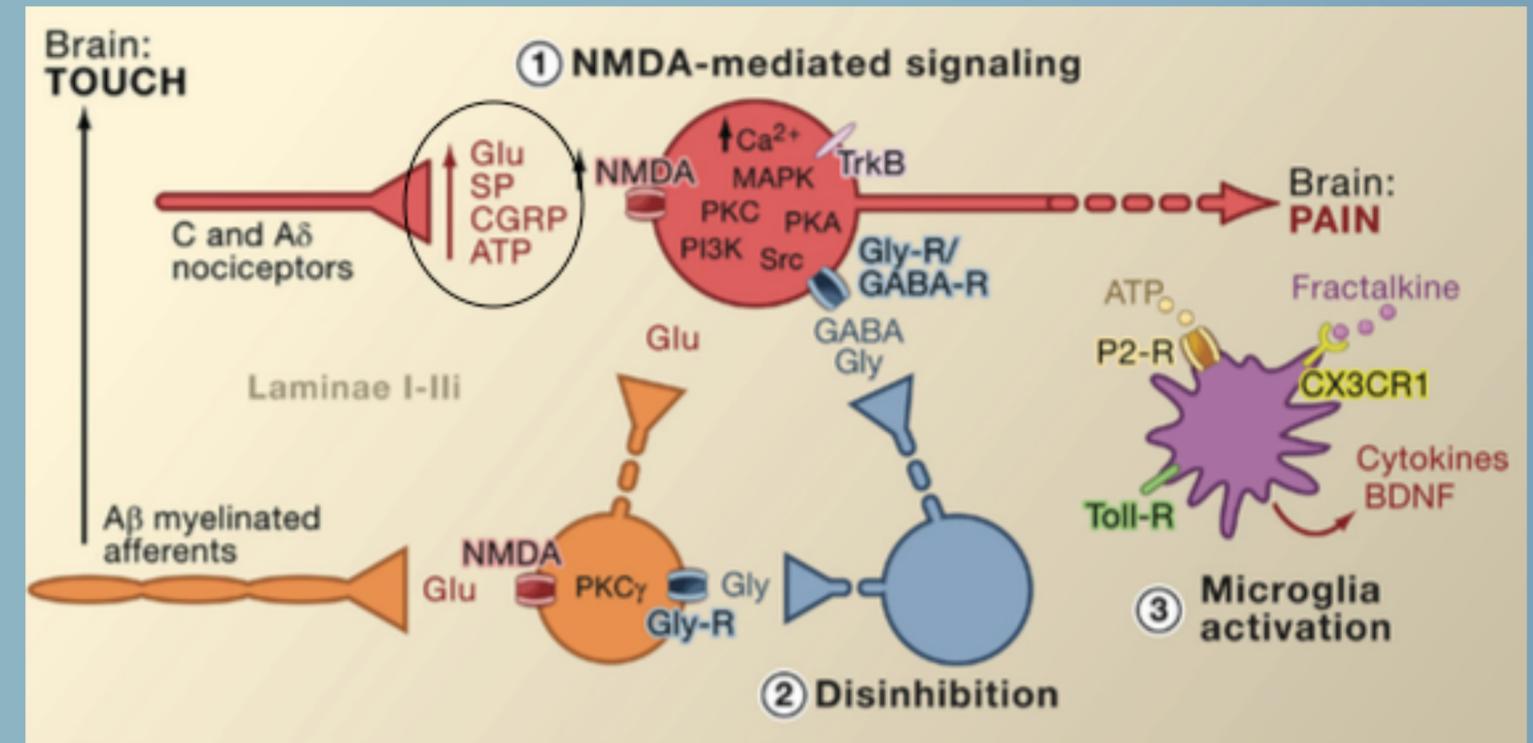


SENSIBILIZAÇÃO CENTRAL

Mediada por NMDA

Estímulo intenso ou persistente:

1) Excesso de substâncias excitatórias na 1 sinapse

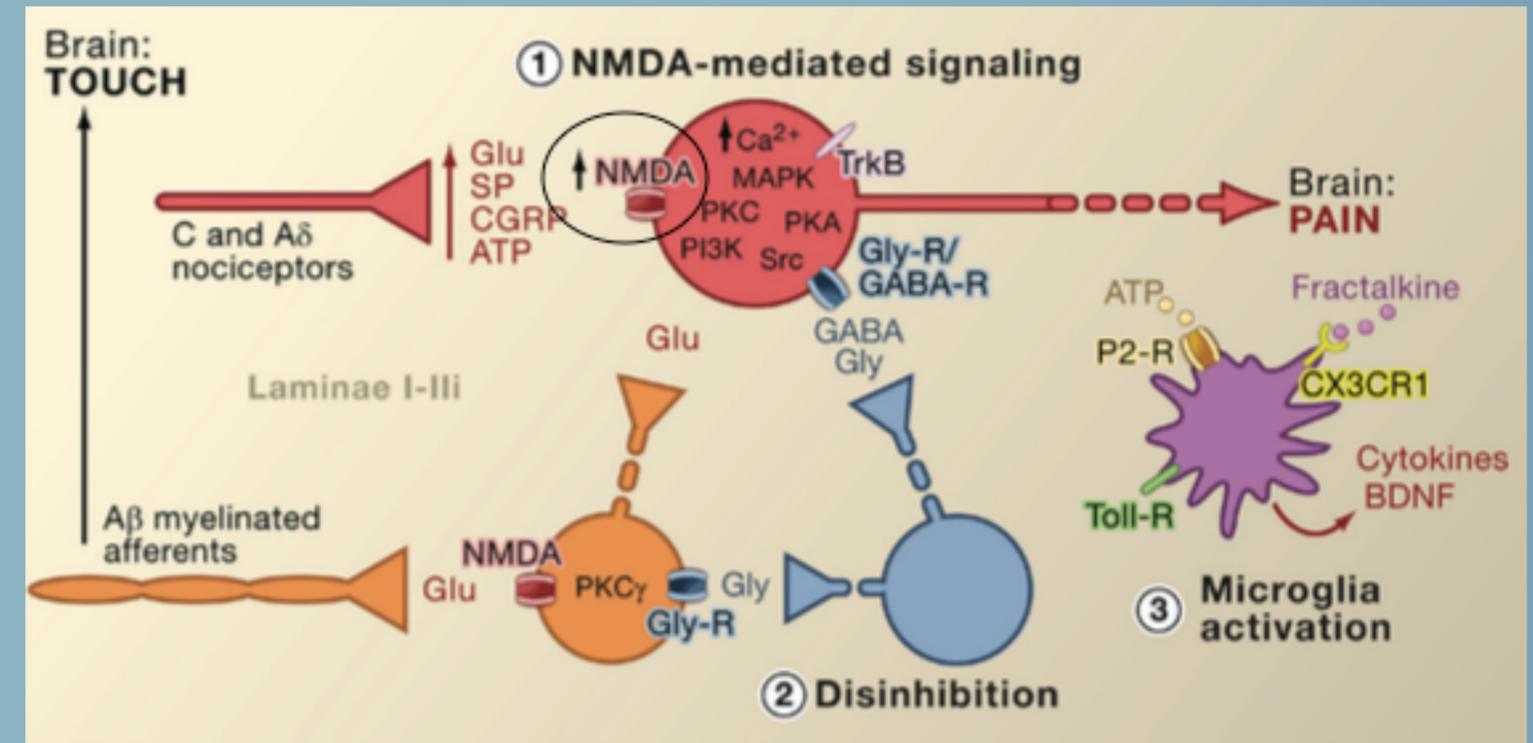


SENSIBILIZAÇÃO CENTRAL

Mediada por NMDA

Estímulo intenso ou persistente:

- 1) Excesso de substâncias excitatórias na 1 sinapse
- 2) Ativação de canais NMDA pós sinápticos normalmente silentes

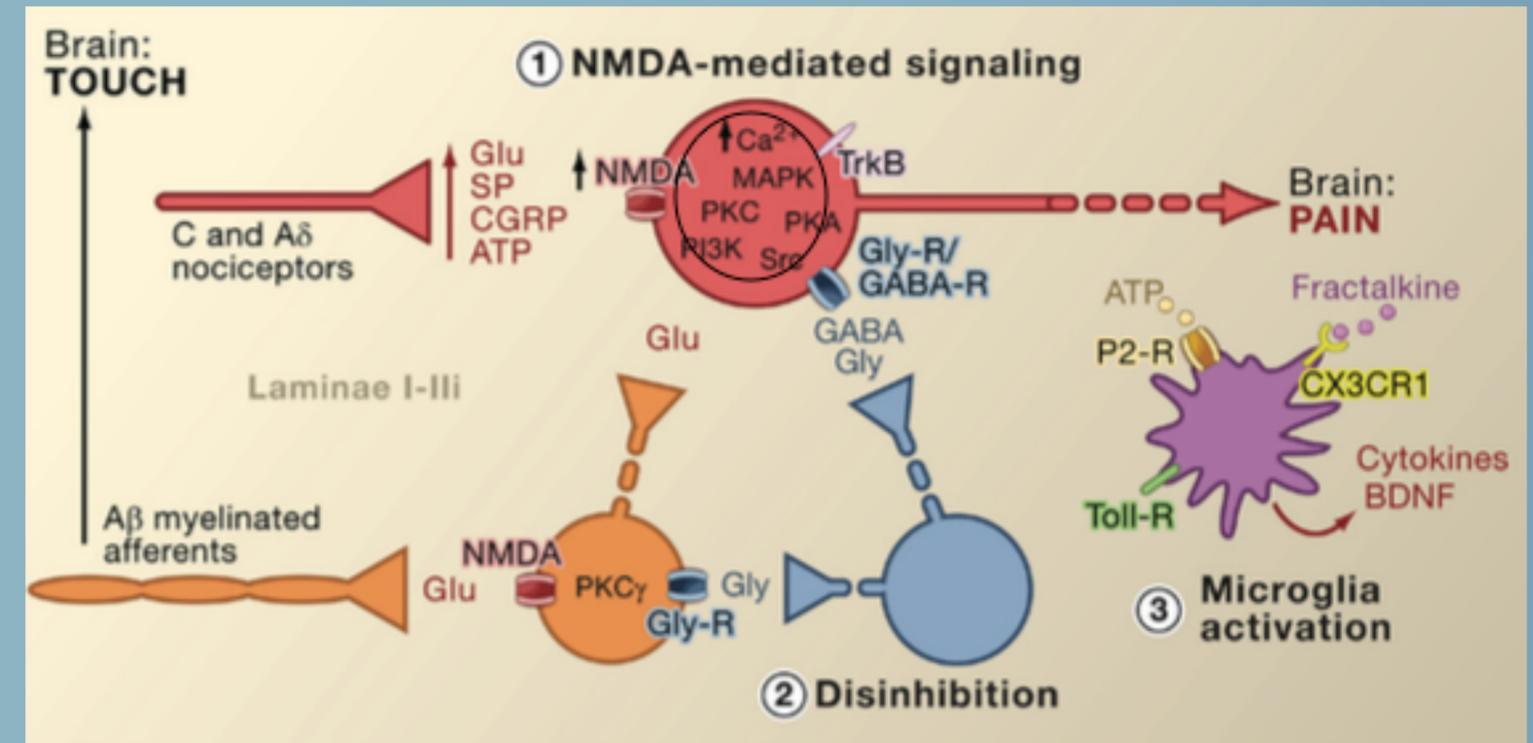


SENSIBILIZAÇÃO CENTRAL

Mediada por NMDA

Estímulo intenso ou persistente:

- 1) Excesso de substâncias excitatórias na 1 sinapse
- 2) Ativação de canais NMDA pós sinápticos normalmente silentes
- 3) Ativa vias de sinalização dependentes de Ca

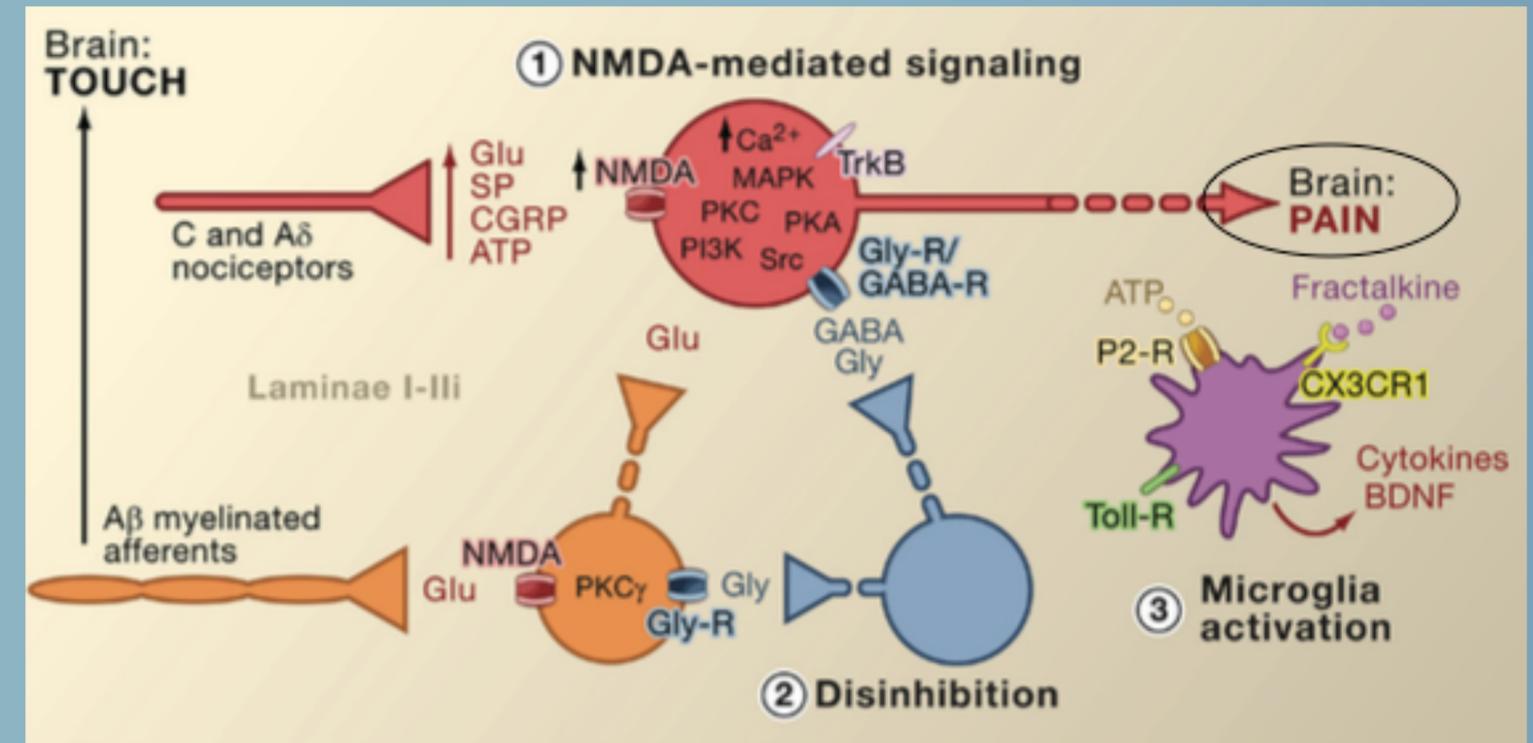


SENSIBILIZAÇÃO CENTRAL

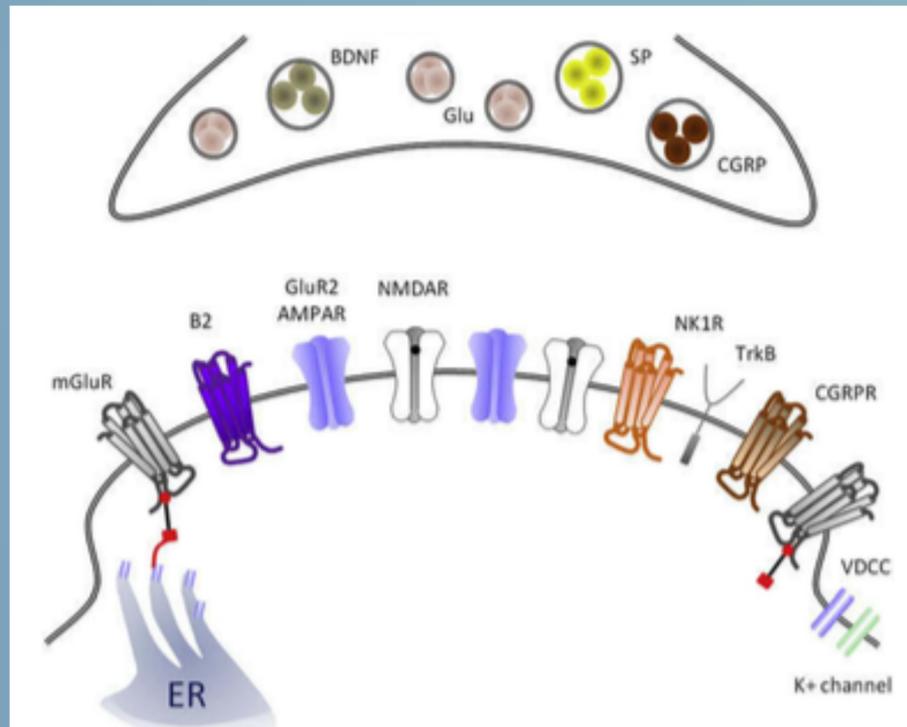
Mediada por NMDA

Estímulo intenso ou persistente:

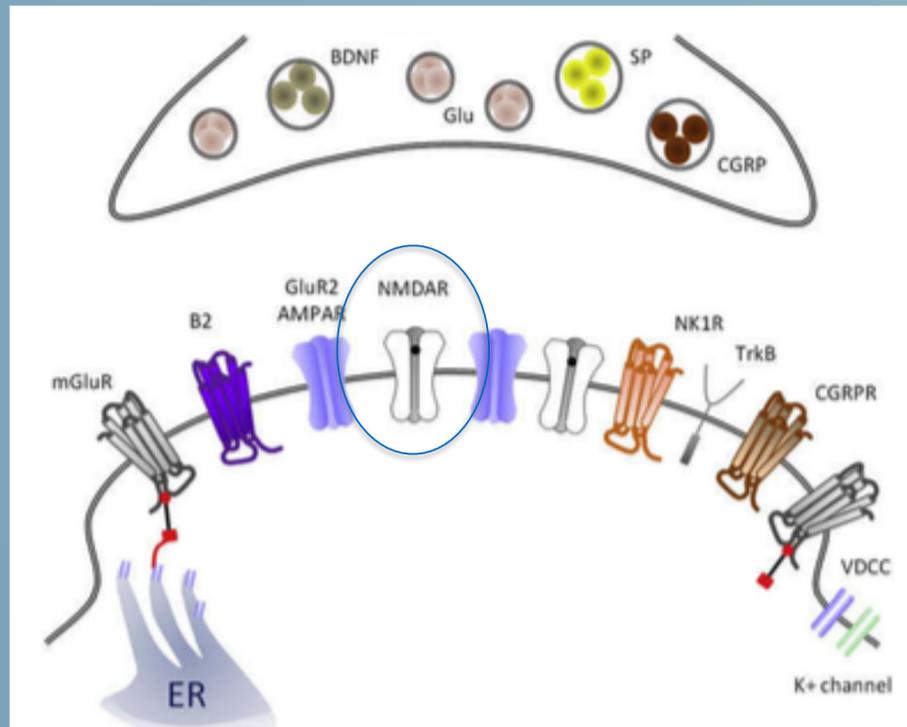
- 1) Excesso de substâncias excitatórias na 1 sinapse
 - 2) Ativação de canais NMDA pós sinápticos normalmente silentes
 - 3) Ativa vias de sinalização dependentes de Ca
 - 4) Aumenta a excitabilidade do 2 neurônio
- Sensibilização central mediada por NMDA



1 – Sinapse normal 1-2 neurônios

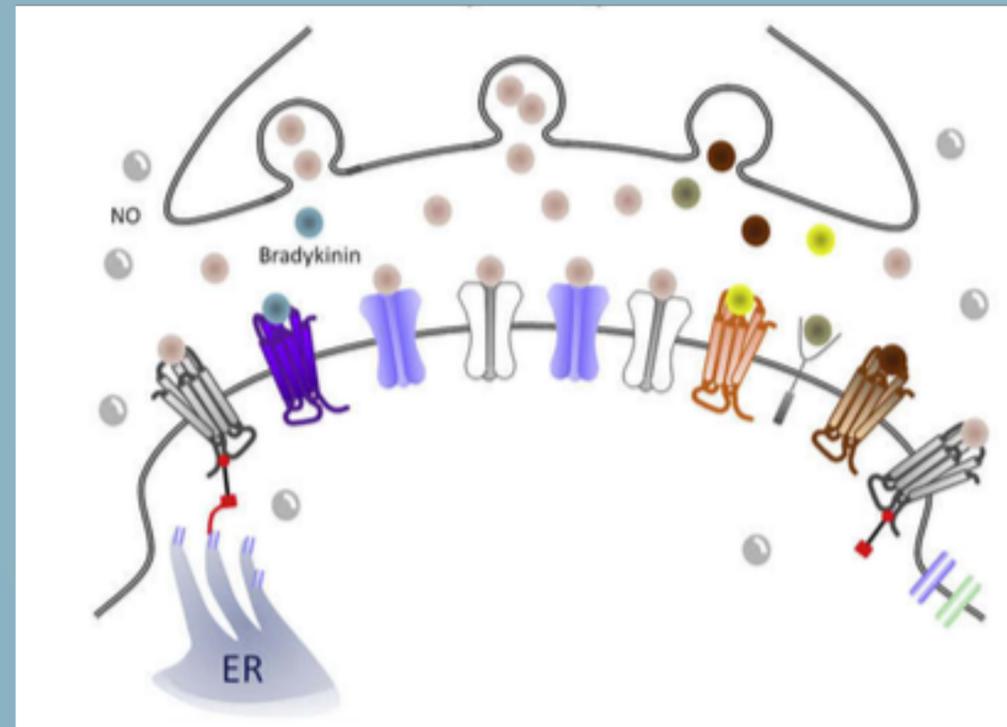
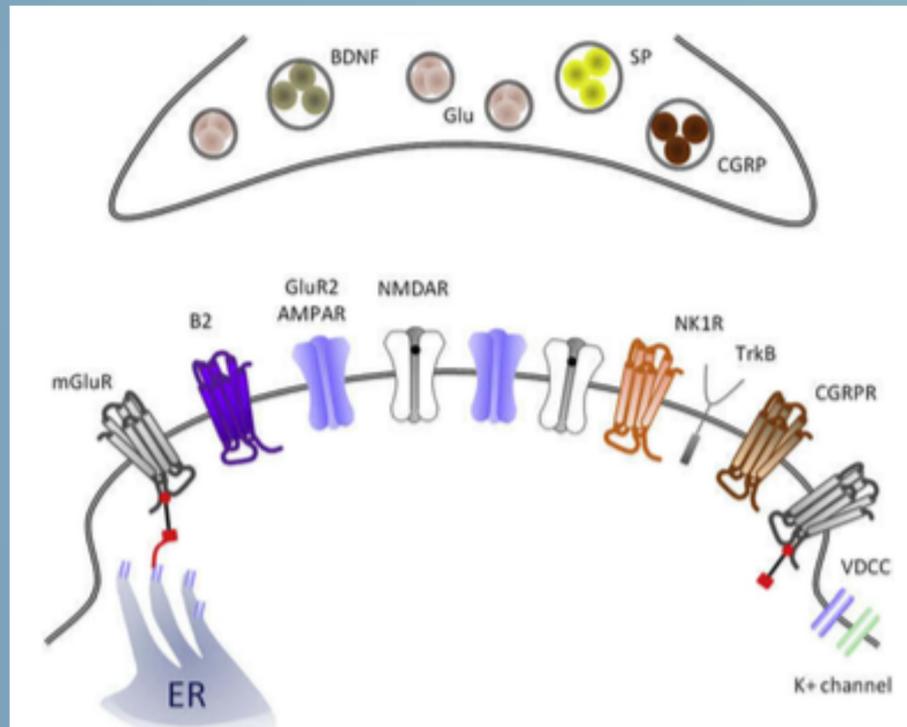


1 – Sinapse normal 1-2 neurônios

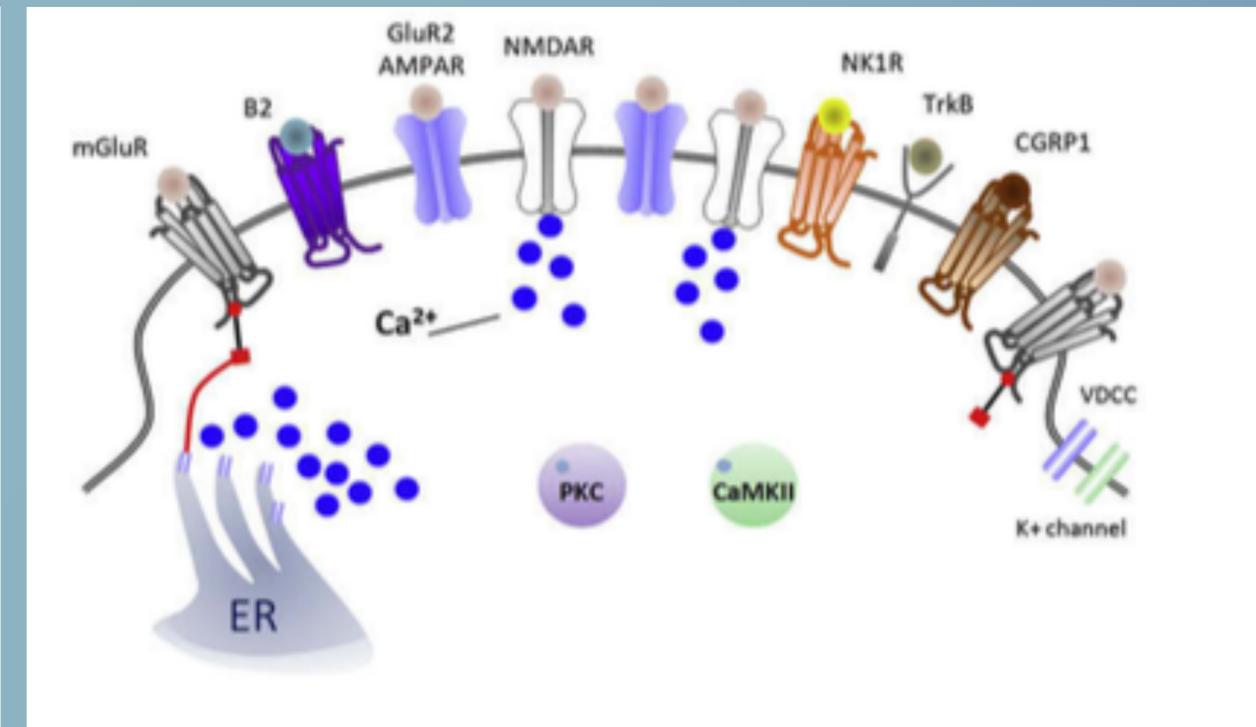
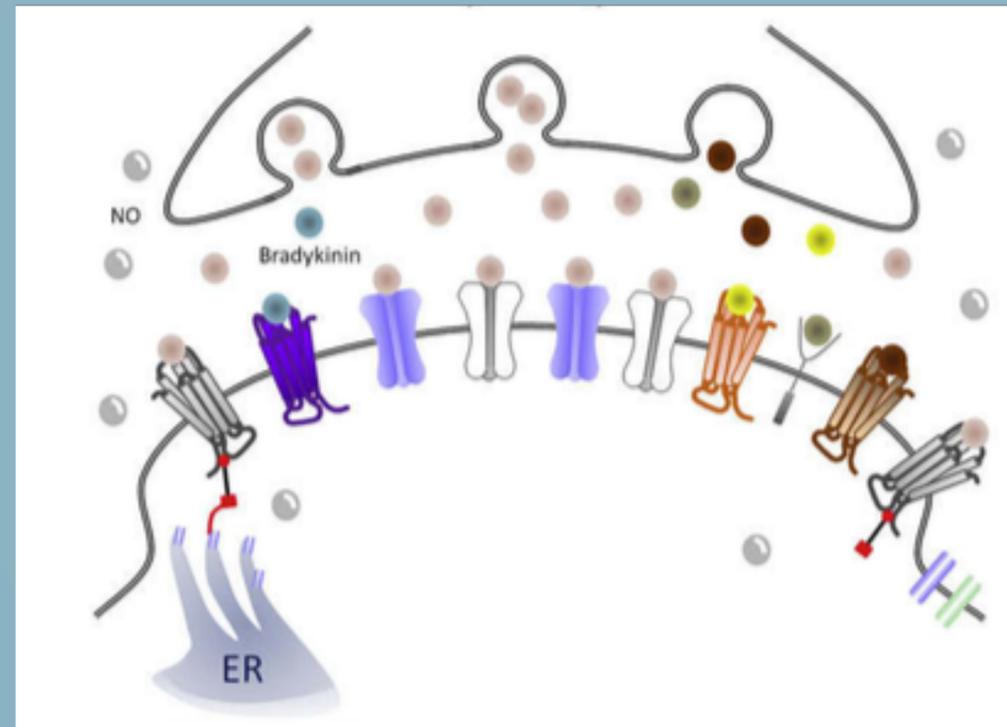
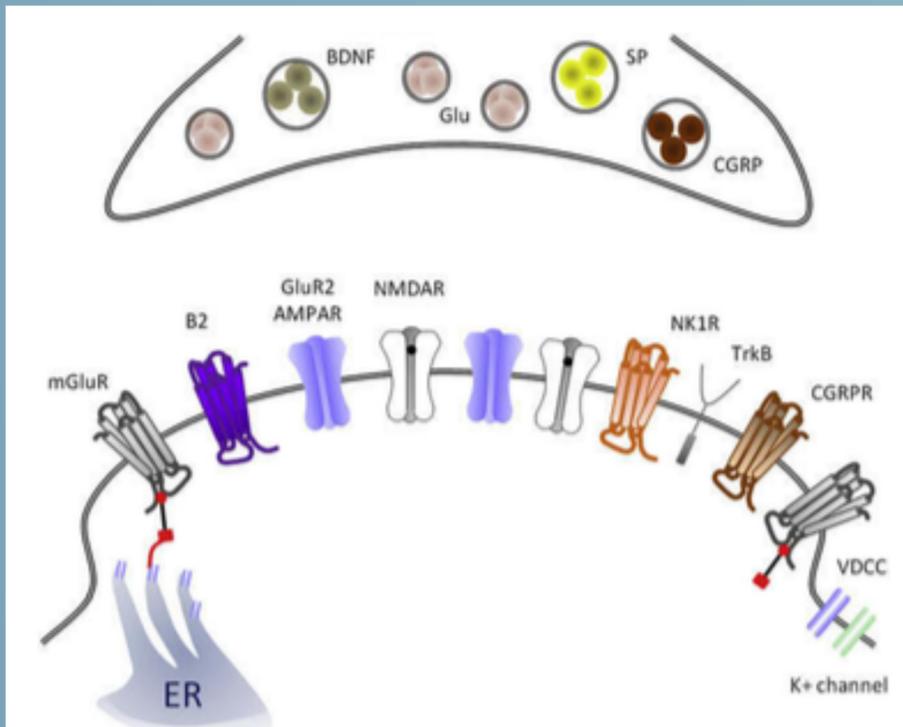


1 – Sinapse normal 1-2 neurônios

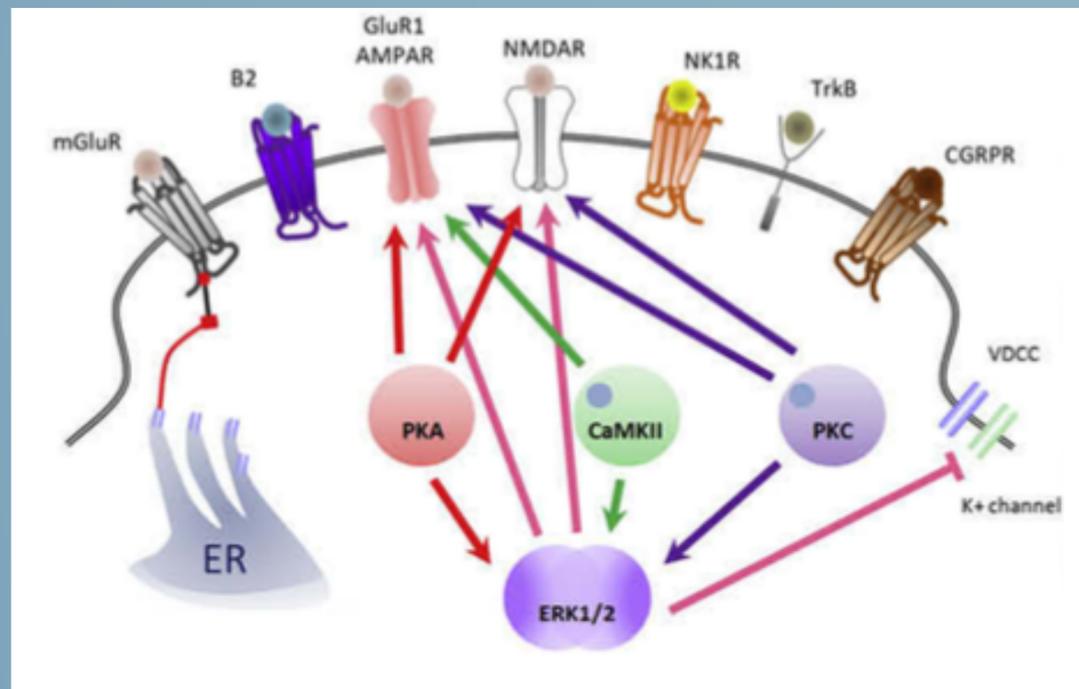
2 – Estímulo nocivo repetido: Mg sai do receptor NMDA e liga-se glutamato



- 1 – Sinapse normal 1-2 neurônios
- 2 – Estímulo nocivo repetido: Mg sai do receptor NMDA e liga-se glutamato
- 3 – Ativa vias de sinalização intra-celular dependentes de Ca

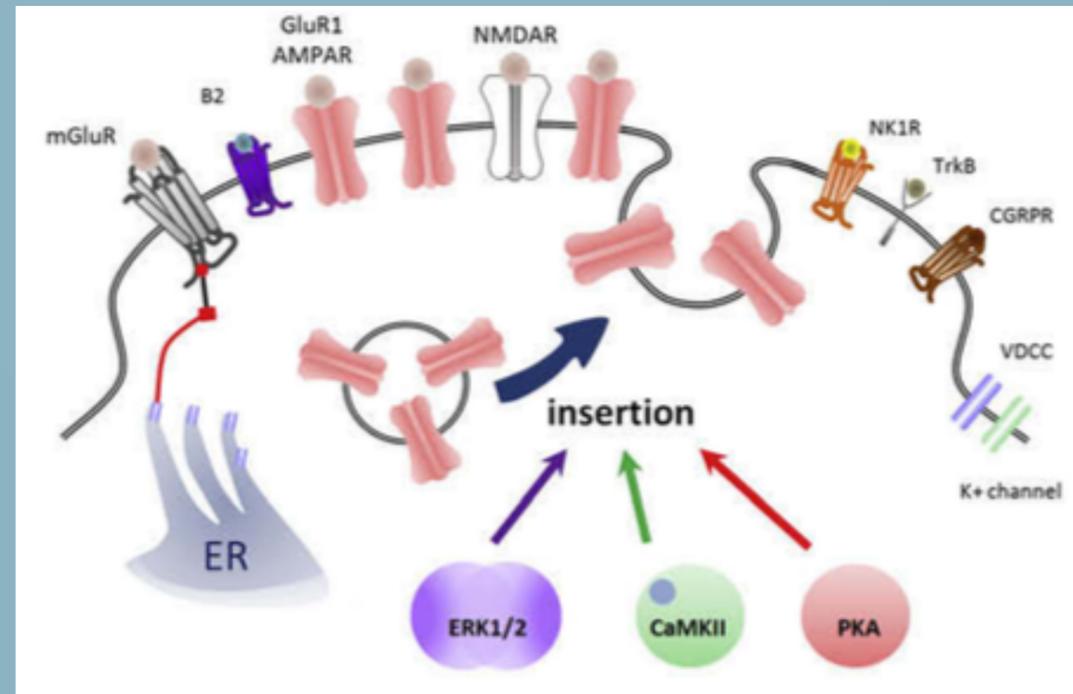
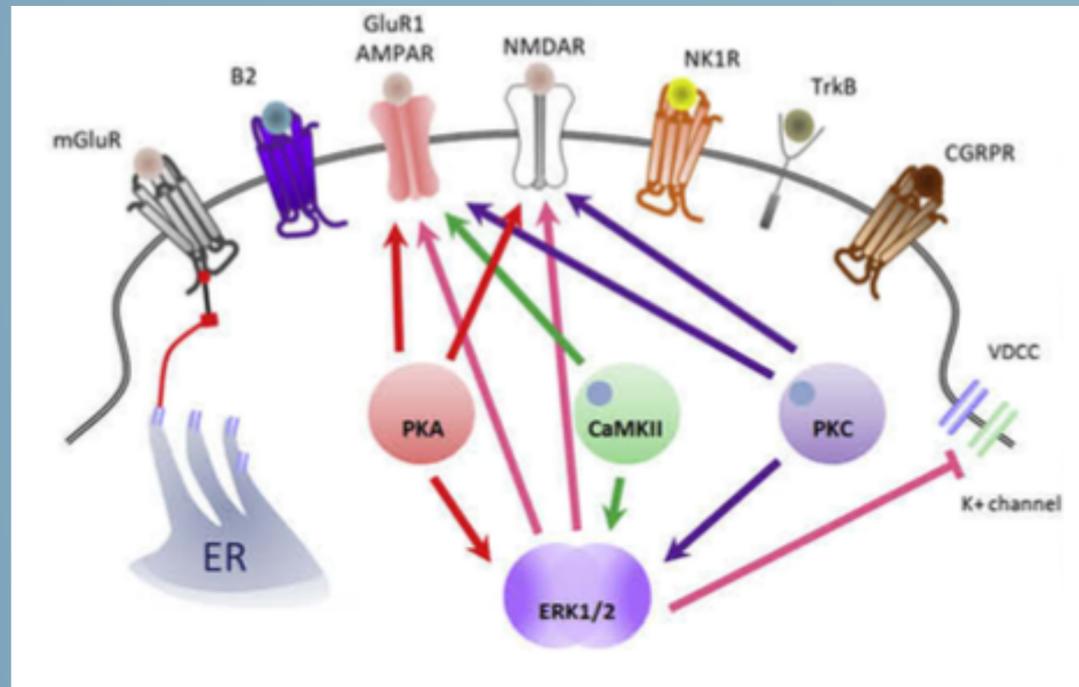


4a – Fosforilação: Fosforilação de AMPA/NMDA (maior eficácia sináptica)

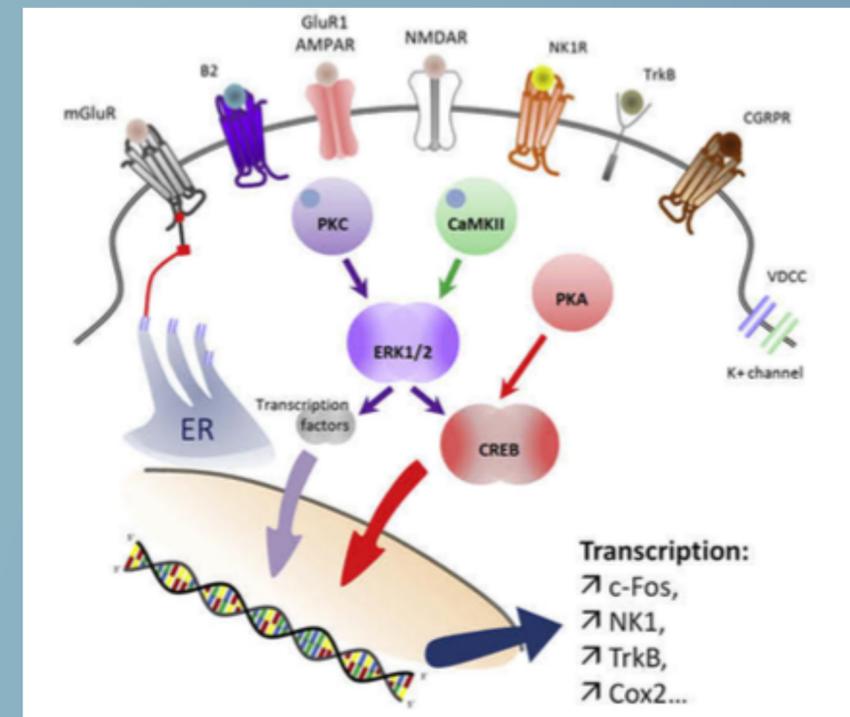
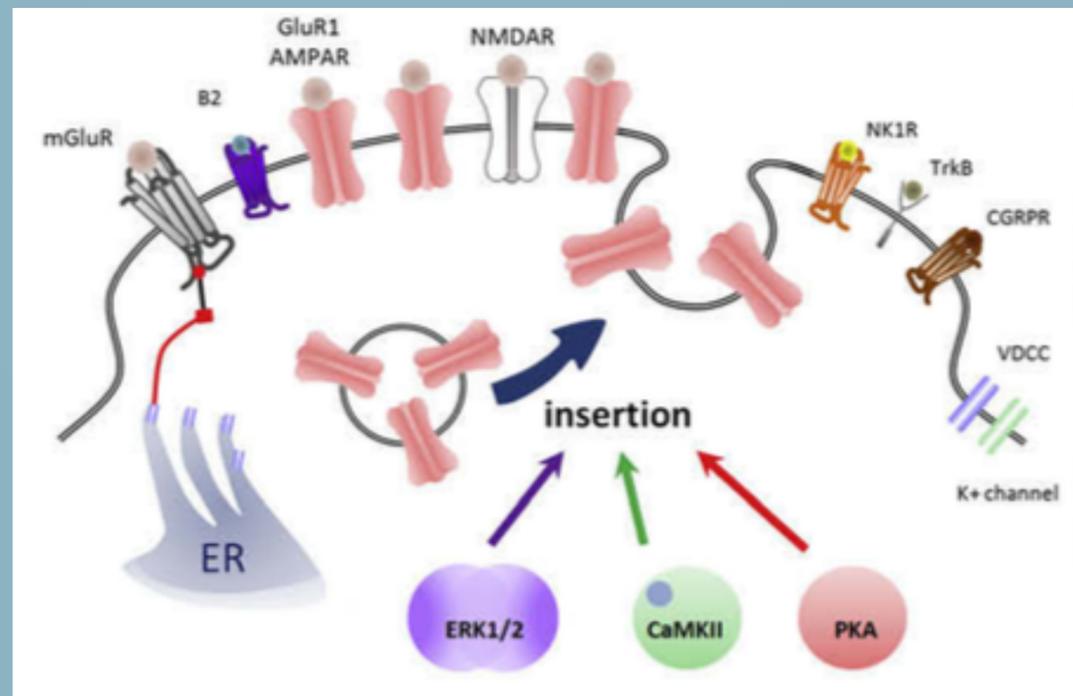
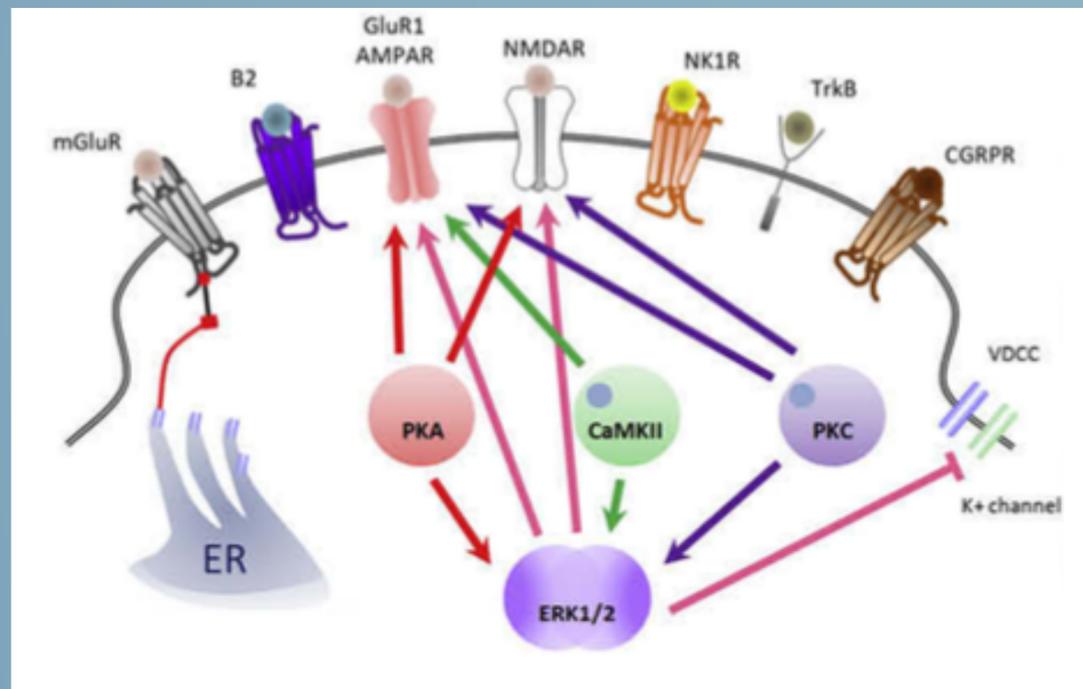


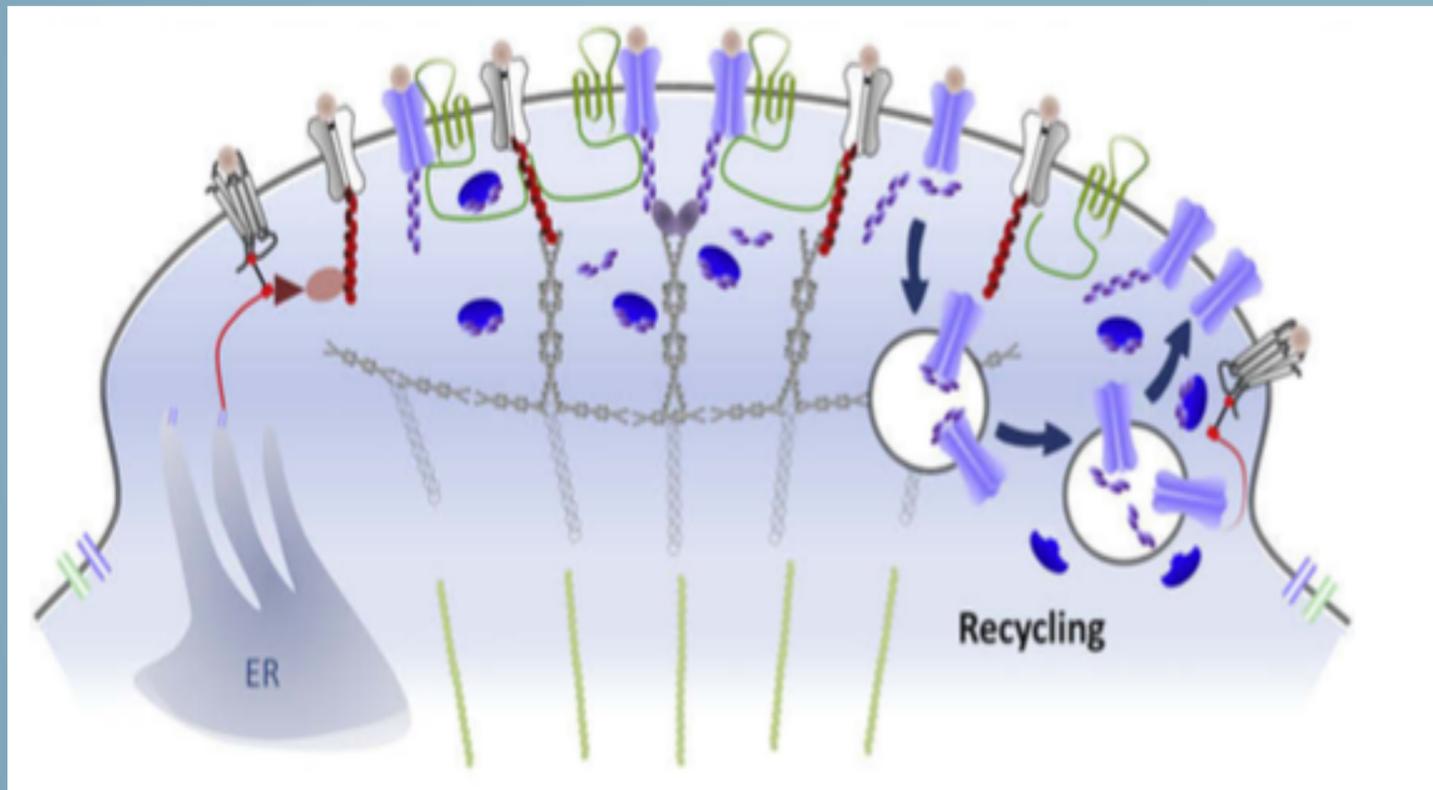
4a – Fosforilação: Fosforilação de AMPA/NMDA (maior eficácia sináptica)

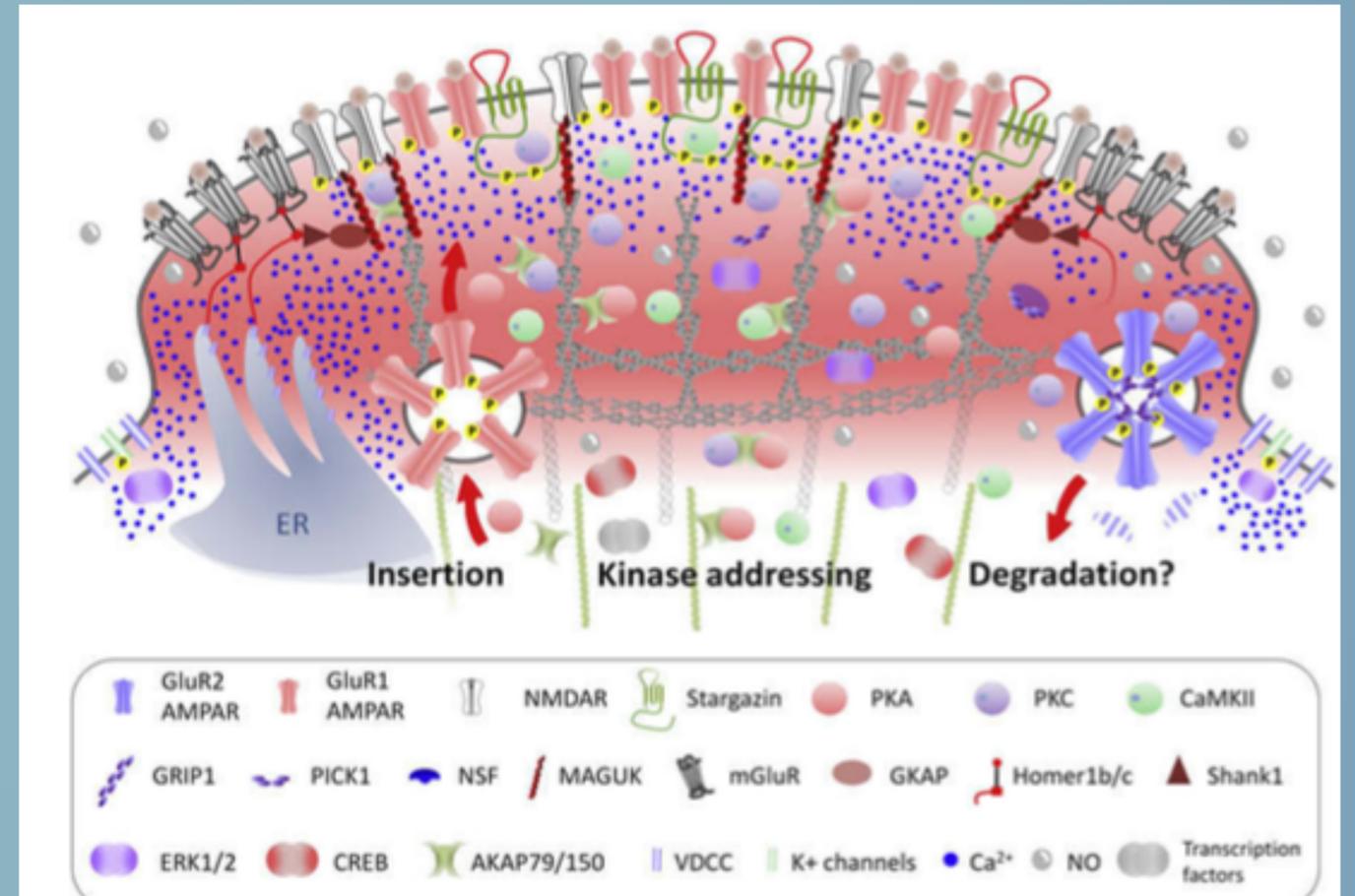
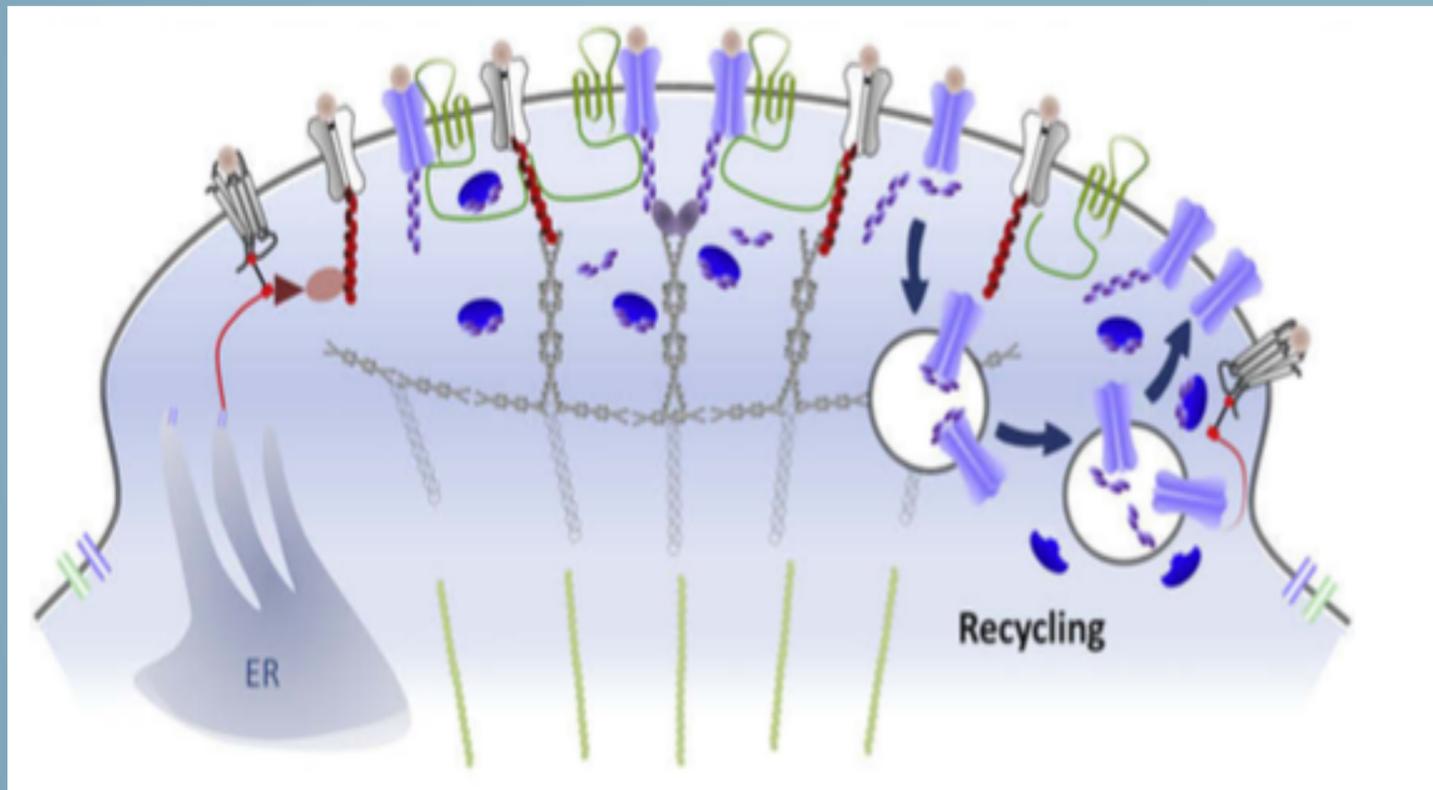
4b – Trafficking: Migração de receptores AMPA para a membrana



