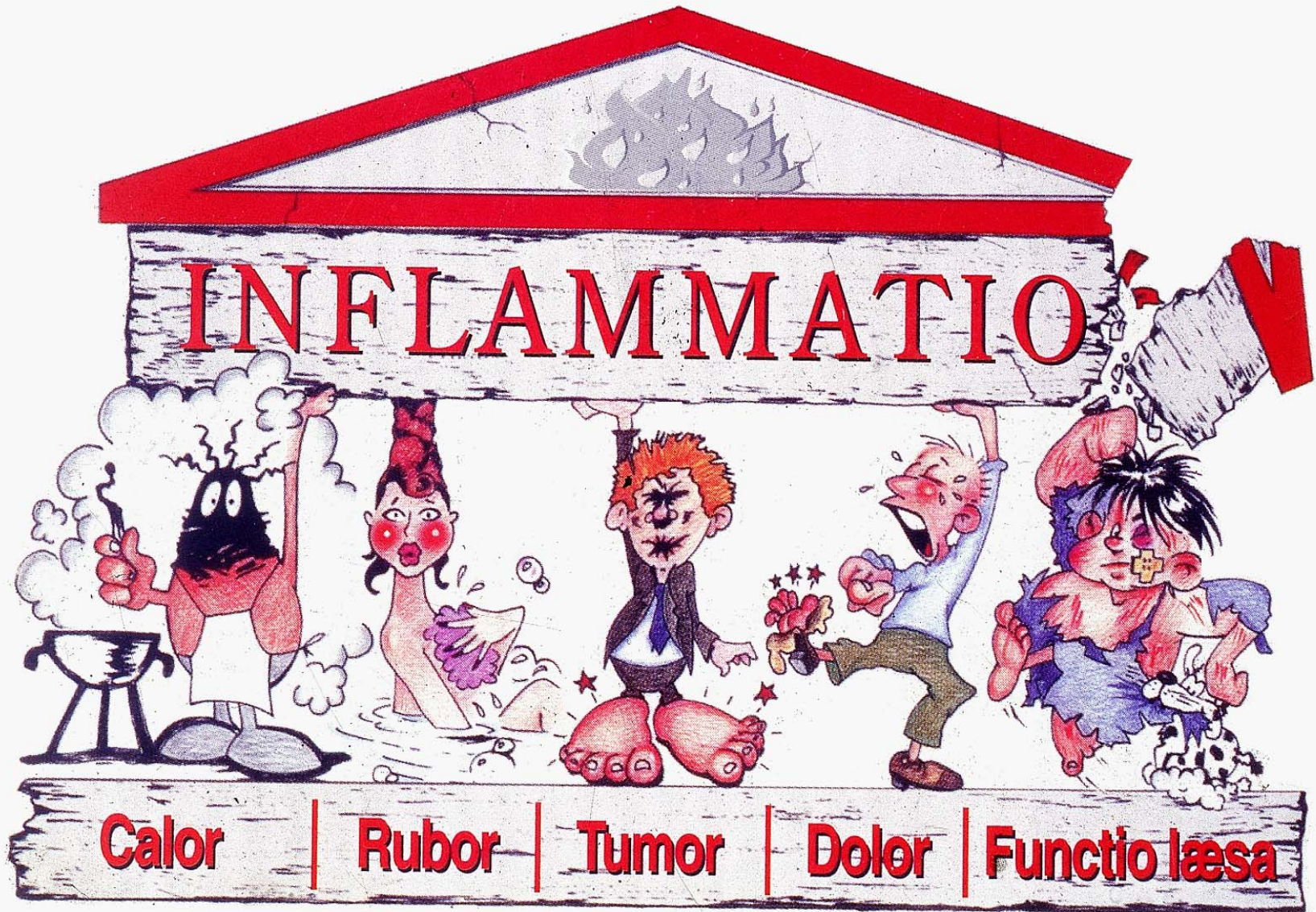
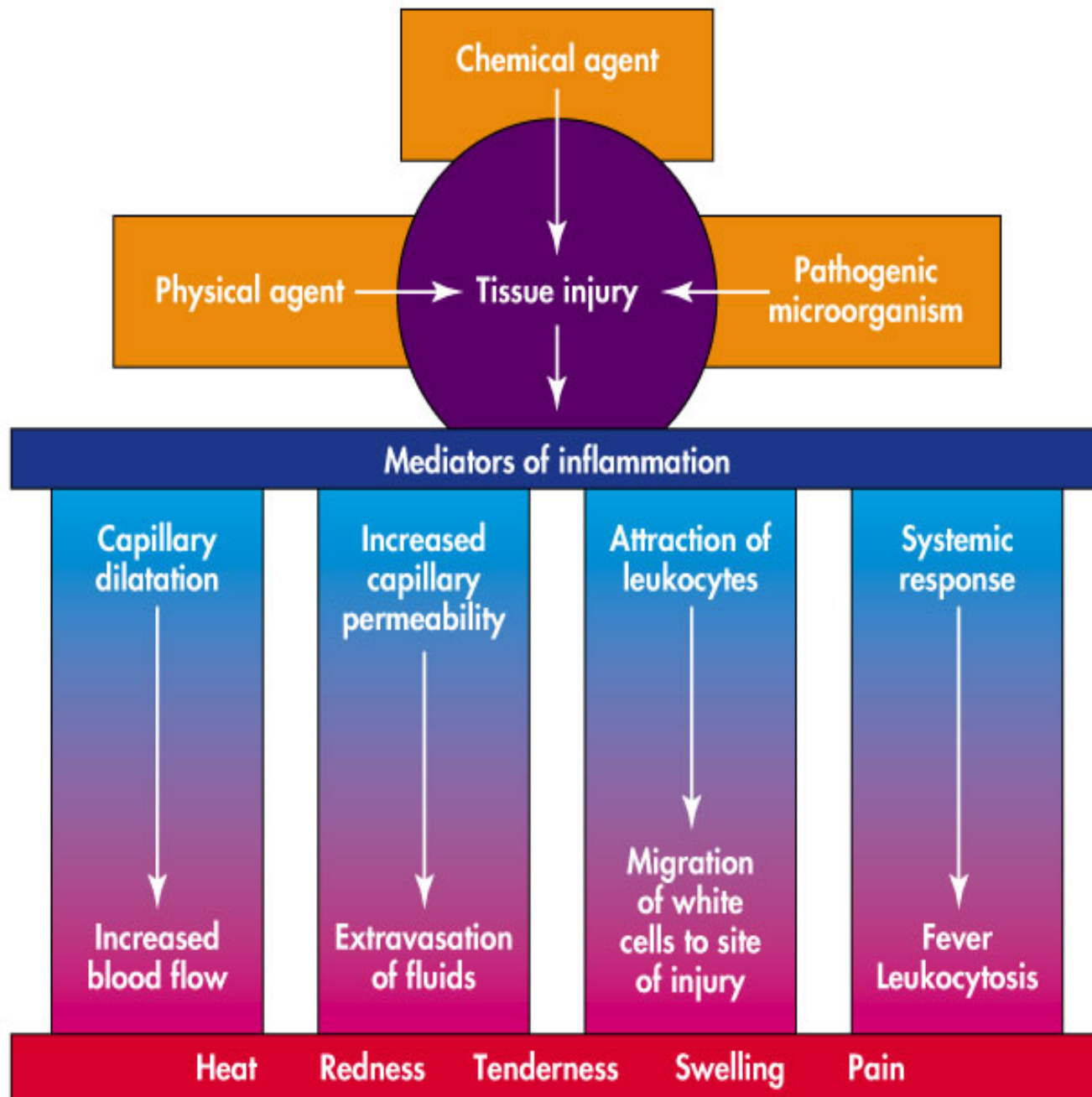




Inflamação

- **Resposta à injúria com sinais característicos resultantes de alterações vasculares e químicas.**
- **Resposta supostamente benéfica, mas que pode transformar-se em maléfica quando desregulada.**
 - **Por exemplo, fluido nos pulmões interfere com as trocas gasosas**
 - **Dôr intensa provoca espasmos e reduz o fluxo sanguíneo**



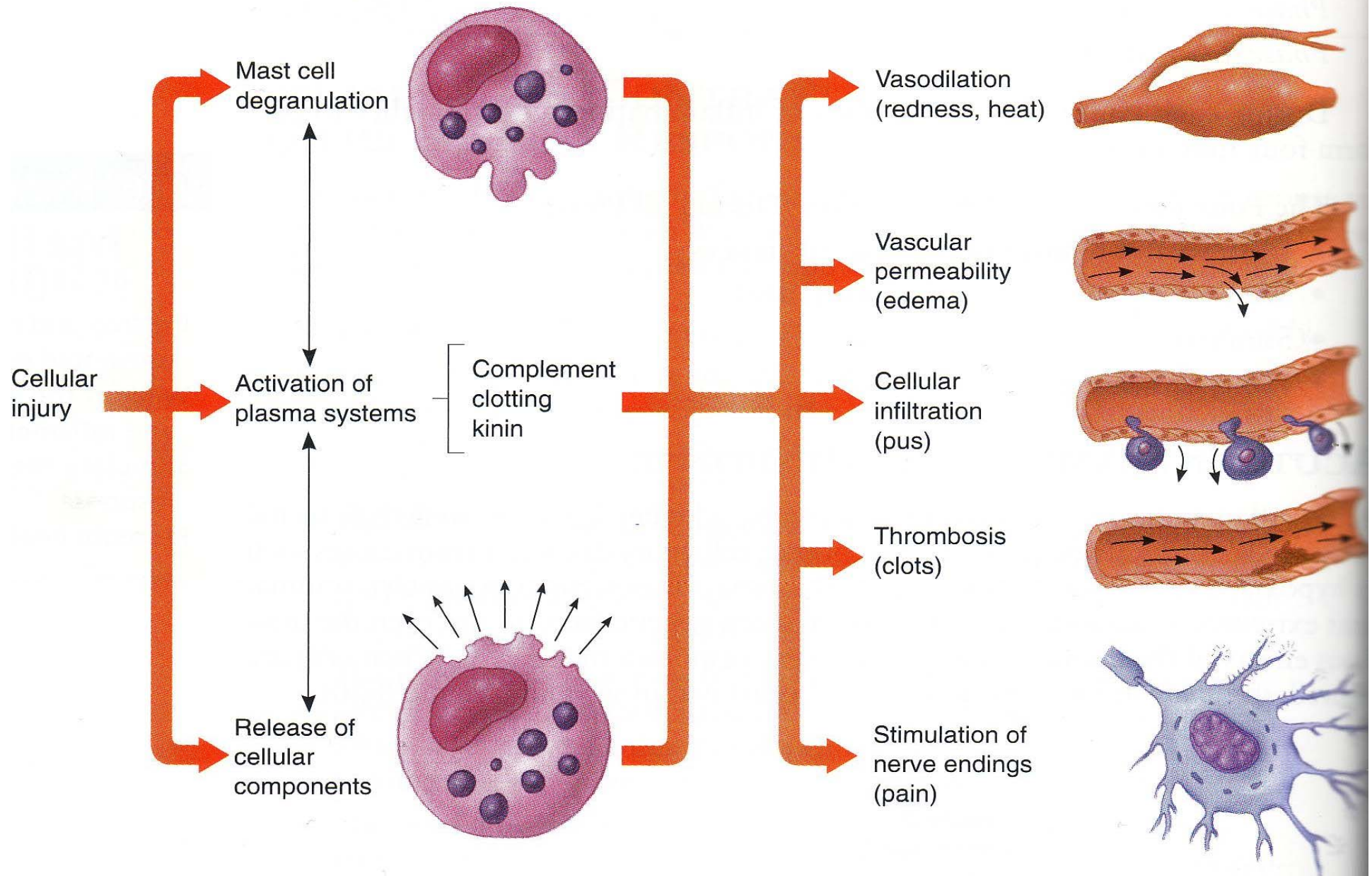


FIGURE 8-21 The acute inflammatory response.

Sinais atribuídos à resposta vascular

- **Vasodilatação induz hiperemia**
 - Rubor
 - Calor
- **Aumento da permeabilidade**
 - Edema
- **Aumento da pressão tissular**
 - Dôr
 - Tensão
 - Estimulo de terminações nervosas - pressão e mediadores
- **Segue-se perda de função**

A inflamação como “reação padronizada”.

- **A resposta inflamatória é não específica, mas ocorre de maneira padronizada qualquer que seja o estímulo.**
- **Ela é reprodutível quando de provocações ulteriores.**
- **A inflamação depende menos da natureza do estímulo inflamatório do que da maneira como o organismo mobiliza suas defesas (*Celsus, Bernard, Cohnheim, Virchow e Metchnikoff*).**

Doenças provide de componente inflamatório intenso

- **Esclerose múltipla**
- **Osteoartrite**
- **Penfigo**
- **Febres periódicas**
- **Artrite reumatóide**
- **Sarcoidose**
- **Lupus eritêmico sistêmico**
- **Diabétes de tipo I**
- **Colite ulcerativa**
- **Vasculites**
- **Cancer em geral**
- **Doença de irradiação**
- **Doença de Alzheimer**
 - **Anafilaxia sistêmica**
 - **Asma**
 - **Aterosclerose**
 - **Dermatite atópica**
- **Doença de Crohn (ileite regional)**
 - **Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)**
 - **Gota**
- **Isquemia/reperfusão**

As funções da inflamação



- Matar microorganismos.
- Coordenar reações imunitarias.
- Eliminar células lesadas.
- Restruir tecidos.
- *Restaurar a função normal !*

- **As respostas inflamatórias precoces diferem das respostas tardias**
- **Cada fase envolve mediadores químicos e células diferentes que funcionam associados para:**
 - **Enfrentar, destruir e remover os agentes injuriosos**
 - **Isolar estes agentes**
 - **Estimular as respostas imunes**
 - **Promover cura/cicatrização**

Fases da Inflamação

- **Fase 1: Inflamação aguda (resposta vascular e celular, quando dominam os granulócitos)**
- **Fase 2: Inflamação crônica (proliferação, quando dominam os monócitos)**
- **Fase 3: Formação de granuloma**
- **Fase 4: Cura/cicatrização**

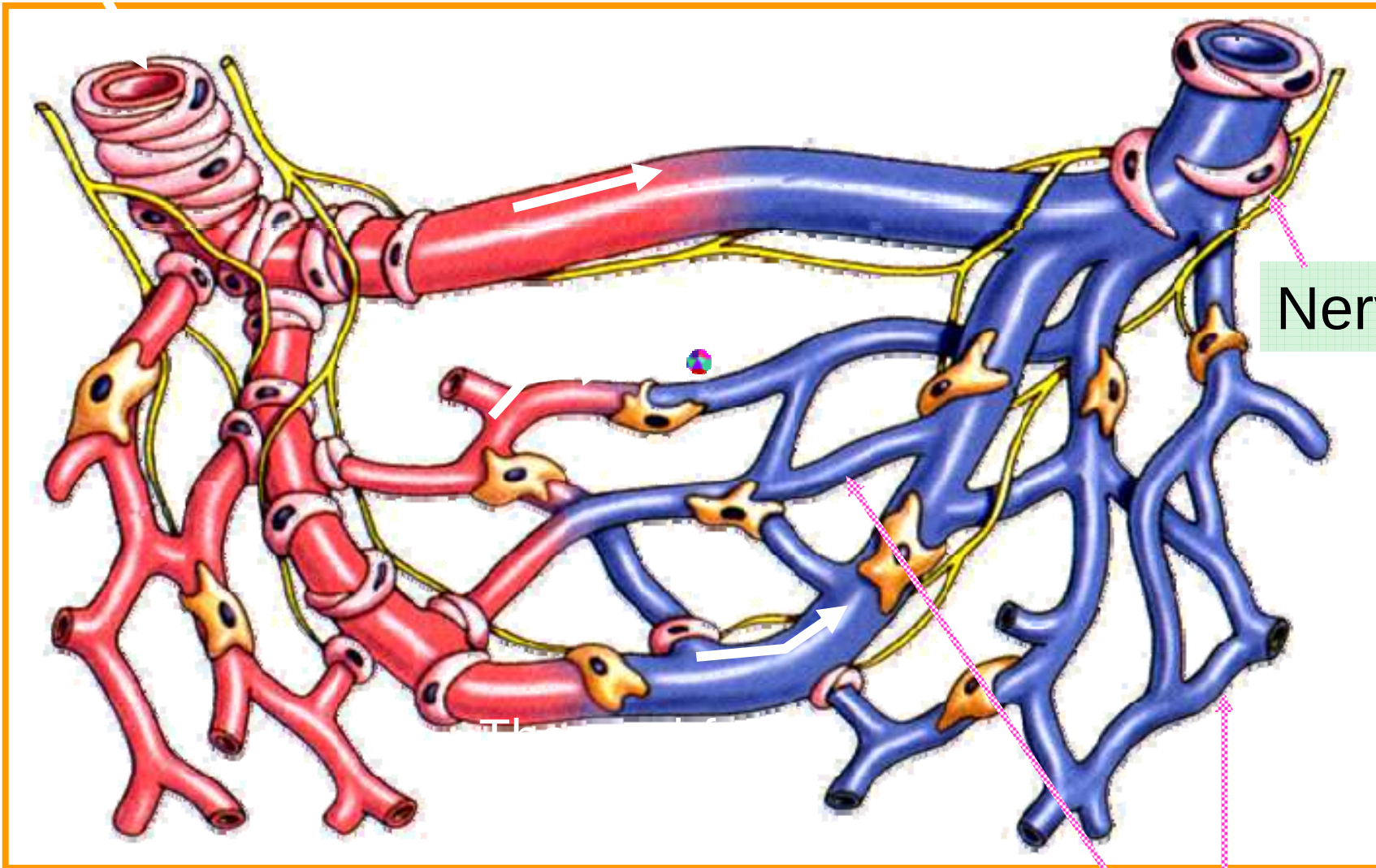
Resposta vascular

- **Vasodilatação** - assegura um fornecimento aumentado de nutrientes à zona em causa
- **Aumento de permeabilidade vascular**
 - permite às células e aos mediadores abandonarem a area; “depuração”)

A microcirculação

Arteriola

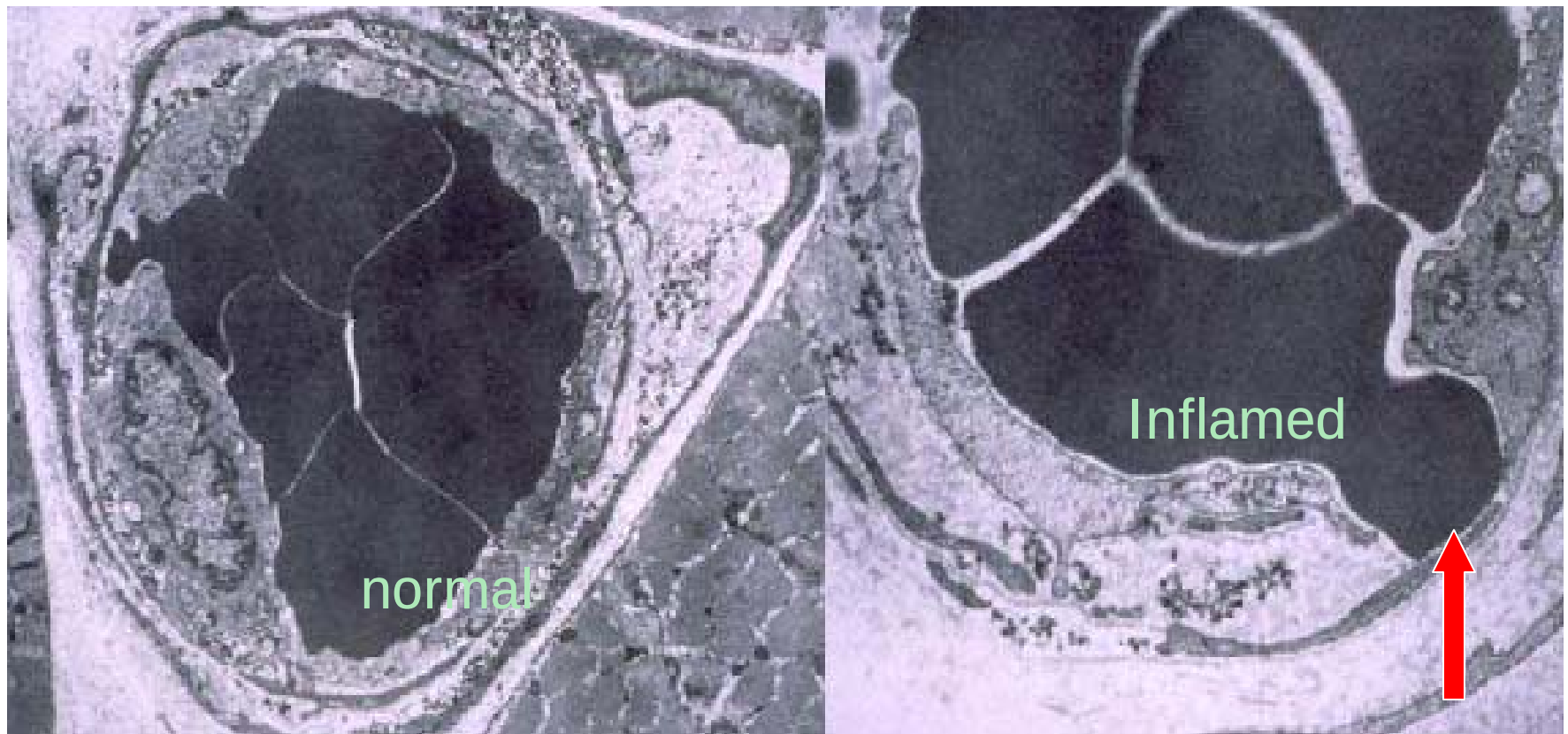
Vênula



* aumento de pressão venosa

Capilares

“ Gaps” entre células endoteliais



Resposta vascular

- Os vasos permitem passagem de glóbulos brancos que:
- Isolam o agente agressivo
- Destroem-no e removem-no, assim assegurando “limpeza”

Células envolvidas

1. Células de alarme

Células endoteliais

Células dendriticas

Macrófagos

Mastócitos

2. Células néo-recrutadas

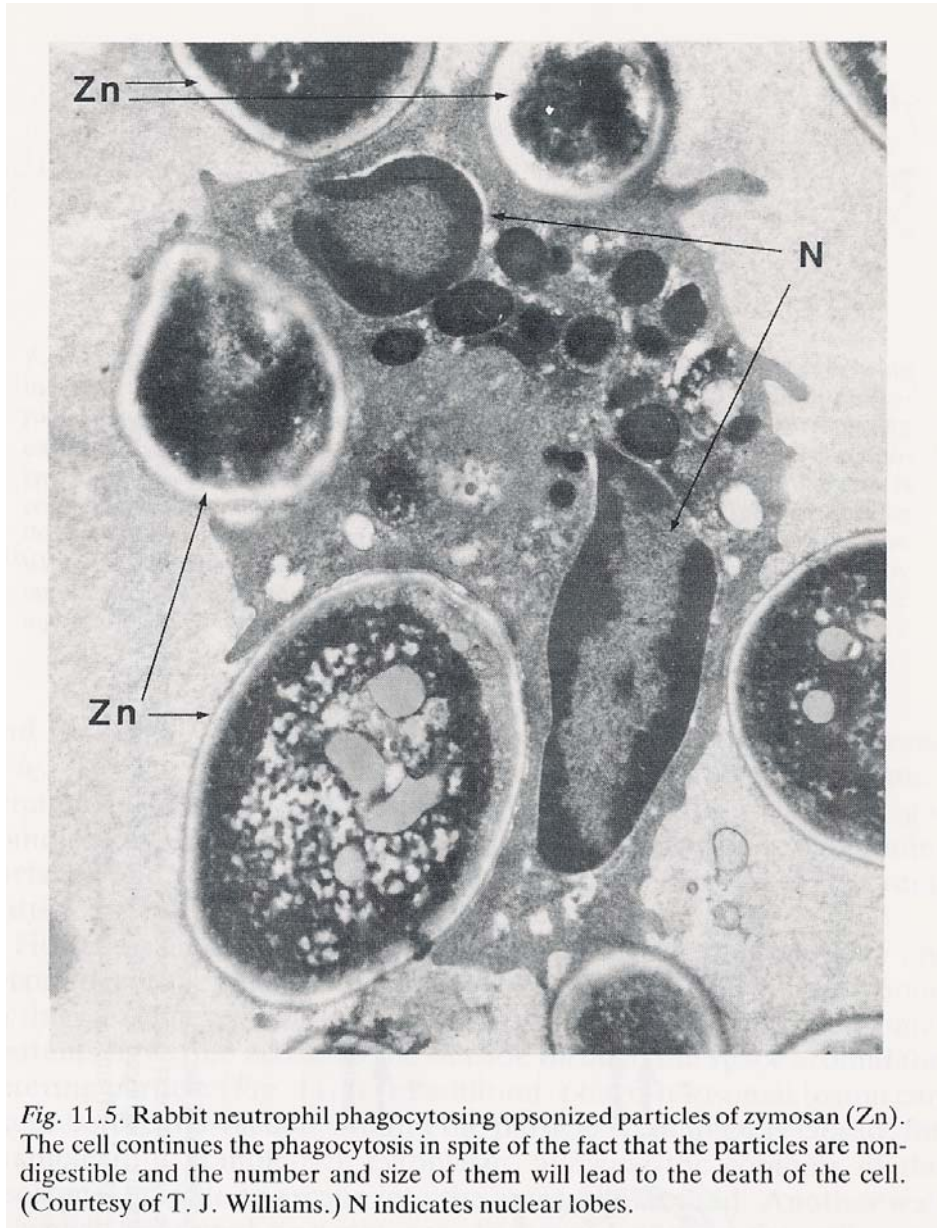
Neutrófilos

Eosinófilos

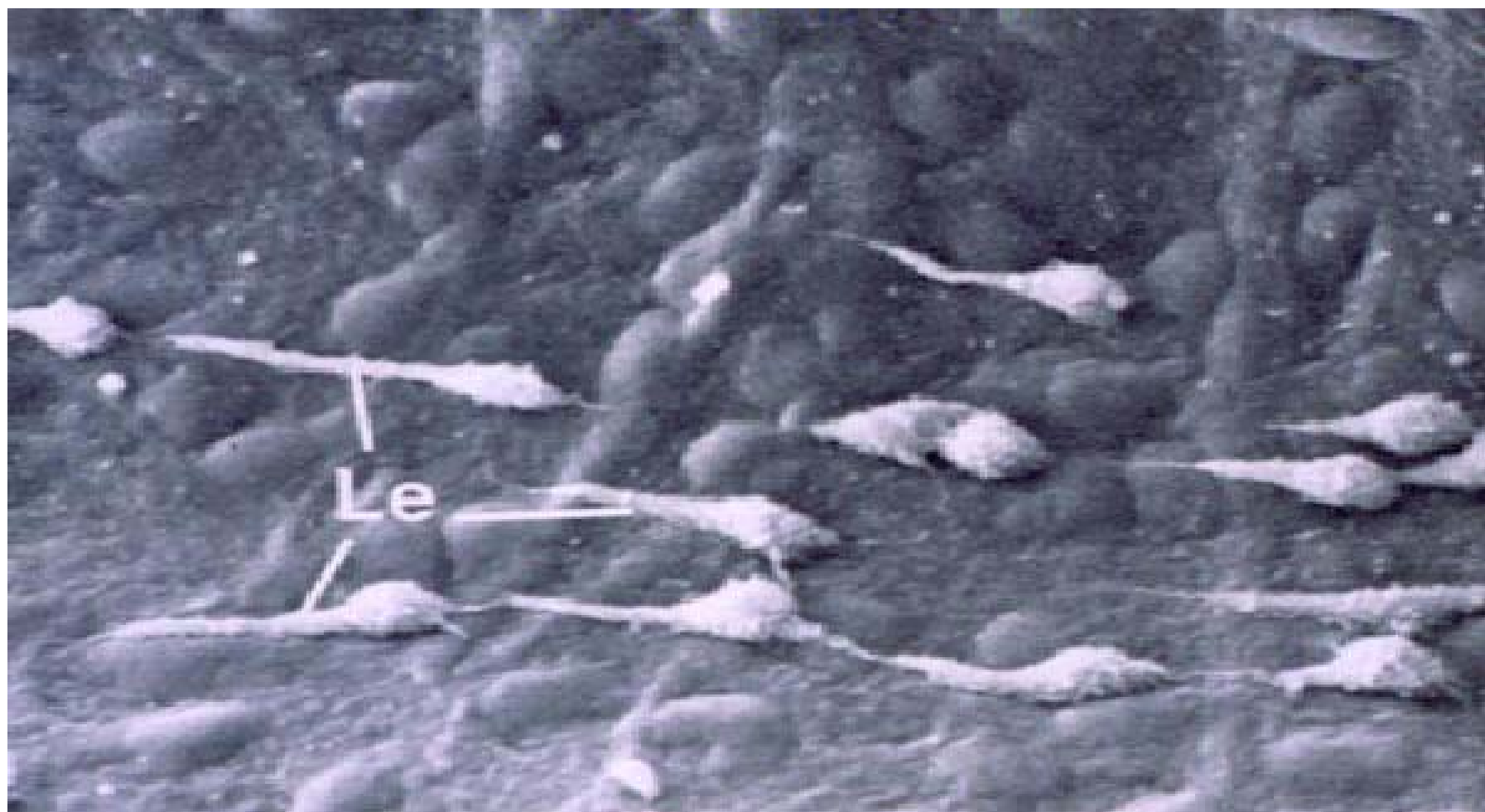
Linfócitos

Plaquetas

Acumulo de leucócitos.

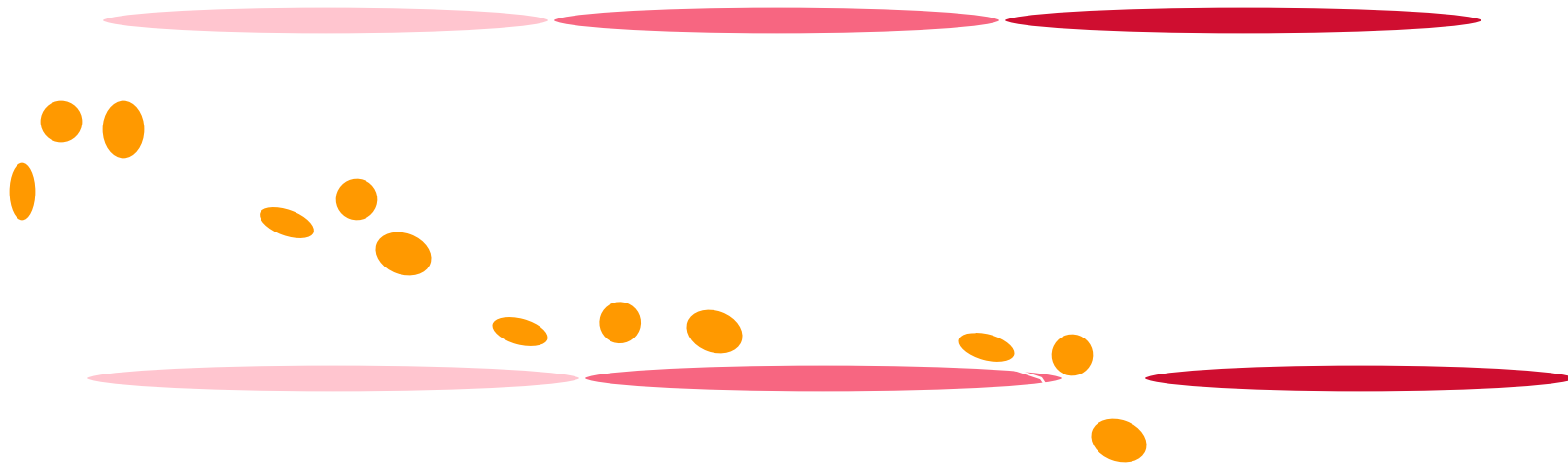


- Os leucócitos possuem inumeras funções de defesa:
 - matar microbios.
 - fagocitose.
 - processamento de antígeno.
 - reparar lesões.



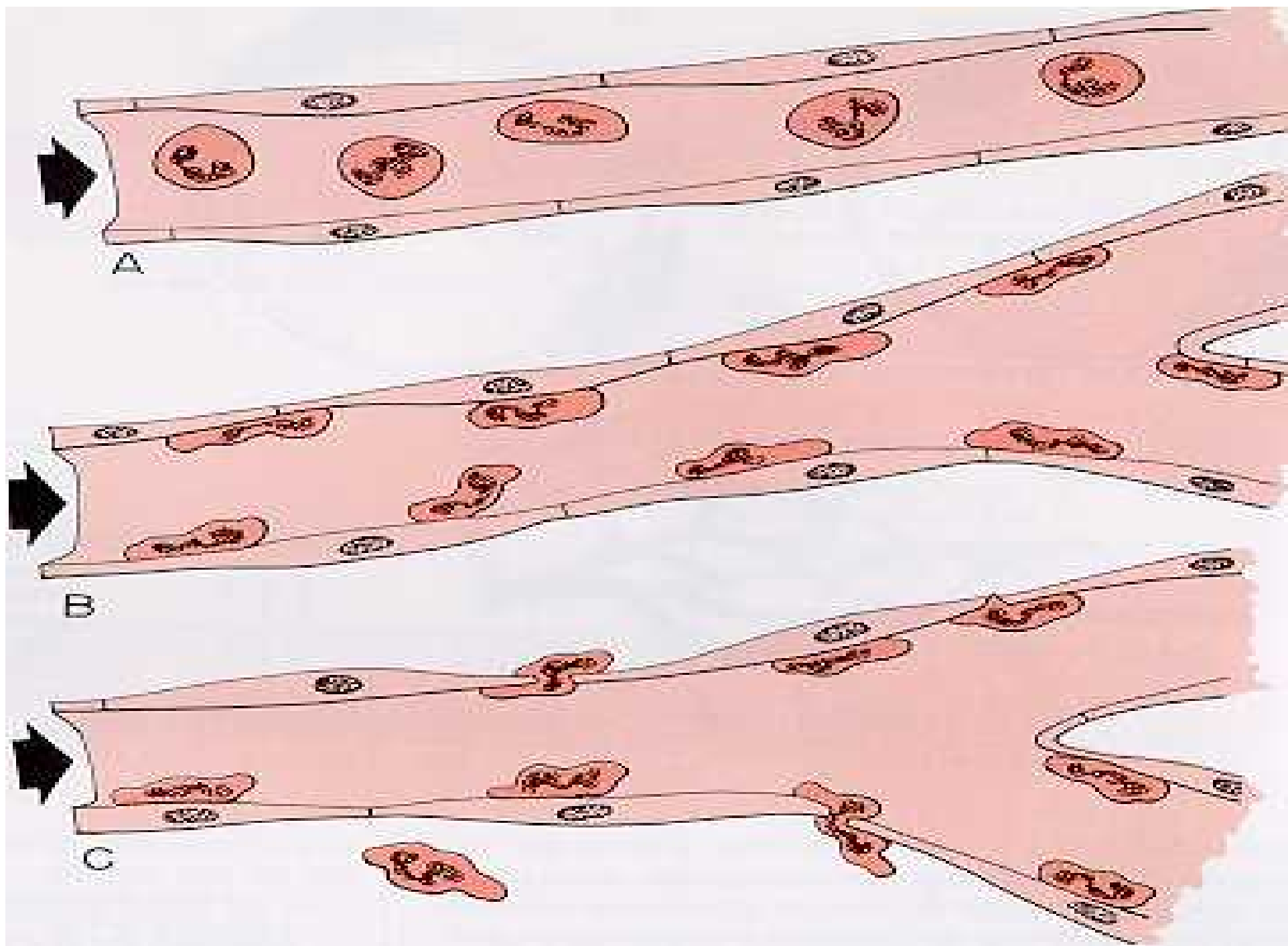
Envolvimento sequencial de moléculas de aderência

Rolagem → Aderência → Transmigração



SELECTINAS

INTEGRINAS & MOLÉCULAS DE TIPO Ig (ICAM, VCAM)



Que ocorre em ausência de resposta inflamatória ?

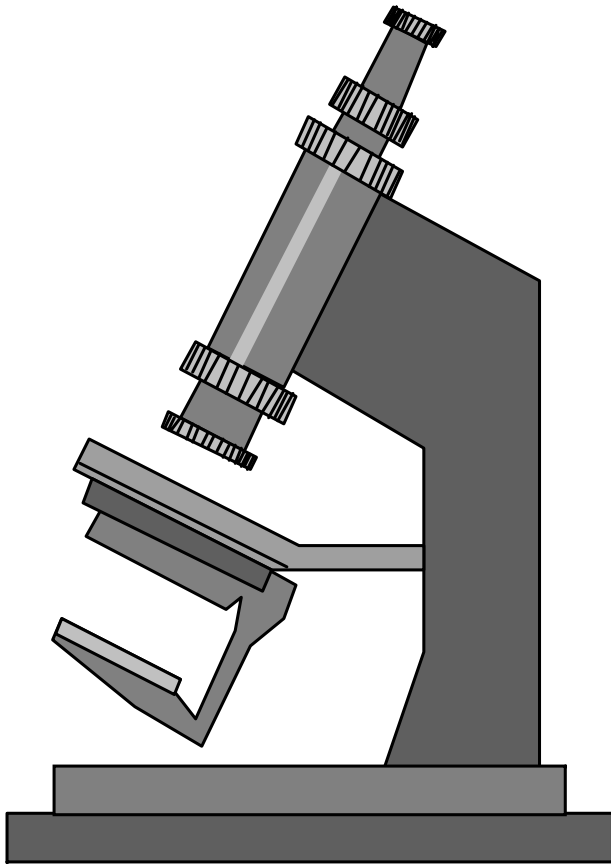
- **Neutropenia.**
- **Síndrome de deficiência de adesão leucocitária.**
- **Doença granulomatosa crônica.**
- **Síndrome de Chediak-Higashi.**
- **Pacientes transplantados tratados com imunossupressivos tornam-se susceptíveis a infecções.**
- *A vida não é possível sem um sistema eficiente de defesa !!*

Síndrome de deficiência da adesão leucocitária



- Leucócitos deficientes em $\beta 2$ -integrinas.
- Grande sensibilidade a infecções repetidas e sérias.
- Cicatrização prejudicada.
- Mortalidade elevada.
- Necessidade de transplante de medula e/ou altas doses de produtos antibacterianos profiláticos.

A 'teoria química' da inflamação



- Substâncias químicas, os mediadores, liberadas pelas células injuriadas ou ativadas, coordenam o desenrolar da resposta inflamatória.

Os primeiros ‘mediadores da inflamação’

<i>Phlogosina</i>	Leber, 1931	atração de leucócitos
<i>Phlogistina</i>	Dold, 1914	protease leucocitaria
<i>Necrohormonios</i>	Caspari, 1925	colapso vascular
<i>Necrosina</i>	Menkin, 1934-6	lesão tissular
<i>Pirexina</i>	Menkin, 1945	fator pirogênico
<i>Exudina</i>	Menkin, 1956	permeabilidade vascular

Mediadores da inflamação

Mais ligados à inflamação aguda

- **Aminas vasoativas: histamina e serotonina**
- **Derivados do ácido araquidônico: prostanoídes e leucotrienos**
- **Fosfolípidios: « Platelet-activating factor » (PAF)**

Mais ligados à transição, à dor, à cronicidade

- **Peptídeos**
 - » **Neuropeptídeos: Substância P, Neurocininas**
 - » **Bradicinina**
- **Quimiocinas**

Mais ligados à inflamação crônica

- **Interleucinas**

Lesão



**Mediadores
químicos**



**Histamina
Complemento
Serotonina
Bradicinina
Leucotrienos
Prostaglandinas
Tromboxana
PAF**

Resposta inflamatória:

***Vasodilatação
Aumento de permeabilidade vascular
Infiltração de leucocitos
Fagocitose***



Os principais mediadores da inflamação

- **Proteínas plasmáticas como o complemento e anticorpos.**
- **Outras proteínas, como as sPLA₂ e proteínas de fase aguda (caso do fibrinogênio, velocidade de sedimentação).**
- **Citocinas e quimiocinas.**
- **Lípides, como as prostaglandinas, leucotrienos e o PAF.**
- **Aminas, como a histamina e a serotonina.**
- **“Gases”, como o NO e o O₂⁻.**
- **Cininas, como a bradicinina.**
- **Neuropeptídeos, como a substância P.**

Propriedades dos mediadores (Dale, 1933)

- 1. Mimetizam os sinais da inflamação**
- 2. São sintetizados durante a inflamação**
- 3. Existem sistemas de síntese e captação**
- 4. Existem enzimas catalíticas**
- 5. A modulação farmacológica altera a inflamação**
- 6. Sua elevação ou redução altera a inflamação**
- 7. Ocorrência de receptores.**

Mauricio Oscar Rocha e Silva
Rio de Janeiro, 1910 - S. Paulo, 1983



Um mediador química deve :

- **Ser identificado nos tecidos em concentrações compatíveis com seus efeitos.**
- **Ser liberado pelo agente endógeno que produz a resposta.**
- **Ter efeitos idênticos em todas espécies animais em que o fenômeno ocorre e lhe é atribuído.**
- **Ser eliminado local ou sistemicamente para evitar acúmulo indevido.**
- **Ser bloqueado (direta ou indiretamente) por inibidores da inflamação.**

Mauricio Rocha e Silva, 1978.

A transdução do sinal

- Os mediadores químicos atingem seus alvos celulares veiculando instruções específicas, a capacidade de induzir respostas
- O alvo “decoda” a mensagem quando o mediador se liga a um receptor, habitualmente situado na membrana
- A célula alvo responde
- A inflamação é de fato não específica, mas a resposta se torna específica, graças ao reconhecimento molecular entre o receptor e o agonista.

Cininas

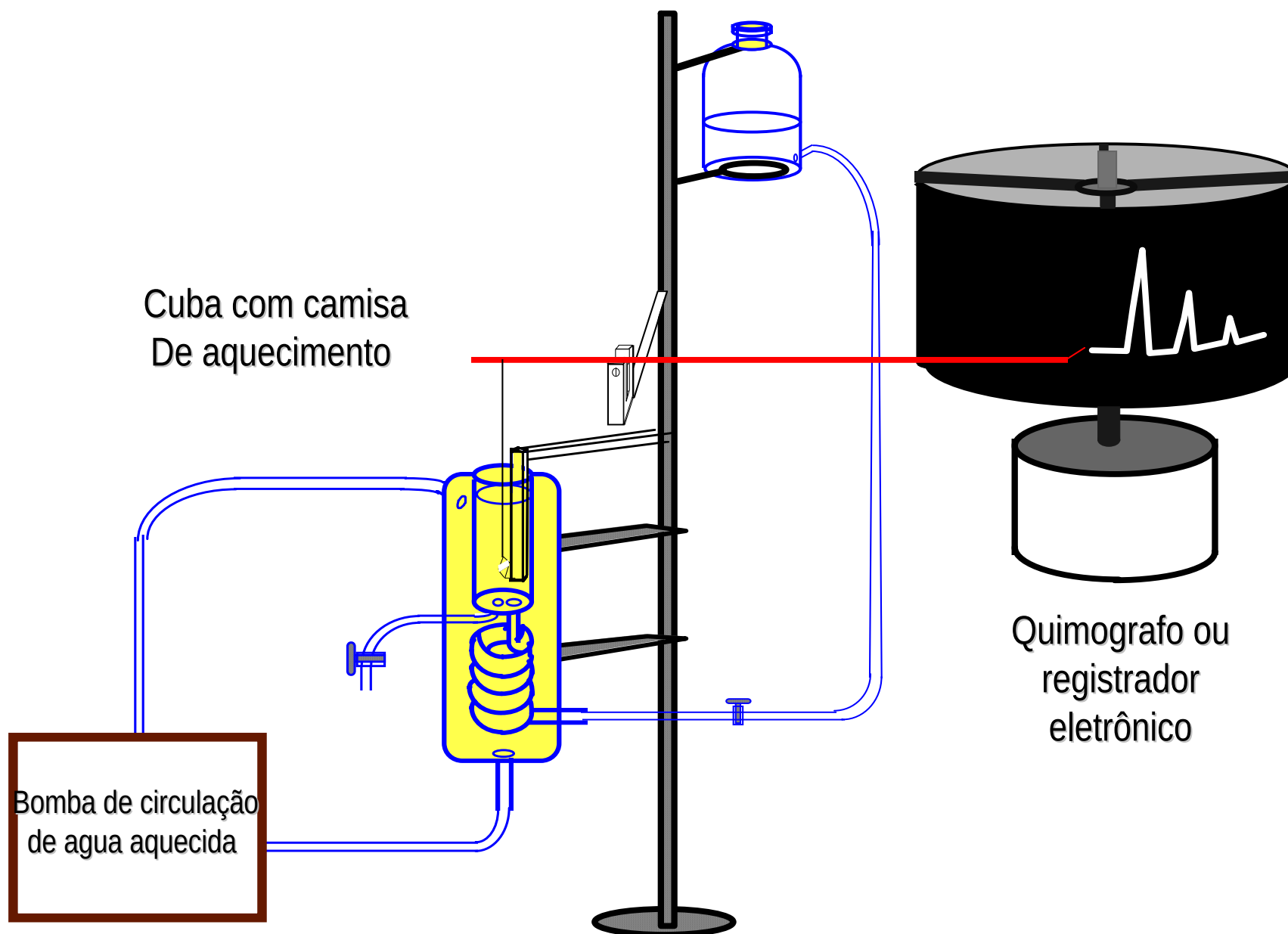
Bradicinina

Neuropeptídeos Sensoriais

**Descoberta da bradiginina (Rocha e Silva,
Beraldo e Rosenfeld, 1948-1949)**

**Perfusão de fígado de cão com peçonha de
B. Jararaca em um meio contendo soro.**

**Aparecimento de substância
biologicamente ativa, que não dependia
da presença do fígado, mas unicamente da
interação entre a peçonha e o soro.**



Bradicinina

Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg



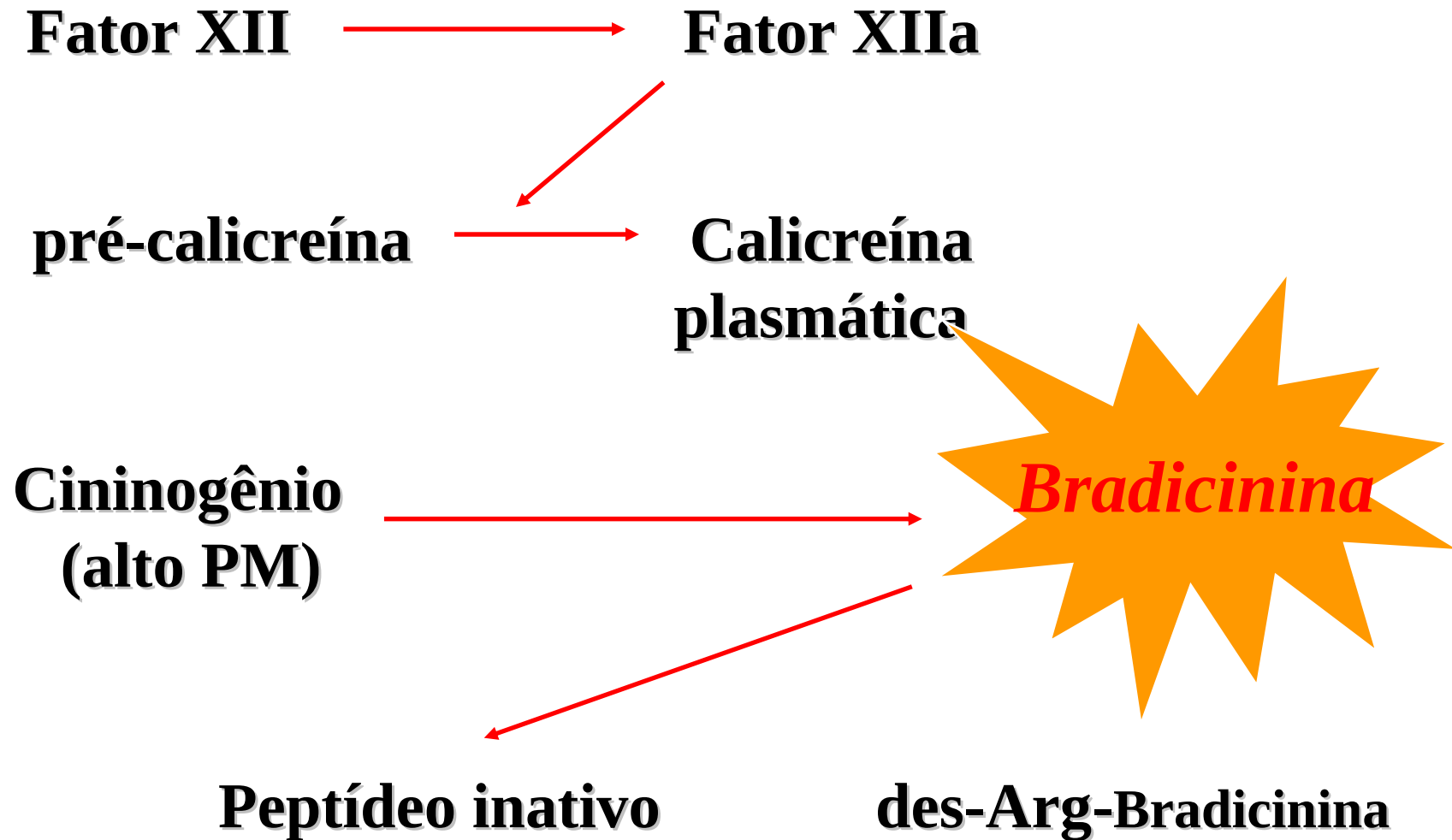
 **Cininase II – ECA**
Dipeptidil peptidase IV

Bradicinina

Identificação da enzima de conversão de angiotensina à cininase II e descoberta dos inibidores de enzima de conversão, potentes anti-hipertensivos (Ferreira).

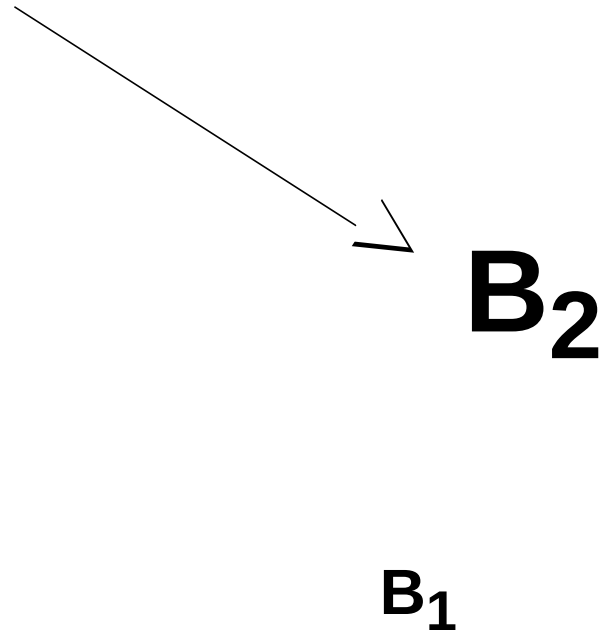
Angiotensina I  Angiotensina II

Bradicinina



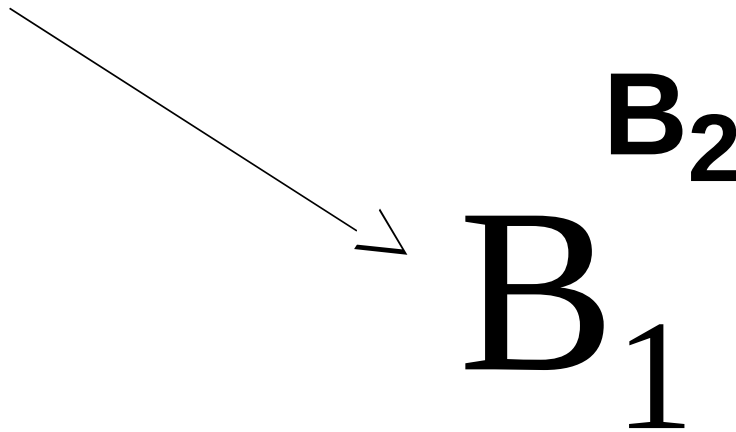
Bradicinina

Estados fisiológicos normais



Bradicinina

Inflamação



Bradicinina

Efeitos farmacológicos

Dor – B1

Edema - B2

Broncoespasmo – B2

Produção de TNF- α – B1

Reabsorção óssea

Vasodilatação- B2

Aumenta fluxo renal – B2

CITOCINAS

**Proteínas solúveis ou glicoproteínas
com peso molecular menor que 80 kD**

**Basicamente são consideradas
comunicadores químicos intercelulares**

As citocinas atuam de três formas distintas

- **Autócrina**
 - A citocina se liga a um receptor na própria célula que a secretou
- **Paracrina**
 - A citocina se liga a um receptor numa célula vizinha
- **Endotócrina**
 - A citocina se liga a um receptor distante

Tipos de ação das citocinas

- **Pleiotrópica**
 - Atua sobre mais de um tipo celular ($\text{INF}\alpha/\beta$)
- **Redundante**
 - Mais de uma citocina tem o mesmo efeito ($\text{INF}\alpha/\beta$ e $\text{INF}\gamma$)
- **Sinérgica**
 - Duas ou mais citocinas cooperam para produzir um efeito que difere ou é $>$ que seu efeito combinado quando agem separadamente (IL-12 e IL-8)
- **Antagonismo**
 - Duas ou mais citocinas se opõem (IL-4 e IL-12)

As citocinas regulam a resposta imune

- **As células portadoras do receptor adequado são ativadas**
 - Para se diferenciarem
 - Para exprimirem receptores que as tornarão receptivas a outras citocinas
 - Para secretarem outras citocinas

Citocinas

Pro-inflamatórias

- **IL-1, TNF, IL-6, IL-11, GMCSF**

Citocinas

Anti-inflamatórias

IL-10, IL-1r, INF γ , IL-12, IL -18

Involvement of cytokines in the immune response

- **Alert to infection.tumor/etc.**
- **Recruit cells to site**
- **Specify type of immune response**
- **Immune effector phase**
- **Immune down-regulation**
- **Immune memory and resetting the system**
- **Early mediators (IFN α/β)**
- **Chemokines (MIP-1 α)**
- **Early & late mediators (IL-2, IFN γ , IL-4, IL-5)**
- **Down-regulators (IL-10, TNF γ)**
- **Maintenance of cytokines, etc. (GM-CSF, IL-3, IL-7, etc.)**

Tumor Necrosis Factor

Fonte

Mácrófagos, monocitos; PMN, Eosinófilos, Astrócitos.
(Receptores TNF R-1 e TNF R-2)

Efeitos

Aumento de aderência de PMN ao endotélio

Aumento da permeabilidade vascular

Edema pulmonar

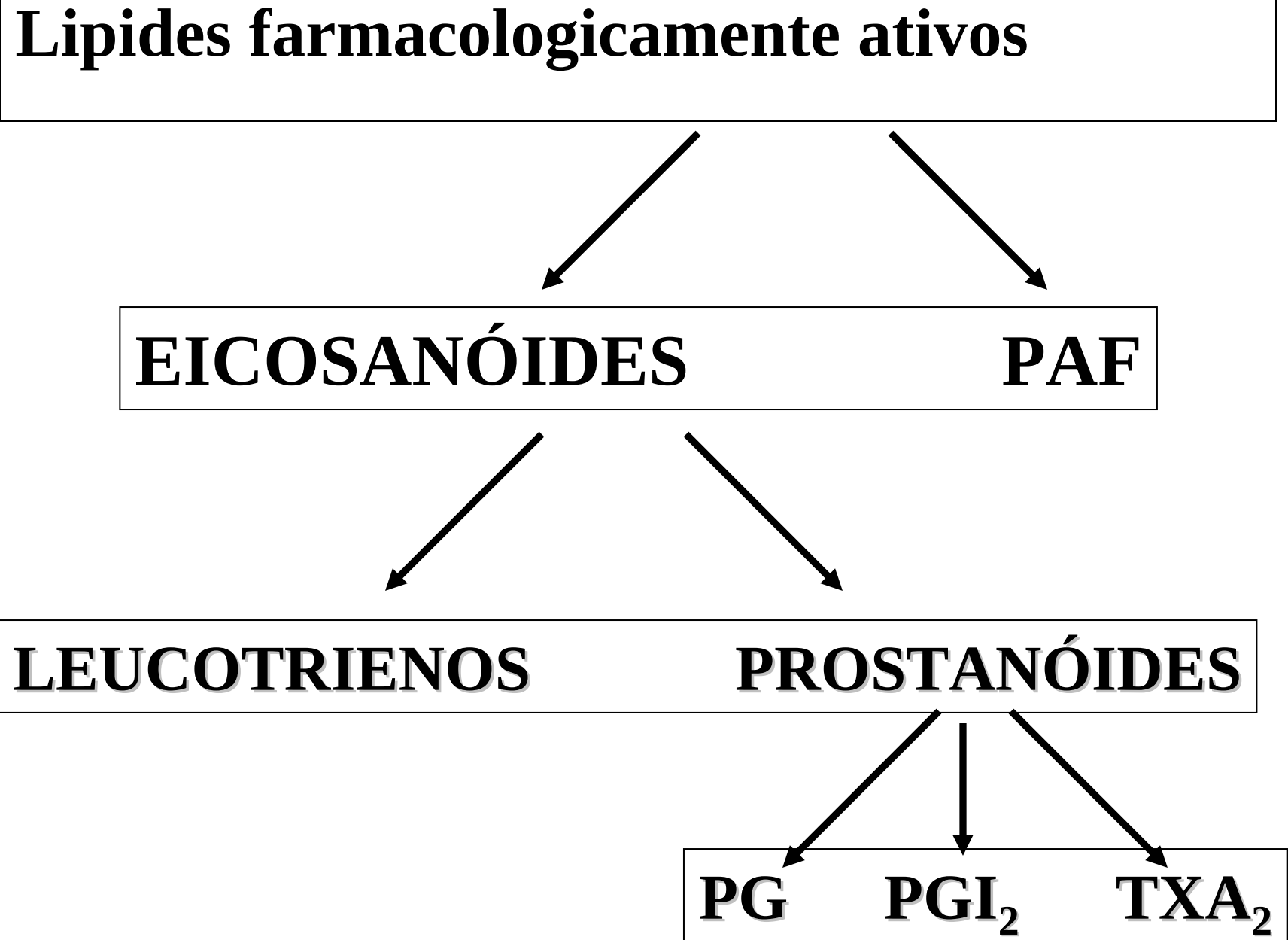
Hipóxia

Insuficiência de múltiplos órgãos e sistemas (I-MOS)

Indução de NO, PGs, LTs, PAF

QuickTime™ et un décompresseur TIFF (non compressé) sont requis pour visionner cette image.

