



ESTRUTURA QUÍMICA E INTERAÇÃO MOLECULAR FARMACODINÂMICA ENTRE SALICILATOS E OXICANS

Polyana Xavier Techio¹, Marco Antonio de Andrade Belo²

¹Graduada em Química - Universidade Camilo Castelo Branco, Campus Descalvado, SP – Brasil.

²Professor Doutor em Medicina Veterinária- Universidade Camilo Castelo Branco, Campus de Descalvado, SP – Brasil. Av. Hilário da Silva Passos, 950. Pq. Universitário, CEP 13.690-000, Tel.: +55(19) 3593-8575. Email.:maabelo@hotmail.com

Recebido em: 04/05/2012 – Aprovado em: 15/06/2012 – Publicado em: 30/06/2012

RESUMO

Este trabalho teve por objetivo estudar comparativamente os anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) do grupo dos salicilatos e oxicans, quanto à conformação estrutural e molecular, na tentativa de compreender as diferenças farmacocinéticas observadas entre estes compostos, assim como, caracterizarem a interação farmacodinâmica com os sítios de ligação no organismo, devido à afinidade química das mesmas. Neste sentido, a interação fármaco-receptor pode em muitos casos conferir aumento na meia-vida plasmática, resultando em alterações na posologia dos tratamentos e na segurança clínica das mesmas. Assim sendo, substâncias que apresentam propriedades terapêuticas, ao interagirem com um alvo específico (uma enzima, um receptor, um canal de íons, um ácido nucléico ou qualquer outra macromolécula biológica), devem possuir uma estrutura tridimensional de forma que as disposições de seus grupos funcionais favoreçam uma maior complementaridade ao sítio de ligação. Isto pode ser resumido da seguinte forma: quanto melhor o "encaixe" e a complementaridade das propriedades superficiais de um fármaco, maior será sua afinidade e maior poderá ser sua atividade biológica.

PALAVRAS-CHAVES: Anti-inflamatórios não esteroidais, salicilatos, oxicans, farmacocinética, farmacodinâmica.

CHEMICAL STRUCTURE AND PHARMACODYNAMICS OF MOLECULAR INTERACTION BETWEEN SALICYLATES AND OXICANS.

ABSTRACT

This work has the objective to study the nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) from the group of salicylates and oxicans, as to structural and molecular conformation, in an attempt to understand the observed pharmacokinetic differences between these compounds, as well as to characterize the pharmacodynamic interaction with sites link in the organism, due to chemical affinity of them. In this sense, the drug-receptor interaction can often provide an increase in plasma half-life, resulting in changes in the dosage of treatments and clinical safety of them. Thus, substances that have therapeutic properties when interacting with a specific target (an enzyme, a receptor, an ion channel, a nucleic acid or other biological macromolecule) must have a three-dimensional structure so that the provisions of

their functional groups facilitate greater complementarity to the binding site. This can be summarized as follows: the better the "fit" and complementarity of the surface properties of a drug, the greater its affinity and greater may be their biological activity.

KEYWORDS: NSAIDS, salicylates, oxicans, pharmacokinetic, pharmacodynamic .

1. INTRODUÇÃO

A relação estrutura química de um fármaco e sua atividade farmacológica representa um dos principais objetos de estudo da farmacodinâmica e da química medicinal, compreendendo estudos dos efeitos que a estrutura e composição química de um princípio ativo podem mediar durante sua interação com o receptor biológico e, conseqüentemente, favorecendo os principais fatores que governam esta interação (BRUNTON *et al.*, 2006).

Forças intermoleculares determinam as interações de um fármaco com seu receptor biológico, ou seja, lipossolubilidade, polaridade e atividade eletrostática, assim sendo, substâncias que apresentam propriedades terapêuticas, ao interagirem com um receptor orgânico específico (enzima, canal de íons, ácido nucléico ou qualquer outra macromolécula biológica), devem possuir uma conformação tridimensional de forma que as disposições de seus grupos funcionais favoreçam sua complementaridade bioquímica ao sítio de ligação. Seguindo o modelo chave-fechadura, nesta interação quanto melhor o "encaixe" e a complementaridade das propriedades superficiais de um fármaco, maior será sua afinidade química ao receptor orgânico e maior poderá ser sua atividade biológica (KUBINYI, 1993; BARREIRO & FRAGA 2001).

No desenvolvimento de um medicamento eficaz e seguro torna-se necessário o conhecimento amplo das propriedades físico-químicas do fármaco (princípio ativo) e dos seus excipientes que devem ser farmacologicamente inertes. No início da década de 60, era uma prática comum associar a eficácia clínica do medicamento à atividade intrínseca dos ativos pertencentes à formulação. Todavia, evidências demonstraram que os constituintes da formulação, assim como, as técnicas de fabricação também influenciam significativamente na sua eficácia terapêutica, sendo indispensável que a formulação libere seus ativos farmacológicos na quantidade e velocidade adequadas ao objetivo terapêutico pretendido, o que estaria diretamente relacionado à sua biodisponibilidade no organismo (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2004).

De acordo com PAULUS, (1985) e BATEMAN, (1994) trezentos milhões de pessoas no mundo utilizam os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs), representando um dos grupos de fármacos mais empregados na terapêutica, assim como, são estimadas que ocorram cerca de cem milhões de prescrições de AINEs anualmente.

Os AINEs atuam bloqueando a enzima ciclooxigenase (COX), sendo atualmente descritas diferentes isoformas desta mesma enzima, sendo a atividade anti-inflamatória atribuída ao bloqueio da chamada COX-2, inclusive já foram descritos sua estrutura protéica tridimensional, pois a utilização de técnicas modernas de modelagem molecular foram e serão capazes de criar novos compostos com elevada afinidade e especificidade, buscando na engenharia química o delineamento de moléculas sem a presença dos grupos sulfonamida e sulfona dos compostos de segunda geração (CROFFORD, 1997).

2. SALICILATOS

O ácido acetilsalicílico, AAS, representa ainda o analgésico, antipirético e anti-inflamatório mais amplamente consumido na medicina humana, servindo de padrão para comparação e avaliação com os outros princípios ativos. Quantidades prodigiosas do AAS são consumidas nos Estados Unidos da América (EUA); alguns estudos estatísticos estimam o consumo entre 10 a 20 mil toneladas por ano. O ácido acetilsalicílico é o analgésico caseiro mais comum; resultante da sua disponibilidade, aumentando os riscos de mau uso e toxicidade grave, sendo uma causa de envenenamento fatal principalmente em crianças. A farmacologia clínica, atribuída aos salicilatos tem sido amplamente estudada (KATSUNG, 1998).

Na caracterização química, o ácido salicílico (ácido ortodioxibenzóico) demonstrou ser um composto irritante que pode ser usado apenas externamente. Porém, vários derivados desse ácido foram sintetizados para uso sistêmico, compreendendo duas grandes classes de fármacos: os ésteres do ácido salicílico obtidos por substituições do grupo carboxila e os ésteres de salicilato obtidos de ácidos orgânicos, nos quais se mantém o grupamento carboxila e a substituição ocorre no grupo hidroxila. O ácido acetilsalicílico, por exemplo, é um éster do ácido acético. Além disso, existem sais de ácido salicílico (PAGE *et al.*, 2004).

2.1. Relações entre estrutura e atividade

Os salicilatos exercem sua ação farmacológica em virtude do seu conteúdo de ácido salicílico, embora efeitos particulares do ácido acetilsalicílico sejam atribuídos à sua capacidade de acetilar proteínas. As moléculas presentes nos grupos carboxila e hidroxila na posição orto do anel aromático constituem importantes sítios para a ação dos salicilatos (Figura 1). Os efeitos de substituições simples no anel benzeno estão sendo amplamente estudados, e novos salicilatos estão sendo sintetizados na engenharia química (BOOTH & MC DONALD, 1992).

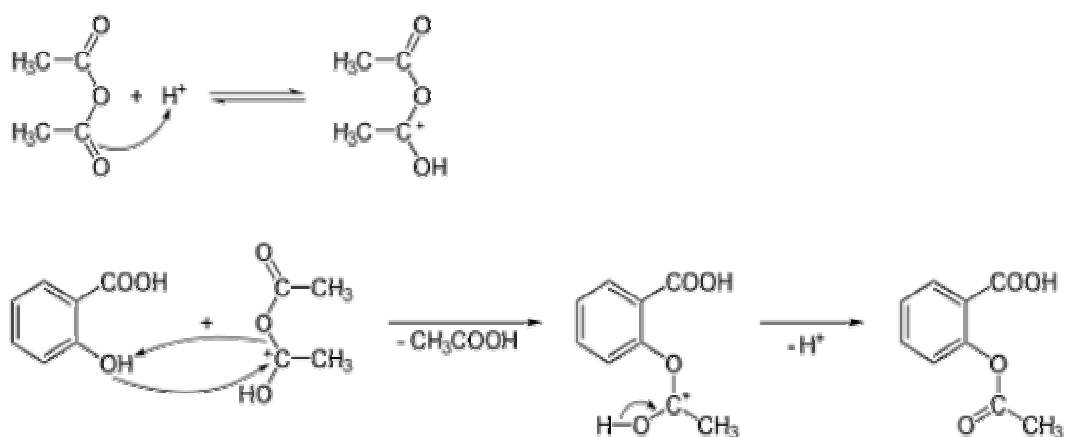


Figura 1 - Síntese do ácido acetilsalicílico

Fonte: http://pt.wikipedia.org/wiki/Intermedi%C3%A1rio_%28qu%C3%ADmica%29

2.2 Propriedades farmacológicas e doses terapêuticas

Em relação a analgesia, os salicilatos atuam geralmente em dores de baixa intensidade, principalmente em estruturas intertegumentares e não viscerais, destacando-se as cefaléias, mialgias e artralguas. Os salicilatos são amplamente empregados no alívio da dor quando comparados as outras classes de fármacos, pois aliviam a dor em virtude de uma recirculação êntero-hepática eficiente que é responsável pela sua biodisponibilidade plasmática, aumentando a distribuição no

organismo e o efeito da droga, inclusive sobre o SNC (Sistema Nervoso Central) (BRUNTON *et al.*, 2006).