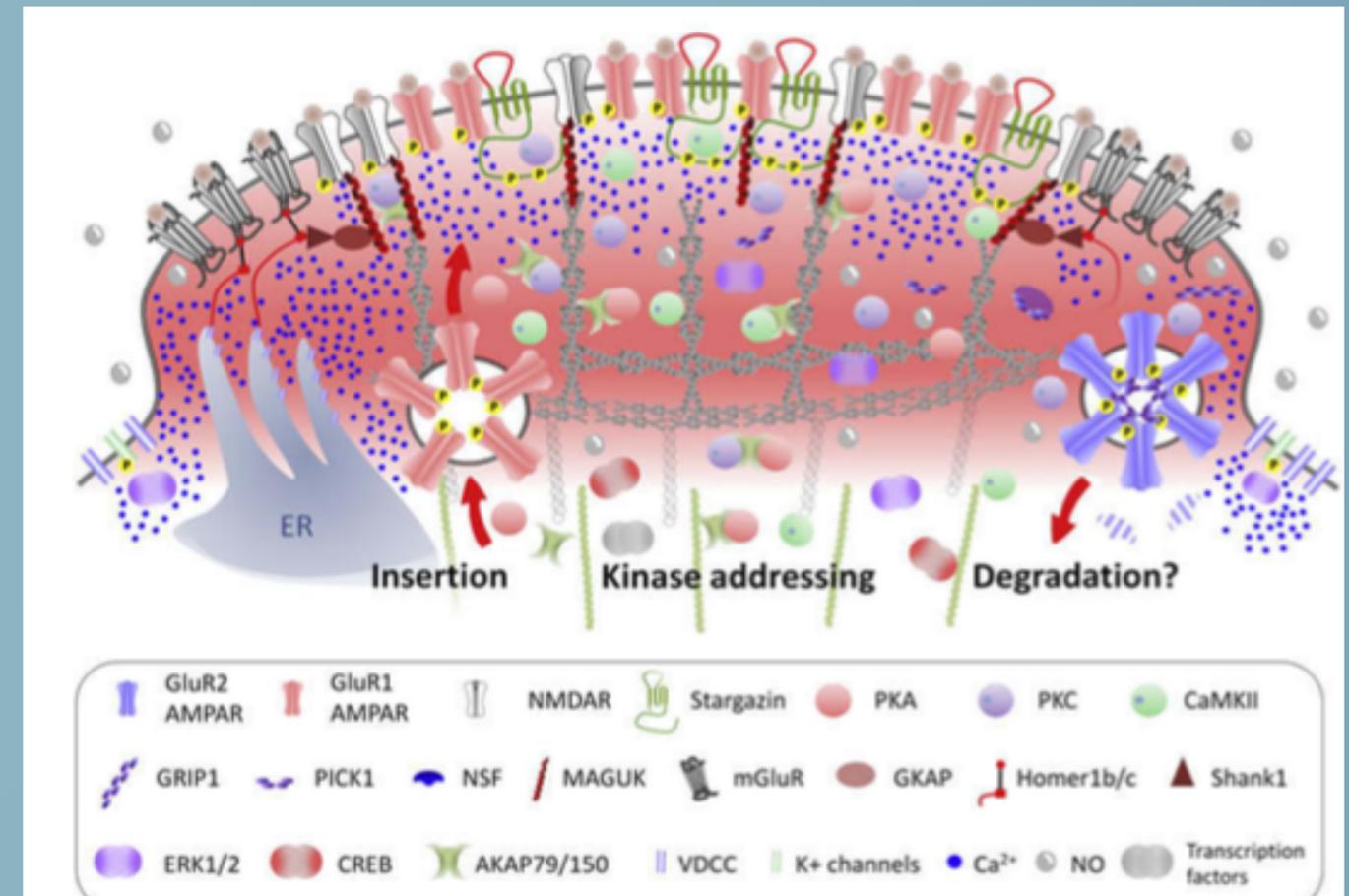
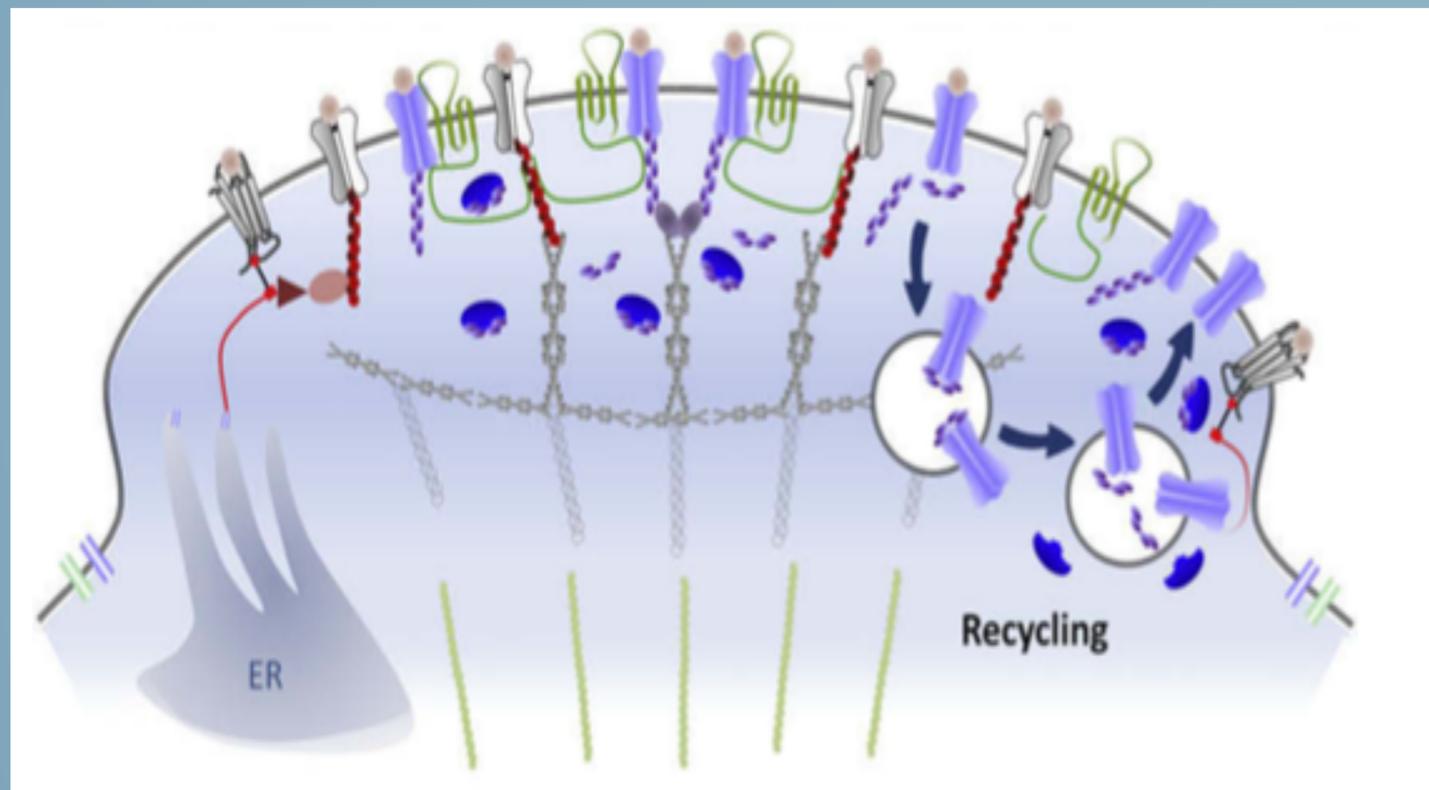
- 4a – Fosforilação: Fosforilação de AMPA/NMDA (maior eficácia sináptica)
- 4b – Trafficking: Migração de receptores AMPA para a membrana
- 4c – Transcrição: de genes que levam a um reforço duradouro da sinapse







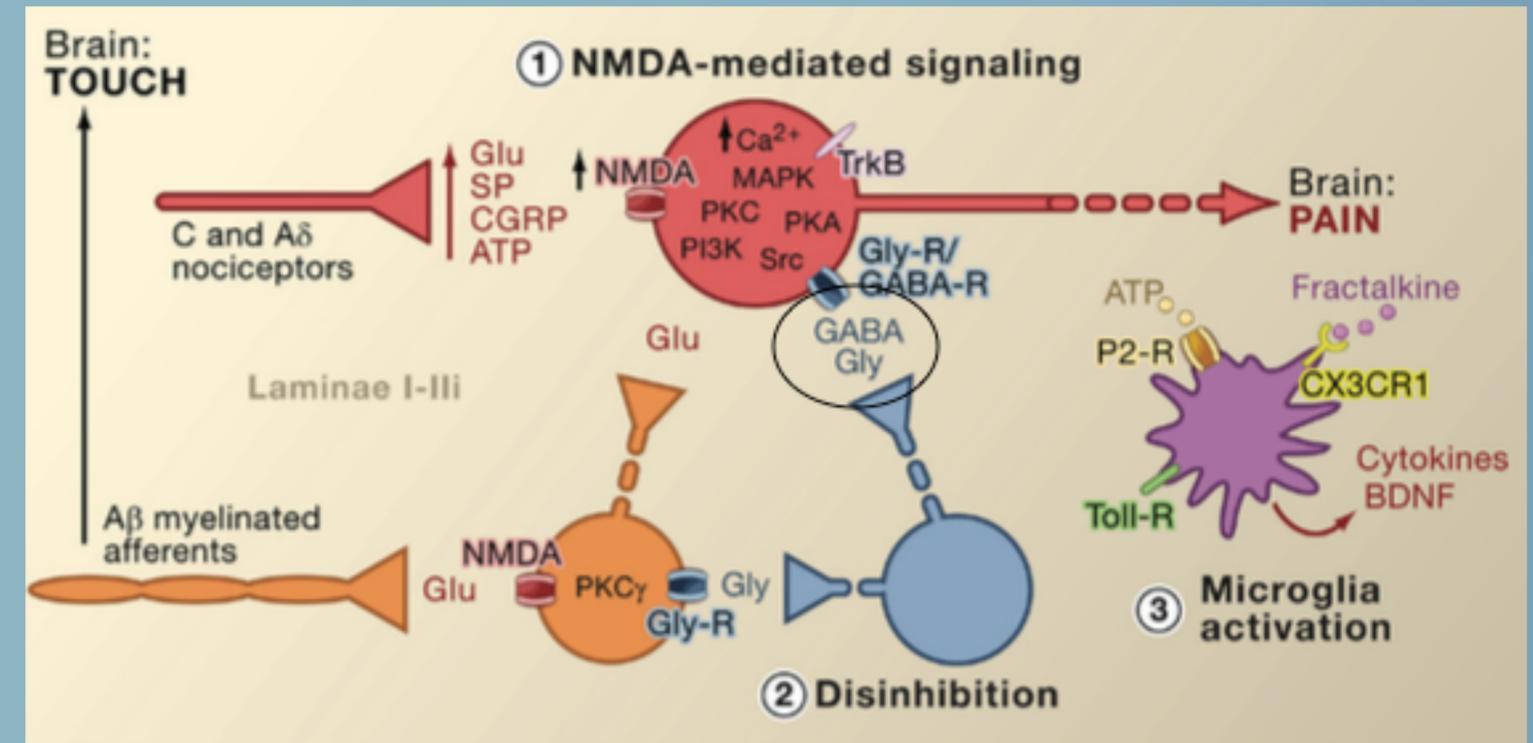
“Wind up” Hiperalgesia



SENSIBILIZAÇÃO CENTRAL

Desinibição

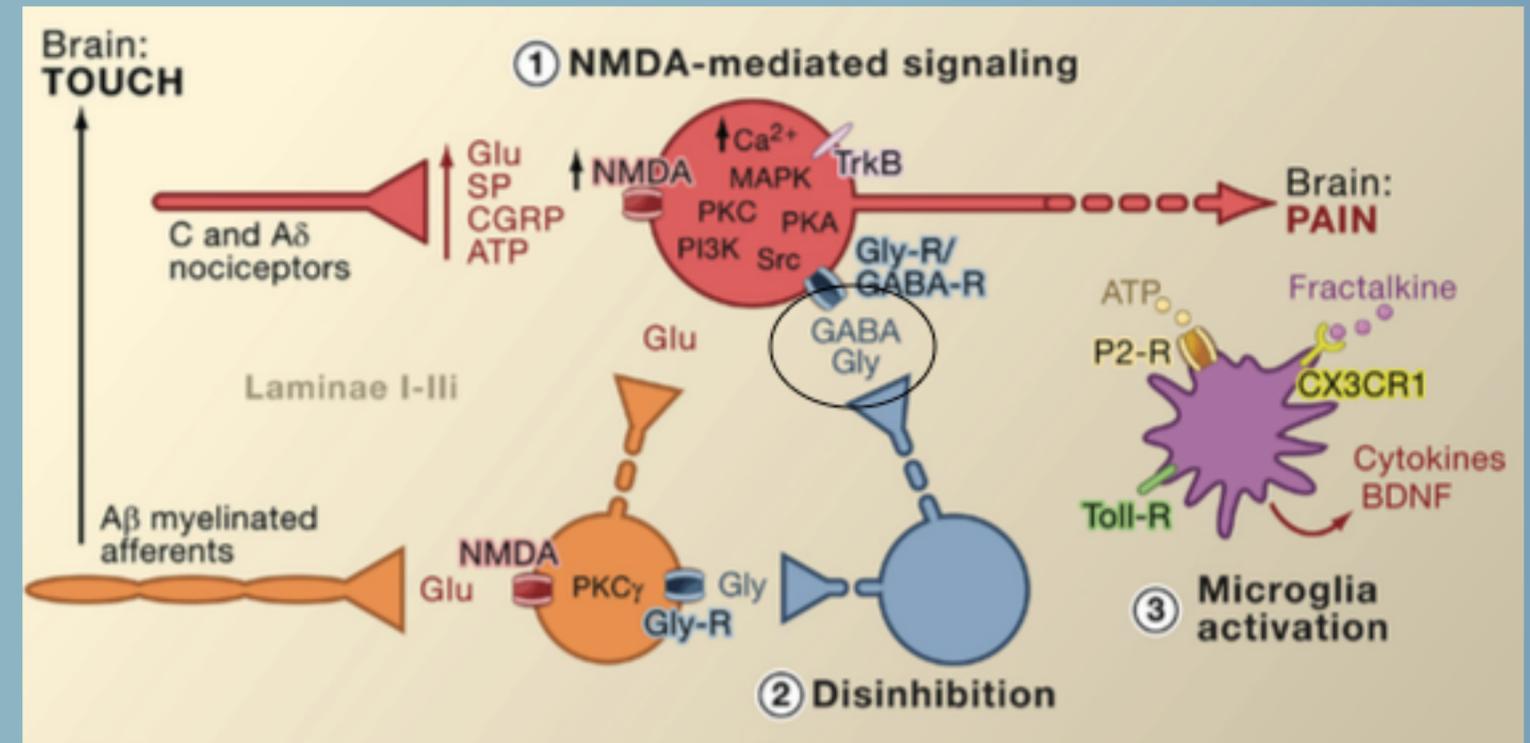
Normal: interneurônios inibitórios (GABA, Gly) diminuem excitabilidade de neurônios da lâm I (tônus inibitório)



