Metabolitos do ácido araquidónico

– Aspectos Químicos e Fisiológicos

Matilde Castro ^a

Matilde da Luz Santos Duque
da Fonseca e Castro

Nasceu em Lisboa a 24 de Novembro de 1954.
Completo a Licenciatura em Farmácia no ano lectivo de 1976/77, com a classificação final de 16 valores.
Nos anos lectivos compreendidos entre 1977/78 e 1988/89 exerceu as funções de assistente na Faculdade de Farmácia de Lisboa, nas disciplinas de Análise Química e Química Farmacêutica Inorgânica.
A 20 de Junho de 1989 defendeu a tese de Doutoramento subordinada ao tema «Metabolitos do Ácido Araquidónico: ensaios comparativos de métodos analíticos», cujo trabalho prático foi efectuado no Instituto de Farmacologia da Faculdade de Medicina de Lisboa.
A partir desta data exerce as funções de Professor Auxiliar da Faculdade de Farmácia de Lisboa nas disciplinas atrás citadas.
É membro do Conselho Pedagógico da Faculdade de Farmácia de Lisboa, do Senado Universitário e da Comissão Científica do Senado da Universidade de Lisboa.

Introdução

As Prostaglandinas (PGs) constituem um grupo de compostos fisiologicamente activos, existentes em quase todas as espécies animais.

Em 1930, no decurso de um estudo sobre fertilidade e esterilidade da mulher, Kurzrok e Lieb, cientistas norte-americanos, revelaram que «in vitro», o sémen humano podia inibir ou estimular o útero humano. Poucos anos volvidos sobre essa descoberta, dois cientistas europeus, em sueco (Von Euler - 1933) e outro inglês (Goldbatt - 1933), observaram a estimulação do músculo liso por parte do líquido seminal não só do Homem, mas também dos extractos das vesículas seminais do macaco e do carneiro. Von Euler, demonstrou igualmente que a actividade biológica do líquido seminal dessas espécies, estava associada à fracção lipídica desses extractos e que era devida à presença de compostos até então desconhecidos e que ele apelidou de «PROSTAGLANDINAS».

As PGs constituem um grupo de ácidos lipídicos não saturados, sintetizadas enzimaticamente a partir de ácidos gordos insaturados com vinte átomos de carbono (Moncada and Vane, 1979). Três ácidos estão na base desta síntese:

Ácidos precursores

Nome trivial	Nome químico
Diomo-gama-linolénico	8, 11, 14-icosatrienóico
Ácido Araquidónico	5, 8, 11, 14-icosatetraenóico
-----	5, 8, 11, 14, 17-icosapentaenóico

O nome químico das diferentes PGs, é baseado na molécula do ácido prostanóico, ácido com vinte átomos de carbono, monocarboxílico, possuidor de um anel ciclopentano e que por si mesmo não manifesta qualquer actividade prostaglandínica.

Ácido Prostanóico

(7-(2-Octilciclopentil) heptanóico)

^a Faculdade de Farmácia de Lisboa, Av. das Forças Armadas, 1600 Lisboa.

Esta estrutura é comum a todas as Prostaglandinas naturais diferindo estas entre si, pelo grau de insaturação das cadeias laterais e pelas substituições no anel.

Cada um dos ácidos anteriormente citados pode funcionar como precursor de uma série de Prostanóides.

As Prostaglandinas são normalmente englobadas em três séries (1, 2, 3,) dependendo do número de duplas ligações na cadeia lateral (Andersen et al, 1985). Assim, poderemos dizer que os derivados do ácido 8, 11, 14-icosatrienóico pertencem à série 1 e todas as Prostaglandinas desta série terão na cadeia lateral apenas uma dupla ligação em C₁₃ (trans).

As PGs derivadas do ácido 5, 8, 11, 14-icosatetraenóico, vulgarmente conhecido por Ácido Araquidónico (A.A), apresentam duas duplas ligações na cadeia lateral e pertencem à série 2. Uma das duplas ligações localiza-se em C₅ (cis) e outra em C₁₃ (trans).

As PGs derivadas do ácido 5, 8, 11, 14, 17-icosapentaenóico estão englobadas na série 3 por apresentarem, todas elas, três duplas ligações na cadeia lateral. Uma das ligações localiza-se em C₅ (cis), outra em C₁₃ (trans) e outra em C₁₇ (trans).

É de notar que o número da série figurará sempre em apêndice ao nome da PG v. g. PGE₂; PGF₁; PGE₃; etc....

Para além da insaturação das cadeias laterais, as PGs estão agrupadas de acordo com as funções químicas ligadas ao anel presente na sua estrutura. Os diferentes grupos de PGs, são simbolizados por letras A-I. O estabelecimento desses grupos, fica a dever-se exclusivamente às diferentes substituições ao nível do anel pentagonal (Andersen et al, 1985).

Os Tromboxanos A₂ e B₂, a que adiante faremos referência, são metabolitos do Ácido Araquidónico que em lugar do anel ciclopentano, apresentam um anel oxano. Prostaglandinas e Tromboxanos são colectivamente denominados de Prostanóides (Moore, 1985).

As estruturas de algumas PGs, não são estáveis e em determinadas condições, prostaglandinas de um grupo podem-se converter noutras de outro grupo. Poderemos citar como exemplo, o caso geral da PGE₂, instável a pH<3 ou francamente básico (pH>8). Nestas condições ela sofre modificações da sua estrutura e transforma-se na PGA₂, que a pH alcalino sofre rearranjos estruturais, originando a PGC₂ e finalmente a PGB₂ (Andersen et al, 1985).

Considerando que o anel pentagonal ocupa um plano no espaço, os radicais químicos e as cadeias laterais das PGs, podem dispor-se acima ou abaixo desse plano. As funções localizadas nos carbonos 9, 11, 15, são referenciadas relativamente à posição do grupo carboxílico. Se estiverem no mesmo plano do referido grupo, ocupam a posição alfa (α); no caso de estarem em planos contrários ocupam a posição beta (β).

As PGs da série 1, são pouco conhecidas embora tenham sido encontradas em diversos órgãos de mamíferos. No Homem as PGs mais abundantes, não só por serem as que se encontram em maior quantidade, mas também por serem as de maior interesse do ponto de vista fisiológico, são as derivadas do Ácido Araquidónico. As PGs da série 3 apenas têm sido referenciadas relativamente a animais marinhos (Gião T. Rico, 1984).

Sabe-se que no Homem os ácidos araquidónico e diomogama linolénico, introduzidos no organismo pelos alimentos vegetais, se encontram incorporados em moléculas de fosfolípidos ou ligados ao colesterol. A libertação do Ácido Araquidónico, que actua como precursor da síntese de PGs da série 2, a partir das moléculas de fosfolípidos, fica a dever-se à acção de um grupo de enzimas, de onde sobressaem as fosfolipases da membrana celular, sobretudo a fosfolipase A₂ (Moore, 1985). À excepção do líquido seminal, as PGs não estão armazenadas, mas são libertadas como resposta a estímulos que desencadeiam o metabolismo dos ácidos precursores (Mcgiff, 1985) seguindo-se a sua difusão nos fluidos biológicos. Os estímulos susceptíveis de lesar a membrana celular poderão ter diferentes origens. Poderão ser estímulos físicos (traumatismos, radiações), químicos (substâncias lesivas das células), biológicos (microorganismos patogénicos) ou patológicos (hipertermia, reacções imunológicas).

As fosfolipases da classe A2 hidrolizam especificamente o ácido gordo na posição 2. Após a libertação do Ácido Araquidónico, a sua metabolização pode ocorrer por duas vias diferentes (Wallach and Brown, 1981).

Uma dessas vias envolve um sistema enzimático, que é globalmente conhecido por Ciclooxigenase, e outra que de momento só é conhecida no pulmão, plaquetas e leucócitos polimorfonucleares, envolve um outro tipo de complexo

enzimático, designado por Lipooxigenase. Este último é responsável pelo aparecimento de hidroxiperoxoácidos (Leucotrienos), que têm assumido grande importância a nível biológico, pois actuam como agentes leucotáticos nos focos inflamatórios (Needleman et al, 1986).

