



farbeira

COOPERATIVA DE FARMACÊUTICOS DO CENTRO, C.R.L.



**III JORNADAS FARBEIRA
DESTINO:
SEYCHELLES**



**II JORNADAS FARBEIRA:
A distribuição em debate no México**

**CONSELHO DE DELEGADOS
REFORÇA LIGAÇÃO ÀS REGIÕES**

PÁG. 9

i
n
f
o
r
m
a
ç
ã
o

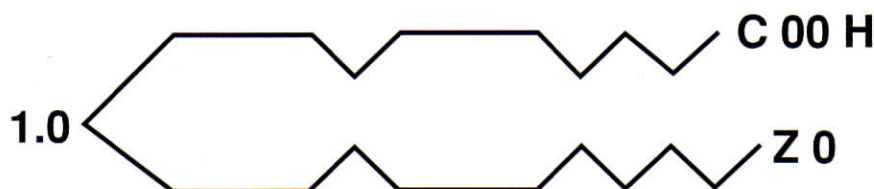
O Papel das Prostaglandinas na Inflamação

Isabel Vitória Figueiredo*

1- Que são prostaglandinas?

As prostaglandinas são lípidos formados a partir de um ácido gordo, o ácido araquidónico, que possui 20 átomos de carbono e 4 duplas ligações. O ácido araquidónico existe numa configuração estrutural de gancho de cabelo, como mostra a seguinte figura. Convencionalmente, os átomos de carbono são numerados em sequência, começando no grupo carboxilo.

O nome químico comple-



to do ácido araquidónico e ácido 5,8,11,14 cis eicosatetraenoico, e os seus metabolitos são designados colectivamente por eicosanoides. É importante notar este ponto porque foram identificados metabolitos do ácido araquidónico que não são, no sentido estrito da palavra, prostaglandinas visto que não possuem a estrutura característica em anel pentagonal na curva do gancho de cabelo. Esses eicosanoides são designados por tromboxano, prostaciclina e leucotrieno. Além disso, outros ácidos gordos com 20 átomos de carbono e três duplas

ligações (ácido eicosatrienoico) ou 5 duplas ligações (ácido eicosapentaenoico) são capazes de originar prostaglandinas. O termo prostaglandina é por vezes utilizado de forma inespecífica para referir todos os derivados de tais ácidos gordos. A conversão de ácidos gordos em prostaglandinas foi demonstrada pela primeira vez em 1964 por dois grupos de investigadores, Dorp e colaboradores, na Holanda e Bergstrom e colaboradores, na Suécia.

O ácido araquidónico existe nas membranas da maioria das células, como parte integrante da reserva celular de fosfolípidos e as prostaglandinas são produzidas por todas as células do organismo, à excepção dos crítócitos. Nas células intactas, o metabolismo do ácido araquidónico ocorre em estreita proximidade da membrana celular. A exposição de uma célula a um determinado estímulo activa uma enzima específica denominada fosfolipase A_2 existente na membrana celular. Após a sua libertação, o ácido araquidónico pode ser metabolizado por dois sistemas

enzimáticos principais. Pode sofrer a acção da ciclo-oxigenase que, como o próprio nome indica, leva à formação de estruturas cíclicas ou anéis, com introdução de moléculas de oxigénio nessa mesma estrutura, ou ainda ser metabolizado pela lipo-oxigenase, que se limita unicamente à introdução de oxigénio sem levar à formação de anéis.

As prostaglandinas não são preformadas e armazenadas nas células, mas sim sintetizadas e segregadas quando é necessário. Muitas são altamente lábeis, com uma vida de apenas alguns minutos.

As prostaglandinas intervêm em muitas funções fisiológicas e apresentam igualmente um papel importante em muitos processos patológicos. Existem evidências consideráveis da intervenção destes compostos nos processos inflamatórios. Sabe-se que são formadas em grandes quantidades nos focos

*

Isabel Vitória Figueiredo
Laboratório de Farmacologia
Faculdade de Farmácia
Universidade de Coimbra
Largo de D. Dinis
3030 Coimbra - Portugal
Telef. 351-39-20510
Fax 351-39-20510
e-mail: vitoriai@cygnus.ci.uc.pt

inflamatórios e a administração de fármacos que inibem a sua formação podem reduzir a resposta inflamatória, quer na doença clínica quer mesmo em modelos experimentais.

2- Prostaglandinas como mediadores no processo inflamatório.

Existe uma grande dificuldade em estudar *in vivo* o papel desempenhado pelos diferentes mediadores em todo o processo inflamatório, uma vez tratar-se de um processo bastante complexo, e ainda por se verificarem inúmeras interacções entre os vários mediadores envolvidos. Existem, no entanto, critérios bem definidos para a justificação de que determinada substância se comporta como mediador de um processo inflamatório. Em primeiro lugar, o suposto mediador deve ser detectável no local onde actua e aí devem existir as enzimas necessárias para a sua formação e degradação. Em segundo lugar, a administração do suposto mediador deve produzir uma resposta típica e previsível. E por fim, a depleção do substrato para a formação do suposto mediador, ou a interferência com a sua função directa (através do uso de fármacos), deve ter capacidade para reduzir ou mesmo abolir a referida resposta típica e previsível.

Como já foi referido, existem evidências a favor de que as prostaglandinas possam

então desempenhar papel de mediadores do processo inflamatório. As prostaglandinas E e F foram encontradas em concentrações elevadas em situações inflamatórias provocadas experimentalmente e ainda em doentes a desenvolver quadros do mesmo tipo (por exemplo, no líquido sinovial de doentes com artrite reumatóide). Sabe-se que a administração experimental de prostaglandinas aumenta a resposta inflamatória e a consequente administração de fármaco que interferem com a sua síntese (por exemplo, ácido acetil-salicílico ou a indometacina) reduz a inflamação, experimental e clínica.

3- Prostaglandinas versus sinais inflamatórios

As prostaglandinas estão ligadas aos quatro sinais cardinais típicos do processo inflamatório: calor, tumor, rubor e dor. Durante todo o processo inflamatório podemos salientar as suas capacidades na indução de vasodilatação, quimiotaxia e quimiocinese dos leucócitos, indução da secreção de outros mediadores, e ainda a sensibilização das terminações nervosas provocando sensações dolorosas.

3.1- Dor

A percepção da dor implica a estimulação das terminações nervosas proprioceptivas na periferia e, em consequência,

a transmissão de impulsos ao longo de vias nervosas ao cérebro, onde será reconhecida a sensação dolorosa. Vários são os mediadores do processo inflamatório, como as cininas, histamina e outras aminas com capacidade de provocar esta mesma sensação dolorosa. As prostaglandinas E₂, F₂ e I₂ mostraram experimentalmente ter capacidade de provocar dor quando administradas em concentrações elevadas. Para além disso, com a formação de prostaglandinas formam-se conjuntamente radicais livres de oxigénio, que possuem só por si a capacidade de provocar sensações dolorosas.

3.2- Tumor

O inchaço observado no processo inflamatório é resultado de um aumento de permeabilidade dos vasos sanguíneos para os constituintes do plasma. Os vasos sanguíneos são mais permeáveis às proteínas desde o início do processo inflamatório. Os processos inflamatórios agudos provocam, de uma maneira geral, a saída de fluídos de grande conteúdo proteico dos vasos sanguíneos para os tecidos. No processo inflamatório os vasos cuja permeabilidade aumenta são os capilares e as vénulas. No caso particular de inflamação aguda do tecido muscular, as vénulas são os vasos que participam de uma forma mais activa.

Sabe-se hoje que o

inflamatórios e a administração de fármacos que inibem a sua formação podem reduzir a resposta inflamatória, quer na doença clínica quer mesmo em modelos experimentais.

2- Prostaglandinas como mediadores no processo inflamatório.

Existe uma grande dificuldade em estudar *in vivo* o papel desempenhado pelos diferentes mediadores em todo o processo inflamatório, uma vez tratar-se de um processo bastante complexo, e ainda por se verificarem inúmeras interacções entre os vários mediadores envolvidos. Existem, no entanto, critérios bem definidos para a justificação de que determinada substância se comporta como mediador de um processo inflamatório. Em primeiro lugar, o suposto mediador deve ser detectável no local onde actua e aí devem existir as enzimas necessárias para a sua formação e degradação. Em segundo lugar, a administração do suposto mediador deve produzir uma resposta típica e previsível. E por fim, a depleção do substrato para a formação do suposto mediador, ou a interferência com a sua função directa (através do uso de fármacos), deve ter capacidade para reduzir ou mesmo abolir a referida resposta típica e previsível.

Como já foi referido, existem evidências a favor de que as prostaglandinas possam

então desempenhar papel de mediadores do processo inflamatório. As prostaglandinas E e F foram encontradas em concentrações elevadas em situações inflamatórias provocadas experimentalmente e ainda em doentes a desenvolver quadros do mesmo tipo (por exemplo, no líquido sinovial de doentes com artrite reumatóide). Sabe-se que a administração experimental de prostaglandinas aumenta a resposta inflamatória e a consequente administração de fármaco que interferem com a sua síntese (por exemplo, ácido acetil-salicílico ou a indometacina) reduz a inflamação, experimental e clínica.

3- Prostaglandinas versus sinais inflamatórios

As prostaglandinas estão ligadas aos quatro sinais cardinais típicos do processo inflamatório: calor, tumor, rubor e dor. Durante todo o processo inflamatório podemos salientar as suas capacidades na indução de vasodilatação, quimiotaxia e quimiocinese dos leucócitos, indução da secreção de outros mediadores, e ainda a sensibilização das terminações nervosas provocando sensações dolorosas.

3.1- Dor

A percepção da dor implica a estimulação das terminações nervosas proprioceptivas na periferia e, em consequência,

a transmissão de impulsos ao longo de vias nervosas ao cérebro, onde será reconhecida a sensação dolorosa. Vários são os mediadores do processo inflamatório, como as cininas, histamina e outras aminas com capacidade de provocar esta mesma sensação dolorosa. As prostaglandinas E₂, F₂ e I₂ mostraram experimentalmente ter capacidade de provocar dor quando administradas em concentrações elevadas. Para além disso, com a formação de prostaglandinas formam-se conjuntamente radicais livres de oxigénio, que possuem só por si a capacidade de provocar sensações dolorosas.

3.2- Tumor

O inchaço observado no processo inflamatório é resultado de um aumento de permeabilidade dos vasos sanguíneos para os constituintes do plasma. Os vasos sanguíneos são mais permeáveis às proteínas desde o início do processo inflamatório. Os processos inflamatórios agudos provocam, de uma maneira geral, a saída de fluídos de grande conteúdo proteico dos vasos sanguíneos para os tecidos. No processo inflamatório os vasos cuja permeabilidade aumenta são os capilares e as vénulas. No caso particular de inflamação aguda do tecido muscular, as vénulas são os vasos que participam de uma forma mais activa.

Sabe-se hoje que o

aumento da permeabilidade vascular induzido pelas prostaglandinas se deve a um efeito indirecto, que resulta da sua capacidade para aumentar a circulação do sangue no tecido inflamado por vasodilatação em vez de um efeito directo sobre a permeabilidade das células endoteliais. Nesta situação como em outras as prostaglandinas actuam sinergicamente com outros mediadores da inflamação, como por exemplo, as cininas e alguns factores de complemento. As prostaglandinas aumentam a circulação do sangue enquanto as cininas aumentam a permeabilidade vascular.

Um outro aspecto a ter em consideração é a migração dos leucócitos dos pequenos vasos sanguíneos para ocorrerem ao local de um estímulo inflamatório. Os leucócitos são unidades móveis do sistema protector do organismo, e o seu valor real é que na maior parte são transportados especificamente para as áreas inflamadas, permitindo assim uma defesa rápida e potente contra qualquer agente infeccioso.

3.3 - Calor e rubor

O calor e o rubor observados nos locais inflamados são resultado de uma forte vasodilatação. Durante e após as agressões, qualquer que seja a sua natureza observa-se uma vasoconstrição inicial a que se segue, alguns minutos depois, uma vasodilatação arteriolar.

Os capilares que se encontram fechados tornam-se permeáveis e os que já eram permeáveis à circulação dilatam. As vénulas também participam na dilatação, aumentando por isso o fluxo de sangue nas veias de drenagem. O fluxo de sangue continua a ser rápido em todos os vasos, mas à medida que a reacção prossegue a velocidade da corrente sanguínea diminui gradualmente e em muitos vasos pode mesmo parar completamente. Atingindo-se uma situação de estase, ou seja, um abrandamento do fluxo sanguíneo que começa no centro do foco inflamatório estendendo-se gradualmente para a periferia. É claro que um dos efeitos imediatamente observados é o "enclausuramento" da área lesada, com relação aos outros tecidos, confinando desta forma esta mesma área retardando a disseminação de bactérias ou mesmo de produtos tóxicos.

Por isso quando as prostaglandinas estão presentes, observa-se geralmente rubor e um aumento da temperatura local, em resultado do aumento da circulação sanguínea.

4- Comentários

Finalmente, é importante reafirmar que existem outros mediadores envolvidos em todo o processo inflamatório, para além dos metabolitos do ácido araquidónico. Por isso, o impedimento da formação desses metabolitos não resultará na abolição da resposta inflamató-

ria, mas simplesmente na atenuação dos seus efeitos patológicos. Isto é exactamente o que se pretende com a utilização de fármacos anti-inflamatórios, uma vez que a inflamação é um processo de reparação desenvolvido pelo próprio organismo, só necessitará de intervenção terapêutica quando se torna exagerado.

Assim sendo, como a inflamação é uma resposta a um agente agressor, o tratamento deverá ser orientado, de preferência, contra a causa, o que nem sempre é possível. Nas situações em que o processo inflamatório se torna mais prejudicial do que benéfico, torna-se necessário reduzi-lo através de fármacos anti-inflamatórios.

Bibliografia recomendada:

- Graeme B. Ryan e Guido Majno. *Inflammation*. - Upjohn Company - 1997
- Roderick J. Flower; *Drugs which inhibit prostaglandin biosynthesis*; *Pharmacol Rev.* 1974; 26(1)33-67
- *Tratado de Fisiologia Médica* (Guyton) - 7ª Edição - 1989
- *The Pharmacological Basis of Therapeutics* - Goodman & Gilman's - 8ª Edição - 1990
- *Human Anatomy and Physiology* - Carola, Harley e Noback - 3ª Edição - 1995