SENSIBILIZAÇÃO CENTRAL

Desinibição

Normal: interneurônios inibitórios (GABA, Gly) diminuem excitabilidade de neurônios da lâm I (tônus inibitório)
“Teoria do portal da dor” → **Fechado**



SENSIBILIZAÇÃO CENTRAL

Desinibição

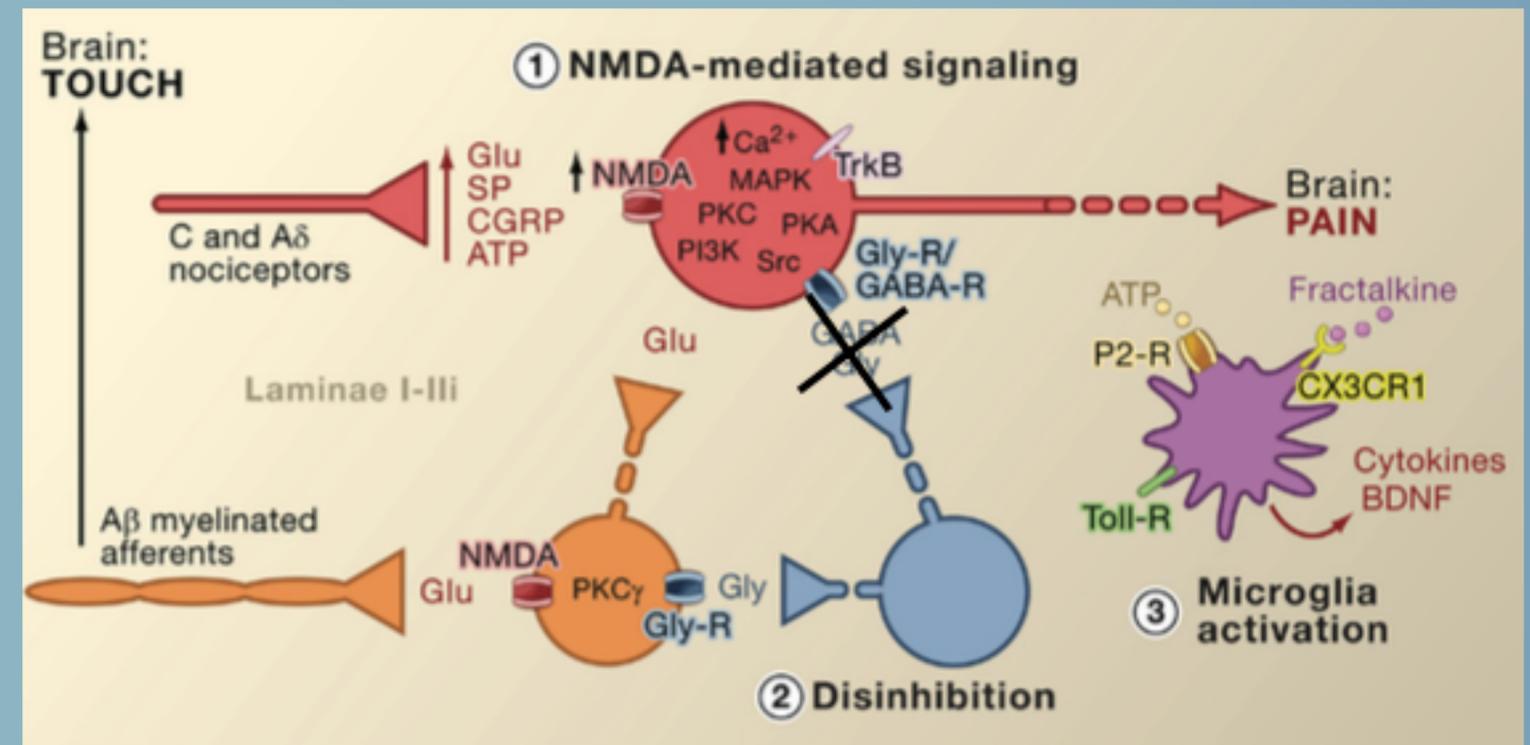
Normal: interneurônios inibitórios (GABA, Gly) diminuem excitabilidade de neurônios da lâm I (tônus inibitório)

“Teoria do portal da dor” → **Fechado**

Estímulo intenso ou persistente:

1) Perda da inibição de interneurônios sob o II neurônio:

Hiperalgnesia



SENSIBILIZAÇÃO CENTRAL

Desinibição

Normal: interneurônios inibitórios (GABA, Gly) diminuem excitabilidade de neurônios da lâm I (tônus inibitório)

“Teoria do portal da dor” → **Fechado**

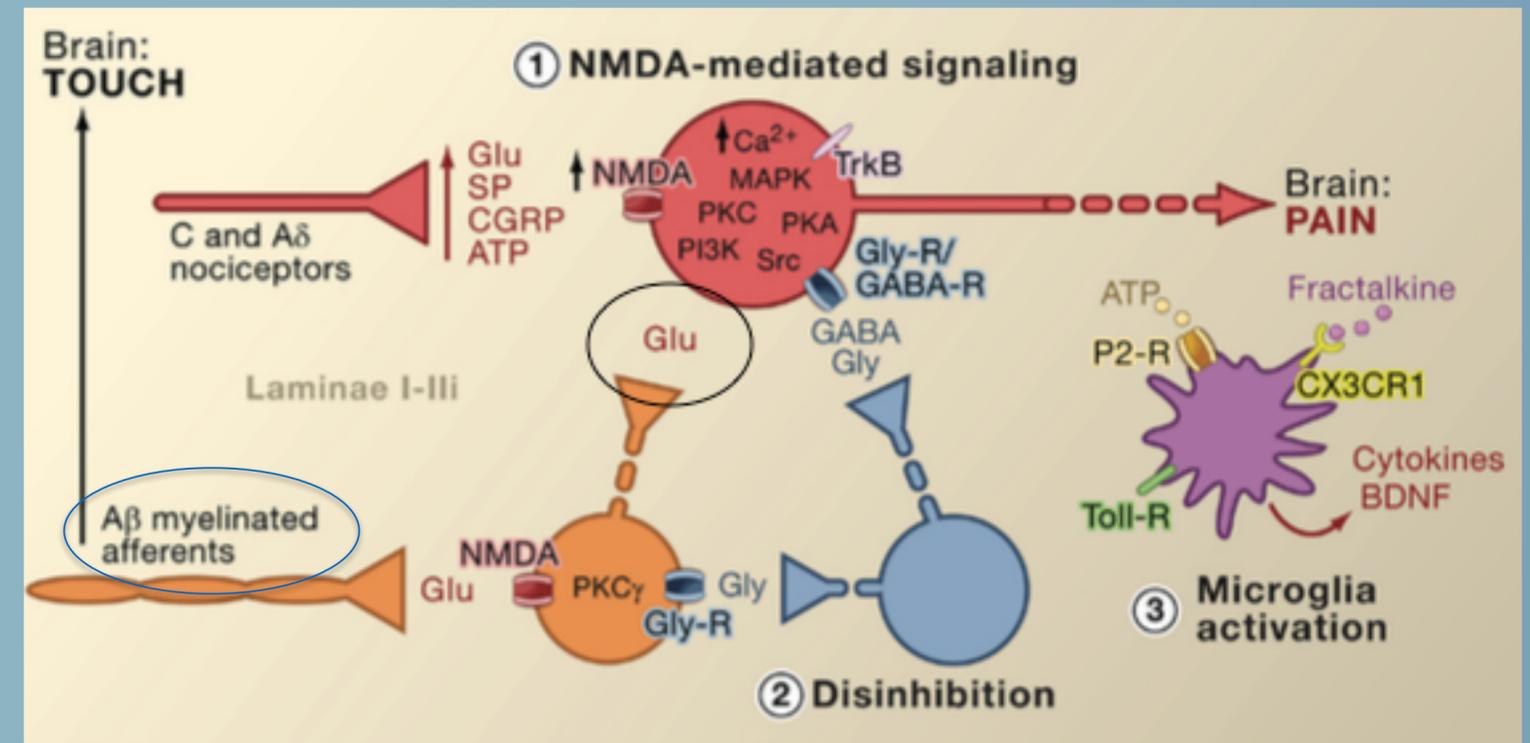
Estímulo intenso ou persistente:

1) Perda da inibição de interneurônios sob o II neurônio:

Hiperalgisia

2) Perda da inibição de interneurônios excitatórios PKC γ
Permite estímulo doloroso por fibras Ab (tato):

Alodinia



SENSIBILIZAÇÃO CENTRAL

Desinibição

Normal: interneurônios inibitórios (GABA, Gly) diminuem excitabilidade de neurônios da lâm I (tônus inibitório)

“Teoria do portal da dor” → **Aberto**

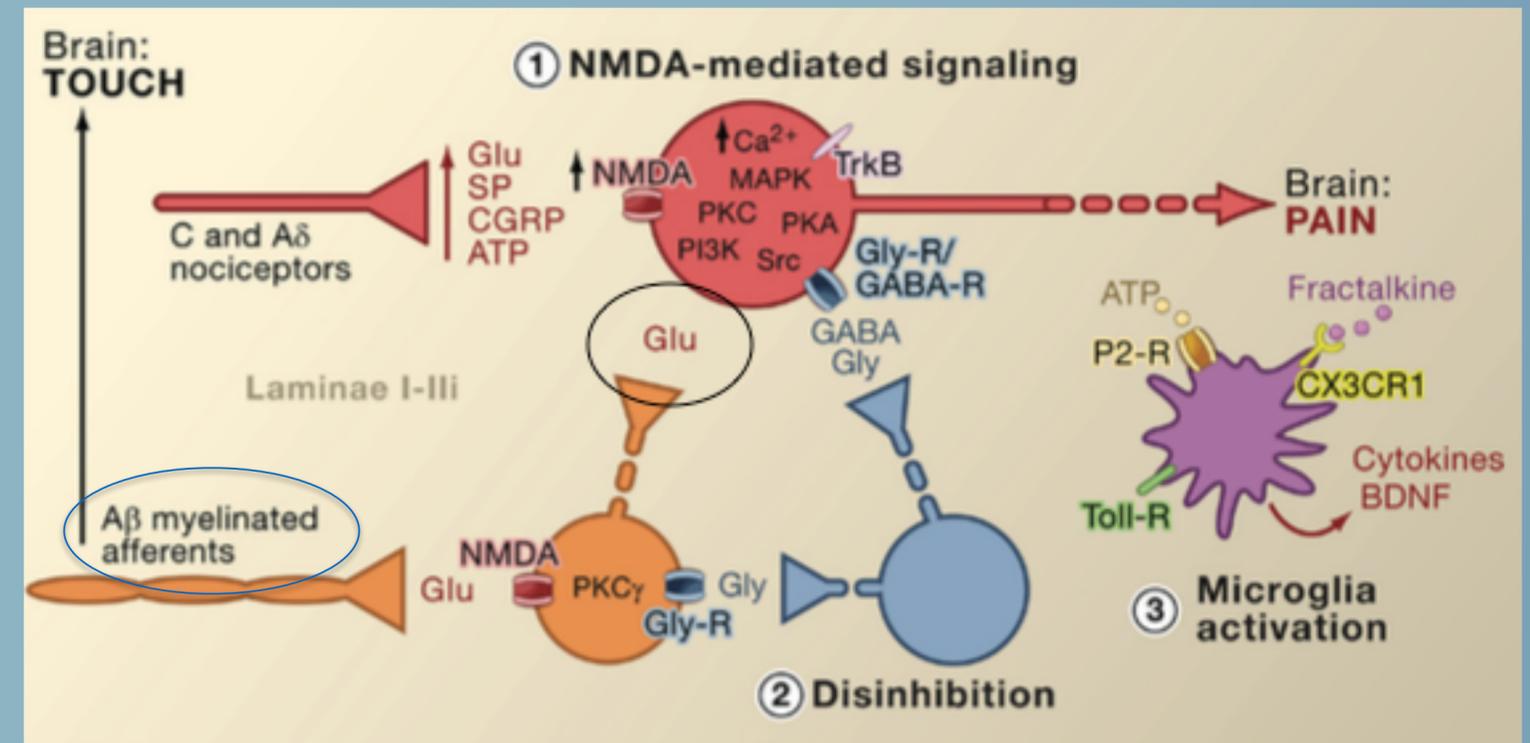
Estímulo intenso ou persistente:

1) Perda da inibição de interneurônios sob o II neurônio:

Hiperalgisia

2) Perda da inibição de interneurônios excitatórios PKC γ
Permite estímulo doloroso por fibras Ab (tato):