Os salicilatos apresentam boa atividade antipirética, diminuindo rápida e eficazmente a temperatura corporal durante a febre. Entretanto, doses terapêuticas exercem esses efeitos, porém aumentam o consumo de oxigênio e a taxa metabólica enquanto doses tóxicas têm um efeito pirético, associado a intensa sudorese que exacerba a desidratação nos casos de intoxicação por salicilatos (BRUNTON *et al.*, 2006).

Os salicilatos em doses terapêuticas aumentam o consumo de oxigênio e a produção de CO₂, principalmente na musculatura estriada esquelética, efeitos respiratórios que resultam do desacoplamento da fosforilação oxidativa, envolvida no processo metabólico de síntese de ATP, a partir da energia liberada pelo transporte de elétrons nas mitocôndrias. Este processo depende da energia livre resultante do transporte de elétrons, sendo armazenada na forma de gradiente de íons hidrogênio, assim como, apresenta a participação de uma enzima transportadora denominada ATPsintase. A maior produção de CO₂ estimula a atividade respiratória, com aumento da profundidade do ciclo respiratório e leve taquipnéia. O aumento na ventilação participa do equilíbrio da pressão de CO₂ do plasma (P_{CO2}) (BRUNTON *et al.*, 2006).

De acordo com PAGE *et al.*, (2004), doses terapêuticas de salicilatos provocam alterações definidas do equilíbrio hidro-eletrolítico e ácido-básico. As compensações dos eventos iniciais resultantes da alcalose respiratória, marcada pelo aumento na perda de CO₂ no processo de respiração, são obtidas pelo aumento da excreção renal de bicarbonato, acompanhada de maior excreção de íons de Na⁺ e K⁺. O pH do sangue retorna ao normal como resposta a perda de bicarbonato, reflexo da acidose renal compensatória, observado com mais frequência em adultos que recebem tratamento intensivo com salicilatos e raramente progride mais, a não ser em casos de intoxicação. Os salicilatos podem causar retenção de sal e água, bem como redução aguda da função renal. No entanto, o uso isolado de salicilatos em longo prazo raramente está associado a toxicidade renal, apesar de que a ingestão prolongada e excessiva de misturas analgésicas contendo salicilatos combinados a outros compostos pode causar necrose papilar e nefrite intersticial.

Em estudos farmacocinéticos, os salicilatos administrados por via oral são rapidamente absorvidos uma pequena parte na região do estômago e de forma mais expressiva na primeira porção do intestino delgado. Concentrações apreciáveis são encontradas no plasma em cerca de meia hora, atingindo o pico plasmático em aproximadamente uma hora, declinando gradualmente. A taxa de absorção é determinada por vários fatores, dentre eles, a taxa de desintegração e dissolução dos comprimidos administrados, o pH da superfície da mucosa e o tempo de esvaziamento gástrico (BOOTH & MC DONALD, 1992).

A absorção dos salicilatos ocorre primariamente por difusão simples do ácido salicílico não ionizado ou do AAS através das membranas celulares gastrintestinais, sendo por isso altamente influenciada pelo pH no trato gastrointestinal. Mesmo que o salicilato esteja mais ionizado quando o pH aumenta, a ascensão do pH favorece a solubilidade do salicilato, aumentando a dissolução dos comprimidos. O efeito global resulta em aumento da absorção, conseqüentemente existe pouca diferença entre as taxas de absorção do salicilato de sódio, do AAS e das numerosas preparações tamponadas de outros salicilatos. A presença de alimentos pode retardar o processo de absorção dos salicilatos. Por outro lado, a absorção retal de salicilatos costuma

geralmente ser mais lenta quando comparada a absorção após administração oral, além de ser incompleta e inconsistente (BRUNTON *et al.*, 2006).

O ácido salicílico é absorvido rapidamente através da pele íntegra, especialmente quando administrado na forma de linimentos ou pomadas oleosas, inclusive já foram relatados na literatura envenenamentos sistêmicos com aplicação em grandes áreas da pele (BEVAN, 1979). De maneira análoga, o salicilato de metila é prontamente absorvido quando aplicado por via tópica; entretanto, sua absorção gastrointestinal pode demorar muitas horas, tornando o procedimento de lavagem gástrica eficaz para sua remoção, mesmo em casos de envenenamentos que se apresentam muito tardiamente para tratamento. Após absorção, os salicilatos distribuem-se pela maioria dos tecidos corporais e líquidos transcelulares, principalmente por mecanismos de transporte passivos dependentes de pH. Entretanto, estes compostos são ativamente expulsos do líquido cefalorraquidiano LCR, fluído que envolve o cérebro e a medula espinhal, através do plexo coróide, por um sistema saturável de baixa capacidade. Tais efeitos são resultantes da capacidade destes fármacos em atravessar as barreiras hematoencefálicas e hematoplacentárias (BOOTH & MC DONALD, 1992).

O volume de distribuição das doses terapêuticas de AAS e de salicilato de sódio em indivíduos normais é em média de 70mL/mg de peso corporal; em doses elevadas, aumenta para cerca de 500mL/mg, resultante da capacidade de interação com as proteínas plasmáticas que servem como reservatórios da droga no sangue. Parte do AAS ingerido é absorvida para a circulação sistêmica como ácido salicílico, após ter sofrido hidrólise por esterases na mucosa gastrointestinal e no fígado. O AAS pode ser detectado circulando no sangue apenas por um curto período, devido a ocorrência de hidrólise plasmática, hepática e nos eritrócitos; por exemplo, meia hora após a administração oral de uma dose de 0,65g, apenas 27% do salicilato plasmático total apresenta-se na forma acetilada. O salicilato de metila também é rapidamente hidrolisado em ácido salicílico, principalmente no fígado (BOOTH & MC DONALD, 1992).

Cerca de 80 e 90% do salicilato no sistema circulatório se ligam às proteínas plasmáticas, especialmente à albumina. Em casos de hipoalbuminemia, ocorrem mudanças farmacocinéticas significativas como, por exemplo, na artrite reumatóide, sendo observado níveis proporcionalmente mais altos de salicilatos livres no plasma. Os salicilatos competem com uma variedade grande de compostos químicos pelos sítios de ligação nas proteínas plasmáticas, incluindo a *tiroxina*, a *triiodotironina*, a *penicilina*, a *fenitoína*, a *sulfimpirazona*, a *bilirrubina*, o ácido úrico e outros AINEs. O ácido acetilsalicílico liga-se em menor extensão, mas acetila a albumina plasmática humana *in vivo* reagindo com o grupamento amina da lisina e pode alterar a ligação de outros fármacos à albumina. O AAS também acetila hormônios, DNA, hemoglobina e outras proteínas (BOOTH & MC DONALD, 1992).

3. OXICANS

Os derivados do oxican são ácidos enólicos inibidores da enzima ciclooxigenase (COX-1 e COX-2), apresentando atividade anti-inflamatória, analgésica e antipirética. Em geral são inibidores não seletivos das COX, embora um membro deste grupo de fármacos, o meloxicam, mostre maior seletividade para a isoforma COX-2, sendo comparável ao celecoxibe no sangue humano *in vitro*, tendo sido aprovado como um inibidor seletivo da COX-2 em alguns países (BRUNTON *et al.*, 2006).

Os oxicans têm eficácia similar ao AAS, indometacina e naproxeno no tratamento de longo prazo da artrite reumatóide ou osteoartrite. Porém, ensaios controlados comparando a tolerância gastrointestinal ao AAS não foram realizados. Por outro lado, a principal vantagem atribuída a esses compostos se refere a sua longa meia-vida plasmática, fato que permite seu uso em dose única diária (BRUNTON *et al.*, 2006).

3.1 Piroxicam

As propriedades farmacológicas e os usos terapêuticos do piroxicam (Figura 2) já foram amplamente estudadas na literatura (GUTTADAURIA, 1986; EUROPEAN, 2001).

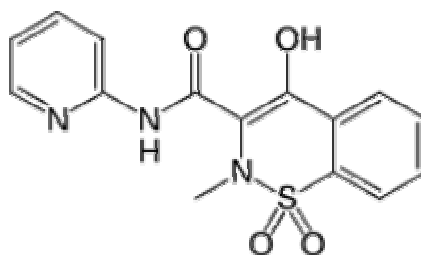


Figura 2 – Piroxicam

Fonte: <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Piroxicam.svg>.

O piroxicam é um antiinflamatório eficaz, inibindo a ativação dos neutrófilos, além de bloquear a enzima ciclooxigenase. Por esse motivo hipóteses foram propostas para explicar sua ação anti-inflamatória, dentre as quais, se inclui a inibição da proteoglicanase e da colagenase na cartilagem. Aproximadamente 20% dos pacientes apresentam efeitos colaterais com o uso do piroxicam e cerca de 5% destes interrompem o tratamento. Relata-se na literatura que um anti-inflamatório não esteroide derivado do piroxicam, o tenoxicam, atua como varredor de radicais livres do oxigênio em experimentos *in vitro*, inibindo a geração de ânions superóxidos pelos neutrófilos (AKIMITSU, 1994).

Na farmacocinética e metabolismo do piroxicam, observou-se completa absorção após administração oral, além deste ativo sofrer intensa recirculação êntero-hepática. O pico de concentração plasmática ocorre entre duas a quatro horas e a presença de alimentos podem retardar este processo. As estimativas de meia-vida no plasma têm sido variáveis sendo a média de mais ou menos 50 horas (BRUNTON *et al.*, 2006).

Após o processo de absorção, o piroxicam se liga extensamente (99%) às proteínas plasmáticas. No estado de equilíbrio, as concentrações plasmáticas e no líquido sinovial são similares (p. ex., após sete a 12 dias). Menos de 5% do fármaco são excretados de forma inalterada na urina. A principal biotransformação hepática em seres humanos é a hidroxilação do anel piridil mediada pelo CYP, predominantemente por uma isoenzima da subfamília do CYP2C, e seus metabólitos inativos são conjugados em glicuronídeo e respondem por cerca de 60% do fármaco excretado na urina e nas fezes (BRUNTON *et al.*, 2006).

O ativo piroxicam está aprovado para o tratamento de artrite reumatoide e da osteoartrite em seres humanos. Devido ao seu lento modo de ação e à demora com que alcança o estado de equilíbrio, não é uma droga de eleição para analgesia aguda, embora tenha sido prescrito para o tratamento da gota aguda (KOROLKOVAS, 2002). Entretanto, torna-se necessário ter cautela em pacientes

que tomam lítio porque o piroxicam pode reduzir de modo clinicamente significativo à excreção renal desse fármaco. A dose diária habitual é de 20mg. Devido à longa meia-vida, os níveis sanguíneos de equilíbrio só são alcançados após sete a 12 dias (BRUNTON *et al.*, 2006).

3.2 - O meloxicam

É um AINE derivado do oxicam, sendo análogo ao tenoxicam, tem a vantagem de ser um inibidor seletivo da ciclooxigenase 2 (Cox 2), com menor efeito na inibição da Cox 1 (OGINO, 1997). Não existindo relatos sobre a ação antioxidante dessa droga em músculo esquelético isquêmico.

O meloxicam (Figura 3) foi aprovado pelo FDA americano (Food and Drug Administration) para uso no tratamento da osteoartrite (FLEISCHMANN, 2002). A dose recomendada de meloxicam é de 7,5 a 15mg uma vez/dia para artrite reumatóide.

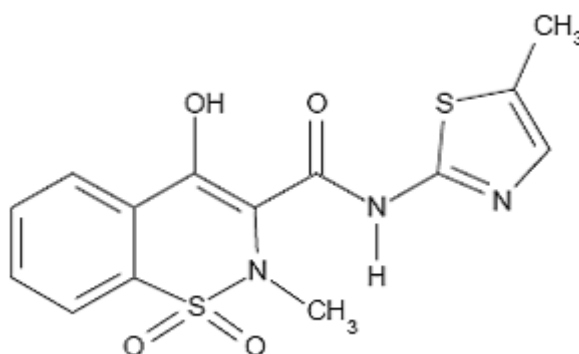


Figura 3 – Meloxicam

Fonte: <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Meloxicam.svg>

Em estudos farmacocinéticos, o meloxicam apresentou boa absorção após administração via oral (cerca de 90%), possuindo uma importante ligação às proteínas plasmáticas, tornando sua meia-vida bem longa quando comparada com outros AINEs, o que permite a sua utilização em uma única dose diária. O pico na concentração plasmática foi registrado em torno de 12-14 horas, evidências apontam para uma intensa recirculação êntero-hepática. Verificou-se que em doses múltiplas a concentração atinge um equilíbrio (steady-state) após o 5º dia (BRUNTON *et al.*, 2006).

Ensaio *in vivo*, demonstraram que o meloxicam exibe seletividade pela COX-2 em média dez vezes maiores em relação ao piroxicam (PANARA, 1999). Todavia, essa seletividade parece ser bem variável, e sua vantagem terapêutica ou risco clínico ainda estão por serem estabelecidos. Porém, foi relatada significativa diminuição nas lesões gástricas em comparação ao piroxicam (20mg/dia) em indivíduos tratados com 7,5 mg/dia de meloxicam. De acordo com PATOIA (1996) a vantagem se perde com 15 mg/dia. O meloxicam não seria uma alternativa desejada à prescrição de celecoxibe para pacientes com maior risco de infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico.

Outros derivados dos oxicans estão em estudo, incluindo vários pró-fármacos do piroxicam (*ampiroxicam* e *droxicom*) concebidos para reduzir a irritação gastrointestinal. Contudo, como ocorre com o sulindaco, a redução teórica da toxicidade gástrica é resultante da diminuição da inibição da COX-1 gástrica pelo fármaco ativo. Outros oxicans incluem o lornoxicam (BALFOUR *et al.*, 1996), o cinoxicam, o sudoxicam e o tenoxicam, em que a eficácia e a toxicidade desses

fármacos demonstraram ser similares às observadas no piroxicam. O lornoxicam é um derivado do ácido enólico com ação de início rápido, e meia-vida relativamente curta entre três a cinco horas (SKJODT, 1998).

4. IMPORTÂNCIA ECONÔMICA E TERAPÊUTICA DOS AINEs

O crescente aumento nos gastos com saúde tem estado no centro das discussões teóricas na área da administração da saúde. Os países da OCDE (Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico) avaliaram medidas supostamente adequadas ao controle efetivo dos gastos com medicamentos nos últimos 30 anos. No entanto, as despesas em saúde se mantiveram crescentes neste período, inclusive com ritmos superiores aos da economia em geral.

Especialmente em épocas de recessão econômica, como observado atualmente, existe a necessidade de se encontrar o balanço adequado entre os custos da prestação de cuidados médicos, à respectiva efetividade e qualidade dos tratamentos com medicamentos. Estas práticas terão que ser, hoje em dia, uma prioridade da administração da saúde de qualquer país. Na área dos medicamentos, recentemente, observou-se significativo aumento do número de estudos econômicos, a maior parte financiada pela própria indústria farmacêutica como forma de suporte mercadológico para o lançamento de novos produtos (DRUMMOND, 1993).

Os AINEs representam a forma terapêutica mais usada no tratamento da artrite reumatoide e osteoartrose, patologias muito frequentes, com especial incidência na população mais idosa. O uso prolongado dos AINEs pode provocar vários efeitos secundários, destacando-se as lesões no trato gastrointestinal (GRAHAM, 1988).

Os AINEs são drogas utilizadas numa vasta área de problemas de saúde. No entanto, torna-se importante restringir esta discussão a sua aplicação em situações de doenças crônicas, quer pela sua própria relevância, quer por ser nestas situações que se verifica a maioria dos casos de complicações associadas ao consumo destes fármacos (AKEHURST, 1992).

Apesar dos avanços tecnológicos observados nas últimas décadas para a prospecção de novos compostos químicos, a quantidade de novos fármacos lançados no mercado não tem aumentado proporcionalmente. A química combinatória não tem conseguido atingir seus objetivos como fonte primária de expressiva diversidade química (YUNES *et al.*, 2001), a qual asseguraria a descoberta de novas moléculas ativas com capacidade de constituir novos fármacos. Efetivamente, a indústria farmacêutica, principal responsável pela pesquisa de novos ativos, afirma que o montante gasto na prospecção e desenvolvimento de fármacos em 2004 atingiu valores na casa de 33 bilhões de dólares americanos, representando um crescimento real nos investimentos, porém não correspondendo ao aumento proporcional nas descobertas inovadoras.

5. EVOLUÇÃO QUÍMICA MEDICINAL DOS AINEs

A Química Medicinal estuda as ações moleculares dos fármacos de maneira a descrever a interação entre a estrutura química e a atividade farmacológica, hierarquizando as diferentes contribuições funcionais. No contexto inverso, inclui-se o delineamento e o desenho estrutural químico de novas substâncias que possuam propriedades farmacoterapêuticas úteis, capazes de atuar como novos compostos químicos, candidatos a protótipos de novos fármacos de uso seguro. Esta complexa

tarefa envolve múltiplos fatores, responsáveis pela eficácia terapêutica desejada ao fármaco e decorrente da complexidade das interações com os sistemas biológicos, abrangendo diversos conceitos em diferentes áreas do conhecimento, não podendo ser cumprida aleatoriamente (SETTI & MICETICH, 1996).

Para a identificação de um novo composto-protótipo ou uma nova entidade química que possa representar um fármaco, elege-se a melhor relação alvo-farmacológico e aplicação terapêutica, principalmente, em função do nível de conhecimento estrutural disponível sobre este receptor, identificando-se neste contexto a melhor estratégia para a construção da arquitetura molecular do novo ligante desejado. Diversas estratégias de desenho molecular são conhecidas, em função do mecanismo de ação pretendido, seja pela inibição enzimática, reversível ou não, agonismo/antagonismo químico, competitivo ou não, resultante do nível de conhecimento de sua topografia (SETTI & MICETICH, 1996; WERMUTH, 1998).

A analogia do sistema chave e fechadura para que se compreenda a ação de uma enzima que posteriormente foi estendida para a ação de um fármaco, foi descrita a aproximadamente 100 anos por Emil Fisher (YUNES & CECHINEL FILHO, 2001). Na mesma época, Paul Ehrlich (1854-1915) prêmio Nobel pela teoria da resposta humoral sugeriu, para orientar os trabalhos farmacológicos, o modelo da bala mágica que levaria o princípio ativo aos tecidos enfermos sem afetar os sadios. O reconhecimento da estrutura receptora por parte do fármaco e o planejamento racional de novos ativos são dois importantes aspectos que constituem as bases da atual Química Medicinal (KING, 1994).

Neste contexto, a inflamação apresenta uma história antiga e rica, intimamente relacionada com histórias das guerras, feridas e infecções. Trata-se de um mecanismo de defesa inata do organismo a qualquer agressão. A intensidade da resposta mostra-se diretamente proporcional ao estímulo traumático sofrido. A reação inflamatória costuma ser dividida em duas fases distintas: inflamação aguda e inflamação crônica (KATSUNG, 1998).

De acordo com WANMACHER & FERREIRA (1995), a inflamação aguda refere-se à resposta inicial à lesão tecidual, mediada pela liberação de autacóides e, em geral, precede o desenvolvimento da resposta imune. Segundo ALLE & ALLE-FILHO (1992), a resposta imune aparece quando as células imunologicamente competentes são ativadas, reagindo a substâncias antigênicas, liberadas durante a resposta inflamatória aguda ou crônica (KATSUNG, 1998), assegurando que o resultado da resposta imunológica seja 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 retro alimentação extremamente danoso ao organismo, envolvendo a liberação de diversos mediadores que não são proeminentes na resposta aguda.

A dose de AINE necessária para reduzir a reação inflamatória parece ser mais elevada do que aquela necessária para inibir a formação de prostaglandinas, sugerindo que outros mecanismos de ação pelos quais são mediados os efeitos anti-inflamatórios. Além da inibição da produção de prostaglandinas, os anti-inflamatórios inibem proteinases específicas envolvidas na degradação de proteoglicanos e colágenos de cartilagem, inibindo a geração de radicais de oxigênio, principalmente superóxidos, além de interferirem na liberação de bradicinina, na resposta linfocitária ao estímulo imunogênico, na fagocitose, na quimiotaxia de granulócitos e monócitos (VANE, 1995).

Desde a antiguidade, o ser humano procura encontrar meios para aliviar a dor, a febre entre outros distúrbios. Com a descoberta da fisiopatologia das doenças inflamatórias, abriu-se uma janela para investigação de substâncias medicamentosas que pudessem interromper o circuito desta sinalização. No decorrer destes últimos anos, o mecanismo de ação dos anti-inflamatórios tem sido bastante estudado, provavelmente o cenário das primeiras descobertas tenha sido nas décadas de 40 e 50 de substâncias vasoativas no fenômeno da indução da dor provocado em animais, tais como: acetilcolina, 5-HT, histamina e peptídeos angiotencina e bradicinina (KATSUNG, 1998). Posteriormente outros pesquisadores postularam que danos teciduais com isquemia levavam 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 (KATSUNG, 1998).

A síntese de novos compostos a serem bioensaiados, na busca por fármacos novos, passou a ser dispendiosa demais, visto o pequeno número de compostos que venciam as etapas pré-clínicas e clínicas, chegando ao mercado como medicamentos. Neste cenário, a indústria farmacêutica passou a investir pesadamente em métodos de pesquisa para formulações químicas bioativas (bioNCEs), com efetiva potência terapêutica. As técnicas de biologia molecular e genética permitiram o isolamento e a purificação de muitas estruturas orgânicas, tais como: enzimas, receptores diretamente associados a processos patológicos, representando autênticos alvos-moleculares para os fármacos (KING, 1994). Tais progressos auxiliaram na adoção de sistemas de testes em batelada, possibilitando que milhares de novas substâncias fossem obtidas, geralmente, por química combinatória, inclusive sendo avaliadas inicialmente *in vitro* (SHU, 1998). Esta nova abordagem resultou numa autêntica revolução de concepção na síntese orgânica praticada até então dentro da indústria farmacêutica (KING, 1994; SHU, 1998).

Na busca de mais esclarecimentos sobre as características dos mediadores, inúmeros trabalhos científicos foram publicados, demonstrando a sensibilização dos receptores de dor as prostaglandinas, que assumiram o papel do principal mediador responsável pelo processo doloroso. Neste contexto, vários grupos postularam a existência de isoformas da COX o que deu origem ao conceito de formas “constitutivas” (COX-1) e “induzidas” (COX-2) (ROSEN, 1989). As substâncias originadas a partir da atividade da COX-1 estão envolvidas em funções fisiológicas. Ao contrário, a COX-2 que catalisa a produção das prostaglandinas mediadoras de processos inflamatórios.

A terminologia COX deve-se ao fato de em seu proposto mecanismo de ação ocorrer a formação de peróxidos bicíclicos (endoperóxidos) a partir da oxigenação de ácidos graxos poliinsaturados (MARNETT *et al.*, 1999). Em quase todos os tecidos normais foi detectada a presença estrutural da enzima COX-1, e em baixos níveis de detecção a COX-2, a qual pode ser expressa em maior quantidade mediante estimulação por citocinas, fatores de crescimento e estimulantes tumorais (FITZGERALD & PATRONO 2001; HARRIS & BREYER, 2001), sugerindo sua relevância no desenvolvimento do câncer e em reações inflamatórias. A expressão aumentada de COX-2 também tem sido relatada na Doença de Alzheimer, além de outras condições neurológicas. Desta forma, a COX-1 foi dado o nome de constitutiva; à COX-2, indutiva.

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. Segundo VANE (1971), o mecanismo de ação da aspirina, através da inibição da síntese das prostaglandinas a partir do ácido araquidônico, pelo bloqueio da COX, antes conhecida como prostaglandina sintase, foi proposto a todos os AINEs, inclusive explicando as ações terapêuticas e efeitos colaterais do grupo, inclusive demonstrando que a aspirina atuava bloqueando de forma irreversível a produção dos tromboxanos (TX) pelas plaquetas em seres humanos (SMITH & WILLIS, 1971).

A enzima prostaglandina G/H sintase apresenta dois sítios catalíticos: a ciclooxigenase e a peroxidase. O sítio ciclooxigenase é responsável pela conversão do ácido araquidônico em prostaglandina G_2 , que por sua vez é reduzida ao intermediários instáveis, enquanto a prostaglandina H_2 pelo sítio peroxidase, o qual não é inibido pelos AINEs (BROOKS *et al.*, 1999). Neste contexto, a prostaglandina H_2 é convertida pelas isomerases tissulares específicas em outros prostanóides (prostaciclina, prostaglandinas e tromboxanos). As prostaglandinas podem agir de forma parácrina ou autócrina por meio de duas classes de receptores: os receptores de membrana ligados à proteína G e os receptores nucleares PPAR (*peroxisome proliferator activated receptors*) (DUBOIS *et al.*, 1998).

Os eicosanóides são mediadores celulares resultantes da biotransformação do ácido araquidônico, dentre estes se encontram os leucotrienos e as prostaglandinas (PGs) substâncias endógenas com significativa relevância fisiológica (BARREIRO, 1987, 1988). As PGs são reconhecidas como mediadores de diversos processos fisiopatológicos importantes como à resposta inflamatória. (HIGGS *et al.*, 1984). A inibição seletiva de enzimas da biotransformação do ácido araquidônico representa um sítio importante de intervenção terapêutica para o tratamento de doenças inflamatórias crônicas, por inibir a ciclooxigenase (COX) ou prostaglandina endoperóxidos-H sintase (PGHS), primeiro complexo enzimático envolvido no metabolismo das prostaglandinas (PGs) a partir do ácido araquidônico (VANE, 1971; FERREIRA *et al.*, 1971). Outra enzima oxidativa desta cascata biosintética, envolvida também na regulação de diversas respostas fisiológicas importantes, é a 5-lipoxigenase (5-LO), que compete com a ciclooxigenase pelo ácido araquidônico e resulta na biotransformação dos leucotrienos (LT's), mediadores de respostas biológicas como o LTB₄ que apresenta importante atividade pró-inflamatória (HIGGS, *et al.*, 1990). A tromboxana-sintase (TXS), enzima citocromo P₄₅₀ dependente, biotransforma os endoperóxidos de prostaglandina H_2 (PGH₂) em tromboxana A₂ (TXA₂), que atua na formação de trombos, representando um sítio de intervenção inibitória com aplicações terapêuticas úteis para o tratamento e prevenção do acidente trombo-embólico. (HIRSH *et al.*, 1981).

De acordo com KATSUNG (1998), por volta de 1978 MONCADA e outros pesquisadores baseando-se em diversos estudos farmacológicos, demonstraram que a atividade analgésica e anti-inflamatória notadamente da aspirina e da indometacina, deve-se ao bloqueio da síntese das prostaglandinas por inibição da enzima ciclooxigenase. Juntamente a estas observações LEWIS & WHITLEY concluíram que os AINEs eram capazes também de participar da inibição da liberação do mediador histamina de mastócitos peritoneais de ratos, e curiosamente, os fenamatos (ácidos fenâmicos), além de possuírem potente atividade inibitória sobre as ciclooxigenases, também exercem uma ação antagônica em receptores das prostaglandinas.

No final do século XIX, o químico alemão Félix Hoffman descobriu o conhecido AAS, e a Aspirina, foi então o primeiro medicamento anti-inflamatório

cientificamente divulgado na história da humanidade, surgindo assim uma geração de novos compostos com efeitos “benéficos”, aos quais foram denominados de fármacos (WRIGHT, 1993; FIORUCCI *et al.*, 2001).

Na segunda metade do século XX, vários outros AINEs foram desenvolvidos como a fenacetina, fenilbutazona, os fenamatos (ácido mefenâmico, ácido meclofenâmico), a indometacina, o naproxeno e a família dos oxicans (piroxicam, tenoxicam, meloxicam). Apesar da diversidade das estruturas químicas, estas drogas apresentam propriedades terapêuticas semelhantes. Os primeiros fármacos de inibição seletiva de COX-2 como o meloxicam e a nimesulida surgiram na década de 1980 (RAZ *et al.*, 1996). Conforme BRUNTON *et al.*, (2006), os fármacos superseletivos surgiram no final da década de 90, pois Neeleman e seu grupo do Monsanto/Searle sintetizaram inibidores que são 1.000 vezes mais potentes contra COX-2 do que contra a COX-1, resultando nos fármacos mais recentes como os coxibes: celecoxibe (1998), o rofecoxibe (1999), o etoricoxibe (2002), e valdecoxibe (2002) e o parecoxibe (2002).

Neste sentido, pode-se arbitrariamente dizer que o desenvolvimento efetivo da Química Medicinal iniciou-se nas décadas de 40 e 50, seguindo o modelo da aspirina, isto é, a síntese química e ensaios farmacológicos para avaliar os efeitos dose-resposta. Enquanto, na década de 60 se desenvolveu efetivamente a bioquímica, área de conhecimento que muito contribuiu para o avanço da Química Medicinal. Nos anos 70, começaram a surgir às primeiras contribuições da Física-Química Orgânica, área de conhecimento que iniciou-se com a conhecida equação de Hammett de 1930 (HAMMETT, 1940) que correlaciona valores obtidos de dados cinéticos com aqueles obtidos do equilíbrio químico (termodinâmico), denominado de relação extra-termo dinâmica ou de relação linear de energias livres. Hammett e especialmente seus seguidores conseguiram determinar os descritores moleculares de fatores polares, eletrônicos e estéricos que afetavam a reatividade química dos diversos compostos (TAFT 1956, 1959).

Na década de 80, com o advento da tecnologia da informação e poderosos computadores, iniciou-se a fase da Química Computacional, que passou a auxiliar a Química Medicinal (PERUN *et al.*, 1989). Esta se fundamentou na química teórica, constituída por teorias propostas na tentativa de descrever quantidades experimentalmente determinadas ou não determináveis. Assim, a Química Computacional, mediante o uso de algoritmos matemáticos, permitiu prever efeitos causados por estruturas reais ou imaginárias. Nesta área do conhecimento, assumiram grande importância a mecânica quântica, mecânica molecular, análise conformacional, teoria de gráficos moleculares, desenhos de moléculas auxiliadas por computador e as relações quantitativas de estrutura-atividade (SILVERMAN, 1992).

Finalmente, na década de 90 surgiu a Biologia Molecular, que está fundamentalmente associada à Engenharia Genética, ciência nova que está dando uma contribuição importante na determinação de novos alvos moleculares e novas metodologias para o estudo e produção de fármacos (HOBDMEN, 1996).

6. FARMACODINÂMICA

A capacidade da célula em responder aos sinais ambientais é de crucial importância para a sua atividade. A sinalização celular é feita por grande variedade de moléculas denominadas genericamente como *ligantes*. Alguns desses ligantes são moléculas lipossolúveis que atravessam facilmente as membranas celulares. Outros tipos de ligantes, como polipeptídios e pequenas moléculas polares, não são

capazes de atravessar diretamente a bicamada lipídica, necessitando então interagir com proteínas presentes nas biomembranas, que reconhecem ligantes de forma específica, sendo denominadas de receptoras. Uma vez que os receptores de membrana são proteínas intrínsecas apresentam três domínios estruturais distintos: extracelular, capaz de reconhecer os diferentes ligantes; transmembrana; citoplasmático, que na maioria das vezes executa uma função sinalizadora para o interior celular, liberando segundo mensageiro.. No entanto, os receptores presentes nas membranas das organelas celulares possuem um domínio citoplasmático e outro voltado para a luz da organela (CARVALHO & RECCO-PIMENTEL, 2001).

Fármacos moduladores seletivos em receptores de hormônios esteroidais são bastante flexíveis e por isto podem associar-se a diversos ligantes, como por exemplo, o grupo hidroxila na posição 3 do anel ciclopentanoperhidrofenantreno. Isto está correlacionado ao que se conceitua atualmente como "farmacóforo", que designa o grupamento necessário para a obtenção de uma determinada atividade farmacológica (PATRICK, 1995), portanto, isto implicando no padrão estrutural de reconhecimento pelo receptor, na capacidade de ligação, assim como, desta interação induzir mudanças conformacionais no receptor que são acompanhadas de mudanças em sua própria conformação.

A partir dos dados obtidos da Análise Estrutural, da Bioquímica e da Biologia Molecular, assim como de cálculos Mecânicos-Quânticos, foi possível realizar a modelagem molecular de novos fármacos, assim como, a criação de um modelo tridimensional, através do uso de programas computacionais, que podem se deslocar em todas as direções no espaço. Tais modelos permitem determinar as propriedades estéricas e eletrônicas de estruturas parciais ou substituintes de possíveis fármacos em relação a sua interação com sítios receptores conhecidos. Em que, o ponto de partida é uma substância protótipo sobre a qual se realizam os ajustes (correções) finos necessários para o aperfeiçoamento de suas propriedades farmacológicas (BARREIRO *et al.*, 1997).

Em relação ao transporte de fármacos entre os diferentes compartimentos orgânicos, muitos esforços foram realizados para aperfeiçoar a adsorção, solubilidade e outras propriedades importantes atribuídas aos fármacos, fazendo-se uso de diversos transportadores para os mesmos, como ciclodextrinas, micro cápsulas, entre outros (MONTANARI *et al.*, 1998).

A necessidade de novos fármacos com estruturas que compreendam uma grande gama de diversidade molecular foram conseguidas pela aplicação da química combinatória. As operações como pipetagem, filtração, manutenção da temperatura de reação e outras necessárias para sintetizar uma série de compostos são totalmente definidas, permitindo a construção de aparelhos automatizados para síntese em fase líquida e sólida (FURLAN *et al.*, 1996).

As forças intermoleculares resultantes das interações de um fármaco com seu receptor biológico são resultantes de interações lipofílicas, polares, eletrostáticas e estéricas. Assim sendo, compostos que apresentam propriedades terapêuticas, ao interagirem com um receptor específico (enzima, canal de íons, ácido nucléico ou qualquer outra macromolécula biológica), devem possuir uma estrutura tridimensional de forma que as disposições de seus grupos funcionais favoreçam uma complementaridade maior aos sítios de ligação, Isto é, quanto maior a afinidade química e a complementaridade das propriedades superficiais de um fármaco, maior será sua atividade biológica (KUBINYI, 1993; BARREIRO & FRAGA, 2001). Basicamente, os receptores presentes na superfície celular possibilitam que as células respondam aos estímulos externos de quatro formas básicas: o sinal é

transmitido por meio de alterações na atividade funcional do domínio citoplasmático, gerando reações intracelulares; a interação fármaco-receptor inicia processos de internalização; a interação favorece o transporte de outras moléculas através da membrana; o ligante induz alterações no arranjo do cito esqueleto favorecendo processos de adesão célula-célula ou célula matriz extracelular (CARVALHO & RECCO-PIMENTEL, 2001).

Na tentativa de descrever os tipos de interações entre ligante e receptor biológico específico pode-se utilizar um conjunto extenso de propriedades moleculares, pois estas propriedades estão diretamente relacionadas às forças intermoleculares envolvidas nesta interação, assim como, estão relacionadas às características de transporte e distribuição dos fármacos. Descritores moleculares representam uma importante ferramenta para predizer as propriedades das substâncias, classificando as diversas estruturas químicas ou procurando similaridades entre as mesmas (SUFFREDINI *et al.*, 2005; TOLEDO *et al.*, 2006). Nos últimos anos, diferentes descritores foram introduzidos, e o número continua crescendo, pois se acredita que importantes problemas em estudos farmacológicos sobre as relações estrutura-atividade possam ser solucionados (LABUTE, 2000).

O novo composto-protótipo, uma vez identificado, pode ter sua eficácia terapêutica otimizada por pequenas modificações moleculares, planejadas de maneira a preservar ou aprimorar as propriedades farmacocinéticas identificadas nos ensaios *in vivo*. Para tanto, existe a possibilidade de diferentes estratégias, como por exemplo, o desenho de outros análogos ativos (BARREIRO & FRAGA, 2001) em que, novamente, a determinação e identificação dos grupos farmacofóricos do protótipo norteiam as modificações estruturais a serem introduzidas na molécula, de modo a preservar importantes funções (BARREIRO & FRAGA, 2001). Por outro lado, deve-se, ainda, levar em consideração os eventuais efeitos toxicofóricos de todas as subunidades estruturais envolvidas, particularmente ao nível do sistema microsomal hepático, onde predominam reações de oxidação que são essenciais a biotransformação de diversas substâncias endógenas, como os hormônios esteróides, reguladores de funções fisiológicas vitais (BARREIRO *et al.*, 1996).

A pesquisa por novos compostos químicos bioativos (bioNCEs) realizadas em laboratórios de pesquisa industriais observaram a necessidade de adoção da química combinatória, na tentativa de se obter maior número de substâncias potencialmente com atividade terapêutica (HIJFTE *et al.*, 1999; AMARAL *et al.*, 2003). De modo geral, as reações na química combinatória são feitas em várias etapas, ocorrendo em paralelo e/ou misturas, a partir de poucos reagentes. Tais produtos reacionais resultantes sofrem combinações aleatórias entre os reagentes e, portanto, um número muito grande de compostos novos podem ser gerados (HIJFTE *et al.*, 1999; NEWMAN *et al.*, 2003).

A introdução destas novas tecnologias tornou a química medicinal mais ampla em sua concepção, aumentando seu caráter interdisciplinar. Em uma visão moderna, a química medicinal dedica-se à compreensão das interações moleculares na ação dos fármacos, da relação entre estrutura química à atividade farmacológica dos mesmos, correlacionando fatores farmacodinâmicos e farmacocinéticos que se traduzem em propriedades farmacológicas e terapêuticas úteis e, portanto, representando novos compostos-protótipo, candidatos efetivos ao desenvolvimento de novos fármacos (BARREIRO & FRAGA, 2001).

