

Locais de Atuação dos AINE's Cox2 Seletivo

MURO, Luis Fernando Ferreira

AZEVEDO, Fernando Felipe

MARQUES, Manoel Eduardo de Oliveira

BORALLI, Igor Camargo

BOTTURA, Carlos Renato Prado

FAGUNDES, Eduardo Siqueira

Acadêmicos da Associação Cultural e Educacional de Garça – FAMED

Pereira, Daniela Mello

Docente da Associação Cultural e Educacional de Garça – FAMED

RESUMO

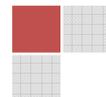
A Reação Inflamatória é um procedimento normal inerente do organismo sadio, que visa expulsar agentes invasores ou perturbadores da homeostasia, a fim de resolver transtornos por eles causados. Entretanto, apesar de normalmente ser um processo benéfico, a resposta inflamatória pode tomar rumos incontroláveis, trazendo transtornos severos que podem culminar com a perda de função do órgão ou tecido afetado. Por esse motivo, em muitas das oportunidades inflamatórias, temos que lançar mão dos medicamentos antiinflamatórias, que podem ser esteroidais (corticosteróides) ou não.

Palavras chaves: Reação Inflamatória, agentes invasores, medicamentos antiinflamatórias.

ABSTRACT

The Inflammatory Reaction is inherent a normal procedure of the healthy organism, that it aims at to banish invading or disturbing agents from the homeostasia, in order to decide upheavals for caused them. However, although normally to be a beneficial process, the inflammatory reply it can take routes uncontrollable, bringing severe upheavals that can culminate with the loss of function of the agency or weaveeed affected. For this reason, in many of the inflammatory chances, we have that to launch hand of the antiinflammatory drugs, that can be esteroidais (corticosteróides) or not.

Keywords: Inflammatory Reaction, disturbing agents, antiinflammatory drugs.



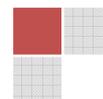
1. INTRODUÇÃO

Antiinflamatório não esteroideal (AINEs) são empregados preventiva ou terapêuticamente na clínica e cirurgia médica e veterinária devido à suas propriedades antiinflamatórias, analgésicas e antipiréticas. Entretanto também possuem efeitos indesejáveis e seu emprego deve ser criterioso e racional, após a avaliação de suas propriedades farmacológicas, a fim de se aproveitar ao máximo os efeitos desejáveis e minimizar os efeitos indesejáveis. (RYAN, W.G, 2003)

2. CONTEÚDO

Os AINE'S possuem ação periférica (antiinflamatória, analgésica, antitrombótica e antiendotóxicas) e sobre o SNC (antipirética e analgésica). Tais ações devem-se em parte a atividade inibitória que tais substâncias possuem sobre as enzimas que degradam o ácido araquidônico, a Lipoxigenase e a Cicloxigenase. A ação dessas enzimas culmina com a produção dos Eicosanóides (Leucotrienos, Prostaglandinas e Tromboxanos) nos processos inflamatórios agudos, o que leva a reações vasculares traduzidas pela congestão e exsudação no foco inflamatório. (L'EPLATTENIER, H.F.; LAI, C.L, 2007)

De maneira geral eles possuem maior ação analgésica sobre a dor somática que a visceral, embora tal ação seja menor que aquela demonstrada pela morfina, entretanto não levam a dependência química e a tolerância. Portanto a eficácia da maioria no controle da dor está associada à inibição da produção de eicosanóides. Alguns dos AINE'S também agem inibindo a ação da Bradicinina, uma cinina plasmática presente no processo inflamatório responsável pela potencialização da dor e por vasodilatação (BORZACCHIELLO, G.; PAPPARELLA, 2004)

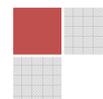


Os AINE'S ligam-se fortemente a proteínas plasmáticas após a absorção, permanecendo no plasma e fluidos extracelulares, especialmente por se mostrarem ionizados em sua maior parte. Como em sua maioria são ácidos fracos, apresentam alta afinidade pelo foco inflamatório devido ao baixo pH nesses pontos o que favorece a altas concentrações dessas drogas. Devido ainda a sua acidez, são mais facilmente excretados em urina básica (herbívoros) e essa característica é importante nos casos de intoxicações por essas drogas quando a administração de substâncias alcalinas, como o Bicarbonato de Sódio, favorece a excreção. O que irá diferenciar os AINE'S no que se refere à potência de inibição da inflamação, dor e febre são suas características inibitórias sobre determinadas enzimas, a sua biodisponibilidade, biotransformação e eliminação do organismo nas diferentes espécies animais (STEGALL, P.V, 2005)

COX-1 (CICLOXIGENASE 1) E COX-2 (CICLOXIGENASE 2).

Atualmente é de conhecimento da ocorrência de dois tipos de Cicloxigenase: cicloxigenase 1 e 2. Os produtos resultantes da ação da COX-1 são Prostaglandinas relacionadas a reações fisiológicas naturais (renais e gastrointestinais); enquanto que os produtos resultantes da ação da COX-2 estão envolvidos nos processos inflamatórios. Sabe-se que a maioria dos antiinflamatórios atualmente comercializados inibem tanto a COX-1 quanto a COX-2 em graus diferentes, mas infelizmente a COX-1 em detrimento a COX-2, levando a efeitos colaterais diversos como gastrites difusas, erosões gástricas, úlceras, gastroenterite hemorrágica fatal, falhas renais agudas ou crônicas, nefrites (YERUHAM, I.; PERL, S.; YAKOBSON, B, 2003)

O papel da cicloxigenase na inflamação em resposta à injúria tissular ocorre o processo de inflamação, o qual tem o objetivo de levar à reparação tissular. A partir deste ponto ocorre a ação da enzima Cicloxigenase-2 (induzida na sua



maioria pelo processo inflamatório), e produção de prostaglandinas e citocinas pró-inflamatórias que desempenham importante papel no desenvolvimento e manutenção do processo inflamatório. A COX-2 possui ainda importante papel na ativação de fatores de crescimento locais (que levam à formação de neovascularização), carcinogenes e oncogenes. Para que um medicamento antiinflamatório tenha efeito terapêutico ele deve ser capaz de reduzir a atividade da COX-2 e da conseqüente produção de prostaglandinas inflamatórias.

(MULLINS, M.N.; LANA, S.E.; DERNELL,2004)

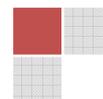
A terapia com antiinflamatórios, na tentativa de diminuir a atividade da COX-2 (e assim bloquear o processo inflamatório), pode acabar por bloquear a atividade da COX-1, o que é indesejável, possibilitando a ocorrência de efeitos colaterais como quadros gastrentéricos ou de lesão renal aguda por diminuição da perfusão renal. Este risco é maior à medida que os antiinflamatórios utilizados possuam menor seletividade, atuando em ambas isoformas (COX-1 e COX-2) ao mesmo tempo (MELLO SOUZA, 2004)

Pela inibição seletiva da COX-2, alguns AINEs podem desempenhar um importante papel no tratamento e prevenção do câncer

Dentre os principais papéis das prostaglandinas no desenvolvimento do câncer estão a ação de:

Imunossupressão

Dentre as várias prostaglandinas conhecidas, a Prostaglandina E2 (PGE2) é provavelmente a mais relacionada com o desenvolvimento de imunossupressão e estímulo do crescimento tumoral. Este papel imunossupressor é demonstrado sobre linfócitos T e B, linfocinas, células *natural killers*, células T citotóxicas e macrófagos. Altas quantidades de prostaglandinas produzidas por alguns tumores são também capazes de causar inibição da migração de monócitos, inibição esta que pode ser revertida pelo uso de antiinflamatórios COX-2 seletivos.



Angiogênese

É o processo de desenvolvimento de novos capilares sangüíneos a partir de vasos pré-existentes; essencial para que os tumores cresçam acima de 1 a 2 mm e para o desenvolvimento de metástases. Sabe-se hoje que a expressão da COX-2 pelas células endoteliais tem papel fundamental no processo de angiogênese tumoral. Neoplasias capazes de expressar grandes quantidades de COX-2 produzem mais fatores angiogênicos do que tumores com pobre expressão desta enzima. O uso de fármacos COX-2 seletivos é capaz de inibir a angiogênese e a migração de células endoteliais por tumores que expressam COX-2.

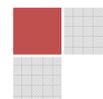
Apoptose

O processo de apoptose - morte celular programada - é um mecanismo controlado de eliminação de células que já tenham sofrido danos irreversíveis. A plena atividade deste mecanismo é um dos fatores mais importantes contra o desenvolvimento de tumores. Sabe-se que os tumores são capazes de produzir uma proteína anti-apoptótica a qual é estimulada pela expressão excessiva de COX-2, inibindo assim o mecanismo de apoptose, estimulando ainda mais o crescimento tumoral descontrolado. Antiinflamatórios COX-2 seletivos são capazes de reduzir a produção de prostaglandinas e, desta forma, restaurar o mecanismo normal de apoptose celular (FOSSLIEN, E, 2000).

A expressão da COX-2 em alguns tipos de tumores

Dentre os tumores a expressão acentuada de COX-2 quando comparado à tecidos normais, estão o carcinoma de células de transição de bexiga em cães, o adenocarcinoma prostático, o carcinoma de células escamosas cutâneas e oral, tumores colo-retais, melanoma oral, tumores mamários, carcinoma de células renais, carcinomas nasais e o osteossarcoma (HAZEWINKEL, H.A.W, 2007)

A segurança do uso do firocoxibe foi avaliada num estudo conduzido pela Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de UNESP Botucatu, em São Paulo, com cães hígdos tratados durante 28 dias com o firocoxibe (Previcox -



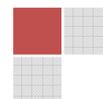
Merial Saúde Animal)⁹. Não foram observadas alterações nos parâmetros hematológicos (hemograma, atividade de agregação plaquetária e tempo de sangramento de mucosa), bioquímicos (uréia, creatinina, ALT, FA e GGT), na urinálise, bem como não foi detectado sangue oculto nas fezes ou qualquer alteração na biópsia do trato gastrintestinal (estômago e porção proximal do duodeno) (FLORY, A.B.; LeBLANC, A.K, 2005)

3. CONCLUSÃO

Os antiinflamatórios COX-2 seletivos apresentam vantagens em termos de eficácia (por serem específicos para COX-2) e segurança. A menor ou a não inibição da COX-1 minimiza o surgimento de reações adversas, particularmente no trato gastrintestinal e rins, o que permite inclusive o uso prolongado destes fármacos COX-2 seletivos.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BORZACCHIELLO, G.; PAPPARELLA, S. Expression of cyclooxygenase-1 and -2 in canine nasal carcinomas. **J. Comp. Pathol.**, v. 131, n. 1, p.70-76, 2004.
- FLORY, A.B.; LeBLANC, A.K. The role of cyclooxygenase in carcinogenesis and anticancer therapy. **Comp. Cont. Educ. for Pract. Vet**, v. 27, n.8, p.616-626, 2005.
- FOSSLIEN, E.; Biochemistry of cyclooxygenase (COX)-2 inhibitors and molecular pathology of COX-2 in neoplasia. **Crit. Rev. Clin. Lab Sci**, v. 37, n. 5, p. 431-502, 2000.
- HAZEWINKEL, H.A.W. et al. Comparison of the effects of firocoxib, carprofen and vedaprofen in a sodium urate crystal induced synovitis model of arthritis in dogs. **Vet. Sci.**, v.19 n.6, p.3, 2007.
- MELLO SOUZA, C.H. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and câncer:



- chemoprevention and treatment. **Vet. Cancer Soc. News**, 8-10, 2004.
- MULLINS, M.N.; LANA, S.E.; DERNELL, W.S. et al. Cyclooxygenase-2 expression in canine appendicular osteosarcomas. **J. Vet. Intern. Med.**, v. 18, p.859-865, 2004.
- L'EPLATTENIER, H.F.; LAI, C.L.; Van Den HAN, R.; MOL, J. SLUIJS, F.V.; TESKE, E. Regulation of Cox-2 expression in canine prostate carcinoma: increased Cox-2 expression is not related to inflammation. **J. Vet. Intern. Med**, v. 21, p.776-782, 2007.
- STEGALL, P.V. et al. Evaluation of the adverse effects of oral firocoxib in healthy dogs. **J.Vet.**2005.
- RYAN,W.G. et al. Clinical effectiveness and safety of a new NSAID, Firocoxib: A 1,000, 2003.
- YERUHAM, I.; PERL, S.; YAKOBSON, B. et al. Skin tumors in cattle following tattooing by liquid nitrogen. **Israel Journal of Veterinary Medicine**, Raanana, v.48, p.38-40, 1993
- Dog Study. **Vet. Therap.** , v.7, n.2, p.119-126, 2006.