Alodinia

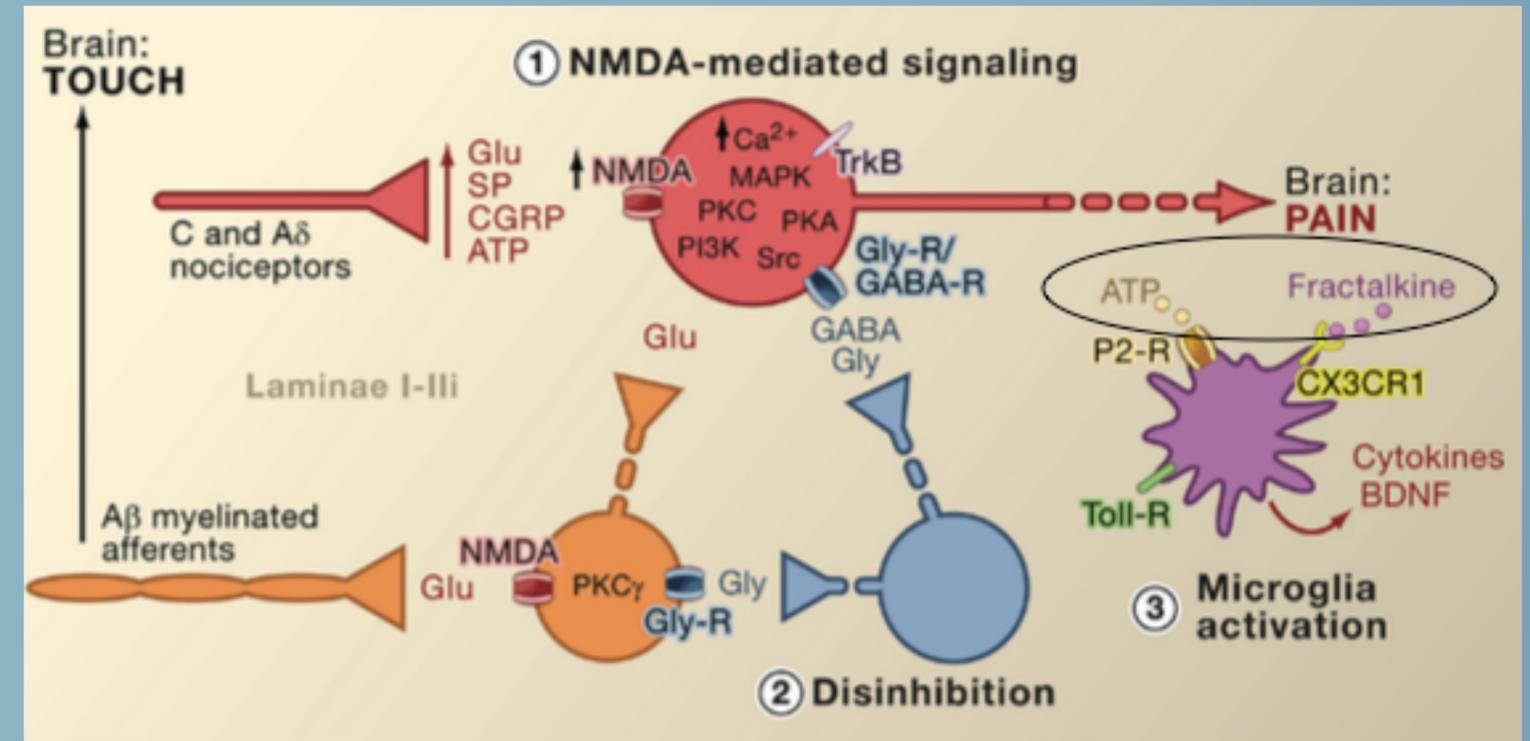


SENSIBILIZAÇÃO CENTRAL

Ativação de micróglia

Lesão Neural

1) Libera ATP e algumas citocinas

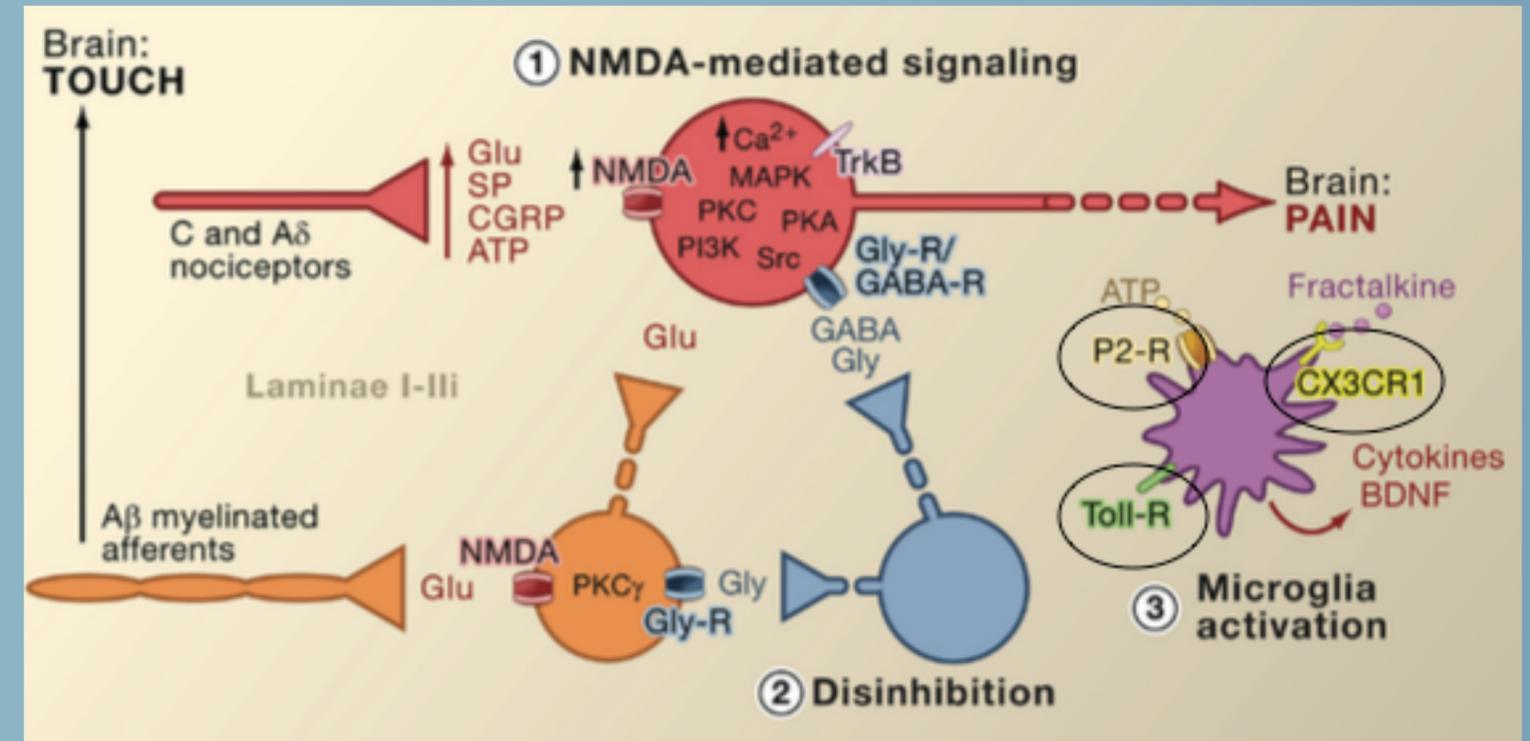


SENSIBILIZAÇÃO CENTRAL

Ativação de micróglia

Lesão Neural

- 1) Libera ATP e algumas citocinas
- 2) Recrutam células da Micróglia

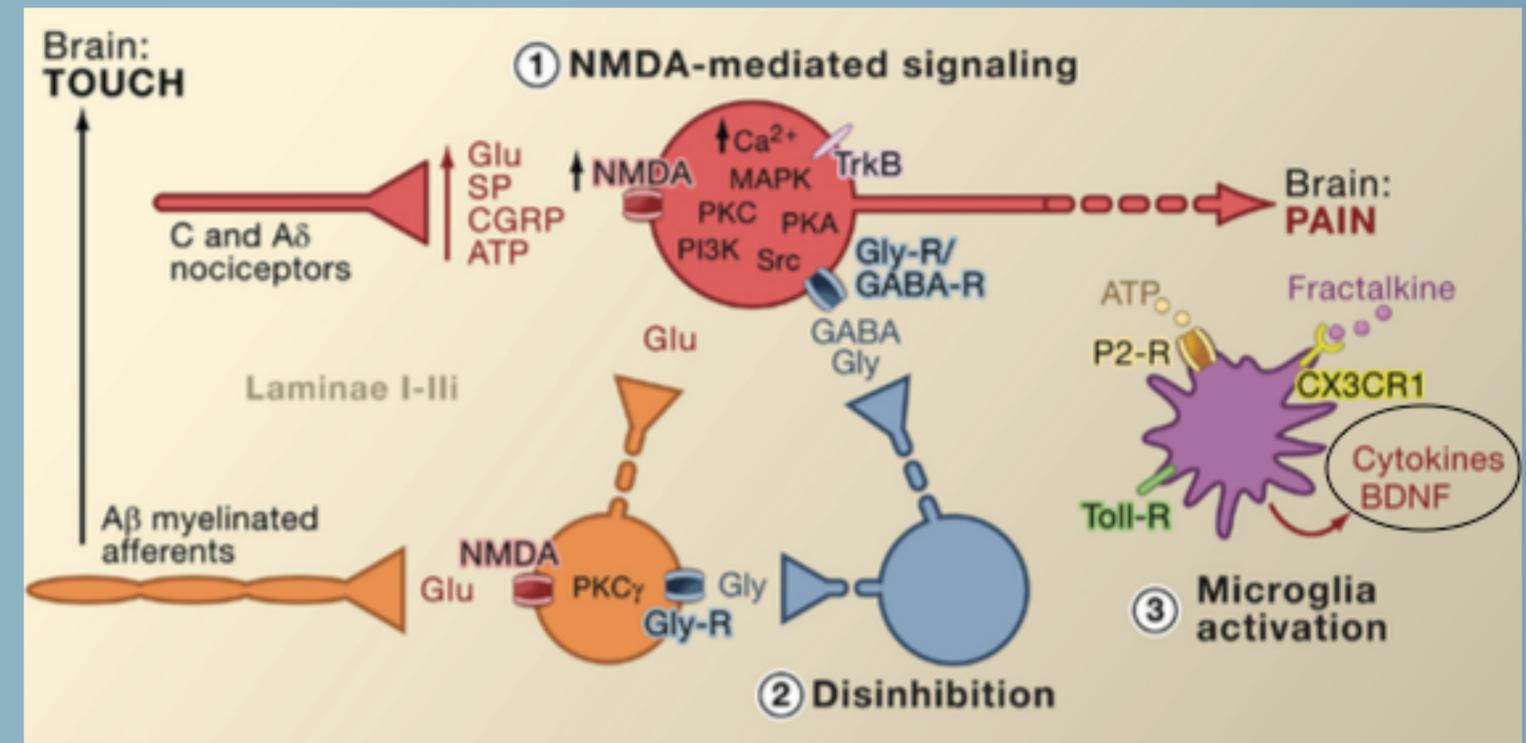


SENSIBILIZAÇÃO CENTRAL

Ativação de micróglia

Lesão Neural

- 1) Libera ATP e algumas citocinas
- 2) Recrutam células da Micróglia
- 3) Liberação de citocinas pró-inflamatórias específicas

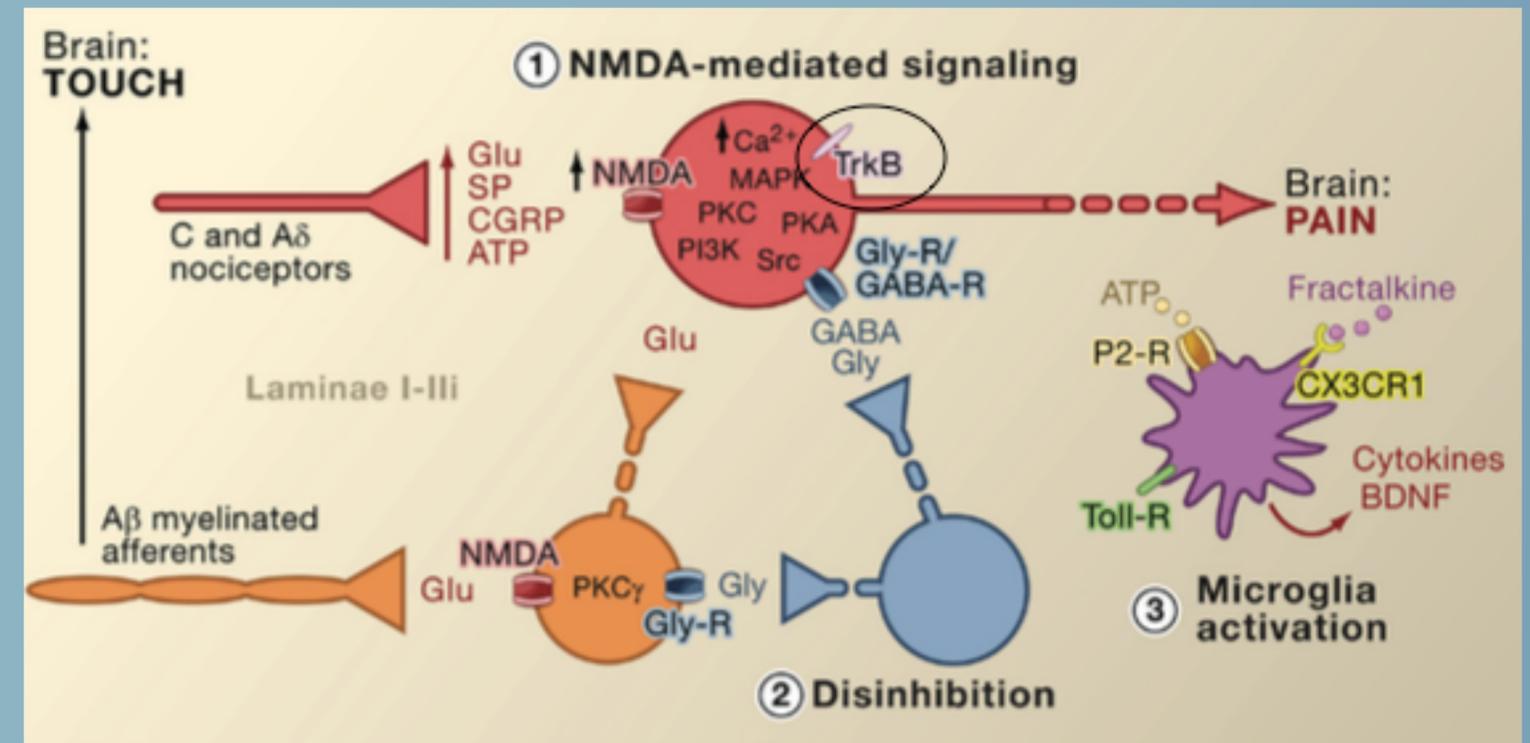


SENSIBILIZAÇÃO CENTRAL

Ativação de micróglia

Lesão Neural

- 1) Libera ATP e algumas citocinas
- 2) Recrutam células da Micróglia
- 3) Liberação de citocinas pró-inflamatórias específicas
- 4) Sensibilização do 2 neurônio



SENSIBILIZAÇÃO CENTRAL

Ativação de micróglia

Lesão Neural

- 1) Libera ATP e algumas citocinas
- 2) Recrutam células da Micróglia
- 3) Liberação de citocinas pró-inflamatórias específicas
- 4) Sensibilização do 2 neurônio

Hiperálgia e Alodinia



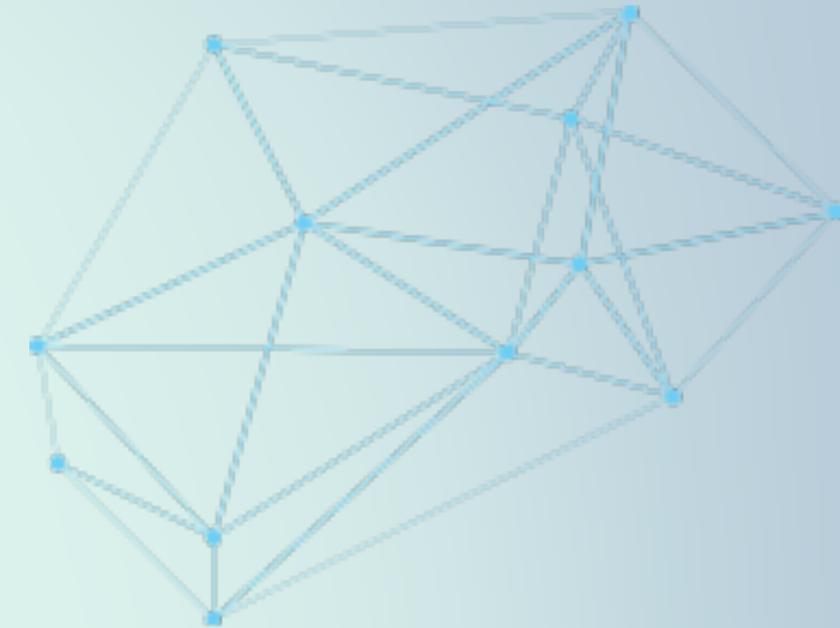
RESUMINDO – SENS. CENTRAL

Hiperalgisia e Alodinia: 3 mecanismos principais

Ativação de canais NMDA (wind-up)

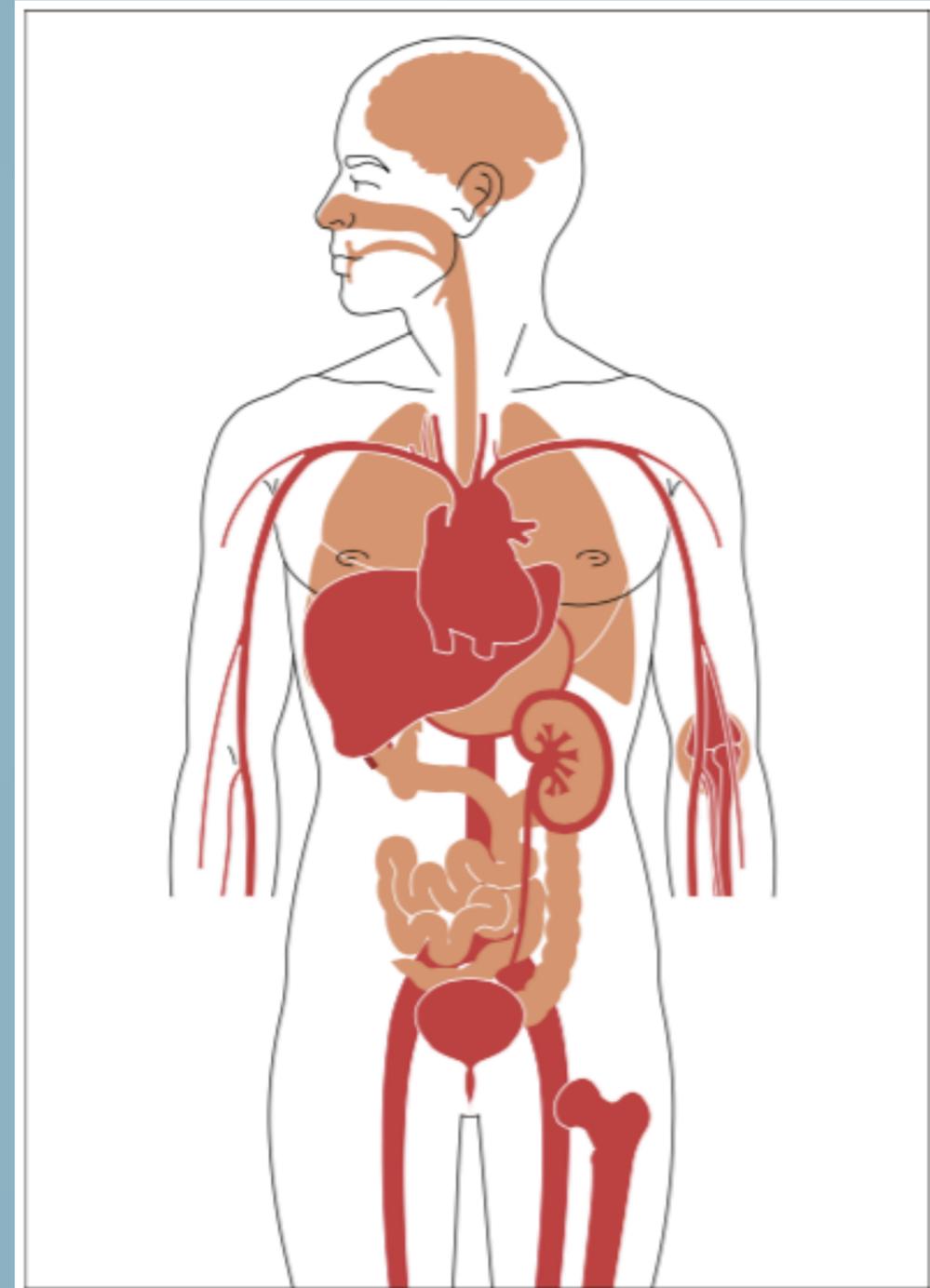
Silenciamento de neurônios inibitórios + Condução de dor por via do tato
Teoria do portal da dor

Recrutamento de células da glia



AINE - FARMACOCINÉTICA

- A maioria é de ácidos fracos com baixo pKa (3,5 – 5,5)
- Predispõe afinidade por locais mais ácidos
 - Tecidos inflamados
 - Áreas escuras da figura



FARMACOCINÉTICA

- **Absorção**

- VO pico plasmático ~ 2-3h
- EV < 30min
- VR e tópico: minimizam EAs em TGI



FARMACOCINÉTICA

- **Absorção**

- VO pico plasmático ~ 2-3h
- EV < 30min
- VR e tópico: minimizam EAs em TGI

- **Distribuição**

- Não-seletivos: Fraca lipossolubilidade
- Alta lipossolubilidade faz com que COX 2 seletivos passem a BHE facilmente



FARMACOCINÉTICA

● Absorção

- VO pico plasmático ~ 2-3h
- EV < 30min
- VR e tópico: minimizam EAs em TGI

● Distribuição

- Não-seletivos: Fraca lipossolubilidade
- Alta lipossolubilidade faz com que COX 2 seletivos passem a BHE facilmente

● Metabolismo

- Maioria metabolizado no fígado (CYP450)
- Sem ajuste recomendado de dose em disfunção hepática até moderada (usar com cautela)