As correlações entre estrutura química e atividade biológica, assim como, o estudo de pequenas modificações estruturais são obtidas quando compostos

biologicamente ativos podem auxiliar no aperfeiçoamento destas atividades, conferindo um incremento na resposta orgânica (KOROLKOVAS & FERREIRA, 1988; KOROLKOVAS, 1989). Porém, mudanças podem ser introduzidas numa molécula, dependendo de seus grupos reativos, procurando introduzir grupos que possam conferir ao composto em estudo maior ou menor hidrofobicidade, assim como, grupos doadores e/ou aceptores de elétrons, permitindo posteriormente a aplicação de alguns métodos de correlação entre estrutura química e atividade farmacológica, que podem ser de caráter qualitativo ou quantitativa.

Em muitos casos, a afinidade química entre os diferentes receptores e seus ligantes varia de acordo com as concentrações de ambos. A maioria das moléculas sinalizadoras, como os hormônios e fatores de crescimento, apresenta-se no organismo em concentrações muito baixas. Neste contexto, os receptores presentes nas membranas apresentam uma elevada afinidade química em relação aos seus ligantes específicos. Por outro lado, os componentes da matriz extracelular, uma rede composta por macromoléculas, são extremamente abundantes. Dessa forma, os receptores de integrinas (um tipo de proteína) diferem dos demais receptores por se ligarem a seus respectivos ligantes por interações de afinidade relativamente baixa. Além disso, estão presentes em quantidades bem maiores que os demais tipos de receptores da superfície celular, cerca de 10 a 100 vezes mais. (CARVALHO & RECCO-PIMENTEL, 2001).

A maioria dos fármacos são micromoléculas bioativas, que exercem seus efeitos terapêuticos graças às interações específicas com uma biomacromolécula. Métodos computacionais modernos permitem a determinação qualitativa e quantitativa das diferentes possíveis contribuições destas distintas subunidades estruturais presentes nos fármacos, tanto aquelas de natureza eletrônica como estérica, quando de seu reconhecimento molecular pelos sítios receptores. Ademais, fatores farmacocinéticos e toxicofóricos dos compostos podem ser simulados virtualmente através destas ferramentas computacionais modernas. Neste contexto, observa-se que a informática passou a ser aliada inseparável da química medicinal, permitindo estudos de modelagem e dinâmica molecular. Assim sendo, pode-se planejar, virtualmente, novos ligantes de determinados sítios receptores, em três dimensões (3D), através da construção de mapas farmacofóricos (HACKSELL, 1996; BARREIRO & FRAGA, 2001)

A topografia molecular tridimensional (3D) do receptor, especialmente do sítio de interação, permite o desenho de inibidores enzimáticos ou de antagonistas/agonistas de receptores, por processos de complementaridade molecular planejada (GUND *et al.*, 1996) com a discriminação entre interações ou ligações covalentes (LAM, 1994). Quando não se conhece a estrutura do biorreceptor alvo para um ligante, a estratégia mais empregada fundamenta-se na variação da similaridade molecular do agonista natural, de forma a se identificar um possível análogo ativo, buscando o reflexo de suas propriedades farmacodinâmicas e que favoreçam seu reconhecimento molecular pelo biorreceptor. Uma vez comprovada a atividade farmacológica desejada do análogo-ativo, por meio de protocolos farmacológicos *in vivo*, têm-se a constituição de um novo composto-protótipo.

Objetivando promover um planejamento racional de novas moléculas ativas foram desenvolvidos vários métodos de correlação entre estrutura-atividade. A aplicação destes métodos auxilia na predição de qual grupo químico ou átomo pode ser introduzido em determinado composto para torná-lo mais ativo, proporcionando em muitos casos vantagens no desenvolvimento de novos fármacos. O método mais

usado, principalmente por indústrias farmacêuticas, foi desenvolvido por HANSCH *et al.*, (1971) que procurou relacionar a atividade biológica com as propriedades físico-químicas das moléculas em estudo, tais como: a hidrofobicidade, fatores eletrônicos e estéricos. Estes valores são obtidos experimentalmente. Detalhes sobre estes e outros métodos podem ser obtidos em vários livros e artigos na literatura (TOPLISS, 1972; GAUDIO, 1996).

Após a obtenção de múltiplos parâmetros moleculares, tornou-se necessária a utilização de técnicas que permitam a análise simultânea de todos os parâmetros obtidos, já que, inicialmente, os principais fatores responsáveis pela interação fármaco-receptor biológico não é conhecido. Neste contexto, os métodos multivariados de análise são ferramentas de muita utilidade nestes estudos, ou seja, análise de um conjunto de dados que apresenta um elevado número de propriedades, dificultando a interpretação dos dados. Alguns métodos utilizados em análises multivariadas dos dados são: análises de componentes principais (PCA - *Principal Component Analysis*), regressão por mínimos quadrados parciais (PLS - *Partial Least Squares*), análise discriminante por passos (SDA - *Stepwise Discriminant Analysis*), análise hierárquica de agrupamentos (HCA - *Hierarchical Cluster Analysis*), método do K - vizinhos mais próximos (KNN - *K-Nearest Neighbor*) e modelos independentes de similaridade utilizando componentes principais (SIMCA - *Soft Independent Modeling of Class Analogy*) (ALVES *et al.*, 2001; CAMARGO, 2002).

A elevada variabilidade funcional desempenhada pelos diferentes receptores de membranas biológicas reflete a grande diferenciação estrutural e funcional de proteínas neles presentes. As proteínas possibilitam à célula interagir com o meio extracelular, participando de processos de migração celular, na interpretação de sinais vindos do ambiente, que induzem alterações fisiológicas ou no padrão de diferenciação das próprias células, influenciando de forma significativa no balanço iônico de algumas células (CARVALHO & RECCO-PIMENTEL, 2001).

De acordo com HONÓRIO *et al.*, (2005) e (2006), nos últimos anos, avanços significativos foram observados na área de QSAR (Quantitative structure-activity relationship), dos quais destaca-se o desenvolvimento de métodos bidimensionais (QSAR 2D), tridimensionais (QSAR 3D), além de métodos que envolvem informações moleculares mais avançadas (QSAR 4D e 5D), sendo que a principal diferença entre os mesmos está relacionada com o tipo de informação molecular utilizada na construção do modelo quantitativo. Análises utilizando técnicas mais avançadas, como QSAR 3D e 4D, necessitam do conhecimento de conformações moleculares estruturais para o alinhamento tridimensional, partindo do pressuposto de que a resposta biológica está associada diretamente às interações entre a molécula bioativa e o receptor biológico, sendo estas ligações estão descritas e representadas por seus campos estéreos, eletrostáticos e entre outros (DEBNATH, 2001; VEDANI & DOBLER, 2002).

Para VEDANI & DOBLER (2002), estudos das relações quantitativas entre a atividade farmacológica e estrutura química (QSAR), ou entre a estrutura química e algum tipo de propriedade físico-química (QSPR) (Quantitative structure-property relationship) representam uma ferramenta de grande importância na química e bioquímica moderna. O objetivo central em estudos de QSAR/QSPR é favorecer a racionalização na procura por compostos com propriedades desejadas, utilizando intuição e experiência química de uma forma quantitativa e computadorizada.

Um grande avanço também foi verificado no desenvolvimento dos cálculos químico-quânticos devido aos recentes progressos na área computacional e no

desenvolvimento de eficientes algoritmos de cálculos, dentre estes, destacam-se os métodos *ab initio* e semi-empíricos que fornecem parâmetros químicos-quânticos e moleculares realísticos em um curto período de tempo. Enquanto, os métodos semi-empíricos apresentam características interessantes para o estudo de mecanismos enzimáticos, pode avaliar a formação e a quebra de ligações covalentes, por considerar explicitamente os elétrons através da resolução da equação de Schrödinger (POPLE & BEVERIDGE, 1970). Em comparação com os métodos *ab initio*, simplificações introduzidas nos métodos semi-empíricos, tornam viáveis cálculos em computadores de baixo custo de sistemas moleculares com várias centenas de orbitais (CLARK, 1985), podendo abranger o substrato e os aminoácidos na composição do sítio ativo e suas vizinhanças imediatas. Cálculos químico-quânticos são então, uma grande fonte de descritores moleculares que podem, em princípio, expressar muitas propriedades inerentes as moléculas e suas interações.

Assim sendo, tornou-se possível selecionar os compostos mais promissores para síntese e testes de laboratórios, altamente onerosos para a indústria farmacêutica. Os estudos envolvendo QSAR/QSPR podem ser considerados ótimas ferramentas para acelerar e obter êxito em processos de desenvolvimento de novas moléculas, a serem utilizadas como fármacos, materiais, aditivos e outras finalidades. Como não são fáceis de se encontrar correlações entre estrutura-atividade, o crescimento exponencial no número de trabalhos envolvendo estudos QSAR/QSPR claramente demonstra o rápido progresso nesta área (PASHA *et al.*, 2005; TOROPOV *et al.*, 2008). Na tentativa de se obter uma correlação significativa torna-se crucial que os descritores apropriados sejam empregados de forma teórica, empírica ou derivados de dados experimentais. Contudo, muitos descritores refletem propriedades moleculares simples e podem fornecer subsídios sobre a natureza físico-química da atividade/propriedade em estudo (KARELSON & LOBANO, 1996).

Os principais descritores químico-quânticos utilizados em estudos SAR/QSAR estão relacionados à distribuição dos elétrons responsáveis pelo comportamento químico de cada molécula que descreve sua densidade de carga em um composto químico, assim estimá-la constituiu uma tarefa difícil, considerando que uma molécula é um sistema dinâmico entre o arranjo de prótons com cargas positivas e elétrons com cargas negativas. Desta forma, a mecânica clássica não é capaz de explicar este tipo de sistema, no entanto, existindo vários métodos de cálculos de cargas atômicas disponíveis em programas computacionais. A dificuldade para estes cálculos está no fato das cargas não serem obtidas diretamente da função de onda. (BRUNS *et al.*, 1996).

