

**FACULDADE NOVA ESPERANÇA DE MOSSORÓ
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

JOSÉ NYEDSON MOURA DE GOIS

**FÁRMACOS E QUIRALIDADE: A INFLUÊNCIA DO ESTEREOISOMERISMO NAS
PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

**MOSSORÓ/RN
2021**

JOSÉ NYEDSON MOURA DE GOIS

**FÁRMACOS E QUIRALIDADE: A INFLUÊNCIA DO ESTEREOISOMERISMO NAS
PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

Monografia apresentada à Faculdade Nova
Esperança de Mossoró – FACENE/RN – como
requisito obrigatório para obtenção do título de
bacharel em Farmácia.

Orientadora: Dra. Luanne Eugênia Nunes

MOSSORÓ/RN
2021

Faculdade Nova Esperança de Mossoró/RN – FACENE/RN.
Catalogação da Publicação na Fonte. FACENE/RN – Biblioteca Sant'Ana.

G616f Gois, José Nyedson Moura de.

Fármacos e quiralidade: a influência do estereoisomerismo nas propriedades farmacológicas / José Nyedson Moura de Gois. – Mossoró, 2021.

46 f. : il.

Orientadora: Profa. Dra. Luanne Eugênia Nunes.
Monografia (Graduação em Farmácia) – Faculdade Nova Esperança de Mossoró.

1. Estereoisomerismo. 2. Efeitos fisiológicos de drogas. 3. Farmacologia. 4. Mecanismos moleculares de ação farmacológica. 5. Química farmacêutica. I. Nunes, Luanne Eugênia. II. Título.

CDU 615

JOSÉ NYEDSON MOURA DE GOIS

**FÁRMACOS E QUIRALIDADE: A INFLUÊNCIA DO ESTEREOISOMERISMO NAS
PROPRIEDADES FARMACOLÓGICA**

Monografia apresentada à Faculdade Nova
Esperança de Mossoró – FACENE/RN – como
requisito obrigatório para obtenção do título de
bacharel em Farmácia.

Aprovado em 01 de junho de 2021.

Banca Examinadora

Profª. Dra. Luanne Eugênia Nunes
Faculdade Nova Esperança de Mossoró

Prof. Me. Emanuell dos Santos Silva
Faculdade Nova Esperança de Mossoró

Profª. Dra. Jéssica Costa de Oliveira
Faculdade Nova Esperança de Mossoró

À minha inigualável, incomparável, insubstituível e indestrutível mãe. É impossível não te amar. Não apenas como filho. Mas, também, como um ser humano que sabe quem tu és, do que és capaz de fazer e enfrentar pelos teus.
Parafraseando Ed Sheeran: você é um anjo na forma de minha mãe.

AGRADECIMENTOS

São tempos de agradecer. Em uma década regida pela gratidão, é difícil não agradecer. Em um período de pandemia, no qual inúmeras almas partiram, é difícil não agradecer. Por estar vivo. Sadio. Alimentado. São. Íntegro. Amado. Por ainda estar aqui e poder concluir isto dentre tantos que não puderam. Grato.

Muito obrigado, meus pais, Naelma Moura Antonino Nogueira e Josenildo Nogueira de Gois, por me permitir isto. Tenho certeza de que muitos anseios teus foram abdicados. Espero tê-los recompensado. Apesar das dificuldades quase diárias, cá estamos. É o início de algo novo.

Ao meu irmão, Nyellison Matheus Moura de Gois, pela paciência, respeito e companheirismo durante esses anos. Você é sábio e vai mais longe do que pensa. Apenas siga firme e continue sendo você. Um pouco menos chato, talvez.

À Raquel Beatriz Gomes de Lira: você é força. Determinação. Companheirismo. Amor. Calmaria. Fundamental. Te admiro desde o dia que te conheci. Que seu carisma, empatia e leveza eternizem-se, assim como você.

