



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

PROGRAMA DE EDUCAÇÃO TUTORIAL (PET – FARMÁCIA)

CONSULTORIA ACADÊMICA – DISCIPLINA: QUÍMICA ORGÂNICA I

Bolsista: Nathyelle Correia Lira– Graduanda do 3º período

Orientadora: Prof. Dr^a. Antônia Lúcia de Souza

Estereoquímica de fármacos

O insumo farmacêutico ativo, fármaco, é uma substância química ativa empregada por sua atividade farmacológica com o objetivo minimizar os malefícios causados por um distúrbio ou patologia que acomete um indivíduo. Este composto, portanto, tem suas atribuições relacionadas à sua composição estrutural, desse modo, revelando-a como protagonista e centro das descobertas e avanços científicos no setor industrial. Assim, a busca por substâncias que exerçam um papel fisiológico no corpo humano impulsionou os estudos de química a respeito das propriedades dos compostos (BRASIL, 2019).

O conhecimento da estrutura molecular foi a base para inúmeros progressos científicos, principalmente no que diz respeito aos compostos isômeros, substâncias diferentes de mesma fórmula molecular, podendo apresentar propriedades físico-químicas e biológicas distintas. Os isômeros são classificados em dois grupos: isômeros constitucionais e estereoisômeros. Estes últimos diferem quanto ao arranjo espacial dos seus átomos, podendo

ser enantiômeros ou diastereoisômeros. A Fig. 1 ilustra exemplos de diastereoisômeros *cis/trans*. No exemplo em questão, o diastereoisômero *cis* apresenta os grupos metilas do mesmo lado enquanto no *trans* estes grupos estão de lados opostos (KLEIN, 2016).



Fig. 1: Diastereoisômeros *cis* e *trans*. Fonte: KLEIN, 2016

Em relação aos estereoisômeros enantiômeros, estes são imagens especulares um do outro não superponíveis e são substâncias opticamente ativas, quirais, desviando o plano da luz polarizada. Os enantiômeros possuem entre si a relação de desviarem a luz plano-polarizada em sentidos opostos. Se um desvia X° para a direita, o outro desviará X° para a esquerda. Caso se constitua uma mistura equimolar destes dois enantiômeros, uma mistura racêmica, não haverá como medir o desvio da luz plano polarizada, e, portanto, não haverá atividade óptica (ORLANDO, 2007). Na Fig. 2 estão ilustrados exemplos de carboidratos enantiômeros e diastereoisômeros.

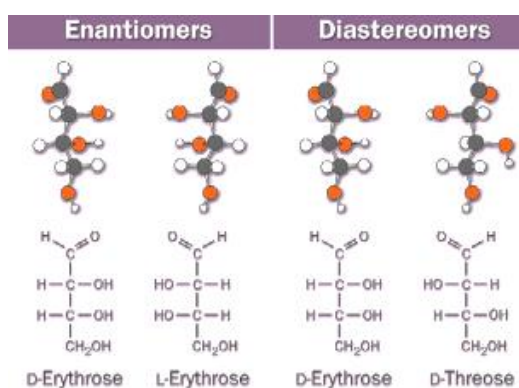


Fig. 2: Diferença entre enantiômeros e diastereoisômeros.
 Fonte: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/4439150/mod_resource/content/0/Carboidratos.pdf

Em determinadas misturas de dois enantiômeros é possível a observação da maior atividade de um enantiômero em relação ao outro,

entretanto apesar da menor participação em efeitos, sejam eles de caráter fisiológico ou de qualquer outra natureza, eles podem ou não apresentar reações não desejadas. Assim, esta característica tem maior impacto em opções terapêuticas, uma vez que os malefícios associados podem apresentar riscos relacionados à eficácia do produto e ao surgimento de efeitos colaterais (CREMASCO, 2013).