O método de cálculo das cargas atômicas mais popular é a análise populacional de MULLIKEN (1934) que é um método arbitrário para designar cargas, uma vez que, para realização dos cálculos, a densidade de carga entre dois átomos é dividida de forma uniforme, não se considerando a eletro negatividade destes átomos. Outro método para avaliação da distribuição de carga consiste em adaptar o potencial eletrostático molecular, obtida diretamente por um cálculo de campo auto-consistente (SCF, *Self-Consistent-Field*). Contudo, um conjunto de pontos ao redor da molécula é definido para o cálculo do potencial eletrostático, seguido de um posterior ajuste realizado para o modelo de cargas pontuais. Partindo deste raciocínio, surgiram muitos métodos derivados do potencial eletrostático para o cálculo das cargas atômicas (BRUNS *et al.*, 1996). Um dos métodos utilizados para o cálculo das cargas derivadas do potencial eletrostático foi desenvolvido por CHIRLIAN & FRANCL (1987), em que o potencial é determinado para um número

selecionado de pontos dispostos esfericamente ao redor da molécula. As interações entre ligante e receptor biológico estão muito ligadas aos mecanismos eletrostáticos de atração, repulsão, transferências de cargas. Assim sendo, são determinadas e calculadas as cargas em posições importantes e em grupos substituintes nas moléculas estudadas.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os AINEs atuam por inibir a enzima cicloxigenase, resultando na diminuição na produção de eicosanoides como as prostaglandinas que atuam nas respostas inflamatórias, na sensibilidade a dor e no centro térmico hipotalâmico. Os locais de ligação para a atividade inibidora específica na Ciclooxygenase 2 (COX-2) já foram descritos, e a estrutura protéica tridimensional da enzima encontra-se claramente estabelecida, neste contexto, a utilização de técnicas modernas de modelagem molecular deverá ser capaz de criar novos compostos de elevada afinidade e especificidade, mas provavelmente, sem a presença dos grupos sulfonamida e sulfona dos compostos de segunda geração, pois a segurança clínica do fármaco passou a ser fundamental no seu desenvolvimento.

As interações de um fármaco com seu receptor biológico são determinados por forças intermoleculares, ou seja, interações lipofílicas, polares, eletrostáticas e estéreas, assim sendo, substâncias que apresentam propriedades terapêuticas, ao interagirem com um alvo específico e quanto melhor o "encaixe" e a complementaridade das propriedades superficiais de um fármaco, maior será sua afinidade e maior poderá ser sua atividade biológica.

Dentre os AINEs do grupo dos salicilatos, destaca-se o ácido salicílico em que o grupamento hidroxila esta na posição orto em relação ao grupo carboxila, sendo inclusive pouco solúvel em água. Este fármaco apresenta boa eficácia terapêutica como analgésico, antipirético e anti-inflamatório, porém são comuns relatos de efeitos colaterais principalmente sobre mucosa gástrica. Por outro lado, os oxicans têm eficácia similar à do ácido acetilsalicílico, e a principal vantagem sugerida para esses compostos é sua longa meia-vida, que permite seu uso em dose única diária. Neste grupo de fármacos, destaca-se o Meloxicam que apresenta maior especificidade para se ligar a isoforma da enzima cicloxigenase denominada de COX-2, descrita como mais específica nas respostas inflamatórias, fato que justifica o crescente uso dos oxicans como anti-inflamatório, tanto na medicina humana quanto na veterinária.

REFERÊNCIAS

AKEHURST, Ron. An evaluation of the cost of arthritis. **British Journal of Medical Economics**, n. 5, p. V-VI, 1992.

AKIMITSU T, GUTE DC, JEROME SN, KORTHUIS RJ: **Reactive oxygen metabolites and their consequences**. In: Fantini, G.A. Ischemia-Reperfusion Injury of Skeletal Muscle, 1st Ed., R G Landes Company, Austin, p.5-20.1994.

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. **Odontologia**. Univ. de São Paulo, v. 6 n. 1/2, p. 31-6, 1992.

ALVES, C. N.; PINHEIRO, J. C.; CAMARGO, A. J.; FERREIRA, M. M. C.; ROMERO, R. A. F.; DA SILVA, A. B. F. A multiple linear regression and partial least squares

study of flavonoid compounds with anti-HIV activity. **Journal of Molecular Structure**. v.541, p.81-88, 2001.

AMARAL, P. A.; NEVES, G.; FARIAS, F.; EIFLER-LIMA, V. L. Química Combinatória: Moderna ferramenta para a obtenção de candidatos a protótipos de novos fármacos. **Revista Brasileira de Ciência Farmacêutica**, v.39, p.351-363, 2003.

BALFOUR, J.A., FITTON, A., and BARRADEL, L.B. Lornoxicam. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of painful and inflammatory conditions. **Drugs**, v.51, p.639-657, 1996.

BATEMAN, D.N. Nsaid'S: Time to re-evaluate gut toxicity. **Lancet**, v.343, p.1051-1052, 1994.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química Medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos**, Artmed Ed. Ltda: Porto Alegre, 2001.

BARREIRO, E. J.; SILVA, J. M. F.; FRAGA, C. A. M. Estratégia de simplificação molecular no planejamento racional de fármacos: a descoberta de novo agente cardioativo, **Química Nova**, v.19, p.641, 1996.

BARREIRO, E. J.; RODRIGUES, C.R.; ALBUQUERQUE, M.G.; SANT'ANNA, C. M. R.; ALECASTRO, R.B. Modelagem molecular: uma ferramenta para o planejamento racional de fármacos em química medicinal. **Química Nova**,v.20, p.300, 1997.

BARREIRO, E. J. Eicosanoides (Parte 1). **Cadernos de Farmácia**, v.3, p.67-83, 1987.

BARREIRO, E. J. Eicosanoídes (Parte 2). **Cadernos de Farmácia**, v.4, p.3-28, 1988.

BEVAN, J.A. **Fundamentos da Farmacologia**. 1ª Ed., Habra, 1979, 589.

BOOTH, N.H.; MC DONALD, L.E. **Farmacologia e Terapêutica em Veterinária**, 6ª Ed., Guanabara-Koogan, 1992, 997p.

BROOKS, P.; Emery, E.; Evans F. Interpreting the clinical significance of the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. **Rheumatology**, v.38, p.779-788, 1999.

BRUNS, R. E.; GUADAGNINI, P. H.; SOUZA, A. A. Cargas atômicas em moléculas. **Química Nova**,v. 19, p.148-155, 1996.

BRUNTON, L.L.; LAZO, J.S.; PARKER, K.L. **As bases farmacológicas da Terapêutica**. 11ª Ed., Mc Graw Hill, 2006, 1821p.

CAMARGO, A. J.; MERCADANTE, R.; HONÓRIO, K. M.; ALVES, C. N.; DA SILVA, A. B. F. A structure-activity relationship (SAR) study of synthetic neolignans and

related compounds with biological activity against Escherichia Coli. **Journal of Molecular Structure** v.583, p.105-116, 2002 .

CHIRLIAN, L. E.; FRANCL, M. M. MEP and MEF can rapidly be computed from point atomic partial charges. **Journal of Computer Chemistry**, v.8, p.894, 1987.

CARVALHO, H. F. & RECCO-PIMENTEL, S. M. Departamento de Biologia Celular – UNICAMP modificado de Célula, 2001.

CLARK, T. A. **A Handbook of Computational Chemistry**; Wiley, New York, 1985.

CROFFORD LJ - COX-1 and COX-2 tissue expression: implications and predictions. **Journal of Rheumatology**, v.24, p.15-19, 1997.

DEBNATH, A. K.; **Mini-Review of Medical Chemistry**, v.1, p.187, 2001.

DRUMMOND, M. Economic Evaluation of Pharmaceuticals. A European perspective. **Pharmaco Economics**, v. 4, n. 3, p. 173- 186, 1993.

DUBOIS RN, Abramson SB, Crofford L et al - Cyclooxygenase in biology and disease. **Faseb Journal**, v.12, p.1063-1073, 1998.

EUROPEAN Pharmacopoeia 2002. 4 Ed. Strasbourg: Council of Europe, 2001, 1771p.

FERREIRA, S. H.; MONCADA, S.; VANE, J. R. Indomethacin and aspirin abolish prostaglandin release from the spleen. **Nature of New Biology**.,v.231, p.237-239, 1971.

FITZGERALD, G.A.; PATRONO. C. The coxibs, selective inhibitor of cyclooxygenase-2. **New England Journal of Medicine**, v.345, p.433-442, 2001.

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

FLEISCHMANN, R., Iqbal, I.; Slobodin, G Meloxicam. **Expertize Opinion Pharmacotherapy**, v.3, p.1501-1512, 2002.

FURLAN, R. L. E.; LABADIE, G. R.; PELLEGRINET, S. C.; PONZO, V. L. **Química Nova**, v.19, p.411, 1996.

GAUDIO, A. C.; Modelos de estudo quantitativo das relações entre estrutura química e atividade biológica. **Química Nova**, v.19, p.278 - 289, 1996.

GRAHAM, D.Y .Prevention of NSAID induced gastric ulcer with Misoprostol: multicenter double -blind placebo-controlled trial. **Lancet** , p.1277-1280, 1988.

GUND, P.; MAGGIORA, G.; SNYDER, J. P. **Guidebook on Molecular Modeling in Drug Design**. Cohen, N. C. Ed.; Academic Press, NY, p 219, 1996.

GUTTADAURIA, M The clinical pharmacology of piroxicam. **Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica Supplement**, v.138, p.11-13, 1986.

HACKSELL, U. **A textbook of drug design and development**; Krogsgaard-Larsen, P.; Lililjefors, T.; Madsen, U., eds.; Harwood Academic Publishers: Amsterdam, 1996.

HARRIS RC, Breyer MD - Physiological regulation of cyclo- oxygenase-2 in the kidney. **American Journal fo Physiology and Renal Physiology**, v.281, p.1-11, 2001.

HAMMETT, L. P. **Physical Organic Chemistry**; 1st Ed.; Mc Graw Hill; USA, 1940.
HANSCH, C. DRUG DESING I, ARIENS, E. J. Ed., Academic Press, New York and London, p. 271, 1971.

HIGGS, G. A.; MONCADA, S.; VANE, J. R.; **Annual of Clinical Research**, v.16, p.287, 1984.

HIGGS, G. A.; HIGGS, E. A.; MONCADA, S. **Compreensive Medicinal Chemistry**, Vol. 2; Hansch, C., Ed.; Pergamon Press; Oxford, p 156, 1990.

HIRSH, P. D.; HILLS, L. D.; CAMPBELL, W. B.; FIRTH, B. G.; WILLERSON, J. T. **New England Journal of Medicine**, v.304, p.685, 1981.

HIJFTE, L. V.; MARCINIAK, G.; FROLOFF, N.; J. CHROMMATOGR., B. **Biomedicine Science and Applied**, v.725, p.3, 1999.

HOBDMEN, A. N.The Contribution of Molecular Biology to Drug Discovery, In **The Practice of Medicinal Chemistry**, Ed. Wermuth C. G.; Academic Press; Grã-Bretanha, 1996.

HONÓRIO, K. M.; GARRATT, R. C.; ANDRICOPULO, A. D.; **BIOORG. Medical and Chemistry. Letter**, v. 15, p.3119, 2005.

HONÓRIO, K. M.; GARRATT, R. C.; POLICARPO V, I.; ANDRICOPULO, A. D.; **Letters of Drug Design and. Discovery**, v.3, p.261, 2006.

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

KARELSON, M.; LOBANO, V. S. **Chemistry Review**, v.96, p.1027, 1999.

KING, F. D. **Medicinal Chemistry: Principles and Practice**, The Royal Society of Chemistry, Inglaterra, 1994.

KOROLKOVAS, A. **Dicionário terapêutico Guanabara 2002/2003**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.1-21, 2002.

KOROLKOVAS, A.; FERREIRA, E. I. Planejamento racional de fármacos. **Química Nova**, v.11, p.320-329, 1988.

KOROLKOVAS, A. Planejamento de fármacos. **Ciência e Cultura**, v.41, p.528-537, 1989.

KUBINYI, H.; **QSAR: Hansch analysis and related approaches**, VCH: New York, 1993.

LABUTE, P. A widely applicable set of descriptors. **Journal of Molecular Graphics Model**, v.18, p.464 - 477, 2000.

LAM, P. Y. S. **Science**, v.262, p.380, 1994.

MARNETT, L.J.; Rowlinson, W.S.; Goodwin, D.C. Arachidonic acid oxygenation by COX-1 and COX-2. **Journal of Biological Chemistry**, v. 274, p.22903-22906, 1999.

MELOXICAM, Disponível em: <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Meloxicam.svg>, acessado em 4 de setembro 2010, às 10:30 horas.

MONTANARI, M. L. C.; MONTANARI, C. A.; PILO-VELOSO, D.; BEEZER, A. E.; MITCHELL, J. C. Drug Delivery Systems. **Química Nova**, v.21, p.470 - 476, 1998.

MULLIKEN, R. S. A new Electronegativity Scale; Together with Data on Valence States and on Valence Ionization Potentials and Electron Affinities. **Journal of Chemical Physics**, v.2(11), p.782 - 793, 1934.

NEWMAN, D.J.; CRAGG, G.M.; SNADER, K.M. Natural products as sources of new drugs over the period 1981-2002. **Journal of Natural Products**, v.66, p.1022-37, 2003.

OGINO, K.; HATANAKA, K.; KAWAMURA, M.; KATORI, M.; HARADA, Y. Evaluation of pharmacological profile of meloxicam as anti-inflammatory agent, with particular reference to its relative selectivity for cyclooxygenase-2 over cyclooxygenase-1. **Pharmacology**, v.55, p.44-53, 1997.

PAGE, C.; CURTIS, M.; SUTTER, M.; WALKER, M.; HOFFMAN, B. **Farmacologia integrada**, 2a Ed., Manole, 2004, 671p.

PAULUS, H.E. FDS Arthritis advisory committee meeting: postmarketing surveillance of nonsteroidal antiinflammatory drugs. **Arthritis Rheumatic**, v.28, p.1168-1169, 1985.

PANARA, M.R.; RENDA, G.; SCIULLI, MG. Dose-dependent inhibition of platelet cyclooxygenase-1 and monocyte cyclooxygenase-2 by meloxicam in healthy subjects. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapy**, v.290, p.276-280, 1999.

PATOIA, L., SANTUCCI, L., FURNO, P., *et al.* A 4-week, Double-blind, parallel group study to compare the gastrointestinal effects of meloxicam 7,5mg, meloxicam 15mg, piroxicam 20mg and placebo by means of faecal blood loss, endoscopy and symptom evaluation in healthy volunteers. **British Journal of Rheumatology**, v.35, p.61-67, 1996.

PATRICK, G. L. **An Introduction to Medicinal Chemistry**; Oxford University Press, Grã-Bretanha, 1995.

PASHA, F.A.; SRIVASTAVA, H. K.; SINGH, P. P. Comparative QSAR study of phenol derivatives with the help of density functional theory. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v.13, p.6823 - 6829, 2005.

PERUN, T. J.; PROST, C. L. **Computer-Aided Drug Design: Methods and Applications**; Dekker; USA, 1989.

PIROXICAM, Disponível em: <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Piroxicam.svg>, acessado em 4 de setembro 2010, às 10:17 horas.

POPLE, J. A. e BEVERIDGE, D. L. **Approximate Molecular Orbital Theory**; McGraw-Hill, New York, 1970. SEGAL, J. A. (Ed.); *Semi-empirical Methods of Electronic Structure Calculation*; Plenum Press, New York, 1977.

RAZ, A.; WYCHE, A.; NEEDLEMAN, P. Temporal and pharmacological division of fibroblast cyclooxygenase expression into transcriptional and translational phases. **Proceedure of National Academy of Science of U. S. A.**, v. 86, n. 5, p. 1657-1661, 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. **Biochemical and Biophysic Research Communication**, v. 15, n. 3, p. 358-65, 1989.

SETTI, E. L.; MICETICH, R. Modern drug design and lead discovery: an overview. **Current Medicine and Chemistry**, v.3, p.317 - 324, 1996.

SILVERMAN, R. B. **The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action**, Academic Press Inc.; USA, 1992.

SÍNTESE DO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO, Disponível em : http://pt.wikipedia.org/wiki/Intermedi%C3%A1rio_%28qu%C3%ADmica%29, acessado em 4 de setembro 2010, às 10 horas.

SHU, Y-Z. Recent natural products based drug development: a pharmaceutical industry perspective. **Journal of Natural Products**, v.61, p.1053 - 1071, 1998.

SKJODT, N.M. Clinical pharmacokinetics of lornoxicam. A short half-life oxicam. **Clinical Pharmacokinetic**, v.34, p.421-428, 1998.

SMITH, J. B.; WILLIS, A. L. Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. **Nature New Biology**, v. 23, p. 235-237, 1971.

SUFFREDINI, H. B.; SANTOS, M. C.; SOUZA, D.; CODOGNOTO, L.; HOMEM-DE-MELLO, P.; HONÓRIO, K. M.; DA SILVA, A. B. F.; MACHADO, S. A. S.; AVACA, L. A. **Analitic Letters**, v.38, p.1587, 2005.

TAFT, R. W.. **Steric Effects in Organic Chemistry**, Wiley; USA, 1956.

TAFT, R. W.; Lewis, I. C. *Journal of American Chemistry Society*, v.81, p.5343, 1959.

TOLEDO, R. A.; SANTOS, M. C.; HONÓRIO, K. M.; DA SILVA, A. B. F.; CAVALHEIRO, E. T. G.; MAZO, L. H. Use of graphite polyurethane composite electrode for imipramine oxidation - mechanism proposal and electroanalytical determination. **Analitic Letters**, v.39, p.507 - 520, 2006.

TOPLISS, J. G.; Utilization of operational scheme for analog synthesis in drug design **Journal of Medical Chemistry**, v.15, p.1006 - 1010, 1972.

TOROPOV, A. A.; TOROPOV, A. P.; BENFENATI, E. QSPR modeling for enthalpies of formation of organometallic compounds by means of SMILES-based optimal descriptors. **Chemistry of Physical Letters**, v.461, p.343 - 347, 2008.

UNITED STATES PHARMACOPEIA, USP27-NF22, January 2004, Rockville-MD, p. 2148.

VANE J. R., BOTTING RM, New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs. **Inflammation Research**. v.44, p.1-10. 1995.

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

VEDANI, A.; DOBLER, M. The key for simulating induced fit ? **Journal of Medicinal Chemistry**, v.45, p.2139-2149. 2002.

WANMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. **Farmacologia clínica para dentistas**. Cap.21: Anti-inflamatórios não esteróides. Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, p.107-11, 1995.

WERMUTH, C-G. Search for new lead compounds: the example of the chemical and pharmacological dissection of aminopyridazines. *Journal of Heterocyclic Chemistry*., v.35, p.1091-1100, 1998.

WRIGHT, V. Historical overview of NSAIDs. **European journal of rheumatology and inflammation**, v. 13, n. 1, p.4-6,1993.

YUNES, R. A.; CECHINEL FILHO, V. **Plantas medicinais sob a ótica da química medicinal moderna**; 1ª ed.; Ed. Argos; cap. 1; Chapec/SC, 2001.