

PROSTAGLANDINAS

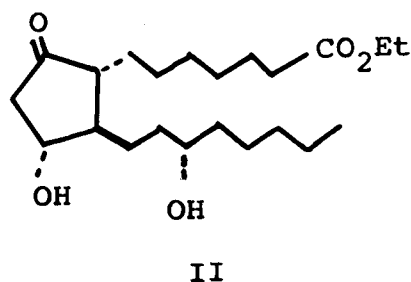
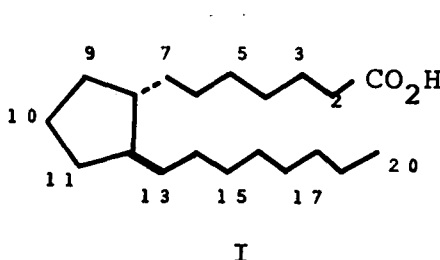
Eliezer J. L. Barreiro

N.P.P.N. – Universidade Federal do Rio de Janeiro
C.C.S. – Ilha da Cidade Universitária – ZC 32
20000 Rio de Janeiro – RJ
Brasil

(Recebido em 8/01/79; 13/03/79; 24/04/79)

INTRODUÇÃO

As prostaglandinas (PG) compõem um grupo de substâncias naturais com esqueleto básico do ácido prostanóico (I), tendo atraído a atenção de vários grupos de pesquisadores graças a grande diversidade de efeitos biológicos que produzem. Em doses ínfimas as PG intervêm em diversos sistemas biológicos, relacionando-se com diversos fenômenos vitais tais como a coagulação sanguínea, a respiração, a digestão, a inflamação e a reprodução.



Na sua maioria, as PG naturais são consideradas como autênticas reguladoras do metabolismo celular, sendo biossintetizadas e atuando *in situ*, com a propriedade de também agirem a distância. Assim sendo a perspectiva de utilização de compostos desta classe de substâncias como agentes contraceptivos, no tratamento da hipertensão, da aterosclerose, da trombose, da asma, da úlcera gástrica, etc., tem suscitado enorme interesse da comunidade científica, o que é atestado pelo grande número de publicações sobre o assunto.*

Atualmente existem PG modificadas que estão sendo utilizadas em medicina veterinária, com evidentes implicações econômicas, já que usados como agentes sincronizadores do estrus do gado, auxiliam a inseminação artificial. Entretanto, as PG naturais pecam pela ausência de especificidade de ação, o que deixa margem a supor que para obter-se um nível adequado de especificidade de ação, derivados sintéticos de estrutura análoga devem ser preparados e ensaiados biologicamente, em um programa conjunto englobando químico-biólogo-farmacologista.

HISTORICO

A descoberta das PG deve-se aos trabalhos de dois pesquisadores novaiorquinos, Charles Lieb e Raphael Kurzrok¹ da Universidade de Colúmbia, que em 1930 constataram que o útero humano reagia a injeções de líquido seminal, por meio de contrações ou dilatações, em caso de mulheres que tinham tido filhos ou não. Algum tempo mais tarde, em 1937, Maurice Goldblatt² na Inglaterra e Ulf von Euler³⁻⁵ na Suécia, mostraram em trabalhos independentes, que extratos do plasma seminal humano, e aquele preparado a partir de glândulas vesiculares de carneiro, abaixavam a tensão arterial, e produziam também contrações na musculatura lisa^{4,5}. Von Euler concluiu que o princípio ativo destes extratos era uma substância lipossolúvel de propriedades ácidas, que ele denominou prostaglandina⁴, por acreditar que era biossintetizada pela prostata. Em 1949 Sune Bergström⁶ do Instituto Karolinska de Estocolmo, publicou o primeiro de uma longa série de artigos sobre a estrutura destes compostos. Passou-se uma década até que em 1962 Bergström, Sjövall, Samuelsson e Ryhage⁹ conseguiram elucidar a estrutura química de duas PG denominadas PGE¹¹, e PGF⁸, devido a diferença de solubilidade destes compostos quando particionados entre éter (E) e uma solução tampão de fosfato (F)⁷.

A confirmação definitiva das estruturas destes compostos, assim como a determinação da estereoquímica são devidas aos trabalhos de Abrahamson¹⁰ que utilizando a difração de Raios-X em derivados cristalinos da PGF_{2α}, determinou a configuração absoluta dos centros quirais da molécula. Além das estruturas das PGA¹⁷, PGE₂ e PGB₁¹⁸ também a PGE₁, foi analisada conformacionalmente.^{13,14,16,15}

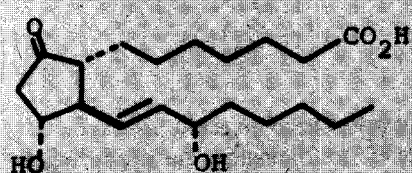
Em 1966, por ocasião do Simposio Nobel realizado em Estocolmo, Beal, Babcock e Lincoln^{19,20} da Upjohn descreveram a primeira síntese total de um derivado prostanoidal, o éster etílico da dihidro PGE, (II) um metabólito natural da PGE₁.

Os trabalhos de síntese total da PG desenvolveram-se desde então, graças indiscutivelmente as numerosas contribuições do

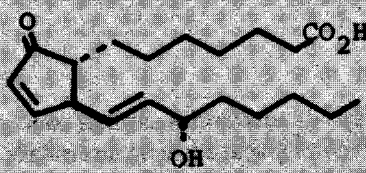
* Somente em 1975 surgiram cerca de 2600 publicações tratando dos diversos aspectos da química e farmacologia das PG.

PRANCHA I

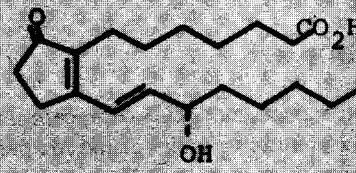
PROSTAGLANDINAS NATURAIS



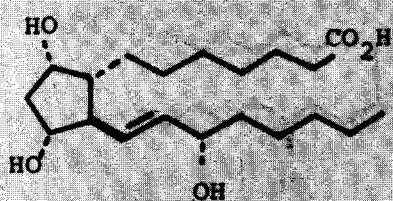
PGE₁



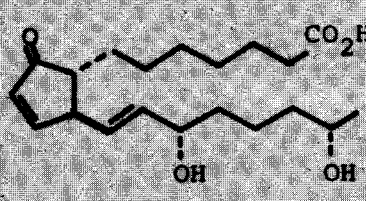
PGA₁



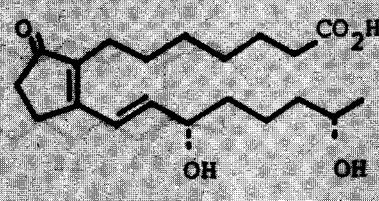
PGB₁



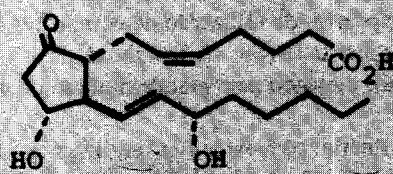
PGF_{1α}



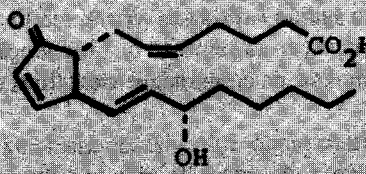
19-hidroxi PGA₁



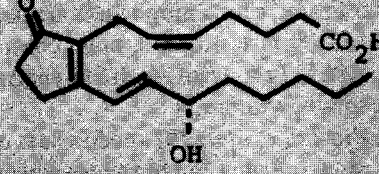
19-hidroxi PGB₁



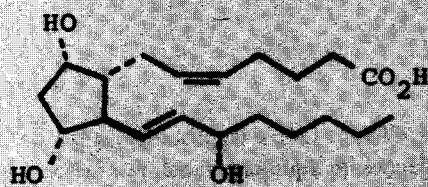
PGE₂



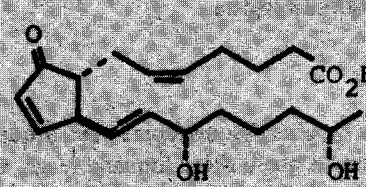
PGA₂



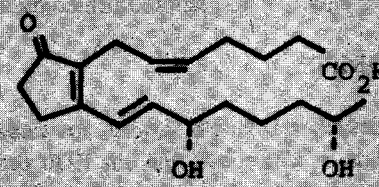
PGB₂



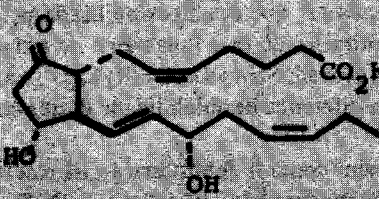
PGF_{2α}



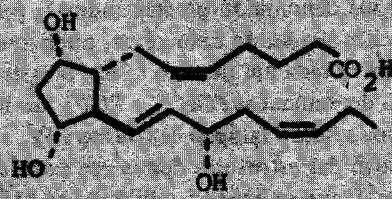
19-hidroxi PGA₂



19-hidroxi PGB₂



PGE₃



PGF_{3α}

grupo da Universidade de Harvard nos EUA, sob a direção do Prof. Elias James Corey²¹. Existem atualmente várias obras consagradas especificamente a síntese de PG, entre outras citamos no anexo aquelas que nos parecem de maior relevância.

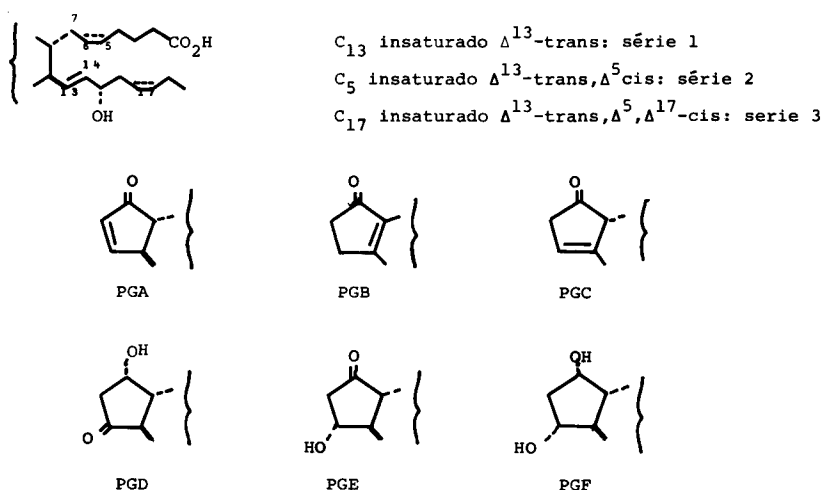
NOMENCLATURA²²

As PG possuem o esqueleto básico do ácido prostanóico (I). São compostos com 20 átomos de carbono possuindo como unidade estrutural um ciclopentano di-substituído por duas cadeias laterais de sete e oito átomos de carbono, de configuração relativa *trans*. A cadeia lateral de sete átomos de carbono possui uma função ácido carboxílico no C-1, tendo orientação α no ciclopentano. A cadeia lateral de 8 átomos de carbonos tem orientação β , e é chamada por autores anglo-saxões como cadeia- ω . Todas PG possuem uma função oxigenada em C-9; quando esta função é um grupo hidroxila ela tem configuração absoluta (S), representada pela orientação α . As principais séries de PG diferenciam-se entre si pela natureza desta função em C-9, pela presença de um grupo hidroxila suplementar em C-11, e pela posição da dupla ligação endocíclica.

As PG possuem como característica comuns uma insaturação de configuração *trans* — entre os carbons 13 e 14, um grupoamento hidroxila em C-15 de configuração absoluta (S) que é definida pela convenção de Cahn-Ingold-Prelog²³, e representada pela orientação α .

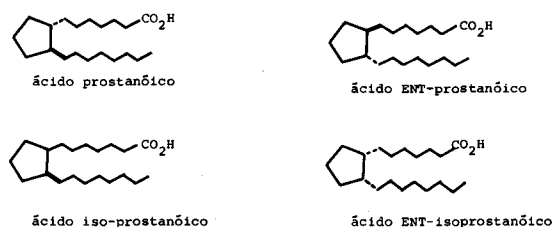
ESQUEMA I

NOMENCLATURA DAS PROSTAGLANDINAS



O sistema adotado para a nomenclatura dos diastereoisômeros de PG prevê a inclusão do prefixo ENT-. O esquema II descreve os dois pares de enantiômeros possíveis do ácido prostanóico.²⁶

ESQUEMA II
ENANTIOMEROS DO ÁCIDO PROSTANÓICO²⁴



BIOSSÍNTESE²⁵

Os primeiros trabalhos sobre a biossíntese de PG datando de 1964, relacionam os ácidos graxos do organismo com a bioformação de PG^{26,27}. O modelo escolhido para o estudo do sistema enzimático envolvido nesta biossíntese foi aquele da glândula vesicular do carneiro, pois é particularmente dotada de atividade prostaglandina-sintetase.

Os resultados iniciais demonstraram que para a transformação do ácido 8, 11, 14 — eicosatrienóico em PGE, havia necessidade de um co-fator de redução^{28,29}.

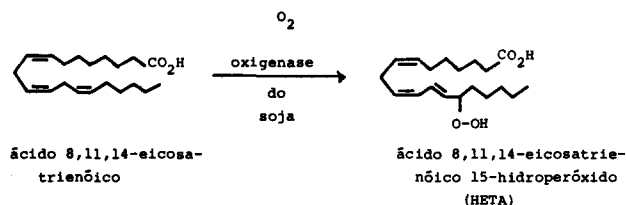
Quando a incubação do ácido graxo se faz em condições anaeróbicas, apenas pequenas quantidades de PG são obtidas, o que demonstra a participação essencial do oxigênio neste processo biossintético.

A utilização da espectrometria de massa permitiu determinar a origem dos átomos de oxigênio das posições 9, 11 e 15. Foi demonstrado que estes átomos são provenientes do oxigênio molecular³⁰⁻³² sendo que aqueles do ciclo originam-se da mesma molécula de oxigênio, o que sugere a participação de um intermediário cíclico.³³

O mecanismo adotado para a bioconversão do ácido aracdônico (III) em PGE_2 , $\text{PGR}_{2\alpha}$ e PGD_2 é descrito na prancha II.

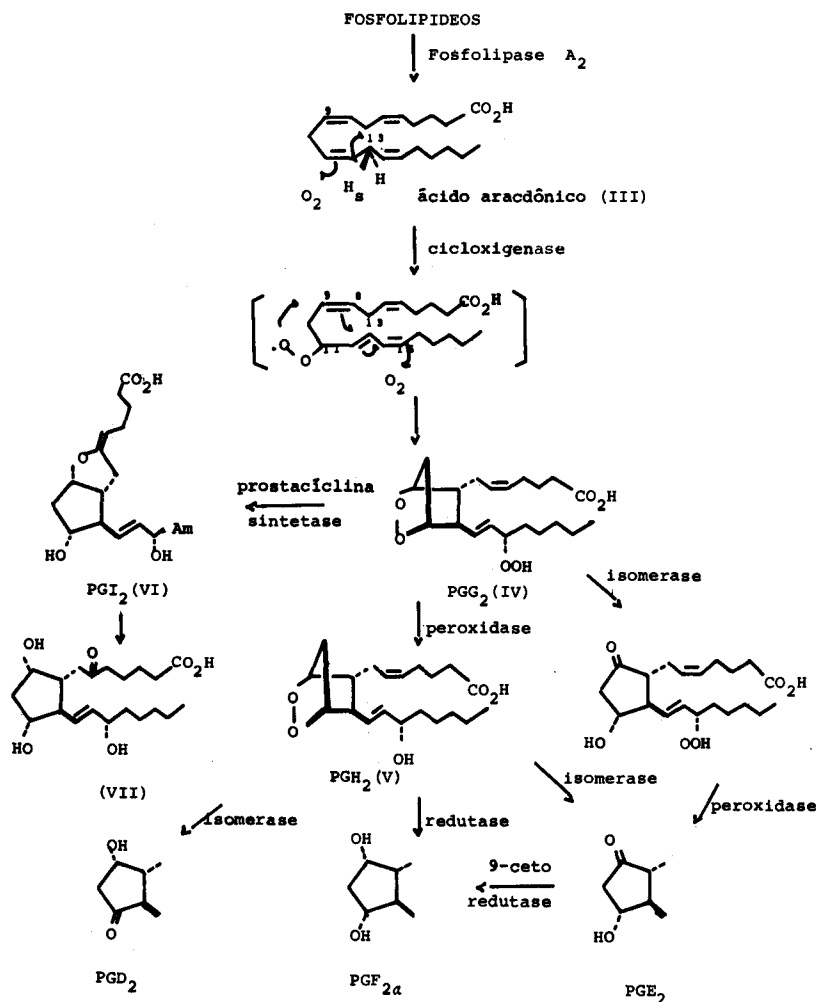
A primeira etapa consiste de uma oxigenação radicalar com eliminação estereoespecífica do átomo de hidrogênio pro-(S) em C-11^{34, 58}. A participação de radical peróxido ficou estabelecida pelos trabalhos de Lands e coll³⁵⁻³⁷ realizados com a oxigenase da soja.

ESQUEMA III



PRANCHA II

BIOSSÍNTESE DE PROSTAGLANDINAS



A etapa de ciclicação leva a formação da PGC_2 (IV), e pode ser explicada como sendo uma reação de ciclicação concertada, iniciada pelo ataque do radical peróxido sobre o C-9. Isto leva a formação da ligação C-C entre as posições 8 e 12, e causa concomitante isomerização da dupla ligação em C-12, assistida por uma molécula de oxigênio, responsável pela formação do peróxido em C-5. A biotransformação da PGC_2 (IV) em PGH_2 (V) se dá devido a ação de uma peroxidase. A participação

A ação de diferentes complexos enzimáticos sobre os endoperoxídeos levam a formação das diferentes PG primárias (séries E, F, e D).

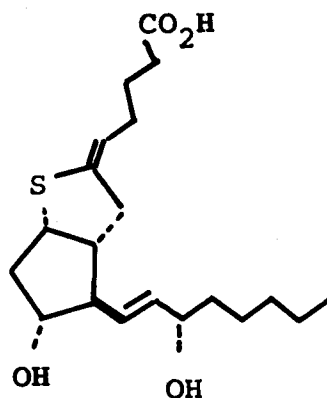
A pesquisa de compostos que bloqueiam seletivamente a formação de TxA_2 , mas que sejam incapazes de afetar a biossíntese de PG, terá importante aplicação no controle das doenças cardiovasculares, responsáveis por cerca de 1 milhão de óbitos/ano e que atingem cerca de 25 milhões de seres humanos^{4,8}.

Em 1976 Vane e coll⁵⁵⁻⁵⁷ dos laboratórios Wellcome na Inglaterra, demonstraram que os tecidos internos das artérias ou veias possuem a propriedade de transformarem os endoperóxidos em um novo prostanóide extremamente lábil, denominado PGI₂ (VI) (prostaciclina). Esta nova substância é o mais poderoso agente conhecido com propriedades inibidoras da agregação plaquetária.⁵⁶ O isolamento da 6-ceto PGF₂α (VII) de diferentes tecidos⁵⁸⁻⁶⁰, evidencia que a PGI₂ também pode ser biossintetizada em diferentes órgãos; isto porque sabe-se que a 6-ceto PGF₂α (VII) é produto de biotransformação da PGI₂. A estrutura química da PGI₂ foi estabelecida por Johnson e coll⁶¹, que propuseram o nome prostaciclina devido à natureza bicíclica deste composto. Deve-se entretanto a Corey e coll⁶² a primeira síntese de PGI₂, embora outros grupos tenham publicado diferentes métodos de síntese quase simultaneamente⁶³⁻⁶⁵.

Thromboxane synthetase
 IV or V
 VIII
 IX
 X
 XI
 XIIa
 XIIb
 XIIIa
 XIIIb

CD₃OH; NaN₃

A preparação de análogos que sejam mais estáveis que o composto original, mas que mantenha suas atividades biológicas, permitirá uma importante aplicação em medicina seja como agentes reguladores do processo de coagulação sanguínea, seja na prevenção da formação do trombo. K. C. Nicolaou e coll⁶⁵ relatam a síntese da tio-PGI₂ (XIII). Os ensaios biológicos preliminares realizados com este composto evidenciaram uma importante atividade biológica idêntica a aquela da PGI₂, embora de menor amplitude. Este tio-análogo apresenta no meio biológico uma estabilidade superior aquela do composto natural⁶⁶.



XIII

A descoberta da PGI₂ (VI), graças a importante atividade biológica que esta substância possui, abriu novos horizontes na pesquisa de análogos protanoidais.

OCORRÊNCIA

As PG estão presentes em uma grande variedade de tecidos de diferentes espécies de mamíferos. A PGF_{2α} foi isolada do tecido pulmonar de carneiro⁶⁷ e do homem⁶⁸. A concentração de PG nos diferentes tecidos foi determinada por métodos de diluição isotópica, e foi estimada em torno de 0,3 mg/g de tecido. Estão presentes em maiores concentrações nas glândulas vesiculares do carneiro^{8,14} e no plasma seminal humano^{67,74}.

A Tabela I resume algumas fontes naturais de PG.

TABELA I

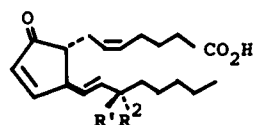
TECIDO OU ÓRGÃO	PG	REF.
Glândula vesicular do carneiro	E ₁ , E ₂ , E ₂ , F _{1α}	8, 14, 10, 12
Plasma seminal humano	E ₁ , E ₂ , E ₃ , F _{1α}	74
Pulmão de carneiro	E ₂ , F _{2α}	67
Íris de carneiro	E ₂ , F _{2α}	71
Timo de bezerro	E ₁	72
Cordão umbilical humano	E ₁ , E ₂ , E ₃ , F _{2α}	69
Intestino de coelho	E ₁	73
Fluído menstrual	E ₂ , F _{2α}	70

A descoberta de PG em corais *Plexaura homomalla* Esper⁷⁵⁻⁸⁴ deve-se aos trabalhos de Weinheimer e Spraggins⁷⁵. Estes autores descreveram o isolamento e identificação da 15 (R)-PGA₂ (XIV), (XV). A elevada concentração de PG nestes corais (cerca de 1,5% do peso seco), (prancha IV) promoveu esta espécie a condição de principal fonte de PG, cobiçada por inúmeros laboratórios universitários e/ou industriais interessados em pesquisar a possibilidade da utilização prática de PG, e necessitando de quantidades importantes de substâncias para realizarem ensaios farmacológicos.

Motivados pela existência de uma fonte abundante, o químico orgânico foi levado a desenvolver métodos de transformação desta PG de coral em PG idêntica àquela encontrada no homem.

Corey descreveu⁸⁵ a conversão da 15-(R)-PGA₂ (XIV) do coral em PGE₂ (XVII). Empregando o superóxido de potássio em dimetil sulfóxido em presença de éter coroa-18, estes autores efetivaram a inversão de configuração em C-15, com elevado rendimento, sem que produtos secundários de eliminação fossem formados⁸⁶. A passagem da PGA₂ (XVI) em PGE₂ (XVII) é descrita no esquema IV. Na primeira etapa o álcool alílico em C-15 é protegido sob forma de éter sililoxi volumoso, de maneira a orientar a etapa seguinte de epoxidação da dupla ligação Δ¹⁰. A abertura da oxirana em meio ácido e liberação do álcool em C-15 fornece a PGE₂.

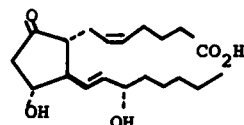
PRANCHA IV
PROSTAGLANDINAS DE CORAIS^{78,83,84}



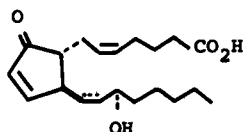
XIV $R^1=OH, R^2=H$

XV $R^1=OAc, R^2=H$

XVI $R^1=H, R^2=H$

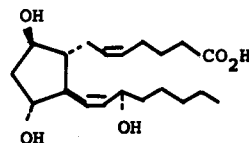


XVII

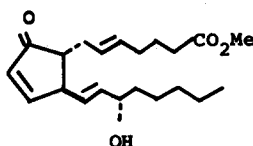


XIX cis-13

XX 13,14-dihidro

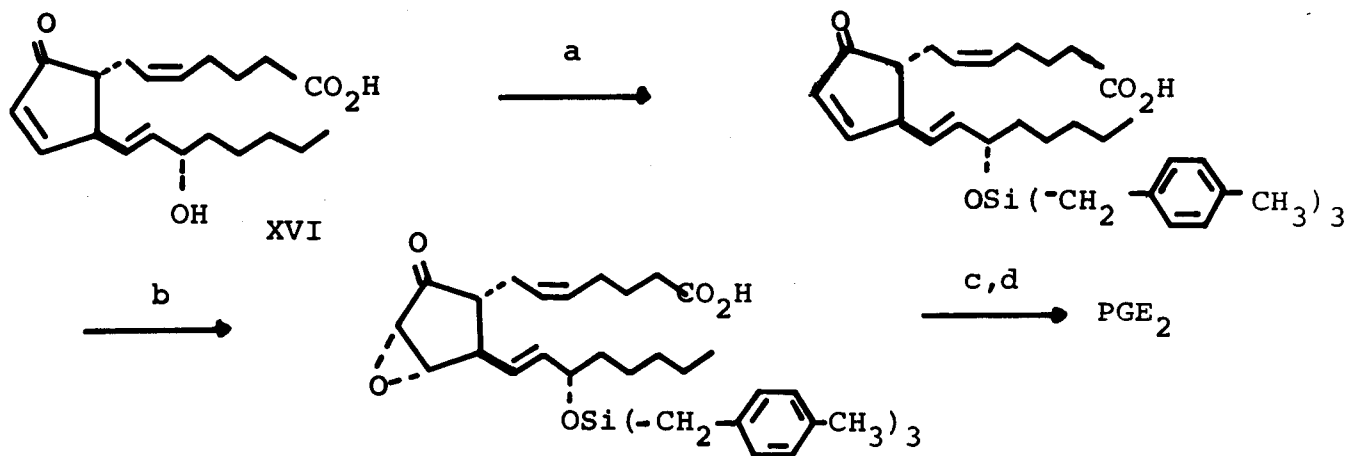


XXI



XVIII

ESQUEMA IV
CONVERSÃO DA PGA_2 DE CORAL EM PGE_2 ⁸⁵

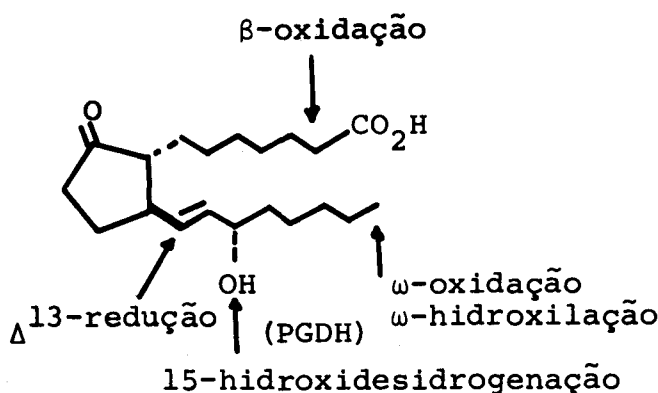


a) $ClSi(CH_2-C_6H_4-CH_3)_3$; b) H_2O_2 ; c) $AcOH, H_2O, THF$; d) $HgAl$

METABOLISMO⁸⁷

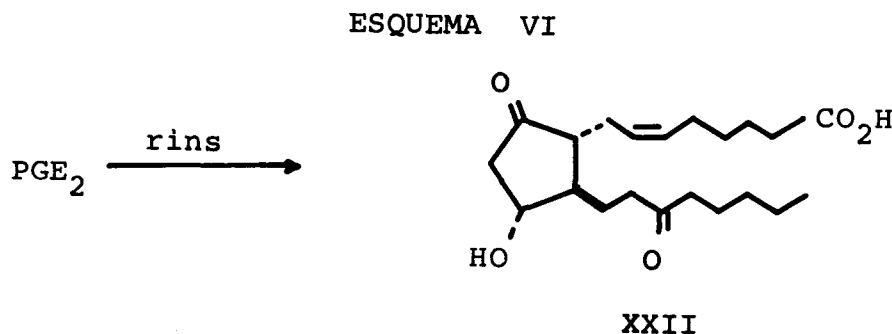
Os estudos das vias metabólicas e velocidade de metabolização das PG foram efetuados com as PG da série E e F, naturais dos mamíferos. Inúmeros sistemas *in vivo* e *in vitro* foram examinados com a finalidade de identificarem-se os principais metabólitos. A espectrometria de massa é o método analítico de eleição nestes estudos. O esquema V mostra esquematicamente, os caminhos metabólicos das PG.

ESQUEMA V
METABOLISMO DAS PROSTAGLANDINAS^{87, 90}



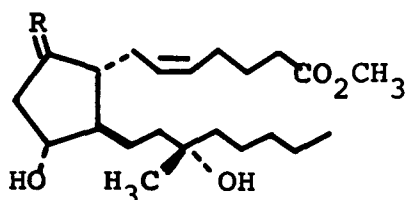
O isolamento de enzimas possuindo um grau de especificidade elevado por parte da molécula de PG^{88, 89}, permitiu a elucidação do catabolismo destes compostos. O esquema (IV) a seguir mostra a transformação da PGE, nos rins⁹⁰.

Um método de dosagem dos diferentes metabólitos utilizando a cromatografia de gás acoplada ao espectrômetro de massa permitiu, com a utilização de derivados deuterados como referências internas, evidenciar o desaparecimento em 1,5 minutos de 97% da PGE₂ injetada por via venosa no homem. Somente 3% estão presentes no sangue como PGE₂, enquanto que 40% eram detectados como 15-ceto-13, 14-dihidro-PGE₂ (XXII)⁹¹.



A rapidez de metabolização das PG deve-se principalmente à ação da enzima denominada 15-hidroxi-desidrogenase (PGDH)^{88, 89}, responsável pela inativação destes compostos por transformação da função álcool alílico em C-15 em carbonila cetônica. Procurando prolongar a meia-vida destas substâncias foram sintetizados análogos que fossem inertes vis-à-vis desta enzima, p. ex. os compostos metilados em C-15, (XXIII) e (XXIV). Observaram-se para o composto (XXIII), análogo 15-metilado da PGF_{2 α} , uma ação mais potente que o composto natural, como agente capaz de estimular a contração do músculo liso do útero humano⁹². Em 1976 o grupo de pesquisas dos laboratórios Ayerst do Canadá relatou as propriedades bronco-dilatadoras do 15-metil-11-desoxi-PGE₁ (Doxaprost^R)⁹³⁻⁹⁶.

Este análogo é mais eficaz que a 11-desoxi-PGE₁⁹³⁻⁹⁸, tendo sua ação potencializada devido ao fato de ser inerte à PGDH⁹⁹. Atualmente este composto encontra-se em fase de ensaios clínicos⁹⁷ visando sua possível comercialização para o tratamento de crises agudas de asma. Devemos salientar o efeito antagônico ao nível dos brônquios de PG da série E₂ e F₂. Enquanto a PGE₂ tem ação bronco-dilatadora, o composto 9-hidroxilado apresenta uma ação oposta, este fato ilustra a importância do pulmão no metabolismo das PG.



XXIII R=9 α OH, 9 β H

XXIV R=O

PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS:

As PG são ativas sobre diversos sistemas biológicos, todavia seu papel fisiológico não foi ainda completamente elucidado. Na Tabela 2 está relacionado de forma esquemática o potencial farmacológico das PG.

TABELA II
POTENCIAL TERAPÊUTICO DAS PG

SISTEMA	AÇÃO	APLICAÇÃO
Renal-Cardiovascular	Vasodilatadora; Reguladora da tensão Renal; controladora da excreção do sódio.	Tratamento da hipertensão; Reguladora da função Renal
Reprodutor	Estimuladora do músculo liso do útero; Luteolítica.	Indução do trabalho de parto; controle do ciclo menstrual; aborto terapêutico; inseminação artificial do gado.
Sanguíneo	Inibidora da agregação plaquetária	Tratamento e prevenção do trombo.
Respiratório	Relaxadora do músculo dos brônquios;	Tratamento da asma
Gastro-Intestinal	Inibidora da secreção gástrica	Tratamento de úlcera gástrica.

As PG são consideradas como moduladoras da função celular, estando envolvidas na regulação de sistema reprodutor, digestivo, hemostático, respiratório, cardiovascular e renal. Também estão aparentemente relacionadas como moduladoras no metabolismo de lipídeos e carboidratos. Embora o mecanismo de ação das PG não tenha sido claramente definido, admite-se que relacione-se com¹¹³ cAMP, cGMP e Ca^{++} .

Diversas propriedades biológicas das PG tem sido encaradas como potencialmente úteis clinicamente, e certas aberrações na produção ou no metabolismo de PG tem implicações importantes na patologia da hipertensão, asma, febre, formação de úlceras gástricas, na sensação da dor, no fenômeno da inflamação e em certos casos de aborto¹¹⁴.

Estudos clínicos intensos com PG naturais ou análogos tem estabelecido sua utilidade como agente indutor do aborto terapêutico, sua aplicação como bronco-dilatadoras, inibidoras da secreção gástrica, vasodilatadoras e diuréticas.

Recentes avanços feitos no campo, tem demonstrado que a prostaciclina (PGI_2) está fundamentalmente envolvida no fenômeno da agregação plaquetária, e consequentemente na formação do trombo^{55, 56, 115}. Ainda uma melhor compreensão do mecanismo global da reação inflamatória com participação das PG é atualmente aceito. Em 1971, Vane e Willis¹¹⁶ publicaram resultados evidenciando que a aspirina (ácido acetilsalicílico) (AAS) (XXIX) inibia a biosíntese de PG (PGBS), e Vane formulou uma hipótese admitindo que seria esta inibição a responsável pelos efeitos anti-inflamatórios e analgésicos do AAS, provavelmente por inibir a ciclo-oxigenase enzima responsável pela transformação do ácido graxo em endoperoxído (IV, V)¹¹⁷. Esta hipótese foi posteriormente confirmada clinicamente por Hamberg, que demonstrou haver uma redução na concentração dos metabólitos urinários da PGE_2 no homem tratado com doses terapêuticas de indometacina (XXX) e AAS (XXIX)¹¹⁸. Esta hipótese ainda permite racionalizar os efeitos colaterais indesejáveis causados pela administração prolongada de AAS em doses elevadas, sobre o aparelho gastro-intestinal. Com o desenvolvimento dos trabalhos de pesquisa no campo dos agentes anti-inflamatórios não-esteroidais (NSAI) a hipótese de Vane tornou-se extremamente simplista e insuficiente para explicar a ação anti-inflamatória dos diversos compostos do tipo NSAI, sendo que este campo ainda está em pleno desenvolvimento.

Alguns resultados controversos tem sido relatados na literatura, o AAS (XXIX) e o composto 2-hidroxi-3-iodo-4-tert-butilbenzilamina (XXXI) reduzem a taxa de PGG_2 (IV) *in vitro*, tendo ambos uma ação anti-inflamatória, embora com diferentes ED_{50} , sendo que (XXXI) atua *in vivo* como estimulador da PGBS¹¹⁹. Este fato permite considerar que se o AAS inibe a PGBS ao nível da ciclo-oxigenase, o composto (XXXI) facilitaria o "release" de PG, que teria um efeito inibidor sobre a liberação de enzimas lisossomiais. Alguns autores tem tendência a admitir que a ação de certas drogas como inibidores da PGBS se correlacionam principalmente com os efeitos analgésicos do que com efeitos anti-inflamatórios¹¹⁹.

Embora outros estudos sejam ainda necessários para a completa compreensão das diversas atividades biológicas¹⁰⁰ das PG inúmeros artigos ou livros especializados são disponíveis atualmente. A discussão detalhada destas propriedades além de exaustiva fugiria ao objetivo do presente trabalho. Os leitores interessados encontrarão no anexo uma lista bibliográfica completa.

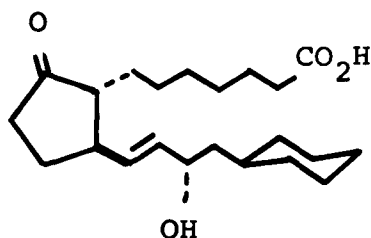
PROSTAGLANDINAS MODIFICADAS

Existem atualmente cerca de 13.000 diferentes análogos de PG preparados por síntese total ou parcial. Estes números atestam o considerável esforço feito pela comunidade científica no sentido de preparar compostos de maior seletividade de ação, como aconteceu com os esteroides e antibióticos onde certos derivados modificados preparados por síntese apresentam ações mais seletivas que o composto natural original.

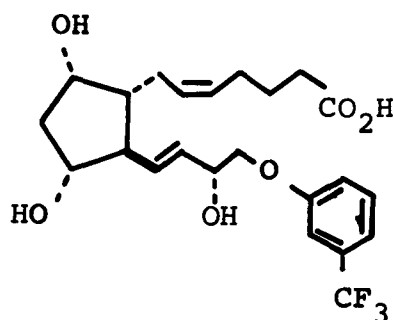
Entre os prostanóides preparados por síntese que apresentaram uma maior seletividade de ação temos a 11-desoxi PGE₁, que possui importante ação bronco-dilatadora, mesmo quando administrada oralmente sob forma de aerossol^{101,96}.

Análogos do tipo (XXV)¹⁰², apresentando a cadeia- ω modificada pela introdução de um radical ciclohexila possuem maior eficácia e seletividade de ação como inibidores da secreção gástrica¹⁰³⁻¹⁰⁵.

O composto (XXVI) sintetizado nos laboratórios de pesquisa da Imperial Chemical Industries (ICI) na Inglaterra, apresenta importantes propriedades luteolíticas, sendo que sua ação se verifica mesmo com uma única dose. Este composto é atualmente utilizado em medicina veterinária na inseminação artificial do gado¹⁰⁶, tendo conseqüentemente implicações econômicas inegáveis. O mesmo tipo de atividade luteolítica foi detectada para o composto (XXVII), possuindo um grupamento propadieno na cadeia lateral¹⁰⁷.

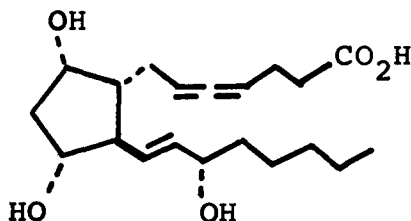


XXV

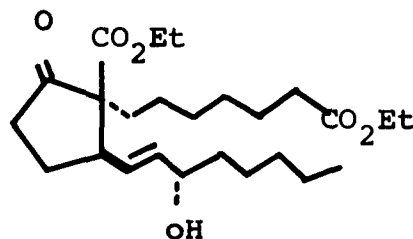


XXVI

Entre os análogos possuindo uma atividade antagonista àquela das PG naturais, estão os derivados¹⁰⁸ 7-oxa-PG. Entretanto a intensidade de ação varia em função dos ensaios realizados, e somente uma fraca ação *in vivo* tem sido demonstrada. Por outro lado o composto (XXVIII) possuindo um grupo carboalcoxi suplementar na posição 8 mostra a mesma ação antagonista em testes *in vivo*.



XXVII



XXVIII

A importância de compostos que possam antagonizar a ação das PG é demonstrada em certos casos patológicos¹⁰⁹⁻¹¹⁰, exemplificado pela síndrome de Bartter uma doença que é aparentemente provocada por uma produção excessiva de PG ao nível dos rins¹¹¹. A utilização de antagonistas pode ser evocada também no tratamento das diarreias que acompanham o carcinoma da glândula tireoidal¹¹². A vantagem em se utilizar este tipo de antagonista ao invés dos inibidores da biossíntese de PG, tal como os agentes anti-inflamatórios não esteroídais (NSAI) (p. ex.: fenil butazona), de mais fácil preparação sob o ponto de vista sintético, reside no fato que estes últimos bloqueiam a biossíntese de PG ao nível da enzima ciclo-oxigenase, bloqueando conseqüentemente não só a bioformação das PG mas também das tromboxanas e PGI₂, compostos que participam em diversos fenômenos biológicos vitais.

Concluindo, podemos afirmar que embora inúmeros análogos de PG tenham sido preparados até nossos dias a falta de padronização nos diversos ensaios biológicos realizados em diferentes laboratórios dificulta, se não impede, a interpretação da relação existente da estrutura química e determinado tipo de atividade biológica, sendo que no nosso entender este seria o principal fator responsável pelo não aparecimento ainda de um medicamento prostanoidal no arsenal terapêutico moderno, a despeito do enorme esforço de pesquisa realizado neste campo.

AGRADECIMENTOS:

O autor expressa seus agradecimentos ao Conselho Nacional do Desenvolvimento Científico e Tecnológico pelo apoio financeiro (Proc. CNPq 1111.1519/78).

Notas Bibliográficas de PG.

a) Livros

1. P. W. Ramwell e J. E. Shaw, "The Prostaglandins", Ann. N. Y. Acad. Sci., 180, (1971).
2. S. M. M. Karim, Ed., "The Prostaglandins: Progress in Tesearch", Wiley-Interscience (1972).
3. P. W. Ramwell, Ed., "The Prostaglandins", 2 volumes, Plenum Press, Londres (1973 – 1974).
4. B. Smuëlsson e R. Paoletti, Eds., "Advances in Prostaglandins and Thoromboxane Research", 2 volumes, Raven Press (1976).
5. P. Crabbé, Ed., "Prostaglandin Research", Academic Press, Londres (1977).

b) Revisões (Aspectos Gerais)

1. T. O. Oesterling, W. Morozowich e T. J. Roseman, J. Pharm. Sci., 61, 1861 (1972).
2. S. Bergström, Ed., "Advances in Biosciences 9", Pergamon Press, Oxford (1973).
3. Abstracts Seminar on Prostaglandins, INSERM, Fondation Royaumont Paris (1973).
4. P. Crabbé, Chemistry in Britain, 11, 132 (1973)
5. J. R. Weeks, Ann. Rev. Pharmacol., 12, 317 (1973)

c) Síntese de Prostaglandinas

1. U. F. Axen, Ann. Rep. in Med. Chem., 1, 290 (1967)
2. G. L. Bundy, Ann. Rep. in Med. Chem., 4, 137 (1970)
3. J. W. Hinnan, Post Graduate Med. J., 46, 562 (1970)
4. M. P. L. Caton, Prog. in Med. Chem., 8, 317 (1972)
5. J. S. Bindra e R. Bindra, Prog. in Drug Res., 17, 412 (1973)
6. E. W. Horton, Chem Soc. Rev. 3, 529 (1973)
7. P. H. Bentley, Chem. Soc. Rev. 2, 29 (1973)
8. D. F. Axen, J. E. Pike e W. P. Schneider em "Progress in Total Sinthesis of Natural Products", J. W. Apsimon Ed., Wiley (1973)
9. R. Clarkson, em "Progress in Organic Chemistry", W. Carruthers e J. K. Sutherland Eds., vol 8, Butterworths, Londres (1973).
10. G. Pattenden, Aliphatic Chem., 2, 258 (1974); 3, 311 (1975).
11. J. E. Pike, Fortschritte Chem. Org. Naturst., 28, 313 (1976)
12. N. S. Crossey, Chem. Ind., 334 (1976).
13. E. W. Horton, Sci Progs, 63, 335 (1976)
14. A. Mitra, "The Synthesis of Prostaglandins", Wiley Interscience (1977).
15. T. K. Shaaf, Ann. Rep. in Med. Chem., 12, 182 (1977)
16. J. S. Bindra e R. Bindra, "Prostaglandin Synthesis", Academic Press, (1977).
17. K. H. Gibson, Chem. Soc. Rev., 7, 4 (1977)

- ¹ R. Kurzrok, C. C. Lieb, Proc. Soc. Exptl. Biol., N. Y., 28, 268 (1930).
- ² M. W. Goldblatt, Chem. and Ind. (London), 52, 1056 (1933); idem, J. Physiol. (London), 84, 208 (1935).
- ³ U. S. von Euler, Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol., 175, 78 (1934); idem, J. Physiol. (London), 88, 213 (1936).
- ⁴ U. S. von Euler, Klin. Wschr., 14, 1182 (1935).
- ⁵ U. S. von Euler, J. Physiol. (London) 88, 213 (1936).
- ⁶ S. Bergström, Nord. Med., 42, 1465 (1949).
- ⁷ S. Bergström et J. Sjövall, Acta Chem. Scand., 11, 1086 (1957).
- ⁸ S. Bergström, R. Eliasson, U. S. von Euler et J. Sjövall, Acta Physiol. Scand., 45, 133 (1959).
- ⁹ S. Bergström, R. Ryhage, B. Samuelsson et J. Sjövall, Acta Chem. Scand., 16, 501 (1962).
- ¹⁰ S. Abrahamson, Acta Crystallogr., 16, 409 (1963).
- ¹¹ S. Bergström et J. Sjövall, Acta Chem. Scand., 14, 1701 (1960).
- ¹² S. Bergström, R. Ryhage, B. Samuelsson et J. Sjövall, J. Biol. Chem., 238, 3555 (1963).
- ¹³ B. Samuelsson, J. Am. Chem. Soc., 85, 1878 (1963).
- ¹⁴ D. H. Nugteren, D. A. van Dorp, S. Bergström, M. Hamberg et B. Samuelsson, Nature, 212, 38 (1966).
- ¹⁵ R. C. Kelly, I. Schletter et R. L. Jones, Prostaglandins, 4, 653 (1973); R. L. Jones, Br. J. Pharm., 45, 144 (1972); J. Lipid Res., 13, 511 (1972); Nature, 240, 1 (1972).
- ¹⁶ a) J. W. Edmonds et W. L. Duax, ibid., 5, 275 (1974); b) J. W. Edwards et W. L. Duax, J. Am. Chem. Soc., 97, 413 (1975).
- ¹⁷ G. P. De Titta, J. W. Edmonds et W. L. duax, Prostaglandins, 9, 659 (1975).
- ¹⁸ A PGE e PGF foram analisadas conformacionalmente em meio prótico, veja: E. M. K. Leovey et N. H. Andersen, J. Am. Chem. Soc., 97, 4148 (1975); Prostaglandins, 10, 789 (1975).

- ¹⁹ P. F. Beal, J. C. Babcock, et F. H. Lincoln, "Prostaglandins", Nobel Symposium 2, Ed., S. Bergström et B. Samuelsson, Inter-Science, New York, N. Y., p. 219 (1967).
- ²⁰ P. F. Beal, J. C. Babcock et F. H. Lincoln, J. Am. Chem. Soc., 88, 3131 (1966).
- ²¹ a) E. J. Corey, "Prostaglandins", Ed. P. W. Ramwell et J. E. Shaw, Ann. N. Y. Acad. Sci., 180, 24 (1971); b) E. J. Corey, N. H. Andersen, R. M. Carlson, J. Paust, E. Vedejs, I. Vlattas et R. E. K. Winter, J. Am. Chem. Soc., 90, 3245 (1968); c) E. J. Corey, I. Vlattas, N. H. Andersen et K. Harding, *ibid.*, 90, 3247 (1968); d) E. J. Corey, I. Vlattas et K. Harding, *ibid.*, 91, 535 (1969); e) E. J. Corey, N. M. Weinshenker, T. K. Schaaf et W. Huben, *ibid.*, 91, 5675 (1969); f) E. J. Corey, T. K. Schaaf, W. Huber, U. Koelliker et N. M. Weinshenker, *ibid.*, 92, 397 (1970); g) E. J. Corey, R. Noyori, et T. K. Schaaf, *ibid.*, 92, 2586 (1970); h) E. J. Corey, S. M. Albonico, U. Koelliker, T. K. Schaaf, et R. K. Varma, *ibid.*, 93, 1491 (1971); i) E. J. Corey, H. Shirahama, H. Yamamoto, S. Terashima, A. Venkateswarlu et T. K. Schaaf *ibid.*, 93, 1490 (1971); j) E. J. Corey, K. C. Nicolaou, et M. Shibasaki, Chem. Comm., 658 (1975); k) E. J. Corey et G. Moinet, J. Am. Chem. Soc., 95, 6831, 7185 (1973); l) E. J. Corey, et J. Mann, *ibid.*, 95, 6832 (1973).
- ²² N. A. Norman, J. Med. Chem., 17, 911 (1974).
- ²³ a) R. S. Cahn, J. Chem. Educ., 41, 116 (1964); b) R. S. Cahn C. K. Ingold et U. Prelog, Experientia, 12, 81 (1956).
- ²⁴ N. H. Andersen, "Prostaglandins", Ed. P. W. Ramwell et J. E. Shaw, Ann. N. Y. Acad. Sci., 180, 14 (1971).
- ²⁵ a) B. Samuelsson, "Prostaglandins", INSERM - Paris, p. 21, (1973); b) B. Samuelsson, Fed. Proc., 31, 1442 (1972); c) B. Samuelsson, Progr. Biochem. Pharmacol., 3, 59 (1967).
- ²⁶ S. Bergström, H. Danielsson, D. Rlenberg, et B. Samuelsson, J. Biol. Chem., 239, PC 4006 (1964).
- ²⁷ D. A. van Dorp, R. K. Beerthuis, D. H. Nugteren, et H. Vonkeman, Biochim. Biophys. Acta, 90, 204 (1964).
- ²⁸ E. Anggard et B. Samuelsson, J. Biol. Chem., 240, 3518 (1965).
- ²⁹ D. H. Nugteren, R. K. Beerthuis et D. A. van Dorp, Rec. Trav. Chim. Pays Bas, 85, 405 (1966).
- ³⁰ B. Samuelsson, Angew. Chem. Intern. Ed. Engl., 4, 410 (1965).
- ³¹ B. Samuelsson, R. Rhyage, Biochem. Biophys. Res. Comm., 19, 279 (1965).
- ³² B. Samuelsson, J. Am. Chem. Soc., 87, 3011 (1965).
- ³³ E. Anggard, K. Green et B. Samuelsson, J. Biol. Chem., 240, 1932 (1965).
- ³⁴ M. Hamberg, et B. Samuelsson, J. Biol. Chem., 242, 5336 (1967).
- ³⁵ W. Lands, R. Lee et W. Smith, Ann. N. Y. Acad. Sci., 180, 107 (1971).
- ³⁶ W. A. Pryor, J. P. Stanley, J. Org. Chem., 40, 3615 (1975).
- ³⁷ N. A. Porter et M. O. Funk, J. Org. Chem., 40, 3614 (1975).
- ³⁸ M. Hamberg et B. Samuelsson, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 70, 899 (1973).
- ³⁹ D. H. Nugteren et E. Hazlhof, Biochem. Biophys. Acta, 326, 448 (1973); A. G. Abatjoglon et P. S. Portoghese, Tetrahedron Lett., 1457 (1976).
- ⁴⁰ M. Hamberg, J. Svensson, T. Wakabayashi et B. Samuelsson, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 71, 345 (1974).
- ⁴¹ a) E. J. Corey, K. Nazasaka et M. Shibasaki, J. Am. Chem. Soc., 98, 6417 (1976); b) E. J. Corey, K. C. Nicolaou, Y. Machida, C. L. Malmsten et B. Samuelsson, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 72, 3355 (1975).
- ⁴² M. Hamberg, J. Svensson, B. Samuelsson, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 71, 3800 (1974).
- ⁴³ M. Hamberg, J. Svensson et B. Samuelsson, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 71, 3824 (1974).
- ⁴⁴ M. Hamberg, J. Svensson et B. Samuelsson, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 72, 2394 (1975).
- ⁴⁵ M. Hamberg, J. Svensson, et B. Samuelsson, "Advances in Prostaglandins and Thromboxane Research", vol. 1, p. 19 (1976).
- ⁴⁶ a) P. J. Piper et J. R. Vane, Nature, 223, 29 (1969); b) M. A. Palmer, P. J. Piper et J. R. Vane, Br. J. Pharm., 49, 226 (1973); c) E. Bransström, H. Kindahl et B. Samuelsson, Anal. Lett., 9, 611 (1976); Anal. Lett., 9, 611 (1976).
- ⁴⁷ H. W. Seyberth, C. V. Serge, J. L. Morgan, B. J. Sweetman, J. T. Potts et J. A. Oates, N. Engl. J. Med., 293, 1276 (1975).
- ⁴⁸ Chem. Eng. News Dec. 5, p. 28 (1977).
- ⁴⁹ N. A. Nelson et R. W. Jackson, Tetrahedron Lett., 3275 (1976).
- ⁵⁰ R. C. Kelly, I. Schletter et S. J. Stein, Tetrahedron Lett., 3279 (1976).
- ⁵¹ W. P. Schneider et R. A. Morje, Tetrahedron Lett., 3283 (1976).
- ⁵² E. J. Corey, M. Shivasaki et J. Knolle, Tetrahedron Lett. 1625 (1977).
- ⁵³ S. Hanessian et P. Lavalle, Can. J. Chem., 55, 562 (1977).
- ⁵⁴ D. Hernandez, Tetrahedron Lett., 219 (1978).
- ⁵⁵ S. Moncada, R. J. Gryglewski, S. Bunting et J. R. Vane, Nature, 263, 663 (1976).
- ⁵⁶ S. Moncada, R. J. Gryglewski, S. Bunting et J. R. Vane, Prostaglandins, 12, 685, 715 (1976).
- ⁵⁷ Prostaglandins, 13, 375 (1971).
- ⁵⁸ C. Pace-Asciak, et L. S. Wolfe, Biochemistry, 10, 3657 (1971).
- ⁵⁹ C. Pace-Asciak, *ibid.*, 10, 3664 (1971).
- ⁶⁰ C. Pace-Asciak, J. Am. Chem. Soc., 98, 2348 (1976).
- ⁶¹ R. A. Johnson, D. R. Morlon, J. H. Kinner, R. R. Gorman, J. C. McGuire, F. F. Sun, N. Shittaker, S. Bunting, J. Salmon, S. Moncada et J. R. Vane, Prostaglandins, 12, 915 (1976).
- ⁶² E. J. Corey, G. E. Keck et I. Szekely, J. Am. Chem. Soc., 99, 2006 (1977); E. J. Corey, H. L. Pearce, I. Szekely et M. Ishiguro, Tetrahedron Lett. 1023 (1978).
- ⁶³ K. C. Nicolaou, W. E. Barnette, C. P. Gasic, R. L. Magolda, W. J. Sipio, Chem. Comm., 630 (1977); K. C. Nicolaou et W. E. Barnette, Chem. Comm., 331 (1977).
- ⁶⁴ R. A. Johnson, F. H. Lincoln, J. L. Thompson, E. G. Nidy, S. A. Mizak et U. Axen, J. Am. Chem. Soc., 99, 4182 (1977).
- ⁶⁵ K. C. Nicolaou, W. E. Barnette, G. P. Gasic et R. L. Magolda, *ibid.*, 99, 7736 (1977).
- ⁶⁶ Chem. Eng. News, Sept. 5, p. 19 (1977).
- ⁶⁷ S. Bergström, F. Dressler, L. Krabisch, R. Rhyage, J. Sjövall, Arki Kémi, 20, 63 (1962).
- ⁶⁸ E. Anggard, Abstr. Intern. Congr. Biochim., 6th, New York, (1964).
- ⁶⁹ G. Eglington, R. A. Raphael, N. Smith, W. J. Hall, U. R. Pickles, Nature, 200, 993 (1963).
- ⁷⁰ B. Samuelsson, Biochim. Biophys. Acta, 84, 218 (1964).
- ⁷¹ N. Ambache, J. Physiol., 129, 65P (1955); N. Ambache, Biochem. Pharmacol., 12, 412 (1963).
- ⁷² S. Bergström et B. Samuelsson, Acta Chem. Scand., 17, 282 (1963).
- ⁷³ J. E. Pike, F. P. Kuprecki et J. R. Weeks, "Prostaglandins", Nobel Symposium 2, Ed. S. Bergström et B. Samuelsson, Inter-Science, New York, N. Y., p. 313, (1967).
- ⁷⁴ B. Samuelsson, J. Biol. Chem., 238, 3229 (1963).
- ⁷⁵ A. J. Weinheimer et R. L. Spraggins, Tetrahedron Lett., 5185 (1969).
- ⁷⁶ W. P. Schneider, R. D. Hamilton et L. E. Rhuland, J. Am. Chem. Soc., 94, 2122 (1972).
- ⁷⁷ R. L. Spraggins, Tetrahedron Lett., 4343 (1972).
- ⁷⁸ R. L. Light et B. Samuelsson, Europ. J. Biochem., 28, 232 (1972).
- ⁷⁹ W. P. Schneider, G. L. Bundy et F. H. Lincoln, Chem. Comm., 254 (1973).
- ⁸⁰ A. Prince, F. S. Alvarez et J. Young, Prostaglandins, 3, 531 (1973).
- ⁸¹ E. J. Corey, N. W. Washburn et J. C. Chen, J. Am. Chem. Soc., 95, 2054 (1973).

- ⁸²E. J. Corey et W. N. Weshburn, *ibid.*, 96, 943 (1974).
- ⁸³W. P. Schneider, R. A. Morge et B. E. Henson, *ibid.*, 99, 6062 (1977).
- ⁸⁴W. P. Schneider, G. L. Bundy, F. H. Lincoln, E. G. Daniels et J. E. Pike, *ibid.*, 99, 1222 (1977).
- ⁸⁵E. J. Corey et H. E. Ensley, *J. Org. Chem.*, 38, 3187 (1973).
- ⁸⁶E. J. Corey, K. C. Nicolaou, M. Shibasaki, Y. Machida et C. S. Shiner, *Tetrahedron Lett.*, 3183 (1975).
- ⁸⁷B. Samuelsson, E. Granström, K. Green et M. Hamberg, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 180, 138 (1971).
- ⁸⁸C. Takeguchi, E. Kohno et C. J. Sih, *Biochemistry*, 10, 2372 (1971).
- ⁸⁹S. S. Braithwaite, et J. Jarabak, *J. Biol. Chem.*, 250, 2315 (1975).
- ⁹⁰E. Granström et B. Samuelsson, *J. Am. Chem. Soc.*, 91, 3398 (1969).
- ⁹¹B. Samuelsson, "Prostaglandins", INSERM, Paris, p. 21 (1973).
- ⁹²E. W. Horton, *Chem. Soc. Rev.*, 4, 589 (1973).
- ⁹³As propriedades bronco-dilatadoras de prostaglandinas da serie E estão descritas a) A. P. Smith, "Prostaglandins", Ed. P. W. Ramwell, Plenum Press, N. Y., p. 203 (1973); b) M. G. Rosenthale, A. Dervinis, et J. Kassari, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 178, 549 (1971).
- ⁹⁴J. F. Bagli, R. Greenberg, N. A. Abraham et K. Peltz, *Prostaglandins*, 11, 981 (1976).
- ⁹⁵R. Greenberg, K. Smorong et J. F. Bagli, *Prostaglandins*, 11, 961 (1976).
- ⁹⁶a) R. Greenberg, et K. Smorong, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 53, 799 (1975); b) R. Greenberg et G. Beaulieu, *ibid.*, 52, 1 (1974).
- ⁹⁷A. L. Oronsky et J. W. F. Wasley, *Ann. Reports in Med. Chem.*, 11, 51 (1976).
- ⁹⁸a) H. C. Kluender, W. D. Woessner, G. P. Peruzzotti, W. G. Biddlecom, M. L. Bloczynski, E. Hong et H. Vidrio, *Adv. Prostaglandins and Thromboxane Res.*, 2, 871 (1976); b) W. Lippmann, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 180, 332 (1971).
- ⁹⁹W. Bartmann, *Angew. Chem. Internat. Edit.*, 14, 337 (1975).
- ¹⁰⁰S. M. M. Karim et P. G. Adaikan, dans "Prostaglandins: Physiological Pharmacol. and Pathological Aspects", S. M. M. Karim (ed.), M. T. P. Press Ltd., Lancaster, p. 327 (1976).
- ¹⁰¹M. F. Cuthbert, *Brit. Med. J.*, 4, 723 (1969).
- ¹⁰²W. Lippmann, *Prostaglandins*, 10, 1 (1974).
- ¹⁰³M. Dukes, W. Russell et A. L. Walpole, *Nature*, 250, 330 (1974).
- ¹⁰⁴J. Csepli et A. I. Csapo, *Prostaglandins*, 10, 689 (1975).
- ¹⁰⁵N. S. Crossley, *Prostaglandins*, 10, 5 (1975).
- ¹⁰⁶P. T. Copps, G. B. Anderson, M. Drost, B. Darien et M. B. Hurton, (*Theriogenology*, 8, 111-18 (1977); *Chem. Abstr.*, 88, 8049 (1977)).
- ¹⁰⁷a) P. Crabbé, et H. Carpio, *Chem. Comm.*, 904 (1972); b) P. Crabbé, H. Carpio et A. Guzman, *Intra-Science Chem. Rept.*, 6, 55 (1972); c) P. Crabbé, J. H. Fried, A. Guzman, *U. S. 3,873, 598, Chem. Abstr.*, 84, 58744W (1976).
- ¹⁰⁸a) J. Fried, S. Heim, S. J. Etheredge, P. Sunder-Phasman, T. S. Santhana-Krishnan, S. Himizu et C. H. Liu, *Chem. Comm.*, 634 (1968); b) M. Ishizawa et E. Miyazaki, *Prostaglandins*, 11, 829 (1975).
- ¹⁰⁹A. Bennett et J. Posner, *Br. J. Pharmacol.*, 42, 584 (1971).
- ¹¹⁰R. J. Flower, *Pharmacol. Rev.*, 26, 33 (1974).
- ¹¹¹K. H. Gibson, *Chem. Soc. Rev.*, 6, 488 (1977).
- ¹¹²J. A. Barrowman, A. Bennett, P. Hillenbrand, K. Rolles, D. J. Pollock et J. T. Wright, *Brit. Med. J.*, 12 (1975).
- ¹¹³R. H. Kahn, W. E. M. Lands (Eds.), "Prostaglandin and cAMP", Academic Press, New York, N. Y., 1973.
- ¹¹⁴K. H. Gibson, *Chem. Soc. Rev.*, 7, 4 (1977).
- ¹¹⁵S. Moncada, F. B. Ubatuba, N. G. Read, J. R. Vane, VII Congresso Latino-Americano de Farmacologia, USP, São Paulo, SP.
- ¹¹⁶J. R. Vane, A. L. Willis, *Nature New Biology*, 231, 235 (1971).
- ¹¹⁷J. R. Vane, *ibid.*, 231, 232 (1971); S. H. Ferreira, S. Moncada, J. R. Vane, *ibid.*, 231, 237 (1971); R. Flower, R. Gryglewski K. Herbaczynska, J. R. Vane, *ibid.*, 238, 104 (1972).
- ¹¹⁸M. Hamberg, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 49, 720 (1972).
- ¹¹⁹R. Deraedt, S. Jouquey, J. Benzoni, M. Peterfalvi, *Arch. inter. Pharmacodyn.*, 224, 30 (1976).

ARTIGO

A ESTRUTURA METODOLÓGICA DO PRINCÍPIO DE NEWTON

Shozo Motoyama

Faculdade de Filosofia, Letras e Ciências Humanas, Universidade de São Paulo, Cx. Postal 8105

São Paulo, S. P., Brasil

(Recebido em 01/12/1978; 01/03/79)

Passados três quartos do século XVII, a situação no campo da Mecânica poderia ser considerada como singular. De um lado, havia se acumulado um respeitável conhecimento sobre o assunto. Principalmente em termos de *caracterização substancialística*, os resultados tinham sido brilhantes. Desse modo, conhecia-se *como* os corpos caíam sob a ação da gravidade, *como* os planetas giravam em torno do Sol, *como* os corpos materiais se comportavam nos choques. Particularmente, o estudo desse último assunto, cuja importância já tinha sido antevista por Galileu e Descartes, revelara uma série de importantes grandezas físicas relacionadas com o movimento, tais como quantidade de movimento, energia mecânica, força centrípeta, etc. Nesses descobrimentos a atuação de Huygens com as suas teorias corretas sobre os choques, os pêndulos e os movimentos circulares, foi decisiva. Entretanto, por outro lado, *ao nível essencialístico* vivia-se num clima de marasmo cético. A grande tentativa cartesiana de teorização sistemática foi recebida com muita incredulidade e oposição. Evidentemente, a própria característica da teoria cartesiana, com a sua ousada dose de especulação predispunha-se à crítica de todos os tipos. O mecanicismo do tipo positivista então em voga na França, não tinha profundidade suficiente para compreender o verdadeiro significado do empreendimento de Descartes. O trabalho deste tinha sido a primeira expressão significativa, ao nível de teorização científica, de nova cosmovisão vigente: o mecanicismo. Era, destarte, a primeira tentativa de síntese dentro de novas coordenadas mentais. Por isso, as críticas mais pertinentes deveriam versar não só ao nível dos fenômenos individuais, mas fundamentalmente ao *nível da teoria física*. Contudo, para isso, seria necessário compreender *corretamente* a posição das descobertas substancialísticas dentro do contexto da filosofia da Natureza. Entrementes, afora Huygens, a grande maioria havia compreendido escassamente esse ponto.

De qualquer modo, principalmente na Inglaterra, o centro de interesses dos filósofos naturais deslocava-se visivelmente para a investigação das relações entre força e movimento¹. Por exemplo, retomou-se com bastante entusiasmo a idéia Keple-