

CARDIOTÔNICOS: HISTÓRICO E PERSPECTIVAS DE UMA ANTIGA E IMPORTANTE CLASSE DE AGENTES TERAPÊUTICOS

Carlos A. M. Fraga* e Eliezer J. Barreiro

Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio) - Faculdade de Farmácia - Universidade Federal do Rio de Janeiro - CP 68006 - 21944-390 - Rio de Janeiro - RJ

Recebido em 12/5/95; aceito em 10/8/95

CARDIOTONIC DRUGS: HISTORY AND PERSPECTIVES OF AN OLD AND IMPORTANT CLASS OF THERAPEUTIC AGENTS. The cardiac agents are an important class of therapeutically useful drugs, of which the cardiac glycosides, a very old family of naturally occurring drugs, are the main representatives, with actions including both intense cardiotoxic and toxic effects. This series of cardiotoxic drugs presents a very low therapeutical index, motivating the development of new alternative drugs in the treatment of congestive heart failure. In this paper this different class of cardiac agents will be discussed under the medicinal chemistry point of view, emphasizing the structure-activity relationship (SAR), biotransformation, physical-chemical properties related with the cardiotoxic activity and pharmacological mechanism of action.

Keywords: cardiotoxic drugs; structure-activity relationships; mechanism of action.

I. INTRODUÇÃO

Os agentes cardiotoxicos compreendem uma classe de fármacos ativos no tratamento de doenças cardiovasculares¹. Cardiotoxicos são fármacos que atuam aumentando a força contrátil miocárdica (inotropismo positivo), promovendo elevação do volume de sangue ejetado e conseqüentemente alterando o aporte de oxigênio e nutrientes que chegam aos tecidos e órgãos periféricos, sendo a classe terapêutica de escolha no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva (ICC)². A insuficiência cardíaca congestiva, conforme mostram estatísticas norte-americanas, é fisiopatologia que atinge aproximadamente três milhões de americanos, com cerca de 250 mil novos casos por ano³, resultante da incapacidade de o coração bombear sangue suficiente para suprir a demanda metabólica dos locais periféricos do organismo, causando sintomas iniciais como fadiga, baixa tolerância e dispnéia aos pequenos esforços, edema periférico ou combinação destas manifestações⁴.

O reduzido débito cardíaco é incapaz de acompanhar o ritmo do retorno venoso, resultando no eventual represamento de sangue no sistema venoso e restrito enchimento da árvore arterial. A instalação da ICC promove o aparecimento de mecanismos compensatórios envolvendo desde alterações morfológicas, como a hipertrofia cardíaca, até aumento dos níveis plasmáticos de catecolaminas, acarretando elevação da frequência cardíaca (cronotropismo) e aumento do tônus por vasoconstrição arterial. Várias respostas compensatórias secundárias envolvem a participação de mediadores neuro-humorais, como arginina-vasopressina, peptídeo natriurético atrial e as prostaglandinas⁵.

Dentre os mais importantes grupos de fármacos cardiotoxicos devemos destacar os glicosídeos digitálicos, os β -agonistas, os inibidores seletivos de fosfodiesterase-III (PDE-III) e mais recentemente a forskolina⁶, derivado terpenico de origem natural com propriedades cardiotoxicas, que são objeto deste trabalho.

II. GLICÓSIDOS CARDIOTÔNICOS

II.1. Histórico

Séculos antes da era cristã, vários povos já conheciam extratos de diversas plantas contendo glicosídeos cardiotoxicos. Os antigos egípcios já empregavam a cila (*Scilla maritima*) como

medicamento e posteriormente os romanos (1 D.C.) utilizaram-na como diurético, tônico cardíaco e emético. Em 1250, a digital foi mencionada nas escrituras dos médicos galeses e em 1542, Fuchs a descreveu botanicamente, denominando-a *Digitalis purpurea*⁷.

Withering, em 1785, publicou o livro "An Account of the Foxglove and its Medical Uses", no qual indicava o emprego da digital no tratamento de estados edematosos⁸. Em 1799, Ferriar, pioneiramente, atribuiu ação cardiotoxicca às substâncias digitálicas⁹.

Em 1835, Homolle preparou pela primeira vez um extrato purificado das folhas de *Digitalis purpurea* e, cerca de 30 anos depois, Nativelle obteve a digitalina cristalizada (digitalina Nativelle) ainda empregada terapêuticamente⁹.

Fraser, em 1872, atribuiu aos princípios ativos dos digitálicos natureza glicosídica, sendo que Schiedeberg, três anos mais tarde, isolou a digitoxina da digital e demonstrou ser esta quimicamente idêntica à digitalina Nativelle¹⁰.

Em 1890, Fraser introduziu o estrofantos (*Strophantus gratus*) terapêuticamente por descobrir sua ação semelhante à da digital, enquanto estudava o veneno das flechas de índios africanos, já estando desde então implícita a elevada toxicidade de tais substâncias⁹.

No início do século vinte, resultados do esforço de trabalho de vários pesquisadores permitiram a elucidação estrutural e o esclarecimento do perfil farmacológico dos glicosídeos digitálicos, mas apenas nos últimos 70 anos definiu-se claramente o seu emprego, a despeito de seu baixo índice terapêutico, como a classe de medicamentos de eleição para o tratamento da insuficiência cardíaca congestiva.

II.2. Estrutura-Química e Origem dos Glicosídeos Digitálicos

A análise da estrutura química dos glicosídeos digitálicos sugere que para um tratamento didático da relação entre a estrutura química e a atividade cardiotoxicca, é melhor dividi-la em duas regiões distintas: a) uma parte esteróide, chamada aglicona ou genina; b) uma parte glicosídica ligada à genina pela hidroxila β do carbono-3 (Figura 1).

A aglicona apresenta como característica básica a junção *cis* entre os anéis A-B e C-D, e uma junção *trans* entre os anéis B-C, o que confere ao núcleo esteróide uma forma de U

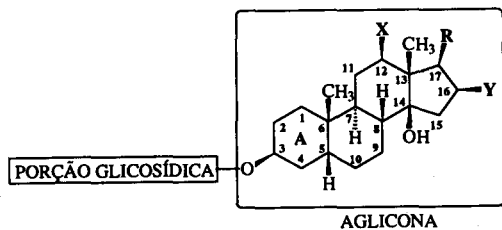


Figura 1. Regiões componentes da estrutura básica dos glicósidos cardiotônicos.

(Figura 2), diferente da de todos os esteróides endógenos, como os hormônios adrenocorticais e os sais biliares.

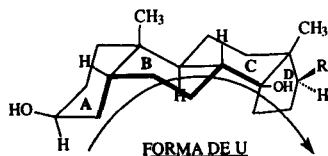


Figura 2. Forma de U característica do núcleo esteróide dos glicósidos cardiotônicos.

Os glicósidos cardiotônicos se dividem em dois grandes grupos, segundo a natureza do anel heterocíclico substituinte em C-17, com configuração β : a) os cardenólidos, que apresentam uma γ -butirolactona- α,β -insaturada, constituindo o principal grupo de digitálicos empregados terapêuticamente; b) os bufodienólidos, que apresentam uma δ -pirona em C-17 β , constituindo um grupo reduzido de compostos, oriundos principalmente da *Scilla maritima* e da espécie anfíbia *Bufo vulgaris* (Figura 3)¹¹.

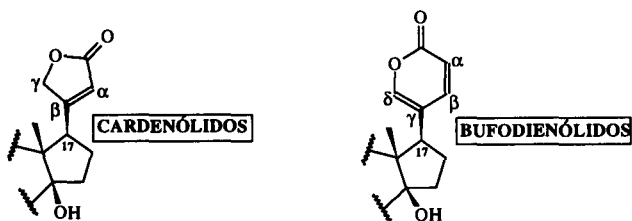
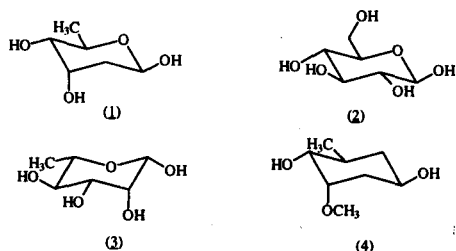


Figura 3. Componentes heterocíclicos presentes no carbono 17 dos glicósidos cardiotônicos.

A porção glicosídica dos cardiotônicos digitálicos é constituída por um a quatro resíduos de hexoses ligadas entre si por ligações β 1 \rightarrow 4 e à porção esteróide com a hidroxila β -orientada em C-3. Dentre os resíduos de açúcar mais usualmente encontrados podemos destacar a β -D-digitoxose (1), a β -D-glicose (2), a β -L-ramnose (3) e a β -D-cimarose (4).

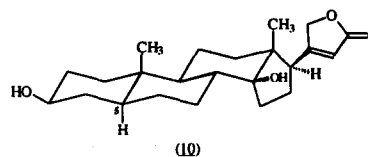


Os principais fármacos digitálicos são obtidos por hidrólise química e/ou enzimática de glicósidos constituintes das espécies

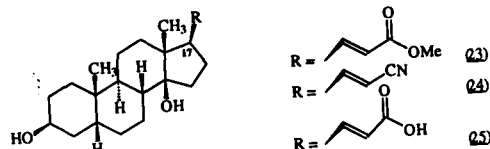
dos gêneros *Digitalis* e *Strophantus*. A digitoxina (5)^{12a}, a digoxina (6)^{12b} e a gitoxina (7) são obtidas a partir das folhas de *D. lanata* e *D. purpurea*, enquanto que a k-estrofantina (8) e a g-estrofantina (9) são obtidas das sementes de *S. kombé* e *S. gratus* (Tabela 1)¹³.

II.3. Relação entre a estrutura química e a atividade cardiotônica dos glicósidos digitálicos

A preparação de uma série de análogos estruturalmente relacionados permitiu evidenciar que, de modo geral, a introdução de grupos funcionais oxigenados (e.g., -OH, =O ou -O-) ou insaturações na estrutura básica dos glicósidos cardiotônicos tende a reduzir a atividade inotrópica^{14,15}. Por outro lado, a presença de uma hidroxila com orientação β em C-14, bem como as junções *cis* dos anéis A-B e C-D representam a configuração essencial para a atividade, uma vez que a comparação da atividade cardiotônica da digitogenina (11) vs seu 5 α -isômero (i.e., uzarigenina (10)) mostrou a perda de ca. 50% de potência, pela simples alteração da junção de anéis A-B de *cis* para *trans*¹⁶.



Qualquer modificação da γ -lactona α,β -insaturada, como a epimerização em C-17 ou a sua saturação, diminui acentuadamente a atividade dos novos derivados formados. A importância da γ -lactona em C-17 β foi investigada em derivados da digitoxigenina (11) substituídos por grupos funcionais α,β -insaturados, estruturalmente relacionados aos glicósidos da família dos cardenólidos¹⁵. Nesta série, o éster (23) e a nitrila (24) apresentaram, respectivamente, 49% e 66% da atividade inotrópica positiva da digitoxigenina, enquanto o ácido (25) derivado de (23) foi inativo em doses correspondentes¹⁵.



A atividade cardiotônica desta classe de fármacos tem sido relacionada à capacidade da cadeia lateral polarizar-se na vizinhança do sítio receptor para uma forma na qual o heteroátomo possui carga parcial negativa, enquanto o átomo C-20 β apresenta caráter parcialmente positivo¹⁵ (Figura 4).

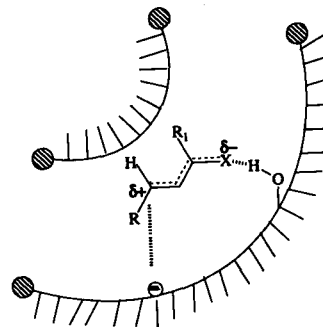
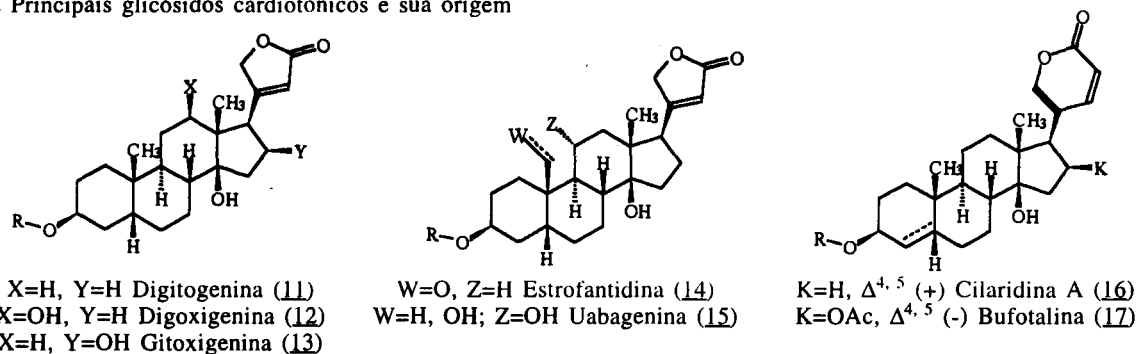


Figura 4. Interação proposta da cadeia lateral em C-17 com o receptor "digitálico"¹⁵.

Tabela 1. Principais glicósidos cardiotônicos e sua origem



GLICÓSIDO	GENINA	R	ORIGEM
Digitoxina (5)	Digitoxigenina		<i>D. purpurea</i> (folhas)
Digoxina (6)	Digoxigenina	3 digitoxose + Acetil*	<i>D. lanata</i> (folhas)
Gitoxina (7)	Digitoxina	3 digitoxose	<i>D. purpurea</i> (folhas)
Lanatóside C (18)	Digoxigenina	3 digitoxose + Acetil® + Glicose	<i>D. lanata</i> (folhas)
Deslanóside C (19)	Digoxigenina	3 digitoxose + Glicose	<i>D. lanata</i> (folhas)
Uabafina (20)	Uabagenina	ramnose	<i>Strophantus gratus</i> (sementes)
Estrofantina-K (8)	Estrofantidina	cimarose + glicose	<i>Strophantus kombé</i> (sementes)
Estrofantina-G (9)	Estrofantidina	cimarose + 2 glicose	<i>Strophantus kombé</i> (sementes)
Cilarina (21)	Cilaridina	ramnose + glicose	<i>Scilla maritima</i>
Bufotoxina (22)	Bufotalina	CO(CH ₂) ₅ CONHCH(COOH)(CH ₂) ₃ NHCN(NH ₂)	<i>Bufus vulgaris</i>

*O resíduo de hexose terminal é acetilado em posição 4.

®O resíduo de digitoxose terminal é acetilado em posição 3.

A relação estrutura-atividade da subunidade osídica dos glicósidos cardiotônicos tem sido largamente estudada com a síntese de derivados monossacarídicos e dissacarídicos da digitoxigenina^{17,18}. Dentre as várias informações obtidas através destes estudos pode-se destacar que: a) os glicósidos são mais potentes que as respectivas agliconas, visto que os resíduos de oses protegem a hidroxila em C-3 β de biotransformação¹⁸; b) a preparação de derivados das hidroxilas das oses, seja por esterificação, seja por cetalização, reduz a atividade inotrópica¹⁷, mostrando que tais grupos contribuem para a interação com o biorreceptor; c) os 5-desoxi-açúcares são mais ativos que os respectivos álcoois, indicando que as posições 2, 3 e 4 de monossacarídeos e as posições 2 e 3 em dissacarídeos contribuem efetivamente para interação específica com o biorreceptor^{17,18}.

II.4. Absorção e Biotransformação dos Glicósidos Digitálicos

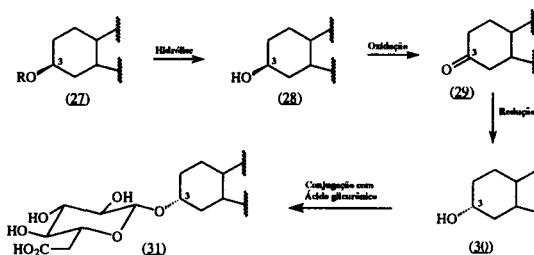
A absorção dos glicósidos cardiotônicos é diretamente dependente do grau de lipofilicidade, dependente do número de hidroxilas presentes na molécula, podendo ser quantificado pelo cálculo do coeficiente de partição (P), como mostra a tabela 2¹³.

Tabela 2. Relação entre a absorção dos glicósidos cardíacos e seus respectivos coeficientes de partição (P) (CHCl₃/16% aq. MeOH)

Digitálico	nº de -OH	P	Absorção G.I. (%)
Lanatóside (18)	8	16,2	10-40
Digoxina (6)	6	81,5	70-85
Digitoxina (5)	5	96,5	100
Acetildigoxina (26)	5	98	—

Os glicósidos digitálicos são eliminados essencialmente sob forma não modificada (50-70%)^{7, 13}. Sua biotransformação se faz principalmente pela hidrólise da ligação glicosídica em C-3 β (27), seguindo-se por etapas de oxidação de C-3 e subsequente

epimerização e conjugação do derivado (30) com ácido glicurônico para produzir o principal produto de eliminação detectável na urina sob a forma do glicuronato (31)¹³ (Esquema 1).



Esquema 1. Principal via de biotransformação dos digitálicos.

II.5. Mecanismo Molecular e Farmacológico de Ação dos Glicósidos Cardiotônicos

Várias hipóteses foram propostas para elucidar o mecanismo pelo qual agem os agentes digitálicos^{9,19}. A teoria mais aceita, atualmente, apoiada por resultados experimentais, propõe que os glicósidos cardiotônicos se liguem especificamente e com alta afinidade a biorreceptores da membrana da célula miocárdica²⁰. Estes biorreceptores integram a subunidade α de uma ATPase Na⁺/K⁺, e uma vez ocupados provocam a paralização da bomba Na⁺/K⁺. Tal inibição causa aumento dos níveis intracelulares de íons Na⁺, que por sua vez modulam a atividade de um carreador de membrana envolvido nas trocas de íons Ca⁺⁺ por íons Na⁺, promovendo considerável elevação dos níveis intracelulares de Ca⁺⁺ por influxo ou pela mobilização de reservatórios sarcoplasmáticos (Figura 5)²¹. O aumento da concentração iônica nas proximidades das miofibrilas antagoniza a ação da troponina, possibilitando a formação do complexo actina-miosina induzindo a contração miocárdica ATP-dependente^{22,23}.

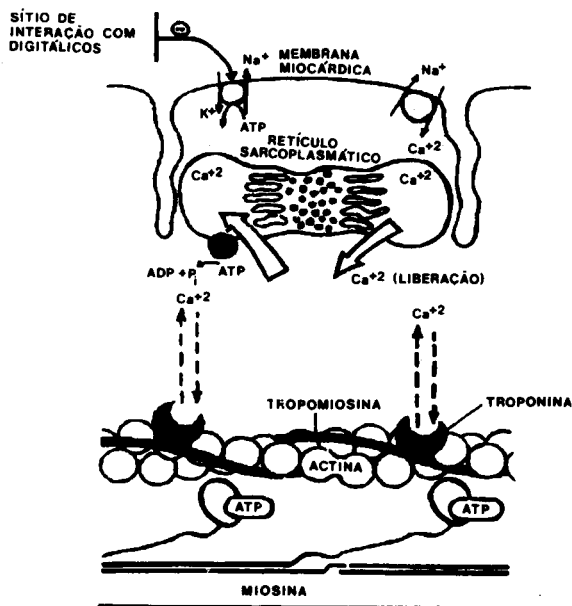


Figura 5. Representação esquemática do mecanismo de ação dos glicosídeos cardiotônicos. Adaptada de Fitts²⁴.

Os glicosídeos cardiotônicos aumentam a força contrátil do miocárdio, promovendo aumento do débito cardíaco e diminuindo a pressão de enchimento diastólica, causando redução consequente do tamanho do coração⁴. Os digitálicos reduzem a hiperatividade simpática instaurada durante a ICC, pelo aumento do débito cardíaco e por estímulo direto dos biorreceptores aferentes das paredes do coração, do seio carotídeo, do gânglio nodoso e dos núcleos vagais centrais, acarretando decréscimo da velocidade cardíaca (cronotropismonegativo) e da pressão venosa e aumento da velocidade de perfusão renal, permitindo a redução do edema pelo aumento da diurese⁴.

A estimulação vagal por ação dos digitálicos causa a liberação de acetilcolina, que por sua vez estimula os receptores muscarínicos espalhados pelos átrios, promovendo redução da frequência cardíaca por ação direta sobre o nodo sino-atrial, por tornar mais lenta a condução de impulsos no nodo atrio-ventricular e por alterar diversas propriedades de membrana das células miocárdicas. Estas propriedades possibilitam o emprego terapêutico destes fármacos em quadros específicos de distúrbios arritmicos como o "flutter" e a fibrilação atriais⁴.

II.6. Toxicidade dos Glicosídeos Cardiotônicos

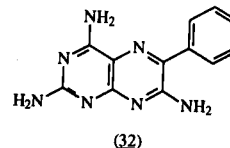
Os efeitos colaterais dos digitálicos advêm do seu baixo índice terapêutico, pois a concentração capaz de causar efeitos tóxicos é apenas duas vezes superior à concentração terapêutica ($1-2 \times 10^{-9}$ M)²⁵.

A intoxicação digitálica moderada produz sintomas como vômitos, náuseas, anorexia, bradicardia e contrações ventriculares prematuras, enquanto a intoxicação aguda causa diarreia, visão borrada, taquicardia e fibrilação ventricular⁴.

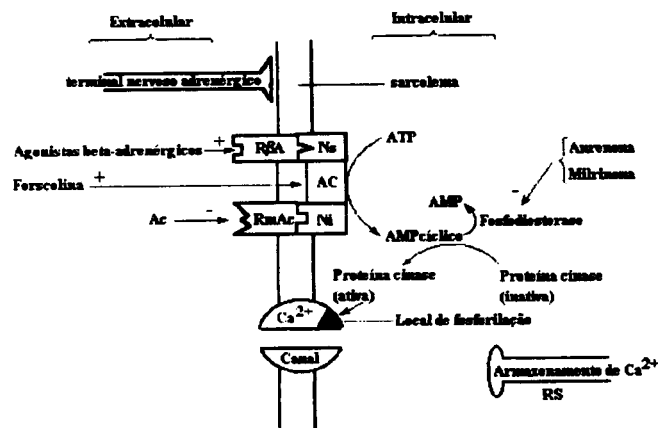
A hipocalcemia é quadro que se instala durante a terapia com digitálicos, a qual é normalmente agravada pela co-administração de diuréticos. Ela se deve ao bloqueio da ATPase Na^+/K^+ com o consequente aumento dos níveis extracelulares de íons K^+ , os quais são excretados anormalmente devido ao aumento da diurese. Em tais casos recomenda-se o emprego associado de diuréticos poupadores de íons K^+ , como, por exemplo, o triantereno^{4,13} (32).

III. SUBSTITUIÇÃO TERAPÊUTICA DOS DIGITÁLICOS

A constatação da existência de correlação direta entre os níveis intracelulares de AMPc ([AMPc]i) e de íons Ca^{++} motivou



vários pesquisadores a propor que a modulação da concentração de [AMPc]i nas células da musculatura lisa cardíaca permitia aumentar a força contrátil do coração. De fato, foi experimentalmente observado que a estimulação da adenilato-ciclase em células miocárdicas, seja por estimulação β -adrenérgica, seja pela ação direta de fármacos específicos, ou pela inibição da fosfodiesterase, produzia aumento da concentração de [AMPc]i com efeito inotrópico positivo (Figura 6). Estas observações permitiram que novos fármacos fossem desenvolvidos, planejados racionalmente através desta estratégia baseada no mecanismo de ação definido. A busca de novos agentes cardiotônicos não digitálicos resultou na descoberta de novas classes de agentes inotrópicos, terapeuticamente promissores, atuando como inibidores seletivos da fosfodiesterase, como β -agonistas, além de fármacos estruturalmente relacionados à forskolina²⁶ (33), sesquiterpeno natural que atua sobre a adenilato-ciclase.



RβA=receptor β -adrenérgico
RmAc=receptor muscarínico da acetilcolina
Ac=acetilcolina

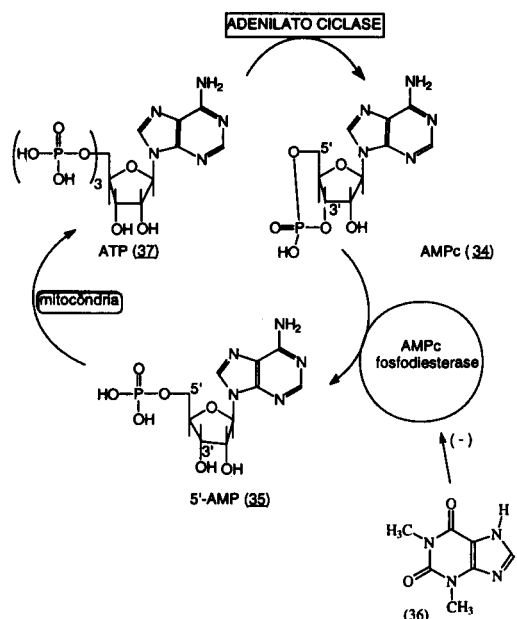
AC=adenilato-ciclase
Ni=proteína reguladora que liga o RmAc à AC
Ns=proteína reguladora que liga o RβA à AC

Figura 6. Locais de ação de agentes inotrópicos alternativos ao tratamento com digitálicos. Adaptada de Colucci, Wright & Braunwald².

III.1. Inibidores da fosfodiesterase III (PDE-III)

A fosfodiesterase²⁷ é enzima citoplasmática responsável pela modulação da concentração intracelular do AMPc (34), substância com características de segundo mensageiro. A PDE-III catalisa a hidrólise da ligação fosfato cíclica levando à formação do 5'-AMP (35) (Esquema 2).

A observação de que várias metilxantinas, como teofilina (36), úteis no tratamento da asma crônica²⁸, exercem acentuada atividade antitrombótica mediada pela inibição da fosfodiesterase nucleotídeo-cíclico dependente plaquetária²⁹ (Esquema 2), produzindo aumento da concentração de [AMPc]i com consequente inibição da liberação de mediadores químicos (e.g., tromboxana A_2), associado ao conhecimento de que isoformas de PDE se distribuem em diferentes tecidos, levaram vários pesquisadores a propor a possibilidade de desenvolver substâncias estruturalmente relacionadas com a estrutura do substrato capazes de inibir seletivamente



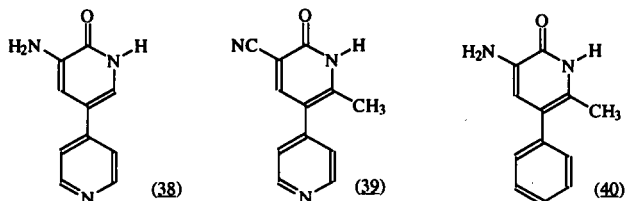
Esquema 2. Biossíntese e hidrólise do AMPc (34).

a isoforma III miocárdica (Figura 6), acentuando as propriedades inotrópicas da musculatura cardíaca¹⁹.

Esta estratégia resultou na descoberta da anrenona (38)^{12c}, que foi introduzida na terapêutica em 1978, como o primeiro composto desta nova classe de agentes cardiopônicos, que apresentavam potente ação inotrópica e vasodilatadora por inibição seletiva da fosfodiesterase III³⁰. Finalmente, em 1984 esta substância começou a ser empregada no tratamento da ICC, administrada por via intravenosa ou oral, embora apresentasse graves efeitos colaterais durante o tratamento prolongado, como distúrbios gastrintestinais, trombocitopenia e danos à função hepática³⁰.

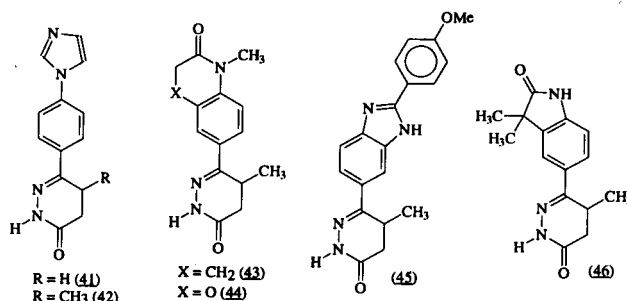
A estratégia de modificação molecular de composto protótipo, associada ao emprego do bioisosterismo^{31,32}, permitiu a preparação de vários derivados análogos a (38), destacando-se a milrinona³³ (39) e APP201537³⁰ (40). A milrinona (39) mostrou-se mais seletiva para a fração III da fosfodiesterase, com reduzida toxicidade, enquanto que o composto (40), produto da substituição bioisotérica do anel piridínico por uma fenila, mostrou-se menos ativo do que (38) e (39), embora não apresentasse os mesmos efeitos colaterais de (38).

A anrenona (38) é excretada após sofrer biotransformação conjugativa no fígado, devido à presença em sua estrutura de grupamento funcional capaz de sofrer os efeitos da conjugação de eliminação pré-sistêmica, enquanto que a milrinona (39), que não apresenta esta característica estrutural, é principalmente eliminada sob a forma não modificada.



Várias substâncias de diferentes classes químicas foram racionalmente planejadas e sintetizadas como análogos da anrenona (38)^{12c} e da milrinona (39). Dentre estes compostos encontra-se a classe das piridazinonas, em que se destacam a imazodana³⁴ (41), a CI-930³⁴ (42), Y590³⁵ (43), bemoradana³⁵ (44), pimobendana³⁶ (45) e a indolidana³⁷ (46). Estes derivados

terapeuticamente úteis apresentaram perfil farmacoterapêutico bastante promissor, com alta seletividade e potência. Estes compostos encontram-se atualmente em fase de triagem clínica, podendo vir a representar novos agentes cardiopônicos, em breve.



O contínuo interesse de diversos laboratórios de pesquisa farmacêutica no desenvolvimento de novos agentes cardiopônicos de maior eficácia pode ser constatado pelos recentes e numerosos relatos de diversos e novos derivados piridazinônicos e inúmeros bioisosteros³⁸⁻⁴⁷.

III.1.a. Relação estrutura-atividade: interação com biorreceptor em modelo de 5 pontos

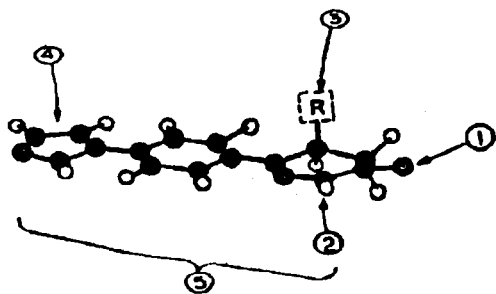
A relação entre a estrutura química e a atividade cardiopônica dos inibidores seletivos da fosfodiesterase III é explicada por sua analogia ao substrato natural da enzima, o AMPc (34). A presença de um grupamento com forte efeito dipolo (e.g., grupamento amida) e um próton ácido adjacente são requisitos estruturais essenciais para o adequado entrosamento com o local receptor, principalmente devido à relação bioisotérica com o grupamento fosfato cíclico presente em (34)⁴⁸. A presença de um grupamento alquila não volumoso e de região passível de interação por ligação de hidrogênio na molécula do inibidor, correspondendo, respectivamente, ao grupo metilênico em C-5' e ao plano de deslocalização eletrônica da unidade adenínica do AMPc (34), substrato natural da PDE-III, também são requisitos essenciais para a interação com o sítio ativo da fosfodiesterase III⁴⁸.

Além destes fatores estruturais, a geometria plana da molécula é importante para a atividade cardiopônica, uma vez que derivados não planos apresentam normalmente decréscimo de potência e seletividade, excetuando-se os derivados que apresentem fortes dipolos (e.g., milrinona (39)), que mantêm a potência com diminuição da seletividade⁴⁸.

Esta relação estrutural entre o AMPc (34) e os inibidores de fosfodiesterase III foi confirmada por estudos de modelagem molecular⁴⁹, que permitiu definir um modelo para o reconhecimento molecular destes fármacos pelo sítio ativo da enzima-receptor, através de interação por cinco pontos⁴⁸ (Figura 7). Este modelo de interação fármaco-receptor permite que se antecipe a possibilidade de que vasto número de modificações moleculares ainda podem ser introduzidas no composto protótipo visando otimizar o perfil farmacoterapêutico desta classe de fármacos.

III.2. Agonistas β -adrenérgicos como agentes cardiopônicos

Os β -agonistas tem sido vastamente usados no tratamento da ICC, sendo sua ação inotrópica atribuída à estimulação dos receptores β na musculatura lisa cardíaca. A ativação da adenilciclase por estimulação adrenérgica provoca aumento dos níveis intracelulares de AMPc (34), causando ativação de uma proteína-quinase-AMPc-dependente, que catalisa a transferência de um grupamento fosfato para enzimas intracelulares, como o



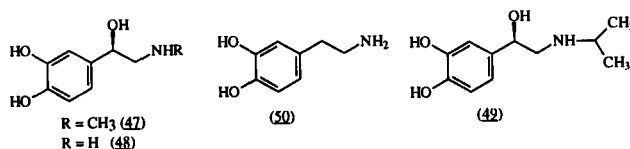
- 1 - Dipolo
- 2 - Próton Ácido Adjacente
- 3 - Grupo Alquila Pequeno
- 4 - Região de Interação por Ligação de Hidrogênio
- 5 - Topografia Plana

Figura 7. Modelo de interação por cinco pontos proposto para o entrosamento dos inibidores de fosfodiesterase III com o sítio ativo da enzima⁴⁸.

poro responsável pelo influxo de íons Ca^{++} , ativando-o, e conseqüentemente promovendo influxo de íons Ca^{++} e liberação de íons Ca^{++} estocados no retículo sarcoplasmático, resultando em aumento da força contrátil⁵⁰ (Figura 6).

O emprego de catecolaminas endógenas, como epinefrina (47), norepinefrina (48), isoprenalina (49)^{12d} e dopamina (50)^{12c}

na terapia da ICC como agentes ativadores dos canais de cálcio, tem limitações devido à baixa seletividade para receptores β e ao uso restrito por via intravenosa. A epinefrina (47) e a isoprenalina (49) têm efeito cronotrópico e forte tendência à produzir arritmias; a norepinefrina (48) e a dopamina (50) causam vasoconstrição pela ação sobre biorreceptores α periféricos, aumentando a pressão sistêmica arterial; a isoprenalina (49) causa ainda vasodilatação pelo estímulo de receptores β ⁵¹. Por estas razões, os agonistas β endógenos estão sendo gradualmente substituídos por agonistas seletivos β_1 sintéticos, oralmente ativos para tratamento da ICC.



Sobressaem, entre os fármacos que compõem esta classe terapêutica, os derivados de três principais séries²⁶: a) derivados catecolamínicos (A), como: dobutamina (51)^{12f}, dopexamina (52) e ibopamina (53); b) derivados feniletanolamínicos (B), como: butopamina (54), denopamina (55); c) derivados fenoxipropanolamínicos (C), como: prenalterol (56), xamoterol (57) e doxaminol (58) (Tabela 3).

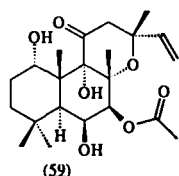
Tabela 3. Principais agonistas β -adrenérgicos

COMPOSTO	SÉRIE	R	R ₁	R ₂
	A			
	B			
	C			
dobutamina (51)	A	H	H	
dopexamina (52)	A	H	H	
ibopamina (53)	A	COCH(CH ₃) ₂	COCH(CH ₃) ₂	—CH ₃
butopamina (54)	B	OH	H	
denopamina (55)	B	OH	H	
prenalterol (56)	C	OH	H	—CH(CH ₃) ₂
xamoterol (57)	C	OH	H	
doxaminol (58)	C	H	H	

A análise da relação entre a estrutura e a atividade cardiotônica destes novos derivados sugere que a seletividade para receptores β_1 é função da presença de substituintes volumosos no átomo de nitrogênio da cadeia lateral⁵².

III.3. Forscolina (52)

A forscolina (52) é diterpeno de origem natural isolado em 1977 da planta indiana *Coleus forskohlii*, cujo extrato mostrou acentuada atividade inotrópica e vasodilatadora. Esta importante propriedade biológica deve-se essencialmente à sua capacidade de estimular diretamente a subunidade catalítica da adenilciclase, aumentando a concentração de [AMPC]i, o influxo de íons Ca^{++} e, conseqüentemente, a contratilidade miocárdica (Figura 6). O estudo da relação estrutura-atividade de uma série de 53 derivados de (52), permitiu provar que os requisitos estruturais ideais para a atividade observada estão presentes na molécula original, confirmando o potencial terapêutico deste produto natural para o tratamento da ICC⁵³.



IV. CONCLUSÕES

Esta breve revisão sobre os fármacos cardiotônicos indica que esta classe de agentes terapêuticos, extremamente útil para tratamento da insuficiência cardíaca congestiva, continua sendo objeto de pesquisa intensa, no sentido de se desenvolverem novos agentes, planejados racionalmente para atuarem por um dos determinados mecanismos de ação discutidos neste trabalho, de maneira a apresentarem eficácia terapêutica por administração oral com o menor índice possível de efeitos adversos.

REFERÊNCIAS

- Korolkovas, A.; "Essentials of Medicinal Chemistry", 2a. Ed., Wiley, Nova Iorque, 1988.
- Collucci, W. S.; Wright, R. F.; Braunwald, E.; *N. Engl. J. Med.* **1986**, *314*, 291.
- Braunwald, E.; *Am. J. Cardiol.* **1985**, *56*, 1B.
- Purdy, R. E.; Boucek, R. J.; "Manual de Terapêutica em Cardiologia", Medsi, Rio de Janeiro, pp. 1, 1990.
- Weber, K. T.; Janicki, J. S.; Maskin, C. S.; *Am. J. Cardiol.* **1985**, *56*, 3B.
- Barreiro, E. J.; *Quím. Nova* **1990**, *13*, 29.
- Hoffman, B. F.; Bigger Jr., J. T.; "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Gilman, A. G.; Rall, T. W.; Nies, A. S.; Taylor, P., Eds., Pergamon Press, Nova Iorque, pp. 184, 1990.
- Aronson, J. K.; *Chem. Brit.* **1987**, *23*, 33.
- Korolkovas, A.; Burckhalter, J. H.; "Química Farmacêutica", Ed. Guanabara, Rio de Janeiro, pp. 376, 1988.
- Sneader, W.; "Drug Discovery: The Evolution of Modern Medicines", Wiley, Nova Iorque, pp. 158, 1985.
- Templeton, W.; "An Introduction to the Chemistry of Terpenoids and Steroids", Butterworths, Londres, pp. 227, 1969.
- Korolkovas, A.; "Dicionário Terapêutico Guanabara Edição 94/95", Editora Guanabara Koogan; Rio de Janeiro, 1994; a) 8.2; b) 8.3; c) 8.3; d) 11.11; e) 8.5 f) 8.4.
- Mangold, J. B.; Langner, R. O.; "Principles of Medicinal Chemistry", Foye, W. O., Ed., Lea & Fabinger, Filadélfia,

- pp. 359, 1990.
- Hashimoto, T.; Rathore, H.; Satoh, D.; Hong, G.; Griffin, J. F.; From, A. H. L.; Ahmed, K.; Fullerton, D. S.; *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 997.
- Thomas, R.; Boutagy, J.; Gelbart, A.; *J. Pharm. Sci.* **1974**, *63*, 1649.
- Watson, T. R.; Cheung, H. T. A.; Thomas, R. E.; "Natural Products and Drug Development", Krogsgaard-Larsen, P.; Brogger-Cristensen, S.; Kofod, H., Eds, Munksgaard, Copenhagen, pp. 337, 1984.
- Fullerton, D. S.; Kihara, M.; Deffo, T.; Kitatsuji, E.; Ahmed, K.; Simat, B.; From, A. H. L.; Rohrer, D. C.; *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 256.
- Rathore, H.; From, A. H. L.; Ahmed, K.; Fullerton, D. S.; *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1945.
- Weishaar, R. E.; Bristol, J. A.; "Comprehensive Medicinal Chemistry", Vol. 2, Hansch, C., Eds, Pergamon Press, New York, pp. 501, 1990.
- Langer, G. A.; *Biochem. Pharmacol.* **1981**, *30*, 3261.
- Rayson, B. M.; Gupta, R. K.; *J. Biol. Chem.* **1985**, *260*, 12740.
- Cloix, J. F.; Devynck, M. A.; Meyer, P.; *Adv. Med. Phytochem.* **1986**, 117.
- Heller, M.; *Biochem. Pharmacol.* **1990**, *40*, 919.
- Fitts, R. H.; *Physiol. Rev.* **1994**, *74*, 49.
- Kelly, R. B.; Daniels, E. G.; Spaulding, L. B.; *J. Med. Chem.* **1965**, *8*, 547.
- Erhardt, P. W.; *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 231.
- Xiong, Y.; Westhead, E. W.; Slakey, L. L.; *Biochem. J.* **1995**, *305*, 627.
- Sawnok, J.; Yaksh, T. L.; *Pharmacol. Rev.* **1993**, *45*, 43.
- Mills, D. C. B.; Smith, J. B.; *Biochem. J.* **1971**, *121*, 185.
- Alouisi, A. A.; Edeison, J.; "Pharmacological and Biochemical Properties of Drug Substances", Vol. 3, Goldberg, M. E., Ed., American Pharmaceutical Association, Washington DC, pp. 120, 1982.
- Barreiro, E. J.; *Rev. Bras. Farm.* **1991**, *72*, 2.
- Barreiro, E. J.; *Rev. Bras. Farm.* **1991**, *72*, 34.
- Alouisi, A. A.; Canter, J. M.; Montenegro, M. J.; Fort, D. J.; Ferrari, R. A.; *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **1983**, *5*, 792.
- Evans, D. B.; Weishaar, R. E.; *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1101.
- Combs, D. W.; Rampulla, M. S.; Demers, J. P.; Falotico, R.; Moore, J. B.; *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 172.
- Rüegg, J. C.; Pfitzer, G.; Eubler, D.; Zeugner, C.; *Arzneim. Forsch.* **1984**, *34*, 1736.
- Robertson, D. W.; Krushinski, J. H.; Beedle, E. E.; Wyss, V.; Pollock, G. D.; Wilson, H.; Kauffman, R. F.; Hayes, J. S.; *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1832.
- Bandurco, V. T.; Schwender, C. F.; Bell, S. C.; Combs, D. W.; Kanojia, R. M.; Levine, S. D.; Mulvey, D. M.; Appollina, M. A.; Reed, M. S.; Malloy, E. A.; Falotico, R.; Moore, J. B.; Tobia, A. J.; *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1421.
- Mertens, A.; Müller-Beckman, B.; Kampe, W.; Hölck, J. P.; Von Der Saal, W.; *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1279.
- Davey, D.; Erhardt, P. W.; Lumma Jr., W. C.; Wiggins, J.; Sullivan, M.; Pang, D.; Cantor, E.; *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1337.
- Robertson, D. W.; Krushinski, J. H.; Pollock, G. D.; Hayes, J. S.; *J. Med. Chem.* **31**, 461.
- Bagli, J.; Bogri, T.; Palameta, B.; Rakhit, S.; Peseckis, S.; Mcquillan, J.; Le, D. K. H.; *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 814.
- Venuti, M. C.; Stephenson, R. A.; Alavarez, R.; Bruno, J. J.; Strosberg, A. M.; *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2136.
- Venuti, M. C.; Alvarez, R.; Bruno, J. J.; Strosberg, A.

- M.; Gu, L.; Chiang, H.; Massey, I. J.; Chu, N.; Fried, J. H.; *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2145.
45. Coates, W. J.; Prain, H. D.; Reeves, M. L.; Warrington, B. H.; *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1735.
46. Forest, M.; Lahouratate, P.; Martin, M.; Nadler, G.; Quiniou, M. J.; Zimmermann, R. G.; *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 163.
47. Jonas, R.; Klockow, M.; Lues, I.; *BioMed. Chem Lett.* **1992**, *2*, 589.
48. Moos, W. H.; Humbles, C. C.; Sircar, I.; Rithner, C.; Weishaar, R. E.; Bristol, J. A.; Mcphail, A. T.; *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1963.
49. Rakhit, S.; Marciniak, G.; Leclerck, G.; Schwartz, J.; *Eur. J. Med. Chem.* **1986**, *21*, 511.
50. Opie, L. H.; *Heart Failure* **1986**, *1*, 104.
51. Docherty, J. R.; *Pharmacol. Rev.* **1990**, *42*, 103.
52. Reuben, B. G.; Wittcoff, H. A.; "Pharmaceutical Chemicals in Perspective", John Wiley & Sons, New York, pp. 370, 1989.
53. Bhat, S. V.; Dohadwalla, A. N.; Bajwa, B. S.; Dadkar, N. K.; Dornauer, H.; De Souza, N. J.; *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 486.