

1 Introdução

A nitrofurazona, derivada do nitrofurano, foi o primeiro composto heterocíclico utilizado na medicina humana pela suas propriedades antibacterianas. Durante as duas grandes guerras mundiais, foi utilizada topicamente no tratamento de feridas e queimaduras. A descoberta desses efeitos estimularam o interesse pelos compostos nitroheterocíclicos, sendo o primeiro produto natural isolado em 1953, a azomicina.

Durante os estudos de síntese, ficou evidenciado que a presença do grupo nitro na posição 5 do anel imidazólico era essencial para a atividade biológica (RAEILER, 2003). Próximo aos anos cinquenta, o composto 2-metil, 5 nitroimidazol 1 etanol, hoje denominado metronidazol (MTZ), foi sintetizado, apresentando atividades contra bactérias anaeróbicas, antiprotozoárias (AHEER, 2004), mais recentemente anti *Helicobacter pylori* e ainda, sob investigação, como radiosensibilizadores para células em hipóxia (CAVALCANTI, 2004)

O MTZ quando administrado via oral é bem absorvido pelo trato gastrointestinal e alcança elevadas concentrações nos tecidos. É biotransformado no fígado por oxidação e conjugação com o ácido glicurônico e excretado preferencialmente pelos rins (AHEER, 2004). É considerado uma pro droga no sentido que exige ativação metabólica pelos microorganismos sensíveis. A sua atividade está relacionada à redução dos elétrons do grupo nitro. O composto reduzido se liga ao DNA alterando a sua estrutura helicoidal e conseqüentemente, perda da função. O pré requisito para a sua atividade é a presença de nitro redutases capazes de reduzirem o grupo nitro nos órgãos e tecidos animais (TOWNSON, 1994)

Em estudos toxicológicos de duração de 14 dias consecutivos, administrando-se MTZ, por gavagem, na dose de 500mg/kg em ratos machos, revelaram severos efeitos na fertilidade

Introdução

(AHEER,2004). Além disso, apresentou efeito carcinogênico em roedores e mutagênico em bactérias, em doses elevadas por período prolongado (BENDESKY, 2002).

A utilização elevada desses compostos em detrimento de outros antibióticos comumente utilizados, levou ao aparecimento de cepas de microorganismos resistentes. Os mecanismos de resistência desenvolvidos pelos microorganismos ao MTZ relacionam-se aos baixos níveis de enzimas envolvidas no transporte de elétrons que levam à ativação do medicamento. (TOWNSON, 1994)

Nesse contexto, com o intuito de pesquisar compostos análogos ao MTZ, com atividades superiores ao mesmo, seja contra cepas de *H. pylori* resistentes ou contra outros protozoários, foram sintetizados dois produtos, o 1-[2-metanosulfonatoetil]-2-metil-5-nitroimidazole] (MTZ-Ms) (Fig 1) e o 1-[2-iodoetil]-2-metil-5-nitroimidazole] (MTZ-I) (Fig.2). Esses produtos foram testado, *in vitro*, contra *Giardia lamblia*, indicando possuírem maior potencial giardicida quando comparados ao MTZ (BUSATTI, 2006) e o MTZ-I foi testado, também *in vitro*, contra diferentes cepas de *H. pylori*, mostrando atividade antibacteriana superior ao metronidazol, inclusive contra cepas resistentes ao mesmo (CAVALCANTI *et al*, 2004).

A importância desses achados reside no fato de serem a *Giardia lamblia* e o *H. pylori*, importantes no contexto da saúde mundial. A *Giardia lamblia*, o mais freqüente dos flagelados parasitas do intestino do homem, apresenta ampla distribuição mundial, sendo encontrada tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento (THOMPSON *et al.*, 1990). É a causa mais freqüente de surtos epidêmicos de diarreia, relatados nos Estados Unidos e em países em desenvolvimento, onde a taxa chega a 60% (UNGAR *et al.*, 1984), sendo causa de altas taxas de morbidade e mortalidade.

O *H. Pylori*, bactéria microaerofílica gram negativa, coloniza o estômago de aproximadamente metade da população mundial (DUNN BE, COHEN H, BLASER

Introdução

MJ,1997). A infecção por *H. pylori* atinge crianças e adultos, apresenta maior incidência nos países em desenvolvimento, excedendo taxas de 50% na população com até cinco anos de idade e de 90% na população adulta nesses países (Frenck, 2003). Além disso, é o principal causador da úlcera péptica, sendo também considerado fator de risco para o desenvolvimento do adenocarcinoma gástrico, sendo responsável por 55% dos casos de câncer de estômago de todo o mundo (The World Health Report, 1996,1996).

