

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ)
CENTRAL DE CURSOS DE EXTENSÃO E
PÓS-GRADUAÇÃO *LATO SENSU*
CURSO DE TECNOLOGIA INDUSTRIAL
FARMACÊUTICA (TIF)

**USO DE AINES ASSOCIADOS À ANTILEUCOTRIENOS EM PACIENTES
ASMÁTICOS:**

Seus riscos e alternativas

BRUNO LIMA DA ROSA

Rio de Janeiro

2016

BRUNO LIMA DA ROSA

**USO DE AINES ASSOCIADOS À ANTILEUCOTRIENOS EM PACIENTES
ASMÁTICOS:**

Seus riscos e alternativas

**Monografia apresentada a Central de
Cursos de Extensão e Pós-Graduação
Lato Sensu como requisito parcial para
Conclusão do Curso de Especialização em
Tecnologia Industrial Farmacêutica(TIF).**

Professor orientador: José Liporage Teixeira

Rio de Janeiro

2016

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Medicamentos e Fitomedicamentos/ Farmanguinhos / FIOCRUZ -
RJ

R788u Rosa, Bruno Lima da

Uso de Aines associados à antileucotrienos em pacientes asmáticos:
seus riscos e alternativas. / Bruno Lima da Rosa. – Rio de Janeiro, 2016.

viii, 24f. il : 30 cm.

Orientador: José Liporage Teixeira

Monografia (especialização) – Instituto de Tecnologia em Fármacos –
Farmanguinhos, Pós-graduação em Tecnologias Industriais
Farmacêuticas, 2016.

Bibliografia: f. 31-32

Aluno: Bruno Lima da Rosa

**O USO DE AINES ASSOCIADOS À ANTILEUCOTRIENOS EM PACIENTES
ASMÁTICOS: seus riscos e alternativas**

Monografia apresentada à Central de Cursos de Extensão e Pós-Graduação *Lato Sensu* da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), como requisito parcial para a conclusão do curso de Pós-Graduação em Tecnologia Industrial Farmacêutica (TIF).

AVALIAÇÃO

1. CONTEÚDO:

Grau: _____

2. FORMA:

Grau: _____

3. NOTA FINAL: _____

AVALIADO POR:

Rio de Janeiro, __ de _____ de 2016

Professor orientador: Dr. José Liporage Teixeira

Coordenadora do Curso:

Prof. Carmen Pagotto

RESUMO:

Introdução: A asma induzida pelo uso de AINEs (anti-inflamatórios não esteroidais) se tornou muito comum devido ao fato de cada vez mais pessoas utilizarem estes medicamentos para atenuação e tratamento de quadro de dor e inflamação. Muitas vezes o uso desse tipo de medicação se dá de forma indiscriminada e sem o devido acompanhamento médico. Essa prática tem gerado problemas a pacientes asmáticos e que por ventura possam apresentar a tríade rinosinusite, asma e hipersensibilidade a aspirina. O uso de AINEs gera inibição da via da COX (ciclooxigenase), com isso o ácido araquidônico é desviado para a via da lipooxigenase, gerando aumento da síntese de leucotrienos cisteínicos que apresentam ação broncoconstritora. Os medicamentos modificadores de leucotrienos apresentam eficácia para que se impeça a broncoconstrição provocada pelo uso de AINEs, sendo assim utilizados em pacientes nessa condição. Dessa forma cria-se mais uma opção terapêutica anti-inflamatória segura para o paciente asmático, onde a associação do AINE ao antileucotrieno alia a eficácia dessa classe de anti-inflamatórios à segurança propiciada pela associação do antileucotrieno, que irá impedir a ocorrência da broncoconstrição durante terapia com o AINE.

Metodologia: A pesquisa realizada em artigos periódicos serve como sustentação teórica para o tema abordado e teve como base de dados: Asbai, Medline, Pubmed, Scielo.br, Central Bulas.

Resultados: Como resultado de pesquisa em fonte descrita encontrei 19 artigos diretamente relacionados ao tema proposto.

Conclusão: Podemos concluir que o uso de AINEs em pacientes asmáticos deve ser feito com extrema cautela e da forma mais racional possível, pois devido à atividade intensificadora da ação dos leucotrienos, ocorre o risco de precipitação de crise asmática nesse tipo de paciente. Podemos concluir também a importância na consideração da associação dos antileucotrienos aos AINEs como uma forma de viabilizar o uso de AINEs em pacientes asmáticos, gerando um aumento no volume de terapias com finalidade anti-inflamatória em asmáticos.

Palavras-chave: Anti-inflamatórios. Antileucotrienos. AINEs. Asma. Leucotrienos.

ABSTRACT:

Introduction : The use of NSAID (nonsteroidal anti-inflammatory drugs) induced asthma has become very common due to the fact more and more people using these

drugs for mitigation and treatment of pain and inflammation box . Often the use of this type of medication is given indiscriminately and without proper medical supervision . This practice has generated problems for asthmatics and that perhaps can justify the triad sinusitis , asthma and aspirin hypersensitivity . The use of NSAIDs produces inhibition of the cyclooxygenase pathway , with that arachidonic acid is diverted into the path of lipooxygenase , causing increased synthesis of leukotrienes that have bronchoconstrictor action. Leukotriene -modifying drugs have efficacy as needed to prevent bronchoconstriction caused by NSAID use , so used in patients with this condition. Thus it creates more safe anti- inflammatory treatment option for asthma patients , where the association of NSAID to anti-leukotriene combines the effectiveness of anti -inflammatory class of the safety provided by the association of anti-leukotriene , which will prevent the occurrence of bronchoconstriction for therapy with NSAIDs. Methodology : The research articles in journals serves as theoretical basis for the topic and had the database : Asbai , Medline , Pubmed , Scielo.br , Central Bulls . Results: As a result of research in source described found 19 articles directly related to the proposed topic. Conclusion : We conclude that the use of NSAIDs in patients with asthma should be done with extreme caution and as rationally as possible, because enhancer activity due to the action of leukotrienes , is the risk of precipitation of asthma attacks in those patients . We can also conclude the importance in considering the association of anti-leukotrienes to NSAIDs as a way of enabling the use of NSAIDs in asthmatic patients, causing an increase in the volume of anti- inflammatory therapies in asthma purpose.

Keywords: Anti -inflammatories. Antileukotrienes . Asthma. Leukotrienes. NSAIDs.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS:

AA	ácido-araquidônico
AINE	anti-inflamatórios não esteroide
COX	ciclooxigenase
HETE	ácido hidroxieicosatetraenoico
HPETE	ácido monohidroperoxidoeicosotetraenoico
LOX	lipoxigenase
LT	leucotrieno
PG	prostaglandina
RAM	reação adversa a medicamento
SNC	sistema nervoso central
TFG	taxa de filtração glomerular
TXA2	tromboxano A2

SUMÁRIO:

1.0.Introdução	09
2.0.Desenvolvimento	10
2.1.A asma.....	10
2.2.Relação entre o uso de AINEs e asma.....	10
2.3.Ácido-araquidônico.....	11
2.4.Ácido-araquidônico e o controle dos seus níveis.....	11
2.5.Cascata do ácido-araquidônico.....	12
2.6.Via da ciclooxigenase.....	13
2.7.Via da Lipooxigenase.....	14
2.8.Formação dos HPETEs.....	14
2.9.Formação do HETEs e LTs.....	15
2.10.Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs).....	16
2.11.Riscos do uso irracional de AINEs.....	17
2.12.A tríade do ácido-acetilsalicílico.....	19
2.13.O uso de medicamentos antileucotrienos em pacientes usuários de AINEs.....	20
2.14.Características farmacológicas dos AINEs.....	21
2.15.Farmacocinética dos AINEs.....	22
2.16.Farmacocinética dos antileucotrienos mais utilizados.....	25
2.17.Análise farmacológica da associação entre AINEs e antileucotrienos.....	26
2.18.Avaliação de possíveis incompatibilidades entre as substâncias escolhidas.....	28
2.19.Avaliação de possíveis incompatibilidades dos princípios ativos escolhidos, com relação aos excipientes.....	28

2.20. Excipientes utilizados na manufatura dos comprimidos.....	28
3.0. Conclusão.....	29
4.0. Referências Bibliográficas.....	31

1. INTRODUÇÃO:

A asma é uma doença crônica caracterizada pela inflamação do sistema respiratório, que têm como uma de suas principais complicações a produção exacerbada de muco e broncoconstrição, que associados a outros aspectos dessa doença dificultam o processo respiratório do paciente. Esse processo de broncoconstrição pode ser precipitado pelo uso de anti-inflamatórios não esteroides devido ao fato de seu mecanismo de ação interferir na cascata do ácido araquidônico e ao aumento dos níveis de leucotrienos, que são lipídeos da família dos eicosanoides. Os leucotrienos são formados a partir do ácido araquidônico que sofre oxidação através da atividade da enzima lipoxigenase. Os leucotrienos (LOX). Leucotrienos ativam receptores cisteínicos Cys-LT1 presentes nas vias aéreas e na musculatura lisa dos brônquios, gerando respectivamente aumento na produção de muco nas vias aéreas e contração da musculatura lisa dos brônquios, gerando efeito constritor dessa musculatura. (BRUNTON; LAZO; PARKER, 2007)

Sabemos que os anti-inflamatórios não esteroides são, por muitas vezes, utilizados de forma indiscriminada, devido ao fato de essa classe medicamentosa não apresentar um controle mais rígido no momento de sua venda, sendo assim vendido de forma irresponsável em estabelecimentos farmacêuticos. Essa venda não fiscalizada é um dos fatores que acarreta o estímulo ao uso dos AINEs sem acompanhamento médico, colocando os AINEs como uma das classes com maior incidência de eventos adversos e promotores de estados de morbidez em pacientes, devido principalmente ao uso irracional dessa classe causada pela automedicação. Esse uso desmedido e sem acompanhamento de um profissional prescritor competente pode gerar, por parte da falta de informação do usuário, um desrespeito às restrições de uso dessa classe em relação a determinados quadros clínicos responsáveis por contra-indicações que podem ser absolutas, como por exemplo, no caso de pacientes asmáticos com relação aos AINEs. O risco do uso de AINEs em asmáticos ocorre devido ao mecanismo de ação dessa classe de fármacos, que gera elevação dos níveis de leucotrienos, propiciando a ocorrência de broncoconstrição nesse paciente. A associação à antileucotrienos, que diminuem a atividade dos leucotrienos, reduz de forma significativa as chances de que ocorra a broncoconstrição, diminuindo a possibilidade de precipitação de crise asmática nesse paciente perante o uso de AINEs. (BORGES, 2001)

Este trabalho tem como principal objetivo elucidar o mecanismo pelo qual se dá essa exacerbação da asma causada pelo uso de AINEs nesse tipo de paciente, apresentando as causas e consequências dessa reação adversa a medicamentos dessa categoria, bem como possíveis alternativas a esses pacientes, com o objetivo de prover um aumento do número de terapias anti-inflamatórias viáveis em asmáticos.

2. DESENVOLVIMENTO:

2.1.A asma:

A asma é uma doença inflamatória crônica do sistema respiratório caracterizada pela descamação do epitélio das vias aéreas, fibrose da membrana basal e hipertrofia da musculatura lisa das vias aéreas (musculatura responsável pela broncoconstrição e precipitação de crise asmática), hipersecreção de muco, inflamação multicelular envolvendo a ativação de eosinófilos, mastócitos, linfócitos, macrófagos e basófilos (DORTAS;PIRES, 2006). Em alguns casos o uso de AINEs pode exacerbar crise asmática em pacientes sujeitos a esse tipo de inflamação crônica devido ao caráter broncoconstritor e estimulador da produção de muco pela mucosa das vias aéreas.

2.2.Relação entre o uso de Aines e asma:

Após seu uso, os AINEs inibem a atividade das enzimas COXs (ciclooxigenases) e com isso não irá ocorrer a conversão de ácido araquidônico em prostaglandinas por essa via, incluindo a PGE₂ (prostaglandina E₂) que apresenta atividade anti-inflamatória devido à sua atividade inibidora da lipoxigenase-5 e relaxante da musculatura lisa dos brônquios. Devido a essa inibição enzimática das ciclooxigenases, pelo uso de AINEs, ocorre um acúmulo de ácido araquidônico, que sofrerá ação da enzima lipoxigenase-5, ocorrendo assim o desvio para a via da lipoxigenase. Dessa forma teremos a formação de leucotrienos que apresentam, entre outras a propriedade de gerar contração da musculatura lisa dos brônquios, gerando broncoconstrição, ocasionando a precipitação de crise asmática. Isso se dá principalmente pela síntese de leucotrienos C₄ e D₄ que estão diretamente ligados a doenças respiratórias e asma brônquica. Por isso o uso de medicamentos que aumentam os níveis de leucotrienos apresenta risco de uso em

pacientes asmáticos e deve ser feito de forma racional, com o devido acompanhamento profissional, respeitando-se a prescrição médica, seu uso de forma correta e suas restrições, para que assim o paciente possa usufruir dos benefícios terapêuticos desta classe de forma responsável. (BATLOUNI, 2010)

2.3.Ácido-araquidônico:

O ácido araquidônico (AA) é o substrato da via metabólica abordada neste trabalho, sendo de grande importância para a ocorrência de importantes eventos fisiológicos em nosso organismo. O ácido araquidônico é um derivado do ácido linoleico que é um ácido graxo essencial encontrado nos fosfolípidios que são componentes estruturais da membrana celular. Os fosfolípidios, que são a matéria-prima para a produção de ácido-araquidônico, são compostos pela presença de uma molécula glicerol interligada a um grupo fosfato (polar) e a dois ácidos graxos (apolares). Esses fosfolípidios sofrem ação da enzima fosfolipase A2 gerando a liberação do ácido araquidônico das membranas celulares. Outra via importante é através da clivagem do ácido araquidônico a partir do diacilglicerol (produto da hidrólise de um lipídeo) pela enzima diacilglicerol lipase, sendo esta via alternativa mais relacionada com a síntese de endocanabinóides. (SIQUEIRA; DANTAS, 2000)

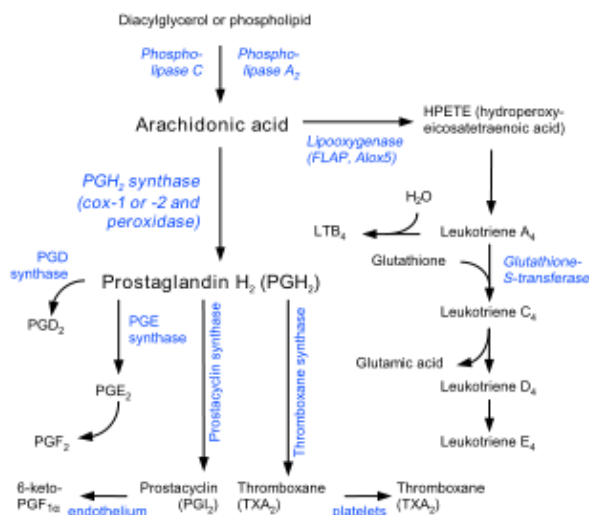
2.4.Ácido-araquidônico e o controle de seus níveis:

A liberação do ácido araquidônico da membrana celular se dá através de estímulos gerados pela necessidade da ação de eicosanóides que são produtos da cascata do ácido araquidônico. Esses estímulos estão diretamente ligados ao aumento da disponibilidade de ácido araquidônico, ativando diferentes isoformas da fosfolipase A2 que é a enzima responsável pela liberação do ácido araquidônico das membranas celulares através de sua ação direta sobre os fosfolípidios. Através de um processo de sinalização intracelular, esses estímulos são capazes de direcionar primordialmente o ácido araquidônico para a formação do eicosanoide, cuja falta deu início ao processo. (BRUNTON; LAZO; PARKER, 2007)

É necessário salientar a importância do fato de a atividade catalítica da fosfolipase A2 depender de dois fatores que são a sua fosforilação e os níveis de cálcio intracelular. Sendo assim qualquer estímulo externo que cause a liberação de cálcio do retículo endoplasmático ou a fosforilação da fosfolipase A2 são ativadores em potencial da cascata do ácido araquidônico. (BRUNTON; LAZO; PARKER, 2007)

2.5.Cascata do ácido-araquidônico:

A cascata do ácido araquidônico é uma via metabólica de nosso organismo que usa o ácido araquidônico para realizar a síntese de eicosanoides como as prostaglandinas, leucotrienos e tromboxanos. Os eicosanoides são mediadores lipídicos de grande importância na fisiologia e em patologias humanas. O início da cascata se dá quando os fosfolípidios sofrem ação da fosfolipase A2 dando origem ao ácido araquidônico. O ácido araquidônico é derivado do ácido gordo essencial ácido linoleico e sofre oxidação sendo dividido em duas vias: a da ciclooxigenase (COX) e a da lipooxigenase (LOX). Essa cascata de ácido araquidônico apresenta um conjunto de importantes funções desempenhadas por seus produtos denominados eicosanoides que são hormônios parácrinos e autócrinos de importante papel na homeostasia, termorregulação, hemorreologia e na transmissão neural. Porém seu papel mais conhecido e famigerado está em sua ação na via pró-inflamatória, sendo responsável devido à síntese de prostaglandinas pela vasodilatação responsável pelos sintomas do processo inflamatório (SIQUEIRA; DANTAS, 2000). Essa resposta inflamatória se dá pela conversão de ácido araquidônico através da COX-2 (induzida), gerada em células especializadas do pulmão EXa549, em prostaglandinas, entre elas a PGE2 responsável pelos processos de dor e febre. Devemos lembrar que esta cascata também é responsável pela produção da COX-1 (constitutiva) que apresenta grande importância na regulação de funções fisiológicas do organismo, tendo seu nível estável independente da ocorrência de processos inflamatórios. Dentre essas importantes funções estão: o controle da produção tanto do ácido clorídrico, quanto a produção do muco protetor no estômago, a excreção de água nos rins, entre outras, denotando assim a importância vital desta cascata para o ideal funcionamento de nosso organismo. (BRUNTON; LAZO; PARKER, 2007)



Fonte: (Devlin, 2005)

2.6. Via da ciclooxigenase:

A ciclooxigenase ou prostaglandina H₂ sintase é uma glicoproteína dimérica integral da membrana, presente no retículo endoplasmático, sendo uma enzima de suma importância na via metabólica do ácido araquidônico. Nas células de mamíferos está presente nas formas: COX-1(ciclooxigenase-1), COX-2 (ciclooxigenase-2) e a recém-descoberta COX-3 (ciclooxigenase-3).

- A COX-1 é a constitutiva, sendo relacionada às atividades fisiológicas.
- A COX-2 é a induzida por certos estímulos, sendo de grande importância em processos inflamatórios.
- A COX-3 esta ligada a síntese da lipoxina que possui efeito anti-inflamatório e está presente no SNC.

Esta enzima é responsável pela formação de prostanóides que são importantes mediadores biológicos. O substrato dessa via é o ácido araquidônico que será oxidado para que ocorra a formação de prostanóides. Estes prostanóides são prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos que apresentam as seguintes funções:

- Prostaciclina – vasodilatadora e inibidora da agregação plaquetária.

- Prostaglandinas – Aumentam a permeabilidade capilar, quimiotaxia, vasodilatação e produção de muco protetor no estômago, bem como a diminuição na produção de ácido clorídrico no estômago.

- Tromboxano – São vasoconstritores na circulação sistêmica e vasodilatadores na circulação pulmonar, sendo agentes hipertensivos e facilitadores da agregação plaquetária. (BRUNTON; LAZO; PARKER, 2007)

2.7.Via da lipoxigenase:

Esta via apresenta significativa importância para a temática central deste trabalho, pois explica a formação de leucotrienos e como o uso de AINEs pode gerar precipitação de crises asmáticas, gerando risco se usado de forma irracional em pacientes asmáticos.

Nesta via metabólica, após a ativação da lipoxigenase-5 por parte da FLAP que é a enzima responsável pela sua ativação, o ácido araquidônico sofre ação da enzima lipoxigenase-5, o que irá gerar sua conversão em leucotrienos por meio de um processo de oxidação. Os produtos da via da lipoxigenase são os ácidos monohidroperoxidocicosateranoicos (HPETEs), ácidos hidroxieicosatetraenoicos (HETEs) e leucotrienos (LTs), que da mesma forma que os prostanóides também são mediadores lipídicos. A principal função dos produtos desta via está destinada a atividade pró-inflamatória. (BRUNTON; LAZO; PARKER, 2007)

2.8.Formação dos HPETES:

Nesta segunda via do ácido araquidônico ocorre a oxidação do mesmo pela lipoxigenase, onde ocorrerá uma adição de um grupo peróxido a molécula do ácido araquidônico, formando o HPETE. Existem três isoformas da lipoxigenase, sendo essas as lipoxigenases: LOX-5, LOX-12 e LOX-15. Essas três isoformas da lipoxigenase irão dar origem respectivamente a HPETE-5, HPETE-12 e HPETE-15. Sua produção se dá nas seguintes localidades:

-HPETE-5 – Principal produto de basófilos, macrófagos, neutrófilos polimorfonucleados, mastócitos e tecidos sujeitos a respostas inflamatórias em geral.

-HPETE-12 – Produto de plaquetas, ilhéus pancreáticos, células glomerulares e musculatura lisa vascular.

-HPETE-15 – Produto de linfócitos T, eosinófilos, reticulócitos e epitélio respiratório. (ARAÚJO, 2012)

2.9. Formação dos HETEs E LTs:

Os HPETEs são precursores instáveis dos HETEs, sendo que essa conversão ocorre através de uma redução espontânea, ou mesmo são reduzidos pela ação de uma peroxidase aos seus respectivos HETEs (HETE-1, HETE-12 e HETE-15). A principal função dos HETEs é a mediação inflamatória através do estímulo à quimiotaxia, ao estímulo também da desgranulação de granulócitos. (ARAÚJO, 2012)

Os leucotrienos são eicosanoides derivados especificamente da HPETE-5 e devido a ação bivalente da LOX-5 esse irá se transformar em leucotrieno A₄ (LTA₄) e este através da LTA₄ hidrolase pode se transformar em leucotrieno B₄ (LTB₄), ou na presença de glutatião reduzido pode transformar-se em leucotrieno C₄ (LTC₄) através da atividade da enzima LTC₄ sintase sobre o LTA₄. Enzimas com ação de dipeptidase podem atuar sobre o LTC₄, removendo o glutamato, gerando o leucotrieno D₄ (LTD₄) e também sobre este último gerando o leucotrieno E₄ (LTE₄) através da remoção da glicina. (FUNK, 2001)

Os leucotrienos (LTs) são em geral substâncias pró-inflamatórias associadas a atividade dos leucócitos que podem gerar a contração dos músculos lisos dos brônquios e do sistema gastrointestinal, gerando também o aumento da permeabilidade vascular devido a vasodilatação, o que irá explicar a formação de edema. Uma atividade desregulada dos leucotrienos é associada a patologias como asma e processos alérgicos. (FUNK, 2001)

Os leucotrienos LTC₄ e LTD₄ estão implicados em várias doenças respiratórias, em particular a bronquite asmática.

2.10. Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs):

Os AINEs são uma classe de anti-inflamatórios sem origem hormonal, não possuindo dessa forma características esteroides, diferindo de forma marcante de anti-inflamatórios dessa classe. São medicamentos usados em quadros inflamatórios e de algesia, podendo apresentar atividade antipirética e antiplaquetária dependendo do medicamento. (BARREIRO; FRAGA, 2008)

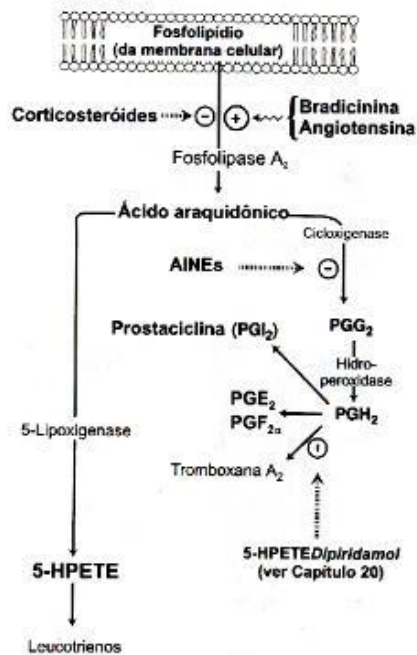
AINEs são medicamentos de amplo uso por pacientes acometidos pelos mais diversos tipos de quadros inflamatórios, apresentando grande importância terapêutica, apresentando também relativamente uma boa margem de segurança quando não há caso de contraindicação. Porém, o uso indiscriminado desta classe de medicamentos vem apresentando uma série de problemas relacionados diretamente ao seu uso. Infelizmente a comercialização dos medicamentos pertencentes a esta classe ainda se dá de forma livre em drogarias, mesmo a pacientes não munidos de receita médica que indicaria a não ocorrência de automedicação sinalizando assim a real necessidade do uso destes medicamentos. (SOBREVIME, 2001)

Esta classe de anti-inflamatórios apresenta como mecanismos de ação a interrupção da cascata do ácido araquidônico que se dá da seguinte forma:

Os AINEs inibem a atividade da enzima ciclooxigenase (COX), impedindo a conversão de ácido araquidônico em prostaglandinas, não ocorrendo vasodilatação, impedindo a ocorrência dos efeitos dessa vasodilatação como dor, febre, edema, etc. (BATLOUNI, 2010)

A inibição da ciclooxigenase pode se dar de forma seletiva através do uso de AINEs seletivos (celecoxibe, rofecoxibe, etoricoxibe, nimesulida, etc), que inibem apenas a COX-2 que é a porção da ciclooxigenase produzida de forma induzida em casos de inflamação. Essa inibição da ciclooxigenase também pode se dar de forma não específica através do uso de AINEs não seletivos (ácido acetilsalicílico, diclofenaco de sódio, diclofenaco de potássio, indometacina, fenilbutasona cálcica, etc), cujo efeito inibitório abrange as COXs 1 que é constitutiva e é produzida fisiologicamente sem

necessidade de indução devido a quadro inflamatório e também da COX-2.



Fonte: (Khannapure, 2007)

2.11. Riscos do uso irracional de aines:

Assim como outras classes, os AINEs apresentam suas contraindicações e seus riscos, por isso o seu uso de forma irracional ou desnecessário, pode acarretar em prejuízos ao paciente, que frente ao uso indevido dessa classe poderá apresentar uma série de reações adversas a medicamentos (RAMs). Grande parte das reações indesejadas ocorrem devido ao seu mecanismo de ação que gera inibição da síntese de prostaglandinas, que apresentam grande importância para uma série de atividades fisiológicas importantes para a homeostasia do organismo, gerando modificações em processos fisiológicos, podendo ocasionar o surgimento e/ou precipitação de quadros e reações adversas, o que explicaria a sua contra-indicação em certos casos, como por exemplo:

- A diminuição da produção do muco protetor no estômago, tornando-o susceptível a ação do ácido clorídrico produzido pelas células parietais do estômago, podendo gerar dor na parte alta do estômago e posteriormente lesão gástrica e hemorragia. (BATLOUNI, 2010)
- AINEs geram diminuição da síntese de tromboxano A₂, impedindo que ocorra agregação plaquetária, contraindicando seu uso juntamente com anticoagulantes ou outros medicamentos que também prejudiquem o processo de agregação plaquetária e

também em casos de doenças que reduzam a atividade plaquetária como a dengue, por exemplo, o que poderia gerar hemorragia no paciente. (BATLOUNI, 2010)

- Pacientes com insuficiência renal podem apresentar risco para uso de AINEs, pois esta classe inibe a síntese de prostaglandinas nos rins, favorecendo a ocorrência vasoconstrição nos rins, o que (somado ao quadro pré-existente de insuficiência renal) causaria uma diminuição ainda maior da taxa de filtração glomerular (TFG), gerando a contraindicação de AINEs nesses casos. (BATLOUNI, 2010)

- A insuficiência hepática apresenta um fator de risco pelo fato de atrapalhar o processo de glicuronização dos AINEs, podendo gerar seu acúmulo, aumentando sua toxicidade.

- Pacientes com hipertensão severa podem necessitar de atenção especial devido a vasoconstrição gerada por AINEs, lembrando que estes medicamentos podem interagir com medicamentos vasodilatadores usados por estes pacientes, como o captopril, pois AINEs podem diminuir o seu efeito vasodilatador, devido ao fato de impedirem que ocorra vasodilatação. (MOTTA; VARALDA, 2009)

- Inibidores seletivos de COX-2 podem gerar vasoconstrição em artérias, cujo efeito vasodilatador se deveria justamente a ação da COX-2, gerando risco de uso em pacientes com problemas coronarianos. (BATLOUNI, 2010)

- O uso de AINEs no último trimestre de gravidez é contraindicado, pois a inibição da síntese de prostaglandinas gera uma diminuição da motricidade do miométrio que é uma musculatura presente no interior do útero, o que pode atrapalhar o processo de parto de paciente gestante.

