



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE EDUCAÇÃO TUTORIAL (PET – FARMÁCIA)

CONSULTORIA ACADÊMICA – DISCIPLINA: QUÍMICA ORGÂNICA

Bolsista: Isabelle de Farias Oliveira – Graduanda do 5º período

Orientada por: Prof. Dr. Claudio Gabriel Lima Júnior

A importância da estereoquímica na atividade farmacológica de fármacos

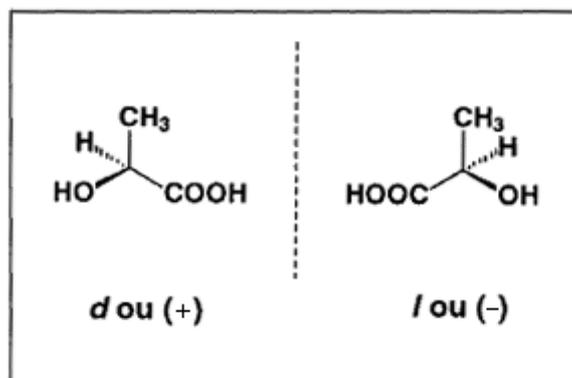
A estereoquímica é um fator estrutural considerado de fundamental importância na atividade terapêutica dos fármacos. Em 1886, o pesquisador Piutti descreveu diferentes propriedades organolépticas de isômeros do aminoácido asparagina. Este foi o primeiro relato na literatura sobre a relevância da estereoquímica na atividade biológica molecular (BARREIRO; FRAGA, 2015).

Os isômeros são compostos que possuem os mesmos componentes atômicos, entretanto sua disposição na molécula é diferente, atribuindo variadas características químicas. Quando os isômeros estão relacionados à distribuição espacial dos átomos e possuem centro quiral, são chamados de estereoisômeros. Um fármaco é considerado quiral quando a sua imagem especular não puder ser sobreposta à molécula original. Essa propriedade pode resultar na diminuição do efeito farmacológico, à sua total supressão ou no aparecimento de um efeito secundário indesejável. Os estereoisômeros podem ser classificados em dois grupos principais: os enantiômeros e diastereoisômeros. (SOLOMONS; FRYHLE, 2009; HUTT; O'GRADY, 1996; COELHO, 2001).

Quando uma molécula possui um carbono tetraédrico, no qual há quatro ligantes de diferentes grupos, este carbono é chamado de centro estereogênico. Logo essa molécula pode existir em dois diferentes arranjos espaciais. Uma estrutura será estereoisômero da outra, todavia não serão sobrepostas, pois uma é a imagem especular da outra. Essas estruturas são conhecidas como enantiômeros (Figura 1). Os

enantiômeros também são chamados de isômeros ópticos devido a sua propriedade de desviar o plano de luz polarizada. Para distinguí-los, utiliza-se a nomenclatura (+)/(-) ou (D)/(L)-enantiômeros (LORENZ et al., 2007; COELHO, 2001). Ainda, pode-se recorrer a outro método no qual são atribuídas as iniciais R/S mediante classificação por ordem de prioridade dos números atômicos dos substituintes ligados ao centro quiral, também chamado de carbono assimétrico (HUTT; O'GRADY, 1996).

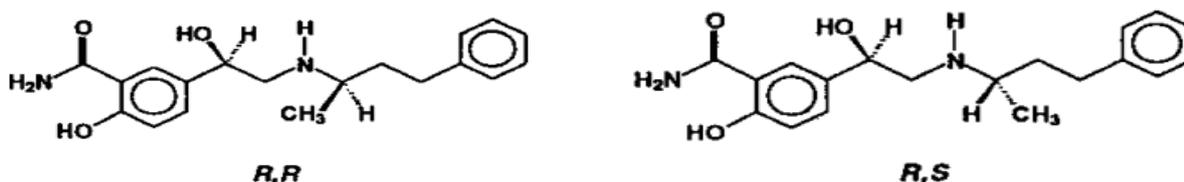
Figura 1. Exemplo de um par de enantiômeros.



Fonte: LIMA, 2007.

Se há a adição de um segundo centro assimétrico ao composto, os grupos se reorientam no espaço e formam mais dois pares de isômeros diferentes. Alguns desses isômeros formados não são imagens especulares dos outros e são chamados de diastereoisômeros. Por exibirem energia interna diferentes, os diastereoisômeros apresentam distintas propriedades físicas e químicas (COELHO, 2001). Na figura 2, podemos observar exemplos de dois diastereoisômeros do fármaco Labetalol, fármaco bloqueador de receptores adrenérgicos alfa e beta empregado no tratamento da hipertensão arterial.

Figura 2. Exemplo de um par de diastereoisômeros.



Fonte: LIMA, 2007.

A Talidomida é o modelo ideal para comprovar a importância da estereoquímica no desenvolvimento dos fármacos. Prescrito para mulheres grávidas como antiemético, a talidomida foi retirada do mercado na década de 60, devido à sua elevada teratogenicidade. Vendido como racemato, o enantiômero de efeito farmacológico é o R(+)-talidomida, ao passo que o S(-)- talidomida exibe atividade teratogênica. Seu fracasso na terapêutica destacou a necessidade de conhecer a farmacologia molecular de um composto, incluindo o seu perfil toxicológico (FRANKS et al., 2004; MOHAN et al., 2009).

Todavia, a aplicação de estereoisômeros na terapia é muito vasta e pode apresentar diversas vantagens. Estereoisômeros também podem atuar de forma sinérgica para potencialização dos efeitos farmacológicos. Um exemplo é o fármaco nebivolol. É um beta bloqueador utilizado no tratamento da hipertensão arterial administrado na forma de racemato. Seu (D) – isômero apresenta pouca ação vasodilatadora enquanto que o (L)-isômero é responsável pela estimulação do óxido nítrico sintase (NOS) conduzindo a uma maior vasodilatação dependente do endotélio (WEBER, 2005; MÜNZEL; GORI, 2009).

Além disso, a estereosseletividade pode atuar no processamento do fármaco no organismo. Após o ingresso de enantiômeros no organismo humano, estes são rapidamente distribuídos pelo ambiente, uma vez que os receptores, enzimas metabolizadoras e moléculas transportadoras de fármacos, geralmente, são enantiosseletivos. Deste modo, a enantiosseletividade pode influenciar diretamente nos processos farmacocinéticos (WANG ; ZENG, 2010).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química Medicinal: As bases moleculares das ação dos fármacos**. 3 edição. Porto Alegre: Artmed, 2015.

COELHO, F.A.S. Fármacos e quiralidade. **Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola**. Nº 3 – Maio 2001

FRANKS, M.E.; MACPHERSON, G.R.; FIGG, W.D. Thalidomide. **The Lancet**, v. 363 n. 9423, pp. 1802-1811, 2004.

HUTT, A.J.; O'GRADY, J. Drug chirality: a consideration of the significance of the stereochemistry of antimicrobial agents. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 37, pp. 7–32, 1996.

LIMA, V.L. E. Os fármacos e a quiralidade: uma breve abordagem. **Química Nova**. vol.20 n.6 São Paulo, 1997.

LORENZ, H. et al. Crystallization based separation of enantiomers (review). **Journal of the University of Chemical Technology and Metallurgy**, v. 42, n.1, pp. 5-16, 2007.

MOHAN, S.J.; MOHAN, E.C.; YAMSANI, M.R. Chirality and its importance in pharmaceutical field: an overview. **International Journal of Pharmaceutical Sciences And Nanotechnology**, v.1, n.4, pp. 309-316, 2009.

MÜNZEL, T.; GORI, T. Nebivolol: the somewhat-different β -adrenergic receptor blocker. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 54, n.16, pp. 1491-1499. 2009.
SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B. **Química Orgânica**, volume 1. 9 edição. LTC, 2009.

WANG, X., ZENG, S. Stereoselective metabolic and pharmacokinetic analysis of the chiral active components from herbal medicines. **Current Pharmaceutical Analysis**, v. 6, n.1, pp. 39-52. 2010.

WEBER, M.A. The role of the new β -blockers in treating cardiovascular disease. **American Journal of Hypertension**, v. 18, n.S6, pp. 169S-176S. 2005.