





# ASPECTOS GERAIS DA INFLAMAÇÃO E DA DOR

Cândida Aparecida Leite Kassuya  
(Organizadora)



2013

Universidade Federal da Grande Dourados

Editora UFGD

Coordenador editorial: Edvaldo Cesar Moretti

Técnico de apoio: Givaldo Ramos da Silva Filho

Redatora: Raquel Correia de Oliveira

Programadora visual: Marise Massen Frainer

e-mail: editora@ufgd.edu.br

Conselho Editorial

Edvaldo Cesar Moretti | Presidente

Wedson Desidério Fernandes

Paulo Roberto Cimó Queiroz

Guilherme Augusto Biscaro

Rita de Cássia Aparecida Pacheco Limberti

Rozanna Marques Muzzi

Fábio Edir dos Santos Costa

Capa: Marise Frainer

Diagramação: Triunfal Gráfica e Editora (Alcindo D. Boffi)

Impressão e acabamento: Triunfal Gráfica e Editora

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central - UFGD

---

615.1 Aspectos gerais da inflamação e da dor /  
A838 organizadora: Cândida Aparecida Leite Kassuya – Dourados-  
MS : Ed. UFGD, 2013.  
102 p.

ISBN: 978-85-8147-072-6

Possui referências

1. Inflamação. 2. Fármacos. 3. Analgésicos. I. Kassuya,  
Cândida Aparecida Leite.

---

## Apresentação

O material aqui apresentado pode ser considerado como complementar para utilização pelos acadêmicos dos cursos da área da Saúde, de Ciências Biológicas e também a alunos de cursos de especialização em Farmacologia.

O conteúdo refere-se à introdução do processo inflamatório e da dor, a utilização de anti-inflamatórios e analgésicos e a importância do processo inflamatório e doloroso em diversas doenças e sistemas. No decorrer da disciplina de Farmacologia, muitas vezes não é possível aprofundar neste tema tão importante e que tem repercussões nas indicações de medicamentos, interações medicamentosas e alimentares, efeitos adversos.

Nossa intenção é de que o embasamento científico acerca de alguns aspectos do processo inflamatório possam contribuir para o crescimento do futuro profissional e esta obra possa ser enriquecida, aprofundada e atualizada com o passar dos anos. Desta forma, o objetivo principal é melhorar o processo ensino-aprendizagem e oferecer instrumentos para que o futuro profissional desenvolva suas atividades com conhecimento teórico mais aprofundado e amplo.



# Sumário

## **CAPÍTULO 1**

### **ASPECTOS GERAIS DA INFLAMAÇÃO E DA DOR ..... 11**

Candida Aparecida Leite Kassuya, Rene dos Reis Pionerdo

1. Processo inflamatório e importância .....	11
2. Processo doloroso .....	15
3. Alguns mediadores que atuam na inflamação e dor .....	17
3.1. Aminas vasoativas .....	17
3.2. Eicosanóides .....	17
3.3. Fator de Ativação Plaquetário (PAF) .....	19
3.4. Cininas .....	19
Referências bibliográficas .....	20

## **CAPÍTULO 2**

### **NOVAS FORMULAÇÕES DE ANTIINFLAMATÓRIOS E ANALGÉSICOS ..... 25**

Candida Aparecida Leite Kassuya, Rene dos Reis Pionerdo, Magaiver

Andrade Silva; Beliza Morgana Pereira Matos, Wilian Ivo Pastro

1. Importância do tratamento farmacológico do processo inflamatório e doloroso .....	25
1.1. Fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES) .....	26
1.2. Fármacos anti-inflamatórios esteroidais (AIES) .....	28
2. Fármacos analgésicos tradicionalmente utilizados na terapêutica ...	30
3. Fármacos opioides antigos .....	33
4. Inovações da indústria farmacêutica sobre os AINES .....	35

5. Novas formulações e/ou novos fármacos opioides .....	37
Referências bibliográficas .....	39

### **CAPÍTULO 3**

<b>INFLUÊNCIA DOS ANTIINFLAMATÓRIOS SOBRE AGREGAÇÃO PLAQUE-TÁRIA E DOENÇAS CARDIOVASCULARES .....</b>	<b>43</b>
---	-----------

Edna Kiyomi Kassuya Iriguchi; Pedro Avelino Anno; Waires

Jaime Marques Zeviani; Marcelo Oliveira Lamberti

1. AINES não seletivos e seletivos Cox-2 .....	43
2. Visão geral da hemostasia: função das plaquetas e coagulação .....	45
3. Aspirina e agregação plaquetária .....	46
4. Influência dos AINES sobre agregação plaquetária e doenças cardiovasculares .....	47
Referências bibliográficas .....	51

### **CAPÍTULO 4**

<b>PARÂMETROS INFLAMATÓRIOS DA SÍNDROME METABÓLICA .....</b>	<b>53</b>
--	-----------

Edna Kiyomi Kassuya Iriguchi; Larissa Chioquetta Lorenset; Débora Alves  
de Medeiros; John Richard Mendonça Ronchesel

1. Síndrome metabólica .....	53
2. Síndrome metabólica e inflamação .....	57
2.1. Mediadores/ fatores envolvidos na SM .....	57
2.1.1. Interleucina 6 (IL-6) .....	58
2.1.2 Fator de Necrose Tumoral- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) .....	58
2.1.3 Interleucina-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ) .....	59
2.1.4 Interleucina 18 (IL-18) .....	59
2.1.5 CD40 e CD40L .....	59
2.1.6 Interleucina 10 (IL-10) .....	60
2.1.7 Adiponectina .....	61
2.1.8 Quimiocinas .....	61

2.1.9 Proteína C Reativa (PCR) .....	62
2.1.10 Proteína Amilóide Sérica A (SAA) .....	62
2.1.11 Cox-2 e lipoproteína associada a fosfolipase-A2 .....	63
2.1.12 Microalbumina urinária .....	63
Conclusão .....	64
Referências bibliográficas .....	65

## **CAPÍTULO 5**

### **IMPORTÂNCIA DO PARAMÊTRO INFLAMATÓRIO NAS DOENÇAS NEURO-DEGENERATIVAS .....**

Magaiver Andrade Silva; Mário Luiz Marques Piubelli; Marcelo Falchi Parra Carvalho Silva; Vinicius Soares Cerávolo

1. Introdução .....	67
2. A inflamação nos processos neurodegenerativos .....	68
3. A demência tipo Alzheimer .....	71
4. A doença de Parkinson .....	72
5. Anti-inflamatórios em doenças neurodegenerativas .....	74
Referências bibliográficas .....	77

## **CAPÍTULO 6**

### **UTILIZAÇÃO DE ANTIINFLAMATÓRIOS NO TRATAMENTO DO CÂNCER ....**

Yanna Dantas Rattmann

1. Aspectos gerais do câncer .....	79
2. Tratamento do câncer .....	79
3. Relação entre câncer, inflamação e infecção .....	80
4. Relação entre COX-2 e câncer .....	83
5. Efeitos contra o câncer baseado no alvo COX-2 .....	84
Conclusão .....	88
Referências bibliográficas .....	88

## **CAPÍTULO 7**

### **ALÉM DAS MONOAMINAS: O PAPEL DA INFLAMAÇÃO NA DEPRESSÃO ..... 91**

Rodrigo Batista de Almeida, Candida Aparecida Leite Kassuya

1. Depressão .....	91
2. Neurobiologia da depressão: da hipótese das monoaminas à teoria citocinérgica .....	92
3. Modelos animais para estudo da relação entre depressão e inflamação .....	94
4. Comportamento doentio <i>versus</i> depressão .....	94
5. O papel da indolamino 2,3-dioxigenase no comportamento doentio	96
Conclusões .....	98
Referências bibliográficas .....	98

# Capítulo 1

## Aspectos gerais da inflamação e da dor

Cândida Aparecida Leite Kassuya  
Rene dos Reis Piornedo

### 1. Processo inflamatório e importância

A palavra inflamação é derivada do “estado de se estar inflamado”. Inflamar significa “colocar fogo” o que implica na cor vermelha, na possibilidade de aquecimento e na geração de dor (TROWBRIDGE e EMLING, 1997). A resposta inflamatória é um mecanismo benéfico, dinâmico, complexo e fisiológico pelo qual o organismo se defende contra infecções e tenta reparar danos teciduais ou perda de função (LAWRENCE *et al.*, 2002) apresentando como objetivo principal a promoção da resolução de um desequilíbrio da homeostase (RIOS *et al.*, 2009).

A importância do processo inflamatório é maior nas doenças crônicas como o câncer e em outras enfermidades, como a doença de Crohn, artrite reumatoide, endotoxemia letal, colite, asma (MCCULLOCH *et al.*, 2006), doenças inflamatórias pulmonares (MOLFINO e JEFFERY, 2007), aterosclerose (CHAPMAN, 2007). A maioria destas doenças apresenta alta incidência e taxas de mortalidade no mundo inteiro, inclusive no Brasil. Por exemplo, a taxa de mortalidade anual de indivíduos com aterosclerose é de aproximadamente 20% (CHAPMAN, 2007), enquanto as doenças inflamatórias pulmonares estão em quinto lugar em quantidade de incidência (MOLFINO e JEFFERY, 2007), sendo muito elevado o

gasto estimado com todas estas doenças (CHAPMAN, 2007; MOLFINO e JEFFERY, 2007).

O processo inflamatório agudo pode ser definido como um conjunto de alterações bioquímicas e celulares que ocorrem em resposta a estímulos inespecíficos, tais como infecções ou danos teciduais (HANSSON, 2005). As reações inflamatórias locais são caracterizadas por aumento do fluxo sanguíneo e da permeabilidade vascular, seguida de dilatação venular e acúmulo de células do processo inflamatório, revelando os quatro sinais típicos da presença de inflamação: rubor (hiperemia), tumor (edema), calor (aumento da temperatura local) e dor, conforme descrito por Cornelius Celsus, no início da era Cristã (GILROY *et al.*, 2004; NOURSHARGH *et al.*, 2010). O quinto sinal da inflamação, que é a perda da função do tecido ou órgão lesado, associado a reações crônicas foi descrito posteriormente por Virchow no século XIX. Os sinais cardinais são sinais clínicos característicos do processo inflamatório agudo (TROWBRIDGE e EMLING, 1997; ROCK e KONO, 2008).

As causas que levam à inflamação são múltiplas e de natureza variável. São reconhecidos os seguintes tipos de agentes que causam inflamação: agentes biológicos (como bactérias, vírus, protozoários); agentes químicos (como ácidos, álcalis, terebentina, formaldeído, carragenina); agentes físicos (como calor excessivo, frio exagerado, radiação ultravioleta e ionizante, eletricidade, traumatismos, fraturas, incisões) e agentes imunes (exposição a antígenos provocando ativação da resposta imunológica do hospedeiro).

Os componentes de um processo inflamatório envolvem eventos vasculares e celulares, mediadores derivados de células e da ativação plasmática, que produzem os sinais clássicos da inflamação descritos anteriormente. As alterações vasculares iniciam-se imediatamente e se desenvolvem durante as primeiras horas após o estímulo inflamatório. Consistem em vasodilatação, aumento do fluxo sanguíneo, aumento da permeabilidade vascular e exsudação de plasma (WILLIAMS, 1983). Em condições normais a microcirculação apresenta baixíssima permeabilidade

a macromoléculas. As proteínas plasmáticas circulam muito lentamente entre sangue e tecidos e retornam ao sangue através dos vasos linfáticos. Esta situação muda dramaticamente durante o processo inflamatório. A microcirculação se torna permeável a macromoléculas e fluídos vindos do sangue, causando edema tecidual (GILROY *et al.*, 2004).

Os eventos celulares são marcados pela saída das células circulantes da luz do vaso e a migração de leucócitos para o sítio inflamatório. Esse fenômeno segue algumas fases, como captura, rolamento dos leucócitos pelo endotélio, adesão firme e transmigração (MUNRO, 1993; SPRINGER, 1994; WAHL *et al.*, 1996). Todas estas etapas do processo de migração leucocitária são dependentes da expressão pelos leucócitos e pelas células endoteliais de moléculas denominadas moléculas de adesão e de mediadores quimiotáticos (SPRINGER, 1994; WEBER, 2003). A expressão dessas moléculas de adesão são reguladas pelos vários mediadores inflamatórios (COTRAN e MAYADAS-NORTON, 1998; LEY e REUTERSHAN, 2006; POBER e SESSA, 2007; LANGER e CHAVAKIS, 2009). A mobilização adequada dos leucócitos circulantes para o sítio inflamado é fundamental para a defesa do organismo, já que estas células podem desenvolver suas ações de fagocitose e destruição de agentes patogênicos levando à resolução do processo. Os leucócitos circulantes migram seletivamente e em número significativo para o tecido inflamado no decorrer do processo. Em uma resposta inflamatória aguda, e logo nos estágios iniciais, há acúmulo predominante de neutrófilos, enquanto que as células mononucleares são observadas mais tardiamente durante a fase aguda, bem como nos processos crônicos. A migração de eosinófilos também pode ocorrer em processos inflamatórios, e está principalmente associada a processos alérgicos e infecções parasitárias. Algumas das células envolvidas já estão presentes no tecido afetado, tais como: células endoteliais, células mesoteliais, mastócitos, eosinófilos, macrófagos, linfócitos (SIBILLE e REYNOLDS, 1990; SAMPSON, 2000; BROCHE e TELLADO, 2001; BOYTON e OPENSHAW, 2002).

Os neutrófilos, os eosinófilos, os mastócitos, os macrófagos, dentre outras células que migram para o tecido ou residente, são capazes de produzir vários mediadores inflamatórios e/ou nociceptivos, como histamina, serotonina, os eicosanoides – como as prostaglandinas (PGs), os leucotrienos (LTs), fator de ativação plaquetária (PAF), citocinas, quimiocinas, fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), interleucinas (IL) – como a IL-1 $\beta$  e numerosas proteases entre outros. Estes mediadores podem estar relacionados tanto com a inflamação quanto com a dor.

Além destes mediadores pró-inflamatórios e/ou dolorosos, alguns fatores que interferem com a transcrição gênica parecem ser alvos importantes para o controle do processo inflamatório. Por exemplo, as respostas biológicas decorrentes da ação do TNF- $\alpha$  e IL-1 em seus respectivos receptores envolve vias de sinalização intracelulares que ativam fatores de transcrição celular como o fator nuclear kappa B (Nf-kB) (PASPARIKIS, 2009) e proteína ativadora (AP-1) que, uma vez ativados, modulam a transcrição gênica de várias proteínas pró-inflamatórias, inclusive a transcrição dos genes que codificam o TNF- $\alpha$  e IL-1. A via das MAPK (proteína quinase ativada por mitógeno) representada por três principais vias (ERK1/2, JNK e p38) também é ativada durante o processo inflamatório. As proteínas quinases ERK1/2, JNK e p38 quando ativadas fosforilam outras proteínas *downstream*, incluindo fatores de transcrição, e dessa forma, também regulam a transcrição de genes inflamatórios (ROTHWARF e KARIN, 1999; KAMINSKA, 2005).

Uma vez deflagrado, o processo inflamatório pode se resolver de maneira adequada, neutralizando e eliminando o agente agressor e restaurando o tecido afetado. O processo de resolução envolve a neutralização e eliminação do agente agressor, normalização da permeabilidade vascular, cessação da infiltração leucocitária, apoptose dos neutrófilos presentes no sítio inflamatório e remoção dos corpos apoptóticos, corpos estranhos e debris celulares, eventos nos quais os macrófagos exercem um papel importante, reconhecendo e fagocitando os neutrófilos apoptóticos de maneira não flogística (GILROY *et al.*, 2004; KUMAR *et al.*, 2005; WEI-

GERT *et al.*, 2009). Portanto, os processos de apoptose e fagocitose são importantes durante a fase resolutive do processo inflamatório; de fato, evidências sugerem que falhas nos processos de apoptose podem constituir um fator importante na patogênese e progressão de diversas doenças (GILROY *et al.*, 2004). A resolução da inflamação, diferente do que se imaginava antigamente, é um processo ativo e depende de vários mediadores anti-inflamatórios e pró-resolutivos que são sintetizados durante o processo. Alguns mediadores envolvidos na resolução do processo inflamatório são as prostaglandinas ciclopentenonas, as lipoxinas, resolvinas, anexina I, NF- $\kappa$ B e mediadores da apoptose. Curiosamente, as mesmas enzimas, por exemplo as enzimas ciclooxigenase (COX) e a lipooxigenase (LOX), envolvidas na síntese de mediadores inflamatórios, também são importantes e participam da biossíntese de mediadores pró-resolutivos como as resolvinas, derivadas de ácidos graxos poliinsaturados (p.ex. o ácido eicosapentanoico (EPA) e lipoxinas derivadas do ácido araquidônico (AA) (RAJAKARIAR *et al.*, 2006). Drogas baseadas em mediadores endógenos que exercem efeitos pró-resolutivos podem representar uma nova estratégia para a terapia anti-inflamatória (GILROY *et al.*, 2004; SERHAN *et al.*, 2007).

## 2. Processo doloroso

Além da dor derivada do processo inflamatório, podemos citar outros tipos de dor, como nociceptiva, neurogênica e a neuropática (MILLAN, 1999). Além disso, outras manifestações dolorosas, como a hiperalgesia (sensibilidade exacerbada a um estímulo doloroso) ou a alodínia (dor em resposta a um estímulo não doloroso), são frequentes em pacientes acometidos de dor. Em termos de duração, a dor pode ser aguda ou crônica. A dor aguda está associada a uma lesão tecidual recente, ativação de nociceptores e pode desaparecer até mesmo antes da cura do dano tecidual (CARR e GOUDAS, 1999; PARK e VASKO, 2005; MELNIKOVA, 2010). Por outro lado, a dor crônica pode se perpetuar por meses ou anos,

e se caracteriza em relação à persistência e alterações adaptativas, o que muitas vezes dificulta o tratamento (IADAROLA E CAUDLE, 1997; BESSON, 1999; MELNIKOVA, 2010).

A percepção dolorosa a um determinado estímulo nocivo tem como propósito biológico alertar o organismo sobre algum perigo no ambiente, incluindo a resposta comportamental de proteger o organismo contra possível lesão (CHENG *et al.*, 2002). A transmissão da dor envolve uma interação complexa de estruturas centrais e periféricas, desde a pele, vísceras ou outros tecidos até o córtex cerebral (FURST, 1999). Os estímulos nocivos, como calor, frio, compressão intensa ou substâncias químicas endógenas ou exógenas potencialmente nocivas, ativam as terminações nervosas livres e periféricas de fibras aferentes sensoriais delgadas do tipo C e A $\delta$ , chamadas de nociceptores. Estas fibras são formadas por neurônios cujos corpos celulares encontram-se nos gânglios da raiz dorsal (DRG) e trigeminal, e são responsáveis pela condução das informações nociceptivas até o corno dorsal da medula espinhal e o núcleo trigeminal *pars caudalis* na ponte, respectivamente (RUSSO e BROSE, 1998; BESSON, 1999; PARK e VASKO, 2005). Imediatamente, um reflexo de retirada mediado pela medula espinhal é desencadeado no intuito de remover a região do corpo ameaçada (WATKINS e MAIER, 2002). Nas lâminas superficiais do corno dorsal da medula espinhal, as terminações dos nociceptores liberam vários neurotransmissores que estimulam neurônios de segunda ordem. Estes neurônios formam vias que irão distribuir informações para circuitos cerebrais responsáveis pela produção das sensações dolorosas (HUNT e MANTYH, 2001; CRAIG, 2003; PARK e VASKO, 2005).

Embora diversos mecanismos moleculares envolvidos na sensibilização central tenham sido estabelecidos recentemente, aqueles responsáveis pela sensibilização periférica ainda não foram completamente elucidados. Entretanto, o conhecimento da biologia molecular acerca dos diversos receptores e vias transduccionais envolvidos na gênese da nocicepção permitiram um extraordinário progresso no entendimento do mecanismo de ação de diversos neurotransmissores e, conseqüentemente, de drogas que atuam na modulação central e periférica da nocicepção. Os

mecanismos envolvidos na transdução neuroquímica da dor geralmente envolvem a interação dos mediadores inflamatórios e/ou nociceptivos com canais iônicos de membrana dependente de voltagem, canais iônicos operados por receptor, receptores associados à tirosina quinase, ou com receptores de membrana que usualmente se encontram acoplados a proteínas G (RANG *et al.*, 1991; WOOD e DOCHERTY, 1997; MILLAN, 1999; PARK e VASKO, 2005).

Vários sinais pró-inflamatórios e/ou dolorosos geram o processo doloroso, mas também os agentes resolutores do processo, como as lipoxinas (MENEZES *et al.*, resultados não publicados), e resolvinas (SOMMER e BIRKLEIN, 2010; XU *et al.*, 2010) apresentam ação analgésica.

### 3. Alguns mediadores que atuam na inflamação e dor

#### 3.1 Aminas Vasoativas

As aminas vasoativas (histamina e serotonina), como o nome implica, são aminas dotadas de ação sobre a vasculatura. Esses mediadores encontram-se armazenados em grânulos citoplasmáticos. A histamina é uma amina vasoativa presente principalmente nos mastócitos, enquanto que a serotonina está presente nas células enterocromafins e nas plaquetas, principalmente. Vários fatores induzem a liberação desses mediadores, incluindo trauma, frio, reações imunes, anafilatoxinas, substância P, citocinas (promovem liberação de histamina) e a agregação plaquetária após contato com colágeno, trombina, ADP, complexos imunes, PAF (promovem liberação de serotonina das plaquetas). Ou seja, fatores químicos e físicos podem promover a liberação desses mediadores. A liberação localizada de histamina e sua ação nos receptores H<sub>1</sub> na microcirculação promove vasodilatação das arteríolas e aumento da permeabilidade vascular, promove também a síntese de prostaciclina e induz a liberação de óxido nítrico pelo endotélio.

### 3.2 Eicosanoides

Os principais eicosanoides envolvidos tanto na geração da inflamação como da dor são os leucotrienos (LTs) e as prostaglandinas (PGs). As PGs e os LTs promovem vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e edema nos sítios de inflamação, enquanto que na dor podem causar hiperalgesia a estímulos mecânico, químico ou térmico (VANE e BOTTING, 1998). Os eicosanóides são produtos do processamento do ácido araquidônico (AA), que normalmente é encontrado esterificado a fosfolípídios de membrana, de onde é liberado por ação de fosfolipases, como a fosfolipase  $A_2$  (PLA<sub>2</sub>). Os AA podem sofrer metabolização pelas vias das enzimas, ciclooxigenase (COX) e lipoxigenase (LOX) para produzir uma grande família de eicosanoides.

A COX é uma enzima bifuncional, com atividade de ácido graxo (catalisando a conversão do AA em prostaglandina  $G_2$  - PGG<sub>2</sub>) e atividade de prostaglandina hidroperoxidase (catalisando a conversão da PGG<sub>2</sub> em prostaglandina  $H_2$  - PGH<sub>2</sub>). A PGH<sub>2</sub> é convertida, através de diferentes enzimas com especificidade celular, nas prostaglandinas PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2 $\alpha$</sub> , PGD<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> e no tromboxano A<sub>2</sub>, entre outras (VANE e BOTTING, 1998).

Em 1971, Vane demonstrou que o principal mecanismo de ação dos anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) era a propriedade de bloquear a síntese de prostanoides através da inibição da atividade da COX (Vane, 1971). Este fato implicou diretamente alguns eicosanoides como pró-inflamatórios. Vários anos se passaram até a descoberta da existência de pelo menos duas isorformas de COX envolvidas na ação não específica dos AINEs, a COX-1 e a COX-2. Como a COX-2 é uma enzima expressa por células envolvidas em processos inflamatórios, foi correlacionada como sendo a maior responsável pela produção de prostanoides nos processos inflamatórios e dolorosos. As LOXs originam os LTs, o ácido hidroeicosatetraenoico (HETE) e as lipoxinas. Os LTs são produzidos principalmente por células inflamatórias, como leucócitos polimorfonucleares, macrófagos e mastócitos.

### 3.3 Fator de Ativação Plaquetário (PAF)

Outra via de ativação é a hidrólise do ácido araquidônico para formar o lisofosfolípido. O lisofosfolípido pode ser acetilado formando o PAF, um potente lipídio bioativo que atua por ligação específica em receptor acoplado à proteína G (ISHII e SHIMIZU, 2000).

O termo PAF foi denominado pelo fato deste lipídio ser o responsável pela agregação de plaquetas (ISHII e SHIMIZU, 2000), além de ser um dos mais potentes fatores quimiotáticos *in vitro* e *in vivo* principalmente para eosinófilos e neutrófilos. O PAF apresenta várias funções patofisiológicas; alguns dos efeitos biológicos do PAF incluem ativação plaquetária, estimulação neutrofílica, contração da musculatura lisa, aumento da permeabilidade vascular com formação de edema (ISHII e SHIMIZU, 2000). Foi demonstrado que tanto a injeção intraplantar (i.pl.) de PAF em ratos (BONNET *et al.*, 1981; DALLOB *et al.*, 1987) como a injeção intratecal em camundongos (MORITA *et al.*, 2004) podem causar alodínia ou hiperalgesia mecânica. Contudo, o mecanismo de ação pelo qual o PAF exerce suas ações na dor ainda não está bem estabelecido.

### 3.4 Cininas

As cininas representam um grupo importante de moléculas envolvidas nas doenças inflamatórias, como pancreatite, peritonite, artrite reumatóide, asma, desordens do trato genito-urinário, além de dor e hiperalgesia, e inflamação neurogênica (CALIXTO *et al.*, 2004). A produção de cininas, no sítio inflamatório, resulta em vasodilatação, extravasamento plasmático e aderência de neutrófilos, em consequência de uma ação direta sobre o endotélio da microvasculatura, ou ainda indireta, através da liberação de outras substâncias pró-inflamatórias.

Estes peptídeos exercem seus efeitos biológicos através da ativação dos receptores  $B_1$  e  $B_2$ . Enquanto as cininas são os agonistas endógenos para o receptor  $B_2$ , a des-Arg<sup>9</sup>-BK e a des-Arg<sup>10</sup>-calidina são agonistas

preferenciais para o B<sub>1</sub>. Ambos os receptores pertencem à superfamília de receptores acoplados à proteína G com sete domínios transmembranares (G $\alpha$ <sub>g</sub>/11 e G $\alpha$ <sub>i</sub>) (CALIXTO *et al.*, 2004). O receptor B<sub>2</sub> é constitutivo e está presente em tecidos centrais e periféricos. Estes parecem estar implicados na maioria das ações fisiológicas das cininas. O receptor B<sub>1</sub> é geralmente ausente em tecidos normais e animais saudáveis, mas pode ser induzido e expresso durante uma lesão tecidual ou administração de alguns mediadores inflamatórios (SIEBECK *et al.*, 1998).

### Referências Bibliográficas

BESSION, J. M. The neurobiology of pain. **Lancet**, v. 353, n. 9164, p. 1610-5, 1999.

BONNET, J. et al. Platelet-activating factor acether (PAF-acether) involvement in acute inflammatory and pain processes. **Agents Actions**, v. 11, n. 6-7, p. 559-62, 1981.

BOYTON, R. J.; OPENSHAW, P. J. Pulmonary defences to acute respiratory infection. **Br Med Bull**, v. 61, p. 1-12, 2002.

BROCHE, F.; TELLADO, J. M. Defense mechanisms of the peritoneal cavity. **Curr Opin Crit Care**, v. 7, n. 2, p. 105-16, 2001.

CALIXTO, J. B. et al. Kinin B1 receptors: key G-protein-coupled receptors and their role in inflammatory and painful processes. **Br J Pharmacol**, v. 143, n. 7, p. 803-18, 2004.

CARR, D. B.; GOUDAS, L. C. Acute pain. **Lancet**, v. 353, n. 9169, p. 2051-8, 1999.

CHAPMAN, M. J. From pathophysiology to targeted therapy for atherothrombosis: a role for the combination of statin and aspirin in secondary prevention. **Pharmacol Ther**, v. 113, n. 1, p. 184-96, 2007.

CHENG, H. Y. et al. Dream is a critical transcriptional repressor for pain modulation. **Cell**, v. 108, n. 1, p. 31-43, 2002.

COTRAN, R. S.; MAYADAS-NORTON, T. Endothelial adhesion molecules in health and disease. **Pathol Biol (Paris)**, v. 46, n. 3, p. 164-70, 1998.

CRAIG, A. D. Interoception: the sense of the physiological condition of the body. **Curr Opin Neurobiol**, v. 13, n. 4, p. 500-5, 2003.

DALLOB, A. et al. Pharmacological evidence for a role of lipoxygenase products in platelet-activating factor (PAF)-induced hyperalgesia. **Biochem Pharmacol**, v. 36, n. 19, p. 3201-4, 1987.

FURST, S. Transmitters involved in antinociception in the spinal cord. **Brain Res Bull**, v. 48, n. 2, p. 129-41, 1999.

GILROY, D. W. et al. Inflammatory resolution: new opportunities for drug discovery. **Nat Rev Drug Discov**, v. 3, n. 5, p. 401-16, 2004.

HANSSON, G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. **N. Engl. J. Med**, v. 352, n. 16, p. 1685-95, 2005.

HUNT, S. P.; MANTYH, P. W. The molecular dynamics of pain control. **Nat Rev Neurosci**, v. 2, n. 2, p. 83-91, 2001.

IADAROLA, J. M.; CAUDLE, R. M. Good pain, bad pain. **Science**, v. 278, n. 5336, p. 239-40, 1997.

ISHII, S.; SHIMIZU, T. Platelet-activating factor (PAF) receptor and genetically engineered PAF receptor mutant mice. **Prog Lipid Res**, v. 39, n. 1, p. 41-82, 2000.

KAMINSKA, B. MAPK signalling pathways as molecular targets for anti-inflammatory therapy--from molecular mechanisms to therapeutic benefits. **Biochim Biophys Acta**, v. 1754, n. 1-2, p. 253-62, 2005.

KUMAR, V. et al. **Robbins and Cotran pathologic basis of disease**. 7th. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005.

LANGER, H. F.; CHAVAKIS, T. Leukocyte-endothelial interactions in inflammation. **J Cell Mol Med**, v. 13, n. 7, p. 1211-20, 2009.

LAWRENCE, T. et al. Anti-inflammatory lipid mediators and insights into the resolution of inflammation. **Nat Rev Immunol**, v. 2, n. 10, p. 787-95, 2002.

LEY, K.; REUTERSHAN, J. Leucocyte-endothelial interactions in health and disease. **Handb Exp Pharmacol**, n. 176 Pt 2, p. 97-133, 2006.

MCCULLOCH, C. A. et al. Signalling platforms that modulate the inflammatory response: new targets for drug development. **Nat Rev Drug Discov**, v. 5, n. 10, p. 864-76, 2006.

MELNIKOVA, I. Pain market. **Nat Rev Drug Discov**, v. 9, n. 8, p. 589-90, 2010.

MILLAN, M. J. The induction of pain: an integrative review. **Prog Neurobiol**, v. 57, n. 1, p. 1-164, 1999.

MOLFINO, N. A.; JEFFERY, P. K. Chronic obstructive pulmonary disease: histopathology, inflammation and potential therapies. **Pulm Pharmacol Ther**, v. 20, n. 5, p. 462-72, 2007.

MORITA, K. et al. Development of tactile allodynia and thermal hyperalgesia by intrathecally administered platelet-activating factor in mice. **Pain**, v. 111, n. 3, p. 351-9, 2004.

MUNRO, J. M. Endothelial-leukocyte adhesive interactions in inflammatory diseases. **Eur Heart J**, v. 14 Suppl K, p. 72-7, 1993.

NOURSHARGH, S. et al. Breaching multiple barriers: leukocyte motility through venular walls and the interstitium. **Nat Rev Mol Cell Biol**, v. 11, n. 5, p. 366-78, 2010.

PARK, K. A.; VASKO, M. R. Lipid mediators of sensitivity in sensory neurons. **Trends Pharmacol Sci**, v. 26, n. 11, p. 571-7, Nov 2005.

PASPARAKIS, M. Regulation of tissue homeostasis by NF-kappaB signalling: implications for inflammatory diseases. **Nat Rev Immunol**, v. 9, n. 11, p. 778-88, 2009.

POBER, J. S.; SESSA, W. C. Evolving functions of endothelial cells in inflammation. **Nat Rev Immunol**, v. 7, n. 10, p. 803-15, 2007.

RAJAKARIAR, R. et al. COX-2 in inflammation and resolution. **Mol Interv**, v. 6, n. 4, p. 199-207, 2006.

RANG, H. P. et al. Chemical activation of nociceptive peripheral neurones. **Br Med Bull**, v. 47, n. 3, p. 534-48, 1991.

RIOS, J. L. et al. Inhibition of transcription factors by plant-derived compounds and their implications in inflammation and cancer. **Curr Pharm Des**, v. 15, n. 11, p. 1212-37, 2009.

ROCK, K. L.; KONO, H. The inflammatory response to cell death. **Annu Rev Pathol**, v. 3, p. 99-126, 2008.

ROTHWARF, D. M.; KARIN, M. The NF-kappa B activation pathway: a paradigm in information transfer from membrane to nucleus. **Sci STKE**, v. 1999, n. 5, p. RE1, 1999.

RUSSO, C. M.; BROSE, W. G. Chronic pain. **Annu Rev Med**, v. 49, p. 123-33, 1998.

SAMPSON, A. P. The role of eosinophils and neutrophils in inflammation. **Clin Exp Allergy**, v. 30 Suppl 1, p. 22-7, 2000.

SERHAN, C. N. et al. Resolution of inflammation: state of the art, definitions and terms. **FASEB J**, v. 21, n. 2, p. 325-32, 2007.

SIBILLE, Y.; REYNOLDS, H. Y. Macrophages and polymorphonuclear neutrophils in lung defense and injury. **Am Rev Respir Dis**, v. 141, n. 2, p. 471-501, 1990.

SIEBECK, M. et al. B1 kinin receptor activity in pigs is associated with pre-existing infection. **Immunopharmacology**, v. 40, n. 1, p. 49-55, 1998.

SOMMER, C.; BIRKLEIN, F. Fighting off pain with resolvins. **Nat Med**, v. 16, n. 5, p. 518-20, 2010.

SPRINGER, T. A. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. **Cell**, v. 76, n. 2, p. 301-14, Jan 28 1994.

TROWBRIDGE, H. O.; EMLING, R. C. **Inflammation**: a review of the process. 5th. ed. Chicago: Quintessence Pub. Co., 1997.

VANE, J. R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. **Nat New Biol**, v. 231, n. 25, p. 232-5, 1971.

VANE, J. R.; BOTTING, R. M. Mechanism of action of antiinflammatory drugs. **Int J Tissue React**, v. 20, n. 1, p. 3-15, 1998.

WAHL, S. M. et al. Regulation of leukocyte adhesion and signaling in inflammation and disease. **J Leukoc Biol**, v. 59, n. 6, p. 789-96, 1996.

WATKINS, L. R.; MAIER, S. F. Beyond neurons: evidence that immune and glial cells contribute to pathological pain states. **Physiol Rev**, v. 82, n. 4, p. 981-1011, 2002.

WEBER, C. Novel mechanistic concepts for the control of leukocyte transmigration: specialization of integrins, chemokines, and junctional molecules. **J Mol Med**, v. 81, n. 1, p. 4-19, 2003.

WEIGERT, A. et al. The liaison between apoptotic cells and macrophages--the end programs the beginning. **Biol Chem**, v. 390, n. 5-6, p. 379-90, 2009.

WILLIAMS, T. J. Interactions between prostaglandins, leukotrienes and other mediators of inflammation. **Br Med Bull**, v. 39, n. 3, p. 239-42, 1983.

WOOD, J. N.; DOCHERTY, R. Chemical activators of sensory neurons. **Annu Rev Physiol**, v. 59, p. 457-82, 1997.

XU, Z. Z. et al. Resolvins RvE1 and RvD1 attenuate inflammatory pain via central and peripheral actions. **Nat Med**, v. 16, n. 5, p. 592-7, 2010.

## Capítulo 2

### Novas formulações de anti-inflamatórios e analgésicos

Candida Aparecida Leite Kassuya  
Rene dos Reis Piornedo  
Magaiver Andrade Silva  
Beliza Morgana Pereira Matos  
Wilian Ivo Pastro

#### 1. Importância do tratamento farmacológico do processo inflamatório e doloroso

Atualmente, várias doenças ainda permanecem com sua etiologia desconhecida ou apresentam múltiplos fatores que contribuem para a permanência da doença no organismo. Algumas delas podem apresentar um caráter inflamatório e/ou doloroso persistente, sendo tratadas com a utilização de medicamentos classicamente utilizados na inflamação e/ou dor, como os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e esteroidais (AIES), opioides, e derivados, na tentativa de melhorar a sintomatologia geral do paciente (GUPTA; DUBOIS, 2002). Assim, a descoberta de novas substâncias com atividade analgésica e/ou anti-inflamatória é ainda um aspecto altamente desejável e de enorme importância para a utilização clínica. Muitas doenças estão associadas a múltiplos fatores, dificultando a escolha de um alvo específico para o estudo (COOKSON, 2004) e para seu tratamento, desta forma vários medicamentos, inclusive anti-inflamatórios, podem ser utilizados em associação.

Os AINEs são amplamente utilizados devido aos seus efeitos anti-inflamatórios, antipiréticos e analgésicos atribuídos à inibição da enzima

ciclooxigenase (COX), COX-1 e COX-2 e, por conseguinte, inibição da síntese dos prostanoides. Já os AIES atuam por inibir a expressão de substâncias inflamatórias/nociceptivas ou ativar a transcrição de substâncias anti-inflamatórias. Além disso, outros mecanismos de ação podem ser evidenciados para drogas analgésicas e anti-inflamatórias como: 1) atuação como falsos substratos: análogos de precursores naturais dos ácidos graxos podem servir de inibidores competitivos da formação de PGs e produtos da ação das lipoxigenases; 2) atuação em receptores de mediadores inflamatórios; 3) bloqueio de canais de cálcio ou inibição da calmodulina, diminuindo, assim, a liberação de ácido araquidônico e sua consequente metabolização; 4) inibição de espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio e a peroxidação lipídica; 5) atuação também por imunossupressão ou por imunoestimulação, estimulando a fagocitose e promovendo aumento da remoção de moléculas que provocam danos ao tecido afetado.

Existem dezenas de fármacos anti-inflamatórios, mas os mais utilizados na prática clínica são os AINEs não seletivos da COX, os AINEs seletivos da COX-2 e os AIES. Outros fármacos anti-inflamatórios utilizados terapêuticamente, por exemplo, no tratamento da artrite reumatoide, têm seu mecanismo de ação baseado no antagonismo de receptor para interleucina-6, antagonismo de receptor para interleucina-1, inibição da ação do TNF- $\alpha$  (SERHAN, 2008; STOLL; YASOTHAN, 2009; OPAR, 2010). Apesar destas classes de substâncias apresentarem excelentes propriedades anti-inflamatórias e serem utilizadas na terapêutica clínica, seu uso produz importantes efeitos colaterais.

Apesar de não ser o enfoque deste capítulo, alternativas terapêuticas incluem as plantas medicinais utilizadas para tratar a inflamação temos a *Arnica montana* L. (Asteraceae), *Salix alba* (Salicaceae) e *Glycyrriza glabra* (Fabaceae) dentre outras.

### 1.1. Fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs)

Com a ocorrência de um dano tecidual, seja por presença de corpo estranho ou um trauma, há aumento da concentração de vários mediado-

res pró-inflamatórios como prostaglandinas, tromboxanos e outros mediadores químicos, responsáveis por eventos que descrevem a inflamação.

Conforme foi comentado no primeiro capítulo, esses mediadores inflamatórios ativam leucócitos, sensibilizam nociceptores e liberam citocinas, responsáveis pela perpetuação do processo inflamatório. As várias alterações que ocorrem com a inflamação, como vasodilatação local, edema, aumento da temperatura, sensibilização de nociceptores e aumento de fluxo sanguíneo, são em busca da efetivação do evento contra o corpo estranho ou dano causado com o tecido. Os fármacos anti-inflamatórios assumem um mecanismo de ação com o objetivo de conter o processo inflamatório, controlando seus danos ou evitando que novas lesões ocorram.

A atividade anti-inflamatória, analgésica e antipirética dos fármacos anti-inflamatórios que estão comercialmente disponíveis tem muitas vezes pontos semelhantes no mecanismo de ação. Os AINEs, incluindo o ácido acetilsalicílico, constituem o principal grupo de fármacos utilizados no tratamento da inflamação e são também um dos principais grupos de drogas utilizadas no mundo. A inibição da síntese de prostanoides como mecanismo de ação dos AINE foi inicialmente reportada por John R. Vane em 1971 (VANE, 1971).

Os AINEs são utilizados no tratamento de condições inflamatórias, como osteoartrite, artrite reumatoide, síndromes musculoesqueléticas localizadas e gota. Alguns membros da classe dos AINEs não seletivos incluem a aspirina, o diclofenaco, a nimesulida, a indometacina, o ibuprofeno, o naproxeno, entre vários outros. O ácido acetilsalicílico, um inibidor irreversível da COX-1 é também indicado, em baixas doses, na terapia antitrombótica por inibir de forma irreversível a síntese de TXA<sub>4</sub> pelas plaquetas.

Os efeitos colaterais associados aos AINEs incluem os efeitos gastrintestinais, pois os AINEs reduzem a função protetora que as PG exercem sobre a mucosa gástrica, alteram a função renal quando do uso a longo prazo em pessoas com predisposição, asma induzida por AINEs,

alteração no tempo de coagulação, hipersensibilidade dentre outros. Muitas vezes as bases da escolha terapêutica destes medicamentos pode ser embasada na eficácia, experiência clínica, e nos efeitos adversos.

A descoberta da COX-2 altamente expressa em locais inflamatórios e a noção de que os eicosanoides produzidos durante o processo inflamatório resultavam da expressão aumentada da COX-2, alavancaram esforços em busca de novos fármacos inibidores seletivos dessa isoforma. Os inibidores seletivos de COX-2 ou os denominados COXIBs foram desenvolvidos na tentativa de inibir a síntese de PG pela enzima COX-2 em locais de inflamação sem, contudo, afetar a ação da isoenzima COX-1, constitutivamente encontrada no trato gastrointestinal, nos rins e plaquetas. Assim, foram desenvolvidos inibidores seletivos da COX-2 da primeira geração, incluindo o celecoxib (Celebrex<sup>®</sup>; Pharmacia), e o rofecoxib (Vioxx<sup>®</sup>; Merck), que foram aprovados pela “Food and Drug Administration” (FDA) para o tratamento da artrite (FITZGERALD, 2003). Também foram desenvolvidos os inibidores seletivos para COX-2 de segunda geração como o valdecoxib<sup>®</sup> (Bextra; Pfizer), etoricoxib<sup>®</sup> (Arcoxia; Merck) e o lumiracoxib<sup>®</sup> (Prexige; Novartis) (FITZGERALD, 2003). Entretanto, um estudo demonstrava que o Vioxx poderia causar sérios eventos cardiovasculares, como ataque cardíaco e infarto (BOMBARDIER *et al.*, 2002). Apesar disto, a comercialização do Vioxx continuou e após 18 meses de uso contínuo, vários indivíduos experimentaram os eventos cardiovasculares descritos acima. Fitzgerald (2003) demonstrou que rofecoxib e o celecoxib reduziam além dos níveis de PGE<sub>2</sub>, os níveis de prostaciclina (PGI<sub>2</sub>). Em longo prazo a redução da PGI<sub>2</sub> e o aumento da tromboxano devem predispor os pacientes ao risco de infarto do miocárdio e outros problemas cardiovasculares. Assim, a Merck anunciou a retirada voluntária do mercado, em todo o mundo, do medicamento Vioxx, indicado para o tratamento da artrite e dor aguda.

## 1.2 Fármacos anti-inflamatórios esteroidais (AIEs)

Os glicocorticoides, corticoides ou corticosteroides, anti-inflamatórios esteroidais, ou hormonais, são amplamente utilizados no tratamento

de distúrbios inflamatórios, alérgicos, hematológicos e outros distúrbios. Os glicocorticoides são substâncias imunossupressoras e anti-inflamatórias potentes, eficazes e amplamente utilizadas em processos inflamatórios agudos e crônicos (PERRETTI e AHLUWALIA, 2000). Os efeitos dos glicocorticoides são mediados, em sua maioria, por receptores de glicocorticoides (GR) amplamente distribuídos, pertencentes à superfamília dos receptores nucleares. Evidências sugerem que o GR suprime a inflamação por esses três mecanismos: efeitos genômicos diretos e indiretos e não genômicos (KATZUNG 2004; RHEN e CIDLOWSKI 2005).

Esses receptores interagem com regiões promotoras de genes alvos e regulam sua transcrição. A ligação do ligante ao receptor permite a dissociação do receptor das proteínas de choque térmico (Hsp). Posteriormente o complexo ligante-receptor é transportado para o núcleo, onde interage com o DNA e proteínas nucleares. No núcleo, o complexo se liga como homodímeros a sequências de DNA conhecidos como elementos de resposta dos glicocorticoides (GRE). O complexo resultante recruta proteínas coativadoras ou correpressoras que modificam a estrutura da cromatina, facilitando ou inibindo o início da transcrição gênica pela RNA polimerase II (HEBBAR e ARCHER 2003). O complexo ligante-receptor também pode interagir com outros fatores de transcrição, como AP-1 e NF- $\kappa$ B e, assim, regular outros genes (MCKAY e CIDLOWSKI, 1999; DE BOSSCHER *et al.* 2003) culminando na supressão da expressão de moléculas de adesão, ou da indução da síntese de uma proteína inibidora de fosfolipase A<sub>2</sub> (enzima responsável pela liberação de ácido araquidônico e conseqüentemente da ativação da produção de PGs, tromboxano e leucotrienos) a anexina-1 (também conhecida como lipocortina). O complexo esteroide-receptor também é capaz de promover inibição da transcrição de um grande número de citocinas envolvidas na inflamação crônica, destacando-se principalmente a interleucina-1 (IL-1), IL-2, fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) dentre outras (BARNES e ADCOCK, 1993; FLOWER e ROTHWELL, 1994; VANE e BOTTING, 1998; MILLAN, 1999). Os glicocorticoides podem agir também por mecanismo não genômico, através de receptores na membrana celular e segundos mensageiros.

A ativação da NOS endotelial via PI3K-,Akt-eNOS é um dos mecanismos não genômicos dos glicocorticoides.

A eficácia dos glicocorticoides em aliviar desordens inflamatórias resulta dos efeitos pleiotrópicos do receptor de glicocorticoide. No entanto, esses efeitos pleiotrópicos promovem variados efeitos adversos, como retardação do crescimento em crianças, imunossupressão, hipertensão, inibição da cicatrização, osteoporose e distúrbios metabólicos. Esses efeitos adversos limitam a terapia prolongada com glicocorticoides (KATZUNG 2004; RHEN e CIDLOWSKI 2005; GOODMAN *et al.* 2006).

## 2. Fármacos analgésicos tradicionalmente utilizados na terapêutica

A dor é considerada um mecanismo de sobrevivência; contudo, pode causar sofrimentos insuportáveis ao indivíduo. A dor pode ser classificada como aguda, sendo essa um alerta para lesões reais ou potenciais, ou crônica, causada por estímulos nociceptivos contínuos (RIBEIRO *et al.*, 2002).

Para a realização do tratamento da dor, podem ser empregados tratamentos farmacológicos e não-farmacológicos. Os não-farmacológicos incluem a fisioterapia, psicoterapia, aplicação de frio ou calor no local da dor e/ou manutenção do paciente em ambiente tranquilo. Já o tratamento farmacológico da dor se faz através de fármacos analgésicos, sendo esses divididos em: analgésicos opioides (hipnoanalgésicos), não-opioides e adjuvantes. A terapia farmacológica prevalece sobre a não-farmacológica (OLIVEIRA *et al.* 2010).

Os fármacos não-opioides são representados pelos AINEs dipiriona e paracetamol. Comparativamente, os glicocorticoides são potentes agentes anti-inflamatórios, mas não induzem efeito analgésicos diretamente. Paracetamol, dipiriona e fármacos opioides apresentam efeito analgésico sem efeito anti-inflamatório, enquanto o ácido acetilsalicílico e outros fármacos AINEs apresentam ambos os efeitos, incluindo também efeito antipirético. Os AINEs possuem efeito analgésico através da

inibição da ciclooxigenase (COX), o que, conseqüentemente, diminui a síntese de prostaglandinas (RIBEIRO *et al.*, 2002). Assim, aliviam a dor, principalmente a relacionada à inflamação, dor pós operatória, dental; enquanto a dipirona não tem o mecanismo de ação totalmente elucidado, mas seu papel analgésico parece envolver a produção de óxido nítrico. Os fármacos não-opioides são utilizados em dores leves, e, algumas vezes, no tratamento de dores moderadas, em associação com fármacos opioides leves ou analgésicos adjuvantes (EPEC, 1999).

O paracetamol (ou acetaminofeno) é um analgésico não-opioide, classificado por muitos pesquisadores como um AINEs. Porém, o seu mecanismo continua obscuro. Não causa efeitos anti-inflamatórios significativos, já que é um fraco inibidor periférico da síntese de prostaglandinas, e não apresenta os efeitos adversos (gastrointestinais) dos AINEs. Afirma-se, ainda, que o paracetamol é largamente utilizado como analgésico e antipirético (GRAHAM *et al.*, 1999; GRAHAM *et al.*, 2001; GRAHAM; SCOTT, 2003; REZENDE *et al.*, 2008). O antipirético por inibir a síntese de prostaglandinas no sistema nervoso central (SANTOS, 2009). Em relação aos efeitos colaterais, o principal efeito perante a utilização do paracetamol é a hepatotoxicidade, podendo desencadear uma nefrotoxicidade, devido aos produtos do seu metabolismo (RIBEIRO *et al.*, 2002; GRAHAM *et al.*, 1999; MAZER; PERRONE, 2008), enquanto que para a dipirona temos como efeito colateral distúrbios hematológicos.

Os analgésicos adjuvantes (ou coanalgésicos) são fármacos que, quando associados a analgésicos, melhoram o controle da dor, diminuindo a quantidade de opioide requerida. Dores neuropáticas frequentemente demandam, além de um analgésico opioide adequado, um analgésico adjuvante. Em dores moderadas ou graves é comum a associação de analgésicos adjuvantes aos analgésicos primários. Os principais analgésicos adjuvantes são antidepressivos tricíclicos, anticonvulsionantes, gabapentina, ansiolíticos e antiarrítmicos (EPEC, 1999).

Já o opioide é um composto derivado do ópio, que é obtido da papoula, podendo o fármaco ser natural, semissintético ou sintético (BALTIERI, 2008). Os agentes opioides provocam a analgesia através da

ligação destes com os receptores opioides ( $\mu$ ,  $\delta$  e  $\kappa$ ), sendo que os opioides agem em todos os receptores, podendo ter preferência por determinado receptor (TRIBIOLI, 2008).

Além disso, por precaução frente à administração errônea de um opioide, todo agente opioide deve ser antagonizado pela naloxona (RIBEIRO *et al*, 2002).

Outrossim, os agentes opioides possuem muitas reações adversas medicamentosas, e, por isso, a sua administração requer determinada cautela. Essa cautela, juntamente com algumas políticas de administração e limitação rigorosas, pode prejudicar a prescrição do opioide (MCQUAY, 1999), já que muitos profissionais da saúde receiam a terapia com opioide, subtratando o paciente (FRAGOSO, 2002)

Os efeitos adversos provocados pelos opioides dependem da ativação de determinado receptor opioide (BALTIERI, 2008), e podem provocar diferentes efeitos:

- ➔ receptor  $\mu$ : subtipo 1 provoca analgesia, depressão respiratória e euforia; Subtipo 2 provoca efeitos gastrointestinais (BALTIERI, 2008);
- ➔ receptor  $\kappa$ : analgesia, sedação, miose e alucinações (BALTIERI, 2008);
- ➔ receptor  $\delta$ : analgesia, modulação do receptor  $\mu$  e mudança de humor (BALTIERI, 2008);
- ➔ receptor  $\sigma$ : mudança de humor e alucinação, bem como estimulação vasomotora (liberação de histamina). É um falso receptor, pois não é antagonizado por naloxona (TRIBIOLI, 2003);
- ➔ receptor  $\epsilon$ : possível sedação. Receptor específico para beta endorfinas, responsáveis pela modulação da dor (TRIBIOLI, 2003; BALTIERI, 2008).

Outro efeito dos opioides está relacionado ao controle da secreção de ácido gástrico (HCl), sendo que os agonistas do receptor opioide- $\mu$

inibem a secreção do ácido gástrico e os agonistas do receptor opioide- $\kappa$  estimulam a secreção do ácido (ISHIHARA *et al.*, 2001).

Além desses efeitos agudos, a administração crônica do agente opioide pode provocar tolerância ao fármaco, abstinência frente à retirada abrupta do opioide e dependência física do mesmo, na tentativa de evitar os sintomas da abstinência (LOGO *et al.*, 2003).

Frente ao supracitado, considera-se que os analgésicos opioides são os mais potentes utilizados no tratamento da dor (MCQUAY, 1999), e serão mais bem detalhados a seguir, classificados em opioides antigos e as novas formulações dos mesmos.

### 3. Fármacos opioides antigos

**MORFINA:** opioide natural, sendo o primeiro analgésico opioide descoberto e considerado o protótipo do gênero. Possui difícil preparo laboratorial e, ainda hoje, é extraído do ópio. Provoca analgesia sem perda da consciência através da sua preferência pelo receptor opioide  $\mu$  (SANTOS, 2009). É muito utilizada no pós-operatório e na manutenção de dores severas. Sua farmacocinética é influenciada pela idade, sendo assim, as crianças estão mais susceptíveis às reações adversas provocadas pelos metabólitos ativos. Provoca grande liberação de histamina, gerando vasodilatação (hipotensão) e broncoespasmos. A meia-vida da morfina é de 2 a 4 horas e o seu metabólito ativo é excretado pelos rins. A morfina pode ser administrada por vias endovenosa (intravenosa), intramuscular, subcutânea e oral. A administração padrão inicial é de 0,1 a 0,2 mg/kg (endovenosa), com administrações de 20 a 60  $\mu$ g/kg/hora. Os efeitos desse agente opioide iniciam-se de 10 a 15 minutos após a sua administração endovenosa (LAGO *et al.* 2003).

**CODEÍNA:** opioide natural fraco. É administrada por via oral, retal ou intramuscular. A administração via endovenosa pode causar hipotensão severa, devido à grande liberação de histamina. É muito utilizada em tosse e diarreias, pois possui efeitos antitussígenos e de constipação (WILLIAMS *et al.*, 2001).

OXICODONA (dihidroxicodéina): opioide forte semissintético, com fraca afinidade pelo receptor  $\mu$  e forte preferência pelo receptor  $\kappa$  (CRAIG, 2007). Apresenta efeitos agonistas fortes quando em sua forma de cloridrato. É um derivado da codéina, portanto, também é antitussígeno (ICHCFM, 2006).

HIDROMORFONA: opioide semissintético, com ação no receptor  $\mu$ , provocando analgesia dose-dependente. A sua administração é por via oral, retal, intravenosa, subcutânea ou espinhal (WEINSTEIN, 2009). Apresenta meia-vida de 9 a 11 horas, e é altamente lipofílico, o que facilita a sua passagem pela barreira hemato-encefálica (CRAIG, 2010). Por isso, alguns dos seus metabólitos podem causar neurotoxicidade (WEINSTEIN, 2009).

MEPERIDINA (petidina): opioide sintético com afinidade pelo receptor  $\mu$ . Possui potência analgésica 10 vezes maior que a morfina. A sua administração endovenosa, assim como a morfina, pode provocar grande liberação de histamina, com conseqüente broncoespasmo e hipotensão (SANTOS, 2009). Possui ação mais lenta que a morfina. O seu metabólito ativo pode provocar crises convulsivas caso o fármaco seja utilizado frequentemente (LAGO *et al.*, 2003).

METADONA: opioide sintético não-seletivo (atua nos três receptores opioides), além disso, bloqueia a recaptação de serotonina e noradrenalina. Muito utilizada para prevenir a síndrome de abstinência. Possui administração por via oral ou endovenosa. Possui meia-vida de até 24 horas, a sua dose padrão é de 5 mg a cada 8 horas. É 5 a 10 vezes mais potente que a morfina. Apresenta menos efeitos adversos que a morfina, contudo, causa interação medicamentosa com outros fármacos mais facilmente (RIBEIRO *et al.*, 2002).

FENTANIL: opioide sintético com início de ação rápido, sendo 100 vezes mais potente que a morfina. O seu metabolismo é influenciado pelo fluxo hepático, sendo a eliminação do fármaco mais rápida em crianças do que em adultos. A administração padrão inicial é de 1 a 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (parenteral) e, devido ao seu rápido efeito, necessita de administrações

de 1 a 10 µg/kg/hora para analgesia adequada contínua. Administrações consecutivas podem induzir a tolerância (LAGO *et al.*, 2003).

TRAMADOL: opioide fraco, sendo um análogo sintético da codeína. Possui baixa afinidade pelo receptor  $\mu$  (cerca de 6000 vezes menor que a morfina), contudo, seu metabólito apresenta afinidade maior; por isso é mais potente quando administrado via oral. A ação desse metabólito também ocorre pelo bloqueio de impulsos nervosos na medula espinhal, inibindo a recaptção de norepinefrina e serotonina (modulação das vias monoaminérgicas centrais). Provoca menos dependência, na terapia crônica, comparado à morfina e provoca menos efeitos adversos em geral (MASTROCINQUE *et al.*, 2005).

BUPRENORFINA: opioide sintético, agonista-parcial do receptor  $\mu$ , com atividades agonistas e antagonistas, sendo 30 vezes mais potente que a morfina. A sua administração é pela via intramuscular ou endovenosa, uma vez que, por via oral, o metabolismo de primeira passagem (fígado e intestino) inativa o fármaco. Possui ação lenta com consequente efeito prolongado, provocando analgesia por, em média, 8 horas (SOUZA *et al.*, 2005).

NALBUFINA: opioide agonista-antagonista. É agonista dos receptores  $\kappa$ , mas antagonista dos receptores  $\mu$ , podendo, até mesmo, reverter um quadro de depressão respiratória induzida por opioides (ICHCFM, 2006; GOZZANI, 1994).

OUTROS OPIOIDES são a papaverina, tebaína, oximorfona, hidroxicodeína, alfentanil, diacetil-morfina (heroína), butorfanol, fenciclidina, DAMGO, flupirtina e alfaprodina, nalorfina, pentazocina, butorfanol e dezocina, naloxeno e norbinalforfinina (TRIBIOLI, 2003; ISHIHARA *et al.*, 2001).

#### 4. Inovações da indústria farmacêutica sobre os AINEs

As pesquisas farmacológicas objetivam encontrar fármacos com eficácia contra a inflamação e que não causem efeitos adversos como os

AINEs existentes. Para isso, pode-se direcionar as pesquisas para a descoberta de novas formulações ou modificação de formulações já existentes, ou seja, modificar os AINEs atuais de modo que mantenham a eficácia já comprovada, mas que não causem efeitos adversos tal como observado com seu uso.

Em virtude desse fato, alguns fármacos estão sendo aprovados pela FDA (Food and Drug Administration), apresentando inovações em suas composições, como componentes protetores gástricos, substâncias que retardam a absorção proporcionando tempo de ação prolongado, formas farmacêuticas, entre outras.

ARTROSIL - Lançado em junho de 2009, tem como característica causar menor lesão gástrica e possuir maior solubilidade e absorção. Tem como princípio ativo o lisinato de cetoprofeno e possui em sua composição, diferentemente dos outros AINEs seletivos, a lisina.

Possui tempo de ação prolongada, fazendo com que seu pico de concentração no plasma sanguíneo seja mais retardado e sua ação esteja presente durante um tempo de 24 horas, enquanto os outros fármacos de cetoprofeno, geralmente são administrados 2 ou 3 vezes ao dia para que haja continuidade da ação, ou seja, período de ação curto.

Esse fator de ação prolongada do Artrosil faz com que a dosagem dos fármacos diminua, reduzindo os danos à mucosa gástrica e os demais efeitos adversos (ZARGHI. e GHODSI, 2010)

VIMOVO - Fármaco aprovado pela FDA em março de 2010. Tem composição de naproxeno e esomeprazol com revestimento entérico, sendo o primeiro um AINEs e o segundo um inibidor bomba de prótons de liberação imediata.

O revestimento entérico faz com que o AINEs não seja liberado no estômago, diminuindo assim a irritação da mucosa gástrica que ele pode gerar. O esomeprazol, por sua vez, tem liberação rápida e age na inibição da bomba de prótons, levando ao aumento do pH pela menor liberação de íons H<sup>+</sup>. A presença de um protetor gástrico na formulação do AINEs pode contribuir para a diminuição do desenvolvimento de distúrbios gastrintestinais (MELKINOVA, 2010).

DUEXA - Fármaco de composição formada por ibuprofeno e famotidina – antagonista de receptor histaminérgico. A famotidina tem mecanismo de ação de antagonizar a histamina em receptores H<sub>2</sub>, fazendo com que haja diminuição da secreção gástrica, que pode causar ulceração gástrica e duodenal.

A associação desses dois princípios conserva o efeito do anti-inflamatório, assumido pelo ibuprofeno e de proteção gastrintestinal pela famotidina (MELKINOVA, 2010).

SPRIX - O cetorolaco de trometadina já é usado como AINEs para alívio da dor e controle de inflamação, sendo um fármaco injetável. O Sprix conserva o mesmo princípio ativo, mas tem forma de spray para aplicação intranasal. Esta nova forma do fármaco facilita a administração (FDA, 2010).

ACUVAIL - O acuvail, tal como o Sprix, possui cetorolaco de trometamina como princípio ativo, mas com forma farmacêutica de solução, sendo mais indicado para tratamento de dor e inflamação ocular pós-operatório, como operação de catarata. O uso tópico do fármaco evita efeitos sistêmicos do mesmo. A administração é fácil, sendo a dosagem de duas aplicações diárias em cada olho (FDA, 2010).

CALDOLOR - nova forma farmacêutica do Ibuprofeno (via intravenosa) (BAER, 2010).

## 5. Novas formulações e/ ou novos fármacos opioides

TAPENTADOL: agonista altamente seletivo do receptor opioide  $\mu$  e atua na inibição da recaptação de noradrenalina. É possível que seu uso crônico provoque tolerância, mas ainda faltam estudos a esse respeito. É rapidamente absorvido (1,5 horas). Além dos efeitos adversos semelhantes aos demais opioides, o Tapentadol pode causar a síndrome serotoninérgica, podendo, também, gerar metabólicos neurotóxico (FIDMAN; NAGID, 2010).

EMBEDA: associação de sulfato de morfina (SM) e cloridrato de naltrexona (CN), sob forma de cápsula de liberação prolongada e contí-

na. Analgésico para a terapia de dor crônica moderada a grave. O Embe-da possui grânulos de SM recobrimo um núcleo de CN. Se este fármaco for esmagado ou mastigado, a naloxona é liberada e absorvida juntamente com a morfina, dessa forma, amenizando ou mesmo anulando os efeitos da morfina (FDA, 2009).

HIDROMORFONA OROS® *PUSH-PULL*<sup>TM</sup>: liberação mono-fásica controlada (prolongada / lenta). Possui os mesmos efeitos da hidromorfina de ação rápida. Contudo, esse método de liberação promove concentrações estáveis da droga (se comparado ao fármaco de liberação imediata), com efeitos uniformes, reduz a frequência de administração (administração diária) e apresenta uma maior segurança e comodidade. A via de administração é oral (WEINSTEIN, 2009).

OXICODONA OPANA ER (LIBERAÇÃO PROLONGADA / LENTA): apresenta uma terapêutica com doses contínuas (lineares) e previsíveis. Com essa tecnologia de liberação, a oxicodeona mantém os mesmos níveis plasmáticos por, aproximadamente, 12 horas (CRAIG, 2010).

FENTANIL em FILME SOLÚVEL BUCAL (FBSF): utilizado na terapia de dor avançada em pacientes com câncer e tolerantes a outros opioides. A via de administração é a transmucosa. O filme é composto por uma camada mucoadesiva com o fármaco ativo e uma camada com o fármaco inativo, para prevenir a dispersão do fármaco pela cavidade oral. O fármaco se dissolve completamente em 15-30 minutos (RAUCK *et al.*, 2010).

BUPRENORFINA TRANSDÉRMICA (BTDS) e FENTANIL TRANSDÉRMICO (FTDS): a via transdérmica apresenta as vantagens de liberação prolongada e contínua por 72 até 96 horas, dependendo do analgésico. Esta terapêutica reduz os picos de concentração plasmática da droga. A administração provoca poucos efeitos adversos (AURILIO *et al.*, 2009)

## Referências Bibliográficas

AURILIO, C *et al.* Opioids switching with transdermal systems in chronic cancer pain. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, v.28, n. 61, 7 p., 2009.

BAER, R. Caldolor: old drug, new route. **S D Med**, v. 63, n. 1, p. 14-5, 2010.

BALTIERI, DA. **Abuso e dependência dos opiáceos**. Associação Brasileira de Psiquiatria. Projeto Diretrizes: Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 12 p., 2008.

BARNES, P. J.; ADCOCK I. Anti-inflammatory actions of steroids: molecular mechanisms. **Trends Pharmacol Sci**, v. 14, n.12, p. 436-41, 1993.

BOMBARDIER, C. An evidence-based evaluation of the gastrointestinal safety of coxibs. **Am J Cardiol**, v. 89, n. 6A, p. 3D-9D, 2002.

COOKSON, W. The immunogenetics of asthma and eczema: a new focus on the epithelium. **Nat Rev Immunol**, v. 4, n. 12, p. 978-88, 2004.

CRAIG, A. D. Interoception: the sense of the physiological condition of the body. **Curr Opin Neurobiol**, v. 13, p. 500-505, 2003.

CRAIG, DS. Oxymorphone extended-release tablets (opana er) for the management of chronic pain. **Pharmacy and Therapeutics**, v. 35, n.6, p.324-29, 2010.

DE BOSSCHER, K.; VANDEN BERGHE, W.; HAEGEMAN, G. The interplay between the glucocorticoid receptor and nuclear factor-kappaB or activator protein-1: molecular mechanisms for gene repression. **Endocr Rev**, v. 24, n. 4, p. 488-522, aug. 2003.

EPEC: Education for physicians and end-of-live care. **Pain management**. Participant's Handbook, 37 p., 1999.

FDA: U.S. Foods and Drugs Administration. **FDA approves embeda for management of moderate to severe chronic pain**. Ago. 2009. Disponível em: <[www.fda.gov](http://www.fda.gov)>. Acesso em: 25 set. 2010.

FDA. Sprix. **Approved drugs products** (supl 6), p. 35-36, 2010.

FIDMAN, B; NOGID, A. Role of tapentadol immediate release (nucynta) in the management of moderate-to-severe pain. **Pharmacy and Therapeutics**, v.35, n.6, p. 330-3, 2010.

FITZGERALD, G. A. COX-2 and beyond: approaches to prostaglandin inhibition in human disease. **Nat Rev Drug Discov**, v. 2, n. 11, p. 879-90, 2003.

\_\_\_\_\_. Coxibs and cardiovascular disease. **N Engl J Med**, v. 351, n. 17, p. 1709-11, p. 2004.

FLOWER, R. J.; ROTHWELL, N. J. Lipocortin-1: cellular mechanisms and clinical relevance. **Trends Pharmacol Sci**, v.15, n. 3, p. 71-6, 1994.

FRAGOSO, M. **Mitos da morfina**. Porto: Instituto Português de Oncologia 2002. 12 p.

GRAHAM, G. G. *et al*. Current concepts of the action of paracetamol (acetaminophen) and NSAIDs. **Inflamopharmacology**, v.7, n.4, p.255-263, 1999.

\_\_\_\_\_. Inhibition of prostaglandin synthesis in intact cells by paracetamol (acetaminophen). **Inflamopharmacology**, v. 9, n. 1-2, p. 131-142, 2001.

GRAHAM, G. G.; SCOTT, K. F. Mecanism of action of paracetamol and related analgesics. **Inflamopharmacology**, v.11, n.4-6, pg.401-413, 2003.

GRAHAM, M. F. Corticosteroids repress the interleukin 1 beta-induced secretion of collagenase in human intestinal smooth muscle cells. **Gastroenterology**, v. 113, n, 6, p. 1924-9, 1997.

GUPTA, R. A.; DUBOIS, R. N. Colorectal cancer prevention and treatment by inhibition of cyclooxygenase-2. **Nat Rev Cancer**, v. 1, n. 1, p. 11-21, 2001.

HEBBAR, P. B.; ARCHER, T. K. Chromatin remodeling by nuclear receptors. **Chromosoma**, v. 111, n. 8, p. 495-504, may 2003.

ICHCFM-USP: Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Divisão Clínica Cirúrgica III, Divisão de Anestesia. **A dor como 5º sinal vital: controle da dor aguda no pré-operatório**. 76 p. São Paulo, 2006.

ISHIHARA, S.; *et al.* Stimulatory effects of centrally injected  $\kappa$ -opioid receptor agonist on gastric acid secretion in urethane-anesthetized rats. **European Journal of Pharmacology**, n. 418, pg. 187-194, 2001.

LAGO, P. M. *et al.* Analgesia e sedação em situações de emergência e unidades de tratamento intensivo pediátrico. **Jornal de Pediatria**, n.79, supl. 2, p. 223-230, 2003.

MACKAY, C. R. Moving targets: cell migration inhibitors as new anti-inflammatory therapies. **Nat Immunol**, v. 9, n. 9, p. 988-98, sep 2008.

MASTROCINQUE, S. **Avaliação do emprego do tramadol epidural ou sistêmico e da morfina epidural em cadelas submetidas à ovariectomia.** Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da USP) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.

MAZER, M; PERRONE, J. Acetaminophen-induced nephrotoxicity: pathophysiology, clinical manifestations, and management. **Journal of Medical Toxicology**, v.4, n.1, p.2-5, 2008.

MCQUAY, HJ. Opioids in pain management. **Lancet**, n. 353, p. 2229-2232, 1999.

MELKINOVA, I. Pain market. **Nature Reviews: drug discovery**, n.9, p. 589-590, 2010.

MILLAN, M. J. The induction of pain: an integrative review. **Prog Neurobiol**, v. 57, p. 1-164, 1999.

OLIVEIRA, S. M; SILVA, L. M. S da; LEITÃO, I. M. T. A. Analysis of knowledge and practice of nurses about assessment of pain in the hospital context. **Revista de Enfermagem da UFPE- online**, v.4, n.3, pg.53-61, 2010.

PERRETTI, M.; AHLUWALIA, A. The microcirculation and inflammation: site of action for glucocorticoids. **Microcirculation**, v. 7, n. 3, p. 147-61, jun. 2000.

RAUCK, R. *et al.* Fentanyl buccal soluble film (FBSF) for breakthrough pain in patients with cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Annals of Oncology**, n.21, n.6, p.1308-1314, 2010.

REZENDE, R. M. *et al.* Different mechanisms underlie the analgesic actions of paracetamol and dipyrrone in a rat model of inflammatory pain. **British Journal of Pharmacology**, n.153, p.760-768, 2008.

RHEN, T.; CIDLOWSKI, J. A. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. **N Engl J Med**, v. 353, n. 16, p. 1711-23, oct 2005.

RIBEIRO, S.; SCHMIDT, A. P.; SCHMIDT, S. R. G. O uso de opioides no tratamento da dor crônica não oncológica: o papel da metadona. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v.52, n.5, p.644-651, 2002.

SOUZA, A. P. *et al.* Efeitos cardiorespiratórios da buprenorfina em cães anestesiados pelo desflurano. **Ciência Rural**, v.35, n.6, 2005.

TRIBIOLI, R. A. **Análise crítica atual sobre a TENS envolvendo parâmetros de estimulação para o controle da dor.** Dissertação (Programa de Pós-Graduação Interunidades em Bioengenharia / Escola de Engenharia de São Carlos / Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto) – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2003.

VANE J. R.; BOTTING RM. Mechanism of action of antiinflammatory drugs. **Int J Tissue React**, v. 20, p. 3-15, 1998.

VANE, J. R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. **Nat New Biol**, v. 231, p. 232-5, 1971.

ZARGHI A.; GHODSI, R. Desing, synthesis, and biological evaluation of keto-profen analogs as potent cyclooxygenase-2 inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 18, n. 16, p. 5855-5860, 2010.

WEINSTEIN, S. M. A new extended release formulation (OROS® PUSH-PULL™) of hydromorphone in the management of pain. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v.5, pg. 75-80, 2009.

WILLIAMS, D. G; HATCH, D. J; HOWARD, R. F. Codeine phosphate in paediatric medicine. **British Journal of Anaesthesia**, v.86, n.3, p. 413-421, 2001.

WILLIAMS, T. J. Interactions between prostaglandins, leukotrienes and other mediators of inflammation. **Br Med Bull**, v. 39, n. 3, p. 239-4.

## Capítulo 3

### Influência dos anti-inflamatórios sobre agregação plaquetária e doenças cardiovasculares

Edna Kiyomi Kassuya Iriguchi

Pedro Avelino Anno

Waires Jaime Marques Zeviani

Marcelo Oliveira Lamberti

#### 1. AINEs – não seletivos e seletivos Cox- 2

Como comentado anteriormente, os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são usados com o intuito terapêutico de modificar a reação inflamatória, reduzindo os sintomas de dores induzidas pela inflamação e pelo aumento da temperatura corporal (RANG e DALE, 2008). A terapia é baseada na minimização dos efeitos bioquímicos dos metabólitos específicos do ácido araquidônico que são produzidos mediante estímulos na membrana da célula. O ácido araquidônico é derivado da ação de fosfolipases (ex., fosfolipase  $A_2$ ) que são ativadas por estímulos mecânicos, químicos e físicos. Os metabólitos do ácido araquidônico, também chamados de eicosanoides, são sintetizados por 2 grupos principais de enzimas, as ciclooxigenases (COX) e a lipooxigenases (ROBBINS e COTRAN, 2005). São nas COX que os AINEs atuam inibindo a cascata bioquímica que na inflamação produz principalmente *prostaglandinas* ( $PGD_2$ ,  $PGE_2$  e  $PGF_{2\alpha}$ ), *Prostaciclina* ( $PGI_2$ ) e *tromboxano*  $A_2$  ( $TXA_2$ ).  $PGI_2$  tem propriedades antitrombóticas como vasodilatação e inibição da agregação plaquetária e o  $TXA_2$  tem propriedades pró-trombóticas, como vasoconstrição e pro-

moção da agregação plaquetária (MITCHELL e WARNER, 2006). Duas isoformas de COX foram descritas em trabalhos da década de 1970 e 80 e posteriormente isoladas, indicando que um primeiro grupo de ciclooxigenases, COX-1, era expresso de forma constitutiva nas células e um segundo, COX-2, expresso pela indução inflamatória (MITCHELL e WARNER, 2006). Sendo assim, criou-se então uma teoria de que os efeitos colaterais dos AINEs eram provocados pela inibição da COX-1 e que o AINE ideal seria um que atuasse seletivamente na COX-2. Se esta teoria estivesse correta e fosse elaborado tal fármaco seria possível atingir eficácia terapêutica sem efeitos colaterais descritos na literatura, como irritação gástrica (FLOWER, 2003).

Conforme descrito no capítulo 2, surgiram os COXIBEs, fármacos seletivos para a COX-2. O mecanismo da ação inibitória sobre a COX geralmente ocorre por competição reversível (a maioria dos fármacos AINEs) ou irreversível (aspirina). As COX-1 e COX-2 são enzimas que contêm heme que existem como homodímeros em membranas intracelulares. Ambas têm um canal hidrofóbico longo no qual se ancoram o ácido araquidônico ou outros substratos de ácidos graxos para que a reação de oxigenação continue. Para que ocorra o bloqueio das enzimas, os fármacos entram no canal hidrofóbico e formam ligações de hidrogênio com um resíduo de arginina na posição 120, impedindo, assim, que os ácidos graxos do substrato entrem no domínio catalítico. Uma alteração no aminoácido na estrutura desse canal hidrofóbico, isoleucina por valina na posição 523, na entrada do canal da COX-2 resulta em uma projeção lateral, ausente na COX-1. Nesse sentido, fármacos com grupos laterais volumosos são morfológicamente mais compatíveis e por isso tendem a ter maior seletividade sobre a COX-2.(RANG e DALE, 2008).

Os COXIBEs inibiam primariamente a COX-2 no endotélio com consequente diminuição da produção de  $\text{PGI}_2$ , mas permitiam que as plaquetas sintetizassem  $\text{TXA}_2$  pela ação da COX-1 (VANE, 2002). Essa análise foi possível graças a pesquisas anteriores que demonstraram que AINEs não seletivos, principalmente a Aspirina, bloqueavam irreversi-

velmente a COX-1 das plaquetas levando à queda da síntese de TXA<sub>2</sub> e em baixas doses preveniam acidentes vasculares centrais e infarto do miocárdio (MITCHELL e WARNER, 2006 *apud* Patrono, 2001). Para a plena compreensão do modo de ação dos dois AINEs, precisamos antes estabelecer que no endotélio normal ocorre predominância de COX-1 e que quando ocorre um estímulo ao endotélio, tal como na inflamação, há o aumento da expressão de COX-2 (MITCHELL e WARNER, 2006 *apud* BISHOP-BAILEY *et al.*, 1997). Essa capacidade é intrínseca ao fato da célula endotelial ser nucleada. As plaquetas não têm núcleo e por isso não podem expressar novas proteínas/enzimas, dessa forma, a menos que em sua célula de origem, megacariócito, haja aumento da expressão de COX-2, nas plaquetas há o predomínio de COX-1. Os megacariócitos podem ser induzidos a expressar COX-2 pela exposição à Interleucina-1 $\beta$  e Fator de necrose tumoral  $\alpha$ , dessa forma, aumentando a quantidade de COX-2 nas plaquetas (MITCHELL e WARNER *apud* HASAN *et al.* 2003).

## 2. Visão geral da hemostasia: função das plaquetas e coagulação

“O termo *hemostasia* significa prevenção da perda sanguínea.” (GUYTON, 2006)

A hemostasia é resultante do equilíbrio entre proteínas pró-coagulantes e anticoagulantes, na qual estão envolvidos os vasos, plaquetas, proteínas da coagulação e da fibrinólise e os anticoagulantes naturais. Todos estes componentes estão inter-relacionados, constituindo os sistemas da coagulação, da anticoagulação e da fibrinólise. (REIS *et al.*, 2003).

Após lesão vascular e ruptura da camada de células endoteliais, as plaquetas aderem a matriz extracelular adjacente através, principalmente, de dois receptores, GPIb-IX-V e GPVI, que se ligam ao fator de Von Willebrand e ao colágeno, respectivamente (GORLACH, 2005).

O receptor GPVI, ao se ligar ao colágeno, ativa as plaquetas, levando à formação e liberação de tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>). O colágeno, o

difosfato de adenosina e o TXA2 são os principais agentes ativadores das plaquetas. Logo, com a liberação de TXA2, as plaquetas que fluíam pela região lesada são estimuladas a mudar de forma, estender pseudópodes, e formar um agregado em torno das que já estão aderidas naquela região (RAND *et al.*, 2003).

A agregação requer uma mudança na conformação da proteína GPIIb/IIIa, um heterodímero na superfície das plaquetas, para uma forma que serve como um receptor para o fibrinogênio. O fibrinogênio passa então a formar pontes entre as plaquetas ativadas. Ativado, GPIIb/IIIa normal é essencial para a agregação plaquetária (GORLACH, 2005; RAND *et al.*, 2003).

A formação de TXA2 nas plaquetas ocorre quando o ácido araquidônico é liberado, a partir de fosfolipídios de membrana, pela fosfolipase A2. Sob a influência das enzimas ciclooxigenase-1 (COX-1) e tromboxano sintase, o ácido araquidônico é convertido em TXA2 (RAND *et al.*, 2003).

Além do tampão plaquetário, quando o espaço subendotelial é exposto, tem-se também a formação do coágulo pela via extrínseca da coagulação. O fator tecidual liga-se ao fator de coagulação VII ativado, resultando na ativação da cadeia de coagulação que leva à conversão de protrombina em trombina. A trombina atua como enzima convertendo fibrinogênio em fibrina. Estas se polimerizam e formam uma rede estável que aprisiona plaquetas e células sanguíneas, originando o coágulo (GORLACH, 2005).

### 3. Aspirina e agregação plaquetária

Estima-se que 36% da população adulta dos Estados Unidos, mais de 50 milhões de pessoas, tomam aspirina regularmente para prevenir doenças cardiovasculares (DCV). Entre os indivíduos com DCV conhecida esse percentual sobe para 80% (CAMPBELL *et al.*, 2007).

Aspirina, ou ácido acetilsalicílico, foi sintetizado pela primeira vez em 1897 por Friedrich Bayer & Company como uma nova formulação

do ácido salicílico. Ambos os efeitos benéficos e adversos da aspirina se devem principalmente à inibição da biossíntese de prostanoídes, em particular o TXA<sub>2</sub>, e prostaglandinas (PGE<sub>2</sub> e PGI<sub>2</sub>). A aspirina inibe irreversivelmente a COX-1 das plaquetas através da acetilação do amino-ácido serina na posição 529, logo, evita o acesso do ácido araquidônico ao sítio enzimático da COX-1 (CAMPBELL *et al.*, 2007).

Através da inibição da COX-1, a plaqueta fica impossibilitada de produzir TXA<sub>2</sub> através da tromboxano sintase. As plaquetas anucleadas não conseguem sobrepor a inibição da COX-1 com a síntese de novas proteínas, conseqüentemente, o efeito da aspirina perdura durante os 8 – 10 dias de vida da plaqueta. Devido à criação de novas plaquetas, aproximadamente 10% destas são repostas na circulação com função normal após a interrupção do tratamento com aspirina. Pode ser necessário até 10 dias para se ter a atividade completa da COX plaquetária, mesmo que seja necessário apenas 20% da COX total para se ter hemostasia normal (CAMPBELL *et al.*, 2007).

O TXA<sub>2</sub> não só promove a agregação plaquetária, mas também é um forte vasoconstritor. A inibição da produção de TXA<sub>2</sub> está relacionada à tendência de sangramento e resistência à trombose (MUHAMMAD *et al.*, 2010).

Estudos mostram que o uso de pequenas doses de aspirina está diretamente relacionado a um benefício quanto à prevenção de infarto do miocárdio e derrame. (BERGER *et al.*, 2006).

#### 4. Influência dos AINEs sobre agregação plaquetária e doenças cardiovasculares

Os Anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) são os fármacos mais utilizados em todo o mundo para o tratamento da dor, da inflamação e da febre. Existem inúmeras formulações diferentes disponíveis no mercado, e sua escolha terapêutica deve considerar não apenas as ações farmacológicas, mas também os efeitos indesejáveis de sua utilização (MITCHELL e WARNER, 2006; RAHME e NEDJAR, 2007).

A membrana celular é formada por fosfolipídios, os quais são a base das reações que estudaremos a seguir. Existe um sistema enzimático, a Fosfolipase A<sub>2</sub>, capaz de converter fosfolipídios de membrana em um composto denominado Ácido Araquidônico. Normalmente, numerosos estímulos podem ocasionar a produção desse ácido, que é metabolizado por diversas vias, tais como as COXs e as LOXs (MITCHELL e WARNER, 2006; JONES, 2005).

Em geral, a COX-1 está relacionada a funções orgânicas que mantêm a homeostasia normal, atuando como enzima constitutiva. Já a COX-2 relaciona-se com a etapa induzida por processos inflamatórios (MITCHELL e WARNER, 2006). Alguns estudos mostram que pode existir uma terceira isoforma da COX, denominada COX-3, responsável pelo mecanismo de ação de certos compostos, como o Paracetamol (também denominado acetaminofeno) (SIMMONS, BOTTING, HLA, 2004).

Através da COX são produzidas substâncias denominadas prostanoídes, que incluem as prostaglandinas e tromboxanos. O quadro 1 contém um resumo da ação de alguns prostanoídes (MITCHELL e WARNER, 2006).

**Quadro 1.** Ação dos prostanoídes.

PROSTANOIDE	AÇÃO
Prostaciclina. (PGI) <sub>2</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vasodilatação;</li> <li>• Fibrinólise;</li> <li>• Inibição da agregação plaquetária;</li> <li>• Liberação de renina.</li> </ul>
Tromboxano A <sub>2</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vasoconstrição;</li> <li>• Brôncoconstrição;</li> <li>• Agregação plaquetária.</li> </ul>
PGD <sub>2</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vasodilatação;</li> <li>• Brôncoconstrição;</li> <li>• Inibição da agregação plaquetária.</li> <li>• Relaxamento do músculo gastrointestinal;</li> <li>• Relaxamento uterino.</li> </ul>

PGF <sub>2α</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brôncoconstrição;</li> <li>• Contração do útero.</li> </ul>
PGE <sub>2</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vasodilatação;</li> <li>• Broncoconstrição;</li> <li>• Mediador da febre e hiperalgesia;</li> <li>• Inibição da ativação de células inflamatórias;</li> <li>• Aumento da secreção gástrica de muco;</li> <li>• Inibição da lipólise;</li> <li>• Contração do músculo liso intestinal.</li> </ul>

Em locais de inflamação, a PGE<sub>2</sub> e a PGI<sub>2</sub> são produzidas por tecidos e pelo endotélio de vasos sanguíneos locais, enquanto os mastócitos liberam PGD<sub>2</sub>. Ambos são potentes vasodilatadores, contribuindo para o eritema e aumento do fluxo sanguíneo nas áreas de inflamação aguda. Já a PGI<sub>2</sub>, também denominada prostaciclina, é importante na homeostasia corporal, tendo efeitos fibrinolíticos e antiagregante plaquetário. As plaquetas, formadas a partir dos megacariócitos na medula óssea, produzem o Tromboxano A<sub>2</sub>, importante no fenômeno da agregação plaquetária (MITCHELL e WARNER, 2006).

Os AINEs não seletivos funcionam impedindo tanto a COX-1 quanto a COX-2, causando um bloqueio nas reações inflamatórias (MITCHELL e WARNER, 2006; JONES, 2005). Seu efeito antipirético está relacionado com a inibição da produção de prostaglandinas no hipotálamo, que normalmente elevariam a temperatura corporal além do nível normal. Já seu efeito analgésico está relacionado com a diminuição das prostaglandinas que sensibilizam os nociceptores a certos mediadores inflamatórios, como a bradicinina. Acredita-se que os efeitos indesejáveis dos AINEs, como distúrbios gastrintestinais, sejam por causa da inibição da COX-1, que teria efeito protetor da mucosa gástrica e efeito modulador da resposta inflamatória (RAHME e NEDJAR, 2007).

Os efeitos indesejáveis da utilização crônica de AINEs não seletivos incluem, principalmente, problemas gastrintestinais, mas também podem afetar o fígado, rim, baço, sangue e medula óssea. A lesão gástri-

ca é causada, principalmente, devido à inibição da COX-1, responsável pela síntese de prostaglandinas que inibem a secreção ácida, aumentam a produção de muco e modulam o fluxo sanguíneo no trato digestório (RAHME e NEDJAR, 2007). Também podem funcionar como antiagregantes plaquetários, o que é o caso do Ácido Acetilsalicílico. Por inibir irreversivelmente a COX, atua nas plaquetas, impedindo a formação do Tromboxano  $A_2$  e sua consequente ação coagulante, o que pode levar o usuário crônico a quadros de aumento no tempo de coagulação. Em doses terapêuticas, pode ser utilizado na profilaxia de eventos trombóticos (MULLAN *et al.*, 2010).

Vários estudos demonstram a eficácia da utilização de AINEs seletivos para COX-2 como anti-inflamatórios com menores efeitos gastrintestinais indesejáveis. Entretanto, outros estudos demonstram haver relações entre a utilização desses medicamentos e eventos cardiovasculares, como infarto agudo do miocárdio e acidentes vasculares encefálicos (JONES, 2005; MULLAN *et al.*, 2010).

## Referências Bibliográficas

- BERGER, J. S. et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. **JAMA**, v. 295, n. 3, 2006.
- CAMPBELL C. L. et al. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. **JAMA**, v. 297, n. 18, p. 2018-2024, 2007.
- FLOWER, R.J. The development of COX2 inhibitors. **Nature Reviews Drug Discov.**, v. 2, n. 3, p. 179-91, 2003.
- GORLACH, A. Redox regulation of the coagulation cascade. **Antioxidants e Redox Signaling**, v. 7, n. 9-10, 2005.
- GUYTON, A.C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.
- JONES, S. F. Postoperative NSAIDs and COX-2 inhibitors: cardiovascular risks and benefits. **British Journal of Anaesthesia**, v. 95, n. 3, p. 281- 4, 2005.
- MITCHELL, J. A.; WARNER, T. D. Cox isoforms in the cardiovascular system: understanding the activities of non-steroidal anti-inflammatory drugs. **Nature Reviews**, v. 5, p. 75-86, 2006.
- MUHAMMAD, A. et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with cardiovascular disease – a cautionary tale. **Cardiology in Review**, v. 18, n. 4, 2010.
- MULLAN, P. A. M. et al. Platelet hyper-reactivity in active inflammatory arthritis is unique to the adenosine diphosphate pathway: a novel finding and potential therapeutic target. **Rheumatology**, v. 49, p. 240-246, 2010.
- RAHME, E.; NEDJAR, D. Risks and benefits of COX-2 inhibitors vs non-selective NSAIDs: does their cardiovascular risk exceed their gastrointestinal benefit? A retrospective cohort study. **Rheumatology**, v. 46, p. 435-438, 2007.
- RAND, M. L.; LEUNG, R.; PACKHAM, M. A. Transfusion and apheresis. **Science**, v. 28, p. 307-317, 2003.

RANG, H. P.; DALE, M.M. et al. **Farmacologia**. Tradução da 6. ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2008.

REIS, C. V. Et. al. Avaliação de coagulação, fibrinólise e proteína C em pacientes de risco e com doenças coronarianas. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. Rio de Janeiro, v. 39, n. 1, p. 7-13, 2003.

ROBBINS, S. L.; COTRAN R. S. **Bases patológicas das doenças**. Tradução da 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.

SIMMONS, D. L.; BOTTING, R. M.; HLA, T. Cyclo oxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. **Pharmacology**, v. 56, p. 387-437, 2004.

VANE, J.R. Back to the Aspirine Day? **Science**, v. 296, p. 474-475, 2002.

## Capítulo 4

### Parâmetros inflamatórios da síndrome metabólica

Edna Kiyomi Kassuya Iriguchi  
Larissa Chioquetta Lorenset  
Débora Alves de Medeiros  
John Richard Mendonça Ronchesel

#### 1. Síndrome Metabólica

A Síndrome Metabólica (SM) é um distúrbio complexo que envolve fatores de risco para doenças cardiovasculares, deposição central de gordura, resistência à ação da insulina e diabetes melito tipo 2. Os principais fatores de risco são dislipidemia, obesidade centrípeta, alteração na homeostase glicêmica e hipertensão arterial sistêmica. (RODRIGUES *et al.*, 2010; FREITAS *et al.*, 2009). Ela cursa com alterações do metabolismo dos glicídios e lipídios. (GOTTLIEB *et al.*, 2008).

A definição clínica da referida síndrome diverge em alguns aspectos, e não existe ainda consenso em relação aos critérios utilizados para o diagnóstico (FREITAS *et al.*, 2009).

As três principais propostas de definição da SM são:

1. Organização Mundial da Saúde (OMS): foi proposta em 1998 e recomenda a avaliação da RI ou do distúrbio do metabolismo da glicose e inclui a medida da albuminúria, sendo mais complexa de ser avaliada (RODRIGUES *et al.*, 2010).

2. *National Cholesterol Education Program's Adults Treatment Panel III* (NCEP-ATP III): foi desenvolvida para uso clínico e não exige a comprovação de RI. Por ser simples e prática, é a definição recomendada pela I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (RODRIGUES *et al.*, 2010).
3. *International Diabetes Federation* (IDF): esta coloca a adiposidade central como principal componente (RODRIGUES *et al.*, 2010).

No quadro abaixo são apresentadas as comparações dos critérios para o diagnóstico da Síndrome Metabólica.

**Quadro 1.** Comparação dos critérios de diagnóstico (OMS, NCEP- ATP III e IDF)

Fatores de risco	OMS (1998) (WHO,1999)	NCEP- ATP III (2001) ( I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica, 2005)	IDF (2006) (Federação Internacional de Diabetes, 2006)
Obesidade abdominal (circunferência abdominal ou perímetro da cintura)	Relação cintura/ quadril Homens > 0,90 Mulheres > 0,80 IMC > 30 kg/m <sup>2</sup>	Homens > 102 cm Mulheres > 88 cm	Conforme a etnia
Triglicédeos	> 150 mg/dl	≥ 150 mg/dl	≥ 150 mg/dl
HDL colesterol	Homens < 35 mg/dl Mulheres < 39 mg/dl	Homens < 40 mg/dl Mulheres < 50 mg/dl	Homens < 40 mg/dl Mulheres < 50 mg/dl
Pressão arterial	> 140/ 90 mmHg	PAS ≥ 130 mmHg ou PAD ≥ 85 mmHg	PAS ≥ 130 mmHg ou PAD ≥ 85 mmHg (ou tratamento da hipertensão rterial diagnosticada previamente)

Glicemia de jejum	Resistência à insulina: - diabetes tipo 2 Glicemia de jejum > 110 mg/dl Teste de tolerância à glicose com valor de 2 horas (140 a 200 mg/dl)	≥ 110 mg/dl	≥ 100 mg/dl (ou previamente diagnosticada a diabetes tipo 2)
Microalbuminúria	> 20 ug/min	-----	-----
Outros fatores de risco		-----	-----
Critérios	Presença de intolerância à glicose, tolerância normal à glicose com resistência à insulina ou diabetes mellitus	Presença de 3 ou mais fatores de risco	Resistência à insulina e obesidade central

Adaptado de Repetto & Casagrande, 2009.

Segundo a publicação de Alberti *et al*, 2009, houve um consenso sobre a Síndrome Metabólica no qual a **IDF** (Federação Internacional de Diabetes), o **NHLBI** (Instituto do Coração, Pulmão e Sangue dos Estados Unidos), a **AHA** (Associação Americana do Coração), a **WHF** (Federação Mundial do Coração), a **IAS** (Sociedade Internacional de Arteriosclerose) e a **IASO** (Associação dos Estudos de Obesidade) apresentaram uma declaração para a definição unificada da Síndrome Metabólica, sendo necessária a presença de três dos cinco critérios apresentados. No quadro 2 são apresentados os critérios unificados para a definição da síndrome metabólica.

**Quadro 2.** Critérios para definição da Síndrome Metabólica

Medidas	Pontos de corte
<b>Aumento da circunferência abdominal</b>	Definições específicas da população e do país
<b>Aumento dos triglicérides</b> (tratamento medicamentoso para hipertrigliceridemia é um indicador alternativo)	$\geq 150$ mg/dL
<b>Nível reduzido de colesterol HDL</b> (tratamento medicamentoso para colesterol HDL baixo é um indicador alternativo)	Homens: $< 40$ mg/dL Mulheres: $< 50$ mg/dL
<b>Aumento da pressão arterial sistêmica</b> (tratamento medicamentoso para hipertensão arterial é um indicador alternativo)	Sistólica: $\geq 130$ mm Hg Diastólica: $\geq 85$ mm Hg
<b>Aumento da glicemia</b> (tratamento medicamentoso para hiperglicemia é um indicador alternativo)	$\geq 100$ mg/dL

No quadro 3 são apresentados os pontos de corte da circunferência abdominal, segundo o sexo e a etnia de alguns países.

**Quadro 3.** Recomendação limiar da circunferência abdominal da obesidade abdominal

População	Homens	Mulheres
Caucasiano	$\geq 94$ cm (risco aumentado) $\geq 102$ cm (risco muito aumentado)	$\geq 80$ cm (risco aumentado) $\geq 88$ cm (risco muito aumentado)
Estados Unidos	$\geq 102$ cm	$\geq 88$ cm
Canadá	$\geq 102$ cm	$\geq 88$ cm
Europa	$\geq 102$ cm	$\geq 88$ cm
Asiático	$\geq 90$ cm	$\geq 80$ cm
Japoneses	$\geq 85$ cm	$\geq 90$ cm
Chineses	$\geq 85$ cm	$\geq 80$ cm
Oriente Médio, Mediterrâneo	$\geq 94$ cm	$\geq 80$ cm
América Central e Sul	$\geq 90$ cm	$\geq 80$ cm

Risco aumentado para doenças cardiovasculares e diabetes na circunferência da cintura de 94 cm em homens e 80 cm nas mulheres e identificar esses pontos de corte como opcional para os indivíduos ou populações com resistência à insulina aumentada.

Frequentemente há outras alterações metabólicas presentes nos portadores de SM, como aumento do fator ativador plasmático do fibrinogênio e do plasminogênio (distúrbios da coagulação), hiperuricemia, aumento dos níveis circulantes de proteína C reativa, hiperhomocistemia, aumento da expressão de TNF- $\alpha$  e interleucina 6 (IL-6) – caracterizando um estado pró-inflamatório – e diminuição dos níveis de adiponectina. (LOTTENBERG *et al.*, 2007; GOTTLIEB *et al.*, 2008).

## 2. Síndrome metabólica e inflamação

A síndrome metabólica consiste em uma série de doenças crônicas que contêm em comum inflamações subclínicas, ou seja, doenças que têm como patofisiologia comum a inflamação (VOLP *et al.*, 2008). Dessa forma, tem estreita relação com a obesidade, uma vez que a maior produção e liberação de citocinas pró-inflamatórias se dá pelos adipócitos, e com a resistência insulínica, pois defeitos da ação da insulina nos tecidos-alvos levam ao aumento do processo inflamatório crônico de baixa intensidade. Qualquer processo inflamatório crônico induz à resistência insulínica e esta acentua o processo inflamatório (DANDONA *et al.*, 2007).

### 2.1. Mediadores/ fatores envolvidos na SM

As citocinas pró-inflamatórias de maior relevância são: a interleucina-6 (IL-6), o fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), a interleucina-8 (IL-8), a interleucina-1b (IL-1b) e as CD40 e CD40L (VOLP *et al.*, 2008).

### 2.1.1. Interleucina 6 (IL-6)

A IL-6 está relacionada ao metabolismo dos carboidratos e com a lipólise de lipídeos, dessa forma ela inibe a lipase lipoproteica, aumenta a liberação de ácidos graxos livres e glicerol e reduz a expressão do substrato do receptor de insulina-1 e GLUT-4 nos tecidos muscular e hepático. A IL-6 estimula a proteína C reativa, pois é a principal citocina pró-coagulante que determina a produção e a elevação das concentrações plasmáticas estimuladas pelo fígado de fibrinogênio, proteína amiloide sérica A, e em especial, da proteína C reativa (VOLP *et al.*, 2008).

### 2.1.2. Fator de Necrose Tumoral- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )

Age no adipócito, desempenhando um papel regulador no acúmulo de gordura corporal, pela inibição da lipogênese, com diminuição da expressão da lipase lipoproteica, do GLUT-4 e da acetil-CoA sintetase, bem como com aumento da lipólise (MONTAGUE, *et al.*, 1998; ARNER, 1995).

O TNF- $\alpha$  causa redução da sensibilidade periférica da insulina o que ocasiona o aumento da glicogênese hepática e reduz o *clearance* de glicose pelo músculo esquelético e tecido adiposo, caracterizando um quadro de hiperinsulinemia. Pois o TNF- $\alpha$  suprime a sinalização da insulina, reduzindo a fosforilação do receptor de insulina-1 e a atividade do receptor insulina quinase, resultando na redução da síntese e translocação do GLUT-4 para a membrana com conseqüente diminuição na captação de glicose pelas células mediada pela ação da insulina (ARNER, 1995; HSUEH & LAW, 2003).

Assim como a IL-6, o TNF- $\alpha$  é mediador da resposta de fase aguda, pois também determina a produção e a elevação das concentrações plasmáticas estimuladas pelo fígado de fibrinogênio, SAA, inibidor do ativador de plasminogênio-1 (PAI-1) e, em especial, da PCR (VOLP *et al.*, 2008).

### 2.1.3. Interleucina-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )

A IL-1 $\beta$  induz a ativação transcricional do gene NF- $\kappa$ B para a expressão de moléculas de adesão e citocinas. Também aumenta a expressão das moléculas de adesão endotelial facilitando a agregação de outras células inflamatórias no endotélio ativado (FRANCISCO *et al.*, 2006). Conjuntamente com o TNF- $\alpha$ , estimula a produção de IL-6 e aumenta a expressão de macrófagos, fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e fator de crescimento de fibroblastos (FGF), associados à progressão do processo inflamatório da aterosclerose (FRANCISCO *et al.*, 2006).

### 2.1.4. Interleucina-18 (IL-18)

A expressão de IL-18 por macrófagos é induzida pela IL-6, TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  e ainda induz a secreção dessas e das moléculas de adesão endotelial ICAM-1 e VCAM-1 (FRANCISCO *et al.*, 2006). Estudos revelam que ela está associada à formação de placas de aterosclerose, pois provoca a quimiotaxia de células T para os locais dos vasos lesados.

### 2.1.5. CD40 e CD40L

A CD40 é uma proteína de membrana da família de receptor TNF, e a CD40L é um membro da família TNF. Entre suas funções, o sistema CD40/CD40L exerce diversos efeitos pró-inflamatórios e pró-trombóticos, como: a estimulação da produção de radicais livres nas células endoteliais, a indução da expressão de moléculas de adesão nas células musculares lisas e endoteliais, a estimulação da expressão de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas, o aumento da expressão de metaloproteinases; a indução da expressão do fator tissular no endotélio e nas células musculares lisas, e a participação na ativação plaquetária (FRANCISCO *et al.*, 2006; WU & WU, 2006).

### 2.1.6. – Interleucina 10 (IL-10)

A IL-10 é uma citocina imunomoduladora com propriedades anti-inflamatórias potentes, agindo na diminuição da expressão e/ou produção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ . Sua principal função, portanto, é a regulação do sistema imune (MANDAL *et al.*, 2010; VOLP *et al.*, 2008). É produzida pelas células T helpers, linfócitos T, linfócitos B, monócitos e macrófagos (VOLP *et al.*, 2008).

A IL-10 exerce seu efeito anti-inflamatório no sistema vascular pela inibição das interações celulares endoteliais (CAMs) e leucocitárias, inibição de citocinas pró-inflamatórias e inibição da produção de quimiocinas por macrófagos ou linfócitos. O meio através do qual ela inibe a produção de citocinas pró-inflamatórias parece ser por *feedback* negativo (VOLP *et al.*, 2008)

Recentemente, foi sugerido que a IL-10 pode estar envolvida na rede inflamatória da síndrome metabólica em relação à adiponectina. Foi demonstrado que a adiponectina induz a expressão de IL-10 em macrófagos humanos, e que os efeitos antiaterogênicos de adiponectina são parcialmente mediados pela indução de IL-10. Análises imunohistoquímicas de tecido adiposo demonstraram presença de macrófagos. Tem sido relatado que esse tipo celular é uma fonte de muitas proteínas derivadas de tecido adiposo, o qual em si é fonte e local de inflamação, já que se evidencia um aumento do número de macrófagos infiltrando o tecido de gordura visceral em indivíduos obesos. Essa gordura aumentada pode ser uma fonte alternativa de circulação de IL-10 nesses indivíduos. Assim, os maiores níveis de IL-10 observados em pacientes obesos representam uma tentativa de inibir a continuada produção de citocinas pró-inflamatórias (CALCATERRA *et al.*, 2009).

### 2.1.7. Adiponectina

Acrp 30 ((adipocyte complement related protein) 30 ou adipQ é uma proteína exclusivamente expressa nos adipócitos diferenciados, agindo como fator protetor para doenças cardiovasculares, aumentando a sensibilidade à insulina (HERMSDORF & MONTEIRO, 2004). Suas propriedades anti-inflamatórias demonstram que este hormônio é um marcador da Síndrome Metabólica, pois a diminuição nos seus níveis está correlacionada com a elevação das citocinas anti-inflamatórias IL-6, TNF –  $\alpha$  e PCR (SUZUKI *et al.*, 2005).

### 2.1.8 Quimiocinas

A MCP-1(monocyte chemoattractant protein-1) é uma proteína sintetizada por várias células, entre elas as musculares lisas, leucócitos, células endoteliais e fibroblastos. Sua produção é induzida pela presença de LDL oxidada e citocinas pró-inflamatórias, tornando-se, portanto, um produto da reação inflamatória.(FRANCISCO *et al.*, 2006; WU & WU, 2006).

A MCP-1 provoca o recrutamento de leucócitos mononucleares para a camada íntima da artéria, levando a mudanças inflamatórias na parede do vaso e conseqüente prejuízo da capacidade de vasodilatação endotélio-dependente. Logo, devido ao seu potencial aterogênico, a MCP-1 tem sido tratada como possível alvo terapêutico e também como marcador precoce da aterogênese. Níveis aumentados de MCP-1 têm sido encontrados em pacientes hiperlipidêmicos, em pacientes com doença arterial coronariana e em pacientes admitidos com infarto agudo do miocárdio. Tais achados sustentam a correlação entre LDL-colesterol e MCP-1 (FRANCISCO *et al.*, 2006; WU & WU, 2006; VOLP *et al.*, 2008).

### 2.1.9 Proteína C Reativa (PCR)

A PCR é uma proteína de fase aguda, sintetizada pelo fígado e regulada por citocinas, predominantemente a IL-6, o TNF- $\alpha$  e a IL-1. Ela está presente em infecções ativas ou no processo inflamatório agudo, como nas ateroscleroses, pois está envolvida na patogênese dessa doença, e nas doenças vasculares periféricas. Dessa forma, ela prediz eventos cardiovasculares.

A elevação nos níveis de PAI-1 no diabetes e na SM está relacionada ao aumento da PCR, que estimula a expressão e a atividade deste, e este efeito é adicional em situação de hiperglicemia (VOLP *et al.*, 2008).

Entre todos os marcadores inflamatórios estudados, a PCR é a única que apresenta força em prever risco para doenças. Porém, algumas limitações devem ser levadas em consideração, pois seus níveis séricos podem elevar-se transitoriamente por duas a três semanas depois de uma grande infecção, trauma ou evento isquêmico agudo (FRANCISCO *et al.*, 2006).

### 2.1.10. Proteína Amiloide Sérica A (SAA)

A SAA é sintetizada pelos hepatócitos após estímulo de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6 e o TNF- $\alpha$ , assim, é uma proteína de fase aguda, considerada um marcador que reflete o grau inflamatório, com seus níveis que são proporcionais ao grau de inflamação.

Ambos os níveis séricos de SAA e de PCR podem aumentar cerca de mil vezes em resposta à inflamação, já a magnitude do aumento do fibrinogênio pode ser de apenas 50%. Por outro lado, existe uma vantagem adicional associada à medida do fibrinogênio: não somente o aumento do nível do fibrinogênio está relacionado ao sistema de coagulação, mas este parâmetro é também considerado um fator de risco independente para a doença cardiovascular (WU & WU, 2006).

### 2.1.11 COX-2 e lipoproteína associada à fosfolipase-A2

Atualmente, duas enzimas são relacionadas ao processo da inflamação e à SM: a COX-2 e a lipoproteína associada à fosfolipase-A2 (VOLP *et al.*, 2008). A COX-2 é responsável pela produção de prostaglandinas oriundas do ácido araquidônico em células inflamatórias. Citocinas, como a IL-1 e o TNF-  $\alpha$ , induzem sua expressão por macrófagos e células endoteliais (WU & WU, 2006).

Por sua vez, a lipoproteína associada à fosfolipase A2 (Lp-PLA<sub>2</sub>) faz parte de uma família de enzimas que hidrolizam fosfolipídios oxidados da superfície das LDL. Há a formação de produtos bioativos, que vão potencializar o processo inflamatório (VOLP *et al.*; WU & WU, 2006). O principal produto resultante dessa reação é a lisofosfatidilcolina, um amplificador da aterogênese, que vai induzir a expressão de moléculas de adesão (CAMs) nas células endoteliais, participar na ativação de linfócitos T e promover a proliferação de células musculares lisas vasculares (FRANCISCO *et al.*, 2006). Estudos demonstraram que essa enzima foi significativamente correlacionada aos componentes da SM: circunferência da cintura, triacilglicerol, HDL-colesterol, além da LDL-colesterol e PCR. Também houve um aumento linear dos valores da LP-PLA<sub>2</sub> com o incremento do número dos componentes da SM (VOLP *et al.*, 2008). Assim, a identificação sérica de LP-PLA<sub>2</sub> é um preditor de disfunção endotelial e proporciona um importante indício para associar marcadores inflamatórios e doença aterosclerótica (VOLP *et al.*; WU & WU, 2006).

### 2.1.12 Microalbumina urinária

Microalbumina urinária ou microalbuminúria significa a presença de albumina na urina. Normalmente os rins não permitem a passagem de proteínas do sangue para a urina, e a presença de albumina na urina é um indicador de dano renal (WU & WU, 2006; VOLP *et al.*, 2008; PALANIAPPAN *et al.*, 2003).

A microalbumina urinária não é um marcador da inflamação, mas reflete a presença de um processo inflamatório. A microalbumina urinária tem sido encontrada em associação com inflamação sistêmica por lesão vascular. A microalbumina urinária aparece precedendo a resistência periférica à insulina e à síndrome metabólica (WU & WU, 2006; VOLP *et al.*, 2008; PALANIAPPAN *et al.*, 2003).

A relação entre microalbumina urinária e síndrome metabólica é sustentada pelos efeitos iniciais da hipertensão arterial no rim, através dano endotelial vascular pelo aumento da pressão intraglomerular, gerando aumento da permeabilidade vascular e escape de albumina para a urina (WU & WU, 2006; VOLP *et al.*, 2008; PALANIAPPAN *et al.*, 2003).

## Conclusão

A obesidade está relacionada a um estado inflamatório no tecido adiposo, na qual os macrófagos têm um papel fundamental. Os adipócitos secretam diversas citocinas pró-inflamatórias, havendo uma associação entre obesidade e inflamação. Esses adipócitos aumentam a liberação de algumas citocinas diminuindo a liberação de adiponectina, o que faz com que haja a diminuição da sensibilidade à insulina, aumentando dessa forma a disfunção endotelial e conseqüentemente uma inflamação vascular.

O processo inflamatório é uma reação complexa na qual alguns marcadores desempenham papéis diversos. Dessa forma, são necessárias novas pesquisas no intuito de identificar novos marcadores que possam avaliar os riscos relacionados à síndrome metabólica.

## Referências Bibliográficas

- ALBERTI, K. G. M. M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome. **Circulation**: Journal of the American heart Association. 2009.
- ARNER, P. Differences in lipolysis between human subcutaneous and omental adipose tissues. **Ann Med.**, v. 27, n. 7, p. 435- 8, 1995.
- CALCATERRA, V. et al. Adiponectin, IL-10 and metabolic syndrome in obese children and adolescent. **Acta Biomed**, v. 80, p. 117-123, 2009.
- DANDONA, P. et al. Proinflammatory effects of glucose and anti-inflammatory effects of insulin: relevance to cardiovascular disease. **Am J Cardiol**, supl. 99, 2007.
- FRANCISCO, G.; HERNÁNDEZ, C.; SIMÓ, R. Serum markers of vascular inflammation in dyslipidemia. **Clin Chim Acta**, v. 369, p. 1-16, 2006.
- FREITAS, E.D; HADDAD, J. P. A.; VELÁSQUEZ-MELÉNDEZ, G. Uma exploração multidimensional dos componentes da síndrome metabólica. **Cad. Saúde Pública**. Rio de Janeiro, v. 25, n. 5, p. 1073-1082, 2009.
- GOTTLIEB, M. G. V.; CRUZ, I. B. M da; BODANESE, L. C. Origem da síndrome metabólica: aspectos genético-evolutivos e nutricionais. **Scientia Medica**. Porto Alegre, v. 18, n.1, p. 31-38, 2008.
- HERMSDORFF, H. H. M.; MONTEIRO, J. B. R. Gordura visceral, subcutânea ou intramuscular: onde está o problema? **Arq. Bras Endocrinol Metab**, v. 48, n. 6, 2004.
- IDF. Internation Diabetes Federation. **The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome**, 2006.
- HSUEH, W. A.; LAW, R. The central role of fat and effect of peroxisome proliferator-activated and cardiovascular disease. **Am J Cardiol**, v. 92, p. 3-9, 2003.
- LOTTENBERG, S. A.; GLEZER, A.; TURATTI, L. A. Metabolic syndrome: identifying the risk factors. **Jornal de Pediatria**, v. 83, n. 5 (supl), 2007.