Lípides farmacologicamente ativos



```
graph TD; A[Lípides farmacologicamente ativos] --> B[EICOSANÓIDES]; A --> C[PAF]; B --> D[LEUCOTRIENOS]; B --> E[PROSTANÓIDES]; E --> F[PG]; E --> G[PGI2]; E --> H[TXA2];
```

The diagram is a hierarchical flowchart showing the classification of pharmacologically active lipids. It starts with a top-level box 'Lípides farmacologicamente ativos', which branches into 'EICOSANÓIDES' and 'PAF'. 'EICOSANÓIDES' further branches into 'LEUCOTRIENOS' and 'PROSTANÓIDES'. Finally, 'PROSTANÓIDES' branches into three specific compounds: 'PG', 'PGI₂', and 'TXA₂'.

EICOSANÓIDES

PAF

LEUCOTRIENOS

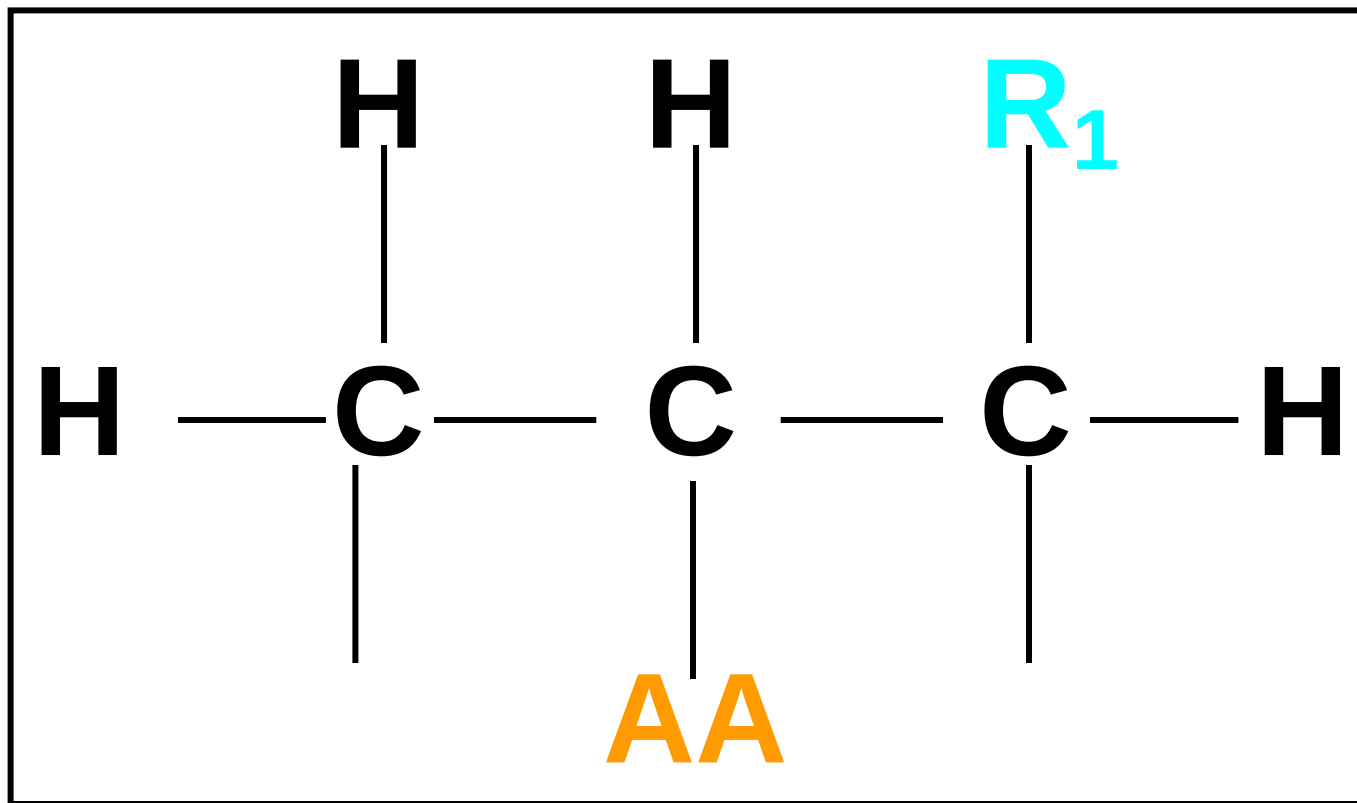
PROSTANÓIDES

PG

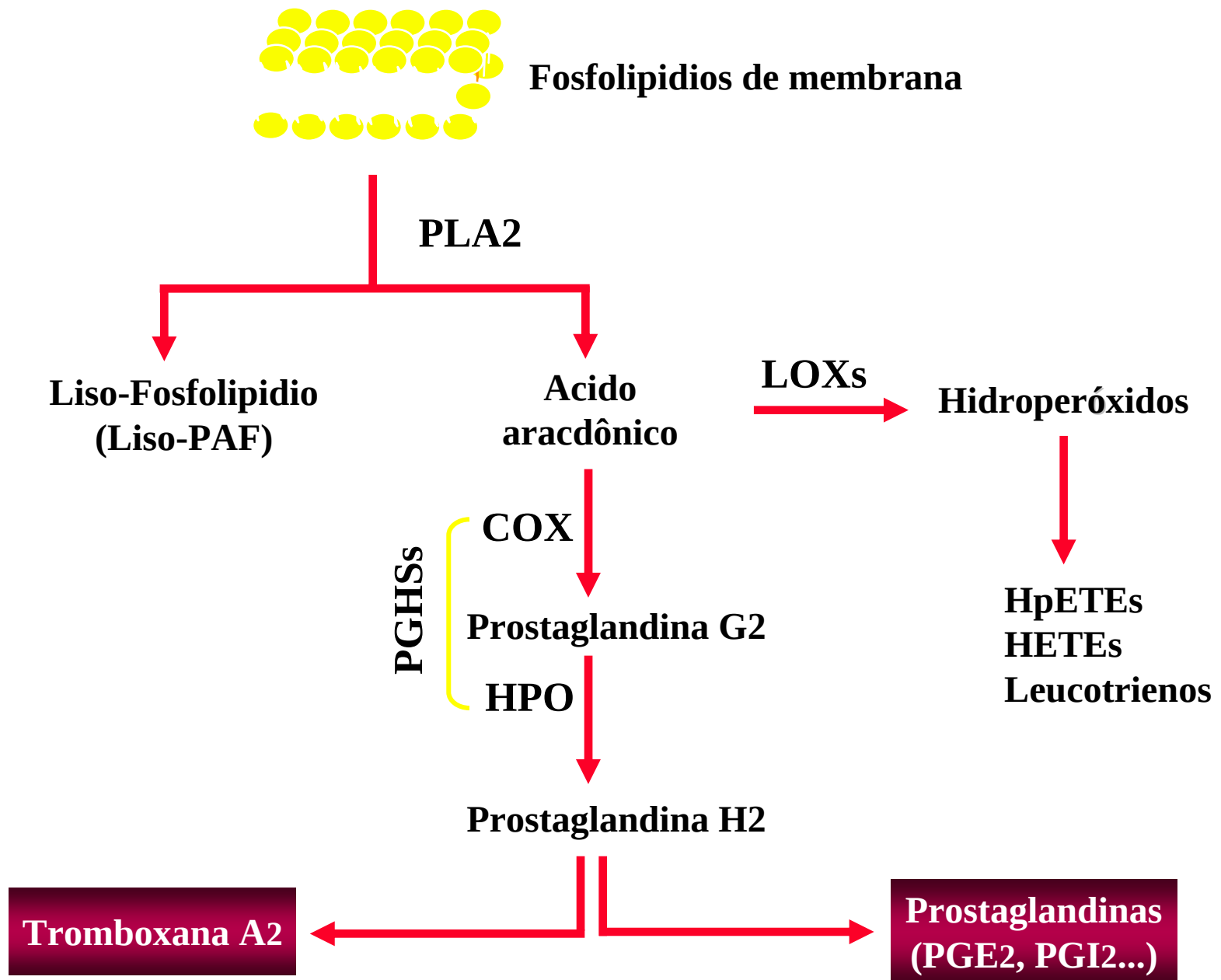
PGI₂

TXA₂

Fosfolipídeo de Membrana



R_1



Fator Ativador de Plaquetas

(1-O-Alquil-2-acil-glicerofosforil-colina)

Origem

Basófilos sensibilizados e desafiados

Fonte

Diversos tipos celulares

Efeitos fisiopatológicos

Gastrintestinal

Vasoconstrição

Necrose

Ulceração

Contração músculo liso

Cardiovascular

Vasoconstrição

Aumento de
permeabilidade
Hemoconcentração

PAF

Pele

Dor, edema,
prurido

Pulmão

Hiperreatividade

Edema

Congestão

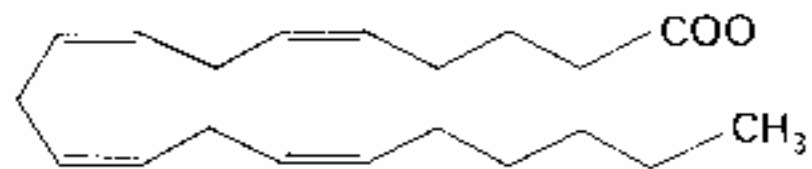
Asma ??

Rim

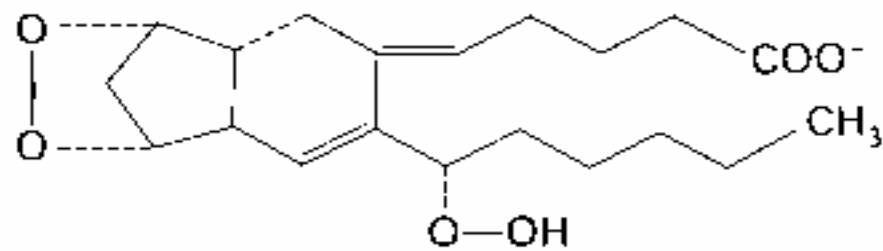
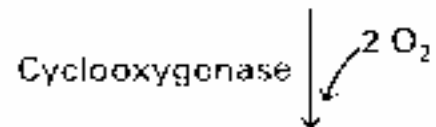
Reduz filtração glomerular

Reduz fluxo sanguíneo

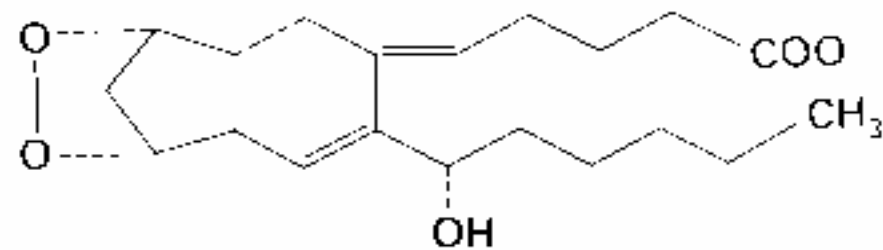
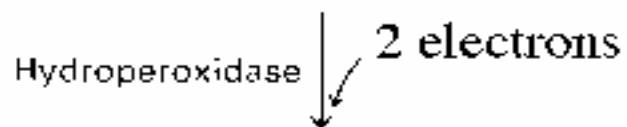
**DERIVADOS
DO ÁCIDO ARACDÔNICO
(eicosanoides)**



Arachidonate



PGG₂



PGH₂

Fosfolípidos da membrana

Fosfolipase A2

Ácido Aracídico

Ciclooxigenase (COX)

PGG₂/PGH₂

Tromboxana Sintetase

TXA₂

Prostaciclina Sintetase

PGI₂

Prostaglandina E
isomerase

PGE₂

Prostaglandina D sintetase

PGD₂

Prostaglandina F Sintetase

PGF_{2α}

Os produtos da ciclooxigenase induzem

Relaxamento de músculo liso, dor, febre

(PGE₂)

Dilatação arteriolar, supressão plaquetaria, dor, febre (PGI₂)

Vasoconstrição, ativação de plaquetas (TXA₂)

**Broncoconstrição, aumento de permeabilidade
PGD₂)**

Os produtos da lipoxigenase induzem

Contração de músculo liso (LTC₄, LTD₄, LTE₄)

Edema (LTC₄, LTD₄, LTE₄)

Ativação e recrutamento de PMN (LTB₄)

**ESTÍMULO
FISIOLÓGICO**

**ESTÍMULO
INFLAMATÓRIO**

**COx-1
(constitutiva)**

Macrófagos/Outras células

COx-2 (induzida)
(citocinas, endotoxinas, mitógenos)

TXA₂

PGI₂

PGE₂

Plaquetas,
Brônquios

Endotélio,
mucosa
gástrica

Rim

Proteases

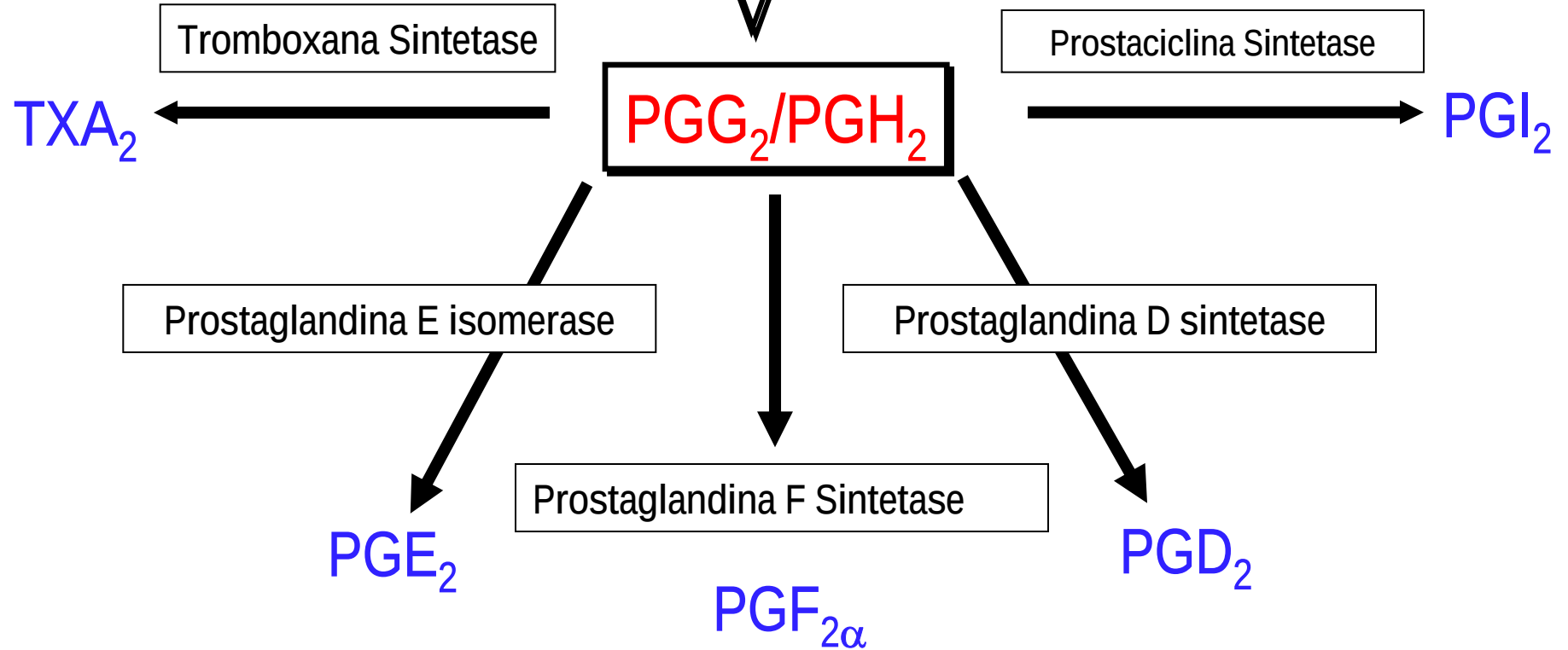
PGs

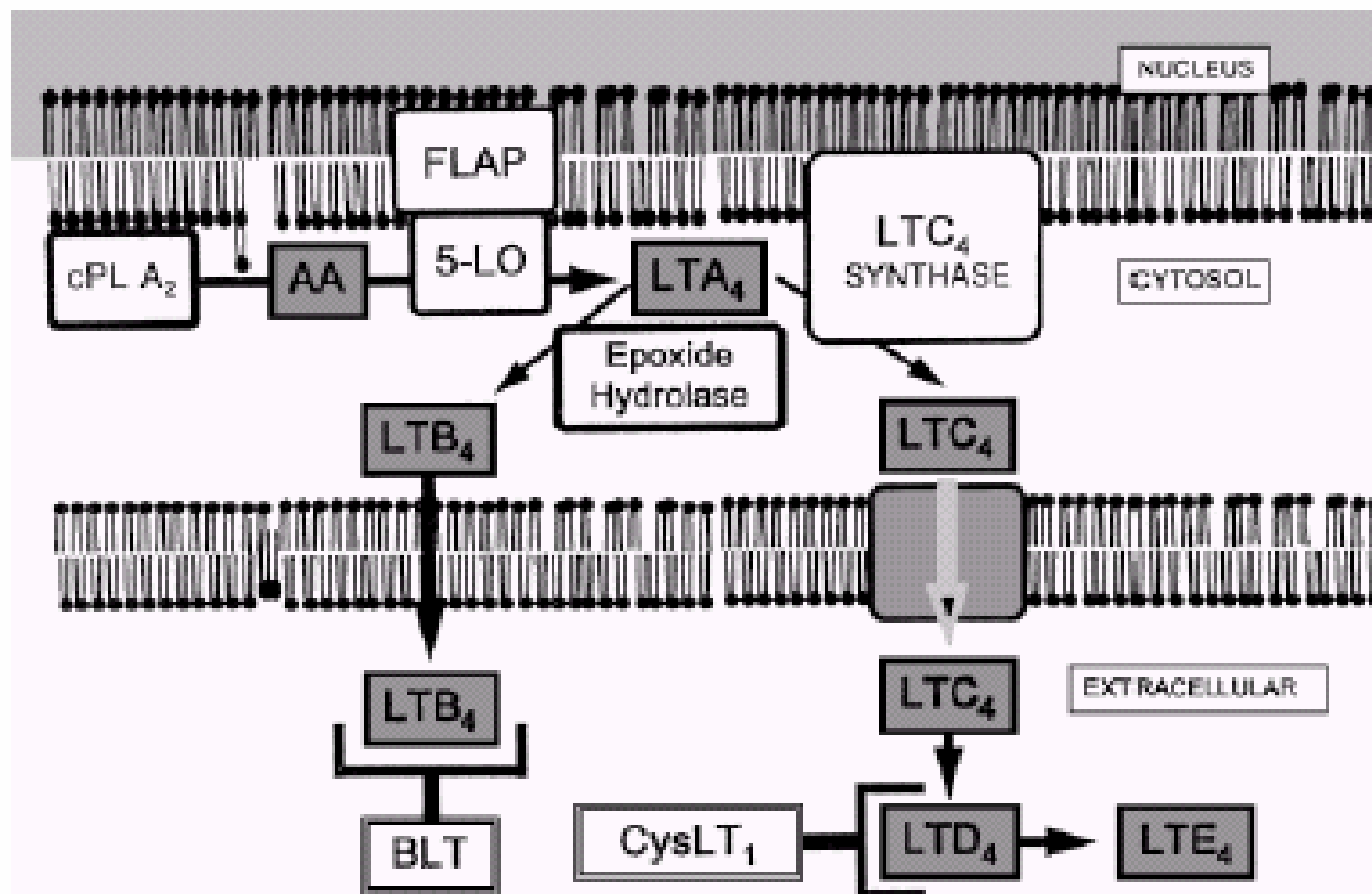
**Outros
mediadores
inflamatórios**

INFLAMAÇÃO

Acido Aracdônico

COX-1 o ~~X~~ COX-2



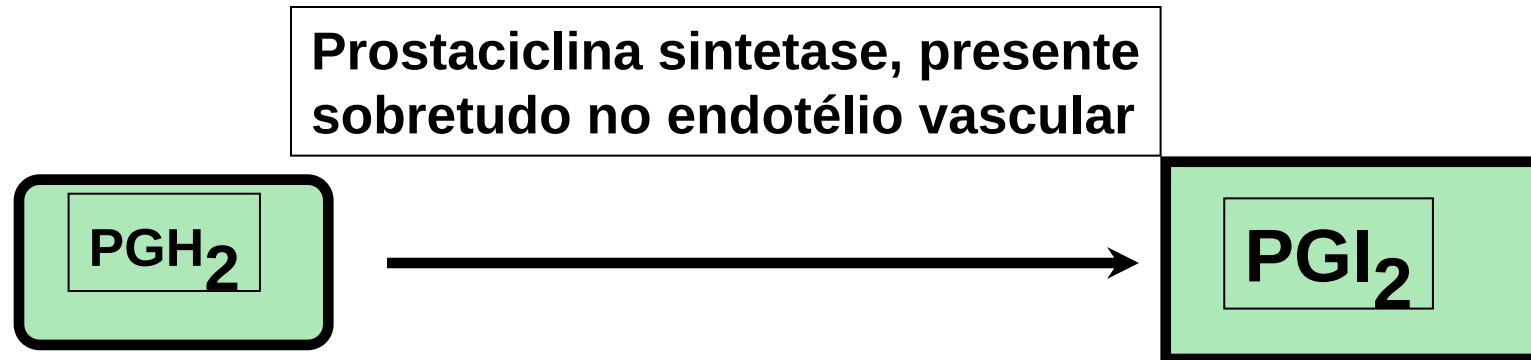


Principais características das ciclo-oxigenases (prostaglandina H sintetases)

	PGHS-1/COX-1	PGHS-2/COX-2
Gene	22 kb (cromosoma 9)	8 kb (cromosoma 1)
Proteína	590 aa (72 kDa)	603 aa (74 kDa)
Sítio de acetilação	Ser 529	Ser 516
Localização: - subcelular - celular	RE, pouco no EN diversos	EN, pouco no RE numerosas células
Expressão	constitutivo (pouco induzido)	induzível
Efeito dos GC	limitado ou nulo	inibição
Papel	regulação	adaptação

Origem e efeitos dos eicosanóides

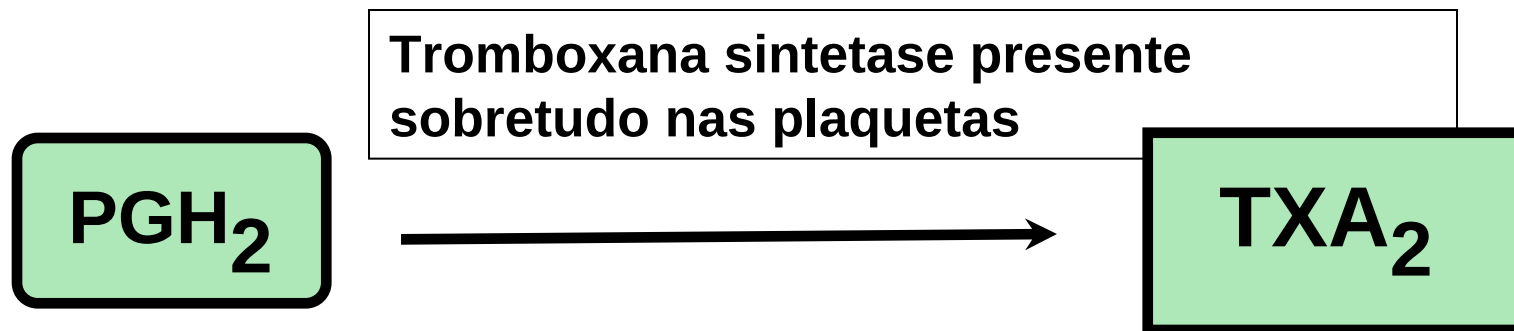
PGI₂ ou prostaciclina, um anti-agregante plaquetária



↓ secreção HCl e ↑ secreção muco
↓↓ pressão arterial
Inibe a agregação plaquetária
broncodilatação
contração do TGI
hiperalgesia

Origem e efeitos dos eicosanóides

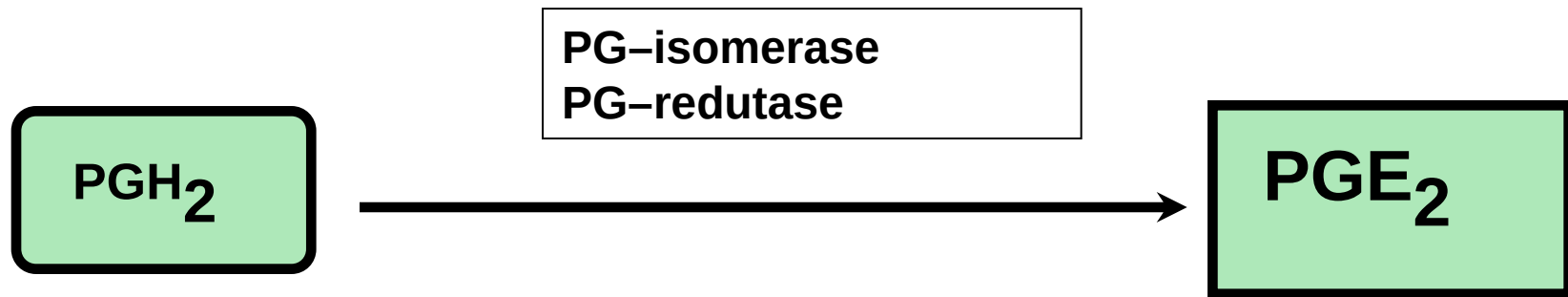
TXA₂ ou tromboxana pro-agregante plaquetaria



vasoconstrição
agregação plaquetária (*)
contração de musculo liso
(*) sensível à aspirina

Origem e efeitos dos eicosanóides

Prostaglandina E₂



TGI: contrai musculatura longitudinal e relaxa musculatura circular; náuseas, vômitos e diarreia; diminui secreção HCl e aumenta a do muco gástrico
vasodilatação e diminuição da P.A.; ↑ edema
broncodilatação
febre e hiperalgesia
aumenta secreção de ACTH, GH,
diminui vasoconstrição renal

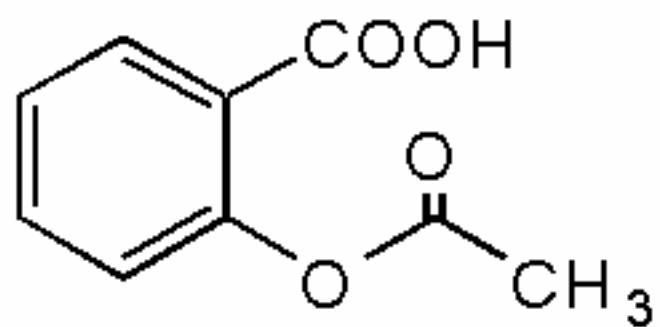
Fármacos anti-inflamatórios

Características Gerais

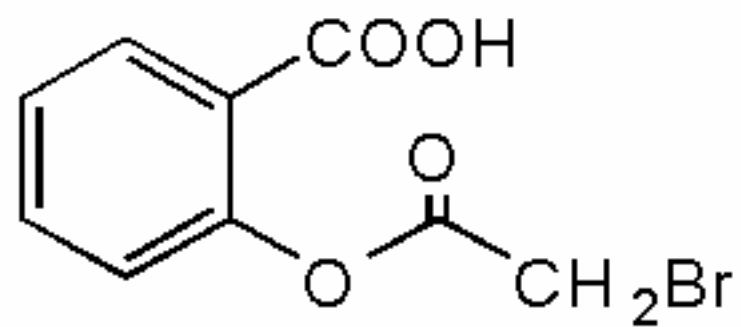
Compostos não relacionados quimicamente

Geralmente ácidos orgânicos

Aspirina
(Protótipo)



Aspirin



Bromoaspirin

Anti-inflamatórios não esteróides - AINE

-> definição negativa, ausência de estrutura esteróide

- Propriedades farmacológicas similares às da aspirina
- Anti-inflamatórios
- Analgésicos
- antipiréticos

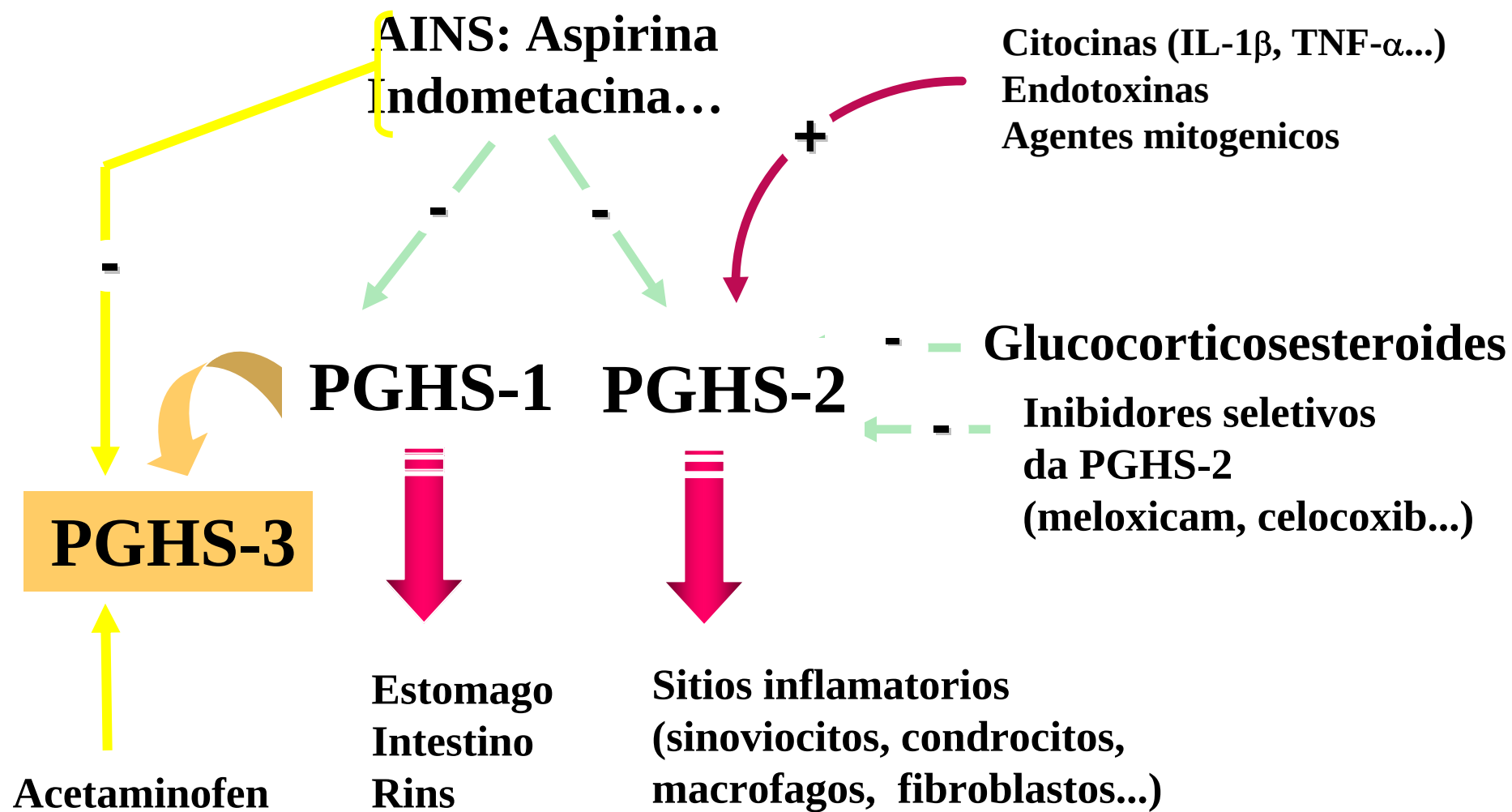
AINE

(Modo de ação)



Ciclo-oxigenases

- 2 isoenzimas da ciclooxigenase
 - ciclooxigenase 1 (COX-1) ou PGH syntetase 1 (PGHS-1)
 - ciclooxigenase 2 (COX-2) ou PGH syntetase 2 (PGHS-2)
- Possuem ambas uma atividade de tipo dioxigenase e de tipo peroxidase que assegura a biotransformação:
- $AA \rightarrow PGG_2 \rightarrow PGH_2$
- Cada qual destas 2 isoenzimas provém de um gene distinto
- As 2 isoenzimas possuem sequências idênticas > 60 %
- A diferença principal entre as 2 isoenzimas ocorre no nível de sua regulação



AINE

(Modo de ação)

- A inibição da ciclooxygenase explica parte da ação analgésica e anti-inflamatória
- As prostaglandinas:
 - sensibilizam os receptores periféricos da dor à bradicinina e à histamina
 - sensibilizam os vasos a um aumento da permeabilidade -> efeito anti-edema
- O ácido salicílico não inibe significativamente a ciclooxygenase e manifesta entretanto propriedades anti-inflamatórias

Ciclo-oxigenases

- Os AINE podem inibir a COX-2
- Em geral, os AINE são mais potentes contra a COX-1 que contra a COX-2

Classificação

- Aqueles que distinguem moderadamente a COX-1 da COX-2
 - Flurbiprofeno
 - Ibuprofeno
 - Acido fenamico
 - Aspirina !

Aqueles que inibem preferencialmente a COX-1

Indometacina

- Sulindac

Aqueles que inibem preferencialmente a COX-2

- Diclofenaco !
- Os inibidores de COX-2

Inibidores não seletivos da COX

Ácido salicílico

Para-aminofenol-

Indol e ácido indene

Ácido hetero-aril- acético

Ácido aril-propionico

Ácido antranílico

Ácido Enólicos

Alcanonas

aspirina

acetaminofen

indometacina

diclofenaco

ibuprofen, naproxen

mefenâmico

proxicam, meloxicam

nabumetona

Inibidores seletivos da COX-2

Furanonas

Pirazois

Ácido indol- acético

Sulfonanilida

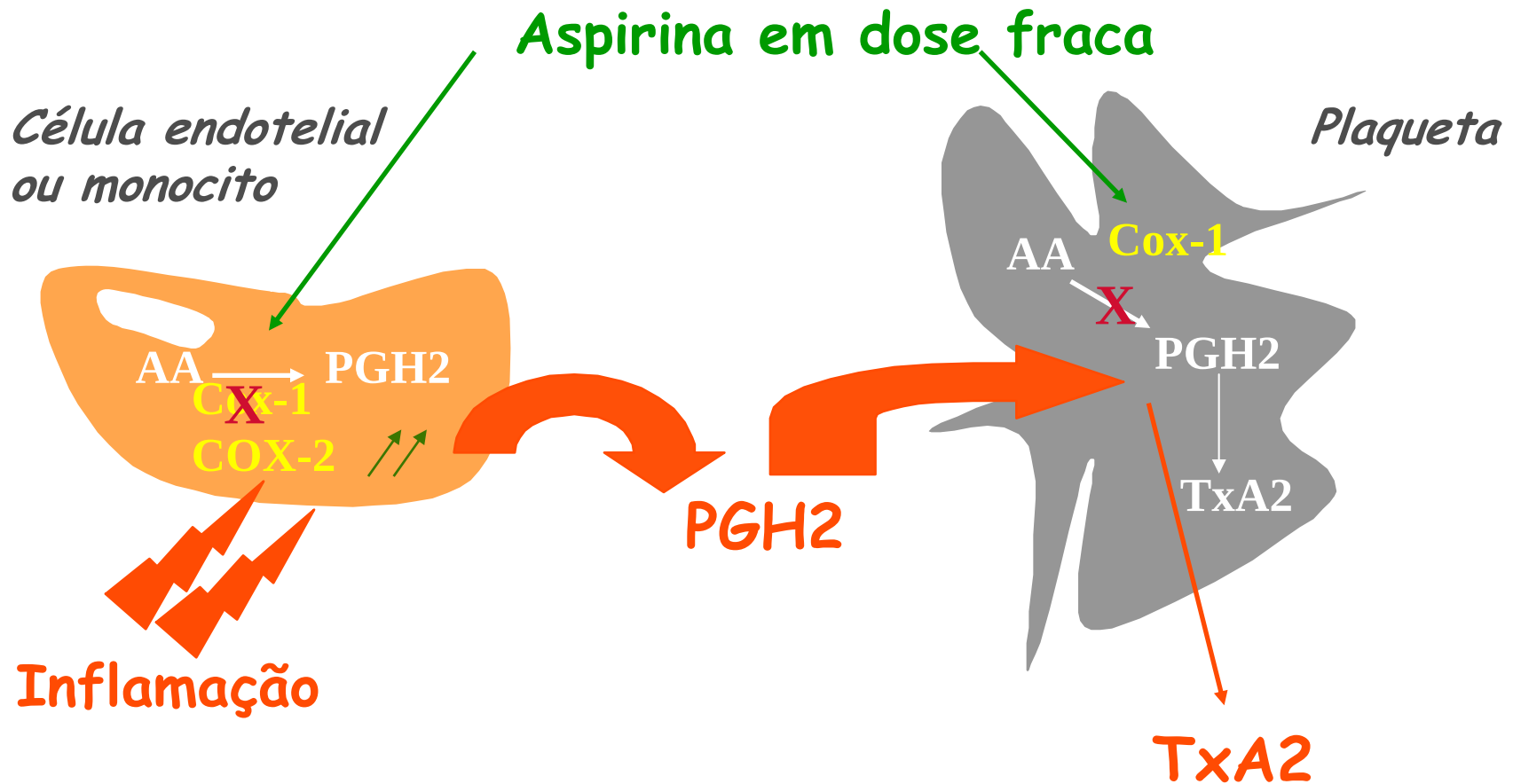
Rofecoxib

Celecoxib

Etodolac

Nimesulide

A supressão da produção de TxA2 pela aspirina (porque acetila a Cox-1) é ultrapassada pela capacidade doadora de PGG2 por células nucleadas



Eikeilboom et al, Circulation 2002, 105, 1650-1655

Indicações dos AINE

- Poliartrite reumatoide
- Espondilartrite anquilosante
- Artrose
- Reumatismos steo-articulares
- Tendinites

- Gota
- Dores diversas (cefaléia, mialgia, artralgia)

- Dismenorréia
- Síndromes febris (antipiréticos)
- Como antiagregantes plaquetarios

AINE

(propriedades farmacologicas)

- Efeito sobre dores de intensidade moderada, sobretudo de origem inflamatória
- efeito de 2 a 6 horas
- Suprime os sinais da inflamação:
- Menos eficaz contra a inflamação crônica
- **Ausência de ação curativa; não limita a progressão das lesões articulares**

AINE

(outras propriedades)

- efeito antipirético
 - ação periférica vascular -> vasodilatação -> aumento da perda de calor
 - Ação central -> hipotálamo -> centro da febre
- efeito sobre a hemostasia
 - inibição da agregação plaquetária -> aumento do tempo de sangramento
 - Inibição da ciclo-oxigenase plaquetária

AINE (outras propriedades)

- Efeitos sobre o tubo digestivo
 - toxicidade digestiva
 - inibição da produção de PGE2
 - Secreção acida
 - Redução da produção de muco

AINE

(outras propriedades)

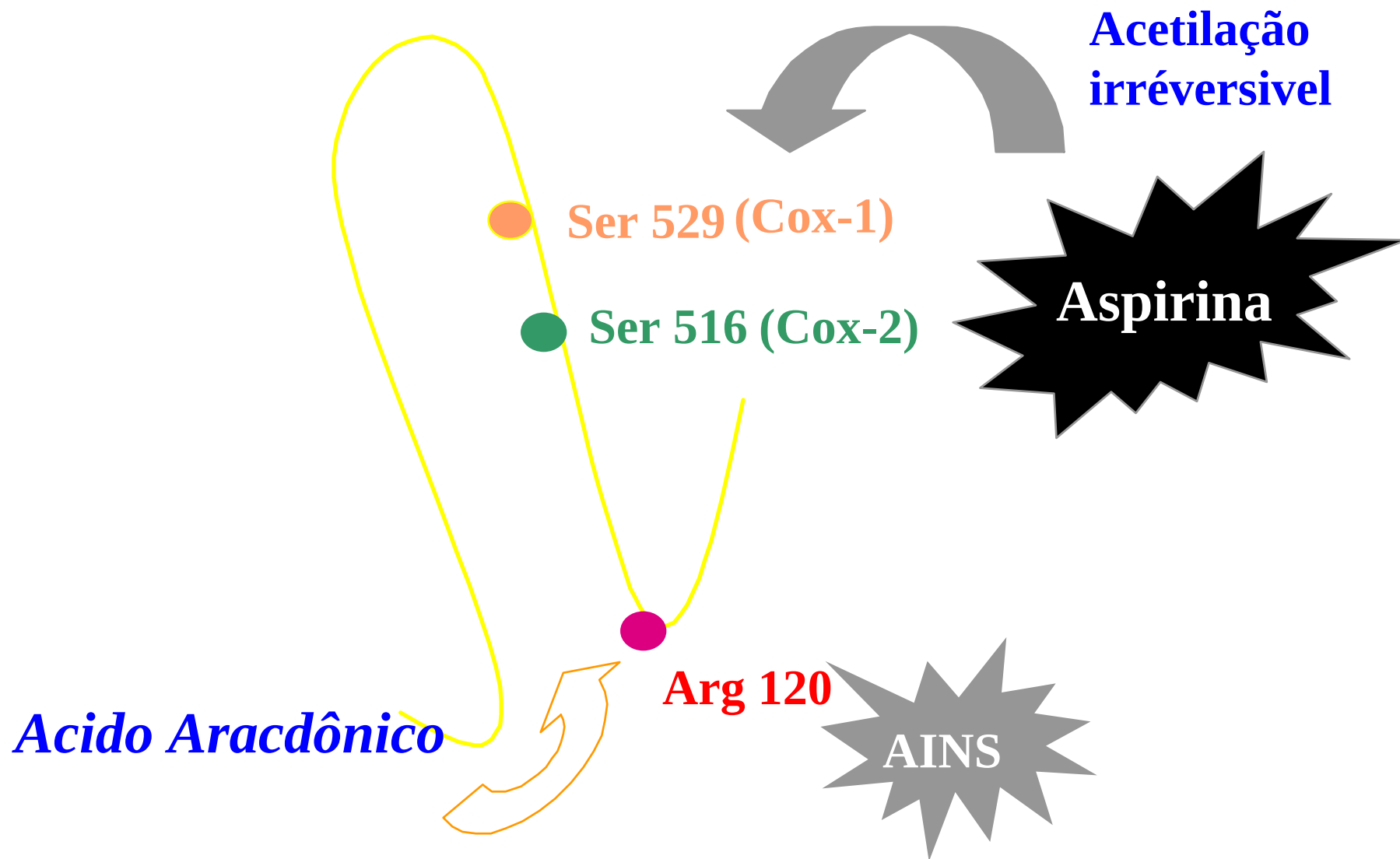
- Efeitos cardiovasculares
 - aumento das resistências vasculares de alguns órgãos (rins)
 - Efeito sobre o infarto de miocárdio ? (isquemia cardíaca induz liberação local de prostaglandinas)
- Efeitos broncopulmonares
 - Asma pela aspirina
- Efeitos materno-fetais
 - Prolongamento da duração da gestação e do parto
 - perturbações da coagulação *in utero*

Acido acetilsalicilico (aspirina, AAS)

(Propriedades farmacológicas)

- ação analgésica
 - na dose de 1-2 g/dia -> atividade analgésica
 - cefaléias, mialgias
- ação antipirética
- ação anti-inflamatória se > 2 g/dia (adulto)
- ação anti-agregante plaquetaria -> prolongamento do tempo de sangramento

