

MEDICAMENTOS ANTI-INFLAMATÓRIOS ASSOCIADOS A PROTETORES GÁSTRICOS NO TRATAMENTO DA OSTEOARTRITE

ANTI-INFLAMMATORY DRUGS ASSOCIATED WITH GASTRIC PROTECTORS IN THE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS

MÁRCIO PASSINI GONÇALVES SOUZA E LINDOMAR GUIMARÃES OLIVEIRA

RESUMO

A patogenia da osteoartrite, apesar de bem estudada, ainda não é suficientemente conhecida. A doença começa com uma agressão mecânica ou biológica à articulação. A inflamação de baixo grau é menos exuberante e possivelmente é menos grave do que a inflamação mediada pelos produtos da cadeia do ácido araquidônico: leucotrienos, prostaciclina e prostaglandinas. Os anti-inflamatórios têm indicação de uso na fase exuberante da osteoartrite, chamada fase sinovial, quando há dor, espessamento da membrana sinovial e aumento do líquido sinovial intra-articular. Os anti-inflamatórios não esteroidais possuem eventos adversos: 1) cardiovasculares e tromboembólicos, no caso dos inibidores seletivos da COX2; 2) gástricos e anticoagulantes, no caso dos inibidores da COX1; 3) nefropatias e alergias, nos dois grupos. Os protetores gástricos mais usados são: 1) anti-ácidos como hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio, carbonato de cálcio e bicarbonato de sódio; 2) inibidores histamínicos como cimetidina, famotidina e ranitidina; 3) inibidores da bomba de prótons como omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol e dexlansoprazol. Desses, o pantoprazol é o que apresenta menor interação farmacológica com outras drogas, pois não interfere na metabolização das enzimas hepáticas.

DESCRITORES: OSTEOARTRITE, ANTI-INFLAMATÓRIOS, PROTETORES GÁSTRICOS.

ABSTRACT

The pathogenesis of osteoarthritis, although well studied, is not yet sufficiently known. The disease begins with a mechanical or biological aggression to the joint. Low-grade inflammation is less exuberant and possibly less severe than inflammation mediated by arachidonic acid chain products: leukotrienes, prostacyclins, and prostaglandins. Anti-inflammatory drugs are indicated for use in the exuberant phase of osteoarthritis, called synovial phase, when there is pain, thickening of the synovial membrane and increased intra-articular synovial fluid. Non-steroidal anti-inflammatory drugs have adverse events: 1) cardiovascular and thromboembolic, in the case of selective COX2 inhibitors; 2) gastric and anticoagulant in the case of COX1 inhibitors; 3) kidney diseases and allergies in both groups. The most commonly used gastric protectors are: 1) antacids such as aluminum hydroxide, magnesium hydroxide, calcium carbonate and sodium bicarbonate; 2) histamine inhibitors such as cimetidine, famotidine and ranitidine; 3) proton pump inhibitors such as omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole, esomeprazole and dexlansoprazole. Of these, pantoprazole has the lowest pharmacological interaction with other drugs, as it does not interfere with enzymatic hepatic metabolism.

KEYWORDS: OSTEOARTHRITIS, ANTI-INFLAMMATORY, GASTRIC PROTECTORS.

INTRODUÇÃO

É sempre importante lembrar que artrite e artrose são somente aspectos diferentes das doenças articulares e não doenças separadas. Geralmente se sucedem, mas na osteoartrite as duas coexistem na mesma articulação.¹

A patogenia da osteoartrite, apesar de bem estudada, ainda não é suficientemente conhecida. A doença começa com uma agressão mecânica ou biológica à articulação. O condrocito agredido reage com a produção de citocinas inflamatórias, principalmente TNF-alfa e IL1-beta. Estas citocinas são me-

diadoras químicas de inflamação de baixo grau. O condrócito também reage interrompendo a produção e secreção das duas macromoléculas que estruturam a cartilagem: colágeno tipo I e agregano. Isto leva à degeneração da cartilagem e depois, da articulação toda.^{1,2}

Desenvolvem-se então quatro quadros anatomopatológicos sequenciais: 1) inflamação só cartilaginosa, 2) inflamação sinovial, 3) degeneração cartilaginosa e 4) degeneração da articulação (artrose). Estes quadros anatomopatológicos coexistem na mesma articulação, resultando em um quadro clínico polimorfo, dependente do maior acometimento. Também são diferentes em diferentes articulações do mesmo paciente.^{1,3}

Inflamação vem do latim “inflammo” que significa “colocar no fogo”. O processo inflamatório é uma reação fisiológica em resposta à uma lesão tecidual originada por um agente físico, químico ou biológico. A lesão tecidual tem como causas: infecções, traumas, agentes químicos, degenerações, tumores, imunológicas e congênitas. Os sinais cardinais da inflamação são: dor, calor, rubor, tumor e limitação da função, e são resultantes de alterações neuro-vasculares, oriundos de fenômenos complexos em uma cascata de eventos bioquímicos e celulares.¹⁻¹⁰

INFLAMAÇÃO CARTILAGINOSA NA OSTEOARTRITE

Na matriz cartilaginosa extracelular (MCE) das cartilagens osteoartríticas as citocinas IL-1-beta e TNF-alfa desencadeiam um processo inflamatório de baixo grau.^{4,5} Citocinas são mediadoras químicas autacóides solúveis na membrana celular. São sintetizadas por fibroblastos, condrócitos e macrófagos. Podem também ser produzidas na cadeia do ácido araquidônico (AA). Podem ter atividades inflamatórias (IL-1beta e TNF-alfa), modulatórias (IL-6), anticatabólicas (IL-1receptor antagonista) e até anabólicas (TGF-B1).⁵

As citocinas inflamatórias IL-1 beta e TNF-alfa têm origem no mRNA transcrito de gens nos cromossomos dos condrócitos por ação do Fator Nuclear de Transcrição Kappa Beta (NF-kB). Do núcleo celular passam para o citoplasma e depois para a matriz cartilaginosa extracelular.⁶ A inflamação de baixo grau é menos exuberante e possivelmente é menos grave do que a inflamação mediada pelos produtos da cadeia do ácido araquidônico (AA): leucotrienos, prostaciclina e prostaglandinas (figura 1). Como a cartilagem hialina é aneural, esta inflamação não dói.⁷⁻¹²

A cartilagem hialina também é avascular. O meio pelo qual trafegam estas citocinas, e os demais produtos dos condrócitos, é por dissolução na água da matriz cartilaginosa extracelular. As citocinas seguem este caminho para a luz da articulação onde são diluídas no líquido sinovial. Por este meio chegam à membrana sinovial onde devem ser anuladas pelos sinoviócitos.

Os alimentos hidrossolúveis, os medicamentos, o oxigênio, e outras substâncias fazem o caminho inverso: da membrana sinovial para o líquido sinovial e daí para o condrócito por dissolução na água da matriz extra-celular.⁸

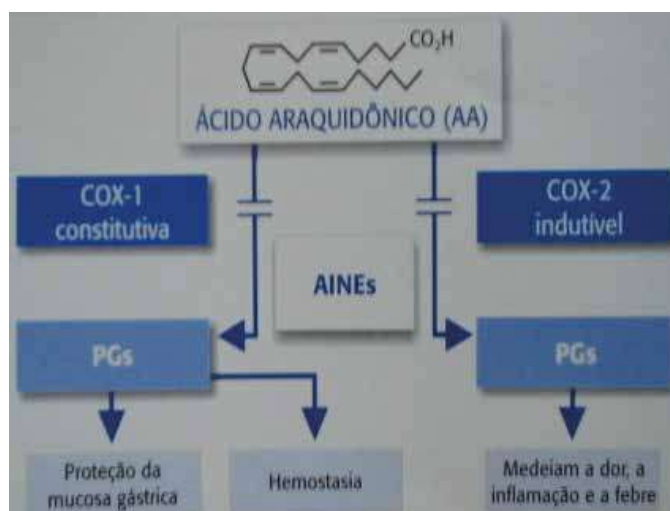


Figura 1 – Cascata inflamatória a partir dos fosfolípides e ácido araquidônico sob ação das enzimas ciclo-oxigenases, seus produtos finais prostanoídes.

INFLAMAÇÃO SINOVIAL NA OSTEOARTRITE

Se os sinoviócitos não anularem as citocinas inflamatórias, a membrana sinovial se inflama (sinovite). A inflamação prolongada da membrana sinovial poderá levar ao espessamento da mesma. A membrana inflamada produz mais citocinas e outros mediadores inflamatórios mais agressivos como os leucotrienos, prostaciclina e prostaglandinas. A membrana sinovial não é innervada, mas a cápsula articular subjacente é riquíssima em fibras nervosas dolorosas. Então, nesta fase, a sinovite e o aumento de volume do líquido sinovial podem ser muito dolorosos.⁸

A enzima ciclooxigenase (COX) 1 tem sua expressão no cromossomo 9 e a COX2 é expressa no cromossomo 1. A COX1 é constitutiva, com níveis estáveis em células não estimuladas, e mantém a homeostase gastrointestinal. A COX2 é indutiva, estimulada por agentes biológicos (lipopolissacarídeos e toxinas do processo inflamatório), podendo aumentar em até 80 vezes nos processos inflamatórios. COX3 é uma isoforma da COX1, onde atuam paracetamol e dipirona.

Os anti-inflamatórios (AINEs) têm indicação de uso na fase exuberante da osteoartrite, chamada fase sinovial, quando há dor, espessamento da membrana sinovial e aumento do líquido sinovial intra-articular. É urgente restabelecer a sanidade da membrana e do líquido sinoviais. Hoje só os AINEs podem fazer isto rapidamente.¹⁻¹²

Os AINEs constituem a classe terapêutica mais mal falada pelos médicos e, paradoxalmente, mais receitada! Os anti-inflamatórios, além de sua ação anti-inflamatória, também

são usados como analgésicos e antitérmicos e o ácido acetil-salicílico (AAS), derivado da casca do Salgueiro (salicilatos), é usado como um anticoagulante protetor cardíaco. Somando a prescrição de AINES isoladamente, a prescrição de AINES em associações e a procura direta pelos pacientes, os AINES constituem a classe farmacêutica mais consumida pela população.^{13,14}

DEGENERAÇÃO CARTILAGINOSA E ARTROSE NA OSTEOARTRITE

A membrana sinovial, por ultrafiltração, renova o líquido sinovial. Se o líquido sinovial for produzido em maior quantidade (derrame articular), ele será mais aquoso, isto é, de má qualidade. Então ele alimentará mal o condrócito e lubrificará mal a articulação. Aparecerão então fissuras e áreas de degeneração na cartilagem hialina.⁹

O osso subcondral se espessa, os osteófitos crescem nas margens da articulação, a espessura da cartilagem diminui até haver exposição do osso subcondral. É a fase artrósica da osteoartrite, dolorosa e incapacitante.¹⁰

Os mediadores inflamatórios presentes na articulação, quando não absorvidos, tornam a agredir os condrócitos, e os absorvidos atingem a circulação geral e originam a Inflamação Crônica Sistêmica de Baixo Grau (ICSBG). De doença local articular, a osteoartrite provoca problemas à distância, entre eles o “inflammaging”.¹¹

ASSOCIAÇÕES DE AINES COM OUTROS FÁRMACOS

Os AINES são medicamentos protagonistas de eventos adversos: cardiovasculares e tromboembólicos, no caso dos inibidores seletivos da COX2, gástricos e anticoagulantes, no caso dos inibidores da COX1, nefropatias e imunológicos, nos dois grupos (figura 2). O uso prolongado de AINES pode ser acompanhado de eventos adversos mais frequentes e mais graves, por isso devemos usá-los na menor dose possível e pelo menor tempo necessário.^{15,16}

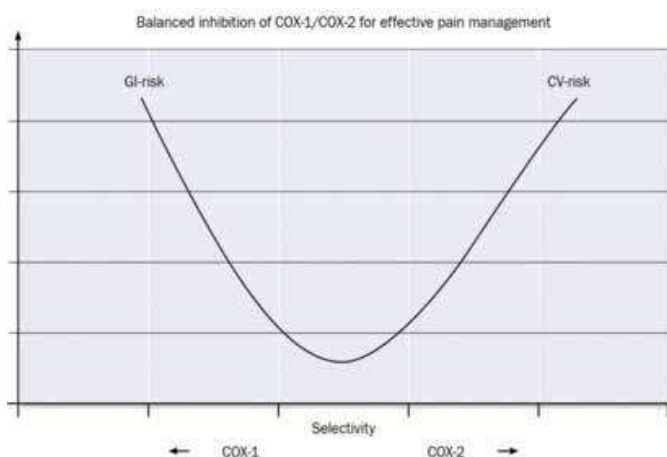


Figura 2 – Eventos adversos mais pronunciados dos anti-inflamatórios, onde quanto mais COX1 maior o risco gastrointestinal e quanto mais COX2 maior o risco cardiovascular.

Este risco no uso prolongado de AINES pode tornar necessárias intervenções mais agressivas como a aspiração do derrame sinovial, nas articulações mais superficiais, e a infiltração de corticoides dentro da articulação, para acelerar a desinflamação. Mas, o mais habitual é utilizar associações de AINES com outros fármacos, visando minimizar os eventos adversos e/ou potencializar os efeitos terapêuticos.¹⁵

Estas associações podem ser feitas por receita magistral, por receita múltipla e por preparações farmacêuticas já existentes no mercado farmacêutico. As mais habituais são entre AINES inibidores da COX1 e protetores gástricos. Também são usadas associações entre AINES e relaxantes musculares, entre AINES e outras drogas analgésicas.¹⁷

ASSOCIAÇÃO DE AINES E PROTETORES GÁSTRICOS

O grupo mais importante de mediadores químicos da inflamação é o da cadeia do ácido araquidônico (AA). A ação de fosfolipases, sobre os fosfolípidios de uma membrana celular agredida, produz o ácido araquidônico. Os glicocorticoides inibem a ação destas fosfolipases, atuando então como anti-inflamatórios inibindo a produção de AA.¹⁸

Sob a ação da enzima COX1, o ácido araquidônico se transforma em prostaglandinas que inibem nas plaquetas a produção de tromboxano. O tromboxano é promotor de vasoconstrição e agregação plaquetária, isto é, da hemostase. Então, os AINES inibidores da COX1 são anticoagulantes. Como há três grupos de mediadores químicos da inflamação que facilitam a coagulação sanguínea, a inflamação pode ser trombogênica. Então a ação anticoagulante pode ser desejável na inflamação subaguda.^{18,19}

As prostaglandinas evitam hemorragias no trato gastro-intestinal: 1) aumentam a produção de muco e a angiogênese; 2) bloqueio da produção da secreção ácida pelas células parietais; 3) supressão do infiltrado celular inflamatório; 4) proliferação do epitélio; 5) produção de fatores de crescimento (hepatócito e beta-transformador); 6) reconstrução de matrizes extracelulares.

Sob a ação da enzima COX2, o ácido araquidônico se transforma em prostaciclina que mediam a inflamação, a dor e a febre. Esta prostaciclina não são anticoagulantes. Por isso o risco cardiovascular é maior quando usamos inibidores seletivos da COX2.¹⁸

Também sob a ação da COX1, o ácido araquidônico se transforma em prostaglandinas que inibem a proteção da mucosa gástrica. Então, os AINES inibidores da COX1 permitem a agressão à mucosa gástrica. Entre um evento adverso cardiovascular e um evento adverso gástrico, é preferível o segundo. Por isso os AINES mais seletivos para COX2 foram tirados do mercado ou submetidos a restrições de uso pelas agências

controladoras. A maioria dos AINES usados na prática diária são inibidores da COX1 e, portanto, permitem a agressão à mucosa gástrica. Então, associar AINES inibidores da COX1 com protetores gástricos permite o uso dessa poderosa medicação com menor risco ao paciente.¹⁸

Alguns pacientes em uso de AINES interrompem o tratamento por efeitos no trato gastro-intestinais, sendo a incidência de úlceras no primeiro mês de 10%. As principais lesões são: 1) erosão e hemorragia no corpo gástrico, 2) úlceras, sangramento e perfurações no antro e duodeno, 3) úlceras ileais e do cólon, colite: mau pronóstico (anemia / hemorragias / neoplasias).

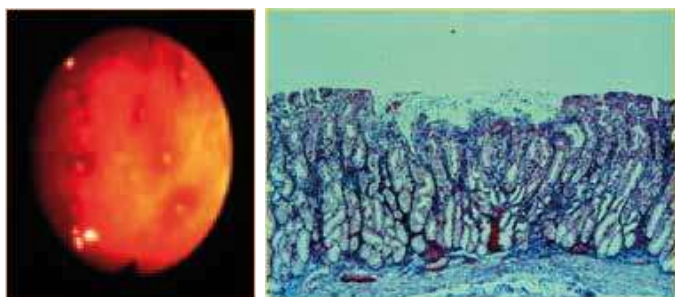


Figura 2 - Exame endoscópico evidenciando erosões gástricas (A) e na histologia erosão gástrica (B), após 24 horas de ingestão dos AINES.

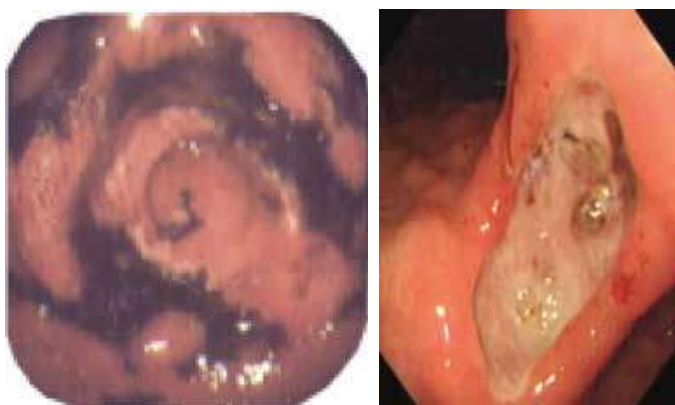


Figura 3 - Endoscopia digestiva alta evidenciando hemorragia gástrica (A) e úlcera duodenal (B), após uso de anti-inflamatórios.

O epitélio do estômago produz ácido, para a fase gástrica da digestão, e muco para proteger a parede interna contra o ácido. Inibindo-se a produção de muco a mucosa passa a ser agredida quimicamente. Para proteger a mucosa pode-se fazer a inibição direta do ácido ("antiácidos") ou a inibição da produção do mesmo ("inibidores histamínicos ou os da bomba de prótons"). Pode-se também provocar o esvaziamento rápido do estômago e a ingestão de substitutos do muco.²⁰

Os fatores de risco gastrointestinais associados aos AINES são: 1) história prévia de úlcera; 2) idade acima 65 anos; 3) dose alta de AINES; 4) uso de AAS / Corticóide / Anticoagulante. Manifestação dos AINES no trato gastro-intestinal

inferior: 1) sangramento, perfuração, obstrução intestinal; 2) hipoalbuminemia (perda entérica intestinal); 3) queda da hemoglobina (perda oculta de sangue) com ou sem anemia; 4) performance, qualidade de vida diminuída, aumento da morbi-mortalidade.

Os antiácidos mais usados são o hidróxido de alumínio, o hidróxido de magnésio, o carbonato de cálcio e o bicarbonato de sódio. Os inibidores histamínicos são a cimetidina, famotidina e ranitidina, e os inibidores da bomba de prótons mais usados são o omeprazol, o lansoprazol, o pantoprazol, o rabeprazol, o esomeprazol e o dexlansoprazol, além do misoprostol que é de uso restrito no Brasil. O esvaziamento rápido do estômago pode ser provocado pela domperidona, pela metoclopramida ou pela cisaprida. Para substituir o muco não produzido pode-se usar sucralfato e sais de bismuto.²⁰

No metabolismo hepático, o sistema microssômico da oxidase de função mista dependente do citocromo P-450 ou CYP. A enzima principal no metabolismo dos AINES é a 2c19. Outras enzimas são 3a4/1a2/2c8/2c9/2d6/2e1. Pacientes com maior risco de interação são: 1) raça negra (apresentam 40% a mais concentração); 2) baixo peso (menos de 50 kg); 3) menores de 18 anos; 4) interação com álcool e outras drogas.

O complexo enzimático 2c19 da citocromo P450, exerce um papel importante no metabolismo da prodroga do clopidogrel em sua forma ativa. O polimorfismo genético determina a atividade da 2c19, especialmente em asiáticos, o que diminui a efetividade do clopidogrel. Alguns inibidores de bombas de prótons, especialmente omeprazol e esomeprazol, interferem significativamente na atividade do clopidogrel. Lansoprazol e rabeprazol interferem muito pouco, e o único que não interfere na 2c19 é o pantoprazol.²¹

A inibição da produção do ácido gástrico pode aumentar o risco de infecções gastrointestinais, pólipos benignos no estômago, infecções pulmonares por *Clostridium difficile*, e de lúpus eritematoso cutâneo subagudo. Também diminui a absorção de cálcio e magnésio, levando a osteoporose e fraturas por fragilidade, além de ferro e vitamina B12, levando a anemia e neuropatias. Devemos lembrar ainda que os medicamentos devem apresentar a mesma bioequivalência e biodisponibilidade do original, o que pode estar diminuído em medicações genéricas ou em manipuladas. Não devemos manipular medicações com o omeprazol, pois ele pode diminuir a absorção dos mesmos. Geralmente se prefere a famotidina ou a ranitidina para manipulação, que não teriam tanta interferência na absorção, mas que também não tem a mesma eficácia dos inibidores da bomba de prótons para diminuir o risco de sangramento ou úlceras gastrointestinais.¹⁶⁻²¹

CONCLUSÃO

No tratamento da osteoartrite, a escolha pelo anti-inflamatório certo para cada paciente depende de vários fatores: 1) eficácia anti-inflamatória; 2) contra-indicações; 3) efeitos colaterais; 4) acesso ao medicamento; 5) associação com outros medicamentos que possam aumentar a potência analgésica ou minimizar os possíveis eventos adversos. Assim, se o risco cardiovascular é maior, damos preferência aos AINES COX1 (íbuprofeno, naproxeno, loxoprofeno, cetoprofeno ou ceterolaco de trometamina). Se o risco gastrointestinal é maior, usamos AINES COX2 (etoricoxibe, celecoxibe, etodolaco, diclofenaco ou nimesulida). Podemos diminuir o risco gastrointestinal usando protetores gástricos, sendo o pantoprazol o com menor interação medicamentosa. Caso o paciente tenha alto risco cardiovascular e ao mesmo tempo alto risco gastrointestinal, devemos evitar os AINES e usar outros tipos de analgésicos para aliviar a dor (opioides e adjuvantes).

REFERÊNCIAS

1. Souza MPG, Souza CG. Manejo estratégico da osteoartrite. Anti-Inflamatórios fitoterápicos. Harpagosídeos. Artigo de atualização. Rev Bras Ortop Osteo Metab. 2017; 11: 09-012.
2. Lane NE, Brandt K, Hawker G, Peeva F, Schreyer E, Tsuji W et al. OARSI FDA Initiative: defining the disease state of osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2011; 19(5): 478-82.
3. Green MA, Loeser RF. Aging related inflammation in osteoarthritis; a review. Osteoarthritis Cartilage. 2015; 23(11): 1966-71.
4. Berenbaum F, Griffin TM, Liu-Bryan R. Review: Metabolic regulation of inflammation in osteoarthritis. Arthritis Rheumatol. 2017; 69(1): 9-21.
5. Débora Carvalho Meldau. Mediadores Químicos da Inflamação. www.infoescola.com/bioquimica. Consultado em 07/09/2019.
6. Hae Young Chung. Redefining Chronic Inflammation in Aging and Age-Related Diseases: Proposal of the Senoinflammation Concept. College of Pharmacy, Pusan National University, Busan, 46241, Rep. of Korea.
7. Cryer B, et al. Cyclooxygenase-1 and Cyclooxygenase-2 Selectivity of Widely Used Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. Am J Med. 1998; 104(5): 413-21.
8. Spadaccio C, Rainer A, Mozetic P, et al. The role of extracellular matrix in age-related conduction disorders: a forgotten player? J Geriatr Cardiol. 2015; 12(1): 76-82.
9. Roughley PJ, Mort JS. The role of aggrecan in normal and osteoarthritic cartilage. J Exp Orthop. 2014; 1:8.
10. Troeberg L, Nagase H. Proteases involved in cartilage matrix degradation in osteoarthritis. Int J Exp Pathol. 2017; 98(3): 120-6.
11. Maldonado M, Nam J. The role of changes in extracellular matrix of cartilage in the presence of inflammation on the pathology of osteoarthritis. Biomed Res Int. 2013; 28: 48-73.
12. Mc Alindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2014; 22(3): 363-88.
13. Veys EM. 20 years' experience with ketoprofen. Scand J Rheumatol Suppl. 1991; 90: 1-44.
14. Sarzi-Puttini P, et al. Pain and ketoprofen: what is its role in clinical practice? Reumatismo. 2010; 62(3): 172-88.
15. Litalien C, et al. Risks and benefits of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children: a comparison with paracetamol. Paediatr Drugs. 2001; 3(11): 817-58.
16. Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyati G, Mc Gowan J et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012; 64(4): 465-74.
17. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, Branco J, Luisa Brandi M, Guillemin F, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the ESCOO. Semin Arthritis Rheum. 2014; 44(3): 253-63.
18. Vane JR, et al. New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs. Inflamm Res. 1995; 44(1): 1-10.
19. Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of NSAID meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Coxib and traditional NSAID Trialists' Collaborators (CNT). Lancet 2013; 382:769-79.
20. Gigante A, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastroprotection with proton pump inhibitors: a focus on ketoprofen/omeprazole. Clin Drug Investig. 2012; 32(4): 221-33.
21. Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. JAMA, 2009. 301(9): 937-44.