- O uso dessa classe de anti-inflamatórios em pacientes asmáticos também apresenta risco gerando contraindicação, que pode ser absoluta dependendo do controle e do grau da doença apresentada pelo paciente. Isso ocorre por que os AINEs inibem a COX, impedindo a conversão de ácido-araquidônico em prostaglandinas, com isso ocorre um acúmulo de ácido-araquidônico, que será desviado para a via da lipooxigenase, convertendo-o em leucotrieno. Os leucotrienos (principalmente os leucotrienos LTC₄, LTD₄ e LTE₄) ativam receptores Cys-LT₁ presentes nas vias aéreas e na musculatura lisa brônquica, gerando exacerbação na produção de muco e contração da musculatura lisa brônquica, aumentando o risco de precipitação de crise asmática nesse paciente. (MOTTA; VARALDA, 2009)

2.12.A tríade do ácido-acetilsalicílico:

Não há como falar de efeitos adversos causados pelo uso de AINEs em pacientes asmáticos sem falarmos da conhecida tríade de efeitos adversos causados pelo uso do AAS. Essa tríade apresenta os seguintes efeitos adversos: asma, rinite e urticária. O fato de apresentar dentre esses efeitos adversos a precipitação de crise asmática denota a importância de uma conduta cautelosa para o uso de AINEs, sobretudo em paciente asmático. O uso de outros medicamentos dessa classe também pode gerar risco devido ao fato de que ocorra a possibilidade de manifestação dos efeitos adversos presentes nesta citada tríade, por meio de reação cruzada. Isso ocorre pela semelhança estrutural entre os medicamentos dessa classe e também por compartilharem grande semelhança no que diz respeito aos seus mecanismos de ação. A semelhança em suas fases farmacodinâmicas e farmacocinéticas gera a possibilidade de reação cruzada dentre medicamentos dessa mesma classe. (BATLOUNI, 2010)

O uso de AINEs gera a interrupção da via da ciclooxigenase, inibindo a síntese de prostaglandinas com atividade pró-inflamatória, porém sua atividade inibe também a produção da prostaglandina E2 (PGE2) que apresenta marcante atividade anti-inflamatória, devido a sua atuação como freio do processo inflamatório que ocorre pelo fato de a PGE2 inibir a lipoxigenase, gerando uma redução nos níveis de leucotrienos, sendo esse o primeiro fator de importância para a precipitação de crise asmática em pacientes sensíveis a essa classe. Outro fator importante é o acúmulo de ácido araquidônico como consequência a inibição da ciclooxigenase, que vai sofrer ação da lipoxigenase, tornando-se posteriormente leucotrienos, cuja a atividade principalmente dos LTC4 e LTD4 estão diretamente ligados a um quadro de broncoconstrição e rinite. Isso ocorre pelo fato de esses leucotrienos atuarem em seus receptores alvo que são os cys-LT1 que estão presentes nos brônquios e na mucosa das vias aéreas. Nos brônquios os LTs C4 e D4 irão gerar uma contração da musculatura lisa dos brônquios gerando broncoconstrição. Já na mucosa das vias aéreas, onde ocorre grande expressão de receptores cys-LT1, ocorre uma produção exacerbada de muco (rinorréia), caracterizando a rinite por uso de AINE. Além disso ocorre uma expressão de HPETES que são precursores dos HETES que apresentam características pró-inflamatórias devido a sua atuação como radicais livres, gerando processos inflamatórios como por exemplo o aparecimento de urticárias em pacientes sensíveis. (BRUNTON; LAZO; PARKER, 2007)

2.13. Uso de medicamentos antileucotrienos em pacientes usuários de AINES:

Muitos pacientes que necessitariam do uso de anti-inflamatórios não esteroides, esbarram por vezes em algumas de suas contraindicações que podem ser relativas ou absolutas. Isso acontece com o paciente asmático devido ao fato deste paciente pertencer a um grupo de risco no que diz respeito ao uso de AINEs levando em consideração a grande possibilidade de esta classe de fármacos gerar efeitos adversos, principalmente respiratórios, tendo em vista a provável precipitação de quadro de crise asmática. Com isso, é normal que se adotem outras alternativas terapêuticas anti-inflamatórias pertencentes a outras classes, que não os AINEs. (MOTTA; VARALDA; 2009)

Um exemplo de anti-inflamatórios de uso bastante difundido e não pertencente à classe dos AINES são os glicocorticoides. Os glicocorticoides são fármacos de origem esteroide com grande atividade anti-inflamatória devido a sua capacidade de controlar a expressão gênica favorecendo a produção de substâncias anti-inflamatórias como a lipocortina que inibe a fosfolipase-A2 interrompendo a cascata do ácido araquidônico, apresentando dessa forma seu efeito contra a dor e a inflamação. Porém esta classe também apresenta suas contraindicações, podendo gerar risco a certos tipos de pacientes, onde temos como exemplo pacientes com AIDS, devido ao fato de os glicocorticoides apresentarem efeito imunossupressor devido a inibição da síntese das citosinas 1 e 9, não ocorrendo a opsonização, impedindo a demarcação do local afetado em processo inflamatório. Devido a esse mecanismo o uso dessa classe pode gerar baixa imunológica em paciente soro positivo, já que este paciente já apresenta uma baixa na imunidade. Outro grupo de risco seria o de pacientes com osteoporose, devido ao aumento da atividade de osteoclastos causada pelos corticoides, o que irá gerar uma maior degradação da matriz óssea, agravando o quadro de osteoporose neste tipo de paciente. O uso de glicocorticoides em pacientes diabéticos também apresenta certo risco, pois o uso dessa classe de medicamentos gera diminuição dos níveis de insulina, pois os níveis de cortisol se opõem aos níveis de insulina, podendo gerar hiperglicemia. Esses e outros riscos no uso de corticoides nos mostram que por vezes seu uso também pode apresentar riscos, que em determinados casos podem ser de ordem absoluta impedindo seu uso, gerando dificuldade na escolha da classe de anti-inflamatório a ser escolhida. (BRUNTON; LAZO; PARKER, 2007)

O uso de medicamentos antileucotrienos pode gerar uma opção viável em uma série de pacientes devido ao fato de aumentarem a segurança no uso de AINEs pelo fato de diminuir a atividade broncoconstritora dos leucotrienos. Esses medicamentos são muito utilizados em pacientes asmáticos para o controle desta doença.

Medicamentos antileucotrienos podem atuar através de atividade antagonista de receptores para leucotrienos, ou através da inibição da atividade da enzima lipoxigenase, impedindo a síntese de leucotrienos.

Os antagonistas de receptores para leucotrienos se ligam aos receptores CysLt1, impedindo a ligação dos leucotrienos ao seu receptor, diminuindo sua atividade dessa forma. Nesta classe temos o montelucaste, zafilucaste, pranlucaste, tomilucaste, pobilucaste, verlucaste e cinalucaste. (BORGES, 2001)

Os inibidores da lipoxigenase-5 impedem a conversão de ácido araquidônico em leucotrienos pela via lipoxigenase. Nesta classe temos o zileuton e o ABT-761. (BORGES, 2001)

Temos ainda os inibidores da FLAP que é uma classe ainda em estudo, sendo bastante promissora no combate a precipitação de crise asmática. Essa classe de medicamentos inibe a FLAP, não ocorrendo a ativação da lipoxigenase-5, não ocorrendo a conversão de ácido araquidônico em leucotrienos. Dentre eles temos: MK-886, MK-571, Bay x 1005. (BORGES, 2001)

Medicamentos que impedem ou diminuem a ação dos leucotrienos em nosso organismo já são muito utilizados em pacientes asmáticos no controle dessa enfermidade, porém devemos levar em consideração também o uso desses fármacos na atenuação de efeitos adversos de medicamentos como, por exemplo, os AINEs, aumentando assim o número de possíveis terapias em pacientes asmáticos que necessitam do uso de anti-inflamatórios.

2.14. Características Farmacológicas dos AINEs:

Para que possamos considerar a viabilidade da associação de fármacos antileucotrienos aos AINEs, devemos em conta além das características farmacodinâmicas (já abordadas neste trabalho), as características farmacocinéticas, para que dessa forma possamos avaliar a segurança do tratamento anti-inflamatório proposto à pacientes asmáticos. Essa

avaliação nos permite analisar se existe alguma possibilidade de interação entre os fármacos propostos.

