



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA MEDICINAL E  
MODELAGEM MOLECULAR

Sirlene Sayuri Barros Ota

**PLANEJAMENTO E SÍNTESE DE NOVOS DERIVADOS  
RELACIONADOS AO PIROXICAM**

BELÉM - PA  
2019

SIRLENE SAYURI BARROS OTA

**PLANEJAMENTO E SÍNTESE DE NOVOS DERIVADOS  
RELACIONADOS AO PIROXICAM**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química Medicinal e Modelagem Molecular da Universidade Federal do Pará, como requisito para obtenção do Grau de Mestre em Química Medicinal e Modelagem Molecular.

Orientador: Prof. Dr. Rosivaldo dos Santos Borges.

Data da Defesa \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Rosivaldo dos Santos Borges – UFPA/PPGQMMM – Orientador

---

Prof. Dr. Anderson Bentes de Lima – UFPA/PPGQMMM – Avaliador

---

Profa. Dra. Joyce Karen Lima Vale – UNAMA/Faculdade de Farmácia – Avaliador

---

Prof. Dr. Anderson Manoel Herculano – UFPA/PPGQMMM – Suplente

BELÉM - PA  
2019

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD  
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Pará  
Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)**

---

O87p Ota, Sirlene Sayuri Barros  
Planejamento e síntese de novos derivados relacionados ao  
piroxicam / Sirlene Sayuri Barros Ota. — 2019.  
43 f. : il. color.

Orientador(a): Prof. Dr. Rosivaldo dos Santos Borges  
Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em  
Química Medicinal e Modelagem Molecular, Instituto de Ciências  
da Saúde, Universidade Federal do Pará, Belém, 2019.

1. Reatividade. 2. Estabilidade química. 3. Modelagem  
molecular. I. Título.

CDD 615.19

---

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente agradeço a Deus pelo dom da vida, por sempre estar presente e por ter me dado forças para chegar até aqui.

Ao meu orientador Prof. Dr. Rosivaldo dos Santos Borges pela atenção, amizade, paciência, conselhos e pelos conhecimentos repassados ao longo desses dois anos.

Aos professores integrantes da banca examinadora, Prof. Dr. Anderson Bentes de Lima e Profa. Dra. Joyce Karen Lima Vale por terem aceitado contribuir com este trabalho.

À Universidade Federal do Pará e ao Programa de Pós-Graduação em Química Medicinal e Modelagem Molecular pela formação em minha vida acadêmica.

Ao grupo NESBio e Laboratório de Química Farmacêutica e Medicinal (LQFMed) pela infraestrutura cedida para execução deste trabalho.

À CAPES pelo apoio financeiro durante toda a execução do projeto.

Aos amigos e colegas de laboratório, em especial, Jéssica Pinheiro, Fernanda Menezes, Paulo Panarra, Roberto Morais, Christiane Aguiar e Fernanda Melo pela companhia, amizade, alegria, aprendizados e troca de experiências ao longo do mestrado.

À minha família por sempre estar ao meu lado em todos os momentos da minha vida, compartilhando alegrias e ajudando nos momentos difíceis. Em especial, agradeço meus pais, Hiroshi Ota e Socorro Ota, e meu irmão Vitor Hiroshi pelo amor, proteção, dedicação, incentivo e confiança.

**Muito Obrigada!**

## RESUMO

O piroxicam é um fármaco pertencente do grupo dos oxicams, derivado de ácidos fenólicos, fazendo parte da classe dos AINEs. Apesar de não ser o medicamento de primeira escolha em alguns tratamentos, o fármaco é indicado no tratamento de distúrbios musculoesqueléticos agudos, dor pós-traumática e pós-operatória, artrite reumatoide e osteoartrite, dismenorreia primária, endometriose e cisto hemorrágico. Assim como os anti-inflamatórios não esteroides o piroxicam é capaz de inibir a síntese de prostaglandinas a partir do ácido araquidônico por inibição reversível competitiva da atividade das COXs, com certa predominância para inibir a atividade da COX-2. A fotossensibilidade é um dos efeitos adversos causados pelo fármaco, sendo observada em cerca de 1% dos pacientes. Além disso, várias técnicas têm sido usadas para melhorar a estabilidade do piroxicam sem diminuir o seu potencial. Dessa forma, o objetivo deste presente trabalho é planejar, sintetizar e avaliar derivados mais estáveis relacionados com a fototoxicidade do fármaco de estudo. Os cálculos de propriedades eletrônicas tais como orbital molecular ocupado de maior energia (HOMO), orbital molecular desocupado de menor energia (LUMO) e potencial de ionização (PI), assim como os cálculos dos índices de reatividade (Mulliken, CHELPG e Fukui) foram realizados usando os pacotes Gaussview e Gaussian 2009. Os derivados propostos foram sintetizados através de reações clássicas, tais como esterificação e substituição nucleofílica e estão em processo de purificação. Os resultados dos valores de HOMO e LUMO mostraram que a molécula D4 apresenta uma melhor distribuição eletrônica, com o segundo menor valor de HOMO e o maior valor de LUMO, podendo ser considerada a mais estável. A molécula D6 mostrou ser o derivado mais reativo e isso pode ser explicado pela presença de duas hidroxilas no anel naftaleno do derivado, influenciando na reatividade da molécula. Com base nos valores de GAP, o derivado nitrado (D2) apresentou menor valor (3,36 eV), indicando alta reatividade. Já a molécula D4 foi a que apresentou maior valor de GAP, confirmando sua estabilidade. Na análise das cargas de Mulliken, CHELPG e Fukui do piroxicam, observou-se diferenças na orientação de substituição, e isso ocorreu, provavelmente, pela diferença de cálculos realizados para cada índice. Nos resultados teóricos do estudo de reatividade química usando UV-Vis, o piroxicam e seu derivado naftalênico mostraram perfis completamente diferentes, referentes ao seus três principais picos, sendo o mais expressivo no sistema C=C, indicando que no sistema benzothiazine ele funciona como um alceno reativo, após absorção de energia. Dessa forma, a modificação molecular pelo sistema naftaleno apresentou um composto com maior estabilidade química e menor reatividade

**Palavras-chave:** Reatividade, estabilidade química, modelagem molecular.

## ABSTRACT

Piroxicam is a drug belonging to the group of oxicams, derived from phenolic acids, in the class of NSAIDs. Although not the drug of choice in some treatments, the drug is indicated for the treatment of acute musculoskeletal disorders, post-traumatic and postoperative pain, rheumatoid arthritis and osteoarthritis, primary dysmenorrhea, endometriosis and hemorrhagic cyst. Like non-steroidal anti-inflammatory drugs, piroxicam is able to inhibit prostaglandin synthesis from arachidonic acid by competitively reversible inhibition of COX activity, with some predominance to inhibit COX-2 activity. Photosensitivity is one of the adverse effects caused by the drug, being observed in about 1% of patients. In addition, various techniques have been used to improve the stability of piroxicam without diminishing its potential. Thus, the objective of this paper is to plan, synthesize and evaluate more stable derivatives related to the phototoxicity of the study drug. Calculations of electronic properties such as high energy occupied molecular orbital (HOMO), low energy occupied molecular orbital (LUMO) and ionization potential (IP), as well as reactivity index calculations (Mulliken, CHELPG and Fukui) were calculated, performed using the Gaussview and Gaussian 2009 packages. The proposed derivatives have been synthesized through classical reactions such as esterification and nucleophilic substitution and are in the process of purification. The results of the HOMO and LUMO values showed that the D4 molecule has a better electronic distribution, with the second lowest HOMO value and the highest LUMO value, and can be considered the most stable. The D6 molecule proved to be the most reactive derivative and this can be explained by the presence of two hydroxyls in the naphthalene ring of the derivative, influencing the reactivity of the molecule. Based on the GAP values, the nitrated derivative (D2) presented lower value (3.36 eV), indicating high reactivity. The D4 molecule presented the highest GAP value, confirming its stability. In the analysis of Mulliken, CHELPG and Fukui loads of piroxicam, differences in substitution orientation were observed, probably due to the difference in calculations performed for each index. In the theoretical results of the chemical reactivity study using UV-Vis, piroxicam and its naphthalenic derivative showed completely different profiles, referring to its three main peaks, being the most expressive in the C = C system, indicating that in the benzothiazine system it functions as a reactive alkene after energy absorption. Thus, the molecular modification by the naphthalene system presented a compound with higher chemical stability and lower reactivity.

**Keywords:** Reactivity, chemical stability, molecular modeling.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	9
<b>2. OBJETIVOS</b>	10
2.1. OBJETIVO GERAL	10
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	10
<b>3. REVISÃO DA LITERATURA</b>	10
3.1. ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS (AINEs)	10
3.2. PIROXICAM	12
3.3. MECANISMO DE AÇÃO	13
3.4. MECANISMO DE TOXICIDADE	14
3.5. EFEITOS COLATERAIS	14
3.6. PLANEJAMENTO DE FÁRMACOS	16
3.7. MODELAGEM MOLECULAR	16
3.8. DERIVADOS DO PIROXICAM	18
<b>4. METODOLOGIA</b>	23
4.1. ESTUDOS TEÓRICOS	23
4.2. SÍNTESE DOS DERIVADOS	25
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÕES</b>	27
5.1 ESTUDOS TEÓRICOS	27
5.2 SÍNTESE DOS DERIVADOS	33
<b>6. CONCLUSÕES</b>	36
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	37

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Estrutura do piroxicam em equilíbrio ceto-enólico.....	9
<b>Figura 2:</b> Mecanismo de ação dos AINEs.....	11
<b>Figura 3:</b> Estrutura química do piroxicam.....	12
<b>Figura 4:</b> Metabolização do piroxicam pela CYP2C9.....	13
<b>Figura 5:</b> Metabólito do piroxicam.....	15
<b>Figura 6:</b> Mecanismo e foto-produtos.....	15
<b>Figura 7:</b> Estruturas químicas de derivados de oxicans.....	19
<b>Figura 8:</b> Pró-fármacos do piroxicam.....	19
<b>Figura 9:</b> Derivados do piroxicam proposto por Siega.....	20
<b>Figura 10:</b> Derivados do piroxicam proposto por Maniewska.....	21
<b>Figura 11:</b> Estrutura do piroxicam e derivados propostos.....	23
<b>Figura 12:</b> Carbonos estudados nos índices de reatividade.....	24
<b>Figura 13:</b> Compostos propostos para síntese.....	25
<b>Figura 14:</b> UV-Vis do piroxicam e D1.....	28
<b>Figura 15:</b> Contribuições de HOMO para os compostos estudados.....	30
<b>Figura 16:</b> Contribuições de LUMO para os compostos estudados.....	31
<b>Figura 17:</b> Índices de reatividade química.....	32
<b>Figura 18:</b> Reação de obtenção do naftosalicilato de metila.....	33
<b>Figura 19:</b> Reação de obtenção do naftogentisato de metila.....	34
<b>Figura 20:</b> Mecanismo de descarboxilação do ácido gentísico e metabólito tóxico do piroxicam.....	34
<b>Figura 21:</b> Reação de síntese do derivado D4.....	35

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Transições eletrônicas do piroxicam e D1 correspondentes às maiores contribuições e intensidades de absorção.....	28
<b>Tabela 2:</b> Propriedades teóricas dos compostos estudados.....	29

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>AINEs</b>	Anti-inflamatórios não esteroidal
<b>COX</b>	Enzima ciclooxigenase
<b>PG</b>	Prostaglandinas
<b>IL-1</b>	Interleucina-1
<b>CYP2C9</b>	Citocromo P450 2C9
<b>SCB</b>	Sistema de classificação biofarmacêutico
<b>MDA</b>	Malonaldeído
<b>UVA</b>	Radiação ultravioleta A
<b>LogP</b>	Logaritmo do coeficiente de partição octanol/água
<b>HOMO</b>	Orbital molecular ocupado de maior energia
<b>LUMO</b>	Orbital molecular desocupado de menor energia
<b>TFD</b>	Teoria do funcional da densidade
<b>FDA</b>	<i>Food and drug administration</i>
<b>ED<sub>50</sub></b>	Dose efetiva
<b>PEG</b>	Poli(etil)enoglicol
<b>HPCD</b>	2-hidroxi-propil- $\beta$ -ciclodextrina
<b>PM3</b>	Terceira parametrização
<b>eV</b>	Elétron-volt
<b>PI</b>	Potencial de ionização
<b>CHELPG</b>	<i>Charges from Electrostatic Potentials Grid Based</i>
<b>NS</b>	Naftosalicílico
<b>NG</b>	Naftogentísico
<b>NSM</b>	Naftosalicilato de metila
<b>NGM</b>	Naftogentisato de metila
<b>SM</b>	Salicilato de metila
<b>UV</b>	Radiação ultra-violeta

## 1. INTRODUÇÃO

Atualmente, os anti-inflamatório não esteroidal estão entre os medicamentos mais prescritos no mundo e devido à sua grande utilização nos últimos quinze anos, muitos estudos estão sendo feitos sobre estes fármacos (SANTOS, 2011). Possuem propriedades anti-inflamatória, analgésica e antipirética e sua ação decorre da inibição da síntese de prostaglandinas (PG), mediante inibição das enzimas ciclooxygenase 1 (COX-1) e ciclooxygenase 2 (COX-2), criando subgrupos de anti-inflamatórios seletivos e não-seletivos para COX-2 (ABDELLATIF, 2018)

Porém, nenhuma das substâncias pertencentes à classe dos AINEs atua sobre o organismo sem provocar efeitos indesejáveis, provavelmente devido à ação inibidora também sobre a COX-1, isoenzima da COX-2 (GOODMAN & GILMAN, 2003).

O piroxicam é um anti-inflamatório não esteroidal (AINE) que possui propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e antipiréticas. É bastante utilizado no tratamento da artrite reumatóide, gota aguda, inflamação não reumática e osteoartrite (SANTOS, 2011).

O fármaco pode apresentar diversos isômeros, decorrentes de um rápido equilíbrio tautomérico (GUTIÉRREZ, 2019). Além disso, ligações de hidrogênio intramoleculares formando anéis de seis membros levam a diferentes conformeros no estado fundamental. Outro importante aspecto é a transferência de próton no estado excitado, levando à interconversão entre as formas ceto e enólica (KIM, 1994) (Figura 1).

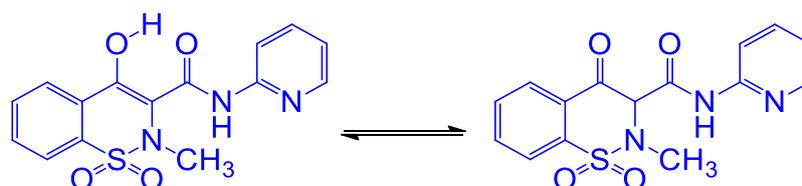


Figura 1: Estrutura do piroxicam em equilíbrio ceto-enólico

A incidência relatada de efeitos adversos desse fármaco é cerca de 20% e os efeitos mais comuns são gastrointestinais, incluindo ulceração e perfuração do estômago e intestino (SHOHIN, 2013; FDA, 2019). Além disso, o piroxicam pode provocar foto-sensibilidade, observados em cerca de 1% dos pacientes. Tal efeito ocorre após exposição do paciente à radiação solar (KOCHEVAR, 1986).

Diante disso, a modelagem molecular é utilizada com o objetivo de compreender o grupo da molécula responsável pela atividade biológica, assim como o grupo responsável pela toxicidade do fármaco. Através de modificações moleculares é possível tentar diminuir e/ou eliminar os efeitos indesejáveis de moléculas de fármacos e, por esse motivo, os estudos de modelagem molecular têm sido tão importantes para a química medicinal (CARVALHO, 2003).

Dessa forma, no presente trabalho, novos derivados do piroxicam foram sintetizados e um estudo teórico dos mesmos foi realizado, com o objetivo de conseguir um derivado mais estável e com um maior potencial terapêutico.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1.OBJETIVO GERAL**

Planejar, sintetizar e avaliar as propriedades físico-químicas teóricas do piroxicam e seus derivados como anti-inflamatórios e seus efeitos na fotossensibilidade.

### **2.2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Avaliar a estabilidade química relacionados com sua fotossensibilidade;
- Planejar e selecionar derivados mais estáveis;
- Sintetizar os derivados planejados usando métodos clássicos;
- Realizar estudos de relação estrutura e atividade/propriedades.

## **3. REVISÃO DA LITERATURA**

### **3.1.ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS (AINEs)**

Os AINEs estão entre os mais utilizados agentes terapêuticos e já foi relatada a existência de mais de 50 diferentes tipos de substâncias pertencentes a esta classe (GOODMAN & GILMAN, 2003).

De forma geral, a ação dos AINEs consiste na inibição das enzimas ciclooxigenases (COX), diminuindo a produção de prostaglandinas, combatendo assim a inflamação, a dor e a febre. Existem anti-inflamatórios que inibem de forma mais seletiva ou específica a COX-1 ou a COX-2 (CARVALHO, 2004). A COX-1 é a enzima responsável pela síntese de prostaglandina constitutiva, enquanto que a COX-2 é

importante em várias configurações inflamatórias induzidas (ABDELLATIF, 2018). Durante o processo inflamatório, a COX-2 é induzida pelas citocinas e outros mediadores nos sítios de inflamação, tendo sua expressão aumentada cerca de 20 vezes ou mais, podendo também ser expressa no sistema nervoso central, desempenhando papel na mediação central da dor e da febre. Neste contexto, a COX-2 é expressa predominantemente durante o processo inflamatório e acredita-se que a ação terapêutica dos AINEs esteja relacionada a esta inibição. (CHAMPE, 2006).

Quando ocorre uma lesão na membrana celular, que é constituída fundamentalmente por fosfolipídeos, a enzima fosfolipase A2, presente nos leucócitos e plaquetas, é ativada por citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina (IL)-1. Esta enzima leva à degradação dos fosfolipídeos, resultando na produção de ácido araquidônico. Este, ao ser metabolizado, forma os leucotrienos, pela ação da enzima lipooxigenase, e as prostaglandinas e os tromboxanos, pela ação da enzima ciclooxigenase (COX) (GOODWIN, 1984).

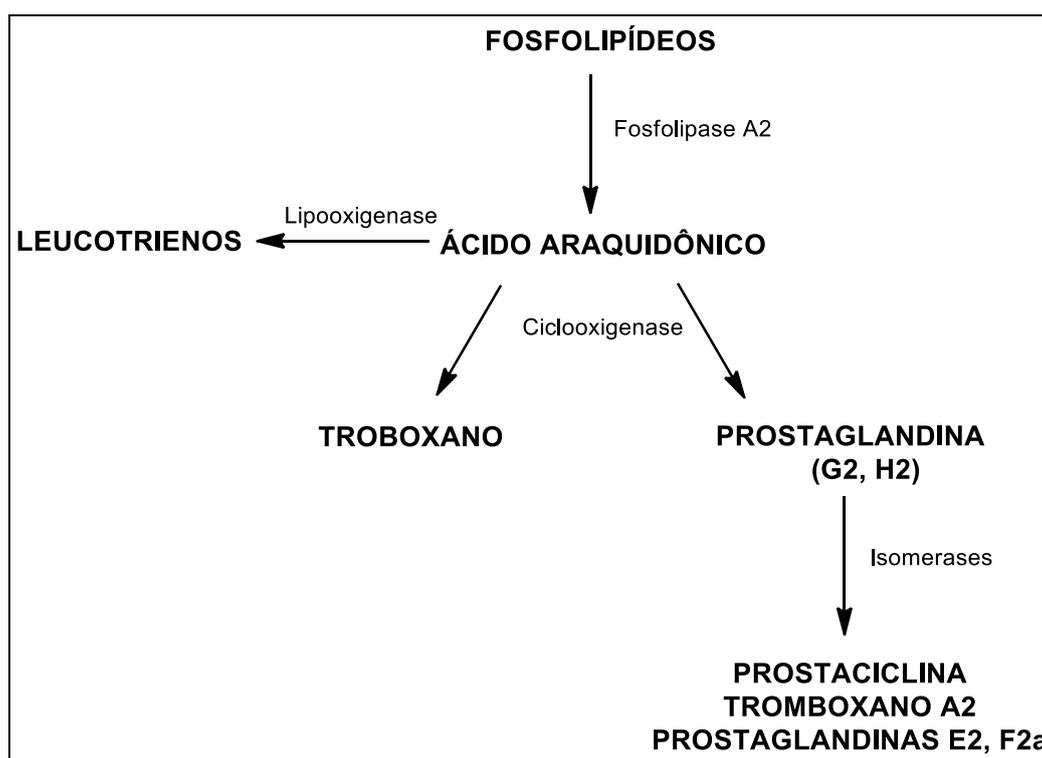


Figura 2: Mecanismo de ação dos AINEs.

Na produção das prostaglandinas a partir do ácido araquidônico, a primeira enzima envolvida é a COX. Esta converte, por oxigenação, o ácido araquidônico em dois componentes instáveis: a prostaglandina G2 e a prostaglandina H2. Essas prostaglandinas

são posteriormente transformadas por isomerases em prostaciclina, em tromboxane A<sub>2</sub>, e em prostaglandinas E<sub>2</sub> e F<sub>2</sub> $\alpha$ . A prostaglandina E<sub>2</sub> é importante por sua ação pirogênica e no aumento da sensibilidade à dor (GOODWIN, 1984) (Figura 2).

Apesar das distinções químicas, os AINEs compartilham algumas ações terapêuticas, efeitos colaterais, sendo o mais comum o gastrointestinal, e mecanismos de ação semelhantes. Entre os efeitos terapêuticos destacam-se a analgesia, antipirese e anti-inflamatório (BURKE, SMYTH & FITGERALD, 2005).

### 3.2.PIROXICAM

O piroxicam é um fármaco introduzido em 1980 (WESSLING, 1990), pertencente do grupo dos oxicams, derivado de ácidos fenólicos, fazendo parte da classe dos AINEs. Apresenta-se como um pó, inodoro, branco a levemente amarelo claro, muito pouco solúvel em água, ácidos diluídos e outros solventes orgânicos e pouco solúvel em álcool e soluções alcalinas aquosas. Possui massa molecular de 331,35 g/mol, fórmula molecular C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S e fórmula estrutural conforme mostrado na Figura 3 (USP 30, 2007). Apresenta reconhecida eficiência como anti-inflamatório, analgésico e antipirético, agindo na COX-1 e COX-2, de forma não seletiva (SANTOS et al., 2011).



Figura 3: Estrutura química do piroxicam

Mesmo não sendo o medicamento de primeira escolha em alguns tratamentos (em comparação a outros AINEs), devido aos problemas gastrointestinais que podem ser desenvolvidos, o fármaco é indicado no tratamento de patologias como, distúrbios musculoesqueléticos agudos, dor pós-traumática e pós-operatória, artrite reumatoide e osteoartrite, dismenorreia primária, endometriose e cisto hemorrágico (SANTOS, 2011).

O piroxicam apresenta longo tempo de meia-vida plasmática, variando entre 30 e 60 horas (WOOLF, 1983; FDA, 2019), comparado a fármacos semelhantes, resultando na possibilidade de administrar apenas uma dose diária ao paciente. É rapidamente absorvido pelo organismo e demonstra atividade anti-inflamatória superior à

indometacina, naproxeno e fenilbutazona (SILVA, 2002). Uma vez absorvido, o fármaco liga-se nas proteínas plasmáticas, limitando a sua distribuição principalmente para o plasma e o espaço extracelular, dessa forma atinge o estado de equilíbrio dinâmico entre 7 a 12 dias após a sua administração (WOOLF, 1983; SHOHIN, 2013; FDA, 2019).

A principal via metabólica do piroxicam consiste na hidroxilação do anel piridil mediada pela CYP2C9 (Figura 4), uma enzima citocromo P450 envolvida na formação do seu principal metabólito o 5-hidroxi-piroxicam (ZHAO, LEEMANN & DAYER, 1992; MARTÍNEZ, 2006). Esse metabólito inativo e seu conjugado glicuronídeo são responsáveis por cerca de 60% do fármaco excretado na urina (predominantemente) e nas fezes (BURKE, SMYTH & FITGERALD, 2005).

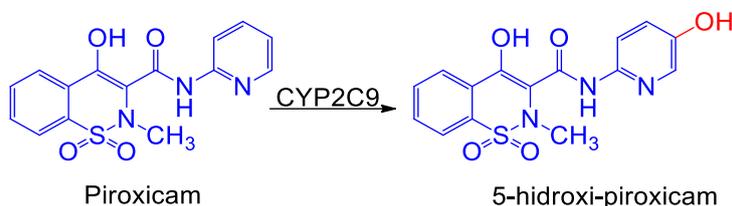


Figura 4: Metabolização do piroxicam pela CYP2C9

O piroxicam é classificado como fármaco de classe II, de acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutico (SCB). Todos os fármacos pertencentes a esta classe apresentam baixa solubilidade em pH fisiológico e alta permeabilidade pela membrana intestinal (AMIDON, 1995; CHILDS, 2007; VASCONCELOS, 2007; WU, 2009).

### 3.3.MECANISMO DE AÇÃO

O mecanismo de ação não está completamente esclarecido, porém testes *in vitro* tem mostrado que o fármaco bloqueia a síntese de prostaglandinas, por inibição reversível competitiva da atividade das COXs, com certa predominância para inibir a atividade da COX-2 (BURKE, SMYTH & FITGERALD, 2005).

Além disso, o piroxicam inibe a ativação dos neutrófilos, independentemente de sua capacidade de inibir as COXs. A inibição de neutrófilos também contribui para os efeitos anti-inflamatórios, visto que os radicais reativos de oxigênio produzidos por tais células e macrófagos implicam na lesão tecidual em algumas afecções (BURKE, SMYTH & FITGERALD, 2005). O Piroxicam em altas concentrações também inibe a migração e função dos leucócitos polimorfonucleares (KATZUNG, 2003).

### 3.4. MECANISMO DE TOXICIDADE

Além de seu potencial terapêutico, há evidências substanciais que demonstram que a exposição ao piroxicam está associada ao dano oxidativo induzido em tecidos gástricos, hepáticos e renais, mais especificamente à peroxidação lipídica da membrana celular. Ânions superóxido ( $O_2^-$ ), radical hidroxil (OH), e peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) são as principais espécies reativas de oxigênio geradas durante o estresse oxidativo, sendo que o radical hidroxil OH é descrito como sendo a espécie mais abundante e prejudicial que decompõe diretamente o conteúdo lipídico da membrana celular causando peroxidação lipídica, que pode ser detectada pelo aumento dos níveis de malondialdeído (ABDEEN, 2019).

O fármaco é capaz de provocar um dano oxidativo, promovendo aumento acentuado de malondialdeído (MDA) e diminuição dos níveis de glutathione e catalase (antioxidantes endógenos), juntamente com o aumento da expressão ativa de caspase-3, promovendo morte celular nos tecidos gástrico, hepático e renal (ABDEEN, 2019).

### 3.5. EFEITOS COLATERAIS

O piroxicam apresenta muitos efeitos adversos, incluindo ulceração e perfuração do estômago e intestino, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade (SHOHIN, 2013; AITHAL, 2011; SAHU, 2016; EBAID et al., 2007). O aumento de incidência de formação de úlcera gástrica ocorre devido o piroxicam exercer sua ação farmacológica principalmente pela supressão da síntese de prostaglandinas via inibição inespecífica de ciclooxigenases (COX-1 e 2) de forma antagonista competitivo com ácido araquidônico, reduzindo a secreção de mucina gastro-protetora (ABDEEN, 2019). As lesões gastrointestinais são formadas por dois mecanismos diferentes: efeito de contato direto e efeito sistêmico generalizado que pode ocorrer após a absorção em administração intravenosa (REDASANI, 2014).

Além disso, o uso do fármaco pode aumentar o risco de dano cardiovascular como, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e eventos trombóticos (SHOHIN, 2013). Outro efeito colateral do piroxicam é a foto-sensibilidade, observados em cerca de 1% dos pacientes. Tal efeito ocorre após exposição do paciente à radiação solar (KOCHEVAR, 1986).

Um dos primeiros estudos *in vivo* e *in vitro* indicam que a absorção da luz pelo piroxicam não é responsável por sua foto toxicidade (KOCHEVAR, 1986). Posteriormente, novos estudos indicaram que um metabólito do fármaco (Figura 5) demonstra fototoxicidade em linfócitos a uma concentração de 0,2 mM e também em ratos, utilizando radiação UVA (WESTERN, 1987). Os autores apontam, ainda, o envolvimento do oxigênio singlete como explicação para a fototoxicidade do metabólito.

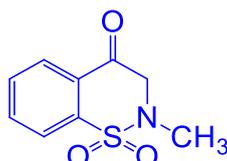


Figura 5: Metabólito do piroxicam

Um estudo sobre a fotodegradação do piroxicam, realizado por Miranda (1991) reforça a participação do oxigênio na foto-reatividade do fármaco. Seus autores isolaram e caracterizaram dois foto-produtos do piroxicam, formados em meio oxigenado e propuseram um mecanismo para a formação dos mesmos. Os produtos são N-(2-piridil) ácido oxâmico e N-metilsacarina, e o mecanismo é ilustrado na Figura 6.

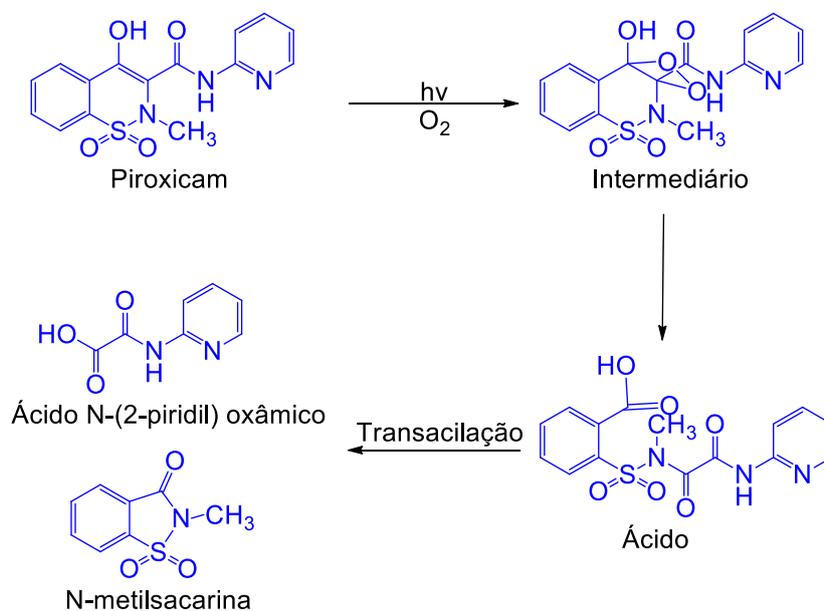


Figura 6: Mecanismo e foto-produtos propostos por Miranda (1991).

### 3.6. PLANEJAMENTO DE FÁRMACOS

O planejamento e desenvolvimento de novos fármacos é uma área da química medicinal, ciência que engloba inovação, descoberta, síntese ou modificação molecular, extração, isolamento, identificação de substâncias bioativas, bem como suas respectivas relações entre estrutura química e atividade biológica (PANCOTE, 2009).

A quantidade de medicamentos de origem natural vem diminuindo, ao passo que aqueles de origem sintética aumentam constantemente. A síntese química está contribuindo cada vez mais com novos fármacos e esta, por sua vez, exige conhecimento dos mecanismos que regem as reações químicas, a interação com catalisadores e métodos especializados de purificação e identificação dos fármacos (KOROLKOVAS, 1988; ANDREI, 2012).

A química medicinal possui métodos eficientes para otimizar a potência e o perfil farmacológico de substâncias, levando ao planejamento e síntese de substâncias cada vez mais ativas, com biodisponibilidade satisfatória, desprovido de toxicidade e metabolismo adequado ao seu emprego terapêutico. Estes métodos podem consistir de aproximação intuitiva, tais como a síntese de análogos, isômeros e isómeros ou outros processos de modificação molecular, como a simplificação molecular, a latenciação, a modificação de sistemas anelares, entre outros (KOROLKOVAS, 1988).

### 3.7. MODELAGEM MOLECULAR

A modelagem molecular consiste em um conjunto de métodos computacionais capazes de auxiliar na construção, edição, visualização e análise de moléculas, estudando as características estruturais e propriedades físico-químicas (BARREIRO, 1996; BARREIRO, 2002).

Tal ferramenta fornece informações importantes para o processo de planejamento de fármacos, uma vez que permite, através de cálculos computacionais, a obtenção de propriedades específicas de um composto que podem influenciar na interação com seu receptor, como por exemplo, o logP, a refratividade molar, o mapa de potencial eletrostático, o contorno da densidade eletrônica e as energias dos orbitais de fronteira HOMO e LUMO. Dessa forma, a modelagem molecular se torna indispensável também na otimização de protótipos já existentes (BARREIRO, 1997).

Os cálculos computacionais diferem quanto ao campo de força, podendo ser classificados em clássicos, utilizado na mecânica molecular, e os quânticos, como os usados na teoria *ab initio*, semi-empíricos e teoria do funcional da densidade (TFD) (MELO, 2009).

O TFD é um dos métodos mais utilizados na aplicação da mecânica quântica, onde pode-se obter informações como energia dos orbitais de fronteira, propriedades termodinâmicas, cargas elétricas dos átomos, momento dipolar e energia de solvatação (PARR, 1989; ELSTNER, 2003). Para isso, utiliza também funcionais, como B3LYP, desenvolvidos para minimizar erros relacionados à natureza aproximada de energia de troca e correlação (ABREU, 2004).

Além disso, no método TFD utiliza-se um conjunto de base, que consiste em funções matemáticas usadas para descrever a forma dos orbitais atômicos (YOUNG, 2001; SOUZA, 2000). Em geral, há duas categorias: conjuntos de bases mínimas, que descrevem somente os aspectos básicos dos orbitais, e os estendidos, que são mais detalhados. Os métodos semi-empíricos utilizam bases pré-definidas (YOUNG, 2001; SIMAS e ROCHA, 2007).

Uma base mínima apresenta um conjunto de base individual para cada orbital atômico dos átomos em uma molécula. As bases mínimas mais comuns são os orbitais STO (Slater Type Orbitals) dos tipos STO-nG ( $n = 3, 4, 6$ ), sendo  $n$  integrais cujo valor determina o número de funções tipo Gaussianas (GTO: Gaussian type orbitals) primitivas que formam a função de base individual (DAVIDSON e FELLER, 1986). As bases estendidas, por sua vez, são aquelas que consideram os orbitais mais altos da molécula, o tamanho e forma de distribuição de carga. As mais conhecidas são as *split valence basis sets* que representa os elétrons das camadas mais internas, como orbitais STO simples. Exemplos desse conjunto de base são: 3-21G e 6-31G (SHODOR, 2000).

Outra característica comum na seleção de um conjunto de base é a adição de funções de polarização e funções difusas. As funções de polarização (geralmente representadas por asteriscos ou pelas letras “d” e “p” após o “G”), fornecem uma certa “flexibilidade” ao conjunto de base utilizado, permitindo que os orbitais moleculares que envolvem os átomos sejam mais assimétricos, gerando uma representação mais correta dos orbitais. Já as funções difusas são representadas pelo símbolo matemático “+” entre o último número e o “G”. Quando se usa apenas um asterisco significa que uma função do tipo d foi adicionada aos átomos pesados (número atômico maior que 2), enquanto que o uso de dois asteriscos corresponde ao mesmo processo acrescido da adição de funções

tipo p aos átomos leves (H e He). As funções difusas são versões “maiores” das funções do tipo s e p, e sua utilização permite que os orbitais ocupem uma região maior do espaço. A utilização de um “+” leva em consideração o orbital p, e dois “+” significa que ambos os orbitais p e s são considerados (FORESMAN e FRISCH, 1996; SHODOR, 2000; HYPERHEM, 2007).

Dessa forma, o avanço da química computacional é de extrema importância no desenvolvimento de novos fármacos e a química medicinal tem utilizado cada vez mais desse método, além dos estudos da biologia molecular que possibilita a descoberta de novos alvos farmacológicos, na inovação em síntese e modificação molecular de moléculas bioativas (PANCOTE, 2009).

### 3.8.DERIVADOS DO PIROXICAM

#### 3.8.1 Derivados relacionados ao piroxicam

Os derivados do oxicam são ácidos enólicos inibidores da enzima ciclooxigenase (COX-1 e COX-2), apresentando atividade anti-inflamatória, analgésica e antipirética. Em geral são inibidores não seletivos das COX, embora um membro deste grupo de fármacos, o meloxicam, mostre maior seletividade para a isoforma COX-2, sendo comparável ao celecoxibe no sangue humano *in vitro*, tendo sido aprovado como um inibidor seletivo da COX-2 em alguns países (BRUNTON et al., 2006).

O meloxicam (Figura 7) foi aprovado pelo FDA americano (Food and Drug Administration) para uso no tratamento da osteoartrite (FLEISCHMANN, 2002). A dose recomendada de meloxicam é de 7,5 a 15mg uma vez/dia para artrite reumatoide.

Ensaio *in vivo*, demonstraram que o meloxicam exibe seletividade pela COX-2 em média dez vezes maiores em relação ao piroxicam (PANARA, 1999). Além disso, foi relatada significativa diminuição nas lesões gástricas em comparação ao piroxicam (20mg/dia) em indivíduos tratados com 7,5 mg/dia de meloxicam, porém de acordo com Patoia *et al* (1996) a vantagem se perde com 15 mg/dia.

Outros oxicans, como o lornoxicam (BALFOUR, 1996) e o tenoxicam (Figura 7), demonstraram ser similares ao piroxicam em relação a eficácia e a toxicidade. O lornoxicam é um derivado do ácido enólico com ação de início rápido, e meia-vida relativamente curta entre três a cinco horas (SKJODT, 1998). Já o tenoxicam atua como

inibidor não seletivo da COX, sendo utilizado no tratamento da artrite reumatóide e osteoartrite (SINGH, 2007).

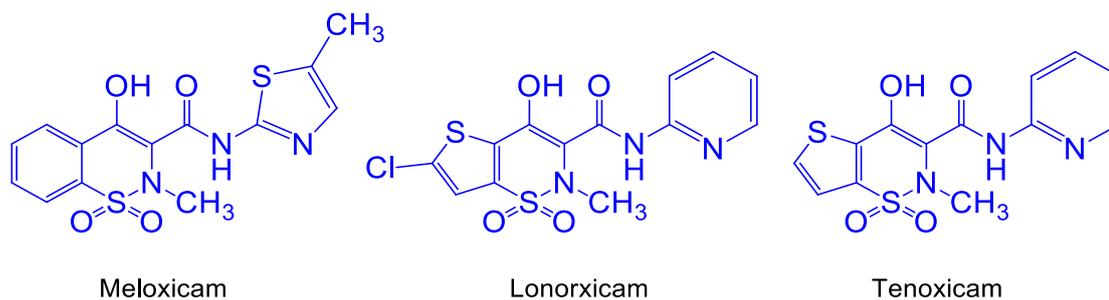


Figura 7: Estruturas químicas de derivados de oxicans

### 3.8.2 Pró-fármacos do piroxicam

O grupo OH enólico, presente no piroxicam, é considerado responsável pela sua seletividade de COX-2 e o mesmo tem sido explorado como um "manipulador" para a preparação de vários derivados de piroxicam. Diante disso, a maioria dos estudos presentes na literatura são realizados modificando o grupo hidroxil enólico, no que resulta em pró-fármacos (JAYASELLI, 2008). Exemplo disso são os pró-fármacos comercializados ampiroxicam e droxicam (Figura 8). O ampiroxicam é um derivado de carbonato de éter do piroxicam, sintetizado por Carty (1993), possuindo a eficácia clínica do composto original com a vantagem de ser desprovido dos seus efeitos colaterais gastrointestinais adversos. Já o droxicam foi sintetizado por Farré (1986) e em seus estudos o autor descreveu que o pró-fármaco, em testes de edema induzido por carragenina em ratos, foi tão ativo quanto o piroxicam e mais ativo do que a fenilbutazona administrada a 2,5 e 5 mg / kg, além disso nos testes de eritema induzido por luz UV, o droxicam foi de 5 a 9 vezes mais ativo do que a fenilbutazona. E na indução de lesões gastrointestinais em ratos pelo droxicam foi 10 vezes menor que por piroxicam.

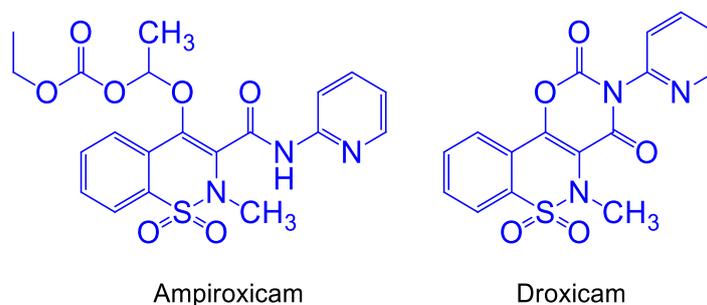


Figura 8: Pró-fármacos do piroxicam.

Redasani (2014) sintetizou cinco pró-fármacos do piroxicam através de associação molecular com ácido acético, ácido benzóico, ácido p-toluico, ácido m-toluico e ácido cinâmico no grupo hidroxil enólico do piroxicam. Neste trabalho descrito, os derivados ácidos apresentaram atividade anti-inflamatória maior do que o próprio piroxicam, além de uma minimização do índice de úlceras gastrointestinais.

### 3.8.3 Modificações moleculares do piroxicam

A descoberta de novas drogas nos dias de hoje, geralmente, visa diminuir os problemas e os efeitos adversos de fármacos já existente, assim como descobrir novas propriedades farmacológicas. Diante disso, pesquisas vêm sendo feitas na tentativa de melhorar propriedades terapêuticas e farmacocinéticas do piroxicam.

Um exemplo disso é o estudo feito por Siega (2014), onde foi proposto derivados do piroxicam (Figura 9), capazes de atuar como quimiopreventivos no câncer. Neste trabalho avaliaram a interação dos derivados com a bicamadas lipídicas da membrana celular através de espectroscopia de fluorescência e obtiveram resultados muito promissores, onde o derivado conseguiu penetrar na membrana, aumentando a fluidez, devido à presença do grupo carbonila adicional na cadeia lateral na posição 2 do anel de benzotiazina.

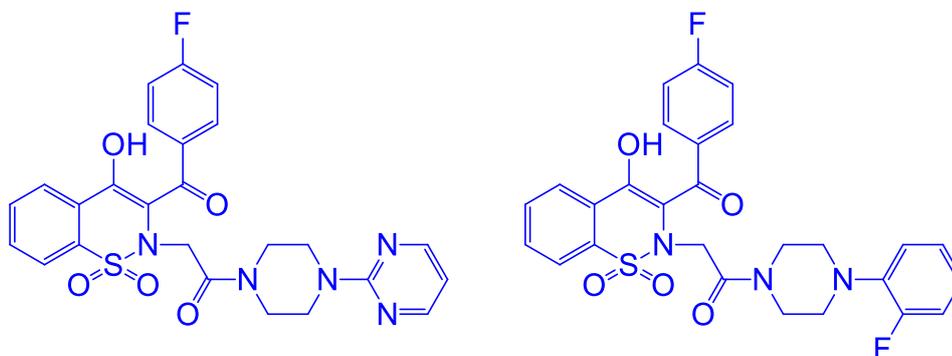


Figura 9: Derivados do piroxicam proposto por Siega (2014)

Maniewska (2015) também propôs três novos derivados do piroxicam (Figura 10), atuando como analgésico, anti-inflamatório e, ao mesmo tempo, quimiopreventivo no câncer colorretal. Neste estudo, foi realizado teste de formalina em camundongos, e os derivados foram cerca de duas vezes mais ativos na fase tardia (inflamatória) do teste. Já o piroxicam foi inativo na prevenção da primeira fase da dor induzida por formalina (neurogênica), e na segunda fase apresentou valor ED<sub>50</sub> de 18,85 mg / kg. Além disso, os

derivados apresentaram maior atividade antioxidante, um dos mecanismos potenciais de quimioprevenção.

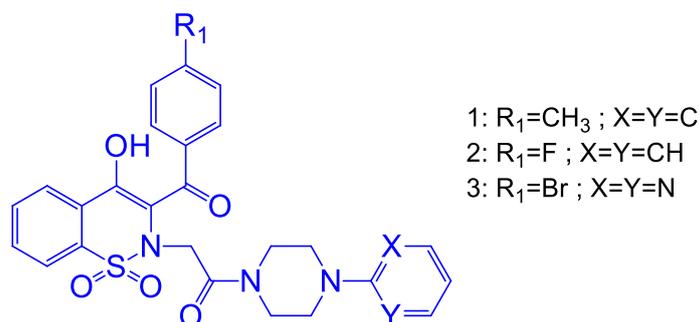


Figura 10: Derivados do piroxicam proposto por Maniewska (2015).

### 3.8.4 Estratégias tecnológicas

Como mencionado anteriormente, o piroxicam é classificado pelo SCB como fármaco de classe II (AMIDON, 1995; CHILDS, 2007). Dessa maneira, a solubilidade juntamente com a taxa de dissolução deste fármaco representa fatores cruciais e limitantes para sua absorção e biodisponibilidade oral. Assim, é preciso aumentar sua solubilidade para possibilitar uma maior absorção, um início mais rápido da ação farmacológica e ainda uma diminuição da dose oral administrada deste fármaco.

Várias técnicas têm sido usadas para melhorar a solubilidade/taxa de dissolução, estabilidade, biodisponibilidade e até mascarar odores e sabores de fármacos pouco solúveis em água sem diminuir a otimização de seu potencial, como por exemplo a formulação de dispersões sólidas, nanopartículas, microemulsões, extrusão por fusão, formação de sal, formação de complexos de inclusão com ciclodextrinas e sistema multicomponente (LOFTSSON, 2005).

Atualmente, dispersão sólida é definida como formas farmacêuticas em que uma ou mais substâncias ativas são dispersas em um carreador biologicamente inerte e compatível (DAMIAN, 2000; FLORENCE, 2003; SETHIA, 2003). No estudo realizado por Vieira (2008) foi observado um aumento da solubilidade e da taxa de dissolução do piroxicam, assim como uma maior estabilidade, quando dispersões sólidas foram feitas com este fármaco, utilizando polietilenoglicóis (PEG 4000 e PEG 6000) como carreadores. Outro exemplo envolvendo dispersões sólidas de piroxicam e PEG 4000 foi desenvolvido por Pan (2000), onde verificou-se que estas dispersões sólidas apresentaram dissolução mais rápida e uma maior biodisponibilidade que a mistura física correspondente.

Já na estratégia de formação de complexos de inclusão, as ciclodextrinas podem ser consideradas cápsulas cilíndricas vazias de tamanho molecular, aberta em ambas as extremidades. Esse arranjo estrutural possibilita a utilização desses compostos como hospedeiros. A presença de uma cavidade hidrofóbica e de grupos hidroxilas livres na parte externa da molécula permite a “dissolução” em meio aquoso de compostos (hóspedes) de baixa solubilidade (BRITTO, 2004). Zhang (2008) realizou um estudo com um complexo de inclusão do piroxicam e 2-hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina (HPCD) e observou um aumento significativo, cerca de 90%, da dissolução do fármaco e maior estabilidade.

Diante de tantas técnicas já utilizada na busca de moléculas com maior estabilidade química que o piroxicam, o presente trabalho apresenta uma nova abordagem, sintetizando derivados mais estáveis relacionados ao fármaco de estudo pela alteração do sistema benzothiazine por naftaleno.

## 4. METODOLOGIA

### 4.1. ESTUDOS TEÓRICOS

Nos estudos teóricos, a estrutura do piroxicam (1) e de seus derivados propostos (Figura 11) foram desenhadas no software Hyperchem 8.0 (2007). Suas geometrias foram otimizadas pelo método semi-empírico PM3 (Terceira Parametrização), para obtenção de estruturas de menor energia e mais estáveis. As moléculas foram otimizadas usando os pacotes Gaussview e Gaussian 2009 (FRISCH et al., 2009), pelo método TFD, no nível B3LYP com o conjunto de base 6-311++G(2d,2p), onde todas as propriedades teóricas foram determinadas.

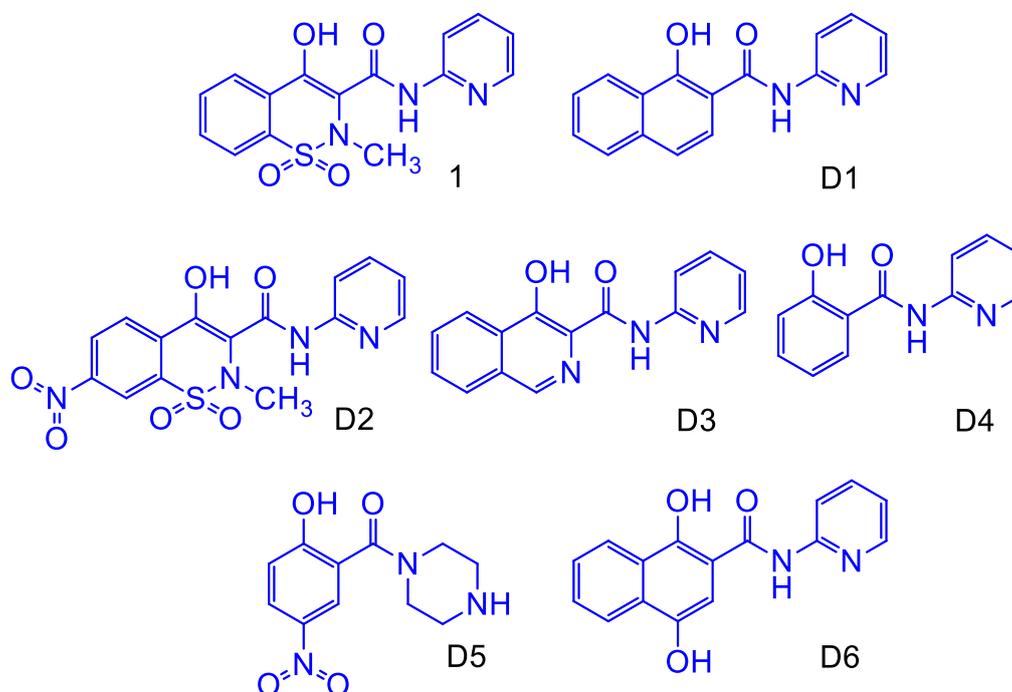


Figura 11: Estrutura do piroxicam e derivados propostos

#### 4.1.1. Energia dos Orbitais de Fronteira (HOMO e LUMO) e Potencial de Ionização (PI)

Os cálculos de propriedades eletrônicas, como orbital molecular ocupado de maior energia (HOMO), orbital molecular desocupado de menor energia (LUMO) e potencial de ionização (PI) foram realizados, utilizando os pacotes Gaussview e Gaussian 2009 (FRISCH et al., 2009), através do método TFD, no nível B3LYP com o conjunto de base 6-311++g (2d,2p).

O HOMO está relacionado com a capacidade doadora de elétrons, caracterizando compostos nucleofílicos. O LUMO relaciona-se com a capacidade aceptora de elétrons, onde baixos valores de LUMO caracterizam compostos mais eletrofílicos (BORGES, 2007).

Estes parâmetros são expressos em elétron-volt (eV) e são importantes, pois contribui para uma maior compreensão da reatividade química de um candidato a ligante em um conjunto de moléculas em estudo (KUBINYI, 2002). Já o GAP (L-H) representa a reatividade do composto, onde menores valores no intervalo (Gap), indica maior reatividade. É obtido pela diferença de energia entre os orbitais HOMO e LUMO (CHENG et al., 2003).

Já o potencial de ionização (PI) mostra a energia necessária para retirar um elétron da estrutura atômica, sendo calculado pela diferença de energia da molécula neutra ( $EM^0$ ) e seu respectivo cátion radical ( $EM^{+}$ ), segundo a equação 1.

$$PI=[EM^{+}] - [EM^0] \text{ (Eq. 1)}$$

#### 4.1.2. Função de Fukui

Os valores da função de Fukui foram realizados para obter o índice de reatividade da molécula do piroxicam a fim de determinar a região mais reativa. Este índice mede como uma perturbação externa afeta o potencial químico de um sistema, envolvendo a densidade eletrônica da molécula na sua região de valência (DUARTE, 2001). Foram analisadas as cargas apenas dos carbonos 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 19, 20, 21 e 22 possíveis de ocorrer uma reação de nitração aromática (Figura 12).

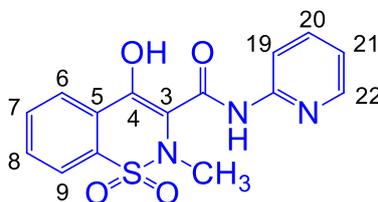


Figura 12: Carbonos estudados nos índices de reatividade

#### 4.1.3. Cargas de Mulliken e CHELPG (*Charges from Electrostatic Potentials Grid Based*)

A análise populacional de Mulliken é a metodologia mais tradicional e mais estudada de cálculo de cargas atômicas, sendo baseada na teoria de orbitais moleculares.

Neste método considera-se os orbitais moleculares como uma combinação linear de funções de base onde os coeficientes são determinados pelo método Hartree-Fock (SEGALIN, 2008). Já o formalismo CHELPG é um dos métodos onde as cargas são obtidas através de ajustes do potencial eletrostático, calculado em um número de pontos distribuídos ao redor da molécula, por meio de cargas centradas nos núcleos atômicos (BRENEMAN et al., 1990).

#### 4.1.4. UV-Vis

Foi realizado um procedimento contido no Gaussian para transformar os dados numéricos UV-Visível calculados neste pacote computacional em gráficos que são similares ao que são observados experimentalmente. Os gráficos de UV-visível são gerados no programa GaussView (FRISCH et al., 2009). Os arquivos de saída dos cálculos de estados excitados a partir do Gaussian relatam as energias de excitação e a força do oscilador para cada estado excitado. Os cálculos de TD-DFT são realizados usando o protocolo descrito no Gaussian (FRISCH et al., 2009).

## 4.2. SÍNTESE DOS DERIVADOS

Os derivados propostos foram obtidos através de reações clássicas, tais como esterificação e substituição nucleofílica. Todas as sínteses foram planejadas e realizadas no Laboratório de Inovação Terapêutica do Núcleo de Estudos e Seleção de Moléculas Bioativas da Universidade Federal do Pará (NESBio/UFPA).

#### 4.2.1. Compostos propostos para síntese

Os principais compostos derivados do piroxicam propostos para a síntese química são mostrados na Figura 13.

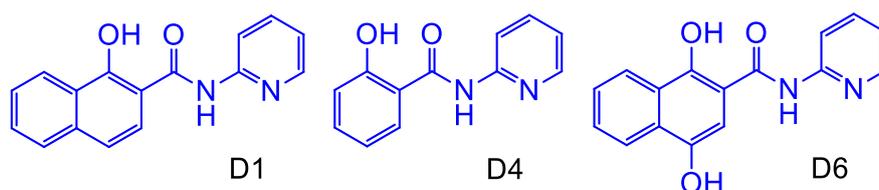
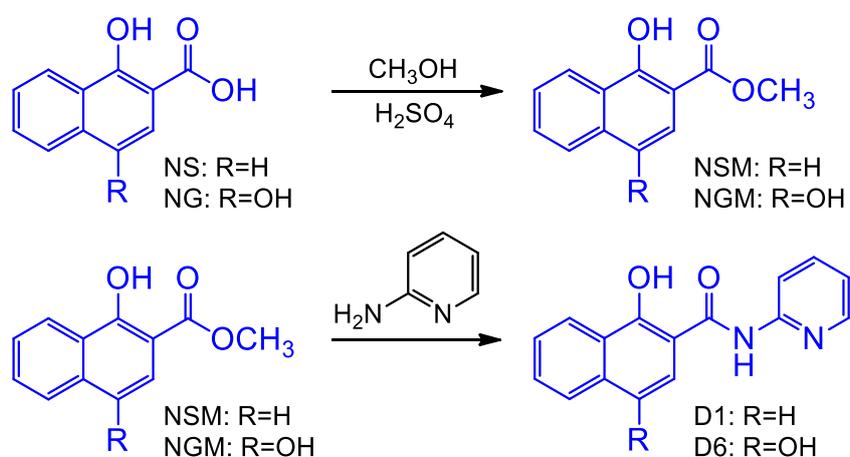


Figura 13: Compostos propostos para síntese

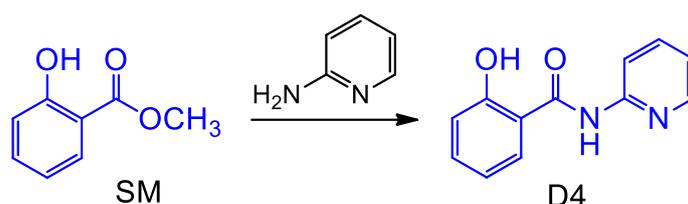
#### 4.2.2. Obtenção dos derivados

Os derivados D1 e D6 são obtidos em duas etapas. Primeiramente ocorreu a reação de esterificação dos ácidos naftosalicílico (NS) e naftogentísico (NG), usando metanol como reagente e ácido sulfúrico como catalisador, obtendo os ésteres naftosalicilato de metila (NSM) e naftogentisato de metila (NGM). Por último, ocorre a reação de substituição dos ésteres, usando 2-aminopiridina como reagente, de acordo com o esquema 1. As reações foram feitas sob refluxo à 150°C.



Esquema 1: Reações de esterificação e substituição para obtenção dos derivados (D1 e D6).

O derivado D4 foi obtido através da reação entre o salicilato de metila (SM) e 2-aminopiridina, sob refluxo à 200°C, conforme o esquema 2.



Esquema 2: Reação para obtenção do derivado D4.

#### 4.2.3. Identificação e caracterização físico-química dos derivados

A identificação e a caracterização físico-química dos novos derivados foram realizadas através do ponto de fusão e os dados foram comparados com os dados da literatura.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 5.1 ESTUDOS TEÓRICOS

Neste trabalho foi realizado o estudo das propriedades teóricas do piroxicam e seus derivados. A principal propriedade teórica estudada entre ele e as moléculas propostas foi a estabilidade química.

#### 5.1.1. Avaliação das UV-VIS

A absorção de fótons por moléculas orgânicas promove a transição do estado fundamental para estados eletrônicos excitados. Dessa forma, ocorre uma mudança na distribuição de elétrons da molécula entre os diferentes estados eletrônicos e, por consequência, importantes diferenças estruturais (GONZÁLEZ, 2012).

Em geral, a transição mais provável é do orbital molecular ocupado de maior energia (HOMO) para o orbital molecular desocupado de menor energia (LUMO). Além do comprimento de onda de absorção ( $\lambda$ ), os cálculos de TD-DFT também reproduzem a força do oscilador da transição ( $f$ ). Os cálculos foram realizados em fase gasosa, podendo apresentar variações na região de absorção de acordo com o solvente (COX et al., 2014).

Na Figura 14 observa-se o espectro UV-Vis teórico do piroxicam e de seu derivado naftalênico D1. O funcional selecionado para o estudo mostrou diferentes perfis entre os dois compostos em estudo. De acordo com esta figura, três diferentes picos podem ser observados, que demonstram a diferença de reatividade química em um estado ativado pela luz ou outra fonte de radiação ultra-violeta (UV).

O primeiro pico referente ao sistema amino-piridina localizado próximo de 200 nm, mostra um perfil similar e uma maior contribuição para o derivado tanto no nível de energia quanto na força do oscilador. O segundo pico entre 250-290 nm referente ao sistema benzothiazine comparado com o naftalênico mostra um perfil completamente diferente entre ambos os compostos, com maior participação no anel naftaleno. O terceiro pico próximo de 350 nm é referente ao sistema hidroxila-alceno-amida, mostrando uma maior participação no piroxicam, o que pode estar relacionado com sua maior reatividade química por reações de adição de oxigênio, por exemplo (SINGH et al. 2016).

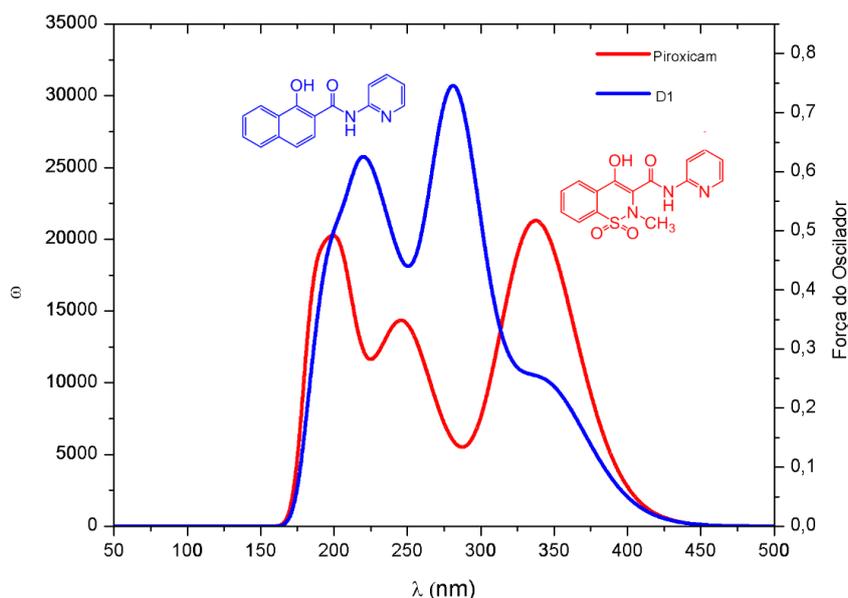


Figura 14: UV-Vis do piroxicam e D1.

A força do oscilador está diretamente relacionada com a intensidade de absorção, ou seja, quanto maior for a força de oscilador, maior será a probabilidade de ocorrência de transição de nível dos elétrons do átomo ou molécula. A transição eletrônica mais intensa, na molécula do piroxicam, ocorre no comprimento de onda 337.81 nm (Exp. 328.0), cuja força do oscilador é 0,5225 (Tabela 1). Enquanto que para o derivado D1, a maior transição ocorre no comprimento de onda 344,96 nm com uma força de oscilador menor de 0,2346. Isso demonstra que a molécula do piroxicam apresenta maior reatividade, de modo que a transição eletrônica é mais fácil de ocorrer, pois apresenta maior valor de  $f$ . Do ponto de vista de DFT, os demais picos que não são os principais representam uma transição de elétrons mais internos, ou seja, elétrons que ocupam camadas abaixo do HOMO para camadas além do LUMO. Assim, os resultados observados mostram uma maior estabilidade química do derivado contendo o anel naftaleno, enquanto que o piroxicam apresentou uma absorção no sistema C=C do anel heterocíclico, o qual funciona como um grupo alceno mais reativo quando comparado com o naftaleno (TRIVEDI et al., 2015).

**Tabela 1** – Transições eletrônicas do piroxicam e D1 correspondentes às maiores contribuições e intensidades de absorção.

Compostos	Energia (cm <sup>-1</sup> )	λ (nm)	$f$	Maior contribuição
Piroxicam	29602.36	337.81	0.5225	HOMO→LUMO (98%)
Piroxicam Exp.	–	328.0	–	–
D1	28988.57	344.96	0.2346	HOMO→LUMO (94%)

### 5.1.2. Energia dos Orbitais de Fronteira (HOMO e LUMO) e Potencial de Ionização (PI)

A partir da disposição dos orbitais de HOMO e LUMO e GAP é possível prever, teoricamente, quais compostos são mais promissores, através das diferenças nos valores obtidos e as regiões dos orbitais, bem como dos grupos funcionais envolvidos na capacidade nucleofílica e eletrofílica (Tabela 2).

**Tabela 2** - Propriedades teóricas dos compostos estudados.

Compostos	HOMO (eV)	LUMO (eV)	GAP (eV)	PI (kcal/mol)
1	-6,62	-2,52	4,10	176,87
D1	-6,01	-1,95	4,06	170,06
D2	-6,96	-3,60	3,36	185,31
D3	-6,31	-2,04	4,26	176,01
D4	-6,47	-1,91	4,56	183,24
D5	-6,62	-2,74	3,88	182,38
D6	-5,70	-2,00	3,70	161,96

O valor de HOMO está diretamente relacionado com a capacidade de doar elétrons, caracterizando compostos nucleofílicos (BORGES, 2007). A nucleofilicidade é relativamente próxima tanto para o piroxicam quanto para os derivados, sendo que a molécula D6 apresentou maior valor (-5,76 eV), sendo, portanto, o derivado mais nucleofílico. Isso pode ser explicado pela presença de duas hidroxilas no anel naftaleno do derivado, influenciando na reatividade desta molécula.

Na análise das contribuições de HOMO (Figura 15), é possível perceber que a região do alceno no piroxicam e na molécula D2 se mostrou muito reativa em relação às outras regiões. Além disso, verifica-se que a molécula D4 apresenta uma melhor distribuição eletrônica, podendo ser considerada a mais estável com base nesse parâmetro, apesar de apresentar um valor de HOMO maior que o do piroxicam.

O potencial de ionização (PI) é a energia necessária para a retirada de um elétron ou doação de um elétron. Observa-se que apenas os derivados D1 e D6 possuem valores menores que o piroxicam, sendo, portanto, mais reativos que o fármaco. A molécula que apresentou maior PI foi o derivado nitrado do piroxicam (D2), com o valor de 185

kcal/mol, sugerindo uma certa estabilidade, porém o seu baixo valor de gap torna a molécula muito reativa. Com base nisso, o derivado D4 foi o que apresentou um valor de PI considerado estável, confirmado pelo alto valor de gap.

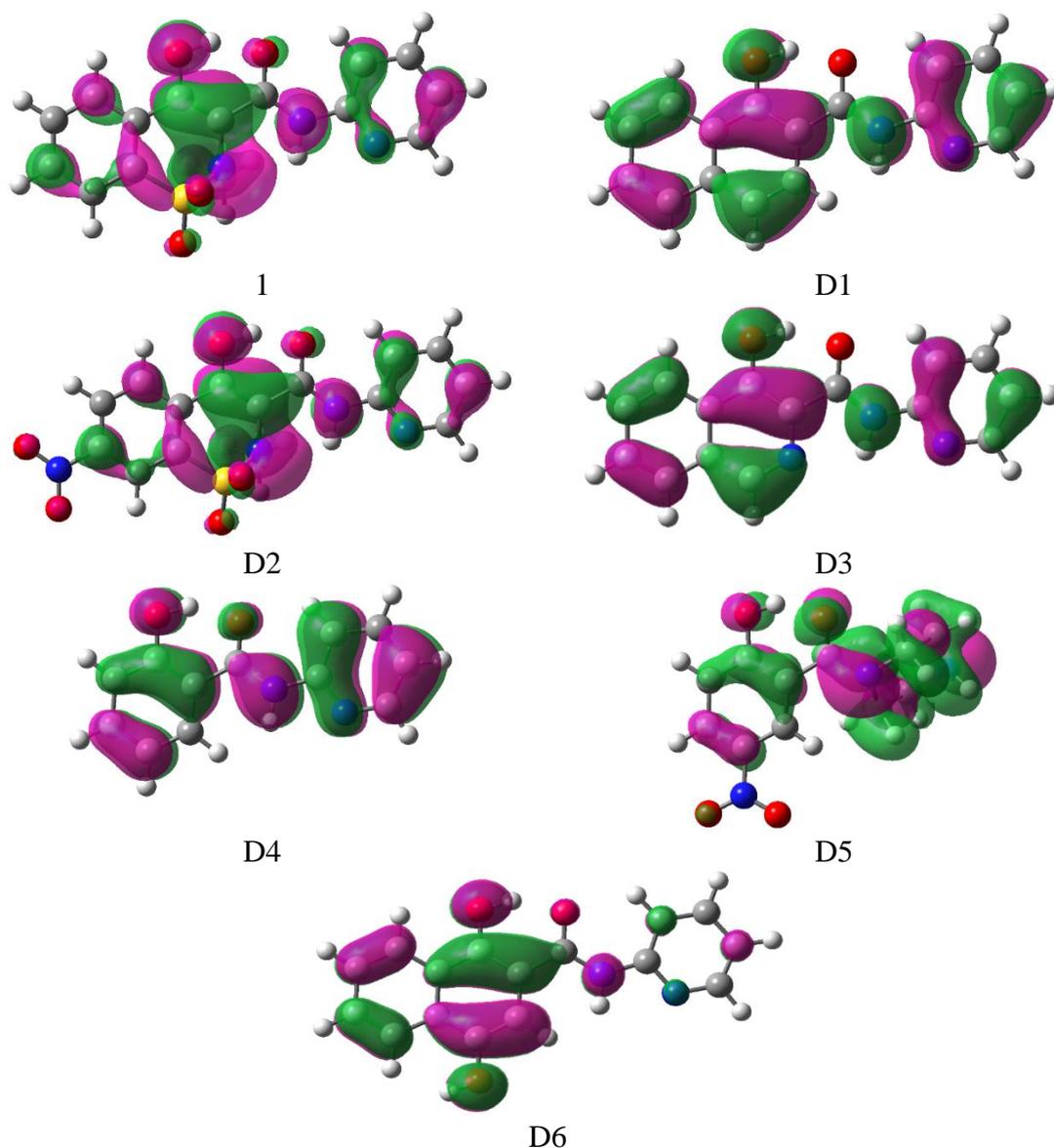


Figura 15: Contribuições de HOMO para os compostos estudados.

O LUMO está inversamente relacionado com a capacidade de receber elétrons, indicando os sítios de aceção de grupos nucleofílicos através de ataque por grupos ricos em elétrons (BORGES, 2007). A molécula D2 apresentou menor valor de LUMO (-3,60 eV), indicando que este composto é mais eletrofílico, comparado com o fármaco e os outros derivados (Tabela 2). Já o derivado D4 mostrou o maior valor de LUMO (-1,91

eV) e uma melhor distribuição eletrônica (Figura 16), podendo ser, mais uma vez, considerado menos reativo que o piroxicam e os outros derivados estudados.

Já o GAP mostra o índice global de reatividade da molécula, onde quanto menor o seu valor, menor será a estabilidade da molécula, e quanto maior o valor de GAP, mais estável será a molécula. No geral, todos os compostos mostraram valores próximos de GAP, porém o derivado nitrado (D2) apresentou menor valor de GAP (3,36 eV), mostrando alta reatividade. A molécula D4 foi a que apresentou maior valor de GAP, logo parece ser a mais estável.

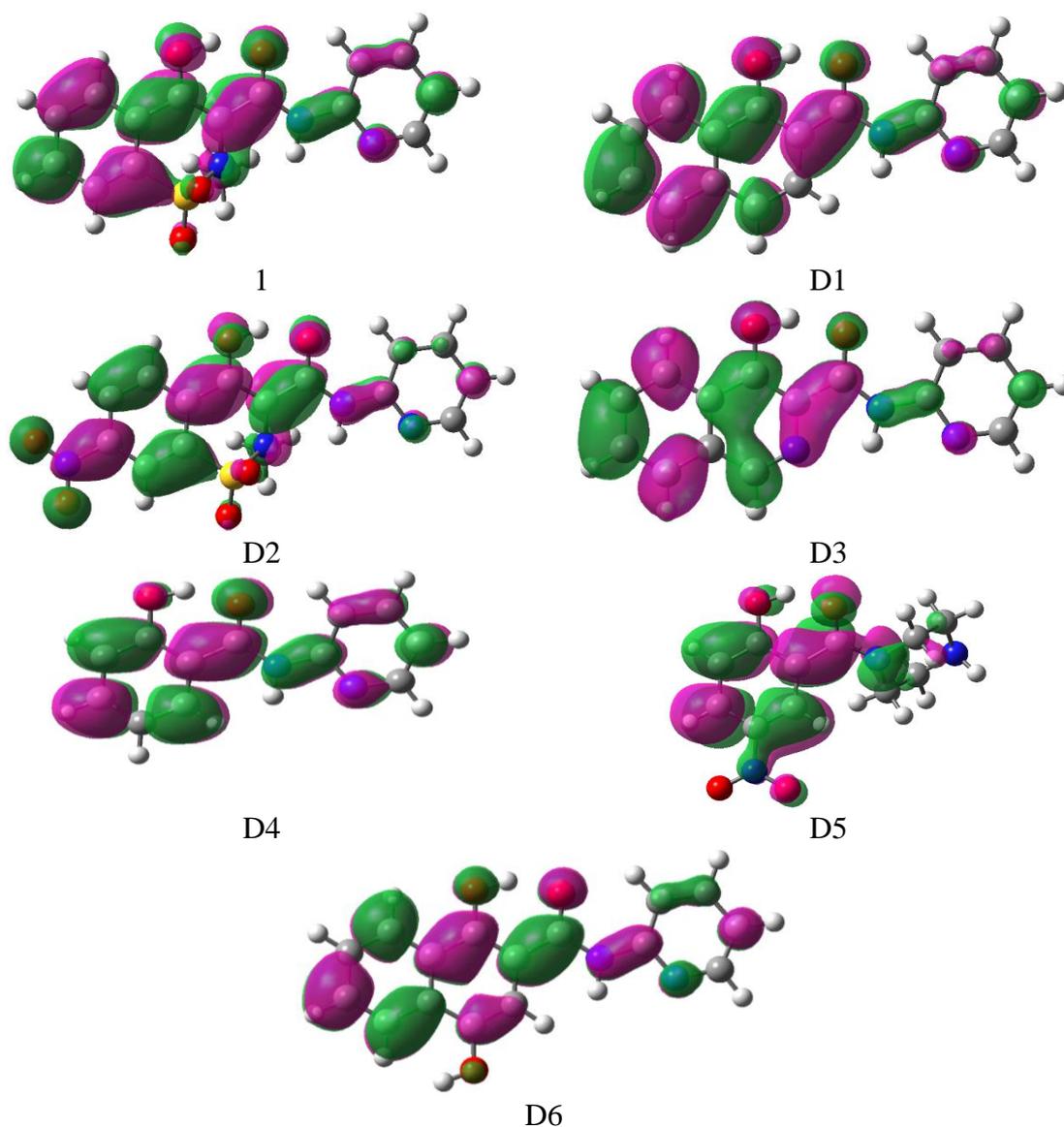


Figura 16: Contribuições de LUMO para os compostos estudados.

### 5.1.3. Índices de reatividade química

Os índices de reatividade química foram realizados, utilizando os pacotes Gaussview e Gaussian 2009 (FRISCH et al., 2009), através do método DFT, no nível B3LYP com o conjunto de base 6-311++g (2d,2p). Estes índices foram calculados como parâmetro local para a reatividade da molécula do piroxicam na orientação da substituição da hidroxila ou na nitração e os resultados são mostrados na Figura 17. Para calcular este parâmetro eletrônico utiliza-se a interpretação das cargas atômicas pontuais, como Mulliken, CHELPG e função de Fukui, com o objetivo de comparar os resultados obtidos.

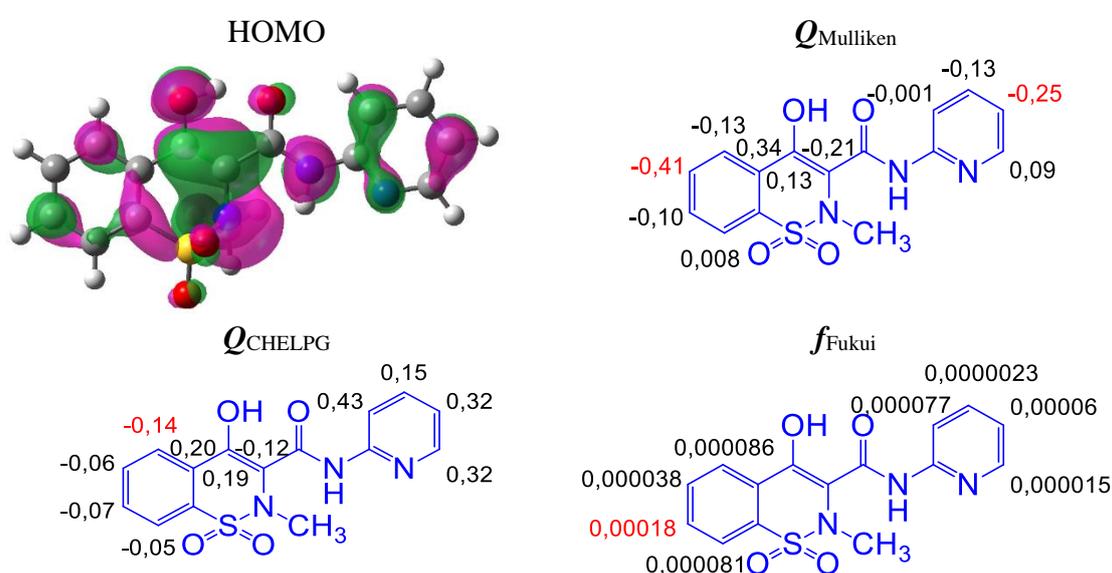


Figura 17: Índices de reatividade química.

Na análise das cargas de Mulliken, observa-se que os carbonos 7 e 21 apresentam maiores índices nucleofílicos (-0,41 e -0,25, respectivamente), podendo ser considerada as posições reativas da molécula. A alta reatividade do carbono 21, confirma a maior probabilidade de hidroxilação nesta posição do anel piridil mediada pela CYP2C9 durante a metabolização do fármaco, mencionada anteriormente. O carbono 3 também apresentou uma alta reatividade nucleofílica, confirmando a região de alta capacidade doadora de elétrons, verificada nas contribuições de HOMO.

A distribuição de cargas CHELPG mostra que o carbono 6 apresenta maior índice de reatividade (-0,14 e), indicando que, para esse parâmetro, essa posição é a mais reativa para uma possível substituição nucleofílica. Além disso, o anel piridil apresentou altos

índices para reações eletrofílicas, principalmente no carbono 19 (0,43 e), possibilitando uma maior probabilidade de nitração nesta posição.

Já na análise de Fukui, observa-se valores muito baixos, onde todas as cargas foram positivas, e os carbonos 3, 4 e 5 não apresentaram resultados significantes. Com base neste parâmetro de reatividade, é possível afirmar que o carbono 8 é mais reativo para uma possível nitração do piroxicam, com o valor de 0,00018 e, favorecendo a formação do derivado D2, que será sintetizado posteriormente.

Os resultados na orientação de substituição foram diferentes, provavelmente, pela diferença de cálculos realizados para cada índice.

## 5.2 SÍNTESE DOS DERIVADOS

### 5.2.1. Esterificação dos ácidos naftosalicílico e naftogentísico

O ácido naftosalicílico (1-hidroxil-2-naftóico) reagiu com álcool metílico através da reação clássica de esterificação na posição ácida, obtendo o naftosalicilato de metila (NSM) (Figura 18). O éster formado possui fórmula  $C_{12}H_{10}O_3$  e peso molecular de 202,21g/mol. A reação ocorreu com um rendimento de 40% e o composto foi cristalizado com hexano, apresentando-se como cristais brancos com um ponto de fusão de 69,1-70°C. Estudos encontrados na literatura mostram que sua estrutura cristalina apresenta ponto de fusão igual a 78°C.

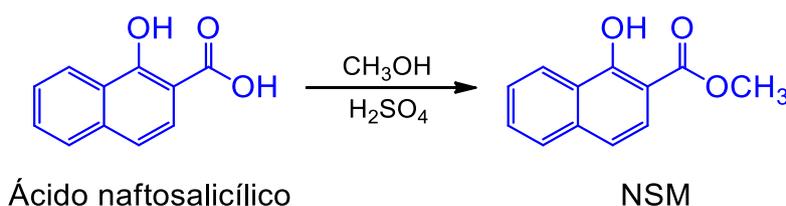


Figura 18: Reação de obtenção do naftosalicilato de metila.

Já o éster ou naftogentisato de metila (NGM) foi obtido através da esterificação do ácido gentísico (1,4-dihidroxil-2-naftóico) na presença de álcool metílico (Figura 19). O composto formado possui fórmula e peso molecular de  $C_{12}H_{10}O_4$  e 218,21 g/mol respectivamente. O ponto de fusão encontrado foi de 158-161°C, abaixo do valor descrito pela literatura (192°C-193°C) e a reação ocorreu com um rendimento de 79%. Apesar do rendimento ter sido, consideravelmente, bom, houve a descarboxilação do ácido gentísico

em condições ácidas, gerando um segundo produto da reação, o 1,4-naftalendiol (Figura 20). O álcool obtido apresentou ponto de fusão igual a 120-123°C, semelhante ao encontrado na literatura (120°C). Até o final deste trabalho, todos os compostos obtidos estão em fase de caracterização usando ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono.

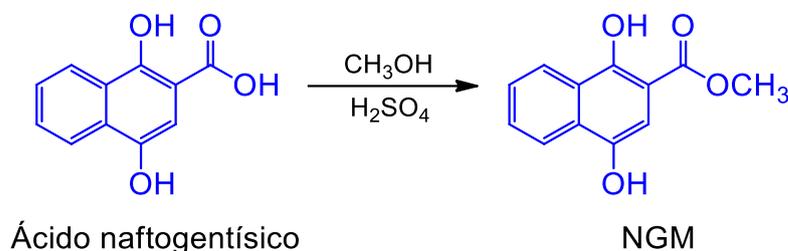


Figura 19: Reação de obtenção do naftogentisato de metila.

A reação de descaboxilação ocorreu por mecanismo anti-Kolber-Schmitt (LINDSEY, 1957), em que a reação química envolve a eliminação de uma carboxila por meio de aquecimento em meio ácido sob elevada pressão e temperatura de 125°C através de um mecanismo pericíclico. Com base nisso, é possível relacionar a formação do metabólito fototóxico do piroxicam, mencionado anteriormente. Além disso, provavelmente este metabólito se forma pelo mesmo mecanismo em pH ácido.

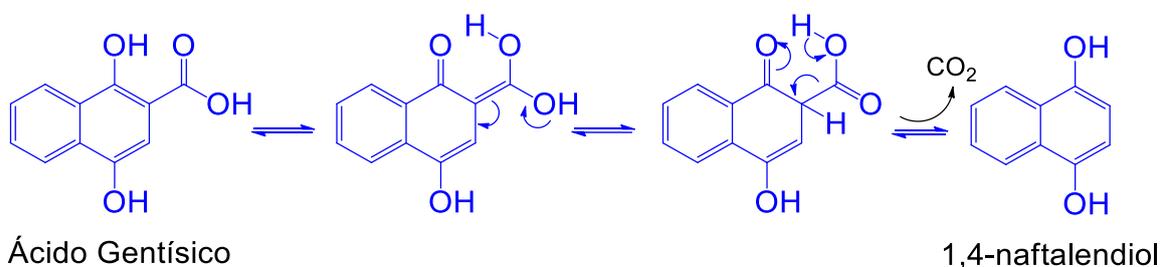


Figura 20: Mecanismo de descarboxilação do ácido gentísico e metabólito tóxico do piroxicam.

### 5.2.2. Obtenção dos derivados

Ao final do trabalho, foi caracterizado através do ponto de fusão apenas o derivado D4, sintetizado a partir da reação entre o salicilato de metila (SM) e 2-aminopiridina (Figura 21). O composto formado possui fórmula e peso molecular de  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$  e 214,22 g/mol respectivamente. O derivado foi cristalizado com metanol e o ponto de fusão encontrado foi de 191-192°C, abaixo do valor descrito pela literatura (203°C).

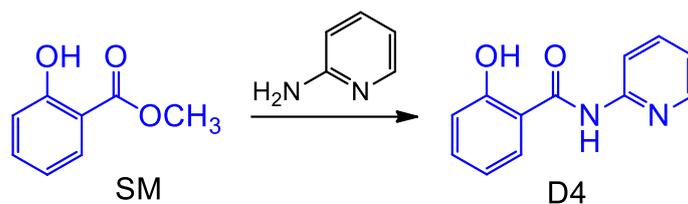


Figura 21: Reação de síntese do derivado D4

Os demais derivados propostos para síntese (D1 e D6) não foram obtidos, muito provavelmente devido apresentarem baixa estabilidade química (tabela 1). No entanto, objetiva-se dar continuidade no projeto e uma vez que todos os derivados forem sintetizados, purificados e caracterizados, o trabalho prosseguirá para realização de testes farmacológicos em modelos de inflamação.

## 6. CONCLUSÕES

O estudo teórico para o desenvolvimento de derivados mais estáveis do piroxicam foi executado com sucesso usando diversos métodos de modelagem molecular. Os resultados teóricos obtidos neste trabalho permitem concluir que a molécula D4 apresenta maior estabilidade química, apresentando melhor distribuição eletrônica, baixo valor de HOMO e altos valores de PI, LUMO e GAP, mostrando ser o melhor derivado proposto neste trabalho. Já o nitro piroxicam (D2) mostrou-se muito reativa, principalmente na região do alceno em sua estrutura e o derivado D6 apresentou uma alta capacidade de doar elétrons, possuindo o maior valor de HOMO e menor valor de PI, podendo ser considerada mais reativa que o piroxicam. Dessa forma, estes dois derivados foram os piores em relação a estabilidade química.

Na análise dos índices de reatividade é possível concluir que os resultados na orientação de substituição foram diferentes, provavelmente, pela diferença de cálculos realizados para cada índice. Nas cargas de Mulliken, os carbonos 3, 7 e 21 do piroxicam apresentaram maiores índices nucleofílicos, podendo ser considerada as posições reativas da molécula. Já na distribuição de cargas CHELPG, o carbono 6 apresentou maior índice de reatividade (-0,14 e), indicando maior reatividade nesta posição para uma possível substituição nucleofílica. Além disso, o anel piridil apresentou altos índices para reações eletrofílicas, possibilitando uma maior probabilidade de nitração nesta posição.

Na análise de Fukui, observou-se valores muito baixos, mostrando baixa reatividade da molécula. Porém, com base neste parâmetro de reatividade, é possível afirmar que o carbono 8 é mais reativo para uma possível nitração do piroxicam, com o valor de 0,00018 e.

De acordo com a figura do espectro de UV-Vis, três diferentes picos podem ser observados, que demonstram a diferença de reatividade química em um estado ativado pela luz ou outra fonte de radiação ultra-violeta (UV).

Nos resultados teóricos do estudo de reatividade química usando UV-Vis, o piroxicam e seu derivado naftalênico mostraram perfis completamente diferentes, referentes ao seus três principais picos, sendo o mais expressivo no sistema C=C, indicando que no sistema benzothiazine ele funciona como um alceno reativo, após absorção de energia. A modificação molecular pelo sistema naftaleno apresentou um composto com maior estabilidade química e menor reatividade, podendo ser um candidato promissor em substituição ao piroxicam.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDEEN, A.; ABOUBAKR, M.; ELGAZZARB, D.; ABDO, M.; ABDELKADER, A.; IBRAHIM, S.; ELKOMY, A. Rosuvastatin attenuates piroxicam-mediated gastric ulceration and hepatorenal toxicity in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 110, 895–905. 2019.

ABDELLATIF, K. R. A.; FADALY, W. A. A.; ELSHAIER, Y. A. M. M.; ALI, W. A. M.; KAMEL, G. M. Non-acidic 1,3,4-trisubstituted-pyrazole derivatives as lonazolac analogs with promising COX-2 selectivity, anti-inflammatory activity and gastric safety profile. *Bioorganic Chemistry*. 2018.

ABREU, H. A. Estudo de sistemas químicos aplicando-se a teoria do funcional de densidade. Tese de doutorado em química. Universidade Federal de Minas Gerais. 2004.

AITHAL, G. P. Hepatotoxicity related to antirheumatic drugs, *Nat. Rev. Rheumatol.* 7, 139–150. 2011.

AMIDON, G. L.; LENNERNÄS, H.; SHAH, V. P.; CRISON, J. R. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharmaceutical Research*, v.12, p.413-420, 1995.

ANDREI, C. C.; FERREIRA, D. T.; FACCIONE, M.; FARIA, T. J. Da química medicinal à química combinatória e modelagem molecular. 2 ed. São Paulo: Manole, Cap. 3, p.49-63. 2012.

BALFOUR, J.A.; FITTON, A.; BARRADEL, L.B. Lornoxicam. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of painful and inflammatory conditions. *Drugs*, v.51, p.639-657, 1996.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M.; MIRANDA, A. L. P.; RODRIGUES C. R. A química medicinal de N-acilidrazonas: novos compostos-protótipos de fármacos analgésicos, antiinflamatórios e anti-trombóticos. *Química Nova*, v. 25, p. 129-148, 2002.

BARREIRO, E. J.; RODRIGUES, C. R. Modelagem molecular: uma ferramenta para o planejamento racional de fármacos em química medicinal. *Química Nova*, v. 20 n. 3, 1996.

BORGES, R. S. Planejamento, síntese e avaliação antioxidante de inibidores fenólicos da PGES derivados da associação *p*-aminofenol e salicilatos. Tese de doutorado em Ciências. Universidade Federal do Pará. Belém, 2007.

BRENEMAN, C.M.; WIBERG, KB. Determining atom-centered monopoles from molecular electrostatic potentials - The Need for high sampling density in formamide conformational-analysis. *Journal of Computational Chemistry*, v. 11, n. 3, p. 361-373, 1990.

BRITTO, M. A. F. O.; NASCIMENTO-JUNIOR, C. S.; SANTOS, H. F. Análise Estrutural de Ciclodextrinas: Um Estudo Comparativo entre Métodos Teóricos Clássicos e Quânticos. *Química Nova*, v. 27, n. 6, p. 882-888, 2004.

BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. As bases farmacológicas da Terapêutica. 11ª Ed., Mc Graw Hill. 1821p. 2006.

BURKE A.; SMYTH E.; FITZGERALD, G. A. Analgesic-Antipyretic and Antiinflammatory Agents; Pharmacotherapy of Gout, IN: BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill 11th ed N York, p 671. 2005.

CARTY, T. J.; MARFAT, A.; MOORE, F. F.; FALKNER, F. C.; TWOMEY, T.M.; WEISSMAN, A. Ampiroxicam, an anti-inflammatory agent which is a prodrug of piroxicam. Agents and Actions, vol. 39, no. 3-4, pp. 157-165, 1993.

CARVALHO, I; PUPO, M. T.; BORGES, A. D. L.; BERNARDES, L. S. C. Introdução a modelagem molecular de fármacos no curso experimental de química farmacêutica. Quim. Nova, 428-438, 2003.

CARVALHO, W.A.; CARVALHO, R.D.; RIOS-SANTOS, F. Specific cyclooxygenase-2 inhibitor analgesics: therapeutic advances. Rev Bras Anestesiologia. 54:448-64. 2004.

CHAMPE, P. C.; HARVEY, R. A.; FERRIER, R. Bioquímica Ilustrada. Tradução: Carla Dalmaz et al. 3º ed. Porto Alegre: Artmed, 2006.

CHENG, Z.; REN, J.; YAN, G.; LI, Y.; CHANG, W.; CHEN, Z. Quantitative elucidation of the molecular mechanisms of hydroxyl radical quenching reactivity of phenolic compounds. Bioorg. Chem. v.31. n.2. p.149-162. 2003.

CHILDS, S. L.; HARDCASTLE, K. I. Cocrystals of piroxicam with carboxylic acids. Crystal Growth & Design, v. 7, n. 7, p. 1291-1304, 2007.

COX, S.; HAYES, J.; YARBROUGH, J.; VEIGA-PARGA, T.; GREENACRE, C. High-Performance Liquid Chromatography Determination of Meloxicam and Piroxicam with Ultraviolet Detection. Chromatography Research International, v. 2014, p.1-7, 2014.

DAMIAN, F.; BLATON, N.; NAESSENS, L.; BALZARINI, J.; KINGET, R.; AUGUSTIJNS, P.; MOOTER, G. Physicochemical characterization of solid dispersions of the antiviral agente UC-781 with polyethylene glycol 6000 an gelucire 44/14. European Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 10, n. 4, p. 311-322, 2000.

DAVIDSON, E.; FELLER, D. Basis set selection for molecular calculations. Chemical Reviews. 86, 681-696. 1986.

DUARTE, H. A.; Índices de reatividade química a partir da teoria do funcional de densidade: formalismo e perspectivas. Quim. Nova, Vol. 24, No. 4, 501-508, 2001.

EBAID, H.; DKHIL, M.; DANFOUR, M.; TOHAMY, A.; GABRY, M., Piroxicam-induced hepatic and renal histopathological changes in mice, Libyan J. Med. 2, 82-89. 2007.

ELSTNER, M.; FRAUENHEIM, T.; SUHAI, S. An approximate DFT method for QM/MM simulations of biological structures and processes. *Journal of Molecular Structure*, 29–41, 2003.

FARRÉ, A. J.; COLOMBO, M.; FORT M.; GUTIERREZ, B.; RODRIGUEZ, L.; ROSER, R. Pharmacological properties of droxicam, a new non-steroidal antiinflammatory agent *Meth Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 8, 407–422. 1986.

FDA, Piroxicam official information, side effects and uses. Disponível em: <<http://www.drugs.com/pro/piroxicam.html>> Acessado em: 27/04/2019.

FLEISCHMANN, R., Iqbal, I.; Slobodin, G Meloxicam. *Expertize Opinion Pharmacotherapy*, v.3, p.1501-1512, 2002.

FLORENCE, A. T.; ATTWOOD, D. *Princípios físico-químicos em farmácia*. Tradução Zuleika Rothschild et al. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, p. 37-60, 2003.

FORESMAN, J. B.; FRISCH, A. *Exploring chemistry with electronic structure methods*. 2ª ed. Pittsburg: Gaussian Inc, 302 pp. 1996.

FRISCH, M. J.; TRUCKS, G. W.; SCHLEGEL, H. B.; SCUSERIA, G. E.; ROBB, M. A.; CHEESEMAN, J. R.; NAKATSUJI, H. *Gaussian 09 Revision D. 01*. Gaussian Inc. Wallingford CT. 2009

GONZÁLEZ, L.; ESCUDERO, D.; SERRANO-ANDRÉS, L. Progress and challenges in the calculation of electronic excited states. *Chem. Phys. Chem.* 13, 28 – 51. 2012.

GOODMAN & GILMAN. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 10ª ed., Rio de Janeiro, McGraw Hill, 2003.

GOODWIN, J. S. Mechanism of Action of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents. *The American Journal of Medicine*, 77(1), 57–64. 1984.

GUTIÉRREZ, E. L.; MONTAÑA, M. P.; FERRARI, G. V. On Piroxicam degradation by homogeneous Fenton's reaction and the influence of iron cations complexation. *Journal of Water Process Engineering*, 28, 82–87. 2019.

HYPERCHEM, release 8.0 professional, Hypercube, Inc. Gainesville, Florida, USA, 2007.

JAYASELLI, J.; CHEEMALA, J. M. S.; RANI, D. P. G.; PAL, S. Derivatization of enolic OH of piroxicam: a comparative study on esters and sulfonates. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, vol. 19, no. 3, pp. 509–515, 2008.

KATZUNG, B. G. *Farmacologia Básica e Clínica*. 8. Ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 1054p. 2003.

KIM, Y. H.; CHO, D. W.; KANG, S. G.; YOON, M. J.; & KIM, D. H. Excited-state intramolecular proton transfer emission of piroxicam in aqueous  $\beta$ -cyclodextrin solutions. *Journal of Luminescence*, 59, 209–217. 1994.

KOCHEVAR, I.E.; MORISON, W.L.; LAMM, J.L.; MCAULIFFE, D.J.; WESTERN, A.; HOOD, A.F. Possible mechanism of piroxicam-induced photosensitivity. *Arch Dermatol* 122:1283-1287, 1986.

KOROLKOVAS, A. *Essentials of Medicinal Chemistry*. 2ed. New York: Wiley, 1988.

KUBINYI, H. Nonlinear dependence of biological activity on hydrophobic character: the bilinear model. *Farmacol*. 34(3): 248-76. 2002.

LINDSEY, A. S.; JESKEY, H. The Kolbe-Schmitt Reaction. *Chemical Reviews*, 57(4), 583–620. 1957

LOFTSSON, T.; HREINSDÓTTIR, D.; MÁSSON, M. Evaluation of cyclodextrin solubilization of drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 302, p. 18-28, 2005.

MANIEWSKA, J.; SIĘGA, S. B.; MOGILSKI, S.; LEWIŃSKA, A.; MALINKA, W.; FILIPEK, B. Synthesis of novel piroxicam derivatives with anti-inflammatory activity as potent colorectal cancer chemopreventive agents. *Conference Paper*. 2015

MARTÍNEZ, C.; BLANCO, G.; GARCÍA-MARTÍN, E.; AGÜNDEZ, J. A. G. Farmacogenómica clínica de CYP2C8 y CYP2C9: Conceptos generales y aplicación al uso de AINE. *FARM. HOSP.* vol. 30. n.º 4, pp. 240-248, 2006.

MELO, E. B. Estudos teóricos (modelagem molecular e QSAR) de inibidores de HIV-1 integrase. Tese de Doutorado em Ciências – Físico-Química. UNICAMP. 2009.

MIRANDA, M. A.; VARGAS, F., SERRANO, G.; J. Photodegradation of piroxicam under aerobic conditions.: The photochemical keys of the piroxicam enigma?. *Photochem. Photobiol. B: Biol.* 8, 199. 1991.

PAN, R.; CHEN, J.; CHEN, R. R. Enhancement of Dissolution and Bioavailability of Piroxicam in Solid Dispersion Systems. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 26, n. 9, p. 989–994, 2000.

PANARA, M.R.; RENDA, G.; SCIULLI, M. G. Dose-dependent inhibition of platelet cyclooxygenase-1 and monocyte cyclooxygenase-2 by meloxicam in healthy subjects. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapy*, v.290, p.276-280, 1999.

PANCOTE, C. G. Planejamento, síntese e avaliação biológica de derivados pirrólicos com potencial atividade antiinflamatória. Tese de Doutorado em Fármaco e Medicamentos, Universidade de São Paulo, São Paulo. 2009.

PARR, R. G.; YANG, W. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*. Oxford University Press: New York, 1989.

PATOIA, L.; SANTUCCI, L.; FURNO, P.; DIONISI, M. S.; ROMAGNOLI, M.; SATTARINIA, A.; MARINI, M.G. A 4-week, Double-blind, parallel group study to compare the gastrointestinal effects of meloxicam 7,5mg, meloxicam 15mg, piroxicam 20mg and placebo by means of faecal blood loss, endoscopy and symptom evaluation in healthy volunteers. *British Journal of Rheumatology*, v.35, p.61-67, 1996.

REDASANI, V. K.; SHINDE, A. B.; SURANA, S. J. Anti-Inflammatory and Gastroprotective Evaluation of Prodrugs of Piroxicam. Hindawi Publishing Corporation. Research Article. 2014.

SAHU, C. R. Mechanisms involved in toxicity of liver caused by piroxicam in mice and protective effects of leaf extract of *Hibiscus rosa-sinensis* L, *Clin. Med. Insights Arthritis Musculoskelet. Disord.* 9, 9–13. 2016

SANTOS, H. C. O.; TACON, K. C. B.; CUNHA, L. C.; CASTRO, E. C.; AMARAL, W. N. Efeito analgésico do piroxicam para tratamento de dor aguda induzida. *Rev. Bras. Clin. Med. São Paulo*: 9 (2):117-20. 2011.

SEGALIN, J. Parâmetros de Carga para o Campo de Força e Análise Estrutural do Aminoesteróide Esqualamina. Dissertação de mestrado em Química. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre. 2008.

SETHIA, S.; SQUILLANTE, E.. Solid dispersions: revival with greater possibilities and SHODOR EDUCATION FOUNDATION, Inc. Background Reading for Basis Sets, 2000. Disponível em <http://www.shodor.org/chemviz/basis/students/background.html>. Acessado em 05 de maio de 2019.

SHOHIN, I. E.; KULINICH, J. I.; RAMENSKAYA, G. V.; ABRAHAMSSON, B.; KOPP, S.; LANGGUTH, P.; POLLI, J. E.; SHAH, V. P.; GROOT, D. W.; BARENDIS, D. M.; DRESSMAN, J. B. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Piroxicam. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. V. 103. P. 367-377. 2013.

SIEGA, S. B.; MANIEWSKA, J.; POLA, A.; ŚRODA-POMIANEK, K.; MALINKA, W.; MICHALAK, K. Synthesis of new piroxicam derivatives and their influence on lipid bilayers. *Acta Pol.Pharm.* Vol.71. 1045-1050. 2014.

SIMAS, A.M.; ROCHA, G.B.; Métodos semi-empíricos de estrutura eletrônica em química quântica. In: Morgon, N.H.; Coutinho, K. (orgs.) Métodos de química teórica e modelagem molecular. São Paulo: Livraria da Física. p. 29-72. 2007.

SINGH, A. K.; LÓPEZ GARCÍA, P.; GOMES, F. P.; KEDOR-HACKMANN; E. R. M.; SANTORO, M. I. R. M. Comparative study on two rapid and sensitive methods for quantitative determination of tenoxicam in tablets. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 43(4), 615–622. 2007.

SINGH, S.; PATEL, J. R.; KARE, S. Estimation of Piroxicam In Tablet Dosage Form by Using UV-Vis. Spectrophotometer. *Asian Journal of Research in Chemistry*, v. 9, p. 82-84, 2016.

- SKJODT, N.M. Clinical pharmacokinetics of lornoxicam. A short half-life oxicam. *Clinical Pharmacokinetic*, v.34, p.421-428, 1998.
- SOUZA, H.F. Introdução à química computacional. Apostila. Campinas: Centro Nacional de Processamento de Alto Desempenho de São Paulo – CENAPAD. 25 pp. 2000.
- TRIVEDI, M. K.; PATIL, S.; SHETTIGAR, H.; BAIRWA, K.; JANA, S. Effect of Biofield Treatment on Spectral Properties of Paracetamol and Piroxicam. *Chemical Sciences Journal*, v. 6, 2015.
- UNITED STATES PHARMACOPEIA USP 30 – NF25. Rockville: The United States Pharmacopeial Convection, 2007.v. 20, n. 2-3, p. 215-247, 2003.
- VASCONCELO S, T.; SARMENTO, B.; COSTA, P. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water-soluble drugs. *Drug Discovery Today*, v.12, p. 1068-1075, 2007.
- VIEIRA, M. M. S. Obtenção de grânulos contendo piroxicam através de dispersão sólida por fusão/solidificação em leite fluidizado. 103f. Dissertação (Mestrado em Ciências), Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.
- WESSLING, A.; BOETHIUS, G. & SJOQVIST, F. Prescription monitoring of drug dosages in the county of Jamtland and Sweden as a whole in 1976, 1982 and 1985. *Eur. J. clin. Pharmacol.*, 38, 329-334. 1990.
- WESTERN, A.; VAN CAMP, J. R.; BENSASSON, R.; LAND, E. J.; KOCHEVAR, I. E. Involvement of singlet oxygen in the phototoxicity mechanism for a metabolite of piroxicam. *Photochem. Photobiol.*46, 469-475, 1987.
- WOOLF, A. D.; ROGERS, H. J.; BRADBROOK, I. D.; CORLESS, D. Pharmacokinetic observations on piroxicam in young adult, middle-aged and elderly patients. *Br. J. Clin. Pharm.* 16:433–37. 1983.
- WU, K.; LI, J.; WANG, W.; WINSTEAD, D. A. Formation and Characterization of Solid Dispersions of Piroxicam and Polyvinylpyrrolidone Using Spray Drying and Precipitation with Compressed Antisolvent. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 98, n. 7, p. 2422–2431, 2009.
- YOUNG, D.C. *Computational chemistry: a practical guide for applying techniques to real-world problems*. New York: Wiley-Interscience, 369 pp. 2001.
- ZHANG, X., WU, D., LAI, J., LU, Y., YIN, Z., & WU, W. Piroxicam/2-Hydroxypropyl- $\beta$ -Cyclodextrin Inclusion Complex Prepared by a New Fluid-Bed Coating Technique. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 98(2), 665–675. 2008.
- ZHAO, J.; LEEMANN, T.; DAYER, P. In vitro oxidation of oxycam NSAIDS by a human liver cytochrome P450. *Life Sci.* 51: 575-81. 1992.