Os efeitos farmacológicos das PGs são muito numerosos e complexos, já que elas intervêm em diferentes pontos do organismo, com funções aparentemente variadas. Os seus efeitos no Homem verificam-se tanto em condições fisiológicas normais (como elementos intermédios dos sistemas de regulação da Homeostase ou como mediadores químicos locais) como no decurso de situações patológicas (Gião T. Rico, 1984). A acção das PGs no Homem e na maior parte dos mamíferos faz-se sentir a nível dos principais aparelhos, nomeadamente o respiratório, digestivo, urinário, reprodutor e circulatório. Não sendo possível, num trabalho desta índole, um estudo aprofundado do papel destes metabolitos a nível de todos eles, iremos apenas abordar alguns aspectos relacionados com a sua influência a nível dos aparelhos circulatório, digestivo e reprodutor.

Prostaglandinas e o aparelho circulatório

Durante muitos anos acreditou-se que as PGs E_2 e F_2 , também designadas por PGs primárias, seriam os únicos compostos com interesse a nível fisiológico, originados pela metabolização do A.A. (Moncada and Vane, 1979). Contudo nas últimas três décadas começou a estabelecer-se uma interrelação entre os lípidos plasmáticos e a coagulação sanguínea (Kenneth et al, 1983). Na realidade, após a libertação do A.A. nos tecidos, a sua conversão em PGs e TXs, ocorre em duas etapas. A primeira é catalisada pelo complexo enzimático ciclooxigenase, um conjunto de enzimas ligado aos microsomas celulares. Este complexo encontra-se na quase totalidade das células dos mamíferos, e a sua actuação resulta na inserção de duas moléculas de oxigénio, originando o 15-hidroperoxi-9, 11-endoperóxido (PGG_2). A actividade peroxidásica daquele enzima, promove a redução da PGG_2 a PGH_2 (15-hidroxi-9, 11-endoperóxido) (Samuelson, 1969).

A segunda etapa, envolve enzimas localizados em tecidos específicos e resulta na formação de produtos característicos,

como sejam o Tromboxano A_2 nas plaquetas e a Prostaciclina (PGI_2) no endotélio vascular (Hamborg and Samuelson, 1974).

O Tromboxano A_2 e a PGI_2 (Prostaciclina), tal como já foi frisado anteriormente, constituem dois dos principais metabolitos do A.A. a nível do aparelho circulatório (Durão, 1984) e a sua descoberta tardia foi devida à sua instabilidade. TXA_2 apresenta uma semi-vida de 30 segundos à temperatura e pH corporais ($37^\circ C$; 7,4), sofrendo em seguida uma hidrólise espontânea, originando um hemiacetal cíclico, o Tromboxano B_2 inactivo.

O TXA_2 tem uma potente acção vasoconstritora e o seu papel torna-se particularmente importante em situações patológicas. No processo da coagulação sanguínea intravascular ou em situações de hemorragia, o fenómeno da agregação plaquetária (capacidade de aglutinação das plaquetas), é um passo decisivo, uma vez que as plaquetas participam na formação de tromboplastina, factor essencial para a transformação do fibrinogénio em fibrina, a qual forma o coágulo sanguíneo (Junqueira and Carneiro, 1971). O facto do TXA_2 estar envolvido em todo este processo levou alguns autores a considerá-lo um composto activo em acidentes cardiovasculares, em que há formação de microtrombos (Frolich and Rosenkranz, 1982).

Em contrapartida, nas células do endotélio vascular a PGH_2 é convertida em Prostaciclina (PGI_2). Esta apresenta uma semi-vida de 10 minutos ao pH e temperatura corporais. Ao fim desse tempo, sofre uma hidrólise espontânea e transforma-se em 6-ceto PGF1_{α} , inactiva. A PGI_2 , ao contrário do TXA_2 , possui potente acção vasodilatadora e antiagregante. Atendendo às acções opostas manifestadas pelo TXA_2 e PGI_2 , explica-se, em parte, a homeostase circulatória manifestada no indivíduo normal, pelo equilíbrio entre estes dois metabolitos do A.A. O efeito antiagregante plaquetar de drogas anti-inflamatórias não esteróides, como por exemplo o ácido acetilsalicílico ou a indometacina, resulta no facto dessas drogas inibirem o complexo enzimático ciclooxigenase impedindo a formação de endoperoxídeos, o que implica a diminuição dos produtos finais da metabolização do Ácido Araquidónico - as PGs e os TXs. Em virtude da enorme capacidade das paredes do endotélio vascular para formar Prostaciclina, comparativamente com a capacidade das plaquetas para formar TXA_2 , frente a drogas do tipo da aspirina, levou a que pequenas doses desse fármaco sejam usadas para prevenir a formação do Tromboxano pelas plaquetas, no intuito de diminuir o risco de trombozes e embolias em pacientes com lesões circulatórias (Mcgiff, 1981).

Também ao nível do aparelho digestivo as PGs têm acção importante. As PGs da série E reduzem ou inibem a secreção gástrica, induzida pela ingestão de alimentos, histamina, pentagastrina (Bowman and Rand, 1984). No estômago encontramos PGs da série E, F e a PGI_2 . Embora se tenha discutido se esse efeito era directo sobre as células secretoras ou se resultava de um efeito sobre a circulação local, algumas experiências parecem indicar um efeito directo sobre a secreção. A importância do efeito inibidor da secreção gástrica, provocado pelas PGs, tem sido salientada para realçar as acções ulcerogénicas de diversos fármacos inibidores da síntese das mesmas (Hong and Lopez, 1977). As PGs libertadas no intestino desempenham um papel importante na sua motilidade através do reflexo peristáltico. A administração de PGs «in vivo» produz um aumento do peristaltismo gastrointestinal, que no Homem se traduz por vômitos, diarreias, náuseas (Gião T. Rico, 1984). Esta razão justifica o facto de em clínica pediátrica os anti-inflamatórios clássicos, como a indometacina ou o ácido acetilsalicílico, estarem indicados no tratamento de diarreias, dado serem potentes inibidores da síntese de PGs (Jacoby and Marshall, 1972). Os efeitos da acção de elevadas doses de PGs sobre o intestino humano, são semelhantes aos que se produzem na cólera, o que levou Bennett (1971) a admitir que o vibrião colérico

produziria elevadas concentrações de PGE_1 a nível intestinal.

Também ao nível do aparelho reprodutor o papel das PGs é notório. A complexidade fisiológica do processo de reprodução e o facto das PGs terem sido encontradas em todos os órgãos e fluídos biológicos ligados a este sistema nos primatas e não primatas, levou a que a sua influência fosse estudada a dois níveis: influência sobre os órgãos constituintes desse sistema e influência sobre a actividade hormonal inerente a esse funcionamento (Karim, 1972). A nível da contractilidade do músculo liso há a salientar os ensaios «in vivo» e «in vitro» efectuados sobre a acção das PGs no útero humano; «in vitro» as PGs E provocavam um relaxamento muscular, mais acentuado para a E_1 do que para a E_2 , ao passo que as PGs da série F (F_1 e F_2 alfa), provocavam um efeito estimulante. Em ensaios «in vivo», ambas as séries de PGs provocavam uma estimulação caracterizada por um aumento da frequência contráctil. Farmacologicamente as PGs administradas exogenamente, quer por via sistémica, quer por aplicação tópica vaginal, aumentam a actividade uterina, principalmente ao nível da frequência das contracções (Goodman et al, 1985). Em virtude deste facto, estes compostos têm sido utilizados na indução do parto, ou do aborto, como substituintes da oxitocina (Gião T. Rico, 1984). Em princípio a PG mais utilizada foi a PGF2_{α} , mas na espécie humana também a PGE_2 tem um largo uso. Esta última apresenta contudo um maior número de efeitos secundários, como sejam, náuseas, vômitos e diarreias. Também a nível do sistema reprodutor feminino a PGE_2 aparece em elevadas concentrações no fluído menstrual e acredita-se ser ela a responsável pelas contracções uterinas que aí ocorrem, donde o largo emprego dos inibidores da ciclooxigenase na terapêutica da dismenorreia (Bydeman, 1964). As PGs estão igualmente implicadas no processo de transporte de esperma através do canal genital feminino, produzindo a capacitação do espermatozóide para fecundar o óvulo, bem como a sua retenção a nível da trompa para facilitar a sua fecundação (Bowman and Rand, 1984). Apesar do sémen ter sido considerado o fluído biológico em que se encontra um dos teores mais elevados de PGs (Hamberg and Samuelson, 1966) com predomínio para os compostos do tipo E, ainda se desconhecem em parte qual o papel fisiológico que elas desempenham em todo o processo sexual. Alguns autores (Bydeman and Samuelson, 1966) observaram contudo uma interrelação entre a esterilidade masculina sem causas evidentes e níveis anormalmente baixos de PGE no sémen desses indivíduos.