Tendo em vista a importância da composição química estrutural dos fármacos e os possíveis malefícios que podem estar presentes em uma mistura racêmica, é imprescindível não apenas o conhecimento do enantiômero mais ativo, mas também as propriedades de sua imagem especular. Neste contexto, a falta de conhecimento neste assunto já ocasionou alguns desastres de saúde pública, revelando o quão intrínsecos estão os benefícios e os malefícios apenas da alteração na disposição molecular. Assim, desde o ano de 2000, há uma crescente preferência pela indústria farmacêutica de compostos enantiomericamente puros, uma vez que entre suas vantagens estão incluídas: uma menor dose terapêutica, maior margem de segurança, menos interações medicamentosas e efeitos secundários (RIBEIRO et al, 2016).

Em 1960, a talidomida, um medicamento inicialmente produzido com a finalidade de promover um efeito sedativo, e que posteriormente foi amplamente utilizado na minimização de enjoos matinais, ocasionados principalmente pela gestação, foi responsável por um dos principais desastres na indústria farmacêutica. As descobertas apontaram que entre 8.000 a 10.000 crianças nasceram com malformações nas orelhas, olhos, membros, coração e rins, desse modo, esse medicamento foi retirado do mercado (GARCIA; MIYAMOTO, 2016).

A substância química talidomida é advinda do ácido glutâmico e sua estrutura contempla dois anéis amídicos e um único centro assimétrico. A formulação mais comum da droga é na forma de mistura racêmica. O enantiômero (-)-(R)-talidomida, Fig.3, apresenta propriedades teratogênicas responsáveis por despertar os efeitos secundários das drogas no organismo, enquanto o enantiômero (-)-(S) - talidomida apresenta o efeito terapêutico desejado. Assim, houve a realização da investigação sobre o mecanismo de

ação da talidomida com o objetivo de compreender melhor o fato ocorrido, o que promoveu a exposição da indispensabilidade da regulamentação para o desenvolvimento de drogas e de protocolos de testes de toxicidade nos países e em agências regulatórias internacionais (BRASIL, 2014; ZHOU et al., 2013).

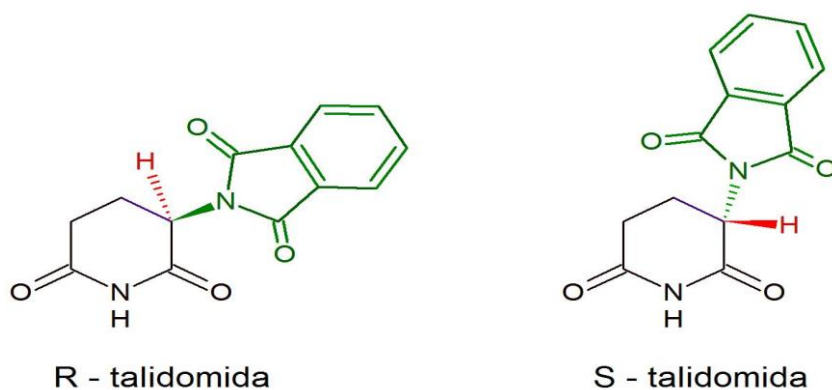


Fig. 3: Enantiômeros da talidomida. Fonte: <http://www.ensinandoeaprendendo.com.br/quimica/talidomida-quiral-isomeria/>

Apesar da existência de desastres relacionados aos constituintes de algumas formas racêmicas, muitos fármacos existentes apresentam em sua constituição essa mistura e não há a influência negativa de um enantiômero sobre o outro. Um exemplo é o ibuprofeno, um antiinflamatório do tipo não esteroide, no qual o (R)-(-)-enantiômero é menos ativo que o (S)-(-)-enantiômero, Fig.4, onde este segundo atua como inibidor da síntese de prostaglandinas. A comercialização do enantiômero puro não é comercialmente viável uma vez que maximizaria o custo de produção e conseqüentemente de venda, além do fato que no organismo humano a enzima isomerase 2-arilpropionil-CoA epimerase converte de 50% a 60% do R-(-)-ibuprofeno em S-(+)-ibuprofeno (ANDRIOLI et al., 2014; SEABRA, 2015).

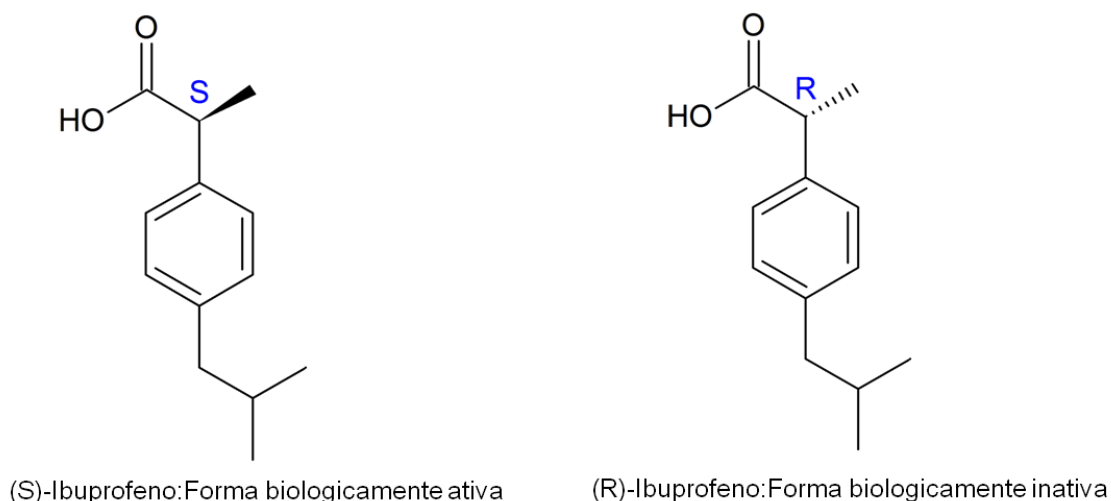


Fig. 4: Enantiômeros ibuprofeno. Fonte: http://qnint.s bq.org.br/qni/popup_visualizarMolecula.php?id=Uiv8xFgMdjz3co58O4ufayLDL2JWBTP6Z40h394L4q9MmAhRy7cE8qsHM1Jvjp798Ss-KaEGC7ZxY-QBwXci_Q==

Desse modo, a história da utilização de fármacos quirais evidenciou a impossibilidade de prever todas as diferenças farmacodinâmicas, farmacocinéticas e toxicológicas que os enantiômeros dos fármacos descobertos poderão apresentar. Assim, deve-se primar pelo maior número de informação possível a respeito do composto analisado, pois a análise dos efeitos nocivos, a avaliação da eficácia e a influência de parâmetros como idade, fatores genéticos, entre outros, poderão interferir nas consequências do composto no corpo do indivíduo e na opção acerca da decisão final sobre a produção ou não do enantiômero puro (ORLANDO, 2007).

Referências

ANDRIOLI, A. Caracterização do insumo ibuprofeno e a correlação com propriedades de dissolução e de fluxo. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 35, n. 3, p.401-411, 2014.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia. DCB-Definições. 2019. Link: <<http://portal.anvisa.gov.br/dcb/conceitos-e-definicoes>>. Acessado dia: 02/07/2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Talidomida: orientação para o uso controlado, 1º ed., Brasília, 2014.

CREMASCO, M. A.A fronteira da indústria farmacêutica no Brasil: enantiômeros. **Ciência e Cultura**, v. 65, n. 3, p. 4-5, 2013.

GARCIA, B. P.; MIYAMOTO, C. A. Talidomida– I Propriedades farmacológicas e toxicológicas. **Revista Conexão Eletrônica**, v. 13, n.1, p. 425-34, 2016.

KLEIN, D. Química Orgânica: 2. ed., v. 1, Rio de Janeiro: LTC, 2016.

ORLANDO, R. M. et al. Importância farmacêutica de fármacos quirais. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 4, n. 1, 2007.

RIBEIRO, A. R. et al. Fármacos quirais em diferentes matrizes ambientais: ocorrência, remoção e toxicidade. **Química Nova**, v. 39, n. 5, p. 598-607, 2016.

SEABRA, Carolina Isabel Ribeiro. **Farmacocinética do ibuprofeno**. Trabalho de Pós-Graduação apresentado à Universidade Fernando Pessoa para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas. Porto, 2015.

ZHOU, S. et al. Thalidomide–A Notorious Sedative to a Wonder Anticancer Drug. **Current Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 33, p. 4102-4108, 2013.