FARMACOCINÉTICA

● Absorção

- VO pico plasmático ~ 2-3h
- EV < 30min
- VR e tópico: minimizam EAs em TGI

● Distribuição

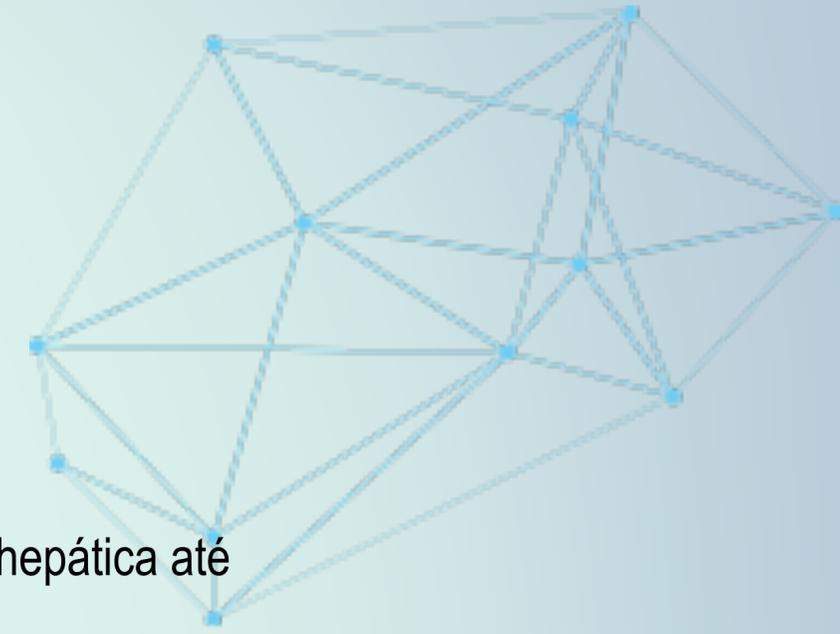
- Não-seletivos: Fraca lipossolubilidade
- Alta lipossolubilidade faz com que COX 2 seletivos passem a BHE facilmente

● Metabolismo

- Maioria metabolizado no fígado (CYP450)
- Sem ajuste recomendado de dose em disfunção hepática até moderada (usar com cautela)

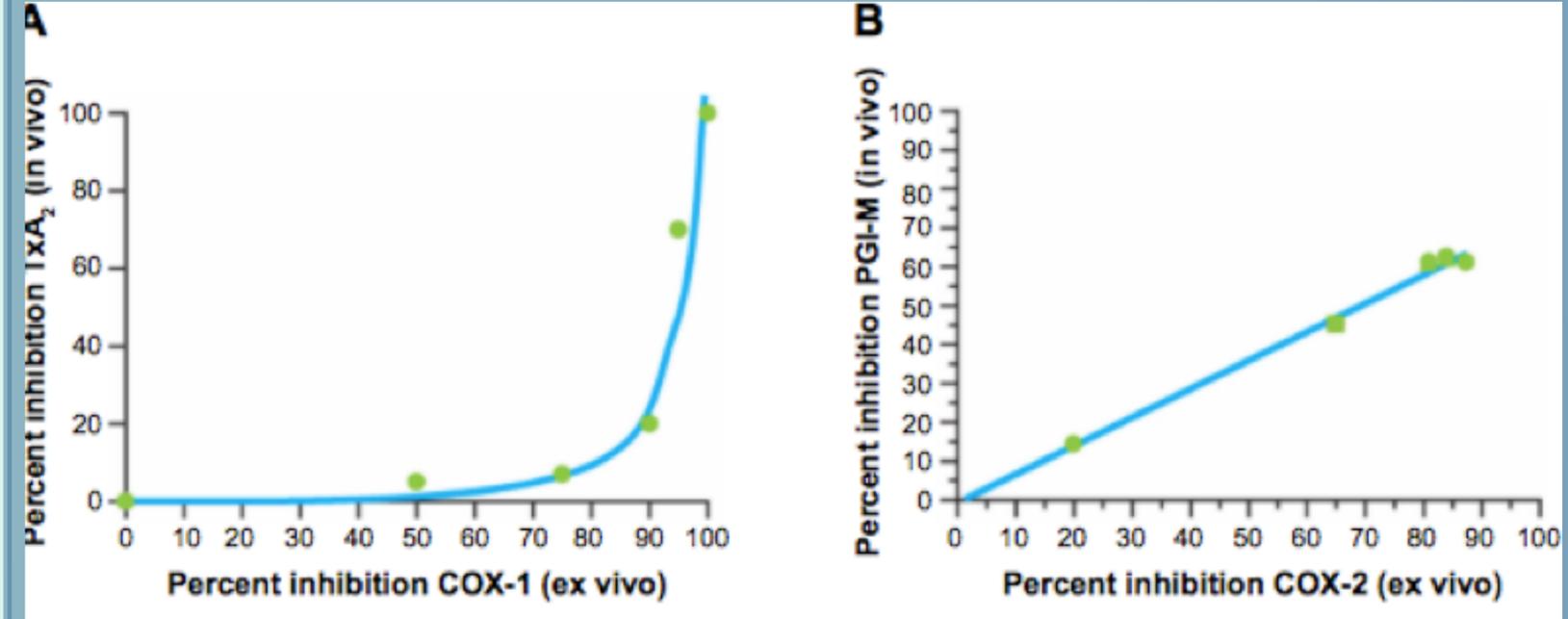
● Eliminação

- Eliminação renal
- 10% inalterado
- Meia vida muito variável
- Não recomendado para insuficiência renal



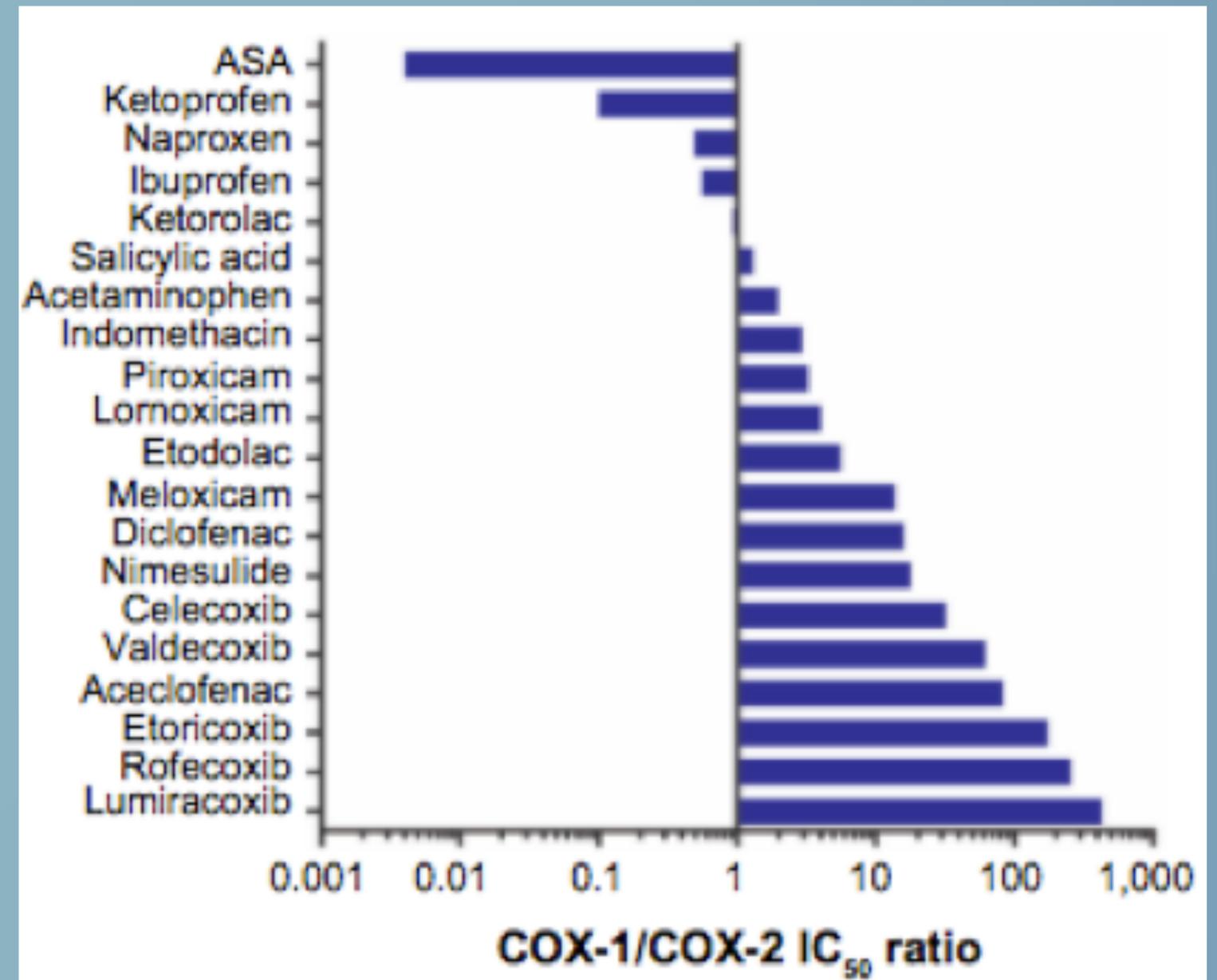
MECANISMO DE AÇÃO

- AINEs inibem COX-2 ou COX-1 em diferentes proporções



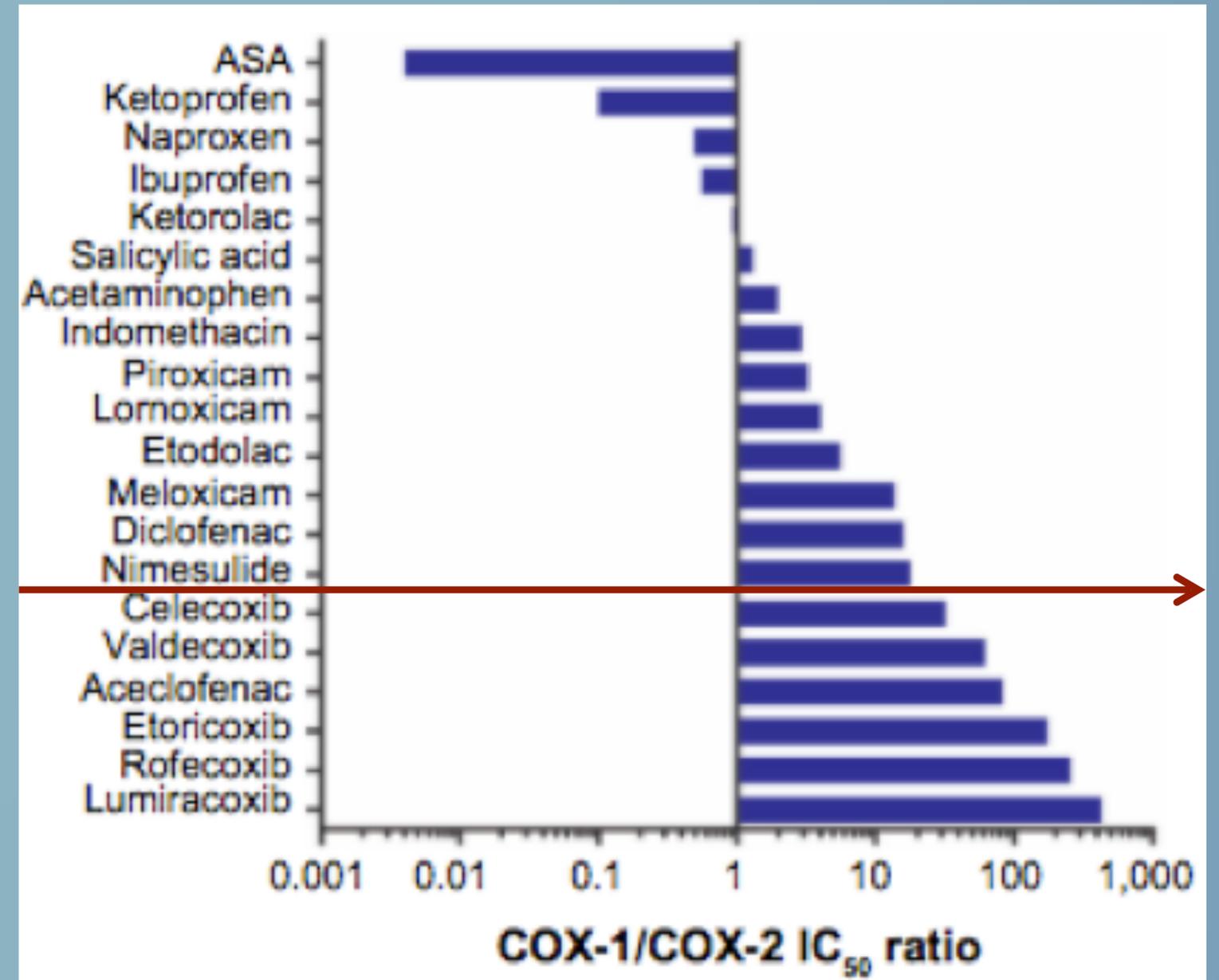
MECANISMO DE AÇÃO

- AINEs inibem COX-2 ou COX-1 em diferentes proporções
- A grande maioria é de inibidores seletivos COX-2 com inibição COX-1 como “efeito colateral”



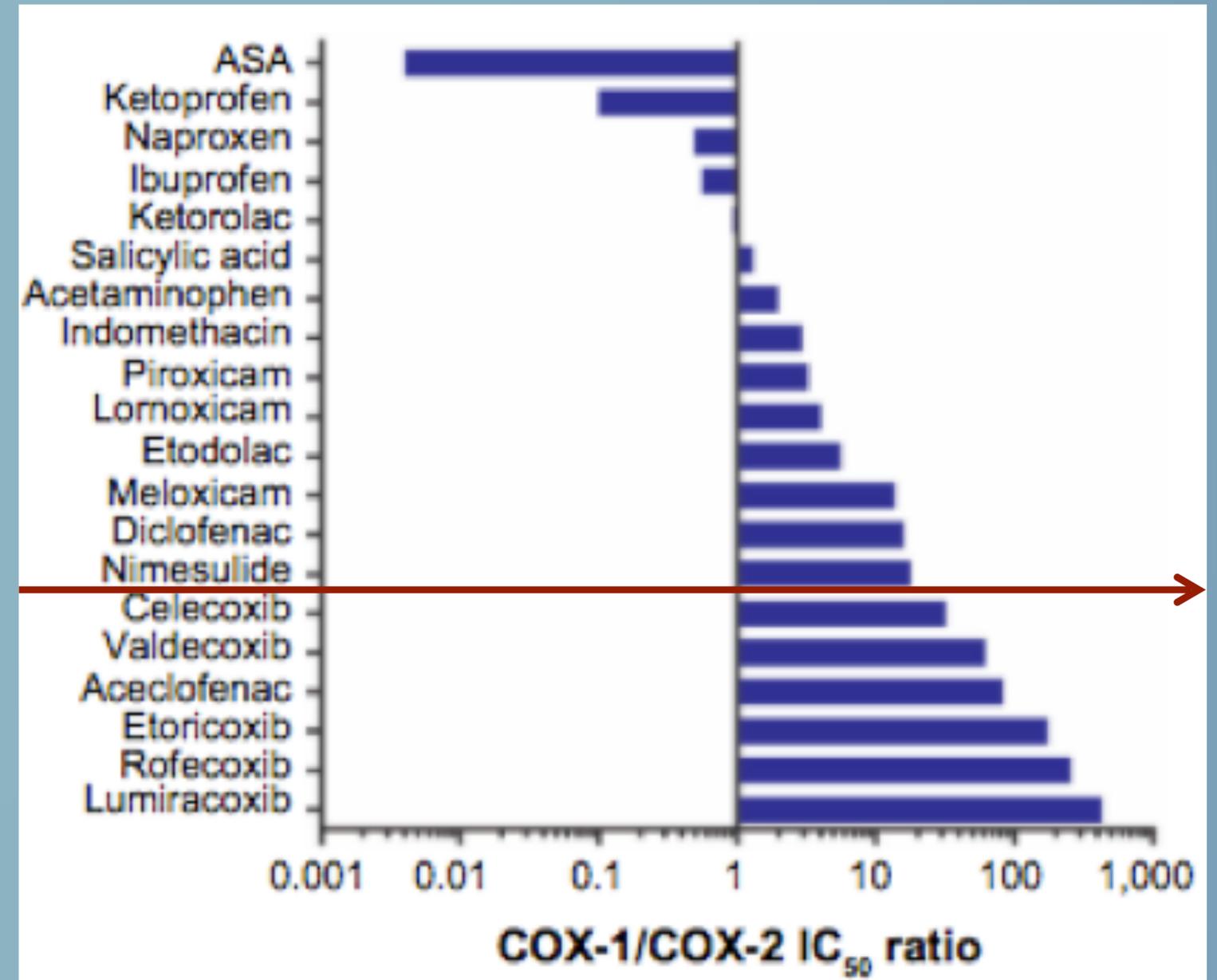
INIBIDORES SELETIVOS

- A partir de certa seletividade convencionou-se chamar o AINE de COX-2 seletivo



INIBIDORES SELETIVOS

- A partir de certa seletividade convencionou-se chamar o AINE de COX-2 seletivo
- Celecoxibe VO
- Etoricoxibe VO
- Parecoxibe EV

