

MECANISMO DE AÇÃO DOS SULFAMÍDICOS DE AÇÃO RETARDADA *

MARIO GHIONE **

O autor apresenta uma revisão sobre o mecanismo de ação dos sulfamídicos de ação prolongada, tecendo considerações sobre a sua distribuição no organismo e sua atividade antibacteriana. Aprecia principalmente as características farmacodinâmicas da sulfametoxipirazina considerando-a superior aos demais sulfamídicos ensaiados, devido à sua lenta eliminação e à sua reduzida ligação às proteínas plasmáticas, características que, aliadas à sua pequena toxicidade e atividade bacteriana elevada, permitem o seu emprego terapêutico em doses baixas.

No campo da farmacoterapia clínica e em particular no da quimioterapia dos processos infecciosos revestem-se de grande importância as aquisições feitas nestes últimos anos no domínio da farmacocinética.

Para correta impositação terapêutica é necessário, de fato, determinar para cada quimioterápico:

1 — dose ótima que deve ser administrada para obter ao nível do foco inflamatório concentração eficiente de medicamento ativo;

2 — dose de manutenção que deve ser administrada a intervalos de tempo pré-fixados para manter invariada esta concentração.

A determinação destes parâmetros é de particular interesse no tratamento com derivados sulfamídicos (SA) porque a ação quimioterápica destes compostos e dos medicamentos bacteriostáticos em geral é uma função da interação de dois fatores principais: concentração e tempo.

Esta relação é válida dentro dos limites de um determinado âmbito de valores porque é impossível reduzir um ou outro fator abaixo dos valores do limiar sem comprometer a ação terapêutica.

A atividade quimioterápica de um SA depende, portanto, de sua atividade anti-

bacterica intrínseca e de suas características farmacodinâmicas.

A atividade antibacterica intrínseca é condicionada, conforme há tempos se sabe (26), da analogia estrutural dos SA com o ácido-p-amino-benzóico (PAB), e dificilmente pode alcançar em novos compostos valores superiores aos da sulfadiazina, cuja constante de dissociação ácida é muito vizinha à do PAB (3).

As características farmacodinâmicas como a atividade terapêutica sobre as infecções experimentais variam com o variar dos anéis heterocíclicos e da posição dos substituintes a eles ligados, como é evidente nas p. aminobenzen-sulfamidas de aminas heterocíclicas (15).

Os trabalhos de Dost (11) e de Krüger-Thiemer e cols. (16, 18, 19) permitiram resumir em uma expressão matemática única os diversos grupos de fatores e calcular as doses de medicamento necessárias e suficientes para obter terapêutico ótimo.

DISTRIBUIÇÃO DOS SA NO ORGANISMO

Para melhor ilustrar os problemas farmacocinéticos dos SA é oportuno acenar brevemente ao destino destes medicamentos no organismo, conforme esquematizado

* Conferência feita na Clínica de Doenças Tropicais e Infecciosas da Fac. de Med. da Univ. Fed. do R.J. — Serviço do Prof. José Rodrigues da Silva — novembro de 1965.

** Livre-docente do Instituto de Microbiologia da Faculdade de Medicina e Cirurgia da Universidade de Milão — Itália.

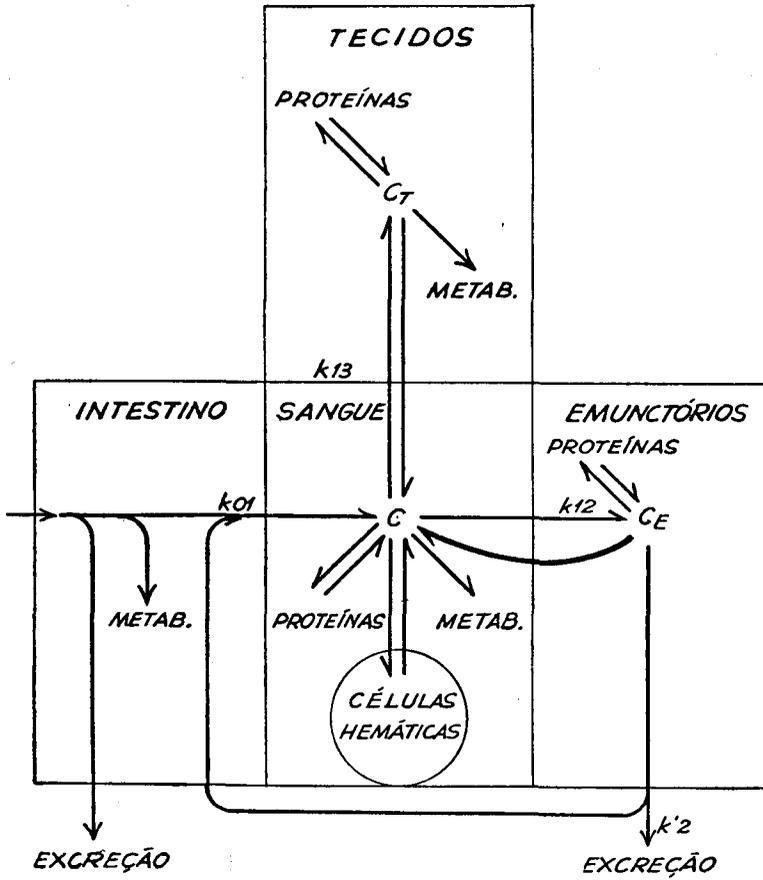


Fig. 1

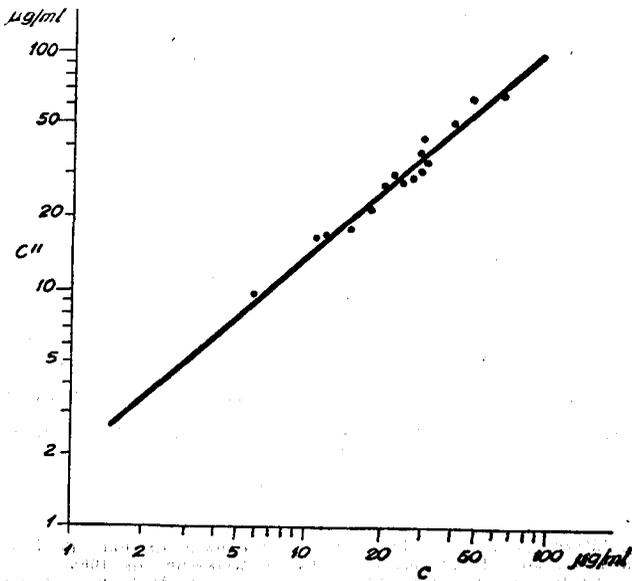


Fig. 2

na fig. 1 (modificado por Scholtan (25) e Krüger-Thimer (20)).

O composto introduzido no intestino em parte é excretado como tal, em parte é transformado em metabólitos inativos, e também em parte entra na circulação.

A velocidade de absorção depende do valor da constante da invasão, k_{01} (segundo a nomenclatura sugerida por Panel e Kolloquim em Forschungsinstitut Bors-tel (Freerksen) (12)).

No sangue, o medicamento pode distribuir-se nas células sanguíneas e no plasma.

No plasma se encontra em parte livre, isto é, dissolvido na componente hídrica, em parte ligado à fração proteica, e de modo particular à albumina.

A fração não ligada às proteínas se difunde (com uma velocidade que depende do valor da constante k_{13}) nos tecidos onde parcialmente se liga às proteínas tissulares, e, alcançando o equilíbrio, se redifunde na torrente circulatória.

Do sangue, a fração de medicamento livre passa aos emunctórios pelos quais pode ser excretada ou, com um processo que se reveste de grande importância no caso dos SA de ação retardada, pode ser reabsorvida e passar para a circulação, seja ao nível do túbulo renal, seja, no que se refere à fração excretada pela bilis, ao nível do epitélio intestinal.

Cada um dos aspectos particulares desta complexa seqüência de fenômenos requeria um aprofundado exame, mas a brevidade do tempo e os conhecimentos incompletos neste campo, não obstante os grandes progressos realizados nestes últimos anos, induzem a restringir a discussão a um modelo mais simples, e a tomar em consideração os fenômenos de ligação às proteínas plasmáticas, de absorção, de eliminação e de difusão do SA a partir do plasma. Apropriada elaboração dos valores dos parâmetros relativos a estes fenômenos permite, como rapidamente veremos, não só obter indicações posológicas ótimas, mas também exprimir um juízo fundado na atividade comparativa dos diversos SA.

LIGAÇÃO DOS SA AS PROTEÍNAS

O estudo dos fenômenos de ligação às proteínas plasmáticas é de fundamental in-

terêsse porque a atividade antibacterica é apanágio exclusivo da fração de medicamento livre na componente aquosa do plasma (10, 1, 22).

A ligação de um SA às proteínas plasmáticas depende da concentração do medicamento, da concentração das proteínas e da capacidade de ligação das proteínas ao composto em questão.

Dentro de determinados limites subsiste uma relação linear direta entre o logaritmo da concentração do medicamento livre (25) e o fenômeno pode ser expresso pela equação de Freundlich (13) simplificável na equação (1). (Fig. 2).

$$\log c'' = a + b \log c \quad (1)$$

onde c'' = concentração de SA ligado às proteínas ($\mu\text{mol/l}$).

c = concentração de SA livre na parte aquosa ($\mu\text{mol/l}$)

a e b = constantes.

Análise mais acurada demonstra, porém, que a ligação às proteínas segue a lei da ação de massa (5) e uma expressão mais idônea do medicamento é dada pela equação (2).

$$c'' = \frac{c \cdot \text{beta } P}{K + c} \quad (2)$$

onde beta = capacidade máxima de ligação das proteínas plasmáticas para o SA em questão (em $\mu\text{mol/g}$).

K = constante de dissociação ($\mu\text{mol/l}$) do complexo de SA — proteínas).

P = concentração de proteínas do plasma (70 g/l).

A concentração total de sulfamídico no plasma (c') é a soma da fração ligada e da fração livre na componente aquosa do plasma segundo a equação (3).

$$c' = c'' + cw \quad (3)$$

Substituindo nesta equação c'' pelo segundo termo da equação (2) tem-se a equação (4).

$$c' = \frac{C \text{ beta } P}{K + C} + cw =$$

$$= \frac{c (w + \text{beta } P)}{K + c} = c.A \quad (4)$$

onde c' = concentração total do sulfamídico no plasma;

W = conteúdo em água do plasma (normalmente 0,95ml/ml);

A = fator de ligação proteica.

O fator de ligação proteica (A) exprime a relação entre a concentração plasmática total e a concentração plasmática realmen-
te ativa do SA em exame ($\frac{c'}{c} = A$) e é um parâmetro muito importante para o estudo da farmacodinâmica dos sulfamídicos encerrando em um só valor tôda informação relevante sôbre este assunto.

Das simples equações apresentadas pode-se igualmente deduzir que, em paridade de atividade antibacterica, as doses necessárias para alcançar uma concentração plasmática suficiente dos diversos SA serão tanto maiores quanto mais elevado fôr o respectivo valor do fator de ligação proteica, isto é, quanto maior fôr a afinidade do SA para as proteínas plasmáticas (medida por Beta) e quanto menor fôr o valor da constante de dissociação do complexo proteínas — SA (medida por K).

A atividade antibacterica verdadeira do plasma durante o tratamento com SA não pode ser determinada com métodos que comportem diluição do plasma, porque isto determina uma dissociação do complexo proteínas — SA e portanto erradas são as conclusões a respeito alcançadas através deste método por Madsen e col. (21).

A atividade antibacterica verdadeira deve ser determinada em plasma não diluído.

CONSTANTES DE ABSORÇÃO E ELIMINAÇÃO

Contrariamente a quanto sustentado por alguns AA, como Büttner e Portwich (8), não há qualquer relação entre os fenômenos de ligação às proteínas e a velocidade de absorção (k'_1) ou de eliminação (k'_2) dos SA.

Os valores destes parâmetros são relevantes para o cálculo de uma dosagem ótima e podem ser calculados pelas curvas dos níveis hemáticos, admitindo que os processos de absorção e eliminação podem ser expressos por uma simples função exponencial.

Na fig. 3 são relatadas as curvas dos níveis hemáticos do SA total (c') em mcg/ml observados em diversos grupos de voluntários após a administração de diversas doses de sulfametoxipirazina (Kelfizina) por via oral. Como se observa nos gráficos, a absorção do medicamento é rápida, a eliminação muito lenta.

Os valores de k'_1 e k'_2 e do intervalo de tempo intercorrente entre as administrações (que pode ser escolhido ao arbítrio dentro de certos limites) são utilizados para o cálculo de uma única e complexa expressão denominada fator farmacocinético (17, 7, 4).

DIFUSÃO

Os parâmetros até agora considerados não são suficientes para descrever, embora de maneira aproximada, os fenômenos farmacocinéticos.

É necessário considerar com maior atenção os fenômenos da difusão.

Supondo que todo o organismo seja, como no modelo esquematizado na fig. 1, uniformemente permeado pelo medicamento imediatamente após a sua administração — dever-se-ia alcançar durante o tempo 0 em cada líquido orgânico, uma concentração do medicamento dependente unicamente da dose administrada (D) e do peso do organismo (0).

Na realidade, diversos fenômenos interferem nestes processos, e não só uma difusão incompleta ou uma incompleta absorção mas também uma parcial decomposição do medicamento, uma fixação ao nível de diversos órgãos e tecidos etc.

Por conseguinte, a concentração fictícia plasmática ao tempo 0 (C'_0), como pode ser determinada aproximadamente "extrapolando" ao tempo 0 a curva dos níveis hemáticos, difere da concentração teórica por um fator Δ' dito justamente coeficiente de distribuição, segundo a equação (5).

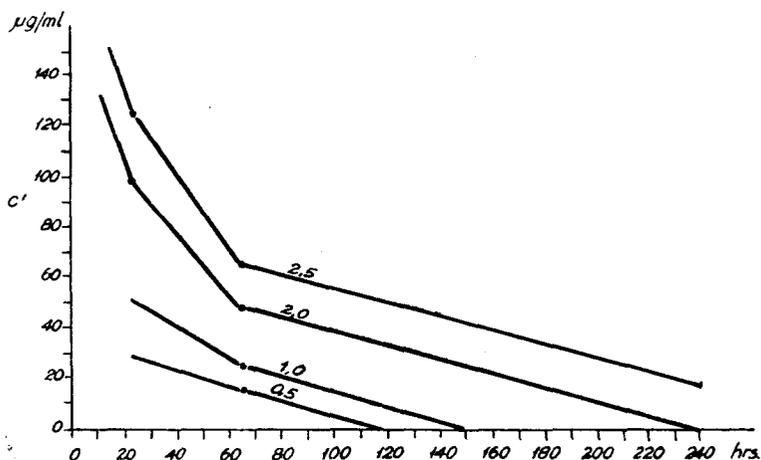


Fig. 3

Características de alguns sulfamídicos

(de BERLIN (1964) modif.)

PRODUTO	'min	' 50%	$\sigma = 10$		$\sigma = 20$	
			D ^x	D	D ^x	D
sulfametoxipiridazina ..	0.85	35	2340	500	4680	1800
sulfametoxipirimidina ..	7.00	37	1940	550	5400	1100
sulfametilpirimidina	ca. 10	41	2700	980	5400	1800
sulfadimetoxipirimidina .	0.64	41	2100	700	4200	1400
sulfametoxipirazina	22.00	65	320	73	640	146

'min = concentração percentual mínima de SA livre no plasma.
 D^x e D = dose inicial e dose de manutenção (em mg) a administrar-se cada 24 horas, calculada com valores do fator de segurança (σ) postos = 10 e 20, para cada paciente de 70 kg.

Fig. 4

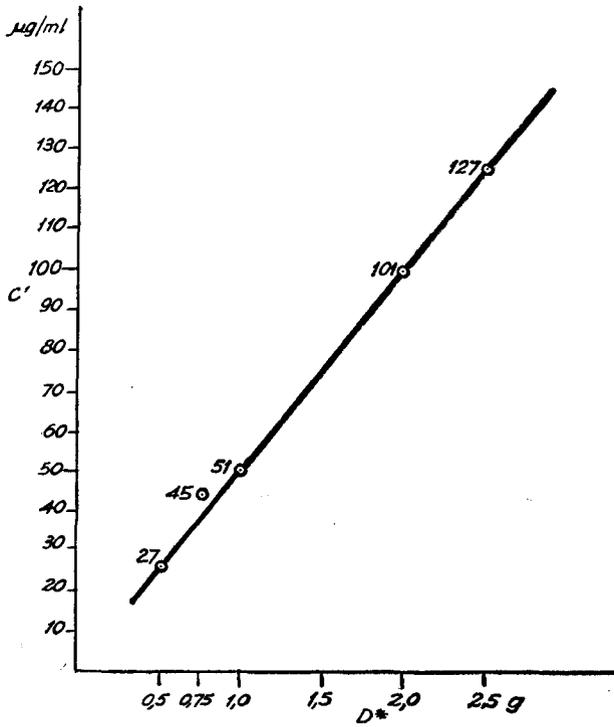


Fig. 5

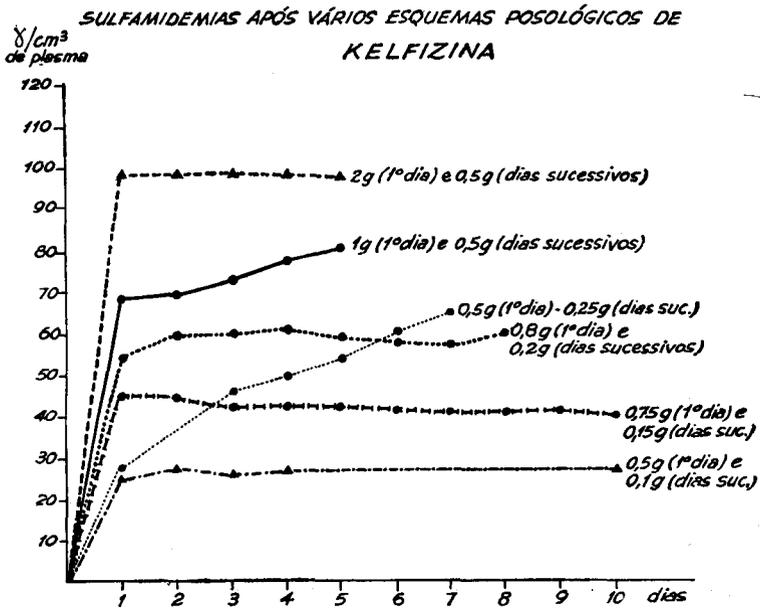


Fig. 6

$$D/C = C'_0 \cdot \Delta' \quad (5)$$

O produto deste coeficiente para o fator de ligação proteica representa o coeficiente de distribuição da fração aquosa do plasma ($\Delta' \cdot A = \Delta$).

ATIVIDADE ANTIBACTÉERICA

Para o cálculo das doses não resta agora senão tomar em consideração os fatores da atividade antibacterica, isto é, a dose inibidora mínima (μ), determinada em terreno sintético, e um fator de segurança (σ).

A introdução deste fator torna-se necessária pela presença nos líquidos orgânicos e nos focos inflamatórios de compostos (PAB, metionina, timina, purinas, etc.) capazes de antagonizar a ação antibacterica dos SA.

Os diversos fatores considerados são utilizados para a equação (6).

$$D/G = 10 \cdot 3 \cdot M \cdot \mu \cdot \sigma \cdot \Delta \Phi \quad (6)$$

onde M = peso molecular do SA.

Do que resulta que a dose a administrar é, conforme foi dito no início, uma função de três fatores principais:

- 1) atividade antibacterica expressa por M. μ . σ .
- 2) ligação às proteínas e difusão expressa por Δ .
- 3) características farmacocinéticas expressas por Φ (Berlin e Krüger-Thiemer) (5).

Para o cálculo da dose inicial deve-se ter em conta o intervalo das administrações (τ) e o tempo de meia vida biológica (t' 50%).

A relação entre a dose inicial (D^i) e a dose de manutenção é fornecida pela equação (7).

$$D^i/D = \frac{2 \xi}{2 \xi - 1} \quad (7)$$

onde $\xi = \tau/t' 50\%$

AVALIAÇÃO DOS VÁRIOS SA

A aplicação destes métodos de cálculo para a avaliação dos SA usados há tempo ou recentemente introduzidos na prática

clínica nos permitiu apreciar as características excepcionais da 2-sulfanilamido-3-metoxipirazina ou sulfametoxipirazina * — fig. 4 — (9, 5, 6, 14) e a superioridade deste composto nos confrontos de grupos SA, seja pela sua lenta eliminação, seja, e em medida ainda maior, pela reduzida ligação às proteínas plasmáticas.

Adotando um fator de segurança $\sigma = 10$, pode-se calcular com a fórmula acima uma dosagem ótima de sulfametoxipirazina com dose inicial de 400 ou 500 mg e doses de manutenção de 100 mg cada 24 horas.

Dada a baixíssima toxicidade do medicamento, pode-se aumentar o valor do fator de segurança e calcular uma dosagem inicial de 80 mg seguida da administração de 20 mg cada 24 horas. O fator de segurança é, neste esquema posológico, posto a ca. 30.

Uma interessante propriedade da sulfametoxipirazina é a relação linear direta entre a dose inicial e o nível hemático alcançado na 24ª hora (fig. 5).

É portanto possível, com base nestas aquisições, determinar *a priori* quais os valores de níveis hemáticos que se quer alcançar, segundo a sensibilidade do agente patógeno ou de acordo com outras considerações clínicas.

A administração per os cada 24 horas de 1/4 desta dose inicial permitirá manter constantes as taxas hemáticas de sulfametoxipirazina ao nível pré-escolhido (fig. 6).

A lenta eliminação da sulfametoxipirazina torna fácil também a administração do medicamento com prolongados intervalos de tempo.

Por exemplo, após a administração de 2,5 g os níveis hemáticos manter-se-ão apreciáveis também além do 7.º dia, e a atividade antibacterica verdadeira, determinada conforme se disse sobre o soro não diluído, é claramente apreciável (fig. 7).

Este método de administração intervalado pode ser particularmente indicado em tratamentos subambulatoriais, é bem tolerado inclusive durante longos períodos de tempo, e permite obter lisonjeiros resultados inclusive no tratamento de infecções crônicas como a lepra (23, 24) ou de infecções por protozoários (malária), seja nas infecções experimentais seja em clínica tropical (2).

* Kelfizina (Farmitalia)

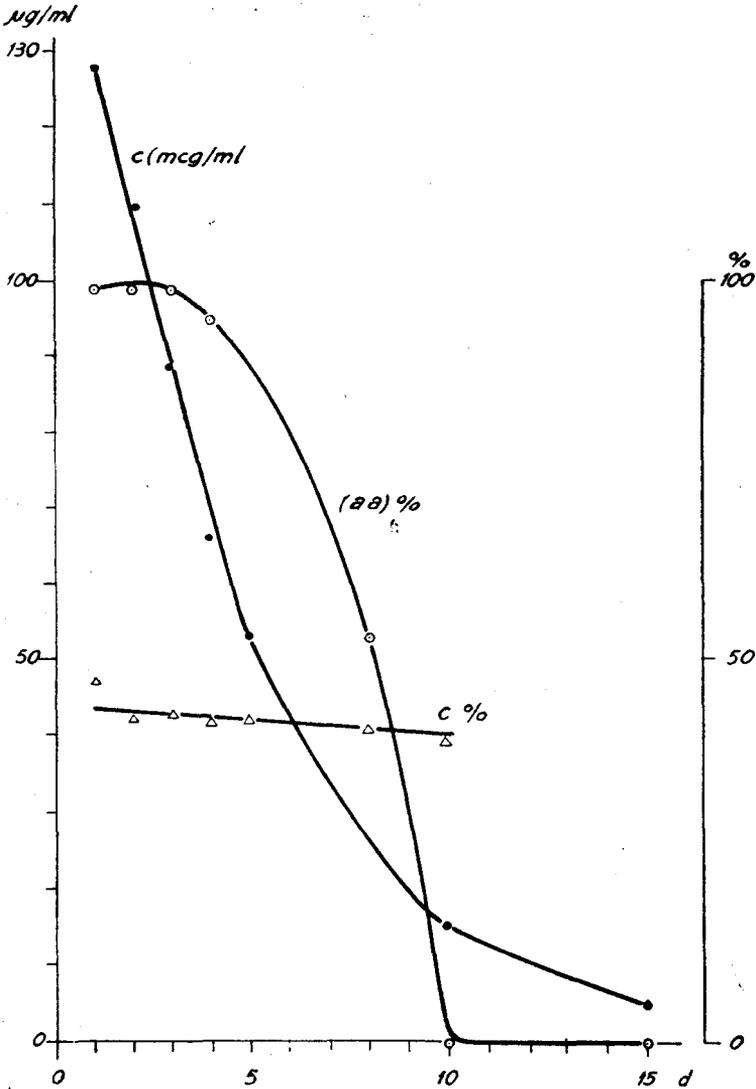


Fig. 7

RIASSUNTO

L'A. riassume alcuni recenti acquisizioni sul meccanismo di azione dei sulfamidici long acting.

Particolare attenzione è dedicata alle caratteristiche farmacocinetiche della sulfametossipirazina.

Questo sulfamidico è lentamente eliminato ed è scarsamente legato alle proteine plasmatiche.

Data la bassa tossicità di questo prodotto e la sua elevata attività antibatterica è possibile ottenere un effetto terapeutico mediante la somministrazione di dosi mol'o basse di sulfametossipirazina.

SUMMARY

The author summarizes some recent advances in the knowledge of the mechanism of action of the long acting sulfonamides.

Particular attention was devoted to the pharmacokinetic characteristics of the sulfamethoxypyrazine.

The low elimination rate and the reduced protein binding of this compound as well as its high antibacterial properties and low toxicity allow the achievement of the therapeutic result through the administration of very low doses.

BIBLIOGRAFIA

- 1) ANTON, A. H. — The relation between the binding of Sulfonamides to albumin and their antibacterial efficacy. *J. Pharm. Exp. Ther.* 129: 282, 1960.
- 2) BARUFFA, G. — Clinical trials on *Plasmodium falciparum* malaria with a long-acting sulfonamide. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 60: 222, 1966.
- 3) BELL, P. H. & ROBLIN, R. O. Jr. — Studies in chemotherapy. VII. A Theory of the relation of structure to activity of sulfanilamide type compounds. *J. Am. Chem. Soc.* 64: 2905, 1942.
- 4) BERLIN, H. — Dosage of Sulfonamides. *Sv. Läkartid.* 61: 1944, 1964.
- 5) BERLIN, H. & KRÜGER-THIEMER, E. — Protein binding of sulfonamides. *Nordisk Med.* 72: 1358, 1964.
- 6) BERTAZZOLI, C.; BUOGO, A.; CICE-RI, C.; GHIONE, M.; TUROLLA, E. & ZAVAGLIO, V. — Un nuovo sulfamidico: 2-sulfanilamido-3 metossi pirazina. *Minerva Med.* 52: 1789, 1961.
- 7) BÜNGER, P.; DILLER, W.; FÜHR, J. & KRÜGER-THIEMER, E. — Vergleichende Untersuchungen an neueren Sulfanilamiden. I Mitt. *Arzneim. — Forsch.* 11: 247, 1961.
- 8) BÜTTNER, H. & PORTWICH, F. — Bestimmung der Bindung von Sulfonamiden an Serumweiß mit der Ultrazentrifuge. *Arzneim. Forsch.* 11: 1133, 1961.
- 9) CAMERINO, B. & PALAMIDESSI, G. — Derivati della pirazina. II Nota. Sulfonamidopirazina. *Gazzetta Chimica Ital.* 90: 1815, 1960.
- 10) DAVIS, B. D. & WOOD, B. — Studies on antibacterial action of sulfonamide drugs. III. Correlation of drugs activity with binding to plasma proteins. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 51: 283, 1942.
- 11) DOST, F. H. — *Der Blutspiegel.* Thiem Verlag Leipzig. 1953.
- 12) FREERKSEN, E. — *Pharmacokinetik und Arzneimitteldosierung.* Kolloquium im Forschungsinstitut Borstel 1962. Karger (Basel/New York) 1964.
- 13) GARN, F. N. & KIMBEL, K. N. — Verbleid und Ausscheidung von Depot Sulfonamiden. *Arzneim. Forsch.* 11: 701, 1961.
- 14) GHIONE, M.; BUOGO, A. & ZAVAGLIO, V. — Attività terapeutica sperimentale di un nuovo sulfamidico: 2-sulfanilamido-3-metossipirazina. *Atti II Simp. Intern. di Chemoter., Napoli* 1961. *Chemotherapia*, 243, 1962.
- 15) GHIONE, M.; BERTAZZOLI, C.; BUOGO, A.; CHIELI, T. & ZAVAGLIO, V. — Über einige biologische Eigenschaften der Methyl-methoxy-Derivate des 2-Sulfanilamido-pyrazins und des 2-Sulfanilamido-pyrimidins. *Chemotherapia* 6: 344, 1963.
- 16) KRÜGER-THIEMER, E. & BÜNGER, P. — Kumulation und Toxizität bei falscher Dosierung von Sulfanilamiden. *Arzneim. Forsch.* 11: 867, 1961.
- 17) KRÜGER-THIEMER, E. — Die experimentelle Bewertung neuer Sulfanilamide als Vorbereitung ihrer klinischen Prüfung. *Klin. Wschr.* 40: 153, 1962.
- 18) KRÜGER-THIEMER, E.; DILLER, W. & BÜNGER, P. — Dosierungsberechnung mit programmgesteuerten Rechenautomaten. *Klin. Wschr.* 40: 696, 1962.
- 19) KRÜGER-THIEMER, E.; DILLER, W.; DETTLI, L.; BÜNGER, P. & SEYDEL, J. — Demonstration des Einflusses der Enweißbindung und der Ionisation auf die Pharmacokinetic am kombinierten gaskinetischen Modell nach van t'Hoff und Langumir. *Antib. et Chemoth. Fortsch.* 12: 171 (Karger, Basel/New York) 1964.

- 20) KRÜGER-THIEMER, E. — Die exakte Auswertung von Plasmakonzentrationsmessungen nach ein und mehrmaliger oraler Gabe durch Gauss-Newton Iteration mit programm gesteuerten Ziffernrechenautomaten. IIIrd Inter. Cong. Chemoth. 1963. Proc. 1: 1686, 1964 — Thieme Verlag Stuttgart.
- 21) MADSEN, T.; OVSTHUS, O. & BOE, J. — Antibacterial activity of long-acting Sulfonamide. Acta Med. Scand. 173: 707, 1960.
- 22) NEWBOULD, B. B. & KILPATRICK, R. — Long acting sulphonamides and protein binding. Lancet 1: 887, 1960.
- 23) SCHNEIDER, J. & LANGUILLON, J. — Traitement de la lèpre par la sulfamétoxypyrazine par vie orale et sous forme de suspension injectable. Bull. Soc. Path. Exot. 53: 173, 1960.
- 24) SCHNEIDER, J. & LANGUILLON, J. — L'action des sulfamides retard et de l'acetylsulfamétoxypèrazine dans le traitement de la lèpre. VIII Cong. Int. Lepr. — Rio de Janeiro, 1963.
- 25) SCHOLTAN, W. — Über die Eiweißbindung von Chemotherapeutika. 3rd. Int. Cong. Chemoth. 1963, Thieme — Stuttgart 1: 251, 1964.
- 26) WOODS, D. D. — Relation of p. aminobenzoic acid to mechanism of action of sulphanilamide. Brit. J. Exp. Path. 21: 74, 1940.