

ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES. PARTE II

MARCO EDILSON F. DE LIMA

Inst. Química — Dept.º Quím. Org. (UFRJ)

ELIEZER J. BARREIRO

Fac. Farmácia — Dept.º Tecnol. Farm. (UFRJ)

Na primeira parte (Infarma, v.2, n.3, p.6-9, 1993) foram apresentados os mecanismos da inflamação. Nesta segunda parte serão relacionados aspectos referentes aos fármacos empregados no combate aos processos inflamatórios, abrangendo as classes dos salicilatos e dos metatos.

4. ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES (AINE)

Embora vários mediadores sejam importantes no processo inflamatório, os produtos da cascata do ácido araquidônico (AA) desempenham papel fundamental, notadamente as prostaglandinas (PG).

Os agentes AINE têm seu emprego terapêutico principal no tratamento de doenças como a artrite reumatóide e a osteoartrite³². Esta classe de medicamentos (Tab. 2) reduz efetivamente a inflamação, mas não é capaz de eliminá-la completamente de forma curativa. Como resultado do bloqueio da biossíntese de PG pelos agentes AINE, os sintomas do processo inflamatório são suprimidos: calor e eritema são reduzidos com a diminuição das concentrações do PGI₂ e PGE₂, já que estas são as responsáveis pela manutenção da vasodilatação; o edema é também reduzido, mas em menor proporção; visto que outros mediadores como histamina, bradicinina e oxigênio radicalar estão envolvidos na sua formação¹², a dor é também diminuída após a administração de agentes AINE^{22, 24}. Terapeuticamente observa-se o controle do processo inflamatório crônico.

4.1 Relação Estrutura Química e Atividade Biológica dos Agentes AINE:

A descoberta da atividade antiinflamatória (atividade AI) nos agentes AINE, levou o grupo de Shen e colaboradores¹ a iniciar estudos com o objetivo de compreender a relação existente entre a estrutura química e a atividade AI desta classe de substâncias, de maneira a permitir a obtenção racional de novas moléculas AI mais eficazes e com menos efeitos colaterais. A partir destes estudos, estes pesquisadores conseguiram estabelecer algumas condições estruturais

mínimas necessárias à atividade AI de drogas do tipo AINE, além de postularem um modelo de topografia parcial do sítio receptor para os agentes AINE ácidos (Figura 1).

Estudando a conformação bioativa da indometacina⁽⁵⁾ e de outros compostos desta classe, e confrontando estes resultados com o estudo conformacional dos ácidos graxos insaturados, substratos naturais da enzima CO, foi possível compreender, a nível molecular, a interação enzima (CO)-substrato(AA) e enzima(CO)-inibidores(AINE)²⁵.

A indometacina (5), a qual atua na inibição da CO por um meca-

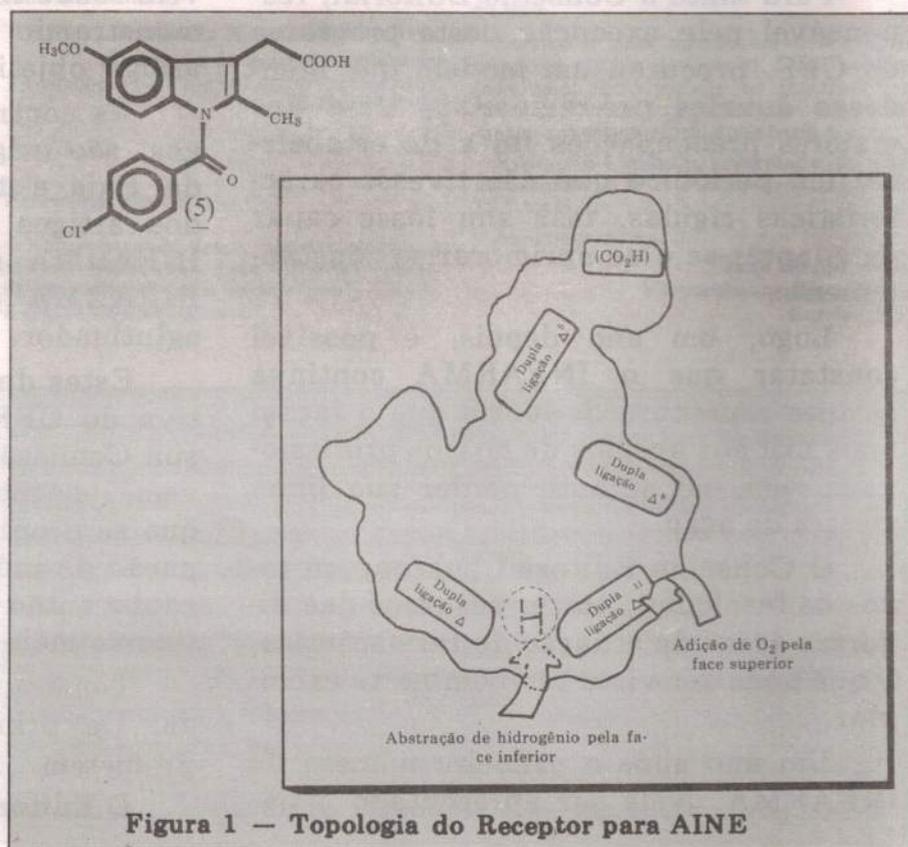


Figura 1 — Topologia do Receptor para AINE

nismo competitivo²⁶, liga-se no sítio receptor conforme mostrado na figura 1¹. Este modelo sugere os seguintes pontos de ligação:

a) Ligação por ponte de hidrogênio ou por interações coulômbicas do grupo carboxilato;

b) Ligação hidrofóbica do anel indólico;

c) Ligação do nitrogênio indólico em sítio aceptor de elétrons, que interage com a ligação dupla do AA;

d) O grupamento arila se encaixa no sítio hidrofóbico, tendo o substituinte p-cloro coordenado com um cátion metálico, o qual é o sítio de abstração do átomo de hidrogênio do carbono 13 da molécula do AA.

A partir destes conceitos, Shen definiu as principais características estruturais necessárias à atividade AI:

a) A necessidade de um grupo carboxila ou equivalente distante um ou dois átomos de carbono de um sistema aromático ou heteroaromático planar^{27, 28*};

a) Derivados poli-hidroanálogos apresentam reduzida atividade AI em relação aos compostos aromáticos correspondentes;

c) A introdução de um grupo metila em posição α -carboxila nos ácidos aril-acéticos aumenta significativamente a atividade AI. Sendo o enantiômero de configuração (S) o responsável pela atividade^{39**}.

d) Os compostos ativos apresentam, em geral, um grupamento lipofílico substituindo o anel aromático, distante 2 ou 3 átomos do sítio do ácido carboxílico (p. ex. ibuprofeno 7), este efeito de potencialização se manifesta também pela presença de um átomo pequeno, como cloro, em posição *meta* em relação à cadeia do ácido alcanóico.

* O aumento desta distância parece diminuir ou extinguir a atividade AI. Algumas substâncias aril-butíricas mostram atividade AI *in vivo*, devido ao mecanismo de bio-transformação do tipo β -oxidação^{37,38}.

** Existem na literatura trabalhos que indicam a existência de um mecanismo de inversão de configuração (R) — (S) *in vivo* para os ácidos aril-propiónicos⁴⁰.

1. Ácidos Carboxílicos				2. Pirazóis	3. Otrinas
1.1. Salicilatos	1.2. Acetatos	1.3. Propionatos	1.4. Fenamatos	2.1. Fenilbutarona e análogos	3.1. Pirixicam
1.1.1. Ácido Acetil Salicílico	1.2.1. Indometacina	1.3.1. Ibuprofeno	1.4.1. Ac. Metanâmico	2.2. Feprazona	3.2. Isoxicam
1.1.2. Salsalato	1.2.2. Acemetacina	1.3.2. Flurbiprofeno	1.4.2. Ac. Flufenâmico	2.3. Aprozona	3.3. Tenoxicam
1.1.3. Difunisal	1.2.3. Cimetacina	1.3.3. Naproxeno	1.4.3. Meclofenamato	2.4. Trimebutazona	
1.1.4. Pendsal	1.2.4. Sulindaco	1.3.4. Cetoprofeno	1.4.4. Ac. Niflumico	2.6. Cebuiona	
	1.2.5. Tolmetina	1.3.5. Fenoprofeno	1.4.5. Ac. Tolfenâmico	2.7. Suxibazona	
	1.2.6. Zomepiraco	1.3.6. Benoxaprofeno	1.4.6. Flunizina		
	1.2.7. Diclofenaco	1.3.7. Indoprofeno	1.4.7. Clonixina		
	1.2.8. Fenclorfenaco	1.3.8. Piroprofeno			
	1.2.9. Isoxepaco	1.3.9. Carprofeno			
	1.2.10. Furofenaco	1.3.10. Oxapropeno			
	1.2.11. Fentiazaco	1.3.11. Pranoprofeno			
	1.2.12. Clidnacico	1.3.12. Suprofeno			
	1.2.13. Oxepimaco	1.3.13. Miroprofeno			
	1.2.14. Fencloraco	1.3.14. Tioxaprofeno			
	1.2.15. Iomazolaco	1.3.15. Alminoprofeno			
	1.2.16. Ac. Metianâmico	1.3.16. Cicloprofeno			
	1.2.17. Clotiraco	1.3.17. Ac. Tiaprofênico			
	1.2.18. Amfenaco	1.3.18. Paraprofeno			
	1.2.19. Benofenaco	1.3.19. Butibuleno			
	1.2.20. Clometacina	1.3.20. Fenbufeno			
	1.2.21. Etodolaco	1.3.21. Furobuleno			
	1.2.22. Bumadilona	1.3.22. Ac. Bucloxico			
	1.2.23. Ac. Clamidoxico	1.3.23. Ac. Protizínico			

Quadro 4 — Classificação química dos antiinflamatórios não esteróides ácidos⁴²

Estes parâmetros foram responsáveis pela síntese e desenvolvimento de uma série de agentes AINE, onde alguns vieram a ser utilizados em medicina.

A análise comparativa e cronológica da literatura dos agentes AINE permite que se defina como principais áreas de interesse de pesquisa neste domínio as seguintes⁴¹:

a) O estudo do efeito dos agentes AINE no metabolismo do AA;

b) O estudo sobre o efeito dos agentes AINE sobre as espécies oxigenadas ativas;

c) O estudo do efeito dos agentes AINE sobre a migração celular;

d) O estudo sobre a distribuição preferencial da droga no tecido inflamado.

4.2 Principais AINE:

Existem vários livros e revisões de literatura tratando sobre a química e farmacologia dos

agentes AINE⁴¹⁻⁴⁴. No quadro 4⁴³, está ilustrada uma classificação química dos agentes AINE ácidos, incluindo substâncias já comercializadas ou que estão em fase final de ensaios clínicos.

Para se ter uma idéia da importância desta classe de substâncias no mercado farmacêutico, a tabela 2 mostra alguns dos AINE introduzidos na terapêutica da inflamação entre os anos de 1983 e 1987⁴⁵.

Dentre as substâncias listadas na tabela 2, podemos separar de cada classe química as mais usadas no tratamento da inflamação⁴².

A — Salicilatos⁴²:

• Ácido acetilsalicílico — aAs (Aspirina® -Bayer) (1):

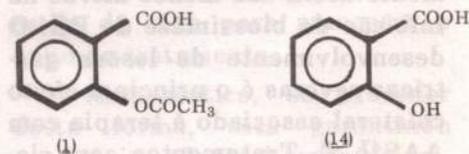


Tabela 2 — Novos antiinflamatórios não esteróides introduzidos entre 1983 e 1987⁴⁵

Ano (Total)	Nome-USAN (Nome)	País (empresa)	Classe Química (a)
1983 (50)	Alminoprofeno (Minalfen)	Fr.	C-3
	Isoxicam (Pacyl)	USA (Warner)	ox.
	Oxaprozina (Duraprox)	USA (Wyeth)	3-C
	Suprofen (Maldocyl)	Bel. (Janssen)	C-3
1984 (41)	Fisalamina (Salofalk)	UK	sal.
	Indobufeno (Ibustrim)	It.	3-C
	Isoferolaco (Sofenac)	Fr.	C-2
	Picetoprofeno (Calmatex)	Esp.	pd
	Pimaprofeno (Basicum)	Jp.	pd
1985 (40)	Etodolaco (Lodine)	USA (Ayerst)	C-2
	Nabumetona (Relifex)	UK (Beecham)	pd
	Nimesulida (Mesulide)	USA	pd
1986 (49)	Anfenaco (Fenezox)	USA	C-2
	Felbinaco (Napageln)	USA (Lederle)	C-2
	Loxoprofeno (Loxonin)	Jp. (Sankyo)	C-2
1987 (61)	Flunoxaprofeno (Priaxin)	It.	C-3
	Tenoxicano (Tilcodil)	Sw. (Hoff.)	ox.

(a) C-3 = série profênica; ox. = oxicano; 3-C = derivado propiônico; sal. = derivado salicílico; C-2 = série acética; pd = pró-droga.

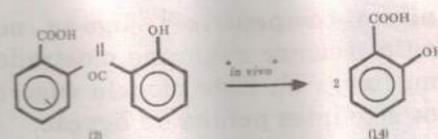
O AAS (1) é uma pró-droga⁴⁶ do ácido salicílico (AS), isto é, um precursor metabólico do AS (14). Atualmente, elevadas doses de AAS são usadas no tratamento de doenças reumáticas, especialmente a artrite reumatóide. Outros salicilatos sem o grupo acetil são menos ativos na inibição da biossíntese de PG. O desenvolvimento de lesões gástricas severas é o principal efeito colateral associado à terapia com AAS^{47, 48}. Tratamentos com elevadas concentrações de AAS pode levar o paciente ao salicilismo, uma síndrome que pode ser letal.

Após a absorção gástrica do AAS (1), uma rápida hidrólise no fígado o conduz ao AS (14). Acredita-se que sua atuação na resposta inflamatória seja devida à sua propriedade de acetilação, inibindo então, irreversivelmente, a ciclooxigenase (CO)^{49, 50}.

— Salsalato (2):

Esta substância (2) é um dímero do AS (14), no qual o grupo carboxila de uma molécula encontra-se ligado ao grupo hidroxila de uma segunda molécula. É formalmente uma pró-droga⁴⁶ do AS (14).

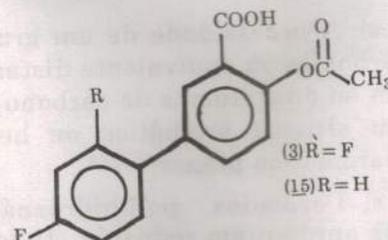
ESQUEMA 1



O dímero (2) é hidrolisado *in vivo* a duas moléculas de AS (14). Devido a menor solubilidade de (2), os níveis plasmáticos do AS (14) são mais baixos quando da administração do salsalato (2) do que do AAS (1) ou outros salicilatos. A tolerância gastrointestinal (GI) ao salsalato é bem maior que ao AAS⁵¹.

Diflunisal (Dorbib® — MS&D) (3).

Este derivado do AAS foi desenvolvido no âmbito de um projeto que visava encontrar derivados de maior potência, melhor tolerados e com maior disponibilidade que o AAS (1)⁵².



Através de modificações sistemáticas no anel aromático do AS (14), chegou-se ao ácido O-acetil-4-fluorofenil-salicílico, flufenisal (15).

Flufenisal mostrou-se cerca de dez vezes mais potente que o AAS(1) em modelos de inflamação, além de maior tempo de ação⁴³. Mostrou elevada toxicidade, comparável ao AAS, produzindo lesões gástricas e renais. Já o análogo 2,4-difluorofenil (3), apresentou elevada potência no teste de edema de pata de rato induzido por carragenina, produzindo 50% de inibição do edema em doses de 10 mg/kg e baixos efeitos em nível do GI em animais^{55, 56}.

NOTA DO EDITOR: A lista com as referências bibliográficas encontra-se à disposição dos interessados no Conselho Editorial do CFF.