

ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES. PARTE III

MARCO EDILSON F. DE LIMA

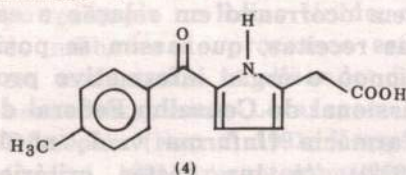
(Inst. Química — Dept. Quím. Org./UFRJ) & ELIEZER J. BARREIRO
(Fac. Farmácia — Dept. Tecnol. Farm./UFRJ).

A parte final deste artigo mostra os principais representantes dos AINE das classes dos acetatos, propionatos, fenamatos, pirazolas e oxicans. As perspectivas destes fármacos, também discutidas tendo em vista os benefícios dos usuários e os novos conhecimentos sobre a reação inflamatória.

B — ACETATOS⁴³

— Tolmetina (4):

Tolmetina (4) é um ácido pirrol-acético, menos potente que a indometacina (5) em modelos animais⁵⁵.



Foi um dos primeiros agentes AINE a mostrar prevenção de mudanças degenerativas osteogênicas em modelos animais de artrite adjuvante⁵⁶, mais tarde vários agentes AINE mostraram efeito similar, sugerindo que esta propriedade é típica dos agentes AINE. Uma revisão sobre a farmacologia da tolmetina encontra-se disponível na literatura⁵⁷.

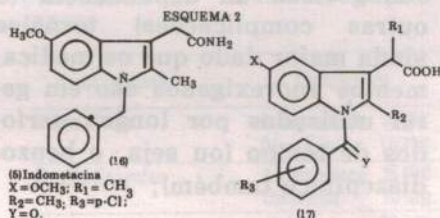
— Indometacina (Indocio® — MS&D) (5):

A indometacina (5) está entre os primeiros compostos relacionados ao AS (14) a ser desenvolvido para o uso como AINE. Hoje, após 20 anos de sua introdução na terapêutica, ainda é usada como agente AINE padrão para comparações farmacológicas e clínicas com novos agentes anti-inflamatórios.

A literatura sobre a indometacina inclui milhares de publica-

ções. Shen e Winter⁵⁸, respectivamente o químico e o farmacologista envolvidos na descoberta da indometacina, publicaram uma revisão detalhada sobre seus trabalhos⁵⁸.

A história da indometacina é ilustrativa, tendo sido relatado em 1960 que a serotonina (-5-HT) participava como um potente mediador no processo inflamatório. O grupo de Shen preparou vários derivados indólicos estruturalmente relacionados a 5-HT, com a intenção de testar suas propriedades anti-inflamatórias. O interesse nos ácidos indolil-acéticos aumentou com a observação de que um metabolismo anormal do triptofano ocorre em pacientes reumáticos. Um dos primeiros compostos a exibir atividade foi a 1-benzil-5-metoxi-2-metilindol-3-acetamida (16).



Os progressos obtidos nestes estudos indicaram que a cadeia lateral acética seria a melhor alternativa para o aumento da atividade AI, sendo menos tóxico que a acetamida presente em (16). Com estes dados, foi definida a estrutura-protótipo (17), onde extensivas modificações posteriores viriam a ser feitas, conduzindo à descoberta da indometacina (5) em 1961⁵⁸. Sua potência em modelos animais, é 20-80 vezes maior que a da fenilbutazona (11), sendo que seu principal efeito colateral reside em irritações

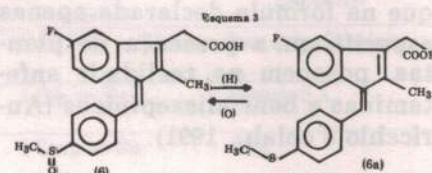
gástricas e efeitos a nível do SNC⁶⁰.

Um modelo animal de inflamação foi desenvolvido por Winter⁵⁹, nesta época, servindo como teste inicial para os vários derivados indólicos sintéticos.

— Sulindaco (Clinori® .MS&D) (6):

Após o desenvolvimento da indometacina (5), Shen e colaboradores⁵⁸ concentraram esforços no sentido de desenvolver análogos não indólicos, capazes de apresentar elevado efeito anti-inflamatório com reduzidos efeitos a nível do trato GI. Os ácidos benzilideno-indeno-acéticos, isostéricos à indometacina (5) foram definidos como objetivo atraente. Desta forma, foi então obtido um composto anti-inflamatório que apresentava um perfil terapêutico adequado como AI, com reduzidos efeitos colaterais.

O sulindaco (6) é uma autêntica pró-droga⁴⁶, visto ser reduzido *in vivo* para a sua forma ativa, o metabólito (6a)⁵⁹.



A metabolização do sulfóxido (6) ao sulfeto (6a) ativo, é responsável pelo efeito terapêutico prolongado do fármaco. O efeito do sulindaco no trato GI, medido por perda de sangue através do intestino, foi menor do que aquele provocado por altas doses de AAS (1), e igual ao provocado por placebo⁶⁰.

Uma revisão completa de literatura até 1981, sobre a farmacocinética, biotransformação e farmacologia comparativa do sulindaco (6) foi descrita por Duggan⁶¹,

e a discussão sobre sua descoberta e desenvolvimento foi revista por Shen e Winter⁵⁸, enquanto Shuman descreveu alternativas de síntese desta substância⁶².

C – PROPIONATOS^{42, 63}

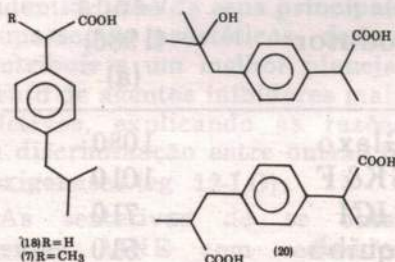
Este grupo de substâncias AI representa uma das maiores classes de agentes AINE em uso, em todo o mundo, no tratamento de doenças reumáticas. Rieu⁶³ revisou recentemente os métodos de síntese desta classe de substâncias.

– Ibuprofeno (Artri® – Farmasa (7):

Foi o primeiro agente AINE da classe dos ácidos aril-alcanóicos usado clinicamente. As primeiras publicações sobre o ibuprofeno (7) o descreviam como sendo 4 a 9 vezes mais ativo como AI cerca de 4 vezes mais ativo como analgésico, e 5 vezes mais ativo como antipirético que o derivado aril-acético, o ibufenaco (18)^{64,65}.

Observou-se que a atividade inibitória da biossíntese de PG reside no isômero dextrorrotatório (S)^{39,66}. Quando o isômero levorrotatório (R) é administrado, os principais metabólitos isolados na urina humana são o álcool (19) e o diácido (20), ambos de configuração (S)⁵⁸.

ESQUEMA 4

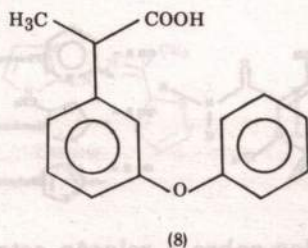


Estes resultados indicavam a existência de um mecanismo enzimático específico de resolução da substância AI *in vivo*^{67, 68}, capaz de transformar o antípoda menos ativo naquele mais ativo.

Os efeitos tóxicos do ibuprofeno (7) em animais consistem principalmente no aparecimento de úlceras gástricas⁶⁹. Recentemente

foi publicada uma avaliação do papel do ibuprofeno no tratamento da inflamação⁷⁰.

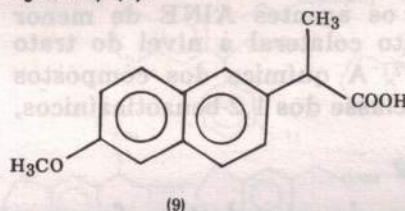
– Fenoprofeno (Algipron® – Riedel) (8)



O fenoprofeno (8) mostra-se cerca de 60 vezes mais ativo que o AAS (1). É rapidamente absorvido na forma de carboxilato de cálcio após administração oral. Possui meia-vida entre 2 a 5 horas em diferentes animais⁷¹.

Ridolfo e col. publicaram uma revisão sobre o fenoprofeno até 1979⁷².

– Naproxeno (Naprosyn® – Syntex) (9):



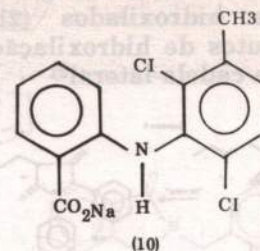
O naproxeno (9) é um ácido nafilpropiónico de meia-vida relativamente elevada. Nos últimos 10 anos, desde sua introdução na terapia dos processos inflamatórios, tornou-se uma das drogas mais usadas desta classe.

Vários análogos foram sintetizados durante as pesquisas que culminaram com seu desenvolvimento⁷³. A avaliação do perfil farmacológico do naproxeno (9) indica uma elevada atividade analgésica⁷⁴, tendo contudo uma atividade ulceragênica considerável, quando administrado por via oral por longo tempo.

Brogden e col. publicaram em 1979 uma revisão da literatura sobre a farmacologia, farmacocinética, metabolismo, toxicologia e resultados clínicos do naproxeno (9)⁷⁵.

D – FENATOMOS⁴³

– Meclofenamato (10):



Este derivado é um dos principais exemplos desta classe. Apresenta-se cinco vezes mais ativo que a indometacina (5) no teste de inibição de eritema produzido por radiação U.V. em cobaias⁷⁶, e elevada atividade AI no teste de inibição da biossíntese de PG *in vitro*⁷⁷. Estudos sobre a relação estrutura-atividade de 112 derivados de ácidos fenâmicos, no modelo de eritema produzido por radiação U.V., indicaram que o ácido meclofenâmico (10) é o análogo mais potente⁴².

E – PIRAZOLAS⁴³

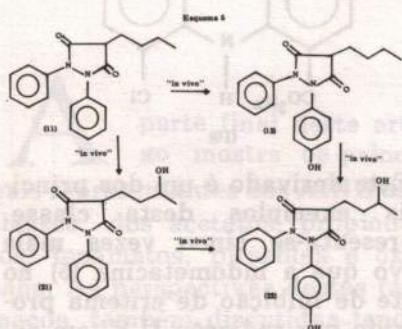
– Fenilbutazona (Mioelex® – Sandei) (11)

– Oxifenilbutazona (Tandrexin – Sintofarma) (12)

A fenilbutazona (11), foi o primeiro composto ácido, não carboxílico (pKa 4,5), a ser utilizado no tratamento da inflamação. Existem hoje na literatura inúmeros artigos de revisão sobre a fenilbutazona sendo os mais recentes aqueles descritos por Lombardino e Flower^{78,79}.

A fenilbutazona (11) apresenta uma DE₅₀ de 30-40 mg/kg no teste de edema da pata do rato induzido por carragenina. Alguns autores atribuíam a atividade da fenilbutazona, em modelos animais, a um mecanismo de mediação adrenal⁸⁰, entretanto, tendo sido constatado que esta substância apresentava-se ativa mesmo quando aplicada diretamente no sítio da inflamação, esta explicação foi descartada. Os principais efeitos colaterais da fenilbutazona (11) são a nível hematológico (agranulocitose, anemia plástica, trombocitopenia etc.)^{92,93}.

Os principais produtos de metabolização da fenilbutazona (11) são a oxifenilbutazona (12) e os derivados hidroxilados (21) e (22) produtos de hidroxilação do etileno da cadeia lateral⁹¹.



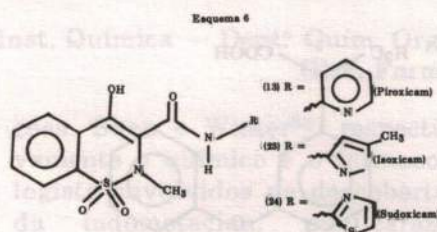
A oxifenilbutazona (12) é o principal metabólito da fenilbutazona (11) e apresenta atividade AI superior e os mesmos efeitos colaterais do fenilbutazona. Este metabólito veio a ser comercializado posteriormente.

F — OXICANOS⁴³

— Piroxicam (Feldene® — Pfizer) (13):

Este composto é o principal membro desta família de novos

de derivados benzotiazínicos caracteriza-se pelo tempo prolongado de ação e pela elevada potência AI⁴³, com reduzidos efeitos colaterais ao nível do trato GI.



Estudos sobre a relação estrutura-atividade (SAR) nesta classe demonstram que a presença de um sistema heterocíclico na cadeia lateral da função amida aumenta significativamente a atividade AI⁹⁴ (Esquema 6). A busca de um oxicano metabolicamente mais estável^{95,96} culminou no desenvolvimento do piroxicam (13), AINE de elevada atividade AI (DE₅₀ de 3 mg/kg no teste de edema da pata do rato induzido por carragenina). Estudos indicaram que o piroxicam (13) está entre os agentes AINE de menor efeito colateral a nível do trato GI⁹⁷. A química dos compostos da classe dos 1,2-benzotiazínicos,

relacionados aos oxicanos, foi revisada por Lombardino⁹⁸, sendo que um novo derivado desta classe está em vias de liberação para uso nos EUA, o que comprova sua importância.

5. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

A classe de agentes AINE compreende uma centena de substâncias medicamentosas, sendo que a categoria dos ácidos carboxílicos, abordados neste trabalho, é a mais numerosa, responsável por um significativo faturamento no mercado farmacêutico (Tab. 3), onde três AINE figuram entre os oito principais produtos, totalizando 1.490 milhões de dólares em 1986.

Embora bastante numerosos, os agentes AINE ácidos possuem marcantes efeitos colaterais, que são de difícil modulação. Em virtude destes efeitos indesejáveis, o uso continuado de agentes AINE na terapêutica de quadros inflamatórios crônicos deve ser feita com redobrada atenção, não sendo excluído o emprego simultâneo de fármacos anti-úlceras

TABELA 3 — Principais produtos farmacêuticos no mercado

Marca	Nome genérico	Uso	Produtor	Venda (1986) (a)
Zantac	Ranitidina	anti-úlceras	Glaxo	1080
Targamet	Cimeidina	anti-úlceras	SK&F	1010
Tenormim	Atenolol	hipertensão	ICI	710
Capoten	Captopril	hipertensão	Squibb	510
Feldene*	Piroxicam	AINE	Pfizer	510
Voltarém*	Diclofenaco	AINE	Ciba	510
Naprosyn*	Naproxeno	AINE	Sintex	470
Ceclor	Cefaclor	antibiótico	Eli Lilly	400

(a) Em milhões de dólares americanos; correspondendo a 34,4% das importações em QF(82) com 344 milhões de dólares, sendo que 79% do mercado farmacêutico brasileiro é dominado por firmas multinacionais, um mercado que totaliza 2 bilhões de dólares (84/85) e que ocupa o 7º lugar no mundo.

(Tabela 3), objetivando o controle de eventuais lesões GI.

Face às evidências acumuladas sobre o papel que os produtos da via da 5-lipoxigenase (p. ex. LT) desempenham na ativação da citoproteção inibida pelos agentes AINE, diversos laboratórios envolvidos na pesquisa de medicamentos, tanto industriais quanto universitários, em países do primeiro mundo, têm dedicado especial atenção ao estudo de novos agentes AI capazes de atuarem simultaneamente ao nível de ambas enzimas AA-dependentes, como a ciclooxigenase e o lipoxigenase. Estes agentes, denominados inibidores duplos de CO/5-LO, são objeto de intensa pesquisa, sendo que alguns estão ilustrados na figura 2.

O perfil terapêutico de agentes desta classe mimetiza aquele dos AI esteróides, não apresentando, entretanto, os efeitos colaterais indesejáveis típicos do esqueleto esteroidal. Alguns destes compostos têm apresentado importantes propriedades anti-oxidantes, manifestando ação AI em modelos farmacológicos onde a indometacina (5) é inativa. Estes resultados, aliados a outras evidências experimentais, confirmam o baixo índice ulcerogênico que esta classe apresenta, justificando os esforços recentes realizados nesta área. O melhor conhecimento sobre a topografia do sítio ativo da 5-LO, assim como a identificação de seus principais grupamentos prostéticos, deverá contribuir a um melhor planejamento de agentes inibidores mais seletivos, explicando as razões da discriminação entre outras lipoxigenases (eg 12-LO).

As tentativas de se obter agentes AINE com reduzidos efeitos irritantes para o trato GI tem conduzido alguns grupos de pesquisa ao emprego, com sucesso, da estratégia das pró-drogas (conforme exemplificado para o sulindaco (6) anteriormente), como forma de permitir o emprego mais seguro de agentes AINE por via oral. Recentemente, no âmbito de uma linha de pesquisas que visa a síntese de análogos de agentes AINE a partir de

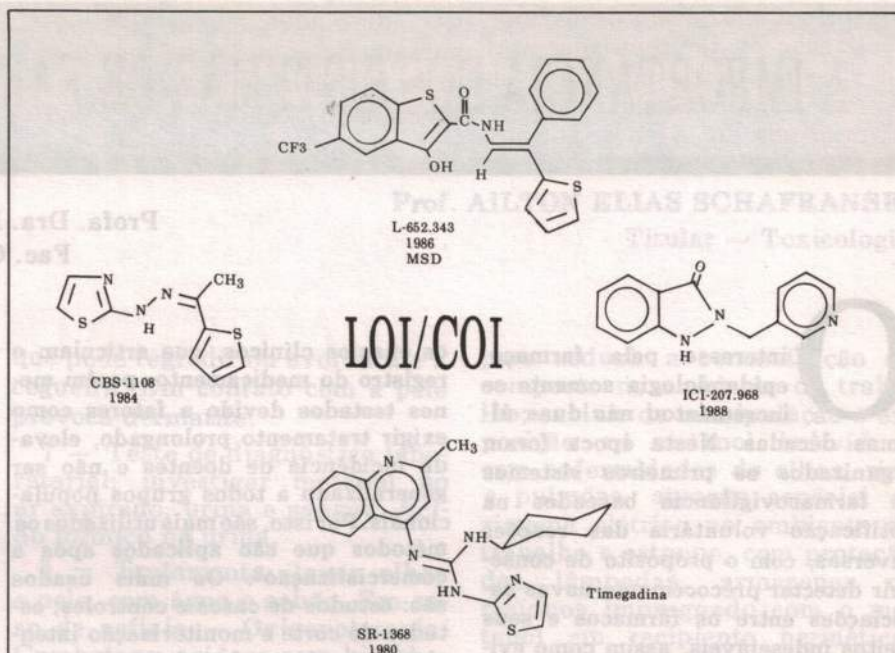


Figura 2 — Inibidores duplos de ciclooxigenase e 5-lipoxigenase

produtos brasileiros abundantes⁸⁹, descrevemos a síntese de análogos de indometacina (26)⁹⁰ e do sulindaco (27), (28)^{91,92} a partir

do safrol (29) (Figura 3), principal componente químico do óleo de sassafráz, onde ocorre com uma abundância de cerca de 70%.

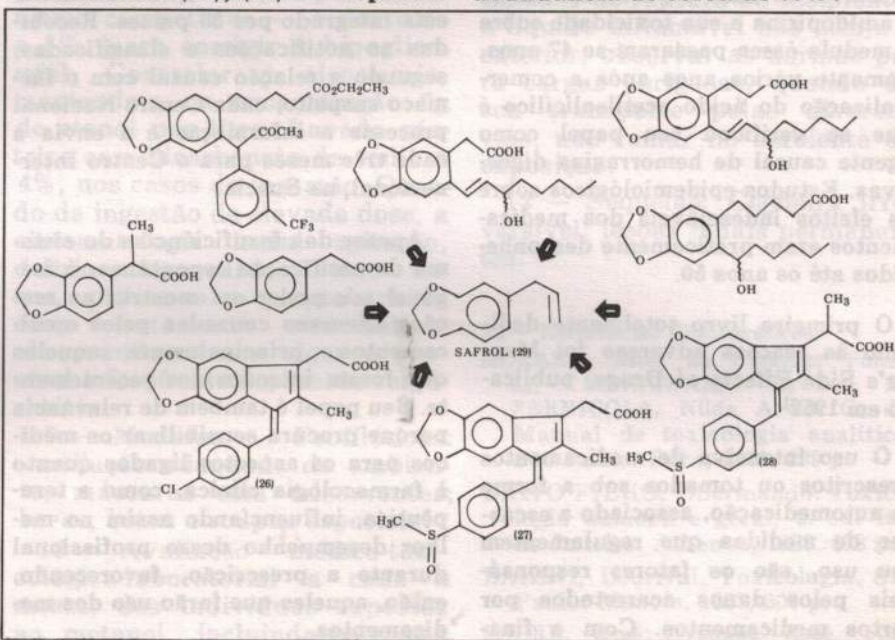


Figura 3 — Análogos de AINE sintetizados a partir de produtos brasileiros abundantes.

O composto (27) e seu homólogo metílico (28), assim como os correspondentes produtos de biotransformação, foram por nós sintetizados e avaliados farmacologicamente, tendo apresentado um perfil AI comparável ao sulindaco (6)⁹³. Estes resultados evidenciam que a síntese de análogos de agentes terapêuticos clássicos, consagrados pelo uso,

quando corretamente planejada, em termos químico-farmacêuticos, representa uma real alternativa para a obtenção de medicamentos brasileiros.

Referências bibliográficas (encontram-se à disposição dos leitores na Comissão de Divulgação e Publicidade do Conselho Federal de Farmácia).