



## Faculdade de Imperatriz FACIMP

# Fármacos antiinflamatórios não esteroidais (AINEs)

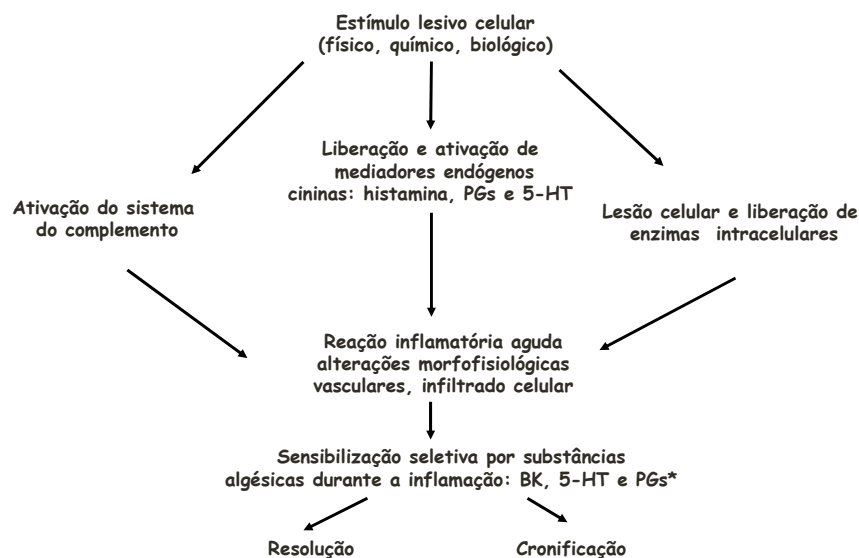
**Disciplina: Farmacologia**  
**Prof. Dr. Paulo Roberto da Silva Ribeiro**  
**5º Período de Farmácia e Bioquímica**  
**1º Semestre de 2007**

*Prof. Dr. Paulo Roberto*

1

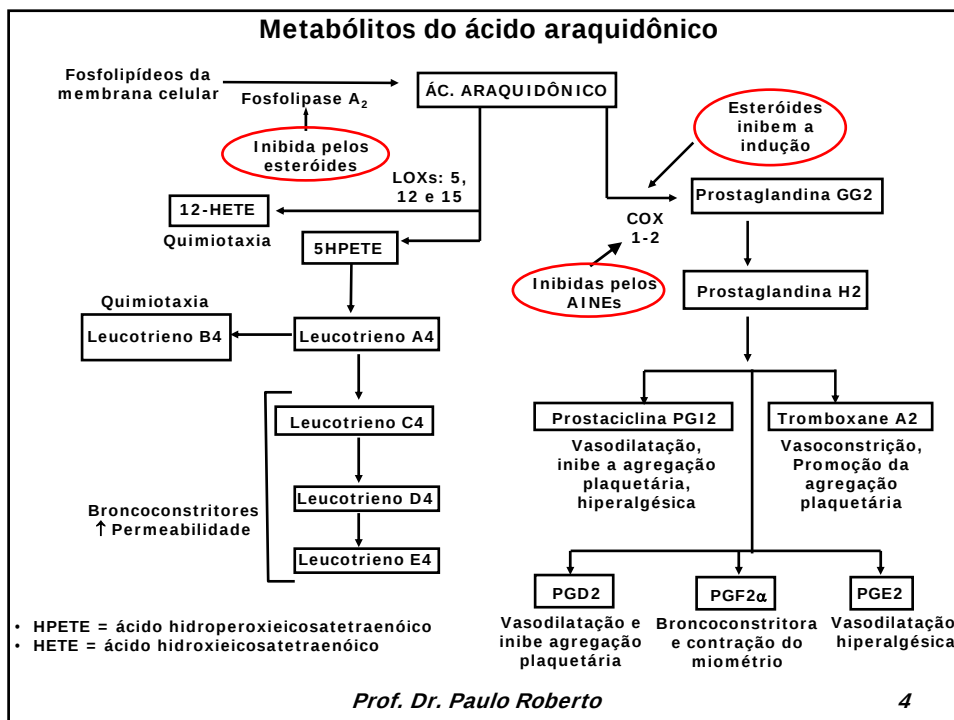
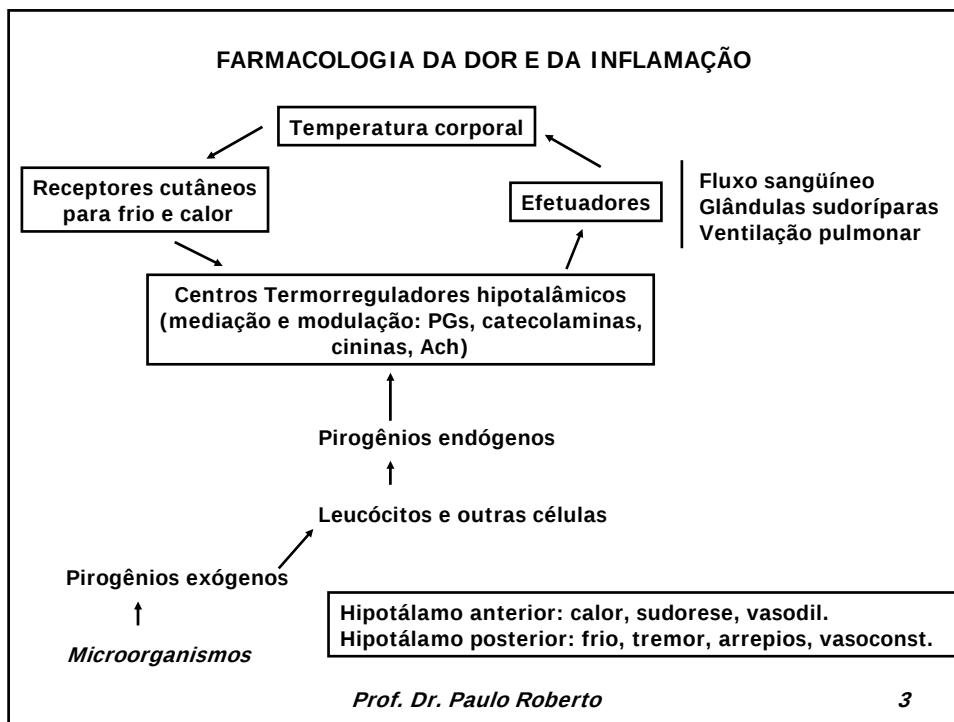
### FARMACOLOGIA DA DOR E DA INFLAMAÇÃO

#### Fisiopatologia da resposta inflamatória e dolorosa



*Prof. Dr. Paulo Roberto*

2



## **ANALGÉSICOS, ANTITÉRMICOS E ANTIINFLAMTÓRIOS**

### **Mecanismo de ação geral**

- Inibição periférica e central da atividade da enzima ciclooxigenase e subsequente diminuição da biossíntese e liberação dos mediadores da inflamação, dor e febre (prostaglandinas).

### **Mecanismo da ação antiinflamatória**

- Bloqueio da formação de PGs por inibição da COX;
- Inibição da liberação de histamina;
- Diminuição da migração PMN e monócitos.

*Prof. Dr. Paulo Roberto*

5

## **ANALGÉSICOS, ANTITÉRMICOS E ANTIINFLAMTÓRIOS**

### **Mecanismo da ação analgésica**

- Bloqueio da formação de PGs por inibição da COX;
- Exceção aos fenamatos que possuem ação antagonista sobre os receptores das PGs.

### **Mecanismo da ação antitérmica**

- Bloqueio da formação de PGs por inibição da COX.

### **Escolha**

- Toxicidade relativa
- Custo diário
- Conveniência

*Prof. Dr. Paulo Roberto*

6

## As ciclooxigenases

### *COX-1*

- Enzima essencial constitutiva
- Encontrada na maioria das células e tecidos
- Produção de PGs para manutenção de funções fisiológicas

### *COX-2*

- formação induzida processo inflamatório e interleucinas -  $IL_1$ ,  $IL_2$  e  $TNF\alpha$
- Prostaglandinas que mediam inflamação, dor e febre.

*Prof. Dr. Paulo Roberto*

7

## As prostaglandinas

### FUNÇÕES FISIOLÓGICAS DAS PROSTAGLANDINAS

- Estimulação da agregação plaquetária ( $TXA_2$ )
- Inibição (PGI)
- Relaxamento vascular ( $PGE_2$ , PGI)
- Contração (PGF, TXA)
- Contração brônquica ( $PGF_2$ , LCT, LTD, TXA)
- Relaxamento (PGE)
- Proteção da mucosa gástrica ( $PGE_1$ , PGI)
- Manutenção do fluxo renal e regulação do metabolismo de  $Na^+$  e  $K^+$  ( $PGE_1$ ,  $PGI_2$ )

*Prof. Dr. Paulo Roberto*

8

### **FUNÇÕES FISIOLÓGICAS DAS PROSTAGLANDINAS**

- Indução contração uterina (PGE, PGF<sub>2α</sub>)
- Produção de febre (PGE<sub>2</sub>)
- Hiperálgia por potencialização dos mediadores da dor
- Sensibilização das terminações nociceptivas periféricas

### **APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS DAS PROSTAGLANDINAS**

- Estimulação uterina: aborto entr 12ª e 20ª semana
- Trato gastrintestinal: anti ulceroso
- Agregação plaquetária: substituto da heparina
- Impotência masculina: corpos cavernosos
- Inibidores dos leucotrienos: asma

*Prof. Dr. Paulo Roberto*

9

## **SALICILATOS**

### **FARMACOCINÉTICA**

- Absorção VO (estômago e intestino delgado)  
níveis plasmáticos em 30 min; pico em 2 horas
- Fatores que influenciam a absorção:  
composição, velocidade de desintegração e dissolução,  
alimentos, pH, tempo de esvaziamento gástrico
- Constante de dissociação ( pKa= 3,5)  
pH 2,5 - 91% não ionizada  
pH 4,5 - 91 % ionizada
- Distribuição: livres e ligados a proteína plasmática (albumina)

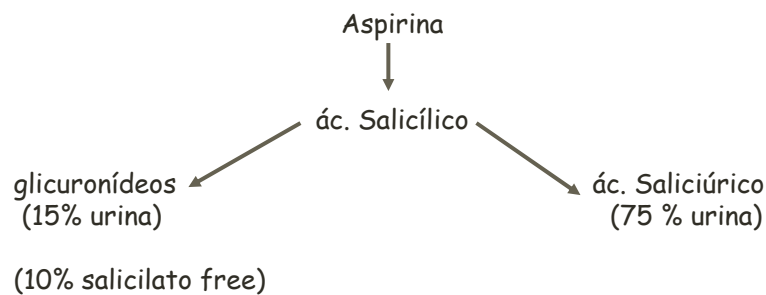
*Prof. Dr. Paulo Roberto*

10

## SALICILATOS

### FARMACOCINÉTICA

- **metabolização e excreção**
  - **esterases mucosa GI (hidrólise)**
  - **conjugação com glicina e ácido glicurônico**



Prof. Dr. Paulo Roberto

11

## SALICILATOS

### FARMACOCINÉTICA

- **excreção renal**
  - influenciada pelos fatores relacionados ao pH urinário e competição com outros ácidos orgânicos

### INDICAÇÕES CLÍNICAS

- **Analgesia - dores leves a moderadas:**
  - cefaléia, dismenorréia, mialgias, artralgias, neuralgias, desconforto pós-operatório, pós-parto, cirurgias odontológicas, procedimentos ortopédicos
- **Antitérmico;**
- **Antiinflamatório**
- **Antiagregante plaquetário**

Prof. Dr. Paulo Roberto

12

## SALICILATOS

### TOXICIDADE:

- TGI:
  - ✓ mais frequentes com tratamento prolongado e elevadas doses
  - ✓ intolerância gástrica (dor, desconforto epigástrico, náuseas, vômitos, anorexia)
  - ✓ ulceração da mucosa com sangramento
  - ✓ exacerbação na presença de etanol
- Nefrotoxicidade
  - ✓ ingestão crônica de AAS, fenacetina e paracetamol
  - ✓ diminuição da função renal
- Hepatotoxicidade
- Reversível

*Prof. Dr. Paulo Roberto*

13

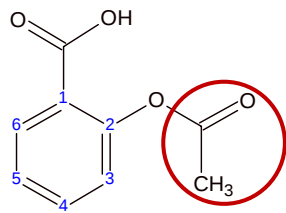
### CONTRA-INDICAÇÕES

- Pelos efeitos anticoagulantes
  - ✓ terapia anticoagulante;
  - ✓ alterações na coagulação (hemofilia, hipoprotrombinemia, deficiência vitamina K)
  - ✓ cirurgias
- Pelos efeitos sobre aparelho GI
  - ✓ úlcera péptica
  - ✓ gastrite ou sangramento gastrintestinal
- Gravidez
  - ✓ gestação prolongada
  - ✓ trabalho de parto prolongado
  - ✓ risco sangramento materno
  - ✓ síndrome de Reye (lesão hepática severa e encefalopatia)

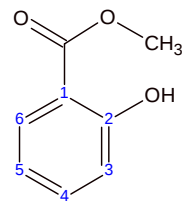
*Prof. Dr. Paulo Roberto*

14

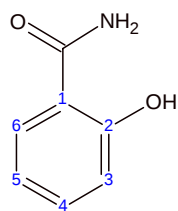
ác. acetilsalicílico



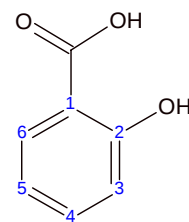
salicilato de metila



salicilamida



ác. salicílico



Prof. Dr. Paulo Roberto

15

#### DERIVADOS PIRAZOLÔNICOS:

##### EFEITOS COLATERAIS MAIS FREQUENTES:

efeitos GI: náusea, vômitos, desconforto epigástrico, diarreia, retenção sódica, fenômenos hemorrágicos, agranulocitose, púrpura, trombocitopenia, hemolítica e anemia aplástica

##### CONTRA-INDICAÇÕES:

TGI, insuficiências hepática e renal, discrasias sanguíneas, hipertensão arterial

##### SUBSTÂNCIAS:

fenilbutazona  
oxifenilbutazona  
dipirona  
apazona  
feprazona

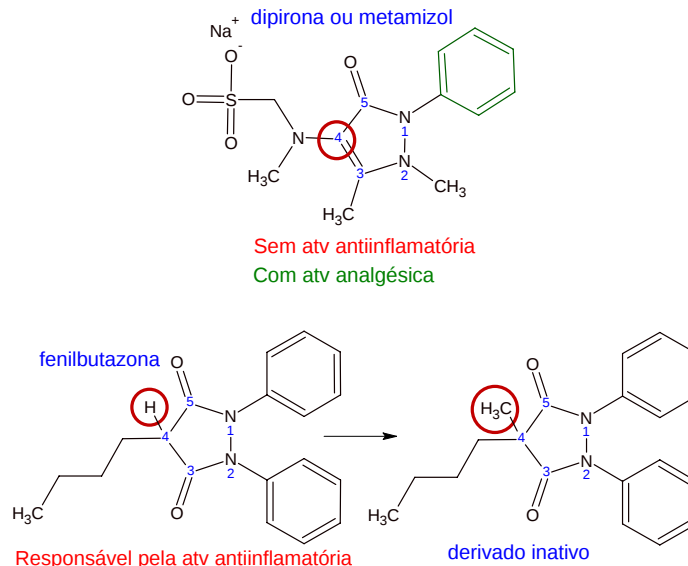
Fonte: Farmacologia ( Penildon Silva, 2002)

Prof. Dr. Paulo Roberto

16

## DERIVADOS PIRAZOLÔNICOS:

Analgésicos, antipiréticos e antiinflamatórios.



Prof. Dr. Paulo Roberto

17

## DERIVADOS PARAMINOFENOL

### FARMACOCINÉTICA

menor grau ligação proteína Plasmática  
metabólito intermediário tóxico

### EFEITOS FARMACOLÓGICOS

não altera tempo sangramento  
menor potência antiinflamatória

### EFEITOS COLATERAIS MAIS FREQUENTES

doses terapêuticas, baixa incidência

### CONTRA-INDICAÇÕES

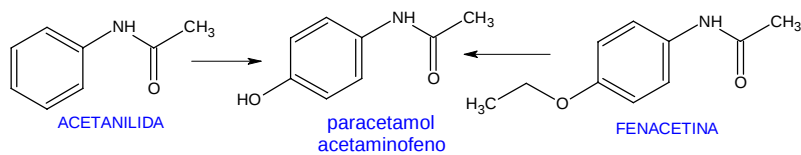
hipersensibilidade aos salicilatos, insuficiências hepática e renal

### SUBSTÂNCIAS: Fenacetina, Acetaminofen ou Paracetamol

Fonte: Farmacologia ( Penildon Silva, 2002)

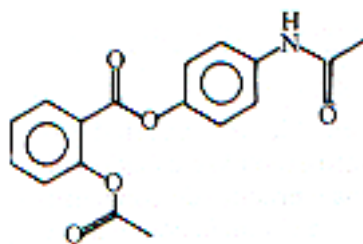
Prof. Dr. Paulo Roberto

18



➤ **Benorilato:** Derivado do p-aminofenol mais recente.

✓ **Ação analgésica e antipirética.**



Prof. Dr. Paulo Roberto

19

**DERIVADOS ÁCIDO FENILACÉTICO:** analgésicos, antipiréticos e antiinflamatórios.

#### EFEITOS FARMACOLÓGICOS

inibição COX superior indometacina e propiônicos

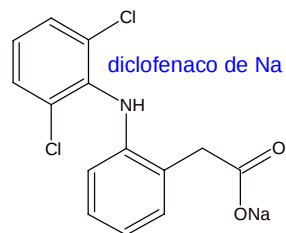
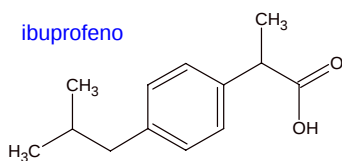
#### EFEITOS COLATERAIS MAIS FREQUENTES

GI (20%): sangramentos, ulcerações ou perfuração parede  
hepatotoxicidade (15%): aumento transaminases

#### SUBSTÂNCIAS

Diclofenaco, ibuprofeno

Fonte: Farmacologia ( Penildon Silva, 2002)



Prof. Dr. Paulo Roberto

20

## DERIVADOS DO INDOL

### EFEITOS FARMACOLÓGICOS

inibição COX: analgésicos e antiinflamatórios

### EFEITOS COLATERAIS MAIS FREQUENTES

- GI (+ sérios): dor epigástrica, anorexia, dispepsia, náuseas, vômitos, úlcera péptica, sangramento GI
- SNC: cefaléia (25 a 50%), vertigens, tonturas, confusão mental, alucinações, distúrbios psiquiátricos (depressão e psicoses)
- neutropenia, trombocitopenia, anemia aplástica
- erupções cutâneas, prurido, urticária, crises agudas de asma, edema angioneurótico

### CONTRA-INDICAÇÃO

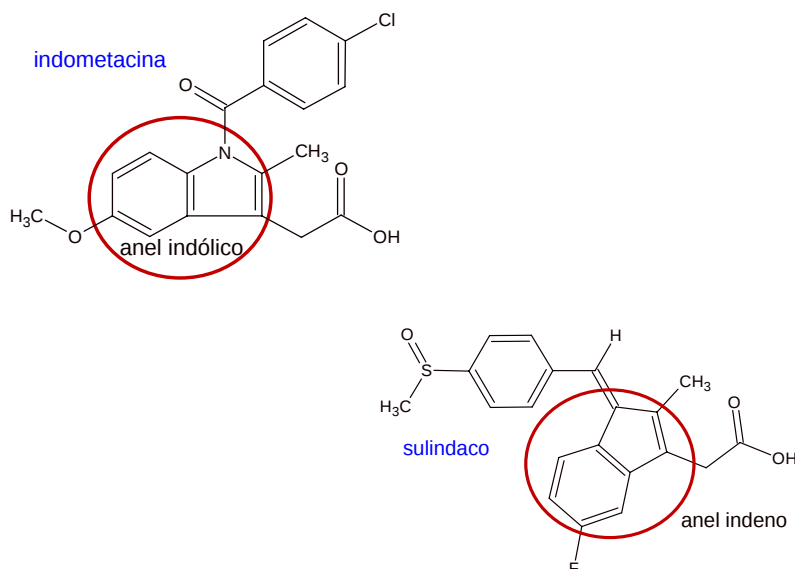
- doenças GI, psiquiátricas, epilepsia, parkinson
- insuficiência hepática e renal

SUBSTÂNCIAS: Indometacina, Sulindaco.

Fonte: Farmacologia ( Penildon Silva, 2002)

Prof. Dr. Paulo Roberto

21



Prof. Dr. Paulo Roberto

22

### DERIVADOS ÁCIDO PROPIÔNICO

---

**EFEITOS FARMACOLÓGICOS:** analgésicos, antipiréticos e antiinflamatórios

- inibição COX, inibição do sistema das cininas e histamina.

**EFEITOS COLATERAIS MAIS FREQUENTES**

- GI;
- trombocitopenia, agranulocitose, erupções cutâneas, cefaléia, tonturas
- prolongamento tempo sangramento

**CONTRA-INDICAÇÃO**

- hipersensibilidade cruzada, doença GI
- insuficiência hepática e renal

**SUBSTÂNCIAS:** Naproxeno, Fenoprofeno, Cetoprofeno, flurbiprofeno

---

Fonte: Farmacologia ( Penildon Silva, 2002)

*Prof. Dr. Paulo Roberto*

23

### DERIVADOS DO OXICAM

---

**EFEITOS FARMACOLÓGICOS:** analgésicos, antipiréticos e antiinflamatórios

**EFEITOS COLATERAIS MAIS FREQUENTES**

- GI: cefaléia, zumbidos, edema, prurido, erupções cutâneas, aumento transaminases, anemias, trombocitopenia, leucopenia, eosinifilia

**CONTRA-INDICAÇÃO**

- doença do GI, alteração na coagulação

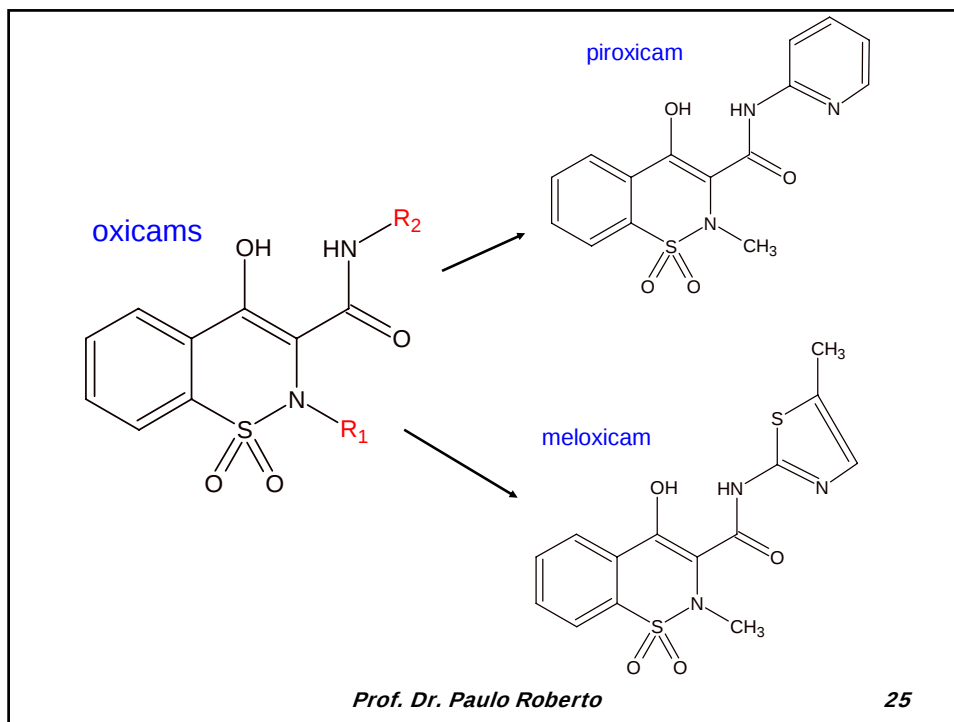
**SUBSTÂNCIAS:** Piroxicam, Tenoxicam, Meloxicam

---

Fonte: Farmacologia ( Penildon Silva, 2002)

*Prof. Dr. Paulo Roberto*

24



### FENAMATOS

#### EFEITOS COLATERAIS MAIS FREQUENTES

- GI: dispepsia, desconforto gástrico
- anemia hemolítica

#### CONTRA-INDICAÇÃO

- doença GI, alteração na função renal

#### SUBSTÂNCIAS

Ácido mefenâmico  
 Ácido flufenâmico  
 Ácido etofenâmico  
 Ácido meclofenâmico  
 Ácido tolfenâmico

Diagram illustrating the chemical structures of two fenamate derivatives:

- ác. mefenâmico**: A benzene ring with a methyl group (CH<sub>3</sub>) and a carboxylic acid group (COOH) is attached to an aniline derivative (NH-phenyl). The aniline derivative is labeled **anel aril** and the carboxylic acid group is labeled **anel antranílico**.
- ác. flufenâmico**: A benzene ring with a difluoromethyl group (CF<sub>2</sub>H) and a carboxylic acid group (COOH) is attached to an aniline derivative (NH-phenyl).

Fonte: Farmacologia ( Penildon Silva, 2002)

Prof. Dr. Paulo Roberto 26

## DERIVADOS DO ÁCIDO PIRROLACÉTICO

### EFEITOS COLATERAIS MAIS FREQUENTES

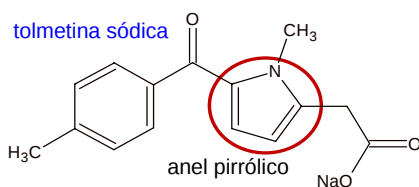
- GI: dispepsia, desconforto gástrico
- SNC: cefaléia, nervosismo, ansiedade, insônia, distúrbios visuais
- hipersensibilidade

### SUBSTÂNCIAS

Etodolac

Tolmetina

Fonte: Farmacologia ( Penildon Silva, 2002)



Prof. Dr. Paulo Roberto

27

## DERIVADOS DA FENOXIMETANOSSULFANILIDA

### EFEITOS FARMACOLÓGICOS

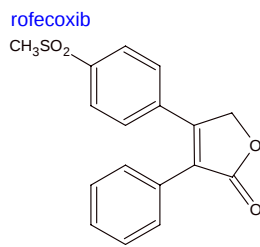
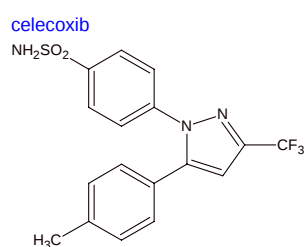
- inibidor PGs fraco
- mecanismo central analgésico noradrenérgico
- analgésico somente

### EFEITOS COLATERAIS MAIS FREQUENTES

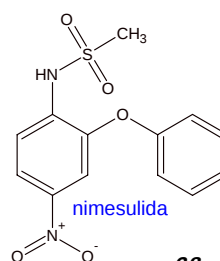
### SUBSTÂNCIAS

Nimesulida

Fonte: Farmacologia ( Penildon Silva, 2002)



Prof. Dr. Paulo Roberto



28

## PRINCIPAIS EFEITOS ADVERSOS DOS ANTIINFLAMATÓRIOS

- diarreia e hemorragia gastrointestinal
- dispepsia e úlcera péptica
- disfunção e falências renal ( necrose papilar aguda, nefrite intersticial crônica, diminuição do fluxo sanguíneo renal e do ritmo de filtração glomerular e da retenção de sal e água)
- inibição da agregação plaquetária e aumento do tempo de sangramento
- alteração dos testes de função renal e icterícia
- interação com outras drogas

Prof. Dr. Paulo Roberto

29

**Tabela 8.1 Efeitos farmacológicos de alguns antiflogísticos e uricosúricos\***

| Fármaco          | Analgésico | Antipirético | Antiinflamatório | Uricosúrico |
|------------------|------------|--------------|------------------|-------------|
| Salicilatos      | +++        | +++          | +++              | ++          |
| Fenacetina       | +++        | +++          | -                | -           |
| Paracetamol      | +++        | +++          | -                | -           |
| Fenazona         | ++         | ++           | ++               | +           |
| Aminofenazona    | +++        | +++          | +++              | +           |
| Fenilbutazona    | +++        | +++          | +++              | +           |
| Oxifembutazona   | +++        | +++          | +++              | +           |
| Sulfimpirazona   | ±          | ±            | ±                | ++++        |
| Dipirona         | +++        | +++          | +++              | +           |
| Indometacina     | +++        | +++          | +++              | ++          |
| Ácido mefenâmico | +++        | +++          | +                | -           |
| Alopurinol       | -          | -            | -                | +++         |
| Colchicina       | -          | -            | -                | +++         |
| Probenecida      | -          | -            | -                | +++         |

Prof. Dr. Paulo Roberto

30

**Efeitos dos inibidores das COXs na indução de úlceras gástricas e inibição do edema de pata contralateral de ratos com artrite**

|              | COX-1                                                    | COX-2                                                   |
|--------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
|              | ID 50 úlcera ( $\text{mg}^{-1} \text{kg}^1 \text{dia}$ ) | ID 50 edema ( $\text{mg}^{-1} \text{kg}^1 \text{dia}$ ) |
| aspirina     | 32,4                                                     | 198                                                     |
| piroxicam    | 1,07                                                     | 0,76                                                    |
| indometacina | 2,35                                                     | 0,67                                                    |
| meloxicam    | 2,47                                                     | 0,12                                                    |

Fonte: Farmacologia ( Penildon Silva, 2002)

Prof. Dr. Paulo Roberto

31

**Classificação dos AINES**

| Inibidores seletivos da COX-1 | Inibidores não seletivos da COX-1                                                              | inibidores seletivos da COX-2       | Inibidores altamente seletivos da COX-2 |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------|
| aspirina                      | aspirina (altas doses)<br>indometacina<br>piroxicam<br>diclofenaco<br>ibuprofeno<br>nabumetona | meloxicam<br>etodolac<br>nimesulida | celecoxib<br>refecoxib                  |

Fonte: Farmacologia ( Penildon Silva, 2002)

Prof. Dr. Paulo Roberto

32