Foram analisados 9 (nove) AINEs dentre os mais usados e 3 (três) antileucotrienos mais comumente usados.

Dentre os AINEs analisados temos o ácido acetilsalisílico, os diclofenacos, ibuprofeno, cetoprofeno, naproxeno, piroxicam e tenoxicam.

Quanto aos antileucotrienos considerados nesta avaliação temos montelucaste e zafirlucaste como os mais usados e o zileuton (menos usado, porém de grande importância terapêutica).

A seguir as características farmacocinéticas mais relevantes a serem consideradas nos AINEs.

2.15.Farmacocinética dos AINEs:

AAS - Farmacocinética:

Absorção: A absorção do aas é rápida e praticamente completa após sua administração de forma oral, porém isso apresenta uma pequena variação com relação ao AINE usado, a dosagem usada, a taxa de dissolução do comprimido e o pH no estomago. O aas é em parte absorvido no estomago, sendo a maior parte absorvida o intestino delgado.

Distribuição: O aas tem sua distribuição rápida devido à ampla ligação a proteínas plasmáticas, sendo assim distribuído para todas as partes do corpo. O volume de distribuição em indivíduos normais de aas (em doses habituais) é de 170ml/kg de peso corpóreo. Devemos lembrar que conforme aumenta a concentração de aas no organismo, sua taxa de ligação à proteínas plasmáticas diminui.

Biotransformação e eliminação: Aas é hidrolisado no trato gastrointestinal, no sangue e no fígado. Após isso será metabolizado no fígado. No metabolismo hepático ocorrem reações de fase 1 e fase 2, onde na fase 1 ocorre o metabolismo pelo citocromo P450 (CYP450), onde sofre oxidação. Na reação de fase 2 ocorre a glicuronização do aas, onde será conjugado com o ácido glicurônico, formando-se o conjugado ácido glicurônico+aas, podendo assim ser eliminado. Lembrando que seu tempo de meia vida é de 2 à 3hrs, após uma dose usual, sendo sua eliminação considerada mormente renal.

Diclofenaco - Farmacocinética:

Absorção: O diclofenaco é absorvido rápida e completamente após utilizado de forma oral, sendo que sua concentração plasmática máxima é atingida dentro de 2 a 3 horas. Sua administração junto com alimentos retarda, mas não altera sua absorção.

Distribuição: Rápida devido à sua ampla ligação a proteínas plasmáticas, sendo dessa forma distribuído para todas as partes do corpo. Ocorre um acúmulo no líquido sinovial,

o que pode explicar o fato de seu efeito terapêutico ser consideravelmente maior do que sua meia-vida plasmática que de aproximadamente 2 horas.

Biotransformação e eliminação: Este fármaco é metabolizado no fígado onde é hidrolizado por enzimas do citocromo P450 (CYP450), depois ocorrerá sua glicuronização, sofrendo ação por parte da enzima glicuronil transferase, sendo formado o conjugado ácido glicurônico+diclofenaco, podendo assim ser eliminado.

Obs.: Essa análise feita acerca das características farmacocinéticas é válida para todas as isoformas de diclofenaco presentes no mercado (diclofenaco de sódio, diclofenaco de potássio, diclofenaco colestiramina, diclofenaco resinato e diclofenaco dietilamônio). Isso devido ao fato de que ao ser absorvido e sofrer metabolismos os íons se desprendem da molécula diclofenaco, sobrando apenas a estrutura do diclofenaco a ser considerada.

Ibuprofeno – Farmacocinética:

Absorção: Amplamente absorvido quando usado de forma oral, sendo de aproximadamente de 80% a concentração absorvida do ibuprofeno. Sua absorção ocorre quase que em toda sua totalidade no trato gastrointestinal sendo que a presença de alimentos diminui sua absorção.

Distribuição: Como já foi citado, o ibuprofeno se liga em cerca de 80% à proteínas plasmáticas chegando a todas as partes do corpo. Sua duração máxima no plasma é atingida em 1,2 a 2 horas, sendo que a duração é de 4 a 6 horas, sendo sua meia vida de eliminação de 1,8 a 2 horas.

Biotransformação e eliminação: A biotransformação é hepática através de atuação de enzimas relacionadas ao citocromo P450 (CYP450) e glicuronização, sendo eliminado após sua conjugação. Sua eliminação é praticamente completa após 24 horas depois da última dose. É um fármaco reconhecidamente com baixa incidência de reações adversas.

Cetoprofeno – Farmacocinética:

Absorção: Rapidamente absorvido, sendo que seu uso com alimentos gera retardamento em sua absorção, porém sem alterar sua biodisponibilidade. Se liga em cerca de 99% à proteínas plasmáticas.

Distribuição: É distribuído praticamente à todas as partes do corpo, devido à sua alta taxa de absorção plasmática. Apresenta uma meia-vida plasmática de 1,5 a 2 horas por via oral. Se difunde ao líquido sinovial, tendões e região intra-articular.

Biotransformação e eliminação: Sofre hidrólise pelo citocromo P450 e sofre conjugação com o ácido glicurônico (maior parte), sendo assim eliminado. Sua excreção é essencialmente renal pela urina, sendo 50% da dose eliminada em cerca de 6 horas após a administração, independente da via usada.

Naproxeno – Farmacocinética:

Absorção: Totalmente absorvido no trato gastrointestinal se usado por via oral. Alimentos retardam sua absorção, mas não atrapalham sua biodisponibilidade.

Distribuição: Se liga em 99% à proteínas plasmáticas chegando ligado às mesmas a todas as partes do corpo, sendo que o aumento de sua concentração gera diminuição de sua ligação à albumina. Seus níveis máximos plasmáticos são atingidos em 3 a 4 dias.

Biotransformação e eliminação: Sofre metabolismo essencialmente hepático. Sofre ação de enzimas pertencentes ao citocromo P450 sofrendo hidrólise, sofrendo também glicuronização, tornando-se apto a ser eliminado, sendo sua eliminação de aproximadamente 95% urinária.

Piroxicam – Farmacocinética:

Absorção: É amplamente absorvido e se liga quase que em sua totalidade à proteínas plasmáticas. Alimentos retardam sua absorção, mas não modificam sua biodisponibilidade. Sua meia-vida é de aproximadamente 50 horas, sendo que as concentrações plasmáticas de mantém por 24 horas.

Distribuição: Chega a todos os tecidos do corpo ligado a proteínas plasmáticas e suas concentrações atingem o pico de 3 a 5 horas após sua administração.

Biotransformações e eliminação: Sofre hidrólise por parte de enzimas hepáticas do citocromo P450 (CYP450), sendo também importante sua conjugação por parte da enzima glicuronil transferase, formando-se o conjugado ácido glicurônico+piroxicam.

Tenoxicam – Farmacocinética:

Absorção: Se liga em cerca de 99% à proteínas plasmáticas sendo amplamente absorvido após uso por via oral.

Distribuição: Se difunde com facilidade ao líquido sinovial, o que garante um tempo maior de efeito do fármaco. Chega à todos os tecidos do corpo ligado à proteínas plasmáticas. Suas concentrações plasmáticas são atingidas em cerca de 10 a 15 dias.

Biotransformação e eliminação: Possui uma meia-vida de eliminação de 72 horas aproximadamente, sofre metabolismo predominantemente hepático através da ação de enzimas pertencentes ao citocromo P450 (CYP450). Além disso o tenoxicam também sofre glicuronização, sendo inativado e podendo assim ser eliminado.