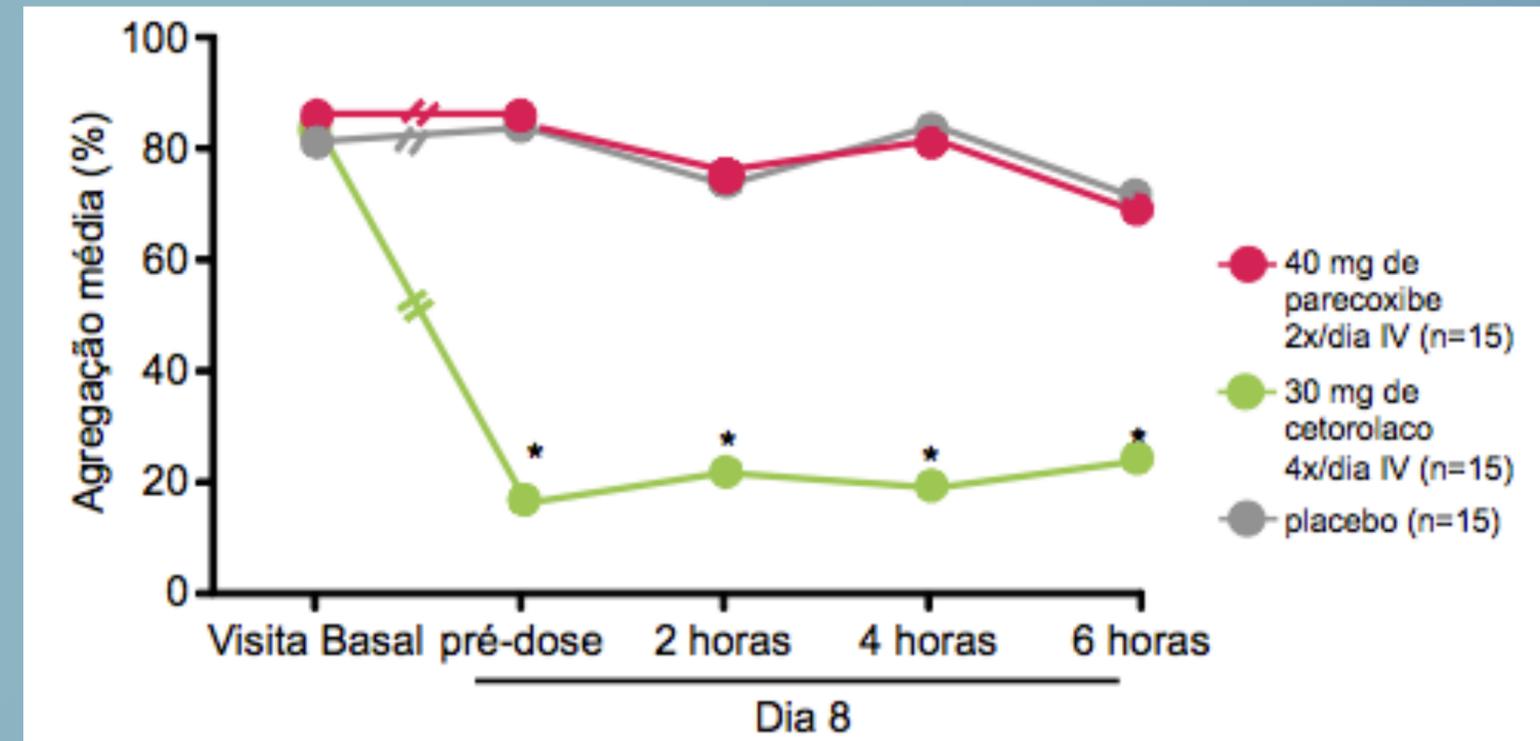


INIBIDORES SELETIVOS

- A partir de certa seletividade convencionou-se chamar o AINE de COX-2 seletivo

VANTAGENS

- Menor toxicidade TGI
- Menor influencia em plaquetas (cl clinicamente relevante?)
- Posologia 1x ao dia e rápido início de ação



INIBIDORES SELETIVOS

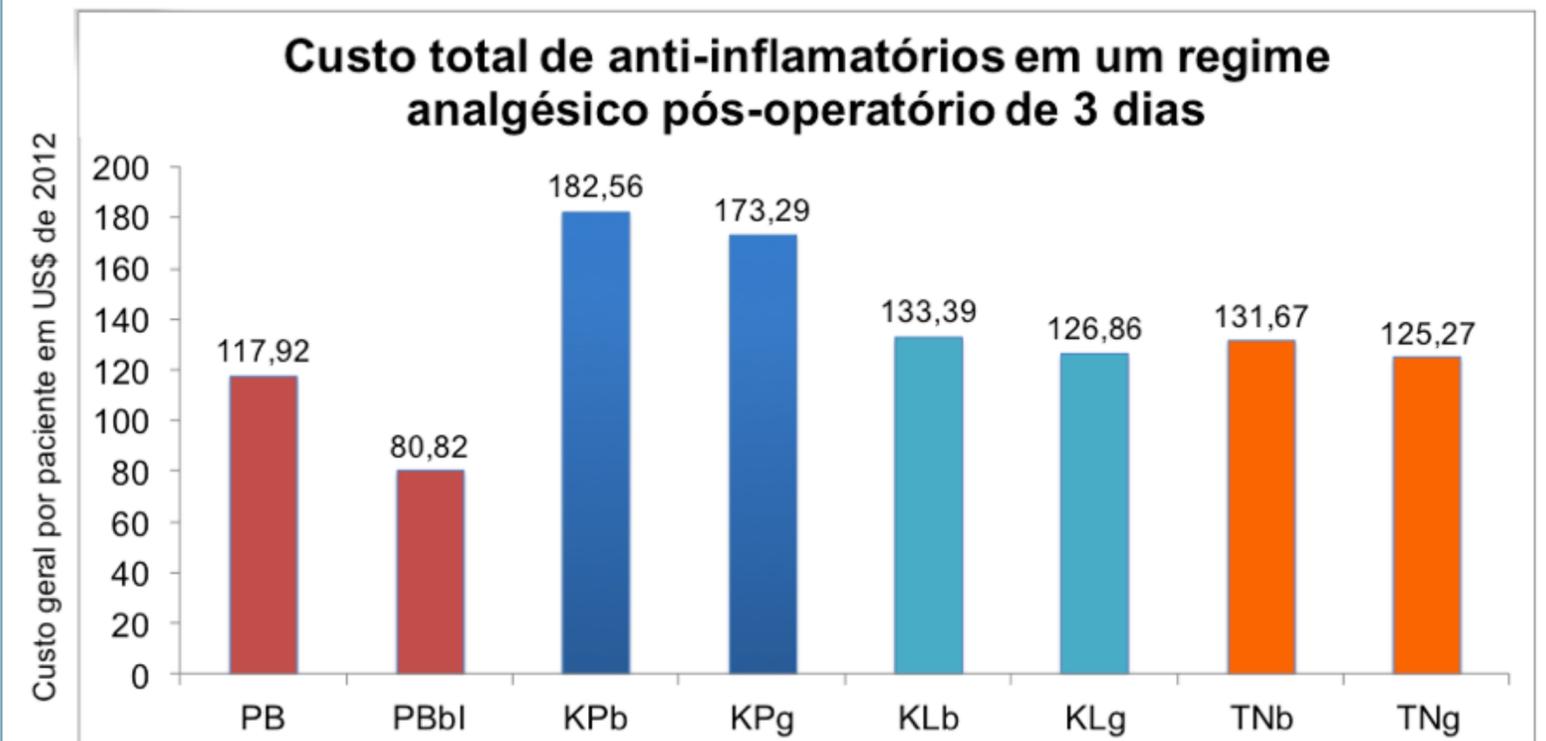
- A partir de certa seletividade convencionou-se chamar o AINE de COX-2 seletivo

VANTAGENS

- Menor toxicidade TGI
- Menor influencia em plaquetas (cl clinicamente relevante?)
- Posologia 1x ao dia e rápido início de ação

DESVANTAGENS

- Custo? (estudos de custo-efetividade)
- COX-2 produz PG de vasodilatação coronária: Inibição ↑ Risco CV (retirados do mercado)



PB, parecoxibe IV; PBbl, parecoxibe em bolus; KPb, cetoprofeno de marca; KPg, cetoprofeno genérico; KLb, ceterolaco de marca; KLg, ceterolaco genérico; TNb, tenoxicam de marca; TNg, tenoxicam genérico

1. Vasconcellos JF et al. Poster presentation at ISPOR 18th Annual International Congress, New Orleans, USA, May 2013



INIBIDORES SELETIVOS

- A partir de certa seletividade convencionou-se chamar o AINE de COX-2 seletivo

VANTAGENS

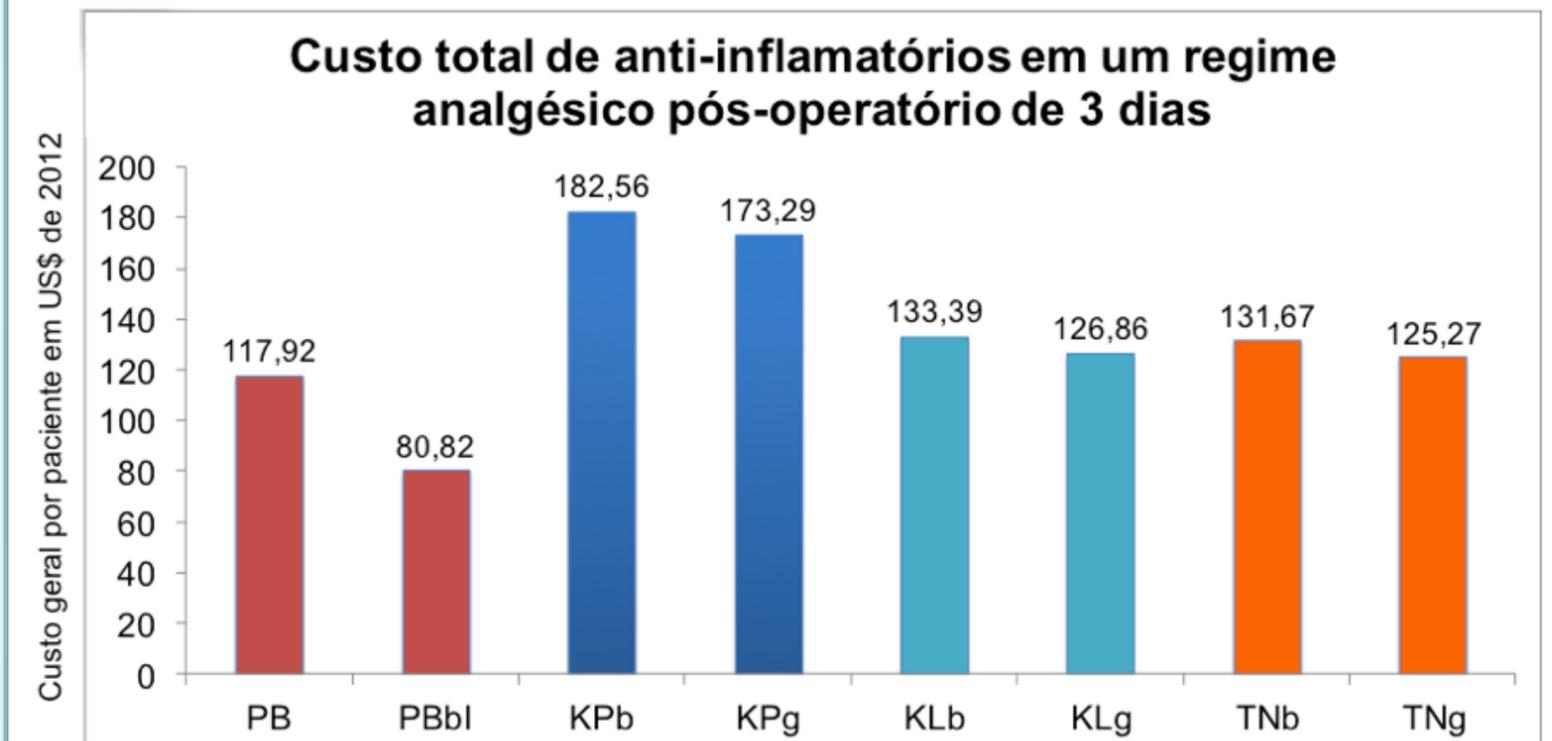
- Menor toxicidade TGI
- Menor influencia em plaquetas (cl clinicamente relevante?)
- Posologia 1x ao dia e rápido início de ação

DESVANTAGENS

- Custo? (estudos de custo-efetividade)
- COX-2 produz PG de vasodilatação coronária: Inibição ↑ Risco CV (retirados do mercado)



Também interfere com homeostasia renal e PA

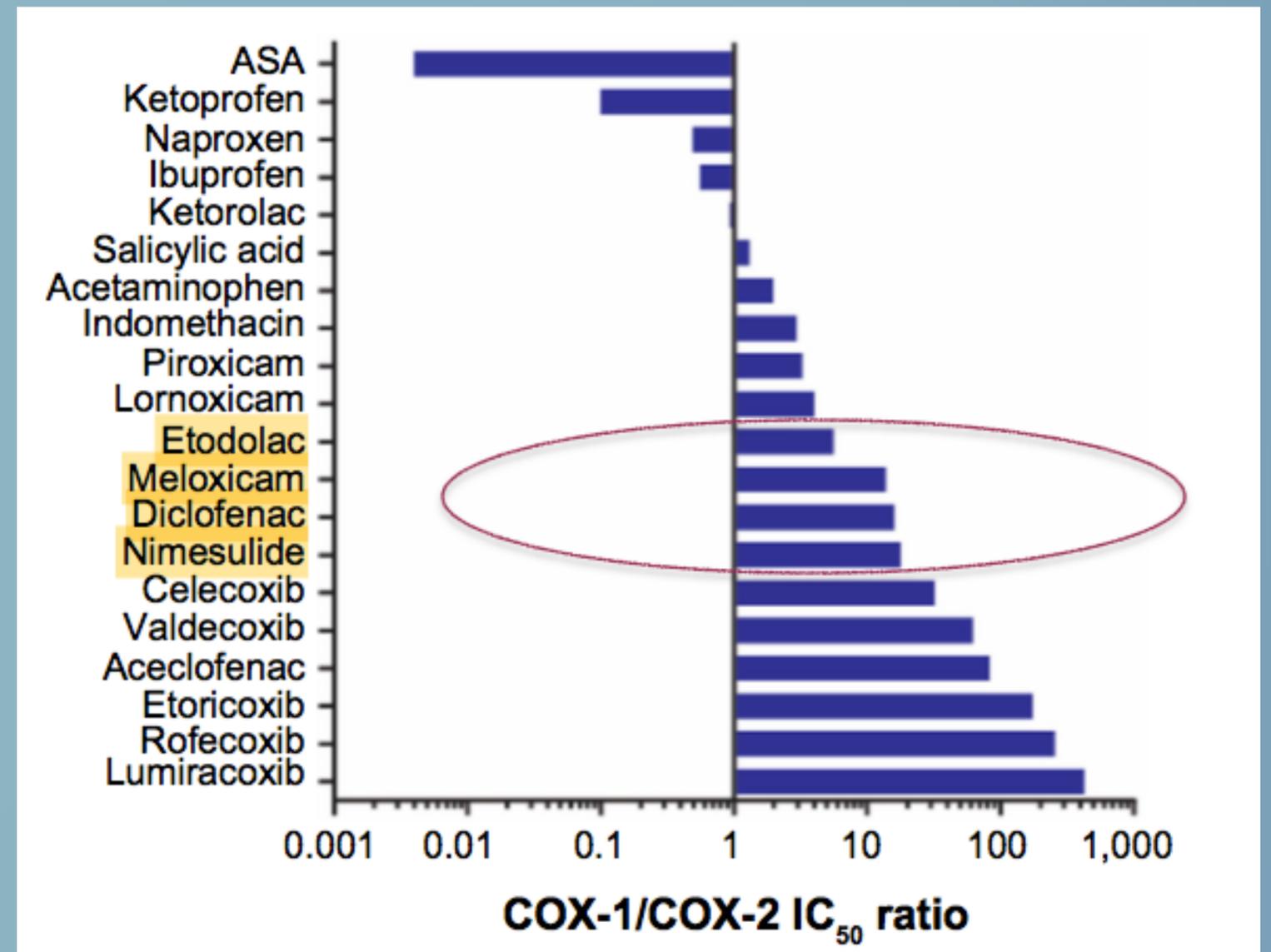


PB, parecoxibe IV; PBbl, parecoxibe em bolus; KPb, cetoprofeno de marca; KPg, cetoprofeno genérico; KLb, ceterolaco de marca; KLg, ceterolaco genérico; TNb, tenoxicam de marca; TNg, tenoxicam genérico

1. Vasconcellos JF et al. Poster presentation at ISPOR 18th Annual International Congress, New Orleans, USA, May 2013

INIBIDORES “MENOS SELETIVOS”

- Menos efeitos TGI sem as desvantagens dos COX-2 mais seletivos?
- Sem evidência clínica



INIBIDOR PREFERENCIAL COX-1

AAS

Inibidor não-reversível de COX-1



INIBIDOR PREFERENCIAL COX-1

AAS

Inibidor não-reversível de COX-1

- 1) Usado via oral em baixas doses (absorção enteral)
- 2) Bloqueia COX-1 (produção de tromboxano) em plaquetas no leito capilar do TGI
- 3) Alto metabolismo de 1 passagem no fígado
- 4) Pouca interferência com células da circulação sistêmica (efeito limitado a plaquetas)



INIBIDOR PREFERENCIAL COX-1

AAS

Inibidor não-reversível de COX-1

- 1) Usado via oral em baixas doses (absorção enteral)
- 2) Bloqueia COX-1 (produção de tromboxano) em plaquetas no leito capilar do TGI
- 3) Alto metabolismo de 1 passagem no fígado
- 4) Pouca interferência com células da circulação sistêmica (efeito limitado a plaquetas)

Uso analgésico limitado pelo potencial de sangramento



EFEITOS ADVERSOS



Contraindicações para AINE
Alergia conhecida a AINE, principalmente de mesma classe
Histórico de úlcera péptica hemorrágica
Histórico de perfuração em TGI
Insuficiência cardíaca grave
Insuficiência renal grave
Insuficiência hepática grave
Gestantes



EFEITOS ADVERSOS



Fatores de risco para efeitos colaterais dos AINEs

Risco para EAs no Trato Gastrointestinal	Risco para EAs Cardiovasculares
Uso de altas doses de AINEs	Uso de altas doses de AINEs
Idade maior de 65 anos	História de IAM ou Angina Instável
História de úlcera péptica ou sangramento de TGI alto	Cirurgia de revascularização do miocárdio ou "stent" recente
Infecção concomitante por <i>Helicobacter pylori</i>	Hipertensão
Uso de Anticoagulantes, antiagregantes, corticoide e ISRS	Insuficiência Cardíaca
História de Tabagismo ou Etilismo	Desidratação
Consumo de álcool durante o tratamento	
Pacientes com múltiplas comorbidades ou elevada gravidade	





OBRIGADO

@vamosfalarsobredor