
Medicamentos com ação na via das lipooxigenases: uma alternativa para os inibidores da COX?**Elizabeth Ting ***

As prostaglandinas (PG) e os leucotrienos (LT) são potentes mediadores eicosanóides lipídicos derivados da quebra do ácido araquidônico pela ação da enzima fosfolipase A2 (PLA2) e estão envolvidos em diversas funções biológicas de homeostasia, além de participarem também nas inflamações. Sua síntese ocorre a partir da ativação das enzimas ciclooxigenase (COX) e 5-lipooxigenase (5-LOX), respectivamente, as quais são bloqueadas por drogas antiinflamatórias - como o ácido acetilsalicílico (aspirina), a indometacina, o ibuprofeno, o naproxeno (inibidores não-seletivos de COX); os coxibes (inibidores seletivos da COX-2)-, e modificadores de leucotrienos. Os alvos primários de ação das PGs e dos LTs são receptores específicos acoplados à proteína G. Muitos destes receptores já foram clonados, o que possibilitou o desenvolvimento de drogas agonistas e antagonistas específicas para estes.

O tratamento crônico de doenças inflamatórias com antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) é efetivo, porém muitas vezes produz sérios efeitos colaterais. Em particular, o uso de drogas não-esteroidais tradicionais, como a aspirina, é associado à alta incidência de úlceras gastrintestinais. Tal problema parecia ter sido solucionado após o desenvolvimento das drogas inibidoras seletivas de COX-2, o que havia gerado muita expectativa pela pretensa alta segurança desses medicamentos. Entretanto, após o entusiasmo inicial, a comunidade científica, ao reavaliar melhor os resultados obtidos em estudos clínicos de largas proporções (tanto randomizados quanto duplos-cegos) com 2 desses compostos, verificaram que os problemas gastrintestinais sérios tardios não diferiam de forma significativa quando comparados aos problemas causados pelos AINEs não-seletivos. Mais ainda, os dados mostraram que os coxibes pareciam promover aumento do risco de ocorrência de eventos cardiovasculares deletérios, principalmente em pacientes que já possuíam histórico de doenças cardíacas. Recentemente, outros AINEs não-seletivos para isoformas da COX também foram associados a esse aumento de riscos cardiovasculares, porém, mais pesquisas estão em andamento para estabelecer o real risco de indução destes efeitos pelos antiinflamatórios.

Estes dados acima relatados serviram como impulso para pesquisas com o objetivo de encontrar alternativas para o uso desses medicamentos, de modo que novas classes promissoras de drogas para controle de doenças inflamatórias estão em avançado estágio de desenvolvimento, incluindo estudos clínicos. Tais drogas, que se baseiam no equilíbrio de ação inibidora sobre a 5-LOX e as duas isoformas de COX (-1 e -2), bloqueariam a formação de todos os metabólitos enzimáticos derivados do ácido araquidônico, ou seja, os LTs e as PGs. De fato, essas drogas têm mostrado grande poder antiinflamatório, porém sem causar efeitos colaterais sérios. Como exemplo pode-se citar o licofelone, atualmente a droga de maior avanço nos estudos clínicos, um potente inibidor competitivo e muito bem balanceado das vias 5-LOX e COX, que tem mostrado efeitos analgésicos, antiinflamatórios, antipiréticos, antibroncoconstritores, além de propriedades anti-plaquetárias em doses seguras para o trato gastrintestinal. Os estudos pré-clínicos mais recentemente realizados e revisados indicam que o composto parece ser particularmente eficaz na proteção da cartilagem articular, evitando a degeneração do espaço articular nas doenças degenerativas, além de exercer também relativa atividade anti-trombocítica.

Com relação ao mecanismo de ação, drogas com ação sobre a síntese de LTs, inclusive o licofelone, atuam inibindo competitivamente a 5-LOX, a COX-1 e a COX-2. O desenvolvimento destas drogas foi baseado na teoria de que o aumento da produção de LTs-cisteinil e LT-B4 promove a migração de leucócitos, quebrando a barreira da mucosa e estimulando a secreção do suco gástrico, o que pode contribuir para a toxicidade dos

medicamentos antiinflamatórios. Além disso, existem evidências de que os LTs poderiam contribuir para o desenvolvimento de danos gastrintestinais por uso de AINEs como resultado de um processo alternativo de quebra do ácido araquidônico. Os resultados clínicos obtidos com o uso do licofelone em casos monitorados de osteoartrite mostraram que a droga tem efeito comparável, ou mesmo levemente melhor, que o naproxeno, porém com risco muito reduzido de efeitos sobre o trato gastrintestinal. Outros estudos recentes realizados em animais experimentais com esta droga mostraram efeitos analgésicos e antiinflamatórios bastante evidentes em diversos modelos de hipernocicepção e inflamação.

Outros tipos de inibidores de lipooxigenase também estão disponíveis, como os antimetabólitos (ácido eicosatetranóico (ETYA)), as drogas antiinflamatórias e analgésicas benoxaprofen, diflunisal, sulfasalazine, drogas sintéticas como o zileuton, o L-739,010 e o MK-886, e produtos naturais usados na medicina tradicional, como o ácido de *bowswellia*, o Dromaiol®, o Lyprinol®, o NDGA, o Curcumin e a Withania.

Apesar das pesquisas estarem em andamento e o conhecimento sobre o mecanismo de ação destas drogas estar aumentando, ainda existem muitas dúvidas quanto à dosagem, toxicidade e interações com outras drogas. Mas, ainda, existem dúvidas quanto à real relevância da LOX para o estabelecimento e manutenção de doenças inflamatórias. Vários desses medicamentos são usados nas doses preconizadas por terapias naturais centenárias em alguns países. Nestes locais, o não reconhecimento da medicina alopática fez com que ensaios clínicos fossem deixados “de lado”, de modo que dados experimentais não existem. De qualquer forma, é fato que esses produtos naturais ou seus componentes isolados têm grande potencial como fonte de contribuição para o desenvolvimento de uma nova classe de medicamentos com ação na via dos leucotrienos, promovendo efeitos analgésicos/antiinflamatórios com reduzida capacidade de indução de efeitos colaterais em comparação aos medicamentos existentes no mercado, que podem atuar sobre o trato gastrintestinal, além de causar alterações vasculares e alterações nas atividades celulares de leucócitos e linfócitos-T.

Referências utilizadas

- 1) Funk, C.D. et al. (2001) *Science*, v.194, p.1871-1875.
- 2) Celotti, F.; Durand, T. (2003) *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, v.71, p.147-162.
- 3) Hinz, B.; Brune, K. (2004) *Current Opinion in Rheumatology*, v.16, p.682-633.
- 4) Whitehouse, M.W.; Rainsford, K.D. (2006) *Inflammopharmacology*, v.14, p.99-102.

* Cirurgiã Dentista, Doutoranda do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP