

HISTÓRICO DOS ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS E O USO EM ANIMAIS DOMÉSTICOS

Carla Aparecida de Barros¹⁴

Angela Gunzi¹⁵

RESUMO:

Com as mudanças na relação entre humanos e animais e o aumento da expectativa de vida das espécies de companhia, o homem vem tentando amenizar os sinais do tempo e a presença constante da dor em si e em seus animais de estimação. O uso acentuado e inapropriado de antiinflamatórios, tem contribuído no aumento do número de animais que manifestam reações adversas e intoxicações a esses fármacos. A principal ação dos antiinflamatórios não esteroidais (AINEs), consiste em impedir a cascata de inflamação após a danificação da membrana das diferentes células do organismo e, como consequência, liberação de frações de fosfolípidos denominados ácido araquidônico. O esclarecimento dos efeitos deletérios causados pelos AINEs em animais de companhia podem evitar que muitos indivíduos sofram danos irreversíveis ou até cheguem ao óbito devido a ação destes medicamentos.

PALAVRA-CHAVE: animais, antiinflamatórios, reações adversas, farmacodinâmica.

ABSTRACT:

Changes in the relationship between humans and animals and the increase in life expectancy of the species of the company, the man has been trying to soften the signs of time and the constant presence of the pain itself and their pets. The sharp and inappropriate use of anti-inflammatory, has contributed in increasing the number of animals that exhibit adverse reactions to these drugs and intoxication. The main action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), is to prevent the cascade of inflammation after damaging the membrane of different cells in the body and as a consequence, release fractions of phospholipids called arachidonic acid. The clarification of the deleterious effects caused by NSAIDs in companion animals can prevent many individuals suffer irreversible damage or even death due to arrive at the action of these drugs.

KEYWORD: animals, NSAIDs, adverse reactions, pharmacodynamics.

INTRODUÇÃO

A dor e a febre, associadas ou não a processos inflamatórios, tem preocupado a humanidade há muitos séculos. A utilização de infusões de plantas, notadamente de *Salix alba vulgaris*, como antipirético remonta ao século XVII. Da casca do salgueiro, Leroux isolou, em 1827, a salicina, que por hidrólise, libera glicose e álcool salicílico. Em 1838, Piria isolou um ácido da salicina, que denominou como ácido salicílico. Em 1899, Dreser introduziu no uso clínico o ácido acetilsalicílico e tais descobertas foram seguidas pela introdução de novos produtos, dando início à terapêutica de importantes compostos de ação analgésica, antipirética e antiinflamatória, que ainda hoje continuam em desenvolvimento (SILVA, 2007).

De acordo com a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP), a dor é definida como uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada a uma lesão real ou potencial. A dor não aliviada é prejudicial, sendo que as funções fisiológicas ficam comprometidas, os animais diminuem a ingestão de alimentos e água, ocorrem alterações cardiovasculares e respiratórias, supressão imune e retardo no processo de cicatrização. Esses efeitos constituem-se na clássica resposta ao desconforto e estresse, comprometendo o bem-estar animal (FRAGATA;IMAGAWA, 2008).

Dentre as alterações comportamentais observadas estão alterações na posição e na postura corporal, na expressão facial, na alimentação, nos padrões do sono, auto-limpeza e locomoção. Alguns pacientes, a exemplo dos gatos, permanecem imóveis ou se afastam, enquanto outros, como os cães, costumam ficar inquietos. A vocalização e as

49

R
E
V
I
S
T
A

¹⁴ 1 Docente do Centro Universitário Filadélfia – UNIFIL: carla.barros@unifil.br

¹⁵ Farmacêutica Autônoma – angelagunzi@yahoo.com.br

mudanças de conduta ocorrem, podendo o animal permanecer indiferente ao meio ou até extremamente agressivo. Nessa avaliação, o proprietário pode se tornar um aliado, pois é capaz de perceber quando o animal se comporta de modo diferente e quando há uma mudança na rotina (SAMPAIO, *et al.*, 2010).

CONCEITO DE DOR

Os receptores nociceptivos são representados por terminações nervosas livres presentes em fibras mielínicas-A e a mielínicas-C, presentes na pele, vísceras, vasos sanguíneos e fibras do músculo esquelético, sendo sua atividade modulada por várias substâncias químicas denominadas algogênicas, liberadas em decorrência de processos inflamatórios, traumáticos e/ou isquêmicos. Tais substâncias são originadas de células lesadas, leucócitos, mastócitos, plaquetas e de moléculas livres nos vasos sanguíneos. Entre as substâncias algogênicas podem-se citar acetilcolina, prostaglandina, histamina, serotonina, bradicinina, leucotrieno, substância P, tromboxana, fator de ativação plaquetária e íons potássio. O impulso nociceptivo gerado por esses receptores é, então, processado em várias lâminas da medula espinhal, sendo os aspectos físicos da dor atribuídos a vias aferentes do tálamo que chegam ao córtex cerebral e as vias aferentes ao sistema límbico relacionadas aos componentes emocionais da dor (GERALDO, 2009).

A dor pode ser classificada como aguda ou crônica, onde a aguda é resultado de evento traumático, cirúrgico, infeccioso, de duração relativamente curta, mas que se não for tratada de modo adequado pode progredir para dor crônica (NATALINI, 2007). Enquanto a dor aguda é o sintoma de alguma doença, a dor crônica é uma doença propriamente dita, persistindo após a lesão, tornando-se independente do estímulo que a gerou, respondendo melhor a tranqüilizantes e psicotrópicos que aos analgésicos. Ao entender aos mecanismos fisiológicos da dor, pode-se compreender a ação dos analgésicos que inclui a inibição dos impulsos aferentes no cérebro ou medula espinhal, interrupção direta da condição do impulso ou prevenção da sensibilização do nociceptor que acompanha o processo inflamatório (FANTONI & MASTROCINQUE, 2002).

PROCESSO FISIOLÓGICO DA INFLAMAÇÃO

Dentre os mediadores químicos envolvidos no desenvolvimento do processo inflamatório, os mais estudados são os eicosanóides. O termo refere-se à lipídios insaturados, derivados da cisão do ácido araquidônico, a partir de enzimas específicas. Assim, uma injúria qualquer que danifique a membrana das diferentes células do organismo será capaz de liberar frações de fosfolipídeos, denominados ácido araquidônico, através da ação enzimática da fosfolipase A2 que no estado não ativado, encontra-se de forma esterificada, ligada à membrana celular (SPINOSA, 2006).

O ácido araquidônico, quando liberado, não tem ação inflamatória, entretanto, os produtos de sua degradação, formados através da ação de enzimas denominadas ciclooxigenase e lipoxigenase, são mediadores químicos fundamentais para o desenvolvimento do processo inflamatório. A quebra do ácido araquidônico pelas ciclooxigenases origina as prostaglandinas e as tromboxanas (Di STASI, 2012; MADDISON, 2010).

CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS

Várias são as ações dos antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) e estas podem ser de caráter periférico, como no caso das ações antiinflamatórias, analgésicas, antitrombóticas e antiendotóxicas, ou podem ser de ação sobre o Sistema Nervoso Central (SNC), promovendo ação antipirética e também analgésica (SPINOSA, 2006).

A ação antitrombótica está relacionada com a inibição da síntese de tromboxana, e a ação antiendotóxica relaciona-se com a diminuição quantitativa de eicosanóides, como a prostaglandina e tromboxana, substâncias estas responsáveis por algumas alterações cardiovasculares e metabólicas presentes no choque endotóxico (SPINOSA, 2006).

A produção de eicosanóides poderá ser inibida por diferentes processos, entre os quais encontram-se a inibição da liberação do ácido araquidônico, o antagonismo dos receptores, inibição de eventos de transdução que ocorrem após a ocupação dos receptores ou a inibição da atividade oxigenase dos ácidos graxos (ANDRADE, 2008).

É sabido que a maioria dos medicamentos antiinflamatórios utilizados na terapêutica, bloqueia tanto a COX-1 como a COX-2, ocorrendo esta inibição em graus diferentes, sendo que os principais e mais utilizados AINEs atuam através da inibição preferencial da COX-1 em detrimento da COX-2 (SPINOSA, 2006).

Este fato faz com que muitos dos efeitos colaterais estejam relacionados com o uso destas substâncias, como as gastrites difusas, erosões gástricas, ulcerações, gastroenterite hemorrágica, falhas renais agudas, injúrias renais crônicas, síndromes necróticas, nefrites e anormalidades no metabolismo hídrico e desequilíbrios nos níveis de sódio e potássio (BATLOUNI, 2010).

Esses efeitos colaterais iniciam-se em função da inibição da síntese de algumas classes de prostaglandinas, prioridade inerente a todas as substâncias desta classe, atuando principalmente sobre as prostaglandinas PGE2 e PGI2. Estas prostaglandinas possuem ação vasodilatadora dos rins, além de estarem envolvidas na liberação de renina e na transferência de eletrólitos. A inibição deste nível promove diminuição do fluxo sanguíneo renal que leva aos graves danos renais e problemas orgânicos verificados nos casos de intoxicação. Na mucosa estomacal, a ação vasodilatadora fisiológica das prostaglandinas, principalmente da PGE2, proporciona um sistema de tamponamento pelo bicarbonato que consegue atenuar a ação corrosiva do ácido clorídrico presente no suco gástrico (SPINOSA, 2006).

Por sua vez, as ações inibitórias sobre as tromboxanas causam aumento de sangramentos, uma vez que a coagulação e a agregação plaquetária encontram-se comprometidas (SPINOSA, 2006).

O esclarecimento de que o mecanismo de ação dos AINE ocorre pela inibição de pelo menos dois tipos de cicloxigenases direcionou as pesquisas para aqueles compostos que atuam preferencialmente na inibição da COX-2, com o objetivo de evitar manifestações de efeitos colaterais, sobretudo os relacionados às lesões gastrointestinais e renais. Entretanto, vários estudos indicam que a COX-2 não está somente relacionada ao desenvolvimento do processo inflamatório, mas também é responsável por ações fisiológicas mantenedoras da homeostase em diferentes tecidos. No sistema nervoso central, sobretudo na medula espinhal, a COX-2 é expressa de forma fisiológica e auxilia nas funções cerebrais normais da atividade sináptica, consolidação da memória e hiperemia funcional. No tecido renal, é responsável pela manutenção dos níveis de reabsorção de sódio e água e no sistema vascular assegura a produção de prostaciclina, que produz efeitos vasodilatadores e que evita a agregação plaquetária. A inibição da

COX-2, portanto, pode gerar efeitos colaterais importantes (SPINOSA, 2006).

FARMACODINÂMICA

A atividade antiinflamatória dos AINEs é mediada principalmente pela inibição da biossíntese de prostaglandinas. Vários AINEs possuem possíveis mecanismos adicionais de ação, incluindo a inibição da quimiotaxia, infra-regulação da produção de interleucina-1, produção diminuída de radicais livres e superóxido e interferência nos eventos intracelulares mediados pelo cálcio (KATSUNG, 2007).

INTOXICAÇÃO

Os medicamentos, em especial os AINEs, paracetamol e produtos de uso tópico, estão entre as principais causas de intoxicação em cães e gatos. Tal fato pode ser justificado pelo fato do proprietário com o intuito de aliviar a dor do seu animal, acaba por administrar sem qualquer tipo de orientação veterinária, fármacos que na grande maioria das vezes são inadequados e podem levar ao óbito. Isto pode ser justificado pelo fácil acesso do proprietário, bem como pela questão da disponibilidade, cultura da medicação extra-prescrição, além do apelo comercial e do baixo custo da maioria desses medicamentos (SPINOSA, 2006).

Outro ponto é que muitos fármacos veterinários são palatáveis, e por conseguinte, os animais podem ingerir uma dose superior ao recomendado. Além disso, o proprietário ao perceber uma melhora, com uma ou duas doses iniciais, tende a prolongar o tratamento por conta própria, e em conseqüência, provocar danos à saúde do animal (SPINOSA, 2006).

Os AINEs tradicionais existentes apresentavam sérios efeitos colaterais que limitavam a sua utilização, principalmente a médio e longo prazo. Todos, de forma mais ou menos constante, traziam sérios transtornos gástricos e intestinais. Também nos rins as complicações eram tão sérias que os antigos a denominavam de nefropatia analgésica, caracterizada por necrose papilar, hipertensão arterial e, finalmente, insuficiência renal. Atualmente dispomos de alguns inibidores seletivos da COX-2 como celecoxibe, lumiracoxibe e etoricoxibe (MONTEIRO *et al.*, 2008).

AINE APROVADOS PARA A PRÁTICA EM PEQUENOS ANIMAIS

Os AINEs podem ser classificados de acordo com o tipo de ligação com o complexo enzimático (COX), baseado em sua fórmula estrutural ou, ainda, de acordo com sua capacidade de inibição de COX-1 e COX-2 (MADDISON, 2010).

Com base em sua fórmula estrutural, eles formam um grupo de ácidos orgânicos fracos, derivados dos ácidos carboxílicos e enólicos, com propriedades antiinflamatórias, analgésicas e antipiréticas. Dentro dessa classificação, podem ser classificados como ácidos salicílicos, acéticos, propiônicos, fenâmicos, pirazolonas e oxicam. Estes medicamentos, além de serem utilizados como antiinflamatórios, são empregados também com o objetivo de debelar dores, em geral moderadas, febre, artrite, gota, bem como tem aplicação no tratamento tópico de patologias dermatológicas e oftálmológicas e em cirurgias abdominais, com o objetivo de reduzir o desenvolvimento de adesões (SPINOSA, 2006).

CONCLUSÃO

Está claro que o uso de antiinflamatórios não-esteroidais nos dias atuais atingiu um número preocupante. A busca por medicamentos que aliviem os sintomas de febre ou dor do dia a dia tem gerado um grande uso, trazendo como principal consequência a dependência para a retirada da dor.

O processo da dor é bastante complexo e envolve todos os sistemas orgânicos, principalmente o neurológico, por isso, merece grande atenção, pois um manejo adequado trará benefícios incalculáveis para o paciente.

O conhecimento da anatomia, fisiologia e vias envolvidas no processo da dor otimiza o tratamento, uma vez que conhecendo as vias envolvidas pode-se atuar exatamente no local onde ela ocorre ou reflete usando uma droga, ou associações de drogas.

Para obter um completo alívio da dor são requeridas classes diferentes de analgésicos com ação em diferentes partes do sistema da dor. Por atuar em diferentes pontos da geração da dor, a associação de drogas torna-se mais efetiva do que o uso de uma única droga. Como exemplo, pode-se citar de antiinflamatórios não esteróides (AINEs). Em contraste os AINEs atuam periféricamente para diminuir a inflamação durante e após a cirurgia, e também limitar a informação e ainda atuar centralmente para limitar a informação nociceptiva ao SNC como resultado da inflamação e ainda atuar centralmente para limitar as mudanças centrais induzidas pela informação nociceptiva.

REFERÊNCIAS

- BATLOUNI, M.: **Anti-inflamatórios não esteroides: Efeitos cardiovasculares, cérebrovasculares e renais.** *Arq. Bras. Cardiol.* vol.94 no.4 São Paulo Apr. 2010.
- Di STASI, L.C., BARROS, C.M.: **Farmacologia Veterinária.** Editora Manole. São Paulo. 1ª edição. 2012.
- FANTONI, D. T., MASTROCINQUE, S.: **Fisiopatologia e Controle da dor.** In: **Anestesia em cães e gatos.** São Paulo: Rocca, 2002. p. 323-336.
- FRAGATA, F. S., IMAGAWA, V. H.: **Analgesia na Terapia Intensiva.** In: **Emergência e Terapia Intensiva Veterinária em Pequenos Animais.** São Paulo: Roca, 2008. p. 817-836.
- GERALDO, R.B.: **Analgesia Pós-Operatória em cães e gatos.** Monografia apresentada ao Instituto Quallitas. Campinas, 2009.
- JERICÓ, M.M.; ANDRADE, S.F. Antiinflamatórios. In: ANDRADE, S.F. **Manual de Terapêutica Veterinária.** 3.ed. São Paulo: Roca, 2008.
- KATZUNG, B.G.: **Farmacologia Básica e Clínica.** McGraw-Hill Education. São Paulo. 10ª edição. 2007.
- MADDISON, E.J., PAGE, S.W., CHURCH, D.B.: **Farmacologia clínica de pequenos animais.** Editora Elsevier. Rio de Janeiro. 1ª edição. 2010.
- MONTEIRO, E.C.A., TRINDADE, J.M.F., DUARTE, A.L.B.P., CHAHADE, W.H.: **Os antiinflamatórios não esteroidais (AINES).** *Temas de Reumatologia Clínica*, v.9, n°2, 2008.
- NATALINI, C.C. **Teorias e técnicas em anestesiologia veterinária.** Porto Alegre: ArtMed, 2007. p.53-56.
- RANG, P.H.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; FLOWER, J.M.: **Farmacologia.** Editora Elsevier. Rio de Janeiro. 6ª edição. 2007.
- SAMPAIO, K.M.O.R., LACERDA, L, C.: **Tratamento da dor em pequenos animais:**

princípios e métodos terapêuticos. Revista CFMV/DF. Ano XVI, nº 51. 2010.

SANTOS,E.,M.: **Análise da temperatura axilar e da febre verificadas em um ensaio clínico com vacinas.** Dissertação de mestrado apresentada à Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro, 2009.

SILVA,P.: **Farmacologia.** Rio de Janeiro. Editora Guanabara Koogan. 7ª edição. 2007.

SOUZA,H.J.M.: **Coletâneas em Medicina e Cirurgia Felina.** Rio de Janeiro: L. F. Livros, 2003. 475 p.

SPINOSA,H.S., GÓRNIK,S.L., BERNARDI,M.,M.: **Farmacologia aplicada à Medicina Veterinária.** Editora Guanabara Koogan. 4ª edição. 2006.