Sítio ativo da ciclooxygenase



Acido acetilsalicilico (aspirina, AAS)

(Formas disponiveis)

- Formas soluveis
- Formas efervescentes
- Formas secas de solubilização rapida
- Formas retardadas
- Formas injetaveis
- Associações

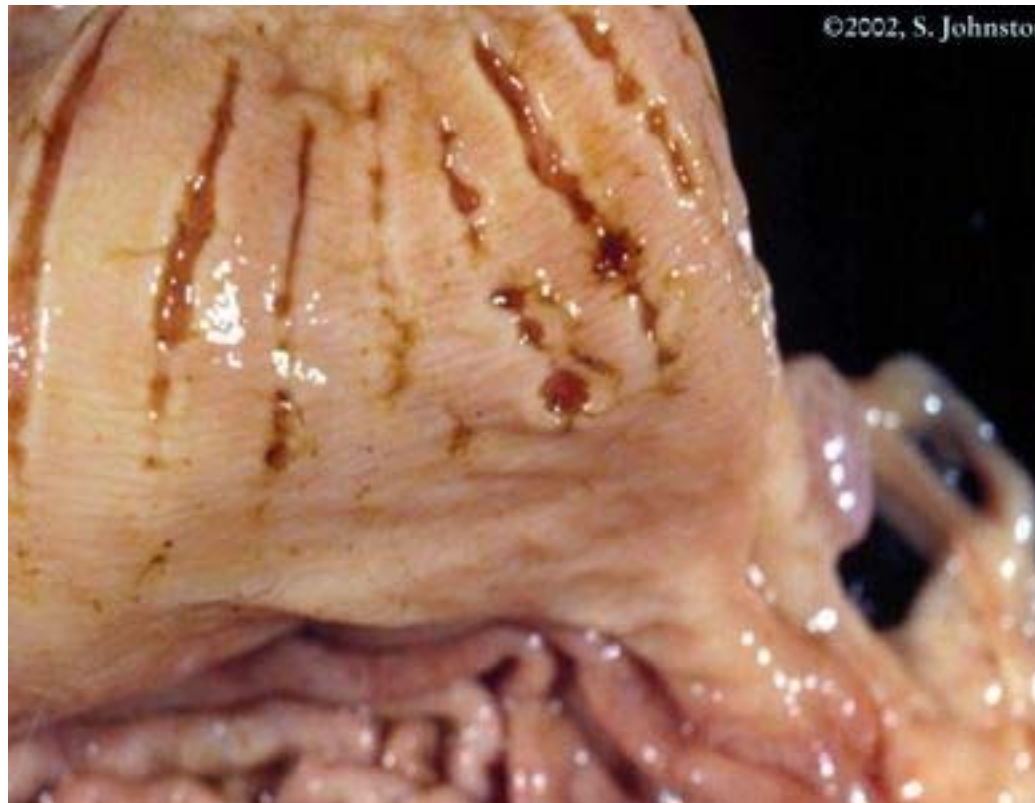
Acido acetilsalicilico (aspirina, AAS)

(Posologia)

- Tomadas > 4 h
- adulto
 - antipirético e analgésico: 250 mg a 1 g por dose, até 3 g/d
 - anti-inflamatório: 500 mg a 1 g por dose, até 6 g/dia
- Infante/criança
 - via oral: 25 à 50 mg/ kg/d em 4 a 6 injeções

Acido acetilsalicilico (aspirina, AAS)

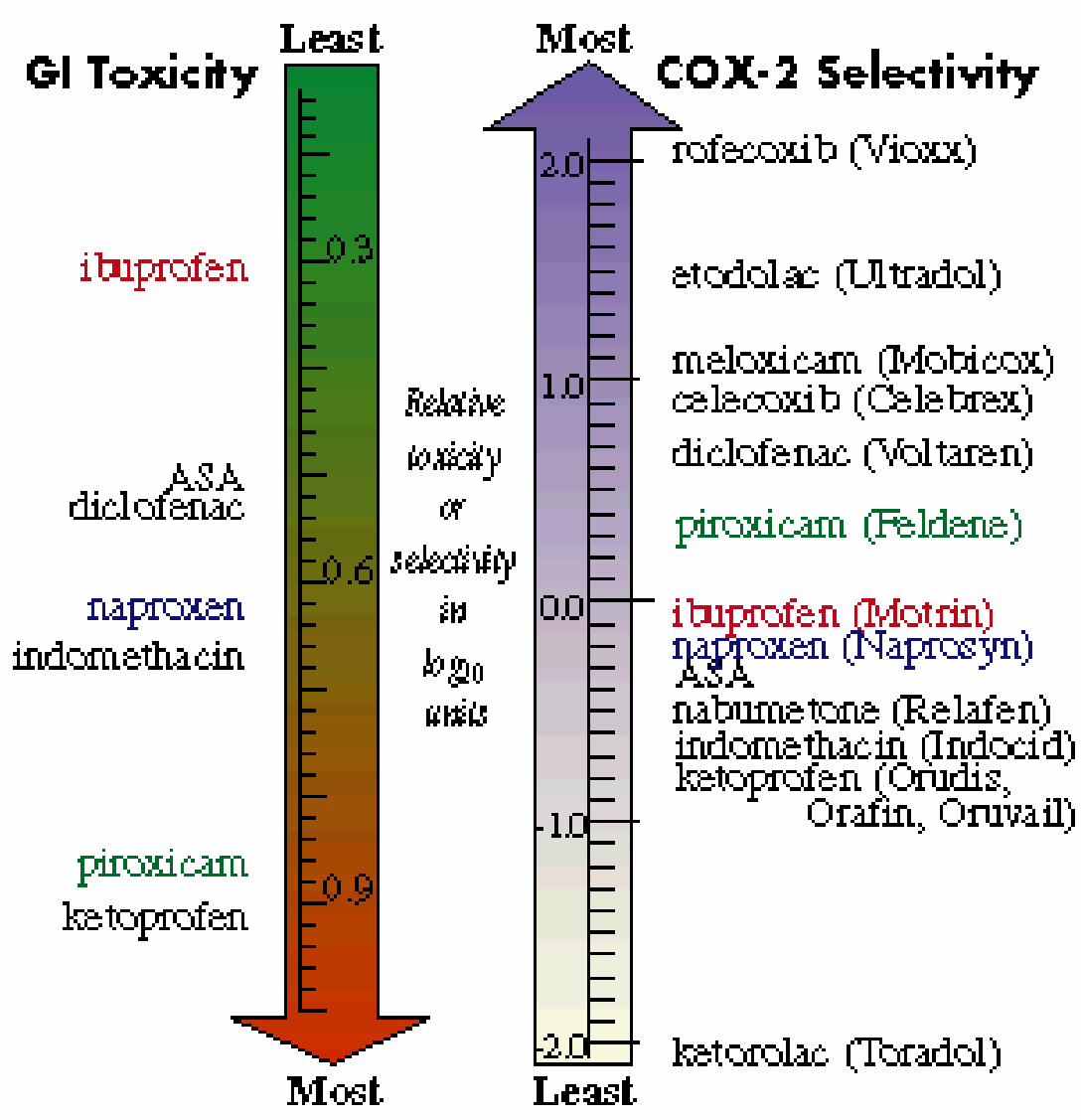
- Precauções de uso
 - Na pessoa idosa e crianças < 1 ano ----> toxica
 - Administrar com prudência em casos de
antecedentes de ulcera gastro-duodenal ou de
hemorragias digestivas
insuficiência renal
asma
 - gravidez (efeito teratogênico)
 - Alimentação no seio
- Efeitos indesejáveis
 - Cefaléia, perturbações auditivas
 - dores abdominaes, ulcerações digestivas, hemorragias
 - Aumento do tempo de sangramento
 - Acidentes de sensibilização
- Contra-indicações
 - Doença ulcerativa
 - Hipersensibilidade aos salicilatos
 - Doença hemorrágica



©2002, S. Johnston

Ciclo-oxigenases

- COX-1 (ou fisiologica)
 - constitutiva
 - estimulo fisiologico
 - liberação
 - plaquetas -> tromboxana A₂
 - endotelio -> prostaciclina (PGI₂)
 - rim -> prostaglandina E₂ (PGE₂)
- COX-2 (ou inflamatoria)
 - Induzida por um estimulo inflamatorio -> interleucina-1
 - prostaglandinas
 - proteases
 - radicais livres oxigenados -> inflamação
- A inibição seletiva da COX-2 parece ser o alvo terapêutico ideal



Os inibidores seletivos da COX-2

- rofecoxib
 - Vioxx
 - pos: 12,5-25 mg/d
- celecoxib
 - Celebra
 - pos: 200-400 mg/d em duas tomadas

Os inibidores seletivos da COX-2 (efeitos indesejáveis)

- Edema periférico
- Hipertensão arterial
- sensação de vertigem, cefaléia
- ardor epigástrico
- dor abdominal, diarreia, náuseas
- dispepsias
- prurido

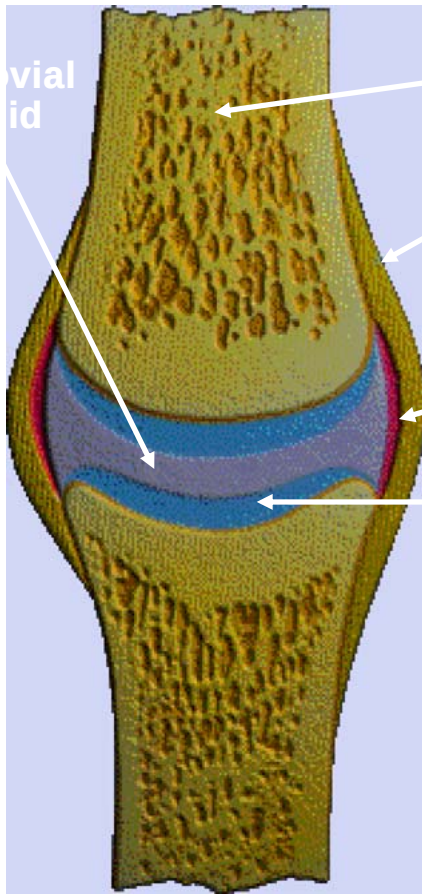
Os inibidores seletivos da COX-2 (contra-indicações)

- Hipersensibilidade a um dos constituintes
- Úlcera gastroduodenal
- Sangramento gastroduodenal
- Insuficiência hepática ou renal
- Antecedentes alérgicos
- Insuficiência cardíaca congestiva
- Gravidez/Aleitamento

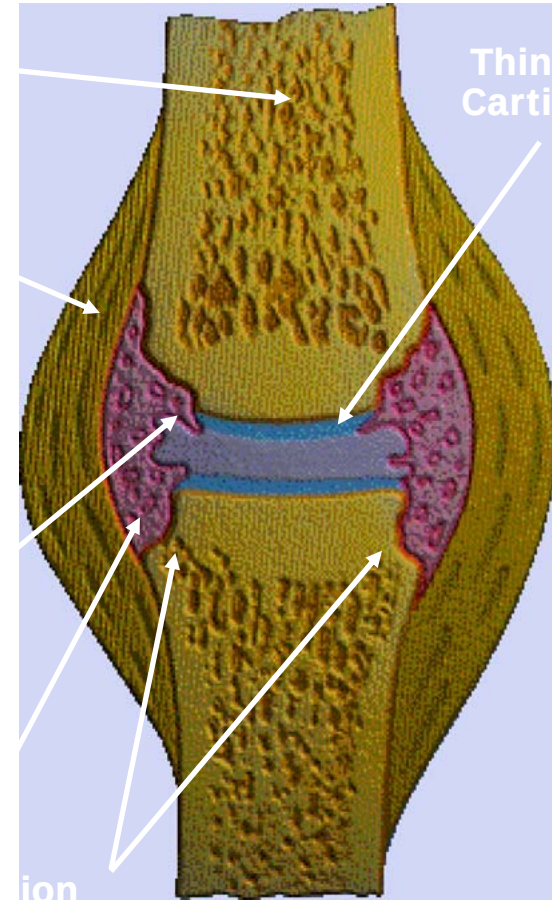
A poliartrite reumatoide (definição)

- artrite inflamatória crônica do conjunto do tecido conjuntivo com predominância sinovial
- Trata-se também de uma moléstia sistêmica cujas manifestações podem ser extra-articulares

Characteristic Changes in Rheumatoid Arthritis



Normal



RA



Antirheumatic drugs

- 1920s Gold salts (relatively slow)
- 1950s Methotrexate (Gold standard therapy) and Glucocorticoids (anti-inflammatory)
 - 1960s D-Penicillinamine (toxic)
- 1980s Cyclosporin A, tacrolimus, sirolimus
 - 1999 Anti-TNF therapies
(first successful biological disease modifying antirheumatic drug):
Type TNF-antibody chimerae (Infliximab)
Type TNF-receptor RI or RII construct (Ethanercept)
- 2001 IL-1 blocking agents
Type IL-1R antagonist
(Anakinra, IL-1 trap)

A poliartrite reumatoide (tratamento de fundo)

- Sais de ouro
- Anti-malaricos sintéticos
- Penicilamina
- Agentes citostáticos
- Imunosupressores

Os sais de ouro (modo de ação)

- Interação com lisosomas de neutrofilos e macrofagos
- Inibição da atividade das enzimas lisosômicas implicadas na destruição da matriz extracelular e da cartilagem
 - hidrolases
 - fosfatases ácidas
 - β -glucuronidase
 - catepsina
 - collagenase
- ação imunossupressiva e inibição das funções linfocitárias

Os sais de ouro

- Efeitos indesejáveis frequentes
 - Irritação transitoria no ponto de injeção
 - cutâneos: prurido, edema
 - digestivos: estomatites, vômitos, diarreia, ulcerações
 - renais: nefropatias, insuficiência renal
 - Hematológicos, mais raros: eosinofilia, plaquetopenia

Os anti-malaricos sintéticos

Modo de ação

- Ação sobre lisosomas
- Atividade citotóxica (4- amino-quinoleínas)
- Inibição da fosfolipase A2 (cloroquina)
- Atividade anti-histaminica

• Utilização

- Hidroxicloroquina (Plaquenil)
 - 400 à 600 mg/d e em seguida 200 à 400 mg/d
- Cloroquina (Nivaquine)
 - 300 mg/d, dose progressiva

• Efeitos indesejáveis frequentes

- prurido, erupções cutâneas
- toxicidade retineana
- Doses excessivas: cefaléia, náuseas, vômitos, tonturas

A penicilamina

- Modo de ação ainda desconhecido (ação sobre a síntese de colágeno ?)
- Utilização
 - D-penicilamine: de 300 à 900 mg/d
- Efeitos indesejáveis
 - Cutâneo-mucosos
 - renais
 - imunológicos