Do que anteriormente ficou dito, poderemos inferir da importância das PGs no organismo humano. O processo de bloqueio da síntese de PGs, por exemplo, através de fármacos anti-inflamatórios não esteróides (por exemplo a Aspirina ou a Indometacina) permitiu que pudessem ser estudadas as funções dos metabolitos do A.A., em situações fisiológicas e patológicas. Ainda, com grande frequência, a inibição de um determinado fenómeno pelos anti-inflamatórios não esteróides, é considerada como prova, embora indirecta, de envolvimento dos metabolitos do A.A., nesse processo.

A partir de 1971 (Smith and Willis, 1971; Ferreira et al, 1971) vários trabalhos foram publicados acerca da actuação de fármacos com características semelhantes às da aspirina. A inibição da produção de Prostanóides, foi explicada por um

bloqueio da acção da enzima Prostaglandina-sintetase, mais vulgarmente designada por ciclooxigenase. A nível molecular a inibição deste enzima, por parte do A.A.S., fica a dever-se à acetilação do grupo serina terminal do enzima, através do estabelecimento de uma forte ligação covalente (Roth and Siok, 1978). A acetilação é irreversível e a acção do fármaco, permanece até que o sistema biológico afectado, seja capaz de regenerar novas moléculas do enzima (Goodman et al, 1985). As plaquetas são especialmente susceptíveis à actuação do Aspirina (A.A.S.), pois ao contrário das outras células, elas são incapazes de regenerar a ciclooxigenase, uma vez que apresentam uma pequena capacidade de bisíntese de proteínas. Em termos práticos, isto significa que uma pequena dose terapêutica de aspirina, 40 mg/dia, inibe a ciclooxigenase plaquetária durante a vida das plaquetas (8-11 dias)(Goodman et al, 1985). Este facto tem sido explorado no campo da cardiologia preventiva, já que, tal como referimos anteriormente, diminuindo a agregação plaquetária, diminui-se o risco da formação de trombos. Esta inibição da agregação plaquetária, explica também o efeito, por vezes indesejável, do aumento do tempo de hemorragia, quando os indivíduos são submetidos a tratamentos prolongados com este tipo de fármacos (Goodman et al, 1985).

Referências

– ANDERSEN, N., HARTZELL, C. J., BISWANATH, D. (1985). Chemistry and struture of ciclooxigenase derived eicosanoids: a historical prespective. in: *Advances in Prostaglandin, Tromboxane and Leucotriene Research.*, eds. P. E. Pike e D. R. Horton (Raven Press, New York), 14: 1-44.
– BENNETT, A. (1971). Cholera and prostaglandins. *Nature*, 536: 231-238.
– BOWMAN, W. C., RAND, M. J. (1984). *Testbook of Pharmacology* (Blackwell Scientific Publications), 2nd edition.
– BYDEMAN, M., SAMUELSSON, B. (1966). Analyses of Prostaglandins in human semen. Prostaglandins and related factors. *Clin. Chim. Acta*, 13: 465-474.
– DURÃO, V. P. (1984). Prostaglandinas e hipertensão arterial. *Dissertação de Doutoramento, Fac. Medicina Lisboa*.
– EULER, V., S. VON (1933). A depressor substance in the vesicular gland, *J. Physiol. (Lond)*, 84: 21.
– FERREIRA, S. H., MONCADA, S., e VANE, J. R. (1971). Indomethacin and aspirin abolish prostaglandin release from the spleen. *Nature New Biology*, 231: 237-239.
– FROLICH, J. C. e ROSENKRANZ, B. (1982). Role of Prostaglandins in the

regulation of blood pressure. in: *Cardiovascular Pharmacology of the Prostaglandin*, eds. A. G. Herman, P. M. Vanhoutte, H. Demolin e A. Goossers (Raven Press, New York), p. 259.
– GIÃO T. RICO, J. M. G. (1984). Prostaglandinas e outros derivados do ácido araquidónico. in: *Terapêutica Medicamentosa e suas bases Farmacológicas*, ed. J. Garrett e W. Osswald, (Porto Editora), p. 424-442.
– GOLDBLATT, M. W. (1933). A Depressor substance in seminal fluid. *J. Soc. Chem. (London)*, 52: 1056-1057.
– GOODMAN, G., A., GOODMAN, L. S., RALL, T. W., MURAD, F. (1985). *The pharmacological basis of therapeutics*. 6th ed., ed. A. Goodman Gilman, L. S. Goodman, T. Rall, F. Murad (Macmillan Publishing Company, New York).
– HANMBERG, M., SAMUELSSON, B. (1966). Prostaglandins in human siminal plasma. *J. Biol. Chem.*, 24-1: 257-263.
– HAMBERG, M., SAMUELSSON, B. (1974). Prostaglandin endoperoxides. Novel transformation of arachidonic acid in human platelets. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 71: 3400-3404.
– HONG, E., LOPEZ, C. (1977). Influence of the route of administration of Prostaglandin E₁ on the rat gastric secretion. *Prostaglandins*, 13: 691-696.
– JACOBY, H. I., MARSHALL, C. H. (1972). Antagonism of cholera enterotoxin by antinflammatory agents in the rat. *Nature*.
– JUNQUEIRA E CARNEIRO (1971). *Histologia Básica*. (Guanabara Kooogan S. A. - Rio de Janeiro), 2ª edição.
– KARIM, S. M. M. (1972). *The Prostaglandins progress in research*. ed. Medical and Technical Publishing Co Ltd, (Oxford and Lancaster), p. 295-300.
– KENNETH, V. H., WOLF, D. B., SLOANE, B. F. (1983). Prostacyclin and Tromboxanes. *Biochemical Pharmacology*, 32: 1-11.
KURZROK, K. R., LIEB, G. C. (1930). Biochemical studies of human semen and action of semen on the human uterus. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 28: 268-272.
– McGIFF, J. C. (1981). Prostaglandins, Prostacyclin and Tromboxanes. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicolog.*, 21: 479-509.
– MONCADA, S., VANE, J. R. (1979). Arachidonic acid metabolites and the interactions between platelets and blood vessels walls. *New England J. Med.* 300: 1142-1147.
– MOORE, P. K. (1985). *Prostanoids: pharmacological physiological and clinical relevance*. Cambridge University Press.
– NEEDLEMAN, P., TURK, J., JAKSCHIK, B., MORRISON, A. R., LEFKOWITH, J. (1986). Arachidonic acid metabolism. *Ann. Rev. of Biochem.* 55: 69-102.
– ROTH, G. J., SOIK, C. J. (1978). Acetilation of the NH₂ - terminal serine of Prostaglandin synthetase by aspirin. *J. Biol. Chem.* 253: 3782-3784.
SAMUELSSON, B. (1969). Biosynthesis of Prostaglandins. *Program. Biochem. Pharmacol.*, 5: 109-128.
– SMITH, J. B., WILLIS, A. L. (1971). Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. *Nature New Biol.*, 231: 235-237.
– WALLACH, D. A. M., VIVIAN, J. R. B. (1981). Studies on the arachidonic acid-cascade; inhibition of phospholipase A₂ in vitro and in vivo by several novel series of inhibitor compounds. *Biochemical Pharmacol.*, 30: 1315-1324.

SPQ – QUOTAS	
Sócio Efectivo	2500\$00
Estudante	900\$00
BOLETIM	
Assinatura (4 números)	1500\$00 (no país)
.....	US\$ (no estrangeiro)
Número avulso	330\$00
.....	(+150\$00 de porte de correio)