Nimesulida – Farmacocinética:

Absorção: É bem absorvida por via oral, se ligando a proteínas plasmáticas sendo dessa forma absorvida quase que em sua totalidade (97,5%). Tem seu pico plasmático de concentração alcançado de 2 à 3 horas, sendo de 3 a 4 mg/L.

Distribuição: Se liga à proteínas plasmáticas, chegando ao seu pico de concentração plasmáticas em um intervalo de tempo que varia de 2 à 3 horas. Se difunde para todos os tecidos do corpo.

Biotransformação e eliminação: A nimesulida sofre metabolismo hepático, sofrendo reação de hidroxilação, tornando-se a hidroxinimesulida, que também apresenta atividade farmacológica anti-inflamatória. A nimesulida também sofre glicuronização, sendo após isso eliminada nas fezes.

Meloxicam – Farmacocinética:

Absorção: Se liga de forma ampla à proteínas plasmáticas e sendo bem absorvido por via oral (cerca de 90%).

Distribuição: Chega ao líquido sinovial, sendo que chega a todos os tecidos do corpo humano e apresenta uma meia-vida relativamente longa, o que permite uma única tomada diária. Deve-se lembrar que em doses baixas apresenta uma maior afinidade pela COX-2, o que gera uma menor incidência de efeitos adversos causados pelo uso deste AINE. Já em doses mais altas não se evidenciou essa seletividade.

Biotransformação e eliminação: Sofre biotransformação e é quase que totalmente metabolizado pela CYP 2c9, sendo após isso eliminado de forma similar tanto pelas fezes, quanto pela urina.

2.16.Farmacocinética de medicamentos antileucotrienos mais utilizados:

Montelucaste sódico:

Absorção: O montelucaste é quase que totalmente absorvido e se liga praticamente em sua totalidade à proteínas plasmáticas.

Distribuição: Atinge seu pico de concentração plasmáticas em 3 horas, sendo que esse tempo para comprimidos mastigáveis é de 2 horas (em jejum). É amplamente distribuído, porém não atravessa a barreira hematoencefálica. Após 24 horas a sua concentração passa a ser mínima em todos os tecidos.

Biotransformação e eliminação: É metabolizado pelas isoenzimas pertencentes ao citocromo P450, mais especificamente as enzimas 2C9 e 2A4, sendo que estudos demonstraram que se usado em doses terapêuticas o montelucaste não inibe as enzimas do citocromo 450 (CYP450).

Seus metabólitos são quase que totalmente excretados pela bile e sua eliminação fecal chega a passar de 85%.

Zafirlucaste:

Absorção: Após sua administração (contando as duas doses diárias) ocorre uma ligação de 99% à proteínas plasmáticas, sendo ligado principalmente à albumina, sendo amplamente absorvido através dos tecidos.

Distribuição: Se distribui amplamente através dos tecidos do corpo. Devemos lembrar que alimentos diminuem sua absorção.

Biotransformação e eliminação: É metabolizado pela CYP2C9 e possui excreção basicamente biliar.

Zileuton:

Absorção: Se liga a proteínas plasmáticas em cerca de 93% e se difunde amplamente para todos os tecidos do organismo. Atinge o pico de concentração plasmática em 1,7hrs.

Distribuição: Se liga em cerca de 97% à proteínas plasmáticas (principalmente à albumina). Se difunde para todos os tecidos do corpo.

Biotransformação e eliminação: É metabolizado no fígado pelas enzimas pertencentes à CYP450, principalmente as isoenzimas CYP2C9, 1A2, 3A4.

2.17. Análise farmacológica da associação entre AINEs e antileucotrienos:

1- Escolha do antileucotrieno: Uma análise das informações citadas anteriormente quanto as características farmacodinâmicas e farmacocinéticas dentre os AINEs escolhidos para avaliação, podemos concluir que todos poderiam ser associados à antileucotrienos, porém a preferência seria a escolha do montelucaste sódico, já que o Zafirlucaste deve ser usado em jejum e o AINEs preferencialmente devem ser usados às refeições para se evitar danos ao estômago e intestino. Já o Zileuton além de apresentar um custo elevado, poderia inibir enzimas microssomais relacionadas à biotransformação, podendo aumentar a concentração de medicamentos metabolizados por tais enzimas, como acontece com alguns AINEs citados neste trabalho. (BORGES, 2001)

O Montelucaste sódico além de apresentar uma baixa incidência de efeitos adversos, não apresenta indícios de que gere uma inibição das enzimas microssomais pertencentes ao citocromo P450, não interagindo dessa forma com os AINEs. Outro fato importante é que o montelucaste sódico pode ser utilizado próximos às refeições e sendo assim sua associação aos AINEs não mudaria a forma de uso dos mesmo. Dessa forma o medicamento gerado pela associação entre AINEs e antileucotrienos poderia ser tomado às refeições mantendo a segurança do medicamento quanto a efeitos adversos a nível gastrointestinal.

2- Escolha do AINE: Agora que, após avaliação criteriosa, o antileucotrieno mais indicado foi escolhido, devemos analisar as opções de AINEs acima citadas, para uma

associação racional e segura entre as duas classes de medicamentos. A priori, cabe dizer que todos os AINEs citados poderiam ser associados ao antileucotrieno escolhido (montelucaste sódico). O que farei será escolher o AINE que mais se adequa a associação proposta neste trabalho, sendo igualmente analisados os fatores: eficácia, segurança e comodidade ao paciente.

Primeiramente devemos considerar que a dose indicada de montelucaste é de 5mg(1 comprimido de 5mg), ou de 10mg(1 comprimido de 10mg) ao dia, sendo que a toma de um comprimido contendo 5mg de montelucaste sódico duas vezes ao dia também é aceitável. Sendo assim, o ideal é que ocorra a escolha de um AINE cuja posologia se adeque à posologia do montelucaste sódico.

Com base apenas na posologia do montelucaste em comparação à posologia dos AINEs, os AINEs que melhor se adequariam ao uso em conjunto com o montelucaste sódico seriam o meloxicam, a nimesulida, o naproxeno, o tenoxicam e o piroxicam. Porém outros fatores também serão avaliados para que seja feita a escolha do AINE ideal.

Com a escolha com base na posologia já realizada, devemos abordar o aspecto segurança, já que a escolha mais sensata é a que prima pela maior segurança do paciente.

Em se tratando de paciente asmático devemos considerar que o uso de AINEs sempre se configura como um risco. O montelucaste seria utilizado em associação aos AINEs para o aumento da segurança de seu uso em asmáticos. Porém essa segurança poderá ser ainda otimizada pela escolha correta do AINE que será associado ao montelucaste sódico.

Com base no fator segurança, a escolha mais prudente seriam a nimesulida e o meloxicam. Isso por que a nimesulida e o meloxicam são considerados inibidores seletivos (preferenciais) para a ciclooxigenase 2 (COX-2), o que confere maior segurança em relação ao seu uso em pacientes asmáticos, devido ao fato de inibirem somente a COX-2. Dessa forma não ocorrerá uma inibição tão intensa da PGE2, que irá exercer sua ação anti-inflamatória e broncodilatadora devido a inibição que a mesma gera sobre os leucotrienos. A protaciclina também apresenta atividade broncodilatadora e não terá sua produção interrompida. Com isso as chances de precipitação de crise asmática serão praticamente anuladas se considerarmos o uso desses AINEs em associação com o montelucaste sódico. Além disso, a nimesulida e o meloxicam apresentarão maior segurança quanto a outros riscos inerentes ao uso de AINEs, como por exemplo danos, ou irritação no estômago e intestino, hemorragias, diminuição da taxa de filtragem glomerular, entre outros efeitos adversos. (CARVALHO; SALES & RIOS-SANTOS, 2004)

A escolha da associação entre o montelucaste sódico à nimesulida, ou ao meloxicam se mostra eficiente devido a compatibilidade entre as posologias (podendo os medicamentos citados serem usados até duas vezes ao dia) e também a uma maior segurança que as associações escolhidas propiciam ao paciente.