Aos meus amigos de faculdade, principalmente Davi Lincon de Souza Mendonça e Manuel Amâncio da Silva Neto. Não sei como nos tornamos amigos, muito menos o porquê, mas me parece que deu certo. Vocês não contribuíram muito, mas só por não terem atrapalhado, já ajudaram bastante. Obrigado pela vivências, aprendizados e lealdade ao longo desses anos. Haverá sempre mais. Nos vemos na vida.

Agradeço também aos familiares e amigos que estão comigo há anos e puderam compartilhar mais um momento. Foram suporte. Deram-me carinho. Torceram por mim. E eu torço por cada um.

Ao Me. Emanuell dos Santos Silva, uma pessoa com um coração enorme e quem me acolheu mesmo quando precisava ser acolhido. Notou-me e implantou em mim o mais intenso desejo de aprender a ser humano. Te considero uma das pessoas mais inteligentes com quem já convivi. Admiro a ti. Profissional e pessoalmente.

À Dra. Jéssica Costa de Oliveira, escrava dos gatos mais belos que já vi, que trabalha apenas para dar-lhes sachês caros, enquanto bebes Quintas do Morgado. Apenas com olhares notamos a personalidade um do outro e, então, nos aproximamos. Obrigado pela paciência, boa vontade, incentivo e amizade. Siga assim, extremamente sábia e humilde.

Por fim, e nada menos importante, à minha professora, orientadora, mentora, *coach*, amiga e parceira dos papéis aleatórios, incluindo esta monografia, Dra. Luanne Eugênia Nunes. Desde 2019 dividimos as mais inusitadas e hilárias histórias acadêmicas e pessoais. Agradeço por você despencar nesta cidade, me encontrar e juntos criar o eterno “mzj-mote-ztz”. E a pergunta que ecoava até hoje (“quem é Luanne?”), enfim tem uma resposta: uma pessoa magnífica e uma profissional exemplar. Tudo que fazes, caprichas. Imenso prazer em colocá-la na lista das minhas pessoas favoritas.

*We the people fight for our existence
We don't claim to be perfect but we're free
We dream our dreams alone with no resistance
Fadin' like the stars we wish to be.*

(Little by Little, Oasis, 2002)

RESUMO

Estruturas químicas assimétricas podem apresentar-se de duas ou mais formas geométricas diferenciadas pela disposição espacial de seus átomos, sendo, portanto, chamadas de estereoisômeros, categorizados em enantiômeros e diastereoisômeros. A orientação tridimensional dos compostos pode induzir a forma pela qual os receptores biológicos os reconhecem, acarretando supressão na resposta terapêutica, parcial ou completa, bem como reações adversas a medicamentos (RAM), podendo causar danos à saúde dos pacientes submetidos a uma farmacoterapia. À vista disso, objetivou-se identificar, compreender e descrever, através de uma revisão integrativa da literatura, as divergências nos processos farmacocinéticos e nas propriedades farmacológicas de alguns fármacos enantioméricos. Para isso, recorreu-se às plataformas de dados: *Scholar Google*, *PubMed*, Portal de Periódicos da CAPES e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A busca procedeu-se mediante associação dos termos “*stereoisomerism*”, “*drug action*”, “*pharmacology*”, “*chiral drugs*” e “*chirality*”, entre aspas, ao conectivo booleano “*AND*”. Os trabalhos foram selecionados mediante critérios de inclusão, como: trabalhos do tipo artigo de revisão bibliográfica publicados entre 2011 e 2020, redigidos nas línguas portuguesa ou inglesa e que estivessem disponíveis na íntegra. Resultou-se na inclusão três artigos, dentre os quais discorriam que a natureza é estereosseletiva por ser formada a partir de moléculas naturalmente quirais, como as proteínas e os carboidratos, conferindo um grau de afinidade específico para diferentes tipos de estruturas e para cada enantiômero. Ainda demonstram que a presença de pelo menos um carbono quiral em uma molécula pode modificar fatores como: atividade, metabolização, grau de afinidade, potência, excreção, biodisponibilidade, dentre outros. Assim, fármacos administrados como misturas racêmicas, frequentemente resulta em atividade farmacológica distinta, evidenciando que o conhecimento acerca do assunto é imprescindível para garantir a eficácia terapêutica, elucidação das interações com outros medicamentos e mensuração da toxicidade desses agentes. Logo, se o estudo do estereoisomerismo dos fármacos for, de alguma forma, negligenciado, pode haver sérias implicações para a farmacoterapia do paciente. Destarte, a compreensão acerca do comportamento estereoquímico de uma molécula não é importante apenas para garantir eficácia e segurança do tratamento, mas porque polimorfismos genéticos também podem ter um impacto importante nas propriedades biológicas, incluindo a toxicidade das drogas e seus efeitos clínicos.

Palavras-chave: Estereoisomerismo. Efeitos fisiológicos de drogas. Farmacologia. Mecanismos Moleculares de Ação Farmacológica. Química farmacêutica.

ABSTRACT

Asymmetric chemical structures can have two or more geometric shapes differentiated by the spatial arrangement of their atoms, called stereoisomers, categorized into enantiomers and diastereoisomers. The three-dimensional orientation of the compounds can induce in the way in which biological receptors recognize it, causing suppression in the therapeutic response, partial or complete, as well as adverse drug reactions, causing damage to the health of patients undergoing pharmacotherapy. The aim of this study was to identify, understand and describe, through an integrative literature review, the divergences existing in the pharmacokinetic processes and pharmacological properties of some enantiomeric drugs. To this, the data platforms were used: Scholar Google, PubMed, CAPES Journal Portal, and Virtual Health Library (VHL). The search was proceeded by the association of the terms "stereoisomerism", "drug action", "pharmacology", "chiral drugs" and "chirality", in quotation marks, to the Boolean connective "AND". The studies were selected according to inclusion criteria, such as works of the bibliographic review article published between 2011 and 2020, written in Portuguese or English, and available in full free of charge. Three articles resulted in the inclusion, among which were the case that nature is stereoselective because it is formed of natural chiral molecules, such as proteins and carbohydrates, conferring a specific degree of affinity for different types of structures and for each enantiomer. They also demonstrate that the presence of at least one chiral carbon in a molecule can modify factors such as activity, metabolization, degree of affinity, potency, excretion, bioavailability, among others. Thus, drugs administered as racemic mixtures often result in distinct pharmacological activity, clarify interactions with others drugs and measure the toxicity of these agents. Therefore, if the study of stereoisomerism of drugs is neglected in any way, there may be serious implications for the patient's pharmacotherapy. Thus, understanding about the stereochemical behavior of a molecule is not only important to ensure efficacy and safety of treatment, but because genetic polymorphisms can also have an important impact on biological properties, including the toxicity of drugs and their clinical effects.

Keywords: Stereoisomerism. Physiological Effects of Drugs. Pharmacology. Molecular Mechanisms of Pharmacological Action. Chemistry Pharmaceutical.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fases da ação dos fármacos.....	15
Figura 2 – Etapas da farmacocinética.....	16
Figura 3 – Representação da teoria do encaixa induzido e do modelo chave-fechadura.....	20
Figura 4 – Forma dos cristais L e R do tartarato de sódio e amônio.....	23
Figura 5 – Configuração tetraédrica do carbono.....	24
Figura 6 – Linha do tempo da estereoquímica.....	25
Figura 7 – Representação de um centro assimétrico.....	25
Figura 8 – Fluxograma para classificação dos isômeros.....	26
Figura 9 – Estrutura molecular da D-glucose e D-galactose.....	27
Figura 10 – Formas estruturais de estereoisômeros com dois centros estereogênicos.....	27
Figura 11 – Desastre da Talidomida, focomelia e estrutura dos isômeros R e S.....	29
Figura 12 – Princípio básico de funcionamento do polarímetro.....	30
Figura 13 – Representação do desvio do plano de luz polarizada.....	30
Figura 14 – Representação estrutural de carboidratos enantioméricos.....	31
Figura 15 – Regras de sequência para classificação R-S dos enantiômeros.....	32
Figura 16 – Classificação dos artigos pré-selecionados, segundo a base de dados.....	36
Figura 17 – Fluxograma da elaboração da revisão integrativa.....	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Descrição dos resultados da pesquisa após combinação dos descritores.....	35
Tabela 2 – Especificações dos artigos incluídos nesta monografia.....	37
Tabela 3 – Principais efeitos dos fármacos enantioméricos descritos.....	38

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

5-HT	Serotonina
c	Concentração
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CFE	Conselho Federal de Farmácia
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CYP450	Citocromo P450
D	Dextrógira ou dextrorrotatória
dm	Decímetro
g/ml	Grama por mililitro
IUPAC	União Internacional de Química Pura e Aplicada
IV	Via intravenosa
l	Comprimento do tubo do polarímetro
L	Levógira ou levorrotatória
Lilacs	Literatura Latino-Americana e Caribe de Ciências da Saúde
Medline	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MS	Ministério da Saúde
NDT	N-desmetiltramadol
NT	Neurotransmissor
ODT	O-desmetiltramadol
pKa	Constante de dissociação ácida
RAM	Reações adversas a medicamentos
SEP	Substância enantiomericamente pura
SNC	Sistema nervoso central
SVS	Secretaria de Vigilância Sanitária
TDAH	Transtorno do déficit de atenção com hiperatividade
Z	Número atômico
α	Rotação específica

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 PRINCÍPIOS E GENERALIDADES SOBRE A AÇÃO DOS FÁRMACOS	15
2.1 FARMACOCINÉTICA.....	16
2.2 FARMACODINÂMICA.....	18
2.2.1 Mecanismos de ligação fármaco-receptor	19
3 ASPECTOS GERAIS SOBRE ESTEREOQUÍMICA.....	22
3.1 HISTÓRICO DA ESTEREOQUÍMICA.....	22
3.2 PRINCÍPIOS E CONCEITOS DE ESTEREOQUÍMICA	25
3.3 CLASSIFICAÇÃO E NOMENCLATURA DOS ESTEREOISÔMEROS	29
4 CONSIDERAÇÕES METODOLÓGICAS.....	33
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES	35
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	43
REFERÊNCIAS	44

1 INTRODUÇÃO

De acordo com a União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC), a Química Medicinal, Química Farmacêutica ou Farmacoquímica é um ramo da ciência destinado ao estudo, síntese e identificação de compostos biologicamente ativos e seus protótipos. Não obstante, engloba ainda a farmacocinética (absorção, distribuição, metabolismo e excreção) e farmacodinâmica, pois determina a relação entre a estrutura molecular tridimensional e a resposta biológica (LIMA, 2007; AVER; KREUTZ; SUYENAGA, 2015; KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 2017).

O composto bioativo, conhecido por fármaco, é definido por Katzung e Trevor (2017) como uma substância capaz de interagir quimicamente com um organismo e modificar sua função biológica, sendo o agente responsável por desencadear a ação terapêutica e, também, as reações adversas a medicamentos (RAM). Porém, para que essa micromolécula possa ligar-se à biomacromolécula (receptor), deve ser dotada de características apropriadas, como: natureza física, tamanho, reatividade e geometria molecular (KATZUNG; TREVOR, 2017).

Este último atributo, associado às demais propriedades, permite um acoplamento do fármaco ao receptor, assim como uma chave encaixa-se a fechadura, e, conseqüentemente, desenvolve uma resposta biológica (KATZUNG; TREVOR, 2017). Contudo, sabe-se que as estruturas químicas que não possuem simetria em seus arranjos espaciais poderão apresentar-se de duas ou mais formas geométricas, considerando as três dimensões, devido a uma propriedade química inerente às moléculas, denominada: quiralidade (COELHO, 2001; MAGALHÃES, 2016).

As moléculas que possuem a mesma fórmula molecular e estrutura plana, diferenciadas apenas pela disposição espacial, são chamadas de estereoisômeros, estando agrupados em duas classificações principais: enantiômeros e diastereoisômeros. Essa divisão baseia-se na sobreposição das imagens especulares das moléculas. Desse modo, os enantiômeros são exatamente seus reflexos no espelho e os ligantes não podem ser sobrepostos. Em contrapartida, os diastereoisômeros não representam a imagem especular, embora apresentem diferentes disposições no espaço tridimensional (ORLANDO *et al.*, 2007; SANTOS, 2012; GANDOLFI *et al.*, 2020).

Em relação aos enantiômeros, Lima (1997) narra que as propriedades de ambos são idênticas, tanto físicas quanto químicas, opondo-se apenas em duas: a capacidade de desviar o plano da luz polarizada (para direita ou esquerda) e a interação com sistemas quirais, como as enzimas, que nesse caso pode haver divergências extremamente significativas para os processos

da farmacocinética e da farmacodinâmica, pois a alteração estrutural confere diferenças na interação fármaco-receptor (LIMA, 1997).

Nesse sentido, Castro (2014) aduziu que uma estrutura pode apresentar estereosseletividade, isto é, possuir mais afinidade com um estereoisômero específico. Destarte, é fulcral compreender as interações moleculares envolvidas no reconhecimento entre ligantes opticamente ativos e isoenzimas ou isoreceptores, avaliando as possíveis alterações nos mecanismos de ação (MOUTINHO *et al.*, 2017).

Como exemplo de fármaco enantiomérico cujo emprego clínico resultou em efeito deletério têm-se a talidomida, que foi amplamente prescrita nas décadas de 50 e 60 para reverter quadros de náuseas e vômitos oriundos da gestação. No entanto, estudos posteriores concluíram que o estereoisômero S-Talidomida provoca teratogenicidade, além dos efeitos de hipnose e sedação que a forma R também possui (BARREIRO; FERREIRA; COSTA, 1997; COELHO, 2001; MORO; INVERNIZZI, 2017).

Korolkovas e Burckhalter (2017) expõem que há mais de 4 mil fármacos disponíveis para emprego na terapêutica clínica. Em que pese isso, mais da metade dessas moléculas possuem o fenômeno da estereoisomeria, apresentando pelo menos um centro quiral (CREMASCO, 2013; CASTRO, 2014), sendo majoritariamente comercializadas como mistura racêmica, constituído de proporções equivalentes dos enantiômeros, devido às questões técnicas e financeiras para isolá-los (NOËL *et al.*, 2004; GANDOLFI *et al.*, 2020).

Assim, denota-se que somente um pequeno percentual de fármacos são vendidos como substância enantiomericamente pura (SEP), sendo majoritariamente como mistura racêmica, aproximando-se de 82% dos medicamentos usados na prática clínica (SIMONETTI; BATISTA; FERREIRA, 1998). Katzung e Trevor (2017) acrescentam que grande parte dos estudos clínicos de medicamentos são realizados com racemato, negligenciando a estereosseletividade dos alvos biológicos.

Por consequência, os pacientes utilizam doses desnecessárias, posto que o efeito terapêutico, na maioria das vezes, é desempenhado por um enantiômero, enquanto o outro pode ter supressão na resposta, seja parcial ou totalmente, ou gerar efeito adverso ou tóxico. Além disso, apresentam divergências em relação a absorção e metabolismo (ORLANDO, 2007; NASCIMENTO, 2012). Logo, a questão da quiralidade dos fármacos compreende um importante eixo de pesquisa para o entendimento e desenvolvimento das drogas, sobretudo para o setor farmacêutico.

Diante dessa contextualização, formulou-se a seguinte indagação: quais são as implicações do estereoisomerismo na farmacoterapia dos pacientes? Para elucidação, realizou-

se uma revisão integrativa da literatura nas plataformas *Scholar Google*, *PubMed*, Portal de Periódicