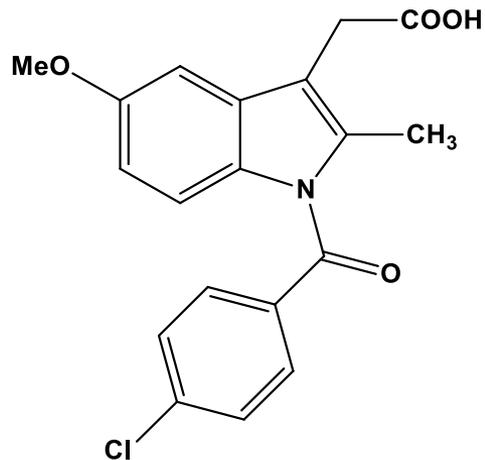
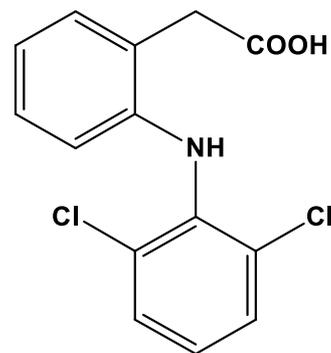


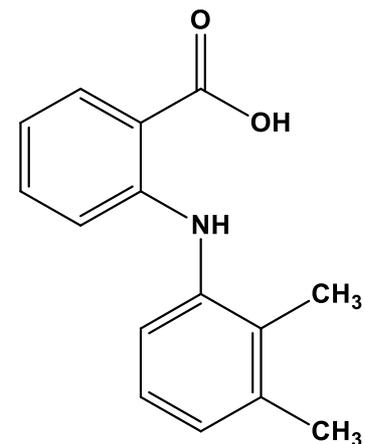
Ác. acetilsalicílico



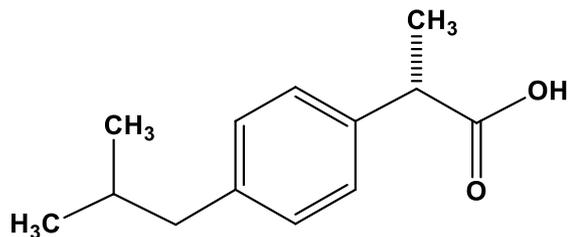
indometacina



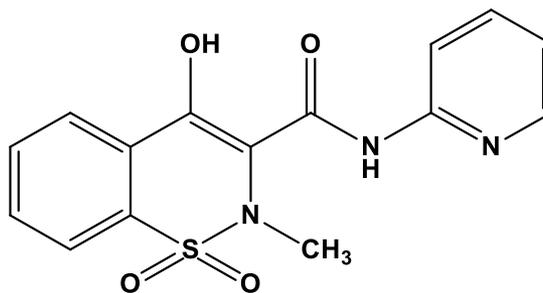
diclofenaco



Ác. mefenâmico



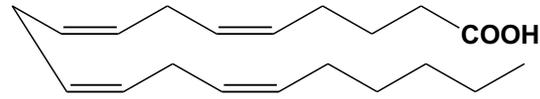
ibuprofeno



piroxicam

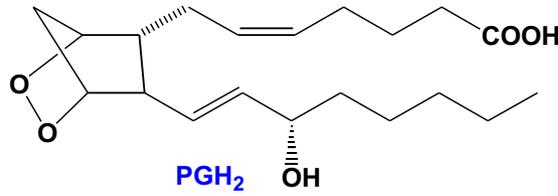
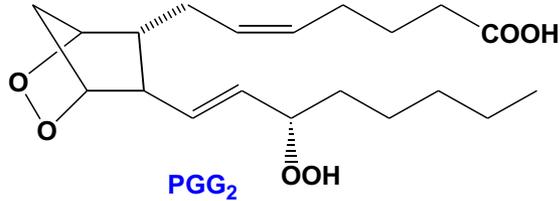
fosfolípidos de membrana celular

fosfolipase



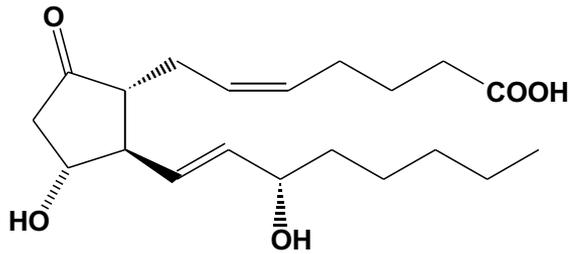
ácido araquidônico

**ciclooxigenase
(prostaglandina endoperóxido sintase)**

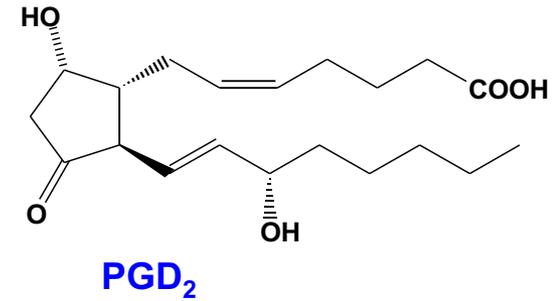
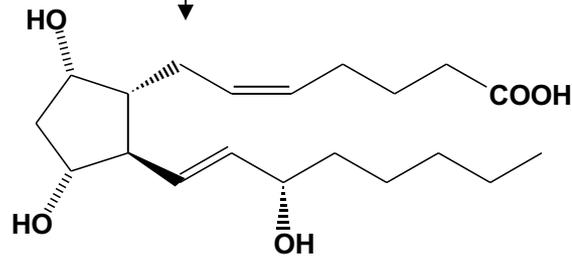


PG endoperóxido isomerase

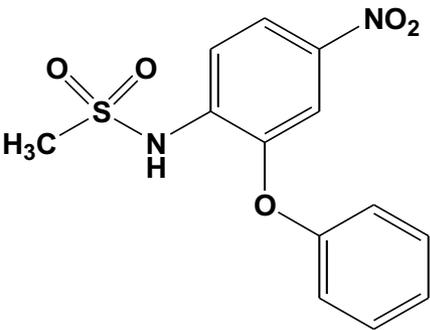
Glutathiona S-transferase



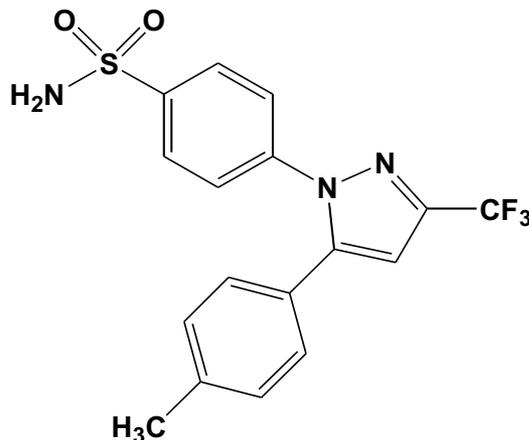
PG endoperóxido redutase



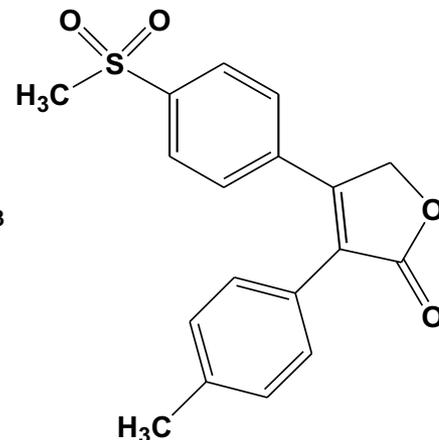
INIBIDORES SELETIVOS DE COX2



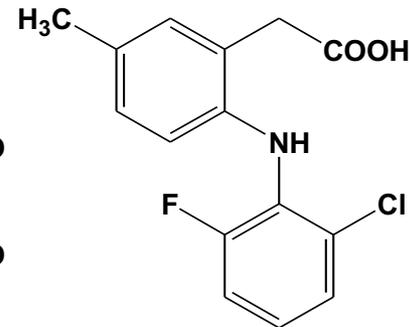
nimesulide



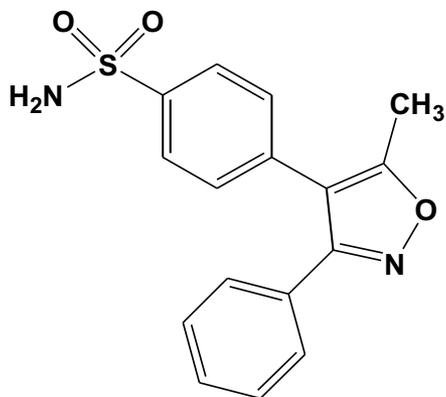
**Celecoxibe
(Celebra®)**



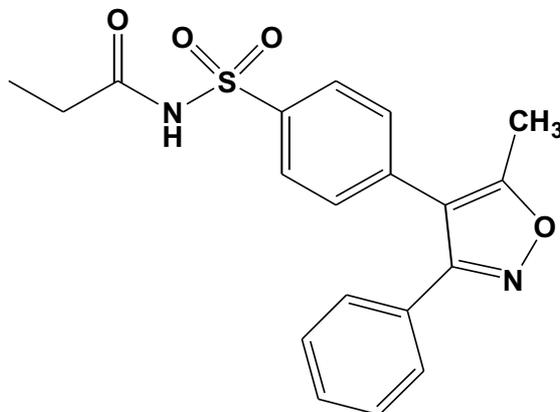
**Rofecoxibe
(Vioxx®)**



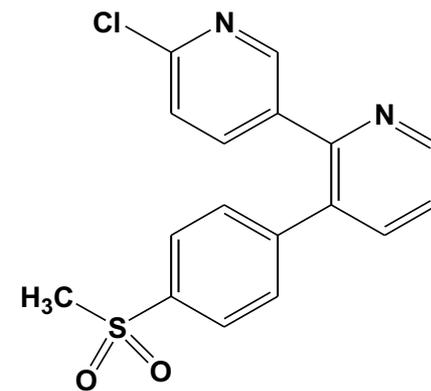
**Lumiracoxibe
(Prexige®)**



**Valdecoxibe
(Bextra®)**



**Parecoxibe
(Dynastat®, Bextra IM/IV®)**



**Etoricoxibe
(Arcoxia®)**

Anti-inflamatórios não esteroidais

R.F. Borne, M. Levi, N. Wilson. “Nonsteroidal anti-inflammatory agents” In: D. A. Williams, T. L. Lemke (eds.), *Foye’s Principles of Medicinal Chemistry*, 7th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, **2013**, p. 987-1043 (Cap. 31).

R.F. Borne, M. Levi, N. Wilson, “Nonsteroidal anti-inflammatory agents”. In: D. A. Williams, T. L. Lemke (eds.), *Foye’s Principles of Medicinal Chemistry*, 6th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, **2008**, p. 954-1004 (Cap. 36).

M.G. Malkowski, S.L. Ginell, W.L. Smith, R.M. Garavito. The productive conformation of arachidonic acid bound to prostaglandin synthase. *Science* **2000**, 289, p. 1933-1937.

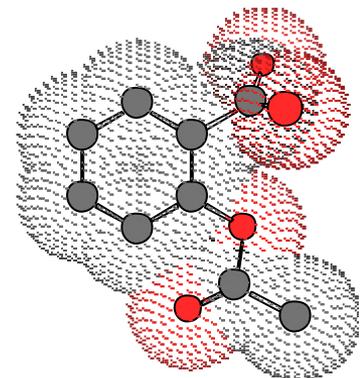
R.G. Kurumbail, A.M. Stevens, J.K. Gierse, J.J. McDonald, R.A. Stegeman, J.Y. Pak, D. Gildehaus, J.M. Miyashiro, T.D. Penning, K. Seibert, P.C. Isakson, W.C. Stallings. Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents. *Nature* **1996**, 384, p. 644-648.

G.A. FitzGerald, COX-2 and beyond: approaches to prostaglandin inhibition in human disease. *Nature Reviews Drug Discovery* **2003**, 2, p. 879-890.

Profa. Dra. Mônica T. Pupo
Química Farmacêutica I

Inflamação

- A inflamação é uma resposta de proteção do organismo à uma agressão sofrida.
- Entretanto, a inflamação pode ser potencialmente nociva à saúde do paciente, pois existem ocasiões em que ocorre a perda do controle homeostático na resposta, assumindo a inflamação um papel destrutivo, maléfico ao organismo – choque anafilático.
- Entre as doenças debilitantes mais comuns que atingem os seres humanos, a **artrite** acomete mais de 200 milhões de pessoas no mundo todo.



INFLAMAÇÃO



CALOR

AVERMELHAMENTO

INCHAÇÃO

DOR

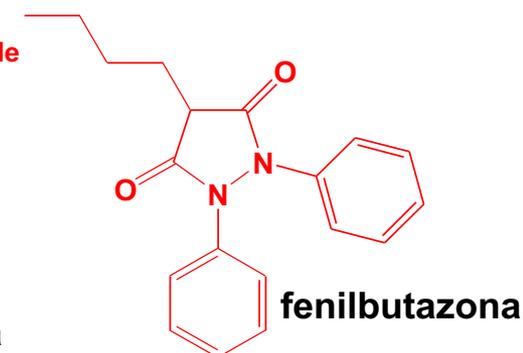
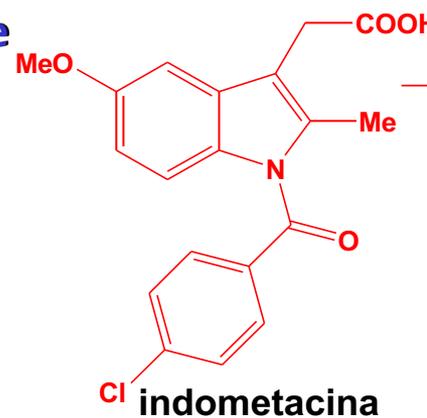
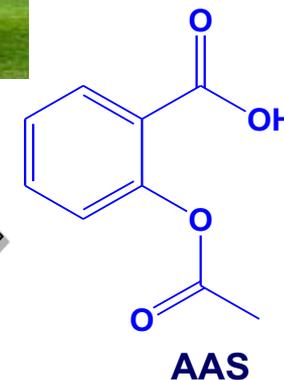
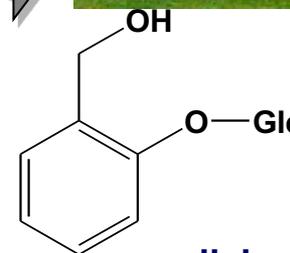
PERDA DA
FUNÇÃO

Anti-inflamatórios / Histórico

- **1763:** na Inglaterra, o reverendo Edmund Stone publica os efeitos benéficos dos extratos da **casca do salgueiro** no alívio de dores em geral e redução da febre.
- **1875:** Felix Hoffman, da Bayer Company, sintetizou o **ácido acetilsalicílico** - tentativa de diminuir os efeitos irritantes da mucosa gástrica atribuídos ao ácido salicílico.
- **1949 - fenilbutazona e 1963 – indometacina:** fármacos com efeitos clínicos similares aos da aspirina levam farmacologistas e bioquímicos a procurar por um modo de ação comum a estes fármacos.



Salix alba



Histórico

- **1969:** Piper e Vane demonstraram pela primeira vez a associação entre a produção de prostaglandinas e as ações de fármacos tipo aspirina, conhecidas como fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais (NSAIDs – *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*).
- **1971:** J. R. Vane – *Nature*: publicou que o mecanismo de ação das AINEs (NSAIDs) envolvia a inibição da biossíntese de prostaglandinas.

“INHIBITION OF PROSTAGLANDIN SYNTHESIS AS A MECHANISM OF ACTION FOR ASPIRIN-LIKE DRUGS”

J. R. Vane

Nature-New Biology 1971, 231 (25), p. 232

times cited (ISI Web of Science):

6473 (24/08/2009)

6521 (07/06/2010)

6548 (17/11/2010)

6724 (07/06/2011)

6778 (05/06/2012)

6847 (05/06/2013)

7032 (08/06/2014)

7068 (31/05/2015)

7123 (20/05/2016)

7279 (07/06/2017)

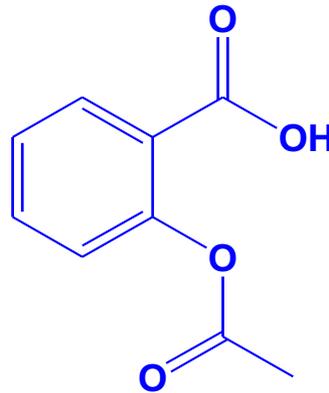
Sir John Robert Vane (1927 –2004) was an English pharmacologist who was instrumental in the understanding of how aspirin produces pain-relief and anti-inflammatory effects and his work led to new treatments for heart and blood vessel disease. He was awarded the Nobel Prize in Physiology or Medicine in 1982 along with Sune K. Bergström and Bengt I. Samuelsson for "their discoveries concerning prostaglandins and related biologically active substances"



ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS

Ações dos fármacos: analgésica, anti-inflamatória, anti-pirética

Protótipo: AAS

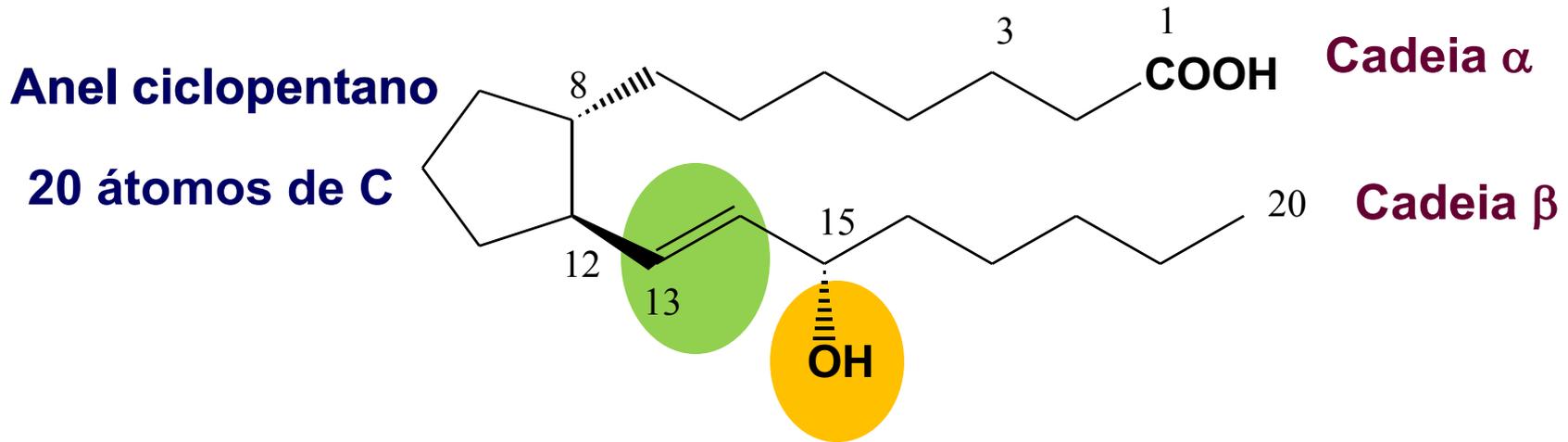


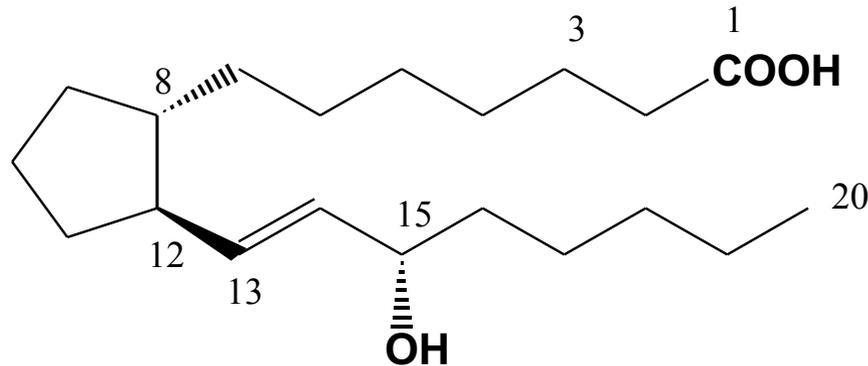
Inflamação:

- Lesão tecidual causa liberação de mediadores da inflamação (histamina, serotonina, prostaglandinas, etc);
- Vasodilatação;
- Aumento da permeabilidade vascular;
- migração de leucócitos, quimiotaxia, fagocitose;
- proliferação do tecido conectivo

Estrutura geral das prostaglandinas

Derivadas de ácidos graxos poli-insaturados
(fosfolipídeos de membrana)





Nomenclatura (PGA-PGI):

PGE - cetona em C-9; α -OH em C-11

PGF - α -OH em C-9 e C-11

PGG e **PGH** - ciclo endoperóxidos na biossíntese de PGs

números subscritos: número de ligações duplas nas cadeias laterais (PGG₂)

nº 1 - ligação dupla *trans* entre C13-C14

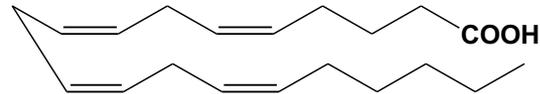
nº 2 - ligação dupla adicional *cis* entre C5-C6

nº 3 - ligação dupla adicional *cis* entre C17-C18

fosfolípidos de membrana celular

fosfolipase

Interleucina aumenta a atividade

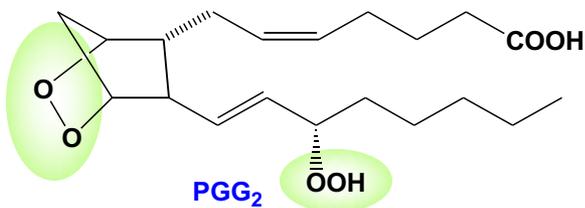


ácido araquidônico

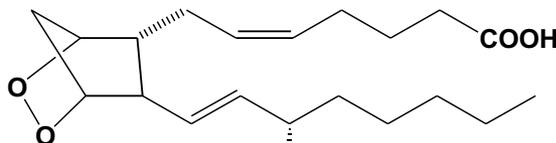
ciclooxigenase (prostaglandina endoperóxido sintase)

Alvo para AINS

instáveis



PGG₂

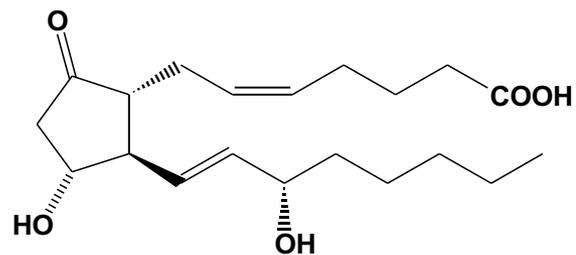


PGH₂

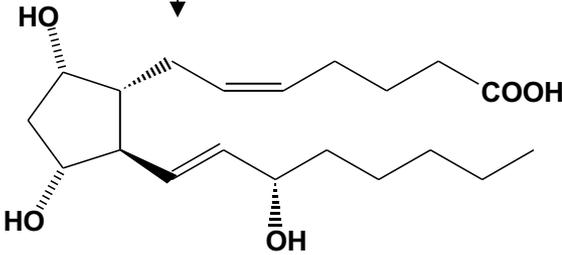
PG endoperóxido isomerase

Glutathiona S-transferase

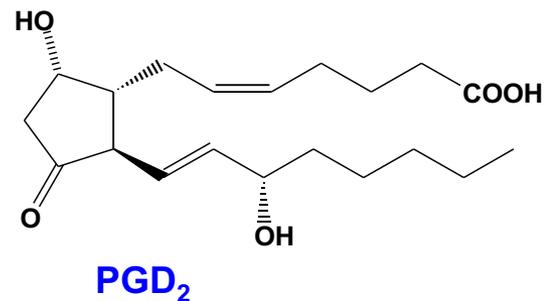
PG endoperóxido redutase



PGE₂

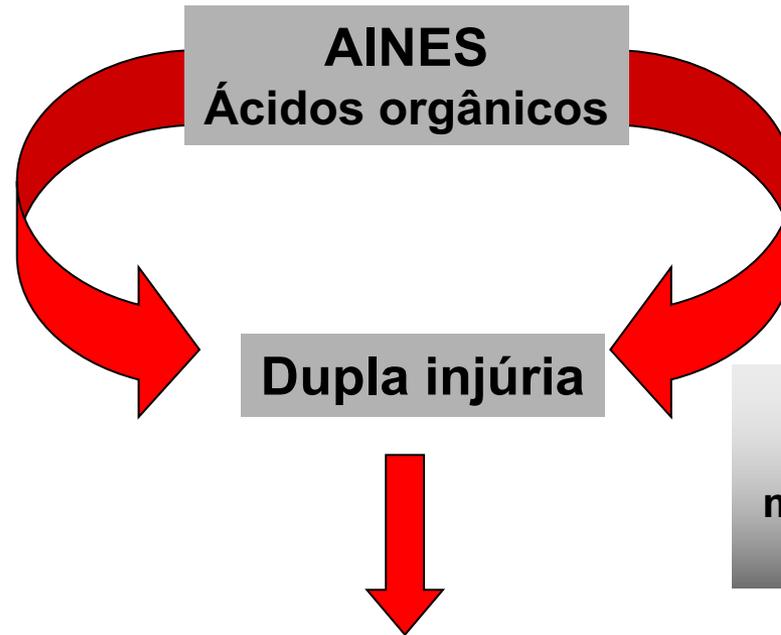


PGF_{2α}



PGD₂

Injúria primária
Devido ao
caráter ácido



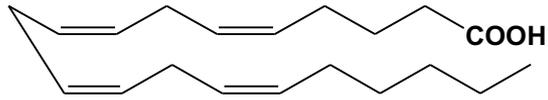
Injúria secundária
Inibição da síntese
de PG

PGs
papel citoprotetor na
manutenção e integridade
da mucosa gástrica

**Uso de AINES pode levar
a úlcera péptica**

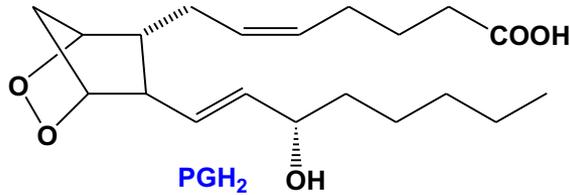
fosfolípidos de membrana celular

fosfolipase



ácido araquidônico

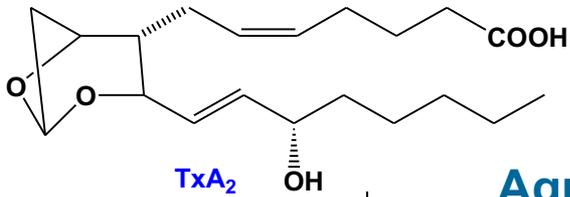
ciclooxigenase
(prostaglandina endoperóxido sintase)



PGH₂

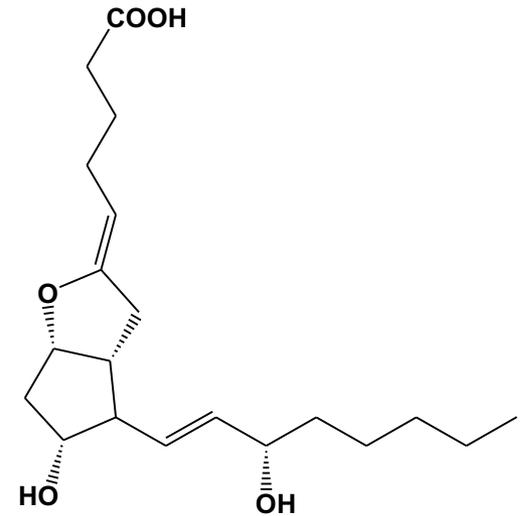
tromboxano sintase
(Plaquetas)

Prostaciclina sintase
(cél. endotelias)

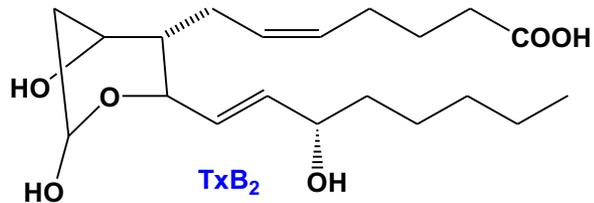


TxA₂

Agregação
plaquetária



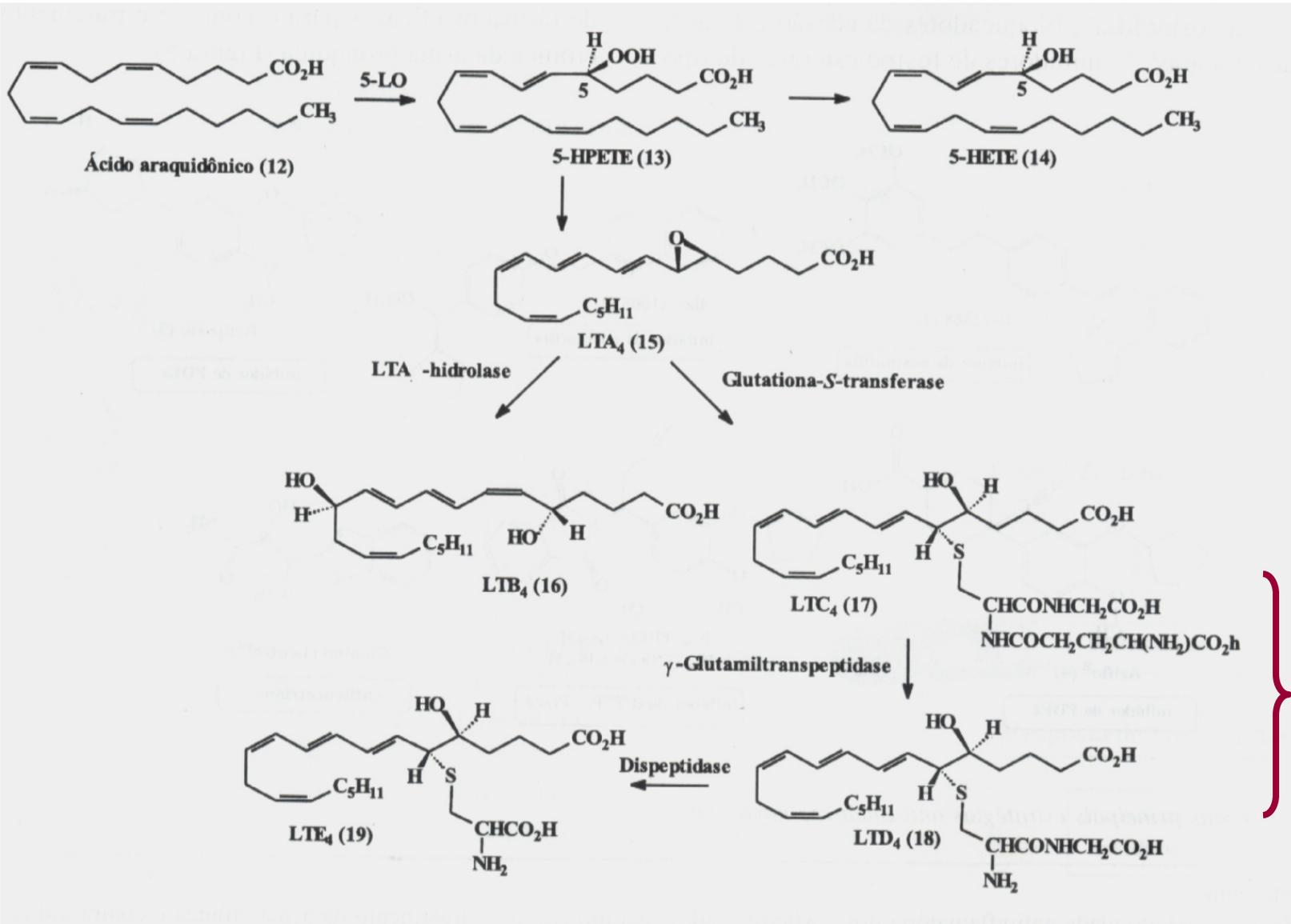
PGI₂ (PROSTACICLINA)



TxB₂

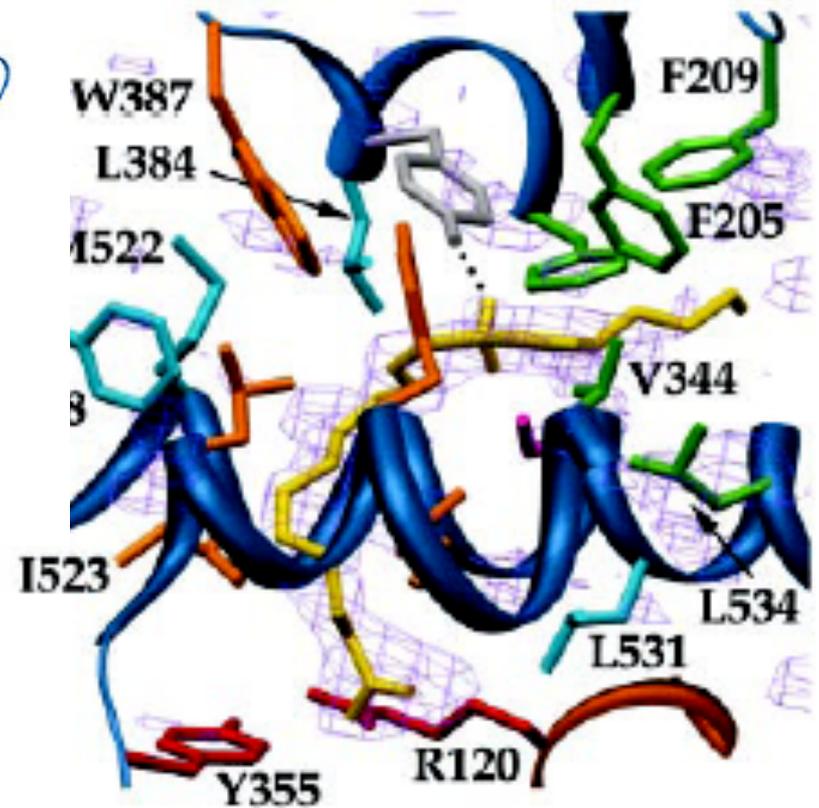
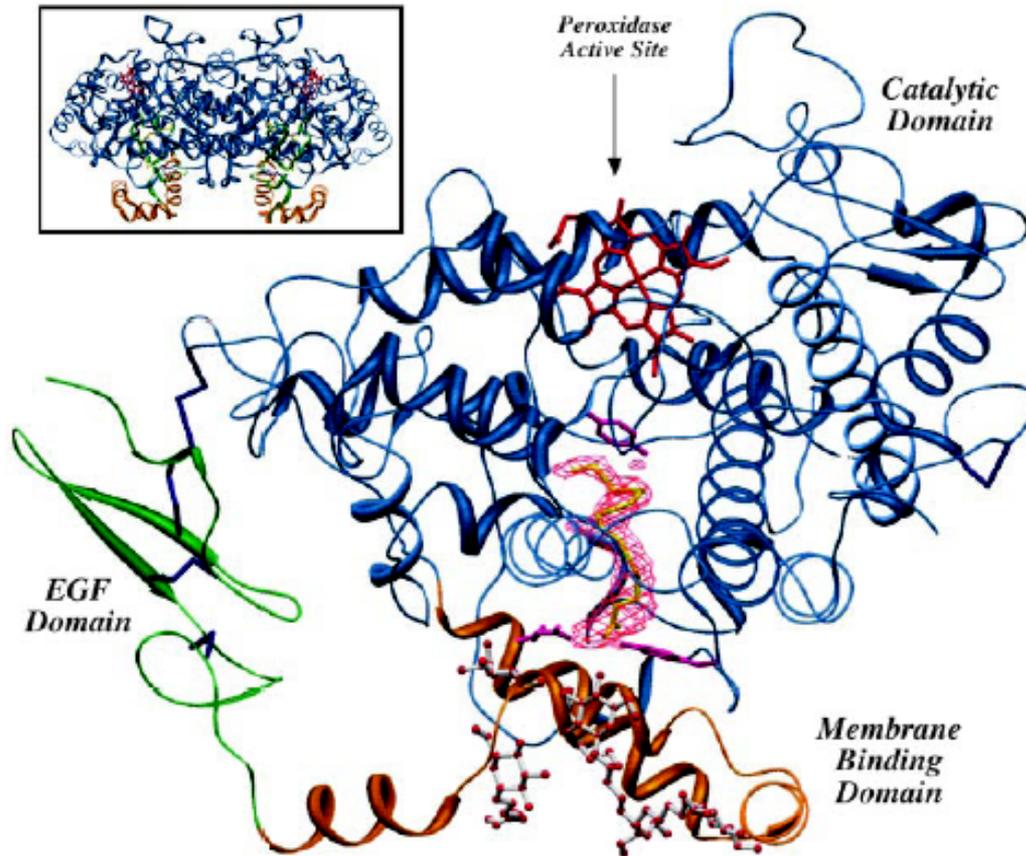
Lipoxigenases - oxidam ácidos graxos poliinsaturados com ligações duplas *cis*

FORMAÇÃO DE LEUCOTRIENOS

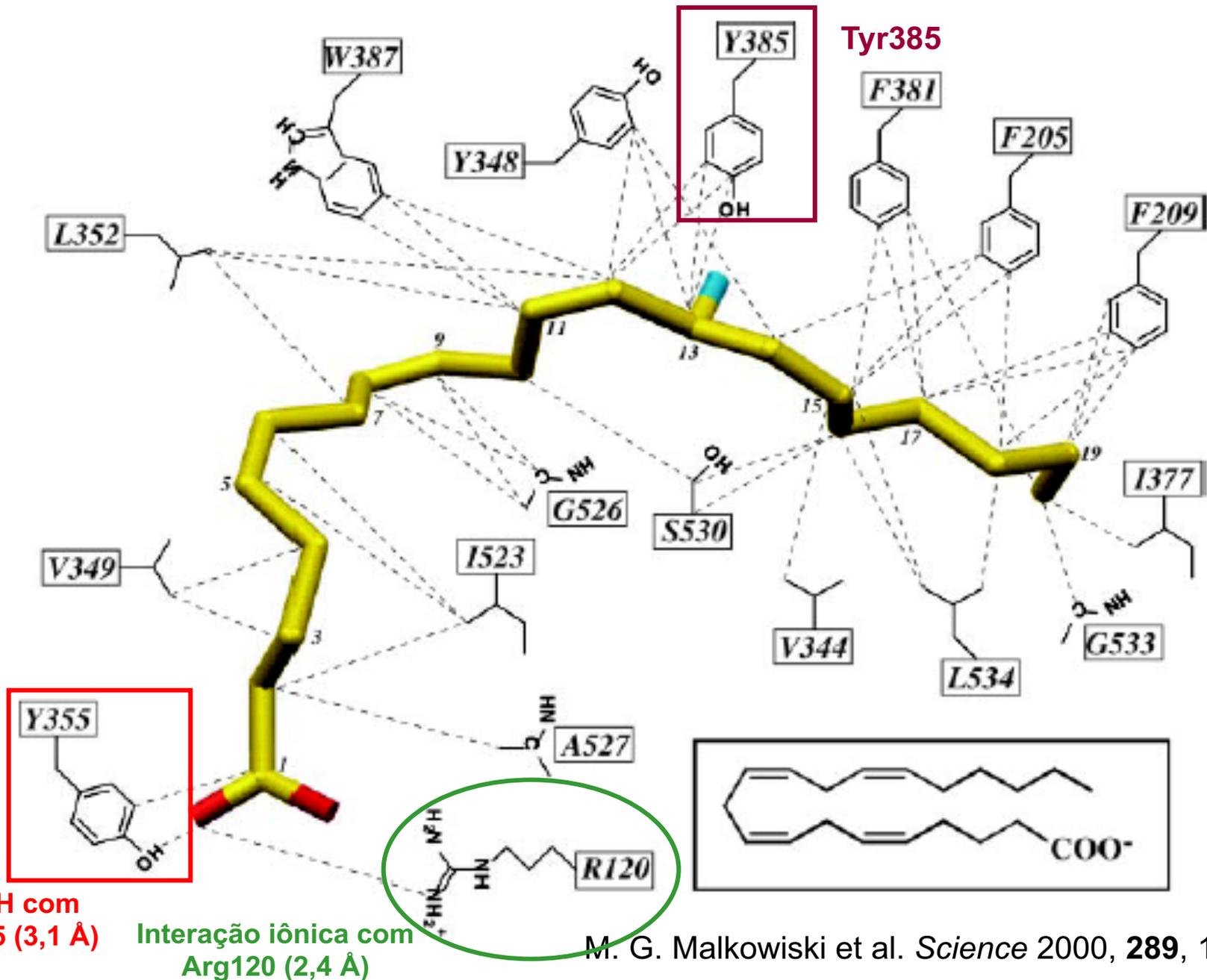


HIPOTENSIVOS;
BRONCOCONSTRITORES

- **Década de 1990, Garavito e colaboradores determinaram a estrutura cristalográfica da enzima COX-1 e de complexos formados entre a COX-1 e diferentes NSAIDs.**



Ácido araquidônico complexado no sítio ativo da COX – interações



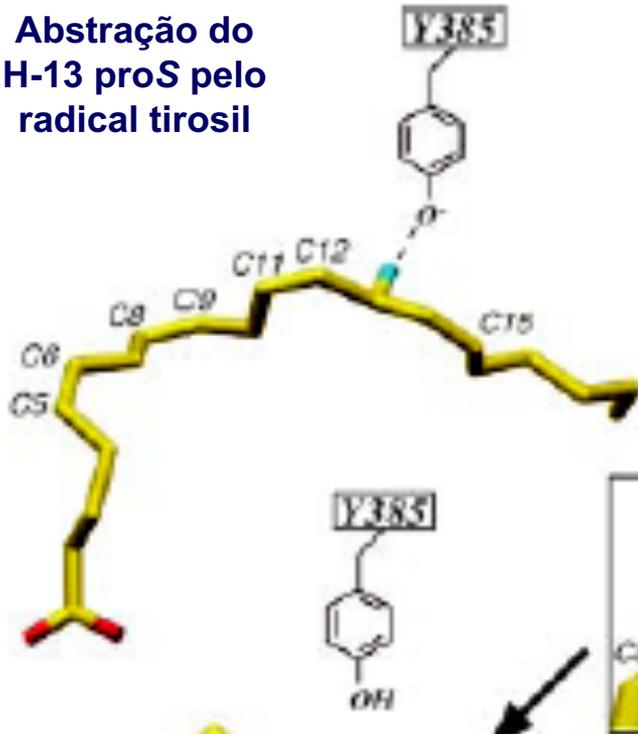
Lig. H com
Tyr355 (3,1 Å)

Interação iônica com
Arg120 (2,4 Å)

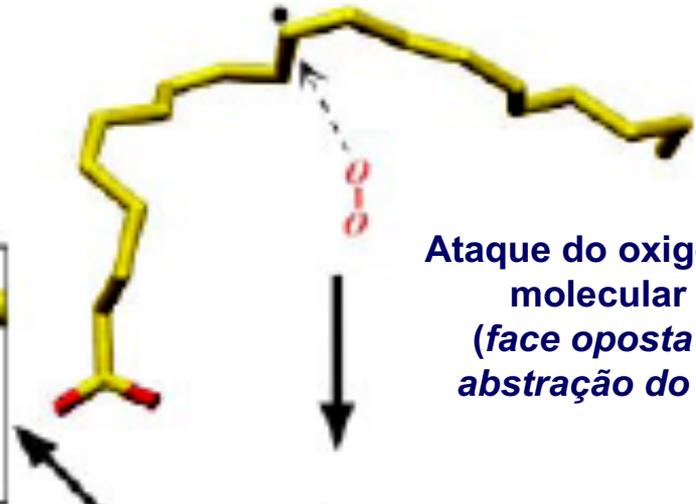
M. G. Malkowski et al. *Science* 2000, **289**, 1933.

Formação de PGG₂ a partir do ácido araquidônico pela COX

Abstração do H-13 proS pelo radical tirosil



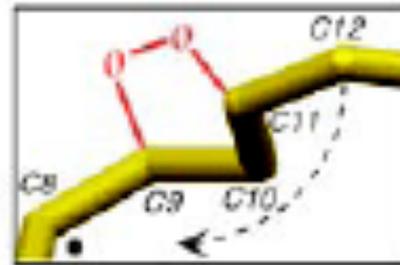
Migração do radical para C-11



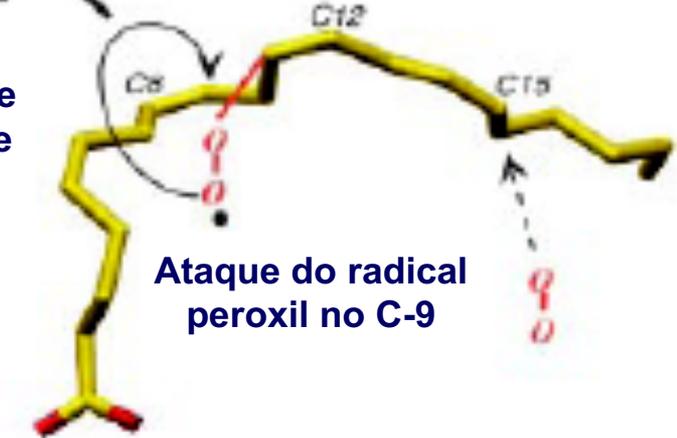
Ataque do oxigênio molecular (face oposta à abstração do H)



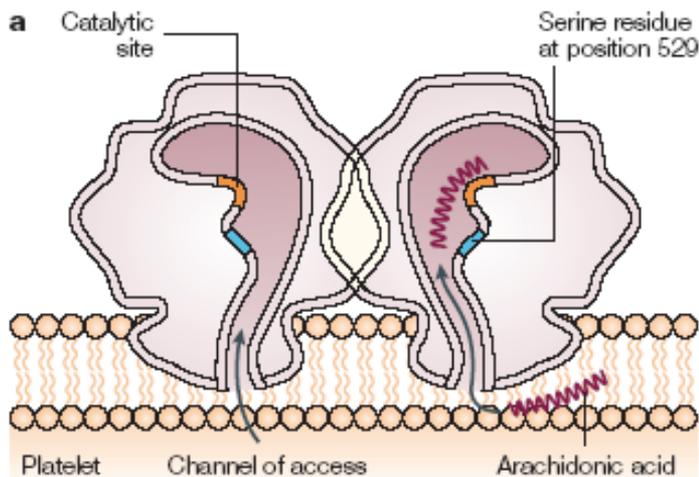
O movimento de C-12 posiciona C-15 adequadamente para adição de outra molécula de oxigênio e migração de volta do radical para Tyr385



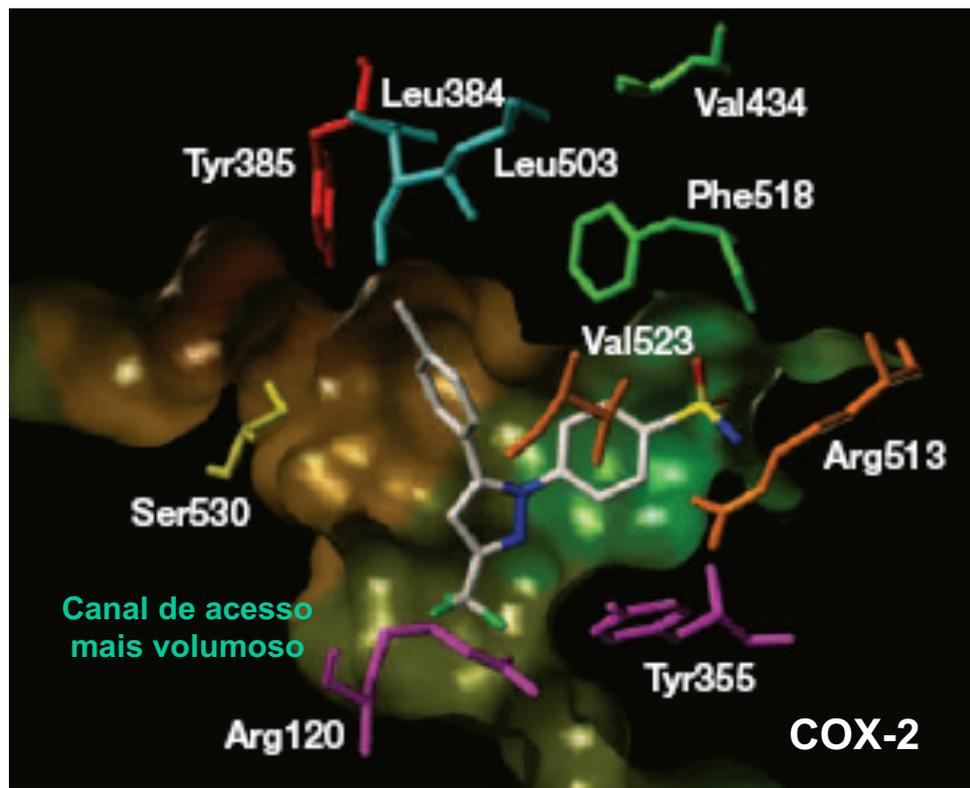
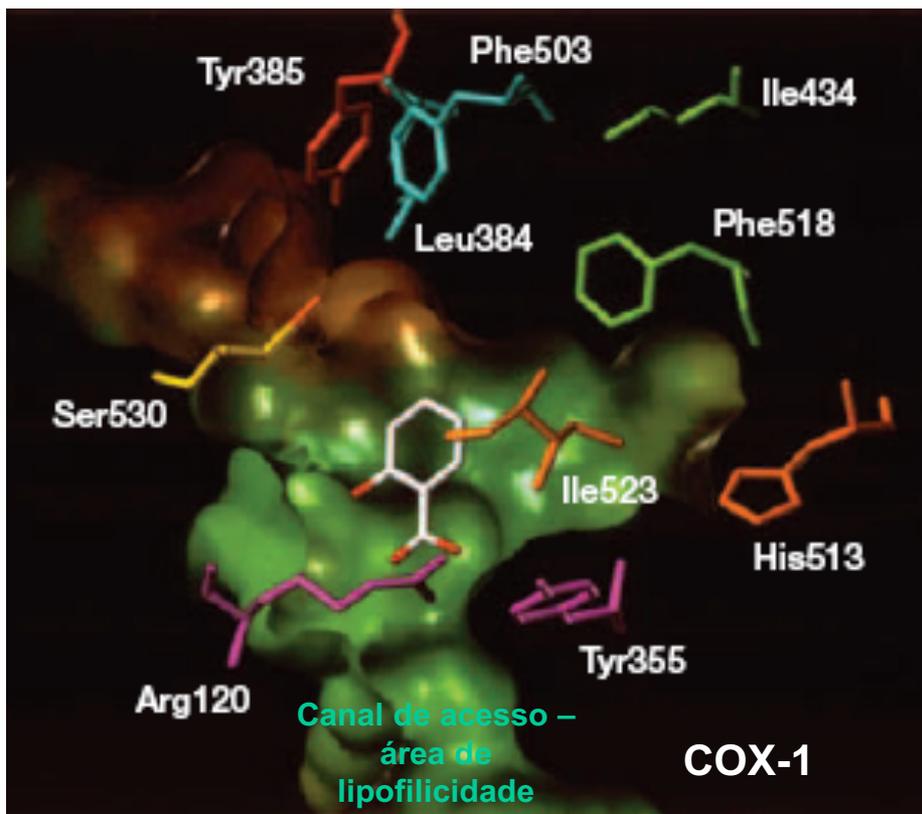
Formação da ponte endoperóxido promove aproximação de C-12 e C-8, permitindo a formação do anel ciclopentano

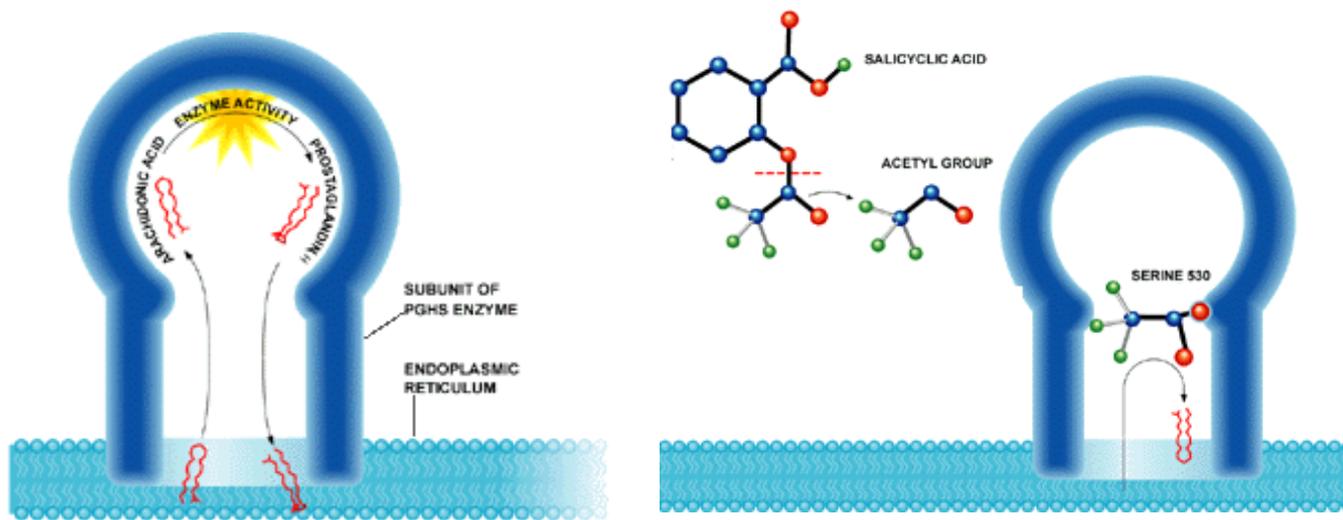


Ataque do radical peroxil no C-9



COX-1 e COX-2: diméricas
Canal hidrofóbico para acesso ao sítio ativo





Mecanismo de inibição da aspirina, conforme proposto por Garavito e colaboradores.

- O ácido araquidônico, proveniente do retículo endoplasmático, entra, através de um canal hidrofóbico, no interior da enzima COX (PGHS), onde é convertido em prostaglandina H₂ (PGH₂).

- Quando a aspirina entra no canal da COX, o éster é hidrolisado: o grupo acetil fica covalentemente ligado a um resíduo de serina e o ácido salicílico é liberado.

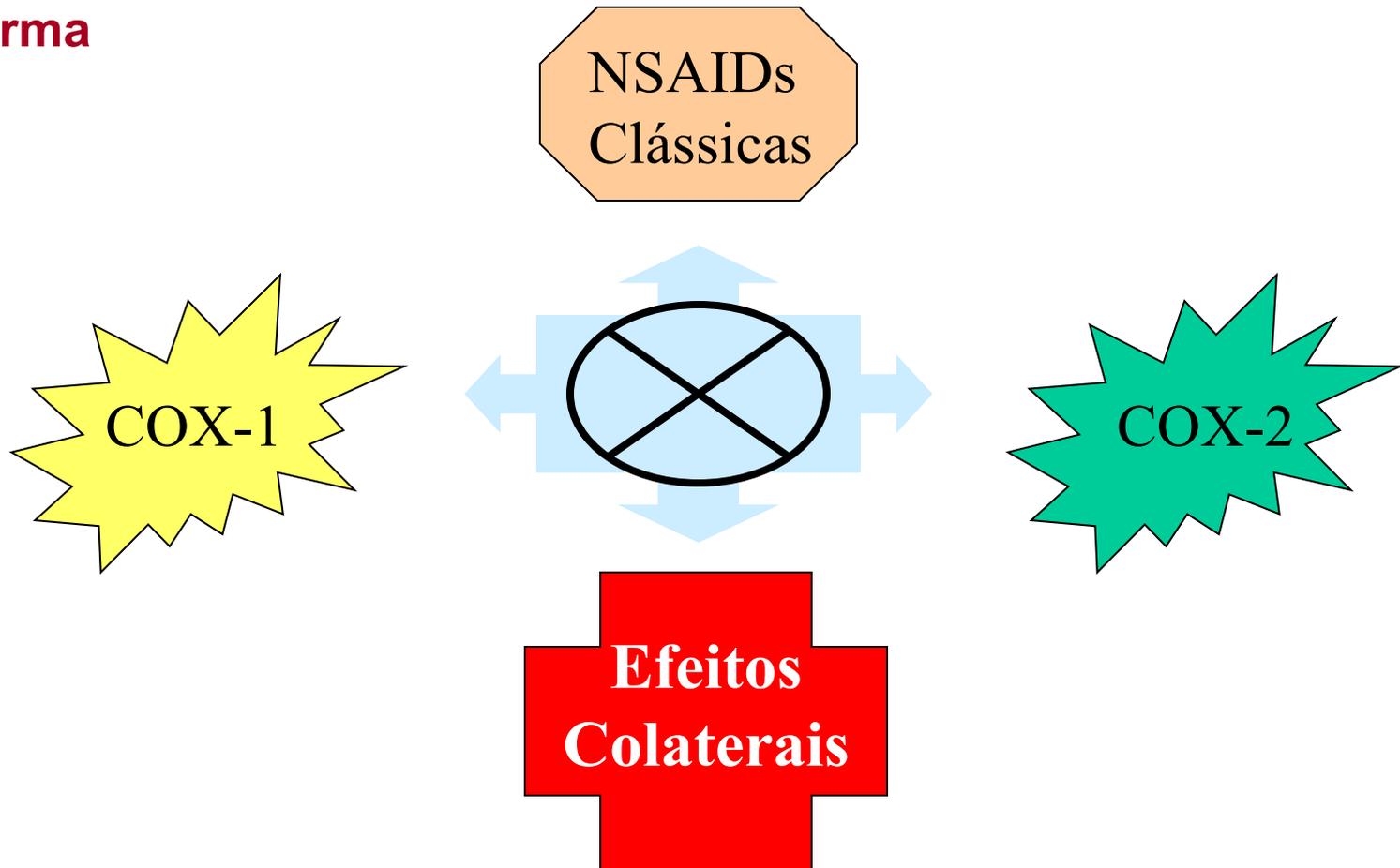
- O resíduo de serina acetilado, agora, bloqueia a entrada do ácido araquidônico no interior da enzima, impedindo a formação de prostaglandinas.

-Outros anti-inflamatórios como o flurbiprofeno, ibuprofeno e naproxeno, diferentemente da aspirina, não modificam quimicamente a enzima.

2 isoformas de COX

COX-1 : constitutiva

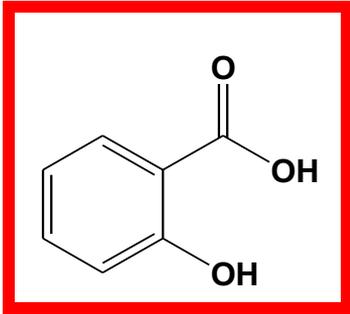
COX-2 : expressa por estímulos pró-inflamatórios, porém mais recentemente funções fisiológicas têm sido atribuídas a esta isoforma



CLASSES DE ANTI-INFLAMATÓRIOS

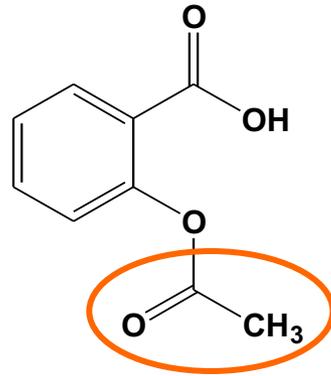
1. SALICILATOS

**Ânion salicilato
subunidade ativa**



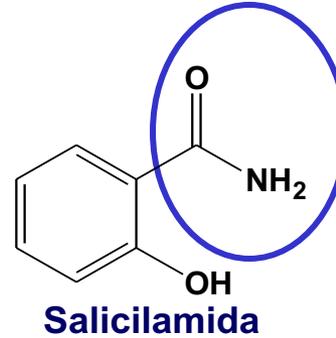
Ác. salicílico

**Redução do caráter ácido
elimina ação anti-inflamatória**

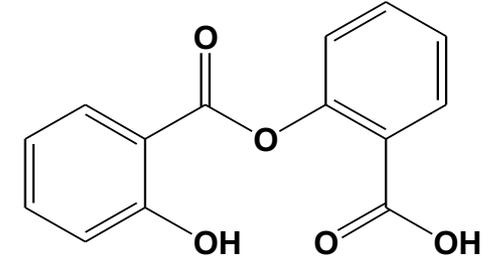


Ác. acetilsalicílico

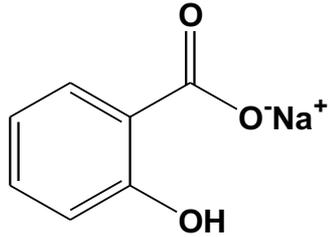
**Acetilação da
Ser-530 (COX-1) e
Ser516 (COX-2)**



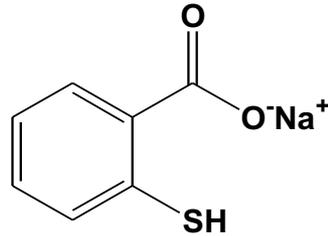
Salicilamida



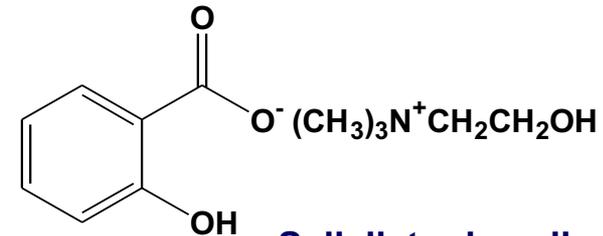
Salsalato



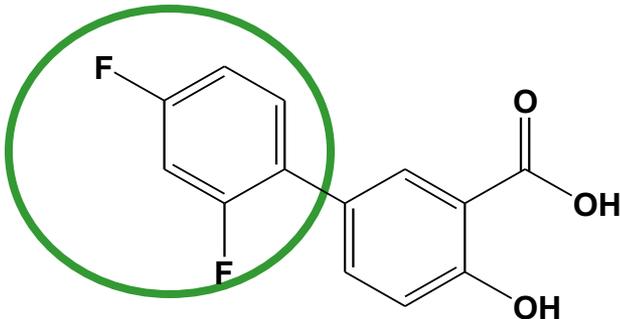
Salicilato de sódio



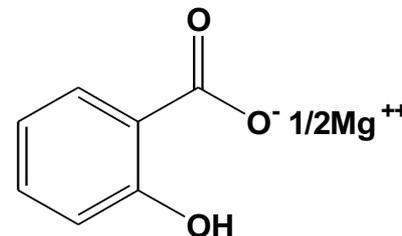
Tiosalicilato de sódio



Salicilato de colina



Diflunisal



Salicilato de magnésio

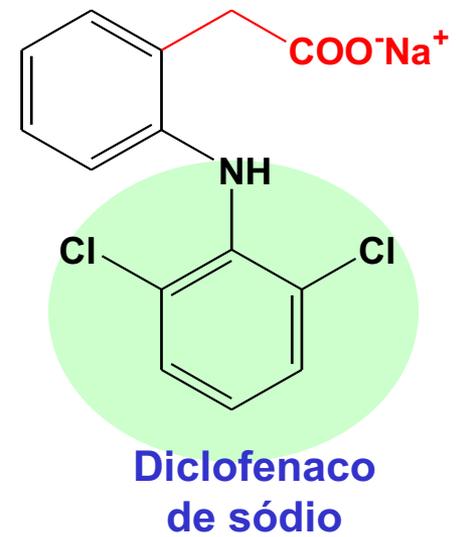
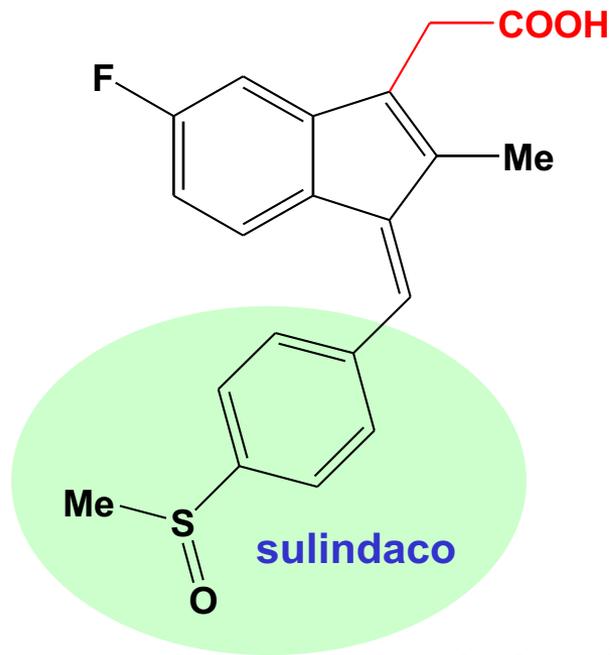
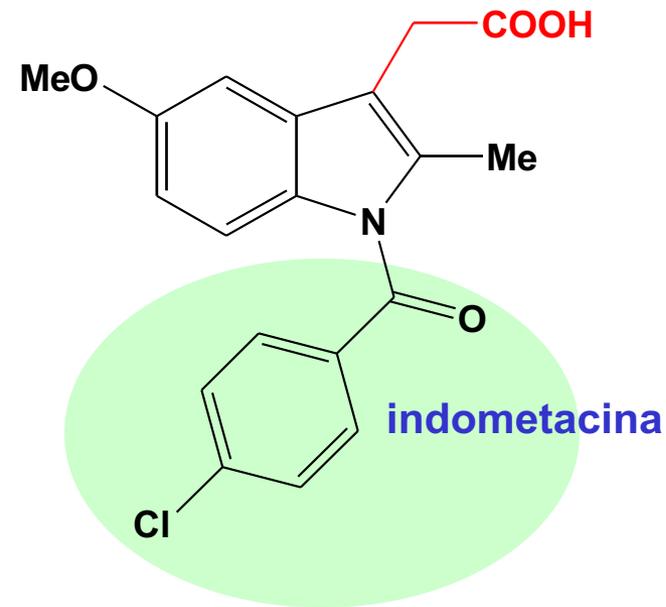
**Sais de ác salicílico
diminuem danos GI,
formam sol aquosas
estáveis**

**Substituintes aumentam ação
anti-inflamatória**

2. ÁCIDOS ARILALCANÓICOS

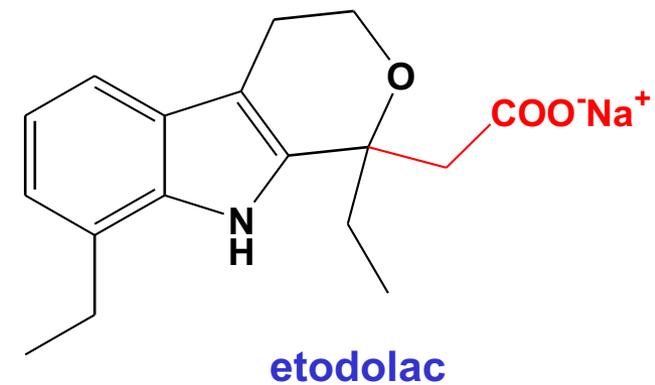
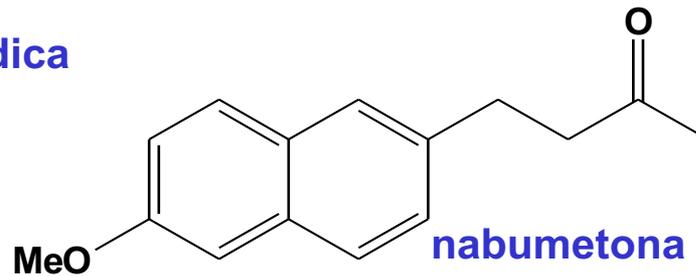
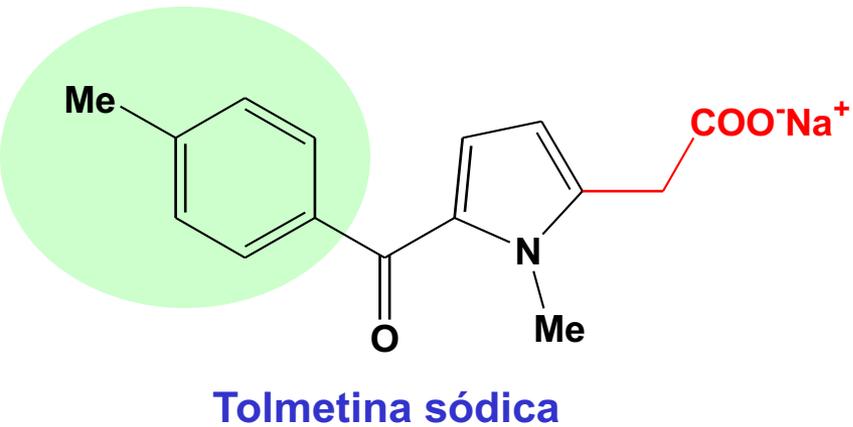
2.1. ÁCIDOS ARIL- e HETEROARILACÉTICOS

2.2. ÁCIDOS ARIL- e HETEROARILPROPIÔNICOS



segunda área lipofílica, geralmente não coplanar com o anel Ar ou hetero-Ar, aumenta a atividade

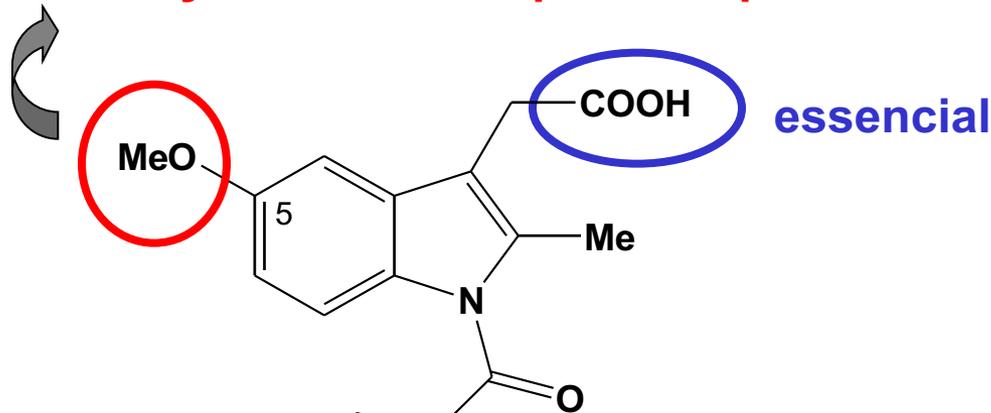
(lig. dupla da posição 11 do ác araquidônico)



Indometacina

Um dos mais potentes NSAID (AINE) usados
Antipirético mais potente que AAS e acetaminofeno.
Possui 10X a ação analgésica do AAS

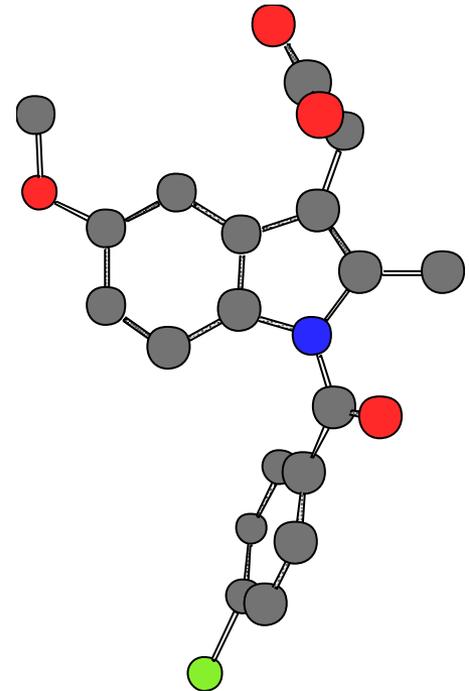
Posição 5 é mais importante para atividade (F, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$, CH_3 , AcO)



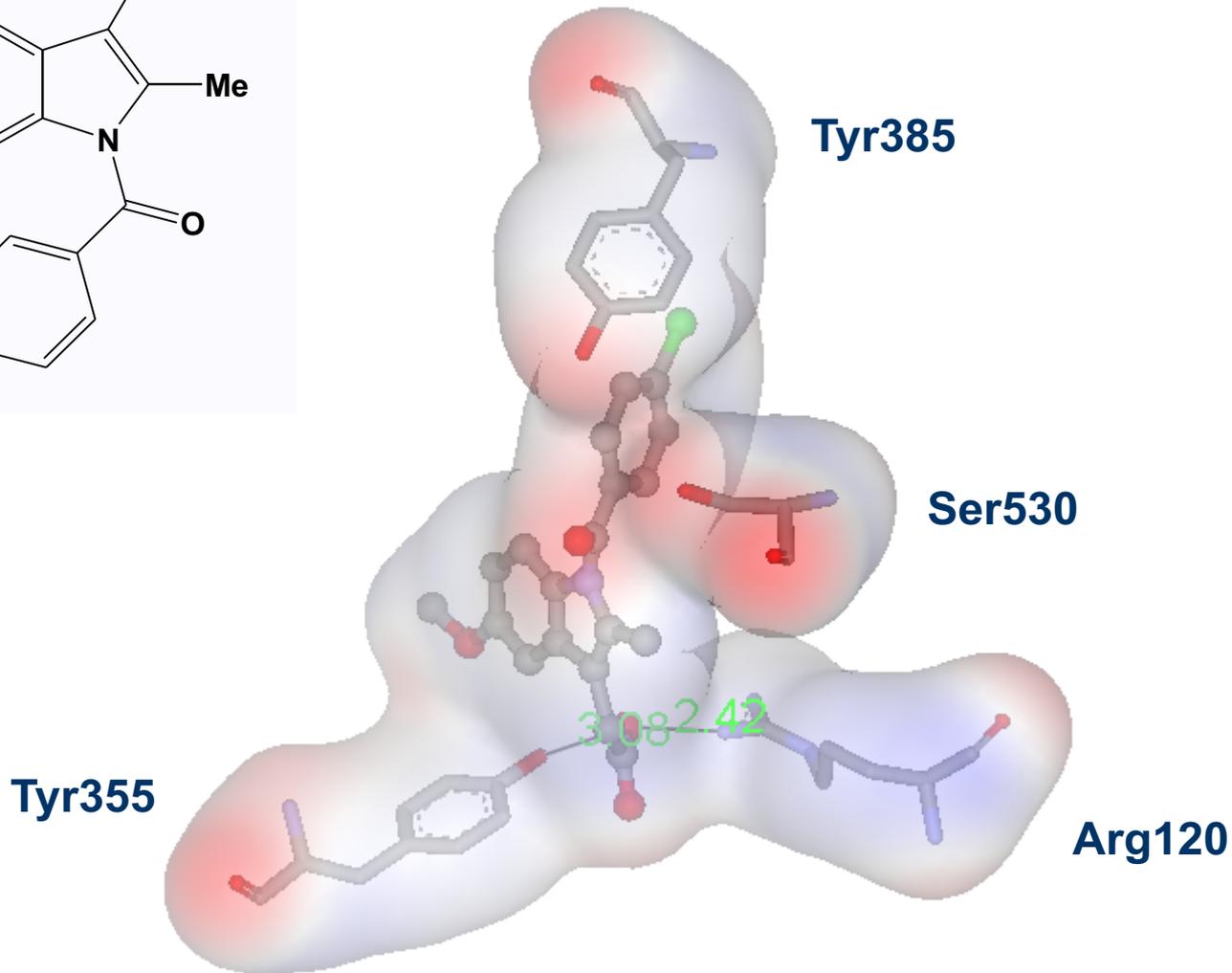
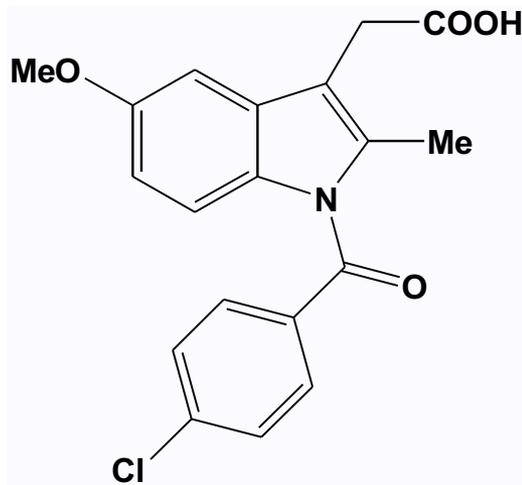
Anéis aromáticos
Cis e não coplanares

Cl

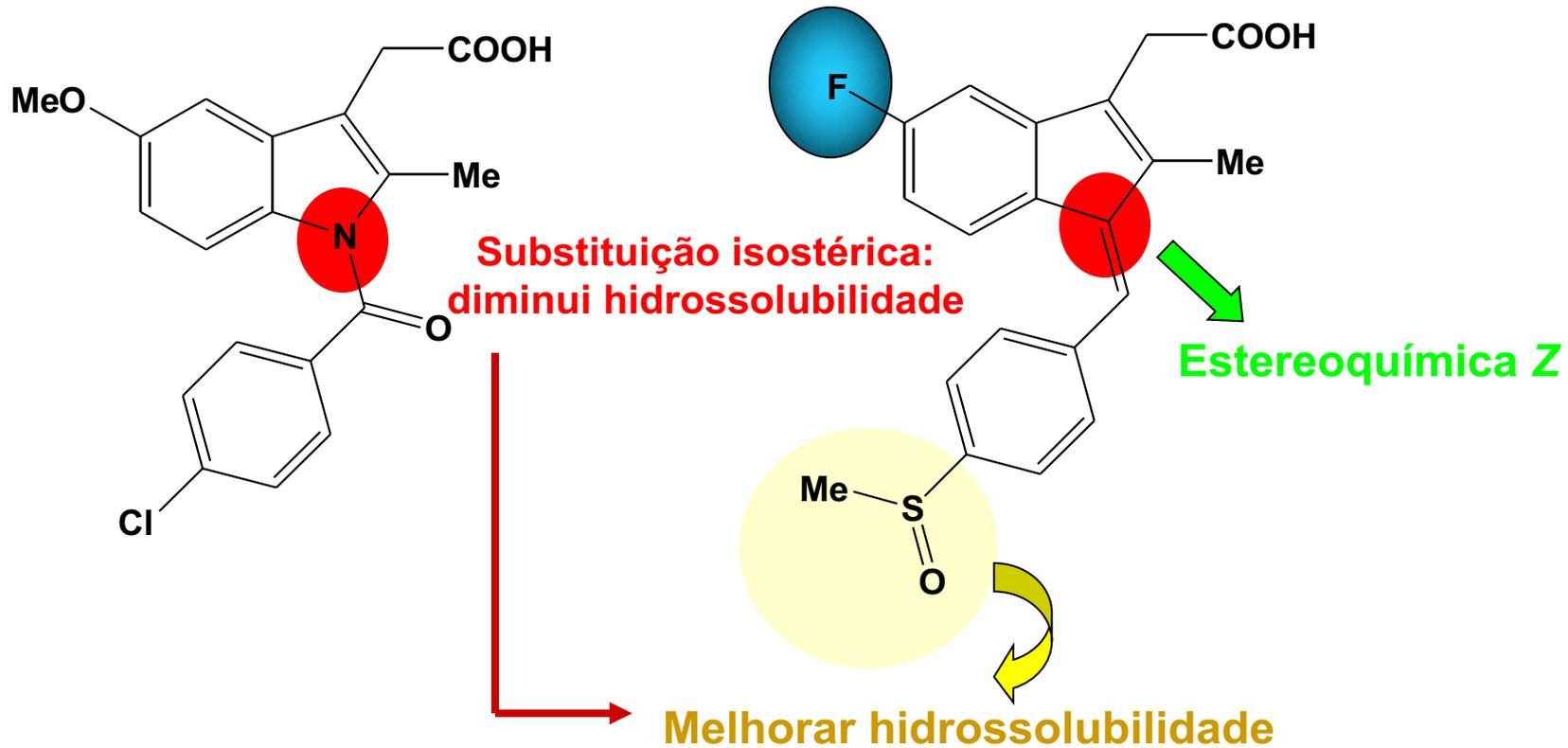
Substituição em *para* (F, Cl, CH_3S , CF_3)
aumenta atividade

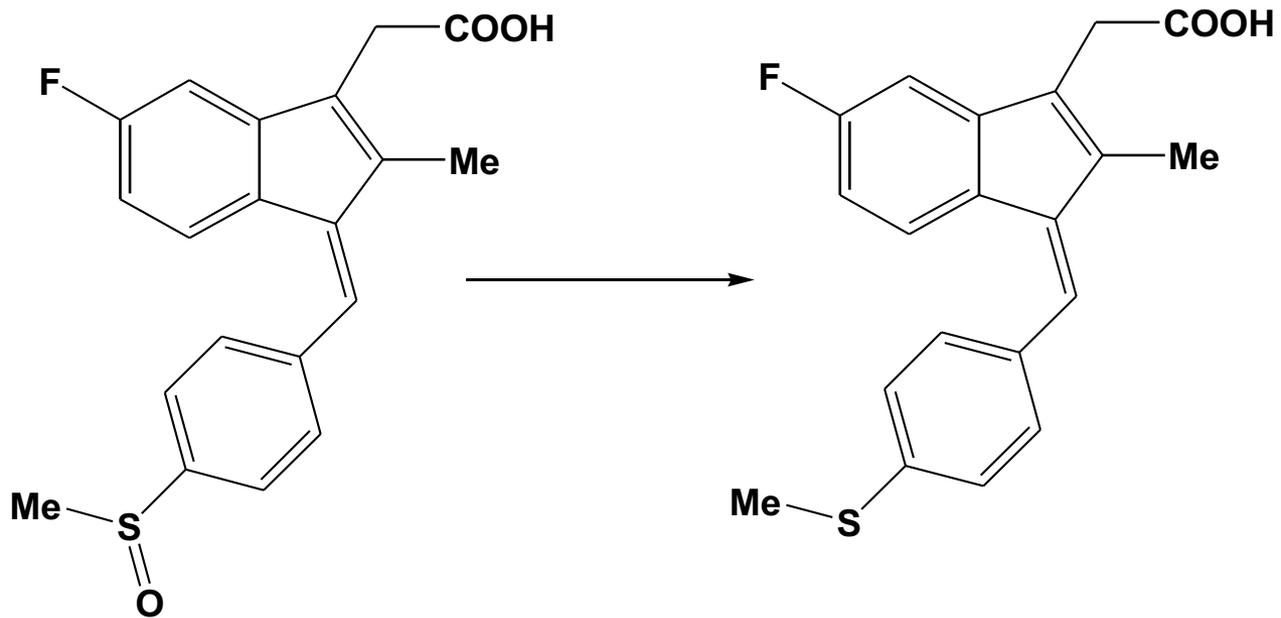


Indometacina complexada com COX-1



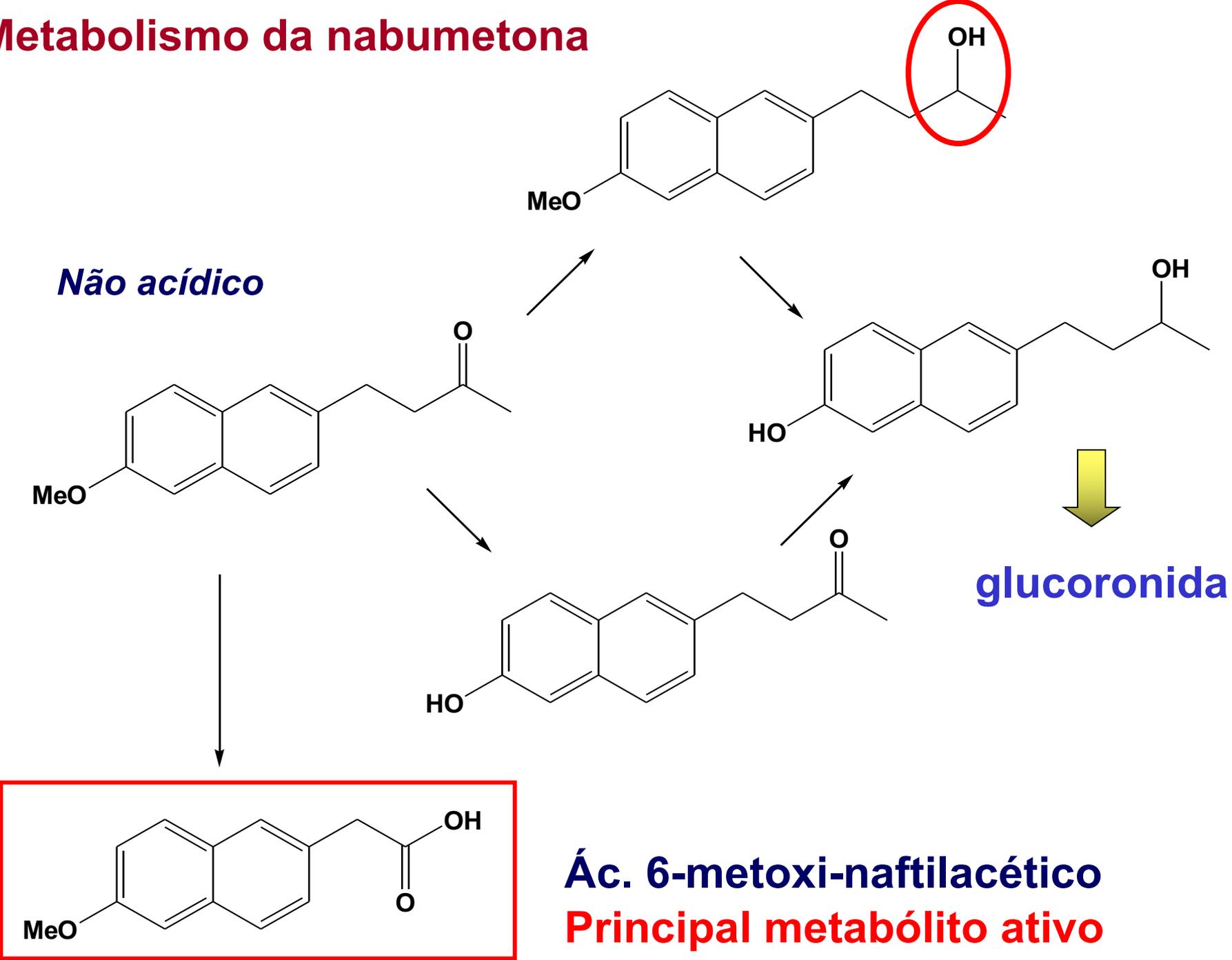
Aumento da ação analgésica em relação ao MeO-indeno



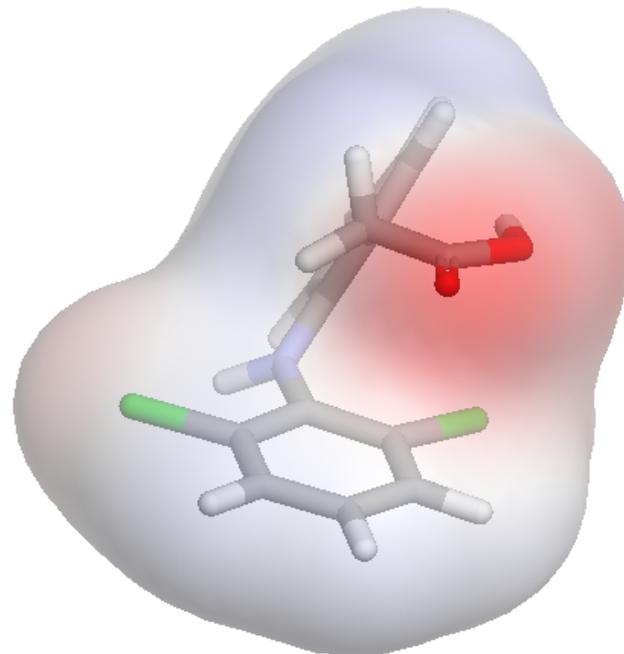
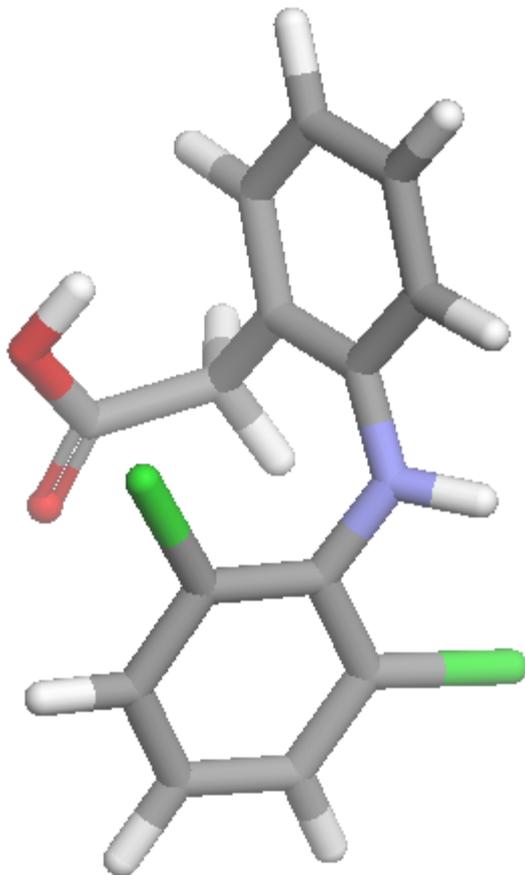
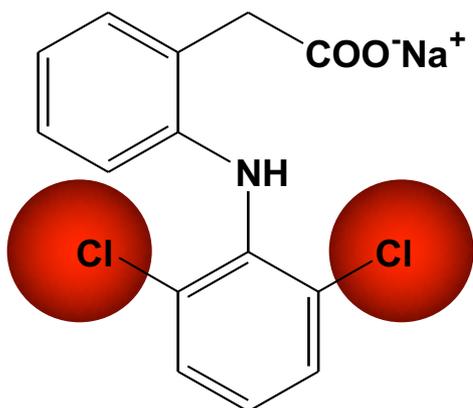


Metabólito ativo

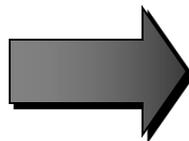
Metabolismo da nabumetona



diclofenaco



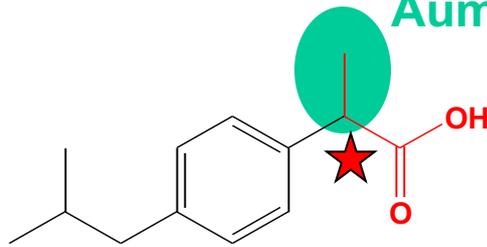
Os átomos de Cl
forçam o anel da
anilina para fora do
plano do arilacético
(duplo efeito *orto*)



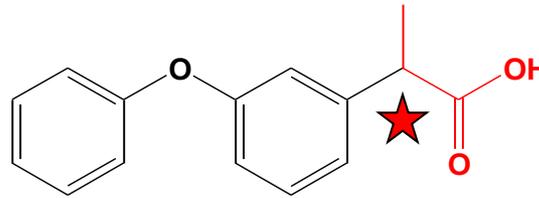
Melhora interação na
COX

ÁCIDOS ARIL- e HETEROARILPROPIÔNICOS

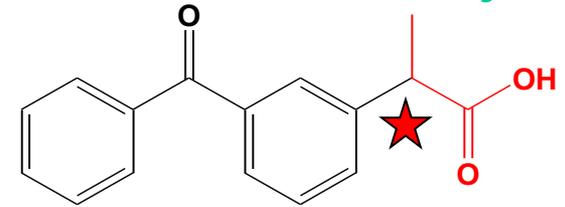
Aumenta atividade anti-inflamatória, reduz efeitos indesejáveis



ibuprofeno

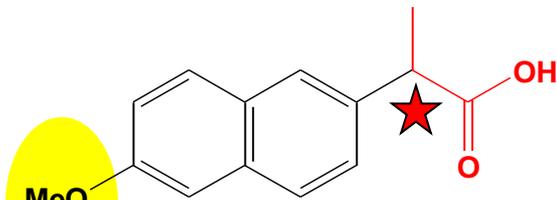


fenoxiprofeno

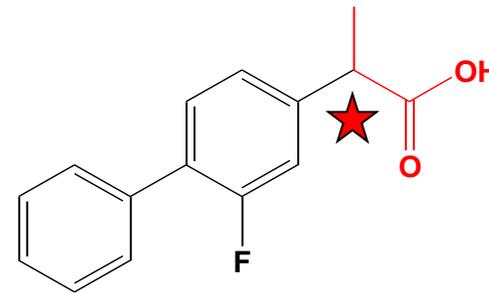


cetoprofeno

Também inibe a síntese de leucotrienos

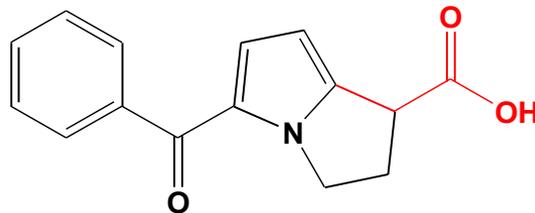


naproxeno

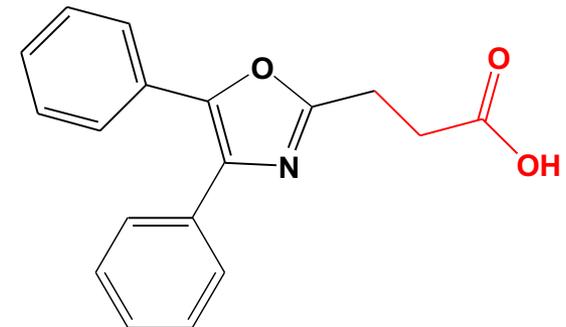


flurbiprofeno

Grupos lipofílicos pequenos (Cl, CH₂S,)



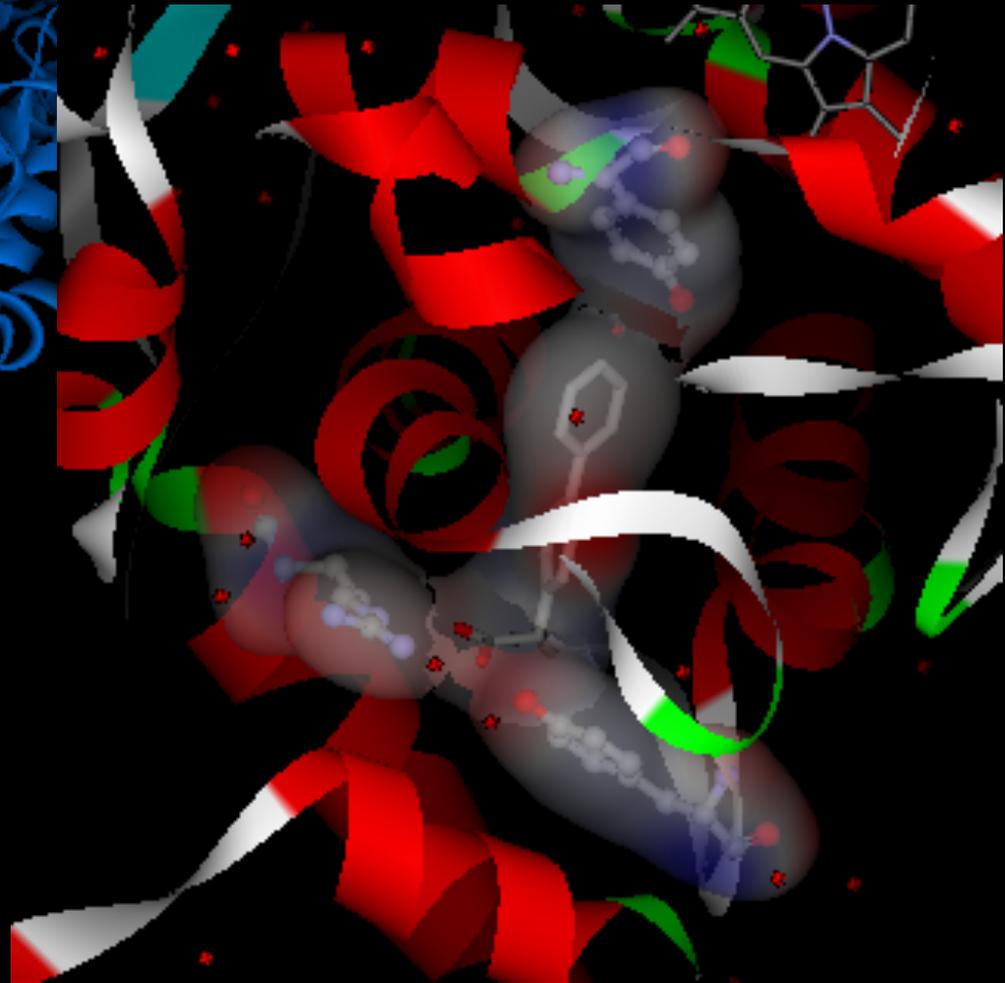
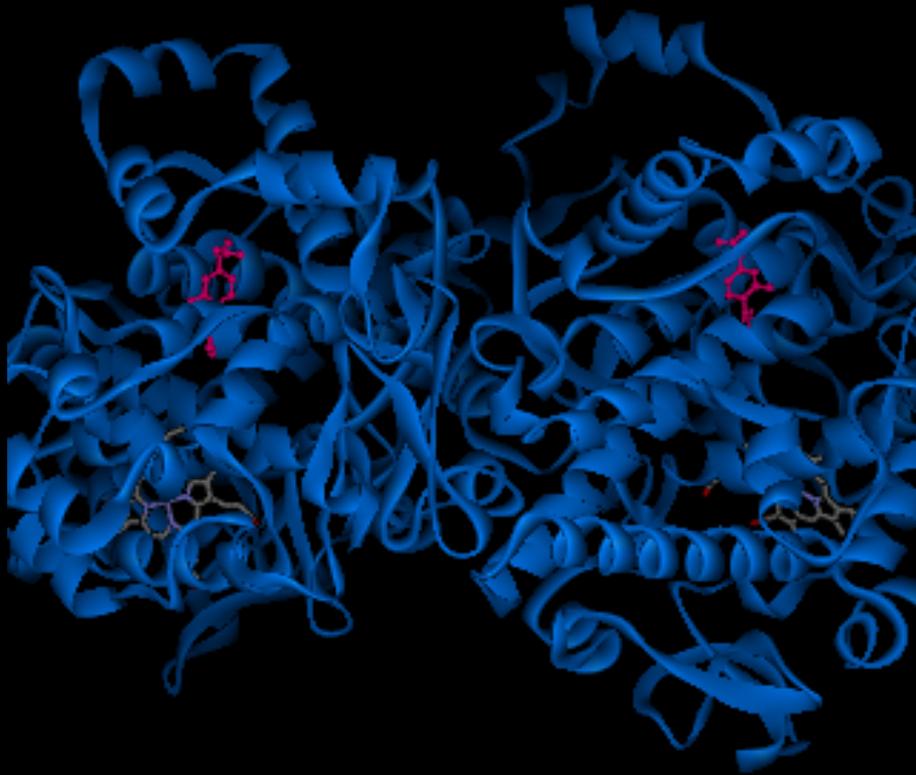
cetorolac



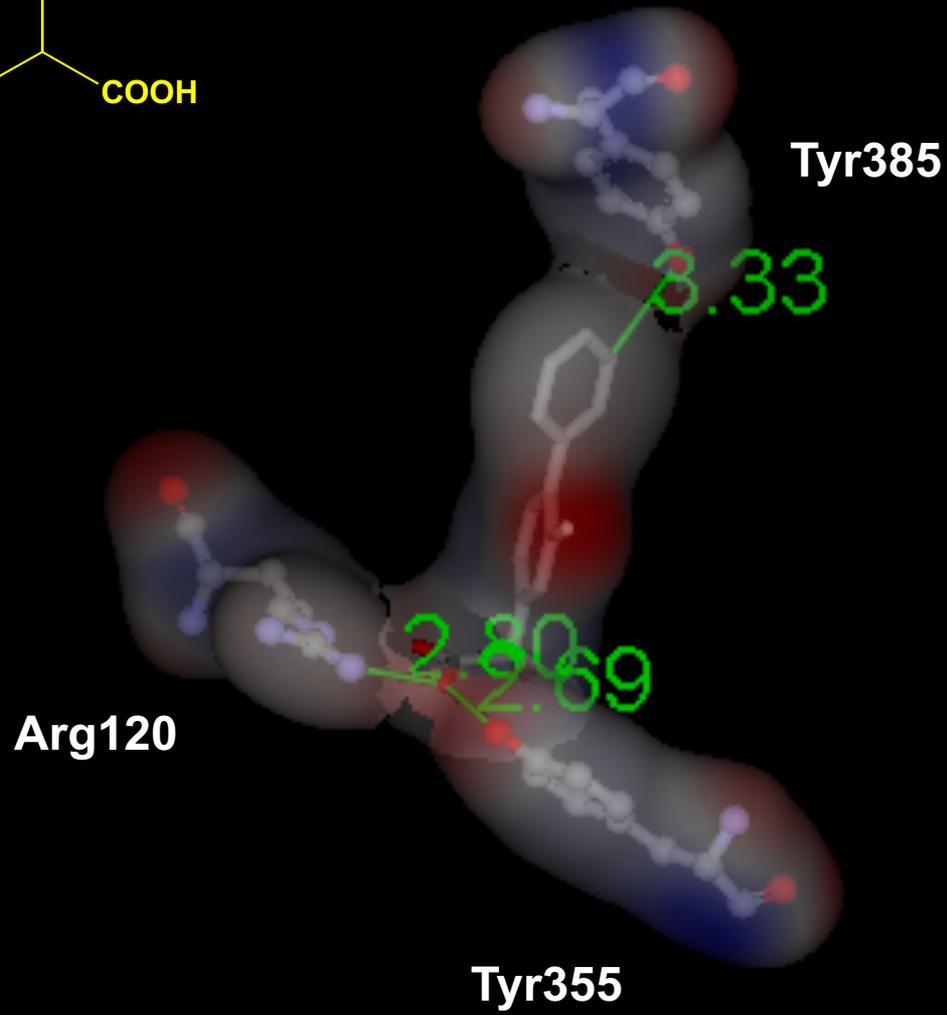
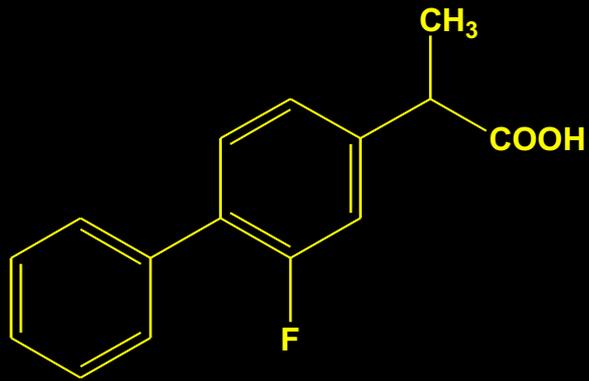
oxaprozin

★ Isômeros S(+) – mais ativos
Comercializados na forma racêmica

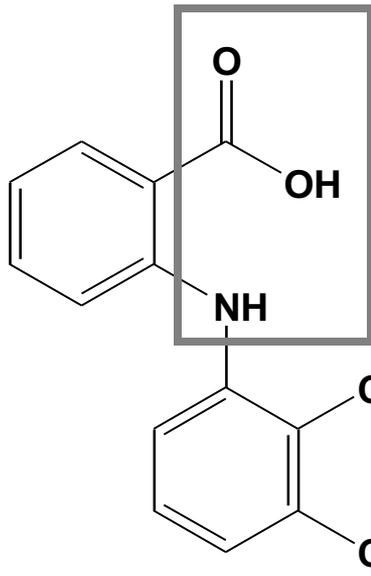
Flurbiprofeno complexado com COX



Flurbiprofeno complexado com COX



DERIVADOS DO ÁCIDO N-ARILANTRANÍLICO (ácidos fenâmicos)



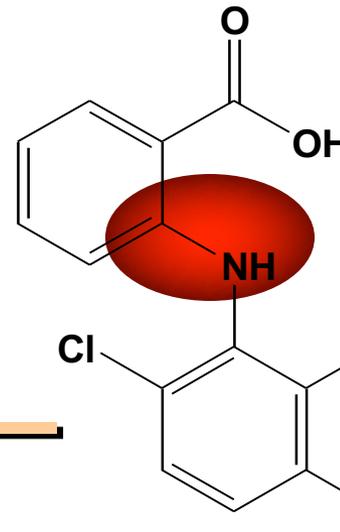
Aplicação dos conceitos clássicos de bioisosterismo do ácido salicílico

↓
Não apresentam vantagens significativas como anti-inflamatórios e analgésicos, comparados aos salicilatos

Ác. Mefenâmico (*Ponstan*)
1967

Substituintes reduzem atividade ←

Substituintes no anel N-arílico forçam a **não coplanaridade** com o anel antranílico, aumentando a interação com a COX e, portanto, aumentando a atividade

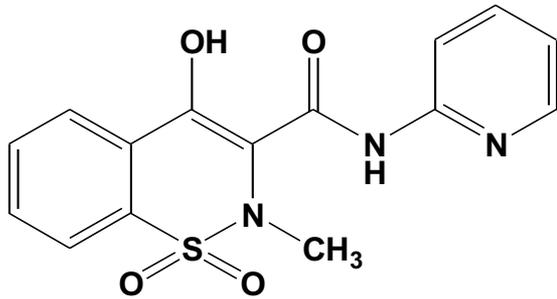


O, CH₂, S, SO₂, N-CH₃, N-COCH₃ diminuem a atividade

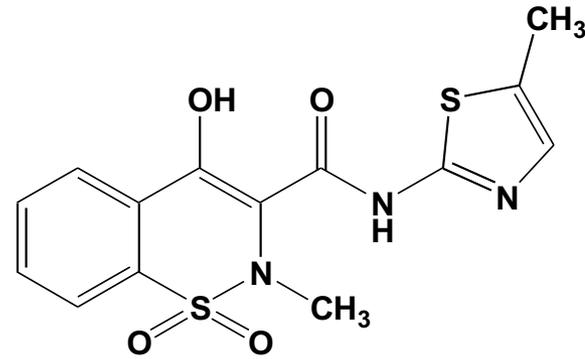
←
Posição *orto*

Ác. Meclofenâmico

OXICAMS – ácidos enólicos



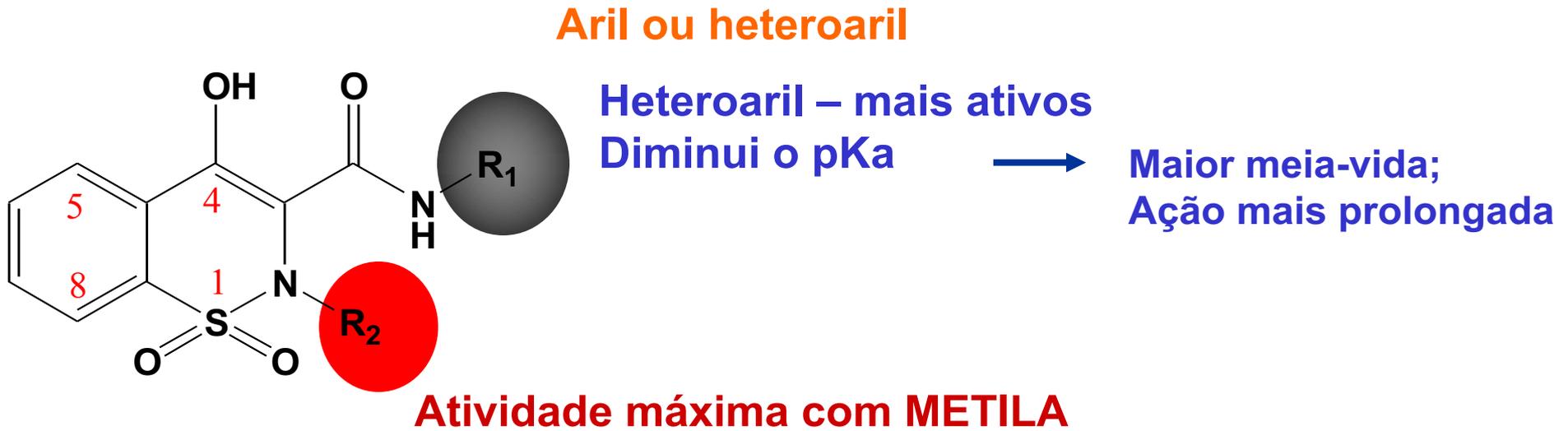
Piroxicam (1982) - Feldene
(4-hidroxi-1,2-benzotiazina carboxamidas)



Meloxicam
2000 – tratamento de osteoartrite

Potente inibidor da COX – equipotente a indometacina, maior potência que ibuprofeno, naproxeno, AAS em ensaios de inibição de biossíntese de PGs

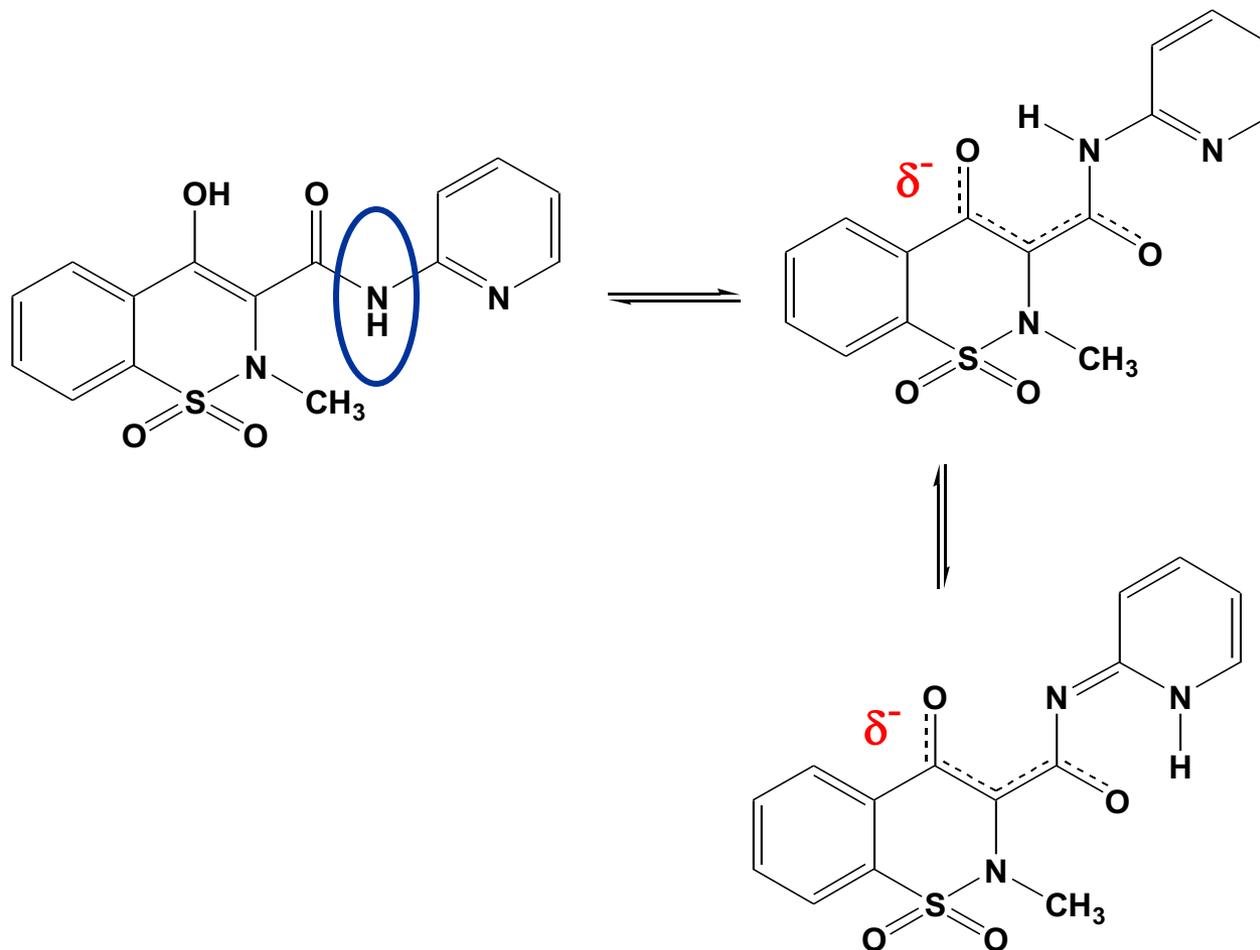
Inibição da COX - Assumem conformação parecida com o precursor radical peróxido



pKa 4 a 6

**Carboxamidas *N*-heterocíclicas são mais ácidas que *N*-aril ⇒
estabilização do enolato pelo N da piridina**

Carboxamidas primárias mais ativas que secundárias – NH deve estar disponível para aumentar a estabilização do enolato



NSAIDs (AINEs) tradicionais - inibem:

- COX1
- COX2
- tromboxano sintetase

Diferentes graus de seletividade

Principais efeitos colaterais observados:

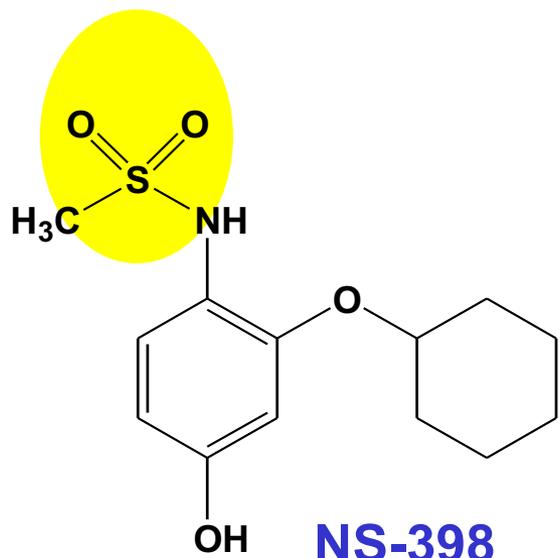
COX

- diminuição da proteção da mucosa gástrica (↑↑ risco de ulceração);
- ↓ perfusão renal induzida por *stress*

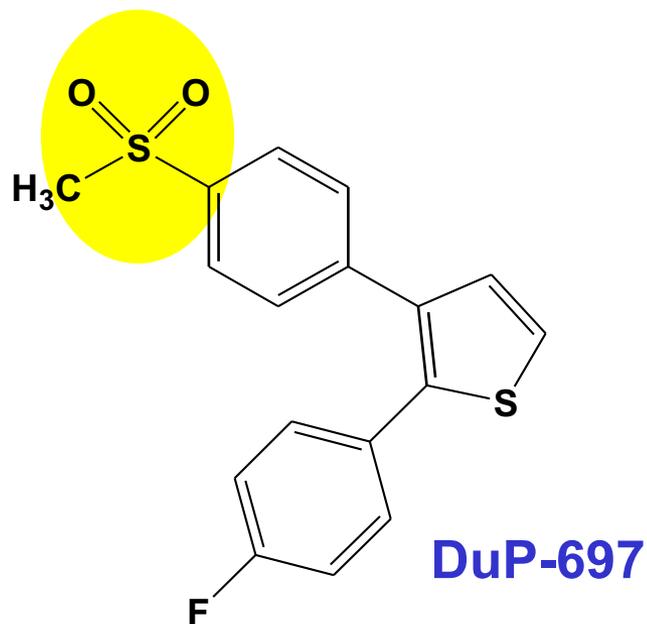
tromboxano sintetase

- ↓ agregação plaquetária (↑↑ risco de sangramentos)

Busca de inhibidores seletivos de COX2:

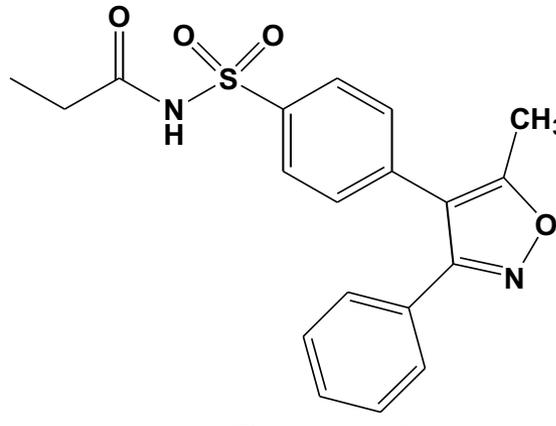
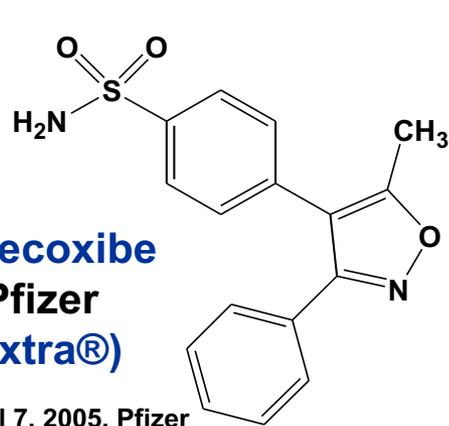
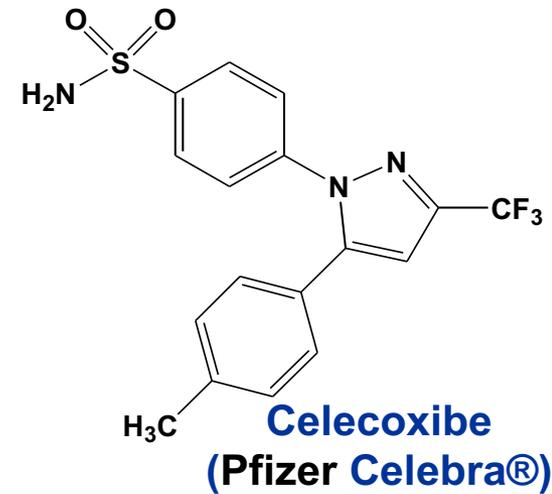
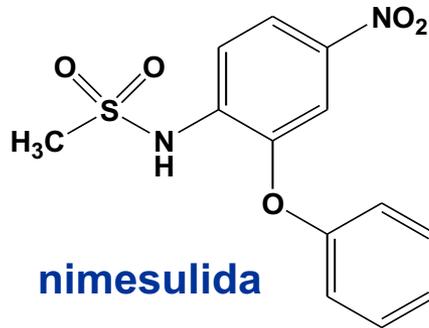
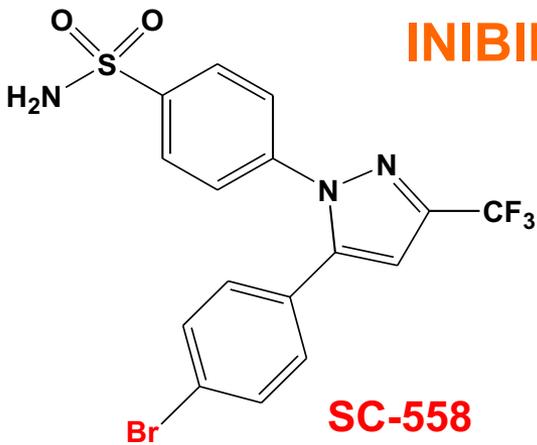


SULIDAS

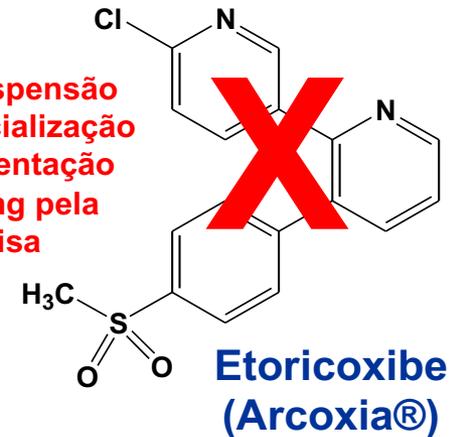


COXIBES

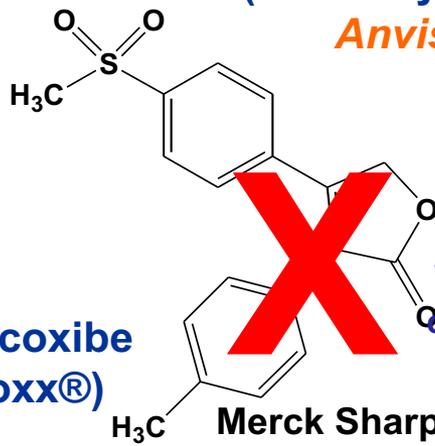
INIBIDORES SELETIVOS DE COX2



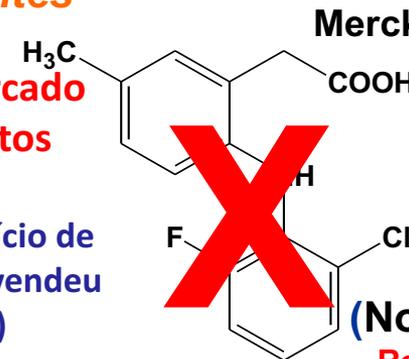
2008: suspensão da comercialização da apresentação de 120mg pela Anvisa



Anvisa 2008: ambientes hospitalares Retirados do mercado devido aos efeitos colaterais



Vioxx: retrado no início de Out/2004 (em 2003 vendeu US\$ 2.5 bilhões)



Merck Sharp & Dohme Retirado em 2007 EUA

On April 7, 2005, Pfizer withdrew Bextra from the U.S. market on recommendation by the FDA, citing an increased risk of heart attack and stroke and also the risk of a serious, sometimes fatal, skin reaction. This was a result of recent attention to prescription NSAIDs, such as Merck's Vioxx. Other reported side-effects were angina and Stevens-Johnson syndrome.

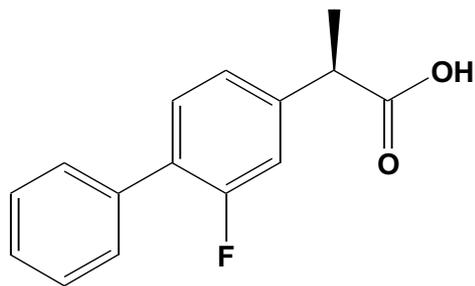
Merck Sharp & Dohme

Anvisa cancela registro de antiinflamatórios

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) publicou, no Diário Oficial desta segunda-feira (6), a suspensão da comercialização e uso, em todo o país, da apresentação de **400 mg** do antiinflamatório **Prexige (Lumiracoxibe)**, do laboratório Novartis, e da apresentação de **120 mg** do medicamento **Arcoxia (Etoricoxibe)**, da Merck Sharp e Dohme. Os especialistas da Agência entenderam que os riscos da utilização desses medicamentos superam seus benefícios. Os consumidores que estiverem fazendo uso dos medicamentos devem procurar seus médicos para que procedam à substituição dos produtos sem interromper o tratamento. O cancelamento do registro desses produtos (RE 3.717/08) faz parte de um processo de trabalho iniciado em julho, na Anvisa, para reavaliar a segurança dos antiinflamatórios não esteróides inibidores da ciclooxigenase (Cox-2). Para ampliar o controle sobre a utilização desses medicamentos, a Anvisa determina, ainda, a reclassificação de toda a classe de inibidores de Cox-2. A partir de agora, esses antiinflamatórios só poderão ser vendidos com retenção da receita médica (receituário C1 – branco) pelo estabelecimento farmacêutico. O antiinflamatório **Lumiracoxibe** tinha indicações aprovadas para tratamento de osteoartrite (um tipo de artrite), da dor aguda e da dismenorréia (cólica menstrual) primária. Já o **Etoricoxibe** é utilizado para reumatismo, gota, artrite, dor articular, cólica menstrual e em pós-operatórios. Outras medidas: As apresentações de 60mg e 90 mg do medicamento **Arcoxia** sofrerão adequações nas respectivas bulas para que sejam incluídas advertências de segurança quanto aos níveis pressóricos (relativos à pressão alta) e cardiovasculares. A bula do medicamento Celebra (Celecoxibe), da empresa Pfizer, também sofrerá alterações em sua bula, com novas restrições relativas ao tempo de tratamento e à utilização durante a gravidez e o período de amamentação. A Anvisa determinou ainda que o antiinflamatório **Bextra (Parecoxibe)**, da Pfizer, terá seu uso restrito aos ambientes hospitalares. A medida deve-se aos riscos inerentes à classe terapêutica e à ausência de demonstração de benefícios gastro-intestinais.

2015 – LISTA C1 ANVISA: Celecoxibe, Etoricoxibe, Valdecoxibe, Lumiracoxibe

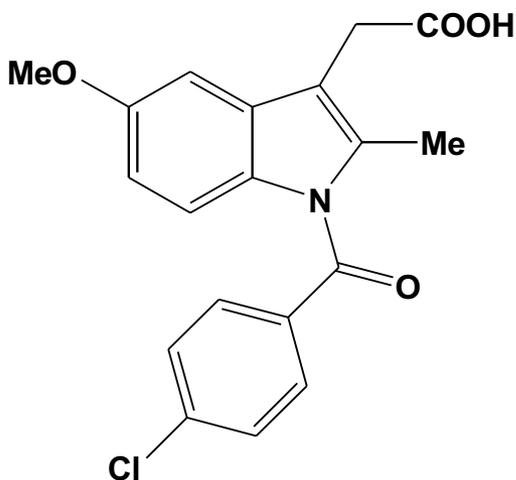
INIBIÇÃO de COX-1 e COX-2 HUMANA



FLURBIPROFENO

COX-1 IC₅₀ = 0,29 μM

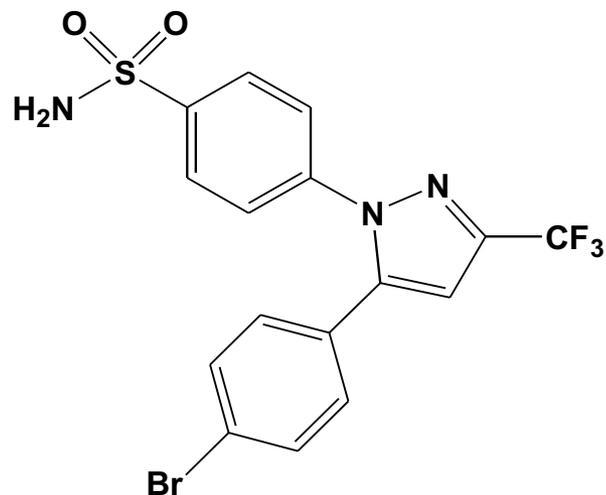
COX-2 IC₅₀ = 2,56 μM



INDOMETACINA

COX-1 IC₅₀ = 0,08 μM

COX-2 IC₅₀ = 0,96 μM



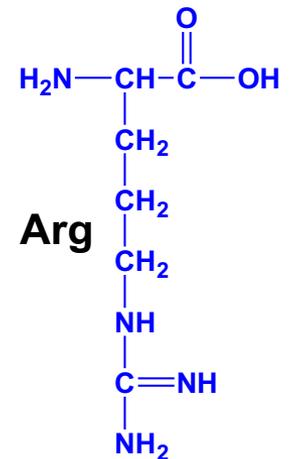
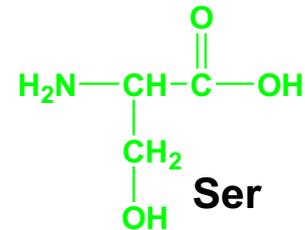
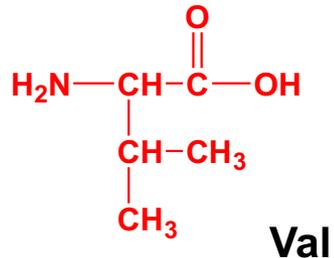
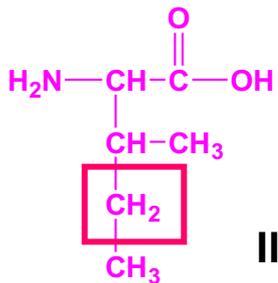
SC-558

COX-1 IC₅₀ = 17,7 μM

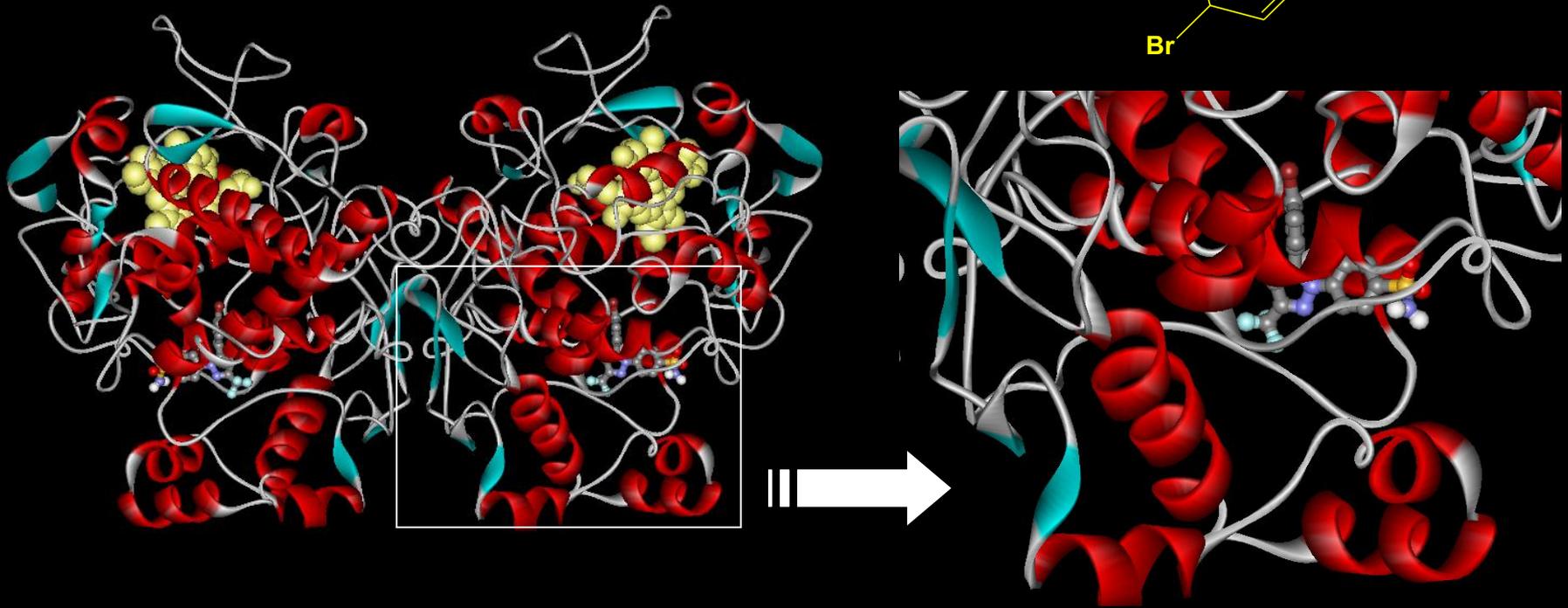
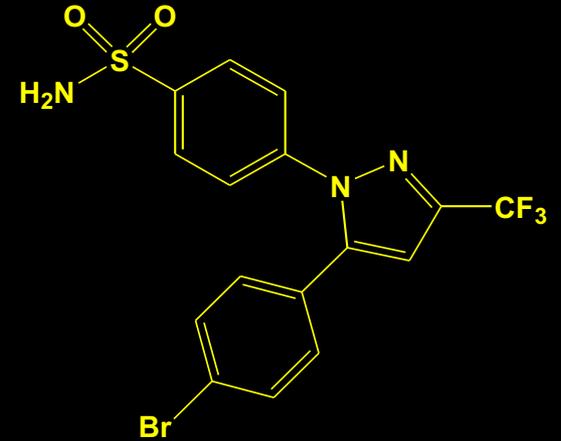
COX-2 IC₅₀ = 0,0093 μM

COX-1 e COX-2

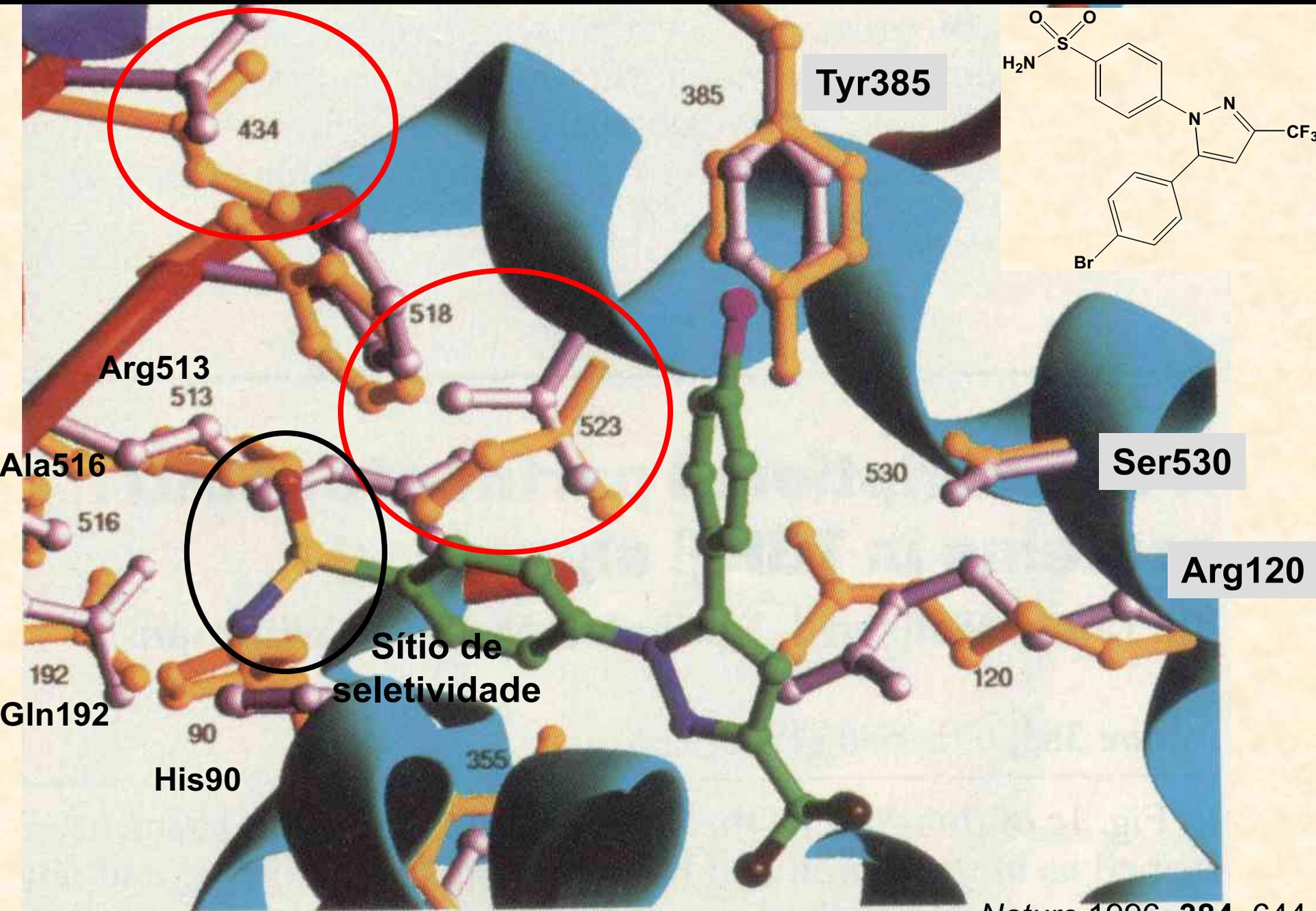
	COX-1	COX-2
Tamanho	599 aa	604 aa
Canal de ligação do substrato e adjacências	Ile 434 Ile 523	Val 434 Val 523
Resíduo acetilado pelo AAS	Ser 530	Ser 530 (516)
Interação com COOH do ácido araquidônico e inibidores	Arg 120	Inibidores seletivos não interagem

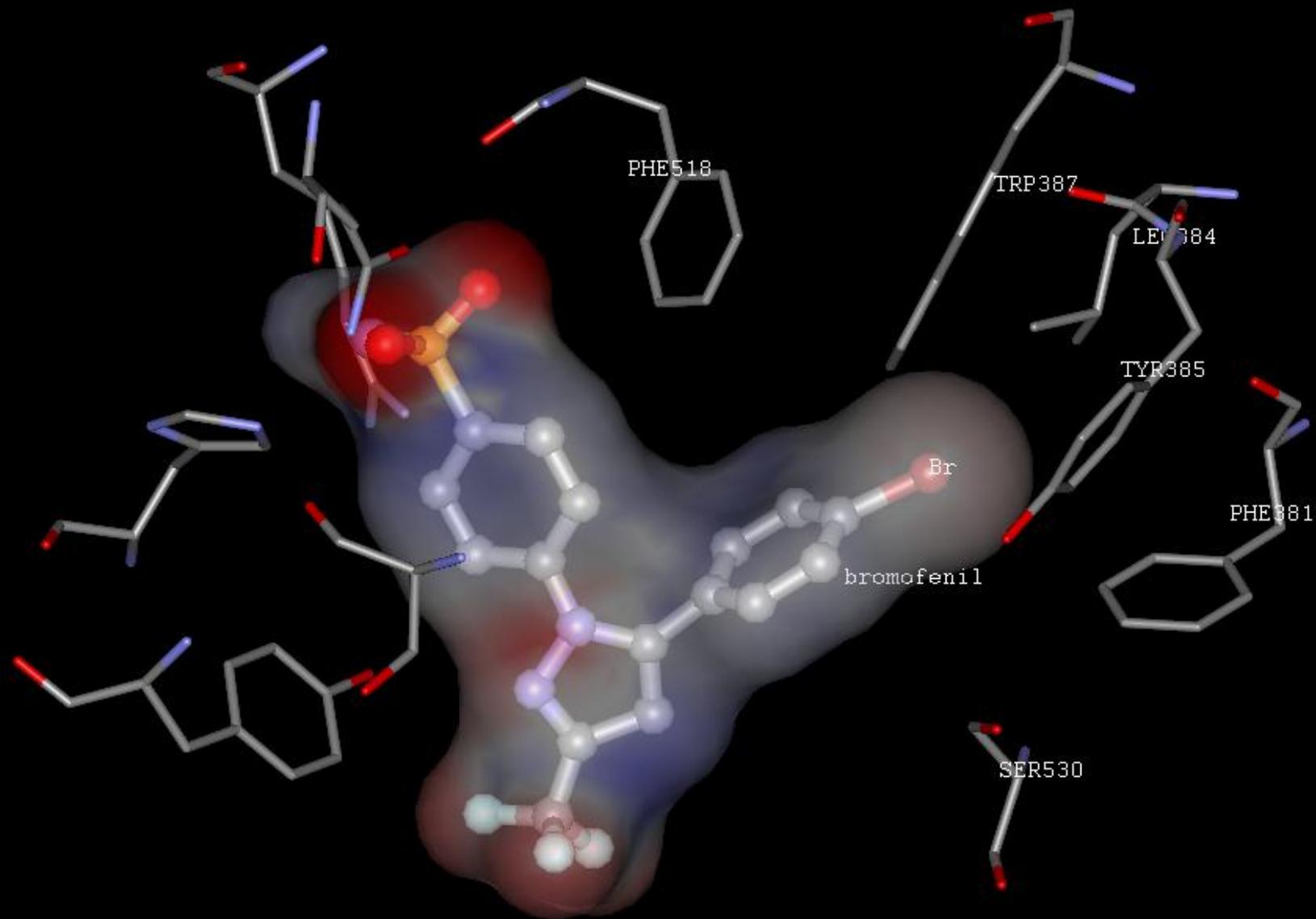


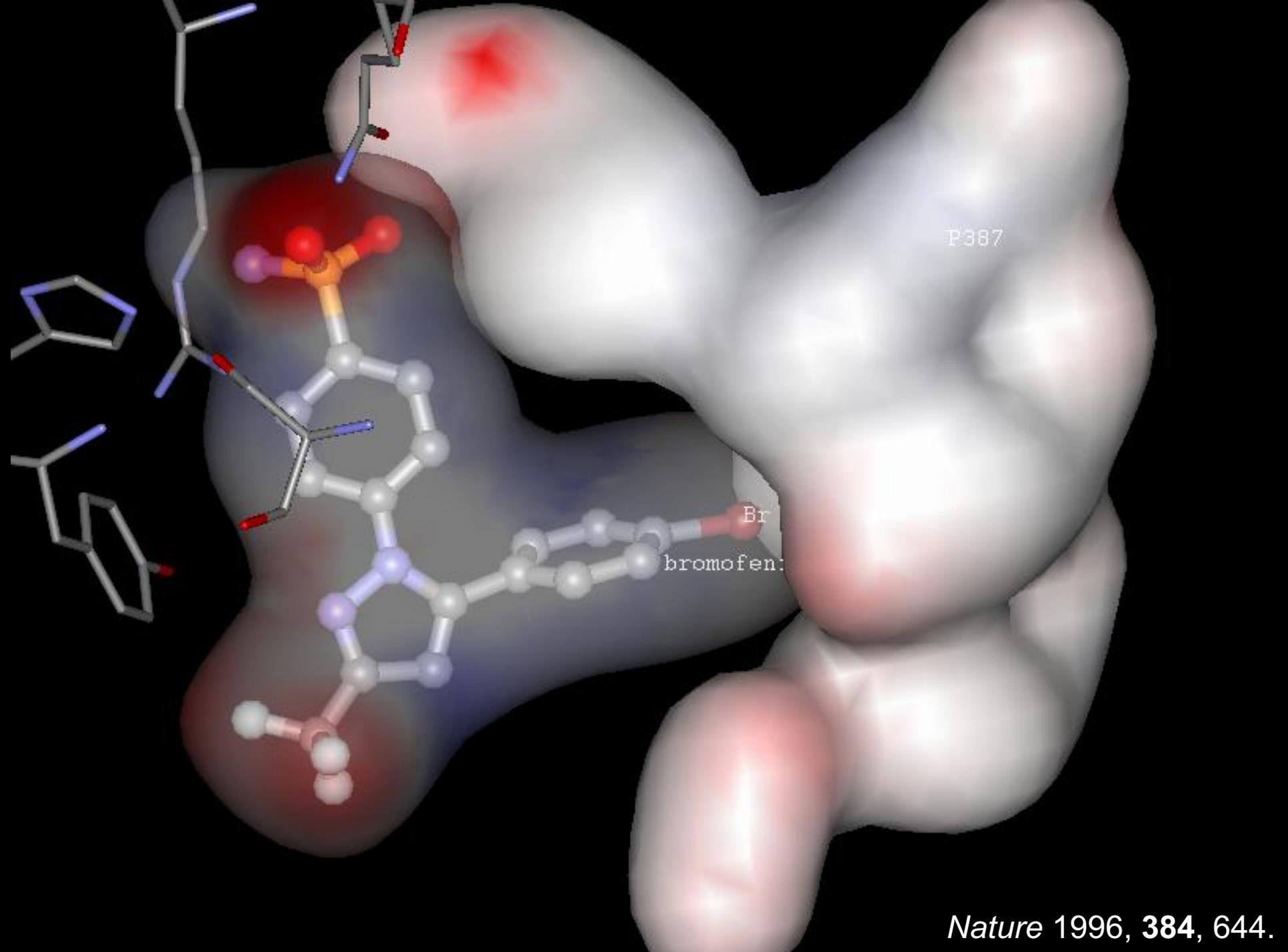
1996: Kurumbail determinou a estrutura da COX-2 complexada com SC-558

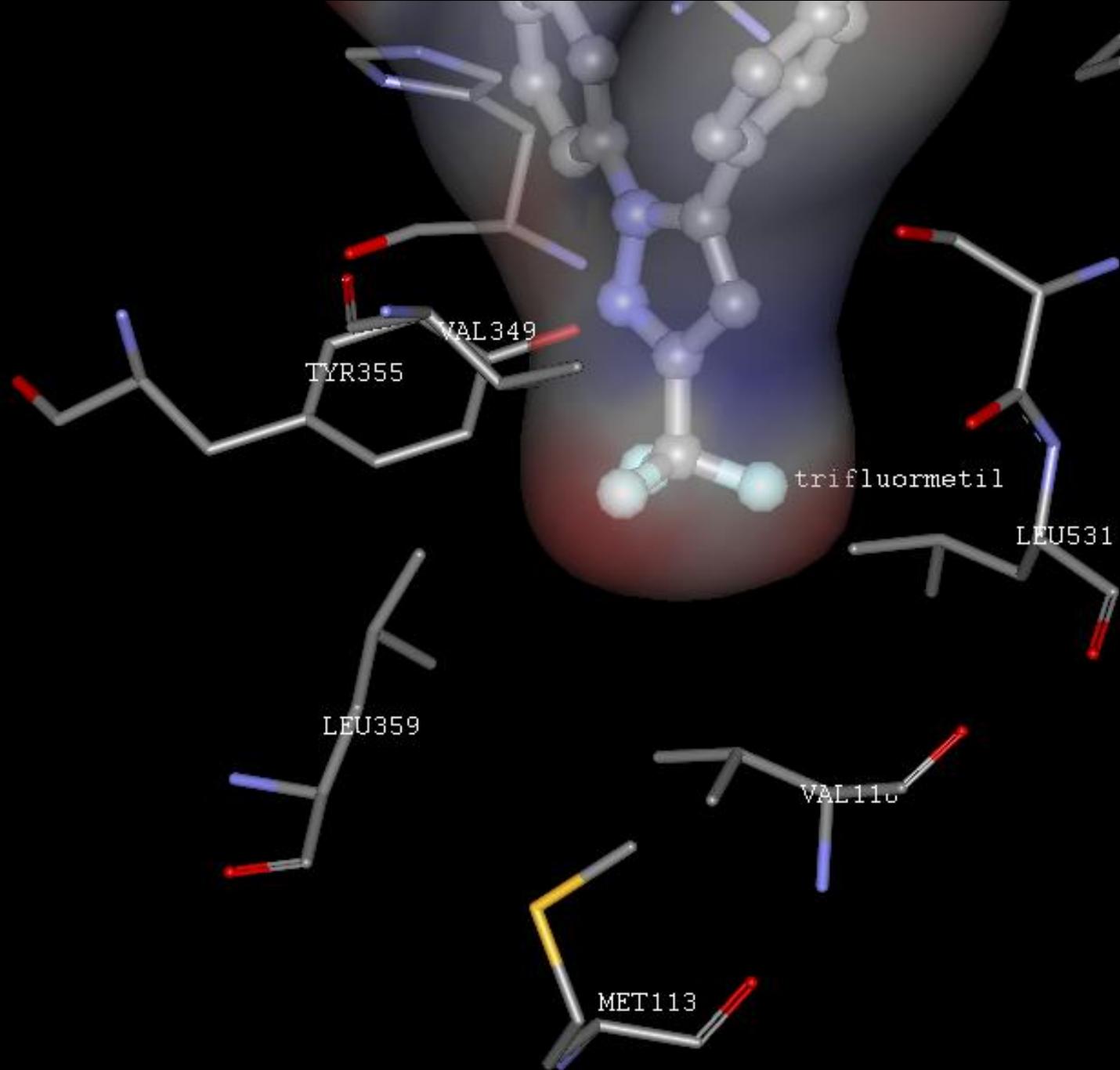


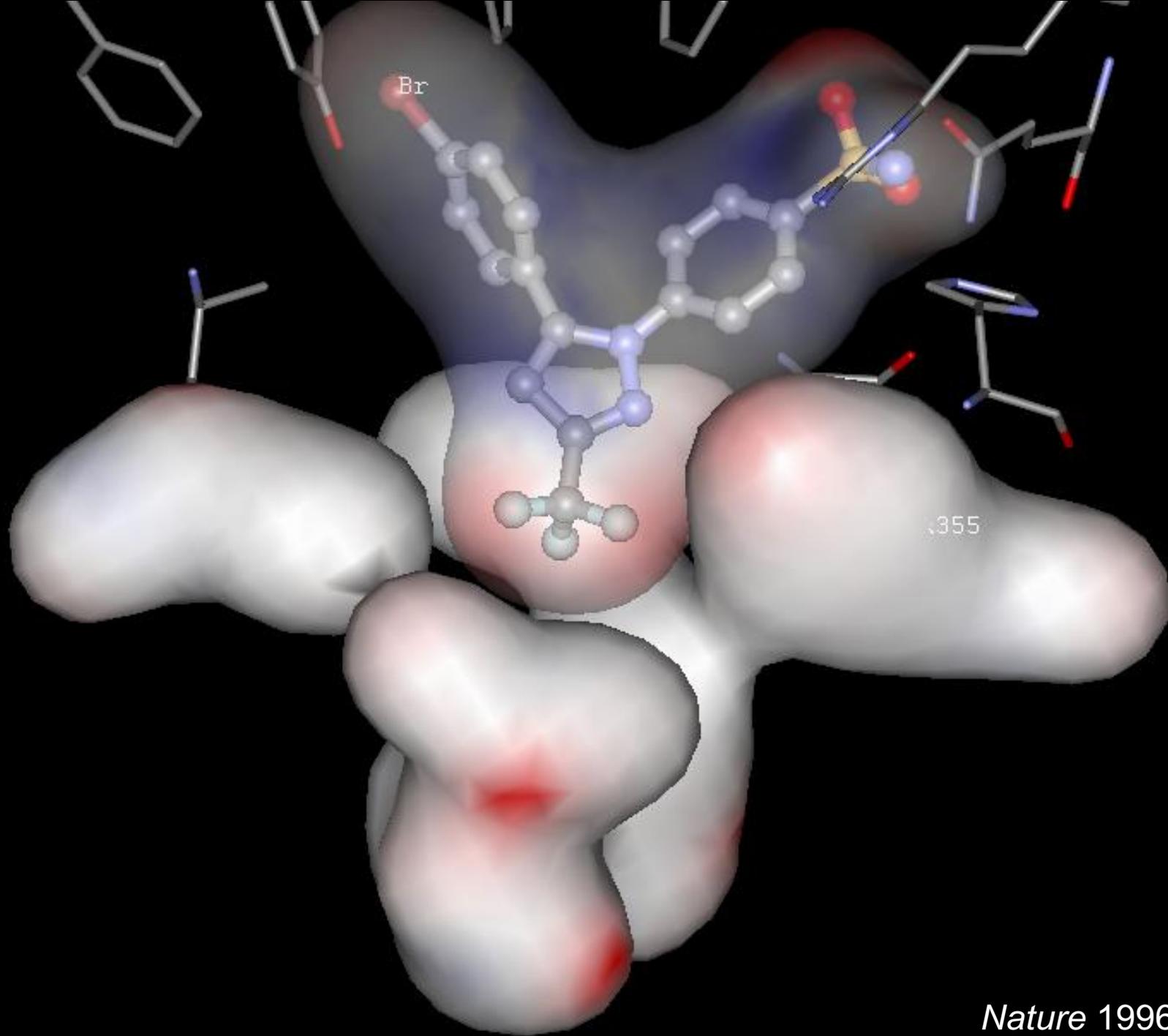
Sobreposição da **COX-1 (amarelo)** e **COX-2 (rosa)** com o inibidor **SC-558** ligado a COX-2

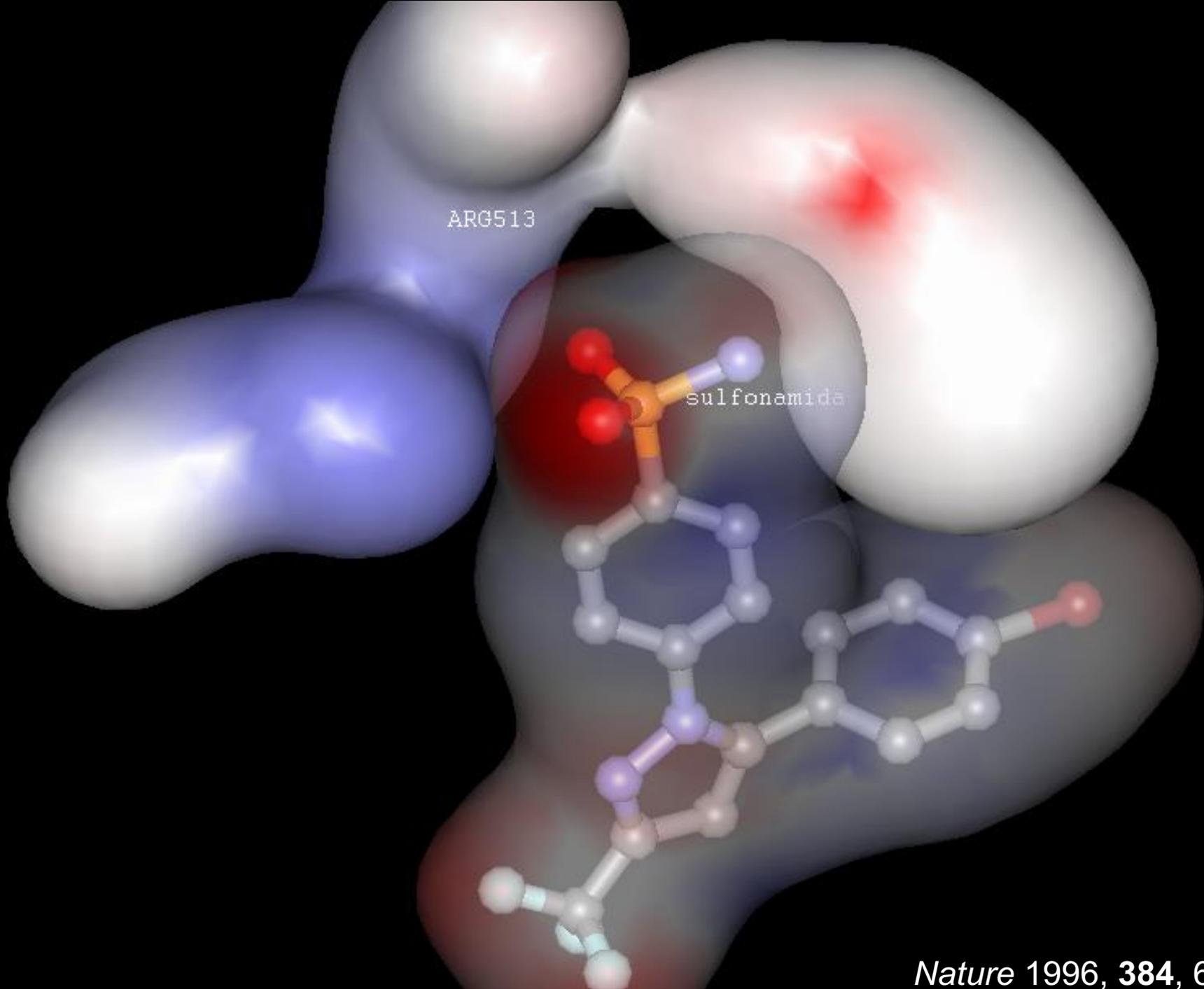


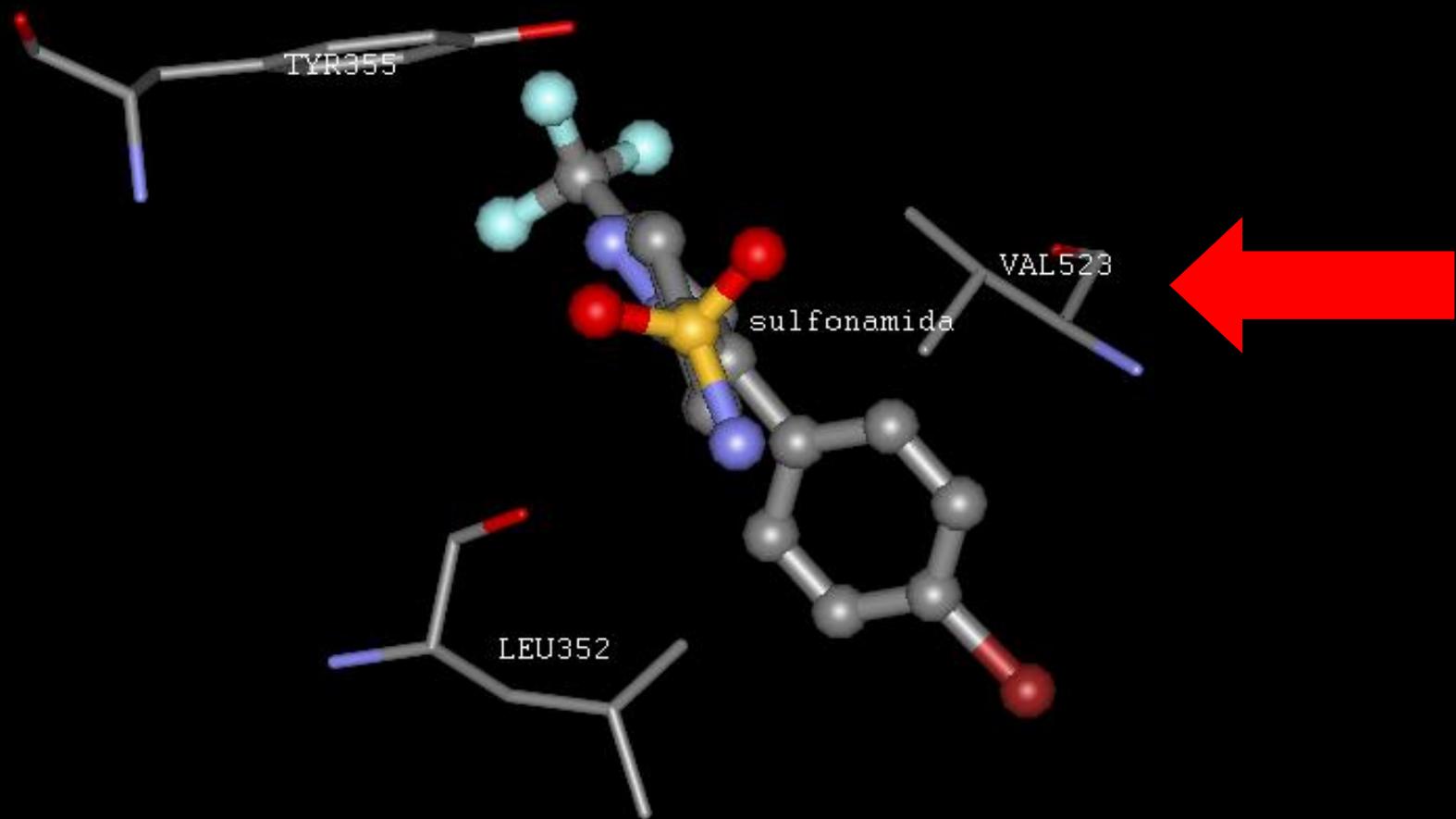


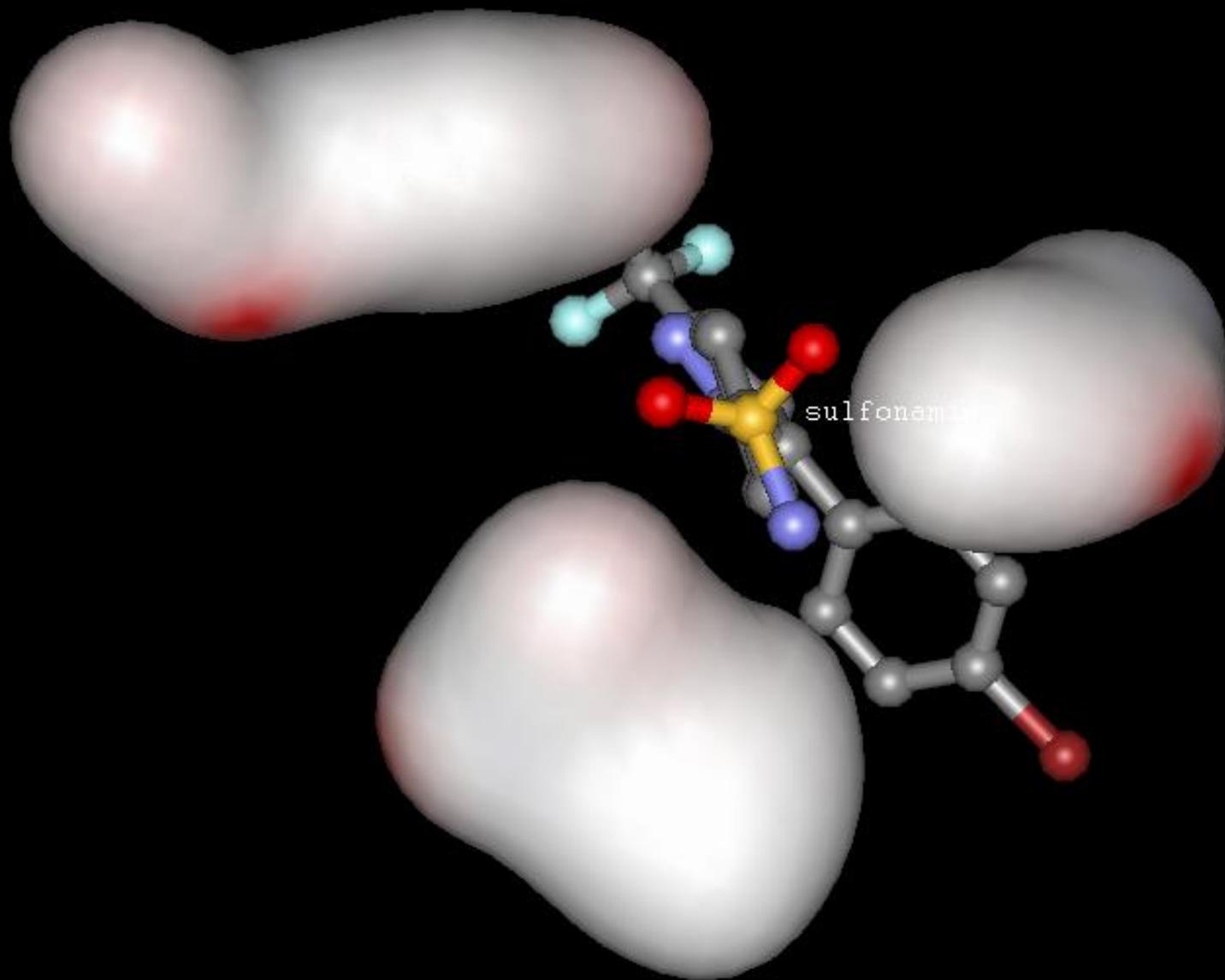


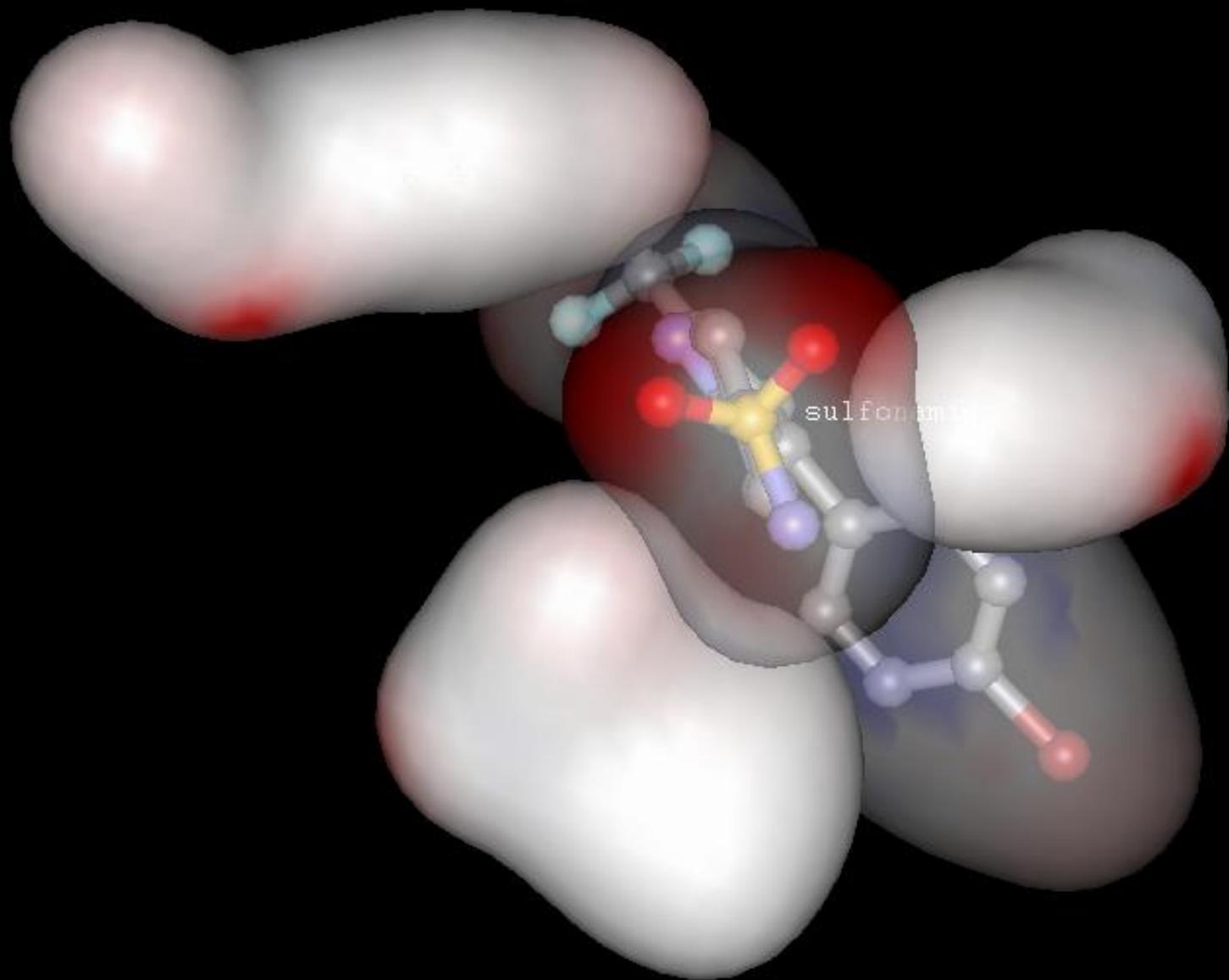












Seletividade frente a COX-2

Sub-unidade FENILSSULFONAMIDA, que se liga num “bolsão” da COX-2 que é mais restrito na COX-1 (Val \Leftrightarrow Ile)

Este bolsão é adjacente ao canal principal que leva ao sítio ativo da COX

O bolsão de seletividade está inacessível na COX-1, devido ao maior volume da Ile523

Ausência do carboxilato pode aumentar seletividade frente a COX-2 (derivados com grupo ácido no anel pirazol de SC-558 foram menos ativos)

Ocorrem alterações conformacionais no sítio ativo da enzima após a ligação dos inibidores.

Na enzima livre a Arg120 interage, via ponte salina, com Glu524.

Inibidores de COX:

1) AAS - inativa irreversivelmente a enzima, através da acetilação do resíduo de Serina no sítio ativo;

2) Inibidores competitivos reversíveis de ambas as isoformas: ac. mefenâmico, ibuprofeno, flurbiprofeno, indometacina, etc. (variam nas afinidades pelas duas isoformas) - formam ponte salina entre COOH e Arg120;

3) Inibidores seletivos de COX-2 (sub-unidade fenilssulfonamida)