2.18.Avaliação de possíveis incompatibilidades entre as substâncias escolhidas:

De acordo com pesquisas feitas nas fichas técnicas das substâncias, não existem incompatibilidades de qualquer ordem entre os princípios ativos escolhidos neste trabalho (Montelucaste Sódico, Meloxicam e Nimesulida).

2.19.Avaliação de possíveis incompatibilidades dos princípios ativos escolhidos, com relação aos excipientes:

De acordo com pesquisas feitas nas fichas técnicas das substâncias, não existem incompatibilidades de qualquer ordem dos princípios ativos em relação aos excipientes usados na manufatura dos comprimidos.

2.20.Excipientes utilizados na manufatura dos comprimidos:

1- Montelucaste Sódico (Lista dos excipientes):

Manitol

Celulose microcristalina

Hidroxipropilcelulose (E 463)

Óxido de ferro vermelho (E172)

Croscarmelose sódica

Aroma de cereja

Aspartamo (E 951)

Estearato de magnésio.

2- Nimesulida (Lista dos excipientes):

Nimesulida Mepha, 100 mg, comprimido:

Lactose

Celulose microcristalina

Carboximetilamido sódico

Óleo vegetal hidrogenado

Docusato sódico

Estearato de magnésio

Hidroxipropilcelulose.

3- Meloxicam (Lista dos excipientes):

celulose microcristalina

citrate de sódio di-hidratado

crospovidona

dióxido de silício

estearato de magnésio

lactose monohidratada

povidona.

3. CONCLUSÃO:

Após avaliação criteriosa dos fármacos pertencentes às classes abordadas neste trabalho, podemos concluir que uma associação racional entre AINEs e antileucotrienos é viável, onde após análise de características físico-químicas, farmacocinéticas, farmacodinâmicas, de segurança e posológicas de ambas as classes, pode concluir que as melhores associações seriam entre os AINEs nimesulida ou meloxicam e o antileucotrieno montelucaste sódico. Isso ocorre pois não existe nenhuma incompatibilidade físico-química entre os fármacos citados, bem como interações quanto às fases farmacodinâmicas, já que os mecanismos de ação não interagem sinergicamente ou antagonicamente. Farmacocineticamente não há interação entre os medicamentos citados, já que o montelucaste, ao contrário de todos outros antileucotrienos, não gera inibição das enzimas do citocromo P450, não interferindo no metabolismo dos AINEs. As posologias podem ser combinadas facilmente já que fármacos citados apresentam características posológicas muito semelhantes. Fator importante também é o fato de o montelucaste, diferentemente dos demais antileucotrienos, poder ser utilizado junto às refeições, pois não ocorre interação com alimentos, garantindo a segurança quanto ao uso dos AINEs, evitando reações adversas à nível gastrointestinal. Sendo assim, a associação entre os fármacos selecionados apresenta-se como uma alternativa terapêutica viável para pacientes asmáticos no tratamento de quadros inflamatórios, aliando a eficácia dos AINEs no tratamentos de

quadros inflamatórios à segurança que os antileucotrienos irão emprestar a essa terapia, impedindo a ocorrência de broncoconstrição e precipitação de crise asmática pelo uso de AINEs.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- ARAÚJO, Maria. **Biotransformação de Ácidos Gordos:** formação de prostaglandinas, tronboxanos e leucotrienos. Lisboa: dqb da Universidade de Lisboa, 2012.
- BARREIRO, E.; FRAGA, C.A. **Química Medicinal:** as bases moleculares da ação dos fármacos.
- BATLOUNI, Michel. **Anti-inflamatórios Não Esteroides:** efeitos cardiovasculares, cerebrovasculares e renais. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, 2010.
- BORGES, Wellington. **Antileucotrienos.** Rev. bras. alerg. imunopatol. 2001; 24(3).
- BRUNTON, L.L.; LAZO, J.S.; PARKER, K.L. Goodman & Gilman. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica.** 11. Ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2007. 1821 p.
- CARVALHO, W.A.; SALES, R.D. & RIOS-SANTOS, F. **Analgésicos Inibidores Específicos da Cicloxigenase-2 :** Avanços terapêuticos (artigo de revisão) . Revista Brasileira de Anestesiologia v.54, p.448-464, 2004.
- Comissão de Coordenação do programa da Asma. **Manual de Boas Práticas na Asma.** Lisboa: Direcção Geral da Saúde; 2001, ISBN – 972-9425-97-6.
- DEVLIN, Thomas. **Textbook of Biochemistry with clinical correlations.** 2005, Wiley-Liss, 6ª edição
- Funk, C.D. **Prostaglandins and Leukotrienes:** advances in eicosanoid biology. Science. 2001 Nov 30; 294 (5548) :1871-5.
- FUCHS, F. D. E WANNMACHER, L. **Farmacologia Clínica-** Fundamentos da Terapêutica Racional. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 1998. 678p.
- GOODMAN E GILMAN: **As Bases Farmacológicas da Terapêutica.** 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991.
- Manual Merck para a Família [página da web]. **Doenças Obstrutivas das Vias Respiratórias;** 2009. Disponível em: www.manualmerck.net.

MOTTA, Antônio; VARALDA, Daniela. **Reações Adversas aos Anti-inflamatórios Não-Esteroidais**. Rev. bras. alerg. imunopatol. – Vol. 32, 2009.

MÜHLEN, C. A. A. V. **Os Antiinflamatórios Não-Esteróides (AINEs)**. Doutorgate – Saúde e Qualidade de Vida, 2006., 2009

PAIVA, S. E. **Antiinflamatórios – Questões Básicas**. Fibromialgia.com.br. Acessado em 29/9/06.

P.R. VADE-MÉCUM – **Vade-mécum de Substâncias de Uso Terapêutico**. São Paulo, 2004 Soriak Comércio e Promoções S.A.

Samuelsson B. **Leukotrienes**: mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation. Science. 1983;220:568-575.

SIQUEIRA, J.F.; DANTAS, C.J.S. **Mecanismos Celulares e Moleculares da Inflamação**. 1. Ed. Guanabara, 2000.

Smith LJ. **Leukotrienes in asthma**. Arch Intern Med. 1996;156:2181-2189.

SOBRAVIME. **O Que é Uso Racional de Medicamentos?** Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos. São Paulo: SOBRAVIME, 125 p. 2001

VANE J. R - **Inhibition of Prostaglandin Synthesis as a Mechanism of Action for Aspirin-like Drugs**. Nature, 1971.

WANMACHER, L. E.; FERREIRA, M. B. C. **Farmacologia Clínica**. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, p. 107-11. 1995.

<http://www.ufjf.br/farmacologia/files/2012/11/AINES-20131.pdf>

www.asbai.org.br/revistas/Vol244/anti.htm

www.asbai.org.br/revistas/Vol294/asma_induzida_aspirina.pdf

www.bulas.med.br

www.cartacapital.com.br/saude/mais-folego-para-os-asmaticos

<http://www.ufrgs.br/lacvet/restrito/pdf/prostaglandina.pdf>