MANDAL, P.; PRITCHARD, M. T.; NAGY, L. E. Anti-inflammatory pathways and alcoholic liver disease: role of an adiponectin/interleukin-10/heme oxygenase-1 pathway. **World J gastroenterol.**, v. 16, n. 11, p. 1330-6, 2010.

MONTAGUE, C. T. et al. Depot -related gene expression in human subcutaneous and omental adipocytes. **Diabetes**, v. 47, p. 1384- 90, 1998.

PALANIAPPAN, L.; CARNETHON, M.; FORTMANN, S.P. Association between microalbuminuria and the metabolic syndrome: Nha-nes III. **Am J Hyp**, v. 16, p- 952-8, 2003.

REPETTO, G.; CASAGRANDE, D. S. Critérios diagnósticos na síndrome metabólica. **Nutrição e síndrome metabólica**. São Paulo: Editora Atheneu, 2009.

RODRIGUES, T. C.; CANANI, Luis Henrique; GROSS, Jorge L. Síndrome metabólica, resistência à ação da insulina e doença cardiovascular no diabetes melito tipo 1. **Arq Bras Cardiol**, v. 94, n. 1, p. 134-139, 2010.

SUZUKI, G. S. et al. Adiponectina é um promissor marcador precoce da síndrome metabólica. **Diabetes clínica**, v. 6, p. 419-27, 2005.

VOLP, A. C. P. et al. Inflammation biomarkers capacity in predicting the metabolic syndrome. **Arq Bras Endocrinol Metab**. São Paulo, v. 52, n. 3, 2008.

Word Health Organization. **Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications**. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: Word Health Organization, p. 1-59, 1999.

WU, James T.; WU, Lily L. Linking inflammation and atherogenesis: soluble markers identified for the detection of risk factors and for early risk assessment. **Clin Chim Acta**, v. 366, p. 74-80, 2006.

## Capítulo 5

# Importância do parâmetro inflamatório nas doenças neurodegenerativas

Magaiver Andrade Silva  
Mário Luiz Marques Piubelli  
Marcelo Falchi Parra Carvalho Silva  
Vinicius Soares Cerávolo

### 1. Introdução

O processo inflamatório está presente em muitas doenças e pode ser a causa de dano tecidual, como ocorre na doença de Parkinson (DP), doença de Alzheimer (DA), esclerose lateral amiotrófica (ELA), esclerose múltipla (EM) (GLASS *et al.*, 2010; WYSS-CORAY e MUCKE, 2002), artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, lesão do cérebro e medula espinal, e acidente vascular encefálico (WYSS-CORAY e MUCKE, 2002).

Em relação às doenças neurodegenerativas, são patologias progressivas relacionadas com a perda crônica de neurônios com padrão de perda seletivo e que surgem sem efeito desencadeador em indivíduos normais. Possuem de média a alta prevalência mundial tanto em idosos quanto em adultos jovens, e as de maior importância são a Doença de Parkinson e a Demência tipo Alzheimer (SERENIKI, 2006).

Segundo Akiyama (1994) *apud* Glass *et al.* (2010) evidências diretas de uma resposta inflamatória inata da DA foram descritas há quase 20 anos. Em estudos posteriores ao de Akiyama tem sido revelada a presença de componentes inflamatórios da DP, DA, ELA e EM em um número

crescente de outras patologias do sistema nervoso. Embora a inflamação não possa normalmente representar um fator de início da doença neurodegenerativa, há evidências emergentes em modelos animais que sustentam a contribuição das respostas inflamatórias envolvendo microglia e astrócitos para a progressão da doença (GLASS *et al.*, 2010).

## 2. A inflamação nos processos neurodegenerativos

A inflamação é uma resposta de defesa dos tecidos vascularizados a estímulos patogênicos que resultem em dano celular, tais estímulos podem ser exógenos ou endógenos; a própria inflamação também apresenta uma divisão dicotômica: aguda ou crônica. A inflamação aguda pode ser desencadeada por infecções de natureza diversa, por produtos tóxicos de micro-organismos, traumas por contusão ou penetração, lesões químicas, físicas, reação a corpo estranho, reação de hipersensibilidade e ainda por necrose tissular. Ela cursa com alterações vasculares, como o aumento da permeabilidade vascular e do calibre e fluxo para favorecer o extravasamento dos leucócitos e anticorpos para o tecido lesado e possível resolução da causa de tal estímulo (COTRAN *et al.*, 2005). Em decorrência de tais alterações, há formação de edema (exsudação de fluído) e dor no local, constituindo assim os pilares da inflamação: tumor, calor, rubor e dor (LIMA *et al.*, 2007).

Caso o estímulo prossiga por semanas ou meses sem sua correta resolução é caracterizado o processo de inflamação crônica, uma inflamação caracterizada por sua reação prolongada, com simultânea destruição tissular e tentativa de reparação aos danos. No entanto, a inflamação crônica pode ter seu início independente do processo agudo e se apresentar como uma reação branda, assintomática e progressiva, especialmente, como é a causa de muitas doenças, dentre as quais as resultantes dos processos neurodegenerativos (COTRAN *et al.*, 2005).

Os processos neurodegenerativos são, resumidamente, a perda de função neuronal e dos próprios neurônios e axônios do sistema nervoso

central de forma crônica cursando com a ativação da micróglia, que são macrófagos residentes desse sistema com a função de reparo ou até mesmo destruição do sistema (AMOR *et al.*, 2010).

Sobre essa ambivalência da inflamação no SNC, é importante assinalar ainda algumas peculiaridades de tal sistema quanto à imunologia: o SNC é confinado a uma caixa óssea apresentando uma série de barreiras que impedem sua comunicação livre com o restante do organismo, entre elas temos as meninges, sendo a mais externa e proeminente a chamada dura-máter, que se dobra sobre si mesma formando canais por onde o sistema venoso é drenado (os seios venosos da dura-máter). Não bastante, o encéfalo (parte mais superior e suprasegmentar do SNC) apresenta junções fechadas, a barreira hematoencefálica, que limita dezenas de vezes a quantidade e qualidade de moléculas que irão transpor a circulação e atingir o parênquima neural (MACHADO, 1971). Trabalhos sugerem que a inflamação do SNC está diretamente ligada à patogenia de diversas doenças neurodegenerativas, e também a própria resposta imune inata e adquirida é responsável por solucionar uma série de infecções que por ventura afetem o encéfalo e a medula (LIMA *et al.*, 2007, AMOR *et al.*, 2010).

Mais uma vez fica clara a dualidade entre o papel da inflamação: causa de doenças e resolução de outras. O que irá distinguir entre positivo e negativo é o grau da inflamação em relação ao apelo que o organismo necessita, o tempo em que ela se instala e progride e a capacidade regenerativa que ela pode estimular. Sabe-se que a inflamação crônica e a exacerbada são os polos negativos dessa dualidade, assim como a resposta imune adquirida (composta por linfócitos e anticorpos) pode ser causa de doenças autoimunes (WYSS-CORAY e MUCKE, 2002; AMOR *et al.*, 2010).

A neurodegeneração mediada pela inflamação envolve então a ativação da resposta imune inata, com a micróglia residente liberando fatores neurotóxicos, citocinas, radicais livres e outras substâncias com a função de alertar e atrair células responsáveis pela resolução do estímulo

patogênico que as deflagrou, no entanto isso acaba por lesar os neurônios adjacentes e células da glia (classicamente encaradas como responsáveis pela nutrição e sustentação da célula efetora do sistema nervoso – o neurônio). (LIMA *et al.*, 2007; MACHADO, 1971).

Em seguida, atraídos por esses fatores, os neutrófilos são os primeiros a apresentarem e executarem sua função de fagocitose, porém, devido à sua baixa especificidade, acabam por lesar também as células próximas, aumentando assim o estímulo para a inflamação. Essa lesão é resultado de seu mecanismo de locomoção: eles secretam enzimas capazes de degradar proteínas, as elastases, para então penetrarem com facilidade no parênquima dos órgãos onde são solicitados. Além disso, podem liberar espécies reativas de oxigênio (ROS) e metaloproteinases capazes de induzir necrose hemorrágica. Todos esses mecanismos são em geral benéficos para o organismo e capazes de sanar diversas causas patológicas (LIMA *et al.*, 2007; ABBAS, 2008).

Após a solicitação dos neutrófilos, monócitos sanguíneos podem migrar para o local inflamado e se tornarem macrófagos ativados, ou mesmo os macrófagos residentes no tecido lesado podem se locomover através de movimentos ameboides e se apresentarem como fagócitos potentes no local da lesão, além de serem poderosas células secretoras e sinalizadoras (LIMA *et al.*, 2007, ABBAS, 2008). Como fagócitos, eles podem degradar agentes infecciosos e detritos celulares, e caso a partícula a ser fagocitada exceda sua potência ou tamanho, eles podem se agrupar às dezenas e circundarem o corpo estranho, formando assim grandes granulações no tecido, que podem também atingir as células próximas, englobando-as por acaso (COTRAN *et al.*, 2005). Como secretores estimulam a reparação celular ao recrutarem fibroblastos, o que no SNC não é um processo útil, uma vez que apenas substitui o tipo celular nervoso por outro não funcional neste sistema. No organismo em geral nomeamos esse processo de fibrose, no SNC, de gliose.

Quanto à função sinalizadora, os macrófagos são fonte de interação entre as resposta inata e adquirida, por serem células apresentadoras

de antígenos para linfócitos, além de estimularem outros linfócitos por meio das citocinas que produzem (LIMA *et al.*, 2007). Já os linfócitos ativados podem ainda secretar mais citocinas quimiotáticas para macrófagos que então respondem secretando mais citocinas, de modo a amplificar a resposta imune num ciclo vicioso (LIMA *et al.*, 2007; AB-BAS, 2008).

Os processos pelos quais os neurônios são lesados nos processos neurodegenerativos ainda não são bem compreendidos. De forma geral, neurônios lesados apresentam sua função comprometida, manifestando assim uma série de proteínas alteradas, entre elas, proteínas de membrana do sistema do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), que então são identificadas pelos linfócitos (por meio do MHC I, que não envolve o processamento antigênico) e é deflagrada a resposta imune. Ou então, o acúmulo de proteínas *nonsense* devido às desregulações próprias das doenças neurodegenerativas – no caso do Parkinson, o acúmulo de proteínas beta-amiloides (LIMA *et al.*, 2007) – causa a morte desse neurônio que é fagocitado pela micróglia e apresentado como MHC II a outros linfócitos, que são responsáveis pela ampliação da resposta pelo ciclo vicioso de citocinas supra citado (principalmente o Interferon gama) e pela criação de anticorpos anti antígenos próprios desses neurônios, ou autoanticorpos, dando início a um processo que culmina pela destruição do parênquima cerebral (CORAY e MUCKE, 2002). Desse modo, são válidos estudos que apontem para a eficácia do tratamento com anti-inflamatórios nos processos neurodegenerativos.

### 3. A demência tipo Alzheimer

A Demência tipo Alzheimer (DA) foi descrita em 1906 pelo médico psiquiatra Alois Alzheimer, caracterizando-se por precisas alterações neuronais com atrofia cerebral (alargamento de sulcos, adelgaçamento de giros e aumento de ventrículos), aglomerados neurofibrilares, angiopatia amiloide cerebral, infiltrados inflamatórios e deposição de placas neuríti-

cas (ROBBINS, 2005). Elas afetam em especial as regiões hipocampais, o que leva ao transtorno amnésico (principalmente envolvendo memória recente) característico e progressivo. Há também uma consideração quanto aos déficits de acetilcolina principalmente no núcleo de Meynert, hipocampo, córtex parietal e córtex frontal.

Quanto à etiologia, ainda é desconhecida, acreditando-se na interação de fatores genéticos característicos que interagissem com fatores ambientais deflagradores, que desencadeariam o aparecimento da doença, sendo que todas as causas estudadas convergem para a mesma fisiopatologia de morte neuronal e falha de neurotransmissão (FUENTES, *et al.*, 2005). O quadro clínico caracteriza-se por síndrome demencial clássica, comprometimento progressivo das funções intelectuais superiores, perda de memória recente, desorientação de tempo e espaço, perda de habilidades matemáticas, déficit de linguagem, incapacidade de andar, afasia, incontinência urinária e fecal e perda das habilidades motoras aprendidas (ROBBINS, 2005). A manifestação clínica começa com quadros mais leves e à medida que a lesão progride gera os sintomas mais sérios. O tratamento é feito baseado na reposição de acetilcolina e glutamato no organismo.

Evidências de uma resposta inflamatória na DA incluem mudanças na morfologia da microglia, de ramificada para amebóide e também no aumento do número, tamanho e motilidade dos astrócitos ao redor das placas senis. Também é encontrada microglia ao redor de placas com coloração positiva para marcadores e mediadores pró- inflamatórios, incluindo MHC classe II, Cox-2, MCP-1, TNF-alfa, IL-1-beta e IL-6 (AKIYAMA, 1994 *apud* GLASS *et al.*, 2010).

#### 4. A Doença de Parkinson

A Doença de Parkinson (DP) foi descrita pela primeira vez pelo médico inglês James Parkinson, sendo intitulada como “paralisia agitante” que afetava idosos (TEIVE, 1997). Essa patologia caracteriza-se pela

perda progressiva dos neurônios produtores de dopamina da substância negra do mesencéfalo, começando pelos da região A9 e progredindo para as regiões circunvizinhas A8 e A10. Em uma análise macroscópica de uma necropsia dessa região encontraríamos uma despigmentação evidente nas regiões de morte neuronal, enquanto na microscopia encontraríamos lesões eosinofílicas, os corpúsculos de Lewi com formas anormais da proteína  $\alpha$ -sinucleína, além de infiltrado inflamatório (SERENIKI, 2006). Sua etiologia é múltipla e ainda obscura, sendo que as hipóteses mais aceitas são: genéticas (multifatorial), ambientais (como chumbo, cobre e ferro), estresse oxidativo, excitotoxicidade (excesso de glutamato), drogas (MPTP - 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina), após acidente vascular mesencefálico, traumas repetitivos e infecções virais (ROBBINS, 2005). Os sintomas são progressivos e de difícil caracterização diagnóstica, incluindo bradicinesia (lentidão de movimentos voluntários), tremor em repouso ou “tremor de enrolar pílulas” (geralmente de início nas mãos), rigidez muscular, perda da expressão facial, marcha festinante (passos curtos e acelerados), depressão e instabilidade postural (ROBBINS, 2005). Seu diagnóstico é hipotético e baseado em evidências, sendo completamente elucidado apenas nos exames *post-mortem*, como as necropsias. O tratamento ainda é inespecífico, mas se baseia na reposição da dopamina perdida em virtude da perda neuronal, sendo administrado Levodopa (SERENIKI, 2006).

Os processos iniciais que causam a DP não foram elucidados, porém acredita-se que um grande número de fatores podem estar envolvidos na patogenicidade, incluindo a liberação excessiva de radicais livres de oxigênio durante a quebra enzimática de dopamina, prejuízo na função mitocondrial, perda do suporte trófico e produção de mediadores inflamatórios (WYSS-CORAY e MUCKE, 2002). Também já demonstraram presença dos linfócitos CD<sup>+</sup>T-citotóxicos-supressores, antígeno HLA-DR ativado e altas concentrações de TNF-alfa nas células da microglia na substância nigra de pacientes com DP evidenciando que mecanismos imunológicos estão envolvidos na patogênese da degeneração (MCGEER

*et al.*, 2001; BOKA *et al.*, 1994). Outro fato que evidencia a presença do processo inflamatório da DP é o aumento do óxido nítrico sintetase e das ciclooxigenases (KNOTT *et al.*, 2000). Devido ao processo inflamatório o tratamento com anti-inflamatórios pode ser administrado como adjuvante em pacientes portadores dessa patologia (WULLNER e KLOCKGETHER, 2003).

## 5. Anti-inflamatórios em doenças neurodegenerativas

A inflamação é um fator crucial para o processo de neurodegeneração crônica de doenças como as de Alzheimer e de Parkinson. Assim, foi proposto que a inibição da inflamação poderia ser uma estratégia neuroprotetora muito promissora, então, muitos medicamentos utilizados para o tratamento de processos inflamatórios começaram a ser empregados também no tratamento desse grupo de doenças neurodegenerativas. Neste sentido, dentre os medicamentos capazes de inibir a inflamação, temos os anti-inflamatórios esteroidais (AIES) e os não esteroidais (AINEs).

Dessa forma, podemos observar que o uso de dexametasona, um anti-inflamatório esteroidal, no tratamento da doença de Parkinson poderá inibir parcialmente a reação da micróglia e reduzir a produção de citocinas pró-inflamatórias, prevenindo parcialmente a perda neuronal (SERENIKI, 2006). Todavia, ainda não há consenso na literatura quanto ao efeito deste anti-inflamatório. Além disso, o uso de anti-inflamatórios esteroidais de forma crônica é totalmente inviável em decorrência de muitos efeitos colaterais que estes podem causar, como: hipertensão arterial, úlcera péptica, petéquias, glaucoma, hirsutismo, aumento de peso e apetite, dentre muitos outros (ANTI, 2008). No caso da doença de Alzheimer, foi feito um estudo clínico utilizando-se a prednisona (anti-inflamatório esteroidal), porém, não foram encontrados efeitos neuroprotetores evidentes, talvez em decorrência da baixa dose administrada nos pacientes (SERENIKI, 2006).

Já que os anti-inflamatórios esteroidais mostraram-se pouco efetivos no tratamento dessas doenças novos estudos começaram a ser desenvolvidos, porém, agora se utilizando de drogas anti-inflamatórias não-esteroidais (AINEs) como agentes. Neste sentido, alguns estudos chegam a demonstrar que o uso prolongado de AINEs foi capaz de reduzir em aproximadamente 45% o risco de desenvolvimento da doença de Parkinson. Além dos AINEs terem a capacidade de suprimir radicais hidroxilas e NO, causadores de estresse oxidativo em neurônios dopaminérgicos, estudos revelam que os AINEs podem ter sua eficácia relacionada justamente através da inibição da COX-2. Isso porque a inibição da COX-2 resulta na proteção contra a perda celular dopaminérgica (SERENIKI, 2006).

Dentre os anti-inflamatórios não esteroidais, o salicilato sódico (inibidor não seletivo da COX) mostrou atenuar significativamente a depleção estriatal dopaminérgica, independentemente da inibição de prostaglandinas. O salicilato sódico e o paracetamol mostraram uma grande redução na produção do ânion superóxido, bem como a redução da peroxidação lipídica induzida por esta substância. Já a indometacina, outro inibidor não seletivo da COX, apresentou um efeito na redução da ativação da micróglia e na redução das áreas de infiltração dos linfócitos. Além disso, estudos revelaram que a administração de indometacina pode ter levado à neurogênese em um modelo de isquemia focal em ratos (SERENIKI, 2006).

Partindo para os anti-inflamatórios seletivos da COX-2, devemos lembrar que estes bloqueiam a produção de PGE2 e reduzem o fator TNF- $\alpha$ , diminuindo possíveis danos neurais causados pelo lipopolissacarídeo (LPS). Nesse sentido já conseguiram demonstrar cientificamente que o meloxicam protege roedores contra a neurotoxicidade da toxina MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina), umas das causadoras de Parkinsonismo secundário. Entretanto, nem o diclofenaco sódico nem tampouco o celecoxib foram capazes de tal efeito (SERENIKI, 2006).

A nimesulida, que é ser considerada um AINEs seletivo da COX-2, demonstrou inibir a produção de radicais livres, a produção de células

inflamatórias, além de inibir a liberação de histamina dos mastócitos e basófilos.

Os analgésicos anti-inflamatórios não esteróides reduzem de forma semelhante o risco de desenvolvimento da doença de Alzheimer. Isso porque inúmeras substâncias pró-inflamatórias estão envolvidas na fisiopatologia da doença e diretamente presentes em placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares (APRAHAMIAN, 2009). Estudos anteriores mostravam o Ibuprofeno como principal AINE no tratamento do Alzheimer. Mas hoje já não se acredita que o Ibuprofeno seja o fármaco dessa classe mais eficaz na prevenção deste tipo de demência. Sabe-se que os AINEs, como a aspirina, o ibuprofeno ou o celecoxib, reduzem de forma semelhante o risco de desenvolvimento da doença de Alzheimer.

Devemos lembrar que, no caso da doença de Alzheimer, a eficácia do tratamento com anti-inflamatórios é menor se comparada à do Parkinson. Alguns estudos chegaram a mostrar que os indivíduos tratados com AINEs corriam um risco 23% inferior de desenvolver doença de Alzheimer.

Observamos que a administração de ibuprofeno ou indometacina foi capaz de reduzir o estresse oxidativo, a ativação da micróglia e a redução de placas beta-amiloides no neocórtex e hipocampo na doença de Alzheimer (SERENIKI, 2006).

## Referências Bibliográficas

- ABBAS, L. **Imunologia celular e molecular**. Ed. Elsevier. 6. ed, 2008.
- AMOR, S. *et al.* Inflammation in neurodegenerative diseases. **Immunology**, v. 129, n. 2, p. 154–169, 2010.
- ANTI, S. M. A, *et al.* Anti-inflamatórios hormonais: glicocorticoides. **Einstein**, v. 6 (supl 1), p. S159-S65, 2008.
- APRAHAMIAN, I. *et al.* Doença de Alzheimer: revisão da epidemiologia e diagnóstico. **Rev Bras Clin Med**, v. 7, p. 27-35, 2009.
- BOKA, G. *et al.* Immunocytochemical analysis of tumor necrosis factor and its receptors in Parkinson's disease. **Neurosci Lett**, v. 172, p. 151-154, 1994.
- COTRAN, R.S. *et al.* **Patologia: bases patológicas das doenças**. Rio de Janeiro: Elsevier, 7a ed., 2005.
- FUENTES, P.G.; SLACHEVSKY, A. Enfermedad de Alzheimer: actualización en terapia farmacológica. **Rev Méd Chile**, v. 133, p. 224-230, 2005.
- GLASS, C. K. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. **Cell**, v. 140, p. 918-934, 2010.
- KNOTT, C. *et al.* Inflammatory regulators in Parkinson's disease: iNOS, lipocortin-1, and cyclooxygenases-1 and -2. **Mol Cell Neurosci**, v. 16, p. 724-739, 2000.
- LIMA, R. R., COSTA, A. M. R., DE SOUZA, R. D., GOMES-LEAL, W. Inflamação em doenças neurodegenerativas. **Revista Paraense de Medicina**, v. 21, n.2, 2007.
- MACHADO, A. **Neuroanatomia humana**. Ed. Atheneu, 1971.
- MCGEER, P. L. Inflammation in Parkinson's disease. **Adv Neurol**, v. 86, p. 83-89, 2001.

SERENIKI, A. **Efeito dos anti-inflamatórios em modelos animais de parkinsonismo.** Dissertação (Mestrado, Setor de Ciências Biológicas – Programa de Pós-Graduação em Farmacologia) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2006.

WULLNER, U.; KLOCKGETHER, T. Inflammation in Parkinson's disease. **Journal of Neurology.** Suppl 1, p. I35-8, 2003.

WYSS-CORAY, T.; MUCKE, L. Inflammation in neurodegenerative disease: a DoubleEdged Sword. **Neuron**, 35, p. 419-432, 2002.

## Capítulo 6

### Utilização de anti-inflamatórios no tratamento do câncer

Yanna Dantas Rattmann

#### 1. Aspectos gerais do câncer

O câncer é uma das principais causas de mortalidade nos países desenvolvidos e em desenvolvimento, configurando-se como um importante problema de saúde pública mundial. É uma patologia essencialmente genética cujo mecanismo carcinogênico é desencadeado por mutações em oncogenes, supressores tumorais e/ou de estabilidade cromossômica. Essas alterações genéticas conferem às células do próprio organismo hospedeiro a capacidade de proliferar descontroladamente, de perder sua função original, de adquirir poder invasivo e metastático (VOGELSTEIN e KINZLER, 2004).

#### 2. Tratamento do câncer

O tratamento das neoplasias varia de acordo com o seu tipo e estágio de desenvolvimento. As principais medidas clínicas contra o câncer são a excisão cirúrgica, a irradiação e a quimioterapia. Os medicamentos quimioterápicos são diversos e estão agrupados em diferentes classes: **(a)** agentes citotóxicos (alquilantes, antibióticos citotóxicos, derivados vegetais), **(b)** hormônios (glicocorticoides, estrogênios e progestogênios) e **(c)** outros agentes não enquadrados nos grupos anteriores (por exemplo, os

anticorpos monoclonais que reagem especificamente contra antígenos expressos pelas células cancerosas). A maior parte destes fármacos quimioterápicos interfere na síntese do DNA que precede a multiplicação celular, tendo como consequência a indução da apoptose destas células malignas e a redução do crescimento tumoral. Entretanto, a maior parte dos alvos moleculares sobre os quais os quimioterápicos atuam estão também presentes em células não tumorais, de forma que esses agentes apresentam baixa seletividade e causam muitos efeitos adversos aos pacientes (CHABNER e LONGO, 1996; RANG e DALE, 2007).

### 3. Relação entre câncer, inflamação e infecção

Em 1986, um pesquisador e médico americano chamado Harold F. Dvorak divulgou no meio científico que os tumores cancerígenos são “feridas que não saram”. Este fato pôs em discussão a já conhecida relação entre o câncer e o processo inflamatório crônico.

Segundo os registros, a relação funcional entre inflamação e câncer data de 1863, quando Virchow hipotetizou que a origem do câncer poderia estar num foco de inflamação crônica. Embora seja claro que a proliferação sozinha das células não causa câncer, a proliferação sustentada num ambiente rico em células inflamatórias, fatores de crescimento e agentes promotores de dano no DNA, certamente potencializa e/ou promove o risco de neoplasias (BALKWIL e MANTOVANI, 2001).

Além dos processos inflamatórios propriamente ditos, é necessário ainda considerar a relação entre o câncer e a inflamação ocasionada por uma infecção prévia. Estima-se que mais de 15% dos cânceres no mundo inteiro pode ser atribuído a infecções, um total de 1,2 milhões de casos por ano (KUPER *et al.*, 2000). Infecções persistentes no hospedeiro induzem inflamações crônicas que podem conduzir ao câncer.

Neste ambiente inflamatório, os leucócitos e outros fagócitos induzem dano ao DNA das células proliferativas (de tecidos que se renovam em velocidade considerável), através da sua geração de espécies rea-

tivas de oxigênio e nitrogênio que são produzidos como forma de ataque ao agente infeccioso. Estas espécies reagem para formar peroxinitrito, um agente reconhecidamente mutagênico (MAEDA e AKAIKE, 1998). Então, danos teciduais repetitivos na presença de altas concentrações de espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio liberadas de células inflamatórias, interagem com o DNA no epitélio proliferativo resultando numa alteração gênica permanente (YAMANISHI *et al.*, 2002).

Na clínica, as mais fortes relações entre inflamação crônica e o câncer ocorrem entre diferentes patologias (ver Tabela 1). A carcinogênese do cólon acomete indivíduos com doenças intestinais inflamatórias como colite ulcerativa crônica e doença de Crohn. A hepatite C no fígado predispõe ao carcinoma neste órgão. Um risco aumentado de carcinoma de cólon e bexiga está associado com a esquistossomose. O câncer de colo de útero está fortemente relacionado à infecção pelo papilomavírus humano, o HPV (MUNOZ, 2000). A bactéria Gram-negativa *Helicobacter pylori* é bem estabelecida como um carcinógeno no desenvolvimento do câncer gástrico, o segundo tipo de câncer mais comum no mundo (ERNEST e GOLD, 2000).

**Tabela 1.** Condições de inflamação crônica associadas com neoplasias

<i>Condição patológica</i>	<i>Neoplasia associada</i>	<i>Agente etiológico</i>
Bronquite	Carcinoma pulmonar	Tabaco, sílica, asbestos
Cistite, inflamação da bexiga	Carcinoma de bexiga	Lesão crônica, cateter urinário
Inflamação intestinal, Crohn, colite	Carcinoma colorretal	---
Pancreatite crônica, pancreatite hereditária	Carcinoma pancreático	Alcoolismo, mutação no gene do tripsinogênio no cromossomo 7
Refluxo esofágico e esôfago de Barret	Carcinoma do esôfago	Acidez gástrica
Inflamação da pele	Melanoma	Luz ultravioleta

*Cânceres associados com agentes infecciosos*

<i>Condição patológica</i>	<i>Neoplasia associada</i>	<i>Agente etiológico</i>
Colecistite crônica	Câncer de vesícula biliar	Bactéria e cálculos biliares
Úlceras, Gastrite	Adenocarcinoma gástrico	<i>Helicobacter pylori</i>
Hepatite	Carcinoma hepatocelular	Hepatite B e/ou C
AIDS	Sarcoma de Kaposi	Vírus da AIDS, vírus da herpes humana tipo 8
Inflamação pélvica, cervicite crônica	Carcinoma de ovário/ carcinoma anal	Gonorréia, clamídia, papilomavírus humano
Cistite crônica	Carcinoma de bexiga, fígado, reto e linfoma folicular do baço	Esquistossomose

**Fonte:** Coussens & Werb, 2002

Um fato importante a ser considerado é que as vias intracelulares envolvidas no processo inflamatório e aquelas modificadas nas neoplasias convergem em vários pontos, criando uma interface com alvos comuns para ambos os processos patológicos.

Nesta interface, insere-se a enzima COX-2 (ciclooxigenase-2), cuja expressão é induzida em processos inflamatórios e, à semelhança da isoforma COX-1, catalisa a produção de prostanoídes a partir do ácido araquidônico. Recentemente, estudos clínicos e laboratoriais revolucionaram a área da oncologia por indicarem que as COX, sobretudo a COX-2 está envolvida na resistência à apoptose, na angiogênese e na progressão do tumor maligno. Além disso, dados epidemiológicos sugerem que os inibidores da COX-2 podem prevenir o desenvolvimento do câncer, uma vez que a COX-2 é superexpressa em muitos tipos de câncer (ver Tabela 2). Este fato torna a COX-2 um importante alvo terapêutico para a prevenção e o tratamento de um grande número de neoplasias (KHAN e LEE, 2009).

**Tabela 2.** Expressão da COX-2 em tumores normais e malignos de humanos

<i>Câncer local/órgão</i>	<i>Expressão da COX-2 nos tecidos normais (%)</i>	<i>Expressão da COX-2 na lesão maligna</i>
Cabeça e pescoço	Ausente	100
Esôfago	Não avaliado	80-100
Pulmões	Não avaliado	60-64
Mama	23	40-60
Gástrico	Não avaliado	100
Pancreático	Ausente	47
Estômago	Não avaliado	51-58
Colo retal	Ausente	85-90
Prostático	Não avaliado	83
Carcinoma hepatocelular	Não avaliado	97
Bexiga	Ausente	75-85
Cérvix	Não avaliado	43
Ovário	Não avaliado	45
Endométrio	Não avaliado	39
<b>Pele/Melanoma</b>	Ausente	83

Fonte: Khan & Lee, 2009.

#### 4. Relação entre COX-2 e câncer

A melhor evidência para a significância da inflamação durante a progressão da neoplasia surge de estudos do risco de câncer em usuários assíduos de aspirina e outros anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs). Muitos dados indicam que o uso destas drogas reduz o risco de câncer em 40 a 50% e pode prevenir os cânceres de pulmão, esôfago e estômago (BARON e SANDLER, 2000; GARCIA-RODRIGUEZ e HUERTA-ALVAREZ, 2001). A habilidade dos AINEs de inibir as cicloxigenases (COX-1 e -2) fundamenta o seu mecanismo de quimioprevenção. A COX-2 converte o ácido araquidônico em prostaglandinas as

quais induzem reações inflamatórias no tecido danificado (WILLIAMS *et al.*, 1999).

Dentre os prostanoides produzidos destaca-se a prostaglandina  $E_2$  ( $PGE_2$ ), reconhecida por exercer efeitos carcinogênicos no corpo humano. Estudos indicam que lesões pré-malignas e cânceres estabelecidos produzem quantidades excessivas de  $PGE_2$  e esta prostaglandina aumenta o crescimento das células tumorais e a invasividade do tumor (MORGAN, 1997).

Alguns AINEs como a aspirina exercem sua ação de inativação de ambas a COX (por acetilação e inibição irreversíveis). Dessa forma, o mecanismo inicial de quimioprevenção se baseia na inibição da síntese de prostaglandinas, endoperóxidos e tromboxano  $A_2$ . Mas os AINEs podem agir através de outros mecanismos que não somente pela inibição da COX. Outros mecanismos têm sido propostos, como indução da cascata apoptótica através da liberação do citocromo C da mitocôndria e/ou interferência com a progressão do ciclo celular, redução da ativação de carcinógenos e estimulação da imunovigilância (LIAO *et al.*, 2007).

## 5. Efeitos contra o câncer baseados no alvo COX-2

Exemplos bem conhecidos de AINEs são a aspirina, o paracetamol, o ibuprofen e o diclofenaco. Mais recentemente outros fármacos foram adicionados ao arsenal dos inibidores da síntese de prostanides, são eles os coxibs (por exemplo, o celecoxib), inibidores seletivos da COX-2.

O uso recente dos inibidores da COX-2 como parte da terapia anticâncer tem sido encorajado, mas ainda requer confirmações clínicas adicionais. A tabela a seguir mostra diferentes tipos de câncer e alguns efeitos benéficos dos AINEs investigados experimentalmente e clinicamente como ferramentas para o tratamento atual e futuro das neoplasias citadas.

**Tabela 3.** Efeitos dos AINEs em diversos tipos de câncer

Tipo de câncer	Efeitos dos AINEs	Observações adicionais	AINEs usados e/ou investigados para este fim.
Colorretal	O uso prolongado reduz o risco relativo do desenvolvimento deste câncer e exibe um efeito antiproliferativo.	Expressão da COX-2 no epitélio, mesênquima e células inflamatórias permite o aumento da produção de várias prostaglandinas (especialmente a PGE <sub>2</sub> ), as quais promovem angiogênese, inibição da apoptose, proliferação, metástase e invasão celular.	NS-398, Etodolac, Curcumina, Selênio
Mama	Tem sido relatada uma relação direta entre os níveis de prostaglandinas e o desenvolvimento de metástase e sobrevivência ao câncer de mama. Diversos estudos mostram uma redução significativa da incidência deste câncer em usuários de AINEs. Os inibidores da COX-2 auxiliam ativamente na supressão do tumor. O fato da COX-2 estar associada com alta proliferação, inibição da apoptose, angiogênese no câncer de mama, a inibição da COX-2 torna-se um alvo estratégico.	A aromatase é uma enzima chave na carcinogênese do câncer de mama. A PGE <sub>2</sub> é um poderoso estimulador da atividade da aromatase. Portanto, a inibição da PGE <sub>2</sub> pelos inibidores da COX-2 podem inibir a aromatase e inibir a progressão do tumor.	NS-398, Indometacina, Piroxicam, Ibuprofeno, Nimesulida, SC-236, galactosil diacilgliceróis da <i>Amaranthus tricolor</i>

Próstata	Estudos epidemiológicos apontam que o uso de AINEs também é associado com a redução do risco deste tipo de câncer. Outros estudos indicam que o uso regular dos AINEs reduz o risco relativo do câncer de próstata, particularmente na patologia já estabelecida.	Apresenta também elevados níveis de PGE <sub>2</sub> . Os inibidores da COX-2 têm sido também descritos como indutores da apoptose e inibidores da angiogênese. Entretanto os resultados ainda são conflitantes, pois a COX-2 é naturalmente muito expressa na próstata, inclusive nos tumores benignos deste órgão.	NS-398, dexibuprofeno, celecoxib, derivados diarilprazol
Ovário	COX-2 é expressa no câncer de ovário e sua ação inibe a apoptose. A expressão aumentada da COX-2 indica um prognóstico desfavorável e agressividade deste tipo de câncer. Outros trabalhos mostram que existe também um aumento da COX-1 no câncer de ovário.	A alta expressão da COX-2 diminui as chances de sucesso na quimioterapia, especialmente com os agentes citotóxicos como compostos de platina e agentes alquilantes.	Meloxicam
Pulmão	A expressão da COX-2 também é aumentada neste tipo de câncer, tanto nas células neoplásicas pré-invasivas quanto nas invasivas.	Estudos demonstram que o uso de inibidores seletivos da COX-2 produzem uma redução significativa (60%) no risco de câncer de pulmão.	Rofecoxib, Wagonim (flavonoide isolado da <i>Scutella baicalensis</i> ), Resveratrol (polifenol encontrado na uva)

Câncer pancreático	A COX-2 também é superexpressa no carcinoma pancreático. Sua ativação é extremamente importante nos estágios iniciais da carcinogênese pancreática em humanos.	AINEs têm demonstrado a capacidade de inibir a evolução deste tipo de câncer. Entretanto, o celecoxib pode ser insuficiente para a quimioprevenção deste câncer, segundo um estudo clínico que o associou também a um agente citotóxico (a gemcitabina).	Etodolac, NS-398
Gástrico	Estudos epidemiológicos mostraram que o uso de AINEs, como a aspirina, podem reduzir o risco do desenvolvimento do câncer gástrico.	Estudos sugerem que a expressão da COX-2 também é aumentada nas células do câncer gástrico humano e isto está relacionado à proliferação celular descontrolada, redução da apoptose, aumento da angiogênese e metástase.	Celecoxib

**Fontes:** Sinicrope *et al.*, 2004; Khan e Lee, 2009 ; Bennet, 1986; Norrish *et al.*, 1998; Uzunova *et al.*, 2005; Hosomi *et al.*, 2000; Crowell *et al.*, 2006; Wang *et al.*, 2003.

O aumento da expressão da COX-2 também tem sido relatado em outros tipos de cânceres, nos quais alguns AINEs têm diminuído seus riscos e se destacado como uma alternativa promissora para o tratamento. São eles os cânceres de bexiga (no qual o celecoxib tem sido testado com sucesso), o câncer de esôfago, (a nimesulida, e um composto chamado NS-398), o câncer de pele (o celecoxib), e o carcinoma hepatocelular (celecoxib, NS-398 e meloxicam) (CASTELAO *et al.*, 2000; SOUZA *et al.*, 2000; HIGASHI *et al.*, 2000).

## Conclusão

Uma relação significativa entre a expressão aumentada de COX-2 e a sobrevivência de pacientes com câncer, especialmente os de seio, cólon, estômago e pulmões, já foi claramente relatada na clínica e na literatura científica (KOKI e MASFERRER, 2002). Várias evidências indicam que a contribuição da COX-2 para o câncer ocorre pelo aumento na produção de prostaglandinas (especialmente a PGE<sub>2</sub>), carcinogênese, inibição da apoptose e aumento da invasividade das células cancerosas (LIAO *et al.*, 2007; MÉRIC *et al.*, 2006). Portanto, os AINEs, especialmente aqueles inibidores da COX-2, figuram como alternativas reais para o tratamento do câncer, especialmente quando associados aos quimioterápicos convencionais.

## Referências Bibliográficas

- BALKWILL, F.; MANTOVANI, A. Inflammation and cancer: back to Virchow? **Lancet**, v. 357, p. 539–545, 2001.
- BARON, J. A.; SANDLER, R. S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cancer prevention. **Annu. Rev. Med.**, v. 51, p. 511–523, 2000.
- BENNETT, A. The production of prostanoids in human cancers, and their implications for tumor progression. **Prog Lipid Res**, v. 25, p. 539–542, 1986.
- CASTELAO, J. E. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and bladder cancer prevention. **Br J Cancer**, v. 82, p. 1364–1369, 2000.
- CHABNER, B. A.; LONGO D. L., **Câncer chemotherapy and biotherapy**. 2nd ed. Lippincott-Raven. Philadelphia, PA, 1996.
- COUSSENS L. M; WERB, Z. Inflammation and cancer. **Nature**, v. 420, p. 860-867, 2002.

CROWELL, P. L., SCHMIDT, C. M., YIP-SCHNEIDER, M. T., Savage JJ, Hertzler DA, II, Cummings WO. Cyclooxygenase-2 expression in hamster and human pancreatic neoplasia. **Neoplasia**, v. 8, p. 437–445, 2006.

DVORAK, H. F. Tumors: wounds that do not heal – similarities between tumor stroma generation and wound healing. **N. Engl. J. Med.**, v. 315, 1650–1659, 1986.

ERNST, P. B.; GOLD, B. D. The disease spectrum of *Helicobacter pylori*: the immunopathogenesis of gastroduodenal ulcer and gastric cancer. **Annu. Rev. Microbiol.**, v. 54, p. 615-640, 2000.

GARCIA-RODRIGUEZ, L. A.; HUERTA-ALVAREZ, C. Reduced risk of colorectal cancer among long-term users of aspirin and nonaspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs. **Epidemiology**, v. 12, p. 88–93, 2001.

HIGASHI, Y. et al. Enhanced expression of cyclooxygenase (COX)-2 in human skin epidermal cancer cells: evidence for growth suppression by inhibiting COX-2 expression. **Int J Cancer**, v. 86, p. 667-671, 2000.

HOSOMI, Y. et al. Increased cyclooxygenase 2 (COX-2) expression occurs frequently in precursor lesions of human adenocarcinoma of the lung. **Lung Cancer**, v. 30, p.73-81, 2000.

KHAN, M. N; LEE Y. S. Cyclooxygenase inhibitors: scope of their use and development in cancer chemotherapy. **Med Res Rev.**, 2009.

KOKI, A. T, MASFERRER, J. L. Celecoxib: a specific COX-2 inhibitor with anticancer properties. **Cancer Control**, v. 9, p. 28-35, 2002.

KUPER, H. Infections as a major preventable cause of human cancer. **J. Intern. Med.**, 248, p. 171-183, 2000.

LIAO, Z. et al. Cyclo-oxygenase-2 and its inhibition in cancer: is there a role? **Drugs**, v. 67, p. 821-845, 2007.

MAEDA, H.; AKAIKE, T. Nitric oxide and oxygen radicals in infection, inflammation, and cancer. **Biochemistry**, v. 63, p. 854-865, 1998.

MÉRIC, J. B. et al. Cyclooxygenase-2 as a target for anticancer drug development. **Crit Rev Oncol Hematol**, v. 59, p. 51–64, 2006.

MORGAN, G. D. Deleterious effects of prostaglandin E2 in oesophageal carcinogenesis. **Med Hypotheses**, v. 48, p. 177–181, 1997.

MUNOZ, N. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. **J. Clin Virol.**, v. 19, n. 1-2, p. 1-5, 2000.

NORRISH, A. E et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer progression. **Int J Cancer**, v. 77, p. 511–515, 1998.

RANG; DALE. **Farmacologia**. 6. ed. Elsevier: Rio de Janeiro, 2007.

SHACTER, E.; WEITZMAN, S. A. Chronic inflammation and cancer. **Oncology**, v. 16, p. 217–226, 2002.

SINICROPE, F. A. Selective inhibition of cyclooxygenase-2 induces apoptosis in human esophageal adenocarcinoma cells. **Cancer Res**, v. 60, p. 5767–5772, 2000.

STEPHENS, L. C. Cell proliferation and apoptotic indices predict adenoma regression in a placebocontrolled trial of celecoxib in familial adenomatous polyposis patients. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 13, p. 920–927, 2004.

UZUNOVA, E. et al. COX-2 expression and ovarian cancer. **Akush Ginekol (Sofia)**, v. 44, p. 31–33, 2005.

VOGELSTEIN, B.; KINZLER, K. W. Cancer genes and the pathways they control. **Nat. Med.**, v. 10, n. 8, p. 789-99, 2004.

WANG, W. H. et al.. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and the risk of gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. **J Natl Cancer Inst**, v. 95, p. 1784–1791, 2003.

WILLIAMS, C. S. et al. The role of cyclooxygenases in inflammation, cancer, and development. **Oncogene**, v. 18, p. 7908–7916, 1999.

YAMANISHI, Y., Regional analysis of p53 mutations in rheumatoid arthritis synovium. **Proc. Natl Acad. Sci.**, v. 99, p. 10025–10030, 2002.

## Capítulo 7

### Além das monoaminas: o papel da inflamação na depressão

Rodrigo Batista de Almeida  
Candida Aparecida Leite Kassuya

#### 1. Depressão

A depressão envolve uma série de sintomas comportamentais, cognitivos e vegetativos, dentre os quais se destacam o humor diminuído e a perda do interesse em atividades anteriormente prazerosas. A etiologia desse transtorno parece transcender o déficit central de monoaminas, que inicialmente foi proposto como substrato biológico da depressão. Estudos realizados com animais de laboratório e com pacientes reuniram evidências que sustentam o envolvimento da inflamação na origem e desenvolvimento de um episódio de depressão. O aprofundamento do conhecimento sobre os mecanismos celulares e moleculares envolvidos na relação inflamação-depressão pode ser útil na identificação de novos alvos terapêuticos para a abordagem farmacológica destes transtornos.

Transtornos de humor incluem inúmeras condições em que ocorre uma alteração na intensidade do humor, dentre os quais o transtorno depressivo maior merece destaque pela sua prevalência. Um em cada cinco indivíduos apresentará um episódio de depressão maior ao longo de suas vidas (KESSLER *et al.*, 2003). Nessas condições, ocorre uma redução no humor ou uma incapacidade para experimentar prazer (anedonia), ou

ambos, por mais de duas semanas, combinado com sintomas cognitivos (dificuldade em se concentrar) e vegetativos (anormalidades no apetite e no sono). Somados, esses efeitos devem trazer sofrimento clínico significativo, além de prejuízo para a vida do indivíduo, na dimensão social, familiar, sexual, etc. (*AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION*, 1994; *NESTLER et al.*, 2002).

Apesar da sua prevalência considerável e do seu impacto, o conhecimento sobre a fisiopatologia é rudimentar quando comparado ao conhecimento de outras patologias e há inúmeras evidências que sugerem que a depressão seja uma patologia de etiologia multifatorial (*KRISHNAN e NESTLER*, 2008). De forma paralela, muitos casos são de natureza idiopática, o que pode estar relacionado à refratariedade apresentada por parte dos pacientes em relação aos antidepressivos utilizados atualmente (*ROT et al.*, 2009).

## 2. Neurobiologia da depressão: da hipótese das monoaminas à teoria citocinérgica

A explicação biológica inicial para o transtorno depressivo maior ficou focada sobre a serotonina e noradrenalina, supondo-se que o déficit destes neurotransmissores explicaria o humor deprimido, o que ficou conhecido como a hipótese das monoaminas (*SCHILDKRAUT*, 1965). Esse entendimento decorreu principalmente da verificação de que os fármacos utilizados como antidepressivos promoviam um aumento na disponibilidade central das monoaminas, seja por bloqueio na recaptção sináptica, seja pela inibição da monoaminoxidase, enzima que metaboliza os neurotransmissores monoaminérgicos (*BERTON e NESTLER*, 2006).

Entretanto, os antidepressivos não produzem efeito imediatamente após a elevação nos níveis centrais de monoaminas (*ROT et al.*, 2009), sendo que a melhora do humor leva semanas para ser verificada (*KRISHNAN e NESTLER*, 2008). Uma possível explicação para

esta discrepância em relação ao tempo entre o aumento da transmissão de monoaminas e o aparecimento do efeito antidepressivo é que a elevação na quantidade sináptica de monoaminas induzida pelos fármacos antidepressivos envolve alterações celulares que promovem efeitos secundários sobre a plasticidade celular e molecular (PITTENGER e DUMAN, 2008).

De fato, a causa da depressão está longe ser uma simples deficiência central de monoaminas e inúmeras evidências sinalizam para outras vias que convergem para um episódio depressivo, de modo que o entendimento integral dessa condição ainda está por ser definido (KRISHNAN e NESTLER, 2008). Como a depressão é uma patologia que afeta o sistema nervoso central, a dificuldade em observar alterações cerebrais patológicas limita a possibilidade de um entendimento satisfatório sobre a sua neurobiologia, já que as investigações nesse sentido ou dependem de estudos *post-mortem* ou de técnicas de neuroimagem (KRISHNAN e NESTLER, 2008). Ainda que essas técnicas tenham fornecido importantes informações sobre regiões cerebrais supostamente envolvidas nessas condições, o simples aumento ou diminuição na atividade cerebral de determinada região é insuficiente para explicar o complexo conjunto de sintomas causados pela depressão (KRISHNAN e NESTLER, 2008).

Uma das propostas para a base biológica da etiologia da depressão considera a participação de citocinas pró-inflamatórias liberadas após a ativação do sistema imune (YIRMIYA *et al.*, 1999). Os dados que dão suporte a esta teoria derivam tanto da clínica quanto de estudos com animais. Por exemplo, um aumento na incidência de quadro depressivo é verificado em pacientes tratados com administração repetida de citocinas, como no uso de interferon para tratamento da hepatite C (DUNN *et al.*, 2005; DANTZER e KELLEY, 2007). Em ratos e camundongos, a administração de interleucina 1 (IL-1) ou de lipopolissacarídeo (LPS) parece induzir uma série de alterações conhecidas como comportamento doentio (DUNN *et al.*, 2005; DANTZER *et al.*, 2007).

### 3. Modelos animais para estudo da relação entre depressão e inflamação

O objetivo deste texto não é a descrição dos modelos animais utilizados na pesquisa de depressão/antidepressivos, mas algumas informações básicas são necessárias para o entendimento de determinadas metodologias empregadas nos estudos citados.

O teste de suspensão pela cauda, como o nome sugere, consiste em suspender camundongos pela cauda e registrar o tempo de imobilidade em uma sessão de cinco minutos. O tempo de imobilidade é proporcional ao estado do tipo-depressivo verificado nos animais e poderia estar correlacionado a uma sensação de desamparo produzido pela constatação pelos animais de impossibilidade de fuga (STERU *et al.*, 1985).

Uma metodologia similar é o teste de natação forçada, em que a imobilidade é avaliada em uma sessão com duração de seis minutos de nado forçado (PORSOLT *et al.* 1977).

Outra estratégia é o teste de preferência por sacarose, que avalia o consumo de água e de uma solução de sacarose a 2% em dois momentos: antes e depois de um evento estressor (ou administração de substância que promova um estado do tipo-depressivo) para, então, quantificar a preferência pela sacarose. Os animais apresentam uma tendência natural de preferir uma solução de sacarose a água por ser mais palatável, mas essa preferência é diminuída após eventos estressantes, o que pode ser relacionado a um estado de anedonia em humanos, no qual situações antes prazerosas perdem o interesse entre os indivíduos depressivos (MONLEON *et al.*, 1995).

### 4. Comportamento doentio *versus* depressão

O comportamento doentio é uma resposta a patógenos infecciosos, sendo caracterizado por uma série de alterações nos animais, incluindo hipertermia, hipomotilidade, hipofagia, diminuição do interesse pelo

ambiente, diminuição da libido e do efeito reforçador de substâncias doces, aumento do tempo de sono, etc. Embora o comportamento doentio e a depressão possam compartilhar sintomas, as similaridades são apenas parciais. O comportamento doentio, mas não a depressão, é completamente reversível uma vez que o patógeno tenha sido eliminado (DANTZER *et al.* 2008).

Uma abordagem para o estudo do comportamento doentio é a administração sistêmica de LPS, um modelo bem estabelecido para estudar respostas comportamentais e fisiológicas seguidas da ativação periférica do sistema imune. O comportamento doentio desenvolvido nesse modelo tem o pico nas primeiras 2 a 6 horas após a administração intraperitoneal de LPS e gradualmente retorna ao normal, sendo que o comportamento do tipo depressivo ainda permanece por mais vinte e quatro horas após o tratamento, quando o comportamento doentio já diminuiu, como verificado pelo aumento na imobilidade tanto no teste de natação forçada quanto no teste de suspensão pela cauda e pela diminuição na preferência por solução de sacarose (DANTZER *et al.* 2008; O'CONNOR *et al.*, 2009; FRENOIS *et al.*, 2007).

Caso a resposta inflamatória neuroimune seja insuficiente frente ao patógeno, o comportamento doentio pode culminar em um comportamento depressivo (DANTZER *et al.*, 2008; KELLEY *et al.*, 2003). Camundongos injetados com LPS permanecem com comportamento do tipo depressivo após o comportamento doentio ter sido eliminado (DANTZER *et al.*, 2008), o que indica que o modelo de LPS da ativação aguda do sistema imune periférico pode dissociar comportamento doentio de depressão.

O comportamento doentio e a anedonia podem ser uma resposta adaptativa à doença, pois promovem um comportamento recuperativo e impedem os indivíduos de se lançarem em atividades que requeiram energia excessiva. Em animais, a ativação do sistema imune produz comportamento do tipo anedônico (DE LA GARZA e SAVITZ, 2005). Essas alterações no comportamento induzidas pela inflamação são

consistentes com a noção de que citocinas pró-inflamatórias podem atuar como agentes de sinalização, informando ao cérebro sobre a necessidade de se iniciar o “comportamento doentio” (HART, 1988; DANTZER *et al.*, 2008).

## 5. O papel da indolamino 2,3-dioxigenase no comportamento doentio

De acordo com a teoria citocinérgica da depressão, citocinas pró-inflamatórias responsáveis pela resposta de fase aguda agem no cérebro induzindo depressão. Uma substância chave nesta ação das citocinas no cérebro é a indolamino 2,3-dioxigenase (IDO) (CAPURON *et al.*, 2001). Essa enzima é induzida por citocinas pró-inflamatórias, principalmente por interferon gama (IFN- $\gamma$ ) (TAKIKAWA *et al.*, 1999) e pelo fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) (FUJIGAKI *et al.*, 2006; POPOV *et al.*, 2006). Quando a IDO é ativada em condições de inflamação crônica, o seu grau de ativação está correlacionado com a intensidade dos sintomas depressivos originados (CAPURON *et al.*, 2002).

A IDO é uma enzima extra-hepática que está presente tanto na periferia em macrófagos quanto no compartimento central nas células endoteliais cerebrais, astrócitos e micróglia e outras células que degradam o aminoácido essencial triptofano pela via da cinurenina (GUILLEMIN *et al.*, 2005). A ativação do sistema imune em camundongos aumenta a atividade da IDO causando alterações na neurotransmissão serotoninérgica, haja vista o triptofano ser o fator limitante para a síntese de serotonina, com o consequente desenvolvimento de comportamento do tipo depressivo (CAPURON *et al.*, 2002; BOOIJ *et al.*, 2003). Em pacientes com depressão induzida por citocinas, a IDO encontra-se ativada, como mostrado, pela diminuição dos níveis plasmáticos de triptofano e pelo aumento dos níveis plasmáticos de cinurenina, o principal produto de degradação periférica do triptofano (MOREAU *et al.*, 2005; DANTZER & KELLEY, 2007).

Esse aumento na proporção cimurenina/triptofano está associado com um aumento nos níveis plasmáticos de neopterina, um marcador da ativação de macrófagos, que ativa a IDO (WIDNER *et al.*, 2002).

Após a degradação do triptofano, a cinurenina é prontamente transportada através da barreira hematoencefálica (FUKUI *et al.*, 1991) para dentro do cérebro onde pode ser posteriormente metabolizada pelos macrófagos perivasculares, micróglia e astrócitos (GUILLEMIN *et al.*, 2005). Há a geração de compostos como a hidroxycinurenina e o ácido quinolínico, que geram radicais livres, sendo o último também um agonista de receptores glutamatérgicos do tipo NMDA, de modo que os metabólitos da cinurenina são excitotóxicos (SCHWARCZ, 2004), o que vem ao encontro de vários trabalhos que indicam um importante papel da atividade glutamatérgica na depressão (WICHERS *et al.*, 2005; MULLER & SCHWARZ, 2007).

Para comprovar que a ativação da IDO realmente seria o agente de mediação da relação entre inflamação e depressão, um grupo de pesquisadores publicou um trabalho em 2009 em que se demonstrou efetivamente que a inibição da IDO bloqueia o desenvolvimento do comportamento do tipo depressivo em camundongos em resposta ao LPS (CONNOR *et al.*, 2009). A metodologia do trabalho consistiu em promover a inibição da IDO de forma direta, via 1-metiltriptofano (1-MT), e indireta, via minociclina.

O 1-MT é um inibidor competitivo da IDO, e tem sido o composto de referência para o bloqueio da IDO em diversos estudos (MUNN *et al.*, 1998; MUNN *et al.*, 2002; SAKURAI *et al.*, 2002; UYTENHOVE *et al.*, 2003; SEO *et al.*, 2004). O composto bloqueia somente a IDO sem alterar a expressão de citocinas induzida por LPS.

A minociclina, um derivado de tetraciclina semissintético e com propriedades anti-inflamatórias, foi escolhida para a inibição indireta da IDO por inibir a ativação de macrófagos e micróglia, tendo a vantagem de ter alta permeabilidade à barreira hematoencefálica (NIKODEMOVA *et al.*, 2007). Esse composto atua no início da cadeia de eventos que leva

da ativação do receptor do tipo 4 de Toll-like pelo LPS à ativação daIDO e comportamento do tipo depressivo. A minociclina atenuou a resposta doentia aguda induzida pelo LPS. A minociclina bloqueia a fosforilação da proteína quinase C mediada por IFN $\gamma$  (NIKODEMOVA *et al.*, 2007) e esta, junto com TNF- $\alpha$ , são os principais indutores da ativação daIDO (TAKIKAWA *et al.*, 1999; POPOV *et al.*, 2006). A minociclina também inibe a ativação do fator nuclear kappa-B e a MAP quinase (NIKODEMOVA *et al.*, 2006), o que é necessário para os efeitos sinérgicos de TNF $\alpha$  e IFN $\gamma$  na ativação daIDO (ROBINSON *et al.*, 2006).

## Conclusões

A participação de citocinas pró-inflamatórias em episódios depressivos está bem documentada e a relação entre inflamação e depressão é um paradigma interessante, mas a neurobiologia de uma patologia tão complexa não pode ser limitada a uma única situação causal, já que inúmeros fatores contribuem para a etiologia e para o desenvolvimento de um episódio depressivo. O conhecimento sobre detalhes dos mecanismos celulares e moleculares implicados na depressão decorrente de uma ativação do sistema imune se faz necessário e poderá auxiliar na busca de novos agentes terapêuticos com indicação antidepressiva.

## Referências Bibliográficas

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders**. 4. ed. Washington (DC): American Psychiatric Association, 1994.

BERTON, O.; NESTLER, E. J. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 7, p. 137-151, 2006.

BOOIJ, L.; VAN DER DOES, A. J.; RIEDEL, W. J. Monoamine depletion in psychiatric and healthy populations: review. **Molecular Psychiatry**, v. 8, n. 12, p. 951-73, 2003.

CAPURON, L.; RAVAUD, A.; GUALDE, N. *et al.* Association between immune activation and early depressive symptoms in cancer patients treated with interleukin-2-based therapy. **Psychoneuroendocrinology**, v. 26, p. 797-808, 2001.

CAPURON, L.; RAVAUD, A.; NEVEU, P. J. *et al.* Association between decreased serum tryptophan concentrations and depressive symptoms in cancer patients undergoing cytokine therapy. **Molecular Psychiatry**, v. 7, n. 5, p. 468-73, 2002.

DANTZER, R.; KELLEY, K.W. Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. *Brain*, **Behavior and Immunity**, v. 21, p. 153-160, 2007.

DANTZER, R.; O'CONNOR, J.C.; FREUND, G. G. *et al.* From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 9, p. 46-56, 2008.

DE LA GARZA, R.; SAVITZ, K.L. Endotoxin- or proinflammatory cytokine-induced sickness behavior as an animal model of depression: focus on anhedonia. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 29, p. 761-770, 2005.

DUNN, A. J.; SWIEGEL, A. H.; BEAUREPAIRE, R. Cytokines as mediators of depression: what can we learn from animal studies? **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 29, p. 891-909, 2005.

FRENOIS F, MOREAU M, O'CONNOR J, *et al.* Lipopolysaccharide induces delayed FosB/ DeltaFosB immunostaining within the mouse extended amygdala, hippocampus and hypothalamus, that parallel the expression of depressive-like behavior. **Psychoneuroendocrinology**, v. 32, p. 516-531, 2007.

FUJIGAKI, H.; SAITO, K.; FUJIGAKI, S. *et al.* The signal transducer and activator of transcription 1alpha and interferon regulatory factor 1 are not essential for the induction of indoleamine 2,3-dioxygenase by lipopolysaccharide: involvement of p38 mitogen-activated protein kinase and nuclear factor-kappaB pathways, and synergistic effect of several proinflammatory cytokines. **The Journal of Biochemistry**, v. 139, n. 4, p. 655-62, 2006.

FUKUI, S.; SCHWARCZ, R.; RAPOPORT, S. I. *et al.* Blood-brain barrier transport of kynurenines: implications for brain synthesis and metabolism. **Journal of Neurochemistry**, v. 56, n. 6, p. 2007-17, 1991.

GUILLEMIN, G. J.; SMYTHE, G.; TAKIKAWA, O. *et al.* Expression of indoleamine 2,3-dioxygenase and production of quinolinic acid by human microglia, astrocytes, and neurons. **Glia**, v. 49, p. 15-23, 2005.

HART, B. L. Biological basis of the behavior of sick animals. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, v. 12, p. 123-137, 1988.

KELLEY, K. W.; BLUTHE, R. M.; DANTZER, R. *et al.* Cytokine-induced sickness behavior. **Brain Behavior and Immunity**, v. 17, n. suppl 1, p. S112-118, 2003.

KESSLER, R. C.; BERGLUND, P.; DEMLER, O. *et al.* The epidemiology of major depressive disorder: results from National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). **The Journal of American Medical Association**, v. 289, p. 3095-105, 2003.

KRISHAN, V.; NESTLER, E. J. The molecular neurobiology of depression. **Nature**, v. 455, p. 894-902, 2008.

MONLEON, S.; DÁQUILA, P.; PARRA, A.; *et al.* Attenuation of sucrose consumption in mice by chronic mild stress and its restoration by imipramine. **Psychopharmacology**, v. 117, n. 4, p. 453-7, 1995.

MOREAU, M.; LESTAGE, J. ; VERRIER, D. *et al.* Bacille Calmette-Guerin inoculation induces chronic activation of peripheral and brain indoleamine 2,3-dioxygenase in mice. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 192, p. 537-544, 2005.

MULLER, N.; SCHWARZ, M. J. The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate: towards an integrated view of depression. **Molecular Psychiatry**, v. 12, n. 11, p. 988-1000, 2007.

MUNN, D. H.; ZHOU, M.; ATTWOOD, J. T. *et al.* Prevention of allogeneic fetal rejection by tryptophan catabolism. **Science**, v. 281, n. 5380, p. 1191-3, 1998.

MUNN, D. H.; SHARMA, M.D.; LEE, J. R. *et al.* Potential regulatory function of human dendritic cells expressing indoleamine 2,3-dioxygenase. **Science**, v. 297, n. 5588, p. 1867-70, 2002.

NESTLER, E.J. *et al.* Neurobiology of depression. **Neuron**, v. 34, p. 13-25, 2002.

NIKODEMOVA, M.; DUNCAN, I.D.; WATTERS, J.J. Minocycline exerts inhibitory effects on multiple mitogenactivated protein kinases and IkappaBalpha degradation in a stimulus-specific manner in microglia. **Journal of Neurochemistry**, v. 96, n. 2, p. 314-23, 2006.

NIKODEMOVA, M.; WATTERS, J.J.; JACKSON, S.J. *et al.* Minocycline down-regulates MHC II expression in microglia and macrophages through inhibition of IRF-1 and protein kinase C (PKC) alpha/betaII. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 282, n. 20, p. 15208-16, 2007.

O'CONNOR, J.C.; LAWSON, M.A.; ANDRE, C. *et al.* Lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior is mediated by indoleamine 2,3 dioxygenase activation in mice. **Molecular Psychiatry**, v. 14, p. 511-522, 2009.

PITTENGER, C.; DUMAN, R.S. Stress, depression and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. **Neuropsychopharmacology**, v. 33, p. 88-109, 2008.

POPOV, A.; ABDULLAH, Z.; WICKENHAUSER, C. *et al.* Indoleamine 2,3-dioxygenase-expressing dendritic cells form suppurative granulomas following *Listeria monocytogenes* infection. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 116, n. 12, p. 3160-70, 2006.

PORSOLT, R. D.; BERTIN, A.; JALFRE, M. Behavioural despair in mice: a primary screening test for antidepressants. **Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie**, v. 229, p. 327-336, 1977.

ROBINSON, C.M.; HALE, P.T.; CARLIN, J.M. NF-kappa B activation contributes to indoleamine dioxygenase transcriptional synergy induced by IFN-gamma and tumor necrosis factor-alpha. **Cytokine**, v. 35, n. 1-2, p. 53-61, 2006.

ROT, M.; MATHEW, S. J.; CHARNEY, D. S. Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. **Canadian Medical Association Journal**, v. 180, n. 3, p. 305-313, 2009.

SAKURAI, K.; ZOU, J. P.; TSCHETTER, J. R. *et al.* Effect of indoleamine 2,3-dioxygenase on induction of experimental autoimmune encephalomyelitis. **Journal of Neuroimmunology**, v. 129, n. 1-2, p. 186-96, 2002.

SCHILDKRAUT, J. J. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. **American Journal of Psychiatry**, v. 122, n. 5, p. 509-22, 1965.

SCHWARCZ R. The kynurenine pathway of tryptophan degradation as a drug target. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 4, n. 1, p. 12-7, 2004.

SEO, S. K.; CHOI, J. H.; KIM, Y. H. *et al.* 4-1BB-mediated immunotherapy of rheumatoid arthritis. **Nature Medicine**, v. 10, n. 10, p. 1088-94, 2004.

STERU, L. *et al.* The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. **Psychopharmacology**, v. 85, n. 3, p. 367-70, 1985.

TAKIKAWA, O.; TAGAWA, Y.; IWAKURA, Y. *et al.* Interferon-gamma-dependent/ independent expression of indoleamine 2,3-dioxygenase: studies with interferon-gamma-knockout mice. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 467, p. 553-7, 1999.

UYTTENHOVE, C.; PILOTTE, L.; THEATE, I. *et al.* Evidence for a tumoral immune resistance mechanism based on tryptophan degradation by indoleamine 2,3-dioxygenase. **Nature Medicine**, v. 9, n. 10, p. 1269-74, 2003.

WICHERS, M.C.; KOEK, G.H.; ROBAEYS, G. *et al.* IDO and interferon-alpha-induced depressive symptoms: a shift in hypothesis from tryptophan depletion to neurotoxicity. **Molecular Psychiatry**, 10, 6, p. 538-44, 2005.

WIDNER, B.; LEBLHUBER, F.; FUCHS D. Increased neopterin production and tryptophan degradation in advanced Parkinson's disease. **Journal of Neural Transmission**, v. 109, p. 181-189, 2002.

YIRMIYA, R.; WEIDENFELD, J.; POLLAK, Y. *et al.* Cytokines, "depression due to a general medical condition" and antidepressant drugs. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 461, p. 283-316, 1999.





*Diagramação, Impressão e Acabamento*

**Triunfal Gráfica e Editora**

Rua Fagundes Varela, 967 - Vila Ribeiro - Assis/SP  
CEP 19802 150 - Fone: (18) 3322-5775 - Fone/Fax: (18) 3324-3614  
CNPJ 03.002.566/0001-40