

Vitória, 7 de novembro de 2006.

Profa. Cicilini.

Eicosanóides.

1. Significado

Eicosa=20 átomos de carbono.

Enóide=Duplas ligações em lípides.

Características gerais dos eicosanóides:

Todos são: derivados de fosfolípidos de membrana. Toda vez que entrar cálcio na célula vai haver produção de eicosanóides. A ativação da PL pelo cálcio libera AA para o citosol da célula. Se uma célula for lesada, a PLA2 entra em contato com o cálcio e inicia a produção de mediadores da inflamação. Esse AA é o substrato para dois tipos de enzima.

Via Lipooxigenase: presentes nos leucócitos (produz LTB4 – mais potente quimiotático) e mastócitos (além de liberar histamina quando ativado produz principalmente a substância de reação lenta de anafilaxia – mistura de leucotrienos). O principal mediador da asma não é a histamina e sim os Leucotrienos, daí a procura de inibidores dessas substâncias. O tratamento de asmáticos baseiam-se na inibição da PLA2 como os antiinflamatórios esteroidais. Como o esteroide é perigoso de ser utilizado por longo tempo procura-se substituí-lo por algum inibidor de Leucotrienos. Este último inibe somente a liberação do do LT já o esteroide impermeabiliza a membrana do mastócito e inclusive inibe a liberação de histamina.

Via ciclooxigenase: nas plaquetas ocorre produção principalmente de TXA2. O endotélio é a principal fonte de prostaciclina (PGI2) que mantém a fluidez sanguínea.

Todas as células do nosso organismo produzem PGE2 especialmente na mucosa gástrica e no rim.

PGF2alfa é encontrada no líquido menstrual e é responsável pela cólica menstrual. É hiperlagésica por causar dor. O tratamento da dismenorreia, ou seja, dor (inibe o pgf2alfa)

PGI2, e2, f2alfa são algésicas.

A aspirina inibe a COX e pode prolongar o parto.

Os eicosanóides são na realidade moduladores.

Hiperalgisia: é diminuição da sensibilidade do limiar da dor a estímulos físicos e químicos (bradicinina, por ex).

Ou seja, as prostaglandinas não causam dor mas exacerbam ela.

1. Derivados dos ácidos graxos poliinsaturados.
2. Produzidas por tecidos específicos:
 - a) Endotélio: PGI2
 - b) Plaquetas: TXA2; 12-HETE
 - c) Leucócitos: LTs e 5-HETE
 - d) Mastócitos: LTs
3. Raramente produzem efeito próprio, ou seja, são moduladores.
4. Aparentemente, não são essenciais para a vida.

Biossíntese

São sintetizados a partir dos ácidos graxos poliinsaturados. Esta síntese é estimulada por:

1. Lesão: permite o contato com o cálcio.
 2. Certos hormônios (adrenalina), hormônios locais (BK), neurotransmissores, etc que elevam cálcio intracelular.
 3. Alergeno: pela liberação de histamina e LT
- A bradicinina estimula produção de prostaciclina.

Estímulos (lesão, certos mediadores químicos) → aumentam cálcio intracelular → ativação da PLA2 → liberação do AA (precursor).

A PLA2 é inibida pelos antiinflamatórios esteroidais.

Toda célula do organismo possui COX. A COX da plaqueta leva à produção de TXA2, do endotélio de prostaciclina e de algumas células de PGE, D2 e F2 alfa.

As drogas antiinflamatórias não esteroidais inibem a COX.

A LOX produz nos mastócitos e alguns leucócitos (ex. macrófagos ativados) produz leucotrienos que aumentam permeabilidade e produzem broncoconstrição sendo importantes mediadores da resposta alérgica.

Farmacologia dos eicosanóides

Rins: regulação da PA.

PGE2 e prostacilinas são vasodilatadores e existem no rim.

Aumenta o fluxo sanguíneo renal, aumentam a

- a. diurese
- b. kaliurese
- c. natriurese

Estômago: PGE e prostaciclina atuam protegendo a mucosa (são 3 os mecanismos).

O controle da secreção ácida é estimulada pela histamina, o vago estimulado estimula liberação de histamina.

PGE2 e prostaciclina protegem por três mecanismos:

Estimula secreção de muco, inibe a secreção de ácido clorídrico e são vasodilatadores.

Existem pessoas que devem tomar aspirina de forma crônica. Geralmente essas drogas são administradas juntamente com prostaglandinas como o citotec. São pessoas que devem tomar antiinflamatórios por muitos anos e recebem PG para proteger a mucosa.

Aborto terapêutico. Seus efeitos colaterais são: contrai musculatura lisa até o reto causando náuseas e vômitos, cólica e diarreia.

Órgãos de reprodução. No líquido menstrual tem PGF2alfa sem papel definido. No sêmen PGE3 contrai o útero e auxilia na fecundação. Isso foi descoberto porque as africanas grávidas tomavam o sêmen do marido para induzir parto. A prostaglandina foi primeiramente identificada na próstata e daí seu nome.

PGE2 auxilia na fertilidade.

Circulação (endotélio vascular saudável): a prostaciclina é liberada continuamente pelo endotélio e seus papéis fisiológicos são: mais potente antiagregante plaquetário mantendo a fluidez sanguínea (vai cair na prova). O endotélio coronariano é o mais rico em produção de prostaciclina, daí qq doença cardiovascular comprometer a fluidez sanguínea. Para manter a fluidez sanguínea a PGI2 atua na plaqueta inibindo a Tromboxano A2 sintetase inibindo a produção de tromboxano.

A prostaciclina mantém baixos os níveis de tromboxano e sua redução permite a produção de doenças tromboembólicas (perigo na lesão de coronárias).

Dor inflamatória: são mediadores as prostaglandinas, tromboxanos e fatores quimiotáticos.

A inflamação aguda é controlada por mediadores. Os eicosanóides participam: amplificando os sinais e sintomas produzidos por outros mediadores, como a histamina, serotonina, bradicinina, etc.

Inflamação alérgica: leucotrienos LTs: LTC4 + LTD4 + LTE4 + LTB4. As leucotrienas são responsáveis em parte, pela broncoconstrição e edema.

A aspirina não bloqueia a LOX e aumenta o substrato para LOX e desse modo não deve ser utilizada em indivíduos com hipersensibilidade.

Dor inflamatória: dor chamada hiperalgésica. PGE2, PGI2, PGF2alfa. Medir a hiperalgesia: (prova) a produzida pela prostaciclina dura 15 minutos e tem uma latência de 15 minutos. As dores tipo cefaléia tipo enxaqueca são mediadas por prostacilinas: o analgésicos começa a fazer efeito depois de 30 minutos, ele bloqueia a síntese de prostaciclina e depois de 30 minutos cessa a hiperalgesia da bradicinina.

A dor tipo enxaqueca é um fenômeno vascular que pode se iniciar pela ingestão de etanol, tiramina (causa dor de cabeça) e outros.

Esses fatores alimentares estimulam a liberação de mediadores vasoconstritores (NE, TX e SHT).

As mudanças vasculares ocorrem nas artérias extracerebrais.

Inicialmente há uma isquemia (responsável pelos transtornos visuais – fase pródroma). Esses mediadores da fase inicial são cofatores para liberação dos fatores vasodilatadores e mediadores da dor (prostaciclina – que é vasodilatadora e sensibiliza as terminações da dor – fase de dor). Tratamento: associação de potente vasoconstrictor com um analgésico.

Febre: PGE2 no hipotálamo. Agente pirético.

A queimadura de sol é fruto da PGE₂: o sol estimula a resposta inflamatória → histamina prostaciclina e PGI₂. Esta depois de 4 horas de latência estimula a dor durante outras 4 horas. Nas primeiras 4 horas está estimulando a fibra nervosa.

Enxaqueca: TXA₂ na fase inicial e PGI₂ depois.

Propriedades farmacológicas

Prostaciclina: 3 propriedades farmacológicas importantes

Vasodilatadora

Hiperalgésica

Antiagregante

Tromboxano: sempre produzida pela plaqueta ativada participando pela hemostasia na fase final.

Vasoconstrictora

Mais potente agregante plaquetário.

PGE₂: possui vários subtipos de receptores (alguns produzem inclusive vasoconstrição)

Hiperalgésica

Vasodilatadora

Contraí músculo liso, por exemplo, TGI, útero.

PGF₂alfa:

Hiperalgésica

Contraí alguns mm. lisos como o útero.

Mecanismo de ação dos analgésicos antipiréticos

A COX é uma enzima citosólica que converte AA em eicosanóides.

COX-1 é constitutiva e a COX-2 acreditava-se ser sintetizada por meio da ação de alguns mediadores da inflamação. Algumas pessoas não possuem o gene para síntese de COX-2. Essa é encontrada no coração e nos rins e essas pessoas sem COX-2 morrem precocemente.

Usos terapêuticos:

Aborto terapêutico: utiliza PGE₂ ou PGF₂alfa. As duas induzem o trabalho de parto e dilatam o cérvix. Associadas a mifepristona (???) – parece que aumenta a efetividade do aborto. Essa substância é um bloqueador de receptor de glicocorticoides. Ou combinada com metotrexato.

Proteção gástrica: utiliza-se análogos de PGE₁ (misoprostol-cytotec® - via oral) e E₂ (empostril). Previne úlcera gástrica na terapia a longo prazo com antiinflamatório esteroide.

Isquemia: antigamente utilizava-se alfa-simpatolítico na síndrome de Renault (doença vasoespástica em que as pessoas podem perder a ponta dos dedos). Prostaciclina e seus análogos. Utilizadas na isquemia grave ou na síndrome de Renault.

Impotência: PGE₂ endovenosa causa ereção que dura 2 a 3 horas.

Melhora a oxigenação pulmonar em neonatos com doença cardíaca congênita: prostaciclina via bradicinina. O vaso mais sensível a bradicinina são as coronárias.