

ANALGÉSICOS E ANTIPIRÉTICOS

Analgesic and antipyretic

ELFRIEDE MARIANNE BACCHI\*

*Revisão sobre os analgésicos e antipiréticos existentes no mercado com os respectivos mecanismos de ação, bem como a perspectiva do uso de plantas medicinais brasileiras.*

O início do uso dos analgésicos antipiréticos se deu com os derivados naturais do ácido salicílico. Há mais de 2400 anos os gregos utilizaram extratos de *Salix alba* (9) para o tratamento da dor e da gota.

Muitas plantas têm princípios analgésicos, como *Ervatamia dichotoma* (Apocynaceae), *Boswellia serrata* (Burseraceae) e *Chrysanthemum anethifolium* (Asteraceae). *Cornus florida*, *Eupatorium perfoliatum*, *Myrica cerifera*, *Oldenlandia corymbosa* há longo tempo são utilizadas como antipiréticas e *Anemone cylindrica*, *Arisaema atrorubens*, *Hedeoma pulegioides*, *Symplocarpus foetidus*, em dores de cabeça. Para nevralgias existe nos Estados Unidos um comprimido à base de *Capparis moonii*, *Cassalpinia digyna*, *Withania somnifera*, *Tinospora cordifolia* e *Allium sativum*. Ergotamina, obtida do fungo *Claviceps purpurea* (Fries) Tulasne, é utilizada até hoje em dia em enxaquecas, geralmente em combinação com cafeína, escopolamina, atropina e hiosciamina.

Atualmente estão sendo estudadas diversas plantas utilizadas pelo povo como antiinflamatórias e analgésicas, entre as quais *Solidago microglossa* D. (Arnica do Brasil) e *Cassipouira sylvestris* Swartz (guassatonga). *Cordia verbenaceae* DC (12) e oleoresina de *Copaifera* sp (1) mostraram ação antiinflamatória em modelos experimentais.

Os analgésicos antipiréticos sintéticos foram introduzidos na 2ª metade do século XIX. Antes do advento dos mesmos, só eram utilizados quinina e derivados naturais do ácido salicílico, como dito anteriormente (5).

\* Departamento de Farmácia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo - Caixa Postal 30.786 - São Paulo, SP - Brasil.

A dor, segundo GUITON (6), é um mecanismo de proteção do organismo. Os receptores da dor encontram-se em terminações nervosas livres, ocorrendo a transmissão através de fibras dolorosas "rápidas", em dor aguda, "lentas" e em dores profundas.

Os analgésicos atuam por ação no hipotálamo, ao contrário dos hipnóticos, cujo efeito ocorre no cortex cerebral.

A sensação térmica ocorre devido a receptores para frio, calor, dor-frio ou dor-calor. A manutenção da temperatura dá-se através dos centros termorreguladores, situados no hipotálamo.

Os antipiréticos agem da seguinte maneira: com a instalação do processo febril, ocorre uma vasoconstrição, com diminuição do volume de sangue circulante e conseqüente aumento da viscosidade. Os antipiréticos provocam a saída de água do interior da célula para o líquido extracelular, com diluição do sangue e diminuição da temperatura. Concomitantemente há uma vasodilatação periférica e aumento de sudorese, contribuindo para o desperdício calórico.

MECANISMO DE AÇÃO (5)

A atividade terapêutica dos analgésicos e antipiréticos está ligada à inibição da biossíntese de prostaglandinas.

OPAS et al. (10) verificaram que tanto leucotrienos como prostaglandinas aumentam a sensibilidade à dor, quando injetados nas patas traseiras de ratos. Parece que tanto os produtos de oxidação da ciclooxigenase como da lipoxigenase estão envolvidos na mediação da hiperalgesia.

DROWER et al. (4) citam que prostaglandinas da série E estão implicadas na dor e hiperalgesia.

DOHERTY et al. (3) verificaram que a aspirina, indometacina e ibuprofeno reduzem os níveis de prostaglandinas na cavidade peritoneal, estando a PGI<sub>2</sub> envolvida nesta mediação. Deve ser lembrado que as drogas analgésicas do tipo aspirina não afetam a hiperalgesia causada pela ação direta das prostaglandinas, uma vez que estas drogas agem inibindo a síntese de prostaglandinas.

Os analgésicos antipiréticos, além das ações sobre a febre e a dor, agem sobre a respiração (5), aumentando o consumo de oxigênio e produção de CO<sub>2</sub>, provocando uma alcalose respiratória. A compensação dá-se através da excreção renal de bicarbonato de sódio e potássio, diminuindo o bicarbonato plasmático e voltando o pH ao normal.

A administração oral de derivados salicílicos causa irritação local do estômago, através de retrodifusão ácida na mucosa e lesão tecidual. A administração parenteral também causa lesão gástrica e sangramento, devido à inibição da biossíntese de prostaglandinas gástricas.

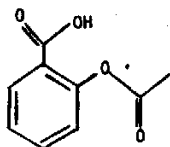
#### CLASSIFICAÇÃO

Os analgésicos antipiréticos podem ser classificados da seguinte maneira (2,5):

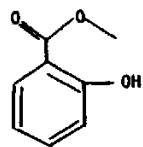
- 1 - Derivados do ácido salicílico;
- 2 - Derivados pirazolônicos;
- 3 - Derivados do p-aminofenol;
- 4 - Outros: a) indometacina e sulindac, b) fenamatos, c) tolmetin, d) derivados do ácido propiônico, e) piroxicam, f) anti-histamínicos.

#### 1 - Derivados do ácido salicílico

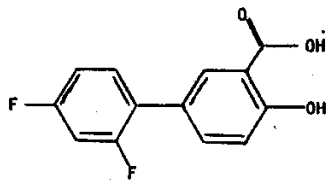
Os compostos mais conhecidos desta classe são o ácido acetilsalicílico (aspirina), salicilato de metila e diflunisal.



ASPIRINA



SALICILATO DE METILA



DIFLUNISAL

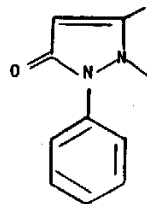
O ácido acetilsalicílico é o composto ainda mais utilizado como analgésico, antipirético e antiinflamatório. O ácido salicílico foi inicialmente extraído de *Salix alba* L., popularmente conhecido como "salgueiro"; em 1860 foi sintetizado por Kolbe e Leutenann.

Quanto à toxicidade, os derivados do ácido salicílico podem causar hipersensibilidade. Osalicismo caracteriza-se por vertigem, parestesia auditiva, desconforto gástrico e estado nauseoso. Os salicilatos atravessam a barreira hemato-encefálica lentamente, mas facilmente atravessam a placenta. 80 a 90% dos salicilatos ligam-se a proteínas plasmáticas, deslocando anticoagulantes, como Warfarin, causando hemorragia.

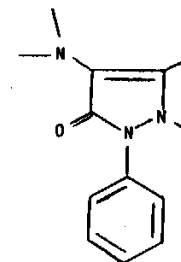
Diflunisal não é convertido em ácido salicílico, e tem menos efeitos colaterais que os anteriores. No comércio encontra-se o medicamento Dordid à base deste princípio ativo.

#### 2 - Derivados pirazolônicos

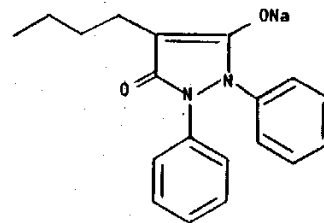
Conhecem-se como principais compostos desta classe antipirina, aminopirina, dipirona e fenilbutazona.



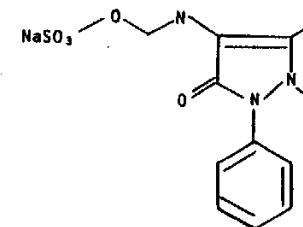
ANTIPIRINA



AMINOPIRINA



FENILBUTAZONA



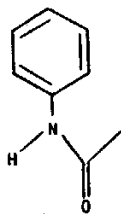
DIPIRONA SÓDICA

Os derivados pirazolônicos agem da mesma maneira que os salicilatos. Podem causar reações de natureza alérgica. Agranulocitose é causada por parada de maturação dos granulócitos na medula óssea, é considerada reação de natureza alérgica por Limongi, in CORBETT (2). Os derivados pirazolônicos podem causar ainda outras alterações hematológicas, retenção de água e eletrólitos, em doses tóxicas, náusea, vômito e diarreia. Da mesma maneira que os salicilatos, podem causar hemorragia, quando administrados concomitantemente aos anticoagulantes, como Warfarin.

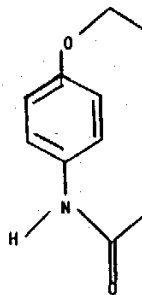
A fenilbutazona, em doses tóxicas, ou por uso prolongado, pode causar úlcera gástrica e duodenal.

### 3 - Derivados do p-aminofenol

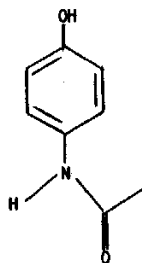
Os principais compostos deste grupo são acetanilida, acetofenetidina e N-acetil-p-aminofenol.



ACETANILIDA



ACETOFENETIDINA  
(FENACETINA)

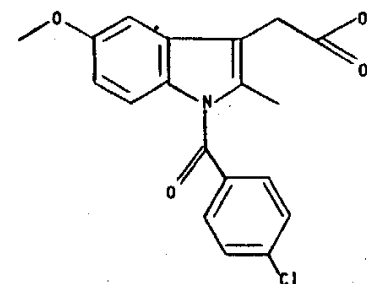


N-ACETIL-p-AMINOFENOL

Uma superdosagem de paracetamol pode causar necrose hepática, uma vez que o composto pode sofrer uma N-hidroxilação, obtendo-se N-acetilbenzoquinonaimina, que reage com grupamentos sulfidril da proteínas. KAMALI e colaboradores (8) estudaram a farmacocinética do paracetamol.

### 4 - Outros

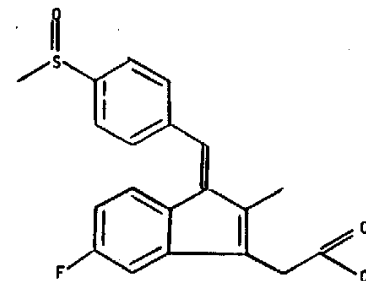
Derivados Indólicos - O principal componente desta classe é a indometacina.



INDOMETACINA

A indometacina é um dos mais potentes inibidores da ciclooxigenase. Devido aos efeitos colaterais, como úlcera, neutropenia, trombocitopenia e hipersensibilidade, não deve ser utilizada rotineiramente como analgésico e antipirético.

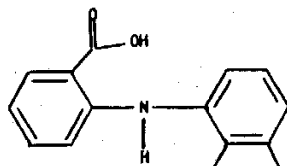
Sulindac, cujo nome comercial é Clinoril, é menos potente e menos tóxico que a indometacina.



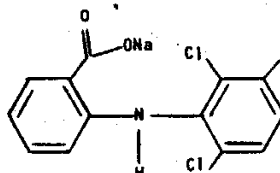
SULINDAC

Os derivados indólicos são utilizados principalmente em artrite reumatóide, e menos como analgésicos e antipiréticos.

**Fenamatos** — Os fenamatos são derivados do ácido N-fenilalanílico, sendo os principais representantes o ácido mefenâmico e o meclofenamato de sódio.



ÁCIDO MEFENÂMICO

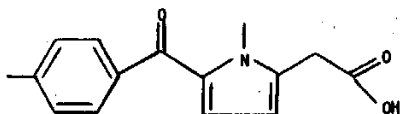


MECLOFENAMATO DE SÓDIO

São compostos relativamente tóxicos, causando úlcera, anemia hemolítica e diarreia, não apresentando vantagem em relação às outras drogas tipo aspirina.

O medicamento Ponstan 500, à base de ácido mefenâmico, é utilizado como analgésico e antitérmico.

**Tolmetin** — Tolmetin, que não existe no comércio do Brasil, foi introduzido nos Estados Unidos em 1976. A sua eficácia é igual à da aspirina, sendo mais bem tolerado. O composto liga-se a proteínas plasmáticas, mas não desloca anticoagulantes orais.

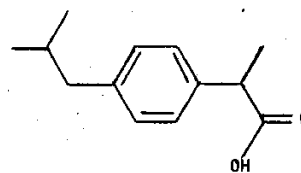


TOLMETIN

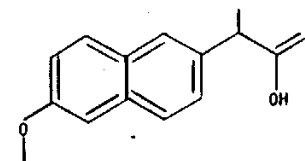
**Derivados do ácido propiônico** — Os principais compostos deste grupo são ibuprofeno, naproxeno e fenoprofeno, que são bem mais tolerados que os anteriores.

O naproxeno é 20 vezes mais potente que a aspirina, tendo o ibuprofeno ações semelhantes à aspirina. No comércio são encontrados Artril e Motrin, à base de ibuprofeno, Naprosyn, de naproxeno, não sendo encontrados

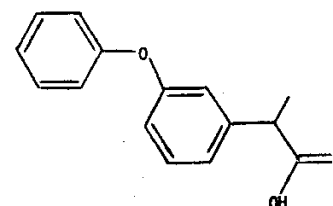
medicamentos à base de fenoprofeno.



IBUPROFENO



NAPROXENO



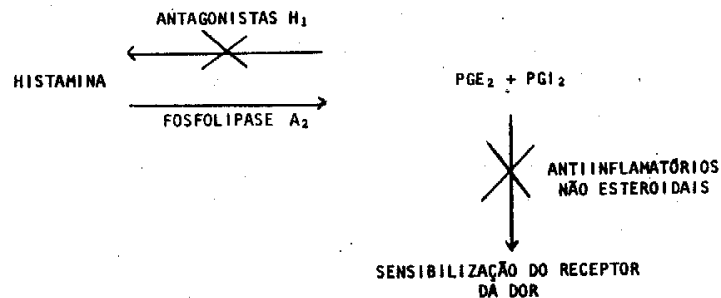
FENOPROFENO

Piroxicam (Anartrit, Feldene, Feldox, Felnan, Inflamene, Inflanen, Lisedema, Piroxene e Piroxiflam) é equivalente aos derivados do ácido propiônico. A grande vantagem do composto é a sua administração em uma única dose diária.

**Anti-histamínicos** — RUMORE & SCHLICHTING (11) fizeram uma revisão dos efeitos analgésicos de anti-histamínicos. Os autores sugerem que mecanismos histaminérgicos e serotoninérgicos estejam envolvidos na nocicepção. Como a histamina é liberada de células danificadas, está presente em áreas doloridas, é ativa em baixas concentrações, supõe-se que possa contribuir na medição química da dor.

Os autores sugerem que os mecanismos de analgesia de anti-histamínicos possam se dar a nível de ação central, específica opióide ou não específica, através de um componente sedativo ou histaminérgico. Pode ocorrer também uma interação com neurotransmissores clássicos, através dos sistemas colinérgico, serotoninérgico, noradrenérgico e dopaminérgico.

Quanto à ação periférica, supõe-se um mecanismo de liberação de ácido araquidônico e prostaglandinas, estimulada pela histamina, através de receptores  $H_2$ , pela ativação da fosfolipase  $A_2$ .



KME-4 ( $\alpha$  - (3,5-di-t-butyl-4-hidroxybenzylideno)- $\gamma$ -butyrolactona)

HIDAKA et al. (7) testaram o composto acima, verificando que era mais ativo que naproxeno e ibuprofeno, sendo menos ativo que indometacina, no experimento realizado pelos autores.

Pelo resumo apresentado, verificamos que a cada dia surgem novos medicamentos analgésicos, antipiréticos e antiinflamatórios, mas todos com sérios efeitos colaterais.

Em função desta situação atual, estão sendo estudadas plantas utilizadas pelo povo como analgésicas, antipiréticas e antiinflamatórias.

O Brasil, com sua imensa flora, pode-nos fornecer várias plantas para estudo, como as citadas no início da revisão.

#### SUMMARY

*A short revision about analgesic and antipyretic drugs being used in Brazil and few medicinal plants used by the folk.*

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - BASILE, A.C.; SERTIÉ, J.A.A.; FREITAS, P.C.D.; ZANINI, A.C. - Anti-inflammatory activity of oleoresin from Brazilian *Copaifera*. Journal of Ethnopharmacology, 22:101-9, 1988.

- 2 - CORBETT, C.E. - Farmacodinâmica. 6.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1982. 1115p.
- 3 - DOHERTY, N.S.; BEAVER, T.H.; CHAN, K.Y.; COUTANT, J.E.; WESTRICH, G.L. The role of prostaglandins in the nociceptive response induced by intraperitoneal injection of zymosan in mice. Br. J. Pharmac., 91: 39-47, 1987.
- 4 - DROWER, E.J.; STAPELFELD, A.; MUELLER, R.A.; HAMMOND, D.L. - The anti nociceptive effects of prostaglandin antagonists in the rat. European Journal of Pharmacology, 133:249-56, 1987.
- 5 - FLOWER, R.J.; MONCADA, S.; VANE, J.R. - Substâncias antiinflamatórias e analgésicas-antipiréticas; drogas empregadas no tratamento da gota. In: As bases farmacológicas da terapêutica. Eds. Gilman, A. G.; Goodman, L.S.; Rall, T.W.; Murad, F. 7.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1987. cap. 29, p.443-69.
- 6 - GUYTON, A.C. - Tratado de fisiologia médica. 6.ed. Rio de Janeiro, Interamericana Ltda., 1984. 926p.
- 7 - HIDAKA, T.; KAZUNORI, H.; YAMASHITA, T.; WATANABE, K.; HIRAMATSU, Y.; FUJIMURA, H. - Analgesic and anti-inflammatory activities in rats of  $\alpha$ -(3,5-di-t-butyl-4-hydroxybenzylidene)- $\gamma$ -butyrolactone (KME-4), and its intestinal damage. J. Phar. Pharmacol., 38:748-53, 1986.
- 8 - KAMALI, F.; FRY, J.R.; BELL, G.D. - Salivary secretion of paracetamol in man. J. Pharm. Pharmacol., 39:150-2, 1987.
- 9 - LEWIS, W.H. & ELVIN-LEWIS, M.P.F. - Medical botany. New York, John Wiley & Sons, 1977. 515p.
- 10 - OFAS, E.E.; HEROLD, E.; DALLOB, A.; LUELL, S.; HUMES, J.L. - Pharmacological modulation of eicosanoid levels and hyperalgesia in yeast-induced inflammation. Biochemical Pharmacology, Great Britain, 36 (4):547-51, 1987.
- 11 - RUMORE, M.M. & SCHLICHTING, D.A. - Analgesic effects of antihistaminics. Life Sciences, USA, 36:403-16, 1985.
- 12 - SERTIÉ, J.A.A.; BASILE, A.C.; PANIZZA, S.; MATIDA, A.; ZELNIK, R. - Pharmacological assay of *Cordia verbenaceae*; part 1. Anti-inflammatory activity and toxicity of the crude extract of the leaves. Planta Medica, Stuttgart, 54(1):7-10, 1988.