O tratamento da infecção por *H. Pylori* reside na combinação de um fármaco inibidor da bomba de prótons e dois agentes antimicrobianos, sendo um deles o MTZ. Embora essa linha de tratamento se apresente com alto índice de eficácia, vem aumentando a prevalência de cepas resistentes (JENKS and EDWARDS, 2002), o que torna necessário a pesquisa de novos produtos.

O desenvolvimento de um novo medicamento, porém, envolve anos de pesquisa, levando-se em média de 12,5 a 15 anos para seu lançamento. De cada 10 mil substâncias sintetizadas em laboratórios, cerca de mil são selecionadas para serem submetidas aos testes farmacológicos, toxicológicos e clínicos, das quais, em média, apenas uma resulta em medicamento. Para que um produto farmacêutico seja aprovado e liberado para o mercado consumidor, órgãos regulamentadores de todo o mundo, como a *Food and Drugs Administration* (FDA) e a *Organisation for Economic Cooperation and Development* (OECD), exigem qualidade comprovada dos produtos através de estudos de atividades farmacológica e toxicológica pré-clínica e ensaios clínicos, além de rigoroso controle de qualidade de produção (LADICS et al., 1995).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é o órgão responsável por regulamentar o registro de novos medicamentos. A RDC 136 de 29 de maio de 2003 no item II, sub Item 2 letra C, estabelece que a empresa deverá apresentar relatório de ensaios pré-clínicos de toxicidade aguda, sub-aguda e crônica, toxicidade reprodutiva,

Introdução

atividade mutagênica e potencial oncogênico quando solicitar registro de novo medicamento. Da mesma forma, o registro de novos excipientes usados na indústria farmacêutica também é regulamentado e ensaios de toxicidade pré-clínica são requeridos (*Nonclinical Studies for Development of Pharmaceutical Excipients*- FDA 2002).

Os objetivos da avaliação da segurança nos ensaios pré-clínicos incluem a caracterização dos efeitos tóxicos considerando órgão alvo, dose dependência, tempo de exposição e a reversibilidade desses efeitos. A observação criteriosa do aparecimento de efeitos tóxicos indicando o tempo de aparecimento do efeito, após a administração, e o tempo que levou para que fosse observada a reversão dos mesmos é importante, especialmente se existe tendência tardia à manifestação desses sinais (OECD, 2001). Essas informações são importantes para a estimativa da dose segura inicial para os ensaios clínicos e a identificação de parâmetros para a monitorização clínica dos efeitos adversos potenciais (GUIDANCE FOR INDUSTRY, FDA, 1997).

O fato de os resultados obtidos em ensaios pré-clínicos experimentais serem de valor preditivo à toxicidade humana levou à uma ampla discussão internacional, envolvendo órgãos regulatórios, academia e a indústria farmacêutica durante um congresso. Nesse, ficou constatado que existe concordância de 71% entre os efeitos manifestados na fase clínica e aqueles identificados na fase pré-clínica, quando utilizados roedores e não-roedores (OLSON *et al*, 2000).

Considerando esses fatos, torna-se de suma importância avançar os estudos com a finalidade de avaliar a toxicidade pré-clínica desses análogos que podem vir a ser novos produtos farmacêuticos. Além disso, estudar o derivado de um produto considerado seguro, após ampla experiência clínica, nos estimula, visto que a possibilidade de comprovação de sua eficácia e segurança aumenta significativamente.

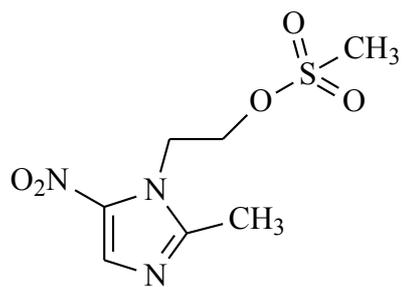


Figura 01- 1-[2-metanosulfonatoetil]-2-metil-5-nitroimidazole] (MTZ-Ms)MTZ-Ms

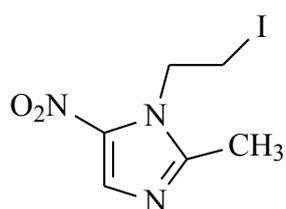


Figura 02 - 1-[2-iodoetil]-2-metil-5-nitroimidazole] (MTZ-I)