



Revista Eletrônica de Farmácia Vol 2 (2), 64-72, 2005.  
ISSN 1808-0804

## UMA REVISÃO HISTÓRICA DOS PRINCIPAIS ACONTECIMENTOS DA IMUNOLOGIA E DA FARMACOLOGIA NA BUSCA DO ENTENDIMENTO E TRATAMENTO DAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS

*A historical revision of the main immunological events and pharmacology  
in the search of the understanding and treatment of inflammatory  
diseases*

**Marcos B. Luengo**

Faculdade de Farmácia-Universidade São Judas Tadeu. São Paulo.

Autor para correspondência: e-mail: luengob@terra.com.br

*Recebido em 02/11/2005-Aceito em 15/12/2005*

**RESUMO:** Este artigo trata-se de uma breve dissertação, sobre os principais marcos históricos que alavancaram a farmacologia e a imunologia, no momento em que estas duas ciências se fundem, gerando a imunofarmacologia, com objetos terapêuticos especificamente no tratamento de doenças do sistema imunológico e especialmente da inflamação.

**PALAVRAS-CHAVE:** antiinflamatórios, inflamação, imunofarmacologia.

**ABSTRACT:** This article is a short review that tries to point out some historical marks that had contributed to the pharmacology and the immunology, when these two sciences are founded, generating the immunopharmacology, with therapeutic objects specifically in the treatment of immunological system diseases and especially in the inflammation.

**KEYWORDS:** anti-inflammatory, inflammation, Immunopharmacology.

### INTRODUÇÃO

Se existe vida, então existe também doença! O conflito saúde x enfermidade sempre existiu, para toda espécie de ser vivo. Na pré-história, o homem parecia agir instintivamente, como os animais, no tratamento de suas enfermidades. Assim, é comum encontrar pinturas rupestres de homens das cavernas lambendo suas feridas, ou bebendo muita água e ficando nas proximidades de fogueiras quando se tinha febre.

Na Grécia, do século II d.C. Galeno descreveu suas observações sobre a anatomia humana. Por mais de mil anos essa descrição foi aceita como sagrada: na idade média, contradizê-la representava uma heresia passível de condenação à morte. Nesta época os professores ensinavam anatomia lendo em voz alta os escritos de Galeno para os alunos enquanto um barbeiro dissecava o cadáver, no centro do anfiteatro. No século XVI apareceu Andreas Vesalius, um jovem fanaticamente determinado a aprender, a qualquer custo, os segredos do corpo humano, foi capaz de violar ossadas e roubar corpos, com o objetivo de dissecá-los, já que em sua época, esse procedimento era universalmente proibido, derrubando assim, o rígido paradigma, de que ciência era somente para se repetir modelos sem ter que pensá-los ou questionar suas incógnitas.

Nas palavras de Eduard Hallet Carr, o conhecimento da história da ciência nos dá uma visão do processo de desenvolvimento do conhecimento humano, de suas limitações e possibilidades. Assim, a ciência tende a ser entendida como uma sucessão de eventos, descobertas, novos métodos, teorias e revoluções conceituais, que se dão nos centros científicos mais dinâmicos e cujas origens e impactos são analisados. Sendo assim pode-se dizer que a ciência é um conjunto de conhecimentos que se desenvolve, se acumula, se transforma e se reestrutura em função de uma lógica própria de organização do comportamento humano (CARR, 1983).

Partindo da idéia de Carr, a imunologia surgiu na história da ciência de uma forma bastante peculiar, tendo evoluído em um âmbito bastante diferente de outras ciências. Enquanto, por exemplo, a Anatomia e a Fisiologia aprofundaram seus estudos gregos em relação aos seres vivos, a imunologia surgiu dentro da Medicina, revolucionando uma nova arte de curar ou de prevenir doenças, calçada sob um novo aspecto filosófico da Medicina, em lugar da cura das doenças, entendendo-se ser melhor preveni-las. Em uma época em que as doenças infecciosas arrasavam o mundo, as descobertas da bacteriologia deram início à nova arte médica em busca da cura.

A palavra "imune" deriva de (L: immunis - livre de). Trata-se de uma ciência relativamente jovem com pouco mais de um século, se for considerado a figura de Louis Pasteur como o "pai da imunologia". Porém se pensar na imunologia celular e molecular, onde se encontram os eventos mais relevantes desta ciência, essa história começa na década de 1950 (BEUTLER, 2004).

A imunologia cresceu a partir do conhecimento comum de que qualquer indivíduo que sobrevivesse a uma doença infecciosa, raramente contrairia outra vez a mesma doença. Esta observação já tinha sido realizada muito antes do estabelecimento da teoria de que os germes podiam provocar o desenvolvimento de doenças. Louis Pasteur e Robert Koch, como microbiologistas, definiram os microrganismos como agentes etiológicos de um grande número de doenças. Para uma revisão geral das seqüências deste acontecimento ao longo do tempo, veja B. Beutler, 2004 (BEUTLER, 2004). Porém, somente depois de muitos anos esta ciência se consolidou e colecionou uma grande quantidade de informação. No que diz respeito à imunologia celular, os macrófagos, por razões históricas (SILVERSTEIN, 1982), foram considerados por décadas como células secundárias de pouca importância do sistema imunológico. Assim a biologia dos macrófagos (fagócitos mononucleares) foi menos explorada quando comparada com a dos linfócitos. As ilustrações do sistema imunológico, naquela época, eram de uma orquestra onde o regente era o linfócito T ou, para os que tinham uma visão mais militarista, um exército cujo comandante era a célula T. Estas células em conjunto regulam a proteção do organismo promovendo linhas de ataque contra microrganismos invasores, eliminação de células mortas, eliminação de células que tenham sido infectadas por algum agente nocivo e a renovação de determinadas estruturas. Para que o sistema imunológico realize tais estratégias específicas de ataque é necessário um alto grau de organização destes componentes celulares, gerando diferentes atribuições e reações. Dentre essas reações a inflamação é um dos eventos de maior relevância na ativação do sistema de defesa, caracterizada pela mobilização de componentes celulares específicos através dos vasos sanguíneos, levando ao acúmulo de fluidos e leucócitos com objetivos de destruir, diluir e isolar os agentes lesivos. No entanto esta reação já tinha sido observada há muito tempo atrás entre 42 a.C. e 37 d.C. por Cornelius Celsus, que descreveu os 4 sinais cardeais da inflamação "*Signa inflammationis quator sunt: Rubor et Tumor, cum Calor et Dolor*", redescobertos em 1443 pelo Papa Nicolas V. (SILVERSTEIN & MILLER, 1981; SILVERSTEIN & BIALASIEWICZ, 1980; SILVERSTEIN, 1979).

A inflamação tem uma história antiga e rica intimamente relacionada com histórias das guerras, feridas e infecções. Trata-se de um mecanismo de defesa natural do organismo a qualquer agressão eventualmente sofrida. Sua intensidade mostra-se diretamente proporcional ao tamanho do trauma sofrido. A resposta inflamatória costuma ser dividida em três fases: a inflamação aguda, a resposta imune e a inflamação crônica (KATSUNG, 1998).

Recapitulando alguns pontos essenciais da revisão bibliográfica das reações inflamatórias torna-se claro como este conhecimento foi construído a partir do envolvimento de alguns imunologistas que acreditavam que o papel essencial do sistema imunológico é o de controlar e regular o repertório de moléculas em todo o organismo, conservando assim, a "identidade molecular" a qual pode ser identificada nas superfícies das membranas celulares.

Porém ao examinar mais de perto os processos metabólicos de uma célula imunológica ativada, é perceptível que elas encadeiam-se numa rede química, as quais são posicionadas

dinamicamente como estratégias de defesa. Segundo WANMACHER & FERREIRA, (1995), a inflamação aguda refere-se à resposta inicial à lesão tecidual; é mediada pela liberação de autacóides e, em geral, precede o desenvolvimento da resposta imune. De acordo com ALLE & ALLE-FILHO, (1992), a resposta imune aparece quando as células imunologicamente competentes são ativadas, reagindo a organismos estranhos ou substâncias antigênicas, liberadas durante a resposta inflamatória aguda ou crônica. KATSUNG, (1998). Assegura que o resultado da resposta imunológica pode ser benéfico para o hospedeiro quando permite que os microrganismos invasores sejam fagocitados ou neutralizados. Por outro lado, o resultado pode ser deletério, se resultar em inflamação crônica sem resolução do processo subjacente. De acordo com KATSUNG (1998), este processo pode se prolongar em um mecanismo de retroalimentação extremamente danoso ao organismo. A inflamação crônica envolve a liberação de diversos mediadores que não são proeminentes na resposta aguda.

A atuação dos mediadores quimiotáticos como uma rede de substâncias que interagem nas reações inflamatórias é um fenômeno que deve ser compreendido como uma propriedade do sistema imunológico como um todo. Nas palavras de CASTILHO “e colaboradores” (1998). “A lesão celular associada à inflamação atua sobre as membranas celulares, provocando a liberação de enzimas lisossômicas pelos leucócitos; a seguir, ocorre liberação de ácido araquidônico, a partir de compostos precursores, e vários eicosanóides são sintetizados” como é o caso da produção das prostaglandinas. De acordo com SHUTZ, (1997), as prostaglandinas exercem uma variedade de efeitos sobre os vasos sanguíneos, as terminações nervosas e as células envolvidas na inflamação. A participação dos leucotrienos também possui poderoso efeito quimiotático sobre os eosinófilos, neutrófilos e macrófagos e promovem broncoconstrição e alterações da permeabilidade vascular. Evidências recentes sugerem que a isozima ciclooxigenase (COX 2), responsável pela produção de prostaglandinas por células envolvidas na inflamação, não é idêntica à ciclooxigenase, presente na maioria das outras células do organismo (COX 1). Conforme FREITAS, (1997) ocorre também liberação de cininas, neuropeptídeos e histamina no local da lesão tecidual, bem como componentes do complemento, citocinas e outros produtos dos leucócitos e das plaquetas, também com objetivos sinalizadores. E adicionalmente a este mecanismo KATSUNG, (1998), relata que a estimulação das membranas dos neutrófilos produz radicais livres derivados do oxigênio. O ânion superóxido é formado pela redução do oxigênio molecular, podendo estimular a produção de outras moléculas reativas, como peróxido de hidrogênio e radicais hidroxílicos. A interação destas substâncias com o ácido araquidônico resulta na formação de substâncias quimiotáticas, perpetuando, assim, o processo inflamatório.

Para aplicar a compreensão destes mecanismos, TORTOMANO, (1994), explica que a maioria dos procedimentos cirúrgicos bucais determinam respostas inflamatórias, e que a indicação do uso de antiinflamatórios não esteróides (AINEs) se faz necessária toda vez que as manifestações inflamatórias superarem o benefício da regeneração tecidual determinada pela reação inflamatória.

Mudando o foco da atenção para a dimensão curativa das desordens homeostáticas, veremos que a procura do homem pela cura das enfermidades levou-o à descoberta de diversas substâncias medicamentosas e ao desenvolvimento de técnicas que possibilitaram alterar o curso natural de algumas doenças.

O homem pré-histórico já conhecia os efeitos benéficos ou tóxicos de materiais de origem vegetal e animal, descritos na China e no Egito. Porém pouco se sabia e boa parte dos remédios tornava-se inútil na cura de algumas doenças, outros até eram prejudiciais. As tentativas fundamentavam-se em torno da exploração da biologia e das doenças, não recorrendo à experimentação e observação. A imaginação de épocas passadas baseava-se em idéias bizarras como, por exemplo; o excesso de bile ou sangue era designado como os agentes causadores de doenças; ou então fazer uso de credices como, aplicar unguento à arma que causou o ferimento, ou benzimentos e assim por diante.

O homem sempre procurou, com oferendas, sacrifícios e invocações, acalmar a ira das divindades e delas obterem complacência, alívio e cura de seus males. Ao mesmo tempo, porém, tentou encontrar na natureza recursos para afastar as doenças e amenizar ou anular seus efeitos maléficos. Em escavações realizadas na Suméria, foram encontradas receitas para o preparo de medicamentos que aparecem escritas numa placa de argila com cerca de cinco mil anos. Acredita-se que objeto seja o documento farmacológico mais antigo que se conhece. O papiro de Ebers (de 1500 a.C.) contém uma lista de medicamentos, entre os quais alguns com propriedades reconhecidas na atualidade, como o ferro, usado para combater

anemias. Também entre babilônios e assírios, chineses, indianos, povos incas e pré-incas era comum à utilização de plantas com fins curativos.

Embora o estudo da estrutura e das funções orgânicas evoluísse a partir dos 300 anos seguintes, a terapêutica permaneceu mais como arte que como ciência. Em fins do século XVIII e início do século XIX, Samuel Hahnemann reagiu à imprecisão da farmacologia com a criação da escola homeopática, cuja doutrina se apóia no aforismo *similia similibus curantur* (semelhantes se curam pelos semelhantes).

Somente no final do século XVII, com recurso da observação e da experimentação começou-se a substituir a teoria da medicina, colocando em prática esta experiência. Iniciou-se então o desenvolvimento da Farmacologia. A palavra Farmacologia vem do grego "pharmakon" e pode ser definida como o estudo das substâncias que interagem com sistemas vivos por meio de processos químicos. Estas substâncias podem ser compostos químicos administrados com o objetivo de obter-se um efeito terapêutico.

Os avanços da Química e da Fisiologia por volta do fim do século XVIII e início do século XX, proporcionaram a base necessária para compreender os mecanismos de atuação dos fármacos interagindo com tecidos ou órgãos.

Paradoxalmente, os avanços da Farmacologia foram acompanhados de propaganda não-científica por parte de fabricantes e vendedores de inúteis remédios que se destinavam a cura de doenças.

Mas sem dúvida a exploração da virtude das plantas com o objetivo de adquirir novas estratégias de combater doenças, foi a mais vislumbrada e especulada pelo homem. No entanto, muito antes desta alusão no texto sagrado à fitoterapia, ou medicação pelas plantas, já fora criado, divulgado e transmitido, entre as mais antigas civilizações conhecidas, o hábito de recorrer às propriedades curativas de certos vegetais. Pode afirmar-se que se trata de uma das primeiras manifestações do antiqüíssimo esforço do homem para compreender e utilizar a Natureza como réplica a uma das suas mais antigas preocupações; a que é originada pela doença e pelo sofrimento.

Com o longo período que se seguiu no Ocidente, com a queda do Império Romano, designado universalmente por Idade Média, não foi exatamente uma época caracterizada por rápidos progressos científicos. Os domínios da ciência, da magia e da feitiçaria, freqüentemente o confundiam as plantas medicinais como plantas de origem diabólica.

Tomando, como exemplo destas plantas utilizadas na idade média, sem dúvida, a Mandrágora foi o "fitoterápico" de uso da humanidade, mais interessante desta época. Trata-se de uma planta estranha, tanto na aparência quanto nas associações feitas de suas propriedades. A raiz bifurcada se assemelha a uma forma humana, rica em alcalóides venenosos potencialmente sedativo, analgésico e também utilizado como afrodisíaco. Em quantidades suficiente do extrato desta planta pode-se atingir um estado de torpor e obliteração, propriedades essas que eram usadas em cirurgias antigas.

Mesmo sendo considerada como uma planta do mal, a mandrágora era vista pelos "magisters" (nome dado aos cientistas da época medieval), como um material rico a ser desvendado. Talvez o episódio mais marcante da história da mandrágora, segundo os antigos escritos romanos, tenha sido o uso dos componentes ativos desta planta extraídos a partir de vinagre (veículo farmacotécnico da idade média), o qual era embebido em esponjas afixadas em longas lanças, utilizadas para levar o extrato até as narinas dos condenados à crucificação, para que pudessem inalar este composto, com intuito de diminuir a dor e induzir a sedação do indivíduo recém crucificado. Esta prática possivelmente pode ter sido usada na crucificação de Jesus Cristo.

Desde a antiguidade o homem procura encontrar meios para aliviar a dor, a febre entre outros distúrbios similares. Com a descoberta dos mecanismos da fisiopatologia das doenças inflamatórias, abriu-se uma janela para investigação de substâncias medicamentosas que pudessem interromper o circuito desta sinalização.

A colchicina foi provavelmente uma das primeiras drogas usadas para tal finalidade. Este alcalóide existe numa droga conhecida como *Colchicum autumnale*. Preparações com base nesta planta são usadas desde o sexto século da nossa era. Foi chamada de hermodactilo (dedos de Hermes) e articulo rum (alma das juntas), devido ao alívio das dores de origem articular. Mais adiante, nesta linha do tempo, curandeiros e estudiosos que se ocupavam com o estudo de possibilidades de tratamento da dor usavam unguentos, emplastos e infusões feitos com as folhas de *Myrtus communis* L., cujo nome vulgar é "Murto" pertencente à mesma família da jabuticabeira, utilizadas em doentes com dores, febre ou inchaço, porque sabiam que "algo" que estava presente nestas plantas diminuía a inflamação, aliviando as

dores e baixando a temperatura corpórea. Sem saber estes homens estavam utilizando os primeiros antiinflamatórios da história da humanidade. Se bem que os gregos, nos Jogos Olímpicos da Antiguidade, tratavam os atletas que sofriam lesões musculares, fazendo uso de extratos de drogas antiinflamatórias e outras práticas terapêuticas como a crioterapia, com o objetivo de aliviar a dor (DAVID & DAVID, 2002).

Todas estas plantas possuem traços de ácido salicílico. A casca da árvore do salgueiro branco (*Salix alba*) foi usada como medicamento por milhares de anos e foi citada por Hipócrates em 400 a.C e por Dioscórides, cirurgião grego do exército romano, em 70 d.C. Edward Stone, vigário de Chipping Norton, escreveu que 20 grãos da casca de árvore de salgueiro em um pouco de água a cada 4 horas, constituía-se em um excelente medicamento para tratar estados febris com calafrios (VANE, 1971; SMITH, 1971; ROSEN, 1989).

Em 1828, Johann A Buchner descobriu o princípio ativo, uma substância amarela em forma de cristais, com sabor muito amargo, a qual denominou Salicilina, encontrada também em outras plantas, como a *Spiraea ulmaria* que mais tarde inspirou o nome aspirina ("A" de acetilação, "spir" da planta *Spiraea ulmaria* e "in" sufixo empregado com frequência em medicamentos naquela época). Em 1874, a salicilina foi sintetizada por Herman Kolbe na Alemanha (VANE, 1971).

Em 1890, foi concebida a síntese laboratorial deste composto, acrescido ainda de diversas limitações, como por exemplo: Baixo índice de tolerância; provocava irritação gástrica, e sabor muitíssimo amargo, a pesar de ter sido utilizado quase uma década devido à sua capacidade de aliviar os sintomas da inflamação. Dez anos mais tarde, o químico alemão Félix Hoffman, estudando estratégias de modificação da estrutura química desta substância, descobriu o conhecido ácido acetilsalicílico, e a Aspirina, foi então o primeiro medicamento antiinflamatório cientificamente divulgado na história da humanidade. Surgiu assim uma geração novas substâncias com efeitos "benéficos", os quais são denominamos atualmente como fármacos (FIORUCCI et al., 2001; WRIGHT, 1993).

Estendendo-se um pouco mais na história da aspirina, em 1971, VANE e seus colaboradores identificaram o mecanismo de ação da aspirina, através da inibição da síntese das prostaglandinas a partir do ácido araquidônico, pelo bloqueio da enzima ciclooxigenase (COX), antes conhecida como prostaglandina sintase. Foi proposto que todos os antiinflamatórios não esteróides atuavam inibindo a COX e foram explicadas as ações terapêuticas e efeitos colaterais do grupo. Smith e Willis, no mesmo ano, demonstraram que a aspirina bloqueava de forma irreversível a produção de tromboxana (TX) pelas plaquetas humanas (SMITH & WILLIS, 1971).

Heinrich Dreser, diretor da área de farmacologia da empresa, demonstrou as ações analgésicas, antipiréticas, e antiinflamatórias desta substância, tendo a Bayer introduzido o novo fármaco com o nome de "aspirina" em 1899. Desde então, os diferentes laboratórios farmacêuticos vêm fabricando uma grande variedade de antiinflamatórios não esteroidais a partir de protótipos que foram bem sucedidos na prática terapêutica, com objetivo de melhorar a eficácia e diminuir a toxicidade através da relação estrutura atividade sempre conservando seus grupos farmacofóricos.

Nos últimos 20 anos vários grupos postularam a existência de isoformas da COX o que deu origem ao conceito de formas "constitutiva" (COX-1) e "induzida" (COX-2) (ROSEN, et al., 1989). As substâncias originadas a partir da atividade da COX-1 estão envolvidas em funções fisiológicas. Ao contrário, a COX-2 catalisa a produção das prostaglandinas que são mediadoras de processos inflamatórios.

Na segunda metade do século XX, vários outros antiinflamatórios não-esteróides (AINEs) foram desenhados, antipirina, fenacetina, fenilbutazona, e mais recentemente, os fenamatos (ácido mefenâmico, ácido meclofenâmico), a indometacina, o naproxeno e a família dos oxicans (piroxican, tenoxican, meloxican). Apesar da diversidade das estruturas químicas, estas drogas apresentam as mesmas propriedades terapêuticas. Os primeiros fármacos de inibição seletiva de COX-2 surgiram na década de 1980 (meloxican e nimesulide). As superseletivas surgiram no final da década de 1990. Needleman e seu grupo do Monsanto/Searle sintetizaram inibidores que são 1.000 vezes mais potentes contra COX-2 do que contra a COX-1, em ensaios bioquímicos (RAZ. & NEEDLEMAN, 1989; FU et al., 1990). Os fármacos mais recentes comercializados no momento são a celecoxibe (1998), o rofecoxibe (1999), o etoricoxibe (2002), e valdecoxibe (2002) e o parecoxibide (2002).

Já, o caminho da descoberta dos antiinflamatórios hormonais foi um pouco diferente. Uma das mais importantes conseqüências do estudo da fisiologia endócrina foi a concepção dos antiinflamatórios hormonais. A importância clínica das glândulas supra-renais foi apreciada

por Addison em 1855, que anos mais tarde descreveu os resultados drásticos de pacientes com lesões nas glândulas supra-renais. Em 1886 BROWN-SÉQUARD observou que a adrenalectomia bilateral realizada em cobaias, resultava na morte destes animais.

Logo mais, em 1932 foi demonstrado que a glândula pituitária estimulava a glândula supra-renal através das evidências de que os e extratos de hipófise anterior estimulavam as supra-renais. Na tentativa de melhor compreender estas substâncias em 1942, a partir do córtex supra-renal, foram isolados 28 tipos de esteróides, dos quais, somente cinco demonstraram possuir atividade biológica.

Harris, em 1948, completa estes estudos sugerindo que o hormônio corticotrópico (ACTH) é proveniente da hipófise.

A partir de 1949 os corticóides começaram a ser utilizados terapêuticamente. E em 1952, iniciou-se a exploração do uso tópico destes esteróides, para esta finalidade Sulzberger e Witten desenvolveram um protótipo corticosteróide, denominado composto F, posteriormente chamado de Hidrocortisona.

Em 1953, diversos projetos visando novos processos de estratégias de modificação molecular planejada do composto-protótipo, visando maximizar suas propriedades farmacológicas, melhorando suas propriedades farmacotécnicas, gerando assim diversos outros fármacos corticosteróides.

Outras estruturas de mesma atividade foram sintetizadas sucessivamente como a Prednisolona, Fluorohidrocortisona (corticóide halogenado) (1955), fluorometalona (1959), acetato de triamcinolona (1960), fluorandrenolona (1961), dexametasona (1962). Em 1969 foi publicada a síntese de um corticóide 1000 vezes mais potente que a cortisona, o clobetasol.

Com o aparecimento dos efeitos secundários destes corticóides, iniciou-se a produção de esteróides brandos, "soft – steroids", entre eles estão a budesonida (1978), o dipropionato de aclometasona (1982), o prednicarbato (1985) e o fluroato de mometasona (1988).

Em 1988 foi sintetizada uma molécula conhecida como: Deflazacort, um glicocorticóide poupador de cálcio, cujo objetivo é minimizar o risco de desenvolvimento de osteoporose. E foi em 1960 que McKensie e Stoughton começaram a utilizar os glicocorticóides em distúrbios alérgicos cutâneos como psoríase.

No decorrer destes anos o mecanismo de ação dos antiinflamatórios foi bastante estudado, provavelmente o cenário destas primeiras descobertas tenha sido em 1952 quando Armstrong estudava o papel de substâncias vasoativas no fenômeno da indução da dor provocadas em animais, tais como: acetilcolina, 5-HT, histamina e peptídeos angiotensina e bradicinina. Posteriormente outros pesquisadores como LIM & GUZMAN em 1968 postularam que danos teciduais com isquemia levam à acidose tecidual e à produção de íons  $H^+$  e  $K^+$ , os quais favoreciam a formação e liberação de cininas, reforçando a idéia de mediação química na excitabilidade dos quimiorreceptores como mecanismo importante no desenvolvimento do fenômeno da dor, notadamente da inflamação, incluindo a sensibilização dos receptores de dor por estímulos mecânicos que é reconhecida desde a descrição clássica de Lewis em 1931. Ainda em busca de mais esclarecimentos sobre estes mediadores, muitos trabalhos científicos foram publicados demonstrando a sensibilização dos receptores de dor pelas prostaglandinas, que com o tempo foi assumindo o papel do principal mediador responsável pela deflagração do processo doloroso.

Mais tarde por volta de 1978 MONCADA e outros pesquisadores baseando-se em diversos estudos experimentais, demonstraram que a atividade analgésica e antiinflamatória notadamente da aspirina e da indometacina, deve-se ao bloqueio da síntese da prostaglandina por inibição da ciclooxigenase. Juntamente a estas observações LEWIS & WHTLE concluíram que os antiinflamatórios não esteróides eram capazes também de inibir a liberação de histamina de mastócitos peritoniais de ratos, e curiosamente, os fenamatos (ácidos fenâmicos), além de possuírem potente ação inibitória das ciclooxigenases, também exercem uma atividade antagonista sobre os receptores das prostaglandinas. Em 1978 ROTH & SIOK constataram que a aspirina inibe a ciclooxigenase por acetilação de um terminal  $NH_2$  da serina em uma porção do sítio ativo da enzima, formando a N-acetil-L-serina, reduzindo assim a velocidade catalítica da enzima. HIGGS e colaboradores na década de 1980 constataram que indometacina, aspirina, salicilato de sódio e fenilbutazona produzem uma redução dose-dependente no edema induzido pela carragenina na síntese de prostaglandinas e na migração de leucócitos. A inibição da migração de polimorfonucleares e monócitos têm sido sugeridos como mecanismo de ação importante dos AINEs. No que diz respeito às vias da enzima lipoxigenase, que dão origem aos leucotrienos, esta é insensível à ação dos antiinflamatórios não-esteróides. Porém, os fármacos que conseguem inibir ciclooxigenase e lipoxigenase

possuem ação antiinflamatória superior (FRANCHIMONT, 2004; XIAOYU, 2003; JOYCE et al., 2001).

Já no que se diz respeito à ação desta classe medicamentosa sobre sua ação antipirética, conforme a literatura básica, a temperatura corporal normal é regulada por um centro no hipotálamo que assegura um equilíbrio entre a perda e a produção de calor. A febre ocorre quando há um distúrbio deste termostato hipotalâmico que provoca a elevação do ponto de ajuste da temperatura corporal. Os AINEs aparentemente reajustam indiretamente o termostato. Uma vez ocorrido o retorno ao ponto de ajuste normal, os mecanismos de regulação da temperatura (dilatação dos vasos sanguíneos de superfície, sudorese, etc.) deixam de atuar e a temperatura normal não é afetada pelos AINEs. Portanto, o mecanismo da ação antipirética dos AINEs é considerado, pelo menos em parte, como inibição da produção de prostaglandinas no hipotálamo. Durante uma reação inflamatória, as endotoxinas bacterianas induzem os macrófagos a produzirem interleucina 1 (IL-1). Há evidências de que IL-1 estimula a produção de prostaglandinas do tipo E no hipotálamo, e que estas, por sua vez, podem causar a elevação do ponto de ajuste da temperatura. Outras evidências indicam que as prostaglandinas não são os únicos mediadores da febre; os AINEs portanto, podem ter um outro efeito antipirético por mecanismos ainda não conhecidos (CRUZ & CARVALHO, 2002).

### **CONCLUSÃO**

Com o decorrer dos anos os farmacologistas acumularam uma grande quantidade de informações que os levaram as diversas propostas de mecanismos de ação dos antiinflamatórios e atualmente este panorama tornou-se notoriamente mais amplo diante dos avanços gerados pela biologia molecular. O estudo da expressão gênica dos elementos pró-inflamatórios abriu uma nova janela apontando novas direções para o tratamento de doenças inflamatórias, levando a compreender como estes genes são ativados e desativados durante a alteração da homeostase celular. Porém, todas essas possibilidades ainda são temas de estudos para muitos pesquisadores, pois grande parte deste estudo se resume no entendimento da participação das diversas vias de transdução de sinais assim como a ativação da transcrição de genes que codificam proteínas pró-inflamatórias e seus respectivos fatores de transcrição, como foi o caso da descoberta do fator nuclear kappa B. Este possui um papel relevante na regulação da expressão de múltiplos genes envolvidos na respostas inflamatórias.

A partir desta informação abriu-se uma nova visão dos processos fisiopatológicos, assim como, na consideração de novas aplicações terapêuticas.

O aprendizado dos aspectos básicos da imunologia e suas aplicações práticas na área farmacoterapêutica promovem uma maior compreensão dos processos imunopatológicos, passíveis de intervenções farmacológicas, fazendo da imunofarmacologia uma das mais prósperas ciências deste novo século, podendo gerar uma grande esperança para o tratamento de doenças cuja cura ainda é desconhecida.

### **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:**

ALLE, N.; ALLE-FILHO, N. Estudo em ratos das propriedades antiinflamatórias das drogas: Indometacina, Butazona, Clinoril, Naprosyn, Benflogin e Inflaril, na fase aguda da inflamação. Odontol. Univ. de São Paulo, v. 6 n. 1/2, p. 31-6, 1992.

BEUTLER, B. Innate immunity: an overview. Mol Immunol., v. 40, n. 12, p. 845-59, 2004.

CARR, E. H. Qué es la historia?. 130 Edición, Barcelona, 1983.

CASTILHO, L. S. de; RESENDE, V. L.; PAIXÃO, H. H. Os antiinflamatórios não-esteróides inibidores de síntese de prostaglandinas mais utilizadas em odontologia. Revista do CROMG; v. 4, n. 1, p.32-7, 1998.

CRUZ, A. A.; CARVALHO, E. M. Imunofarmacologia, antiinflamatórios, anti-histamínicos. In PENILDON, S. Editor. Farmacologia, Guanabara Koogan, p. 507-95, 2002.

DAVID, J. P. L.; DAVID, J. M. Plantas medicinais. Fármacos derivados de plantas. In PENILDON, S. Editor. Farmacologia, Guanabara Koogan, p. 134-45, 2002.

FIORUCCI, S.; MELI, R.; BUCCI, M.; CIRINO, G. Dual inhibitors of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase. A new avenue in anti-inflammatory therapy?. *Biochem Pharmacol.*, v. 1, n. 11, p. 1433-8, 2001.

FREITAS, J. R. *Terapêutica Odontológica: farmacologia / Dentistry therapeutic: pharmacology*, Pedro Primeiro, Rio de Janeiro, p. 281, 1997.

FRANCHIMONT, D. Overview of the actions of glucocorticoids on the immune response: a good model to characterize new pathways of immunosuppression for new treatment strategies. *Ann N Y Acad Sci.*, v. 1024, p. 124-37, 2004.

FU, J. Y.; MASFERRER, J. L.; SEIBERT, K.; RAZ, A.; NEEDLEMAN, P. The induction and suppression of prostaglandin H2 synthase (cyclooxygenase) in human monocytes. *Biol Chem.*, v. 5, n. 28, p. 16737-40, 1990.

JOYCE, D. A.; GIMBLETT, G.; STEER, J. H. Targets of glucocorticoid action on TNF-alpha release by macrophages. *Inflamm Res.*, v. 50, n. 7, p. 37-40, 2001.

KATSUNG, B. G. *Farmacologia (Básica & Clínica)* 6 ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, p. 408-423, 1998.

RAZ, A.; WYCHE, A.; NEEDLEMAN, P. Temporal and pharmacological division of fibroblast cyclooxygenase expression into transcriptional and translational phases. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, v. 86, n. 5, p. 1657-61, 1989.

ROSEN, G. D.; BIRKENMEIER, T. M.; RAZ, A.; HOLTZMAN, M. J. Identification of a cyclooxygenase-related gene and its potential role in prostaglandin formation. *Biochem Biophys Res Commun.*, v. 15, n. 3, p. 358-65, 1989.

SILVERSTEIN, A. M. History of immunology. Development of the concept of immunologic specificity. I. *Cell Immunol.*, v. 67, n. 2, p. 396-409, 1982.

SILVERSTEIN, A. M.; MILLER, G. History of immunology. The royal experiment on immunity: 1721-1722. *Cell Immunol.*, v.61, n. 2, p. 437-47, 1981.

SILVERSTEIN, A. M.; BIALASIEWICZ, A. A. History of immunology. A history of theories of acquired immunity. *Cell Immunol.*, v. 51, n. 1, p. 151-67, 1980.

SILVERSTEIN, A. M. History of immunology. Cellular versus humoral immunity: determinants and consequences of an epic 19th century battle. *Cell Immunol.*, v. 48, n. 1, p. 208-21, 1979.

SCHUTZ, A. B. Estudo comparativo dos efeitos biológicos do Tenoxicam, Indometacina, Dexametasona e Metotrexato em granulomas induzidos pela placa microbiana dental. *Revista Faculdade de Odontologia Bauru*, v. 5, v. 3/4, p.1-8,1997.

SMITH, J. B.; WILLIS, A. L. Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. *Nat New Biol.*, v. 23;231, n. 25, p. 235-7. 1971.

TORTOMANO, N. G.T.O.: *guia terapêutico odontológico / G.T.O.: dental therapeutics guide*. Santos, p. 172, 1944.

VANE, J. R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol.* v.3, n. 25, p. 232-5. 1971.

WANMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. *Farmacologia clínica para dentistas*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, p.107-11, 1995.

WRIGHT, V. Historical overview of NSAIDs. *Eur J Rheumatol Inflamm.*, v. 13, n. 1,p.4-6,1993.



XIAOYU, H.; WAI-PING, L.; CHARIS, M.; LIONEL B. I. Inhibition of IFN- $\gamma$  signaling by glucocorticoids. *The Journal of Immunology*, v. 170, p. 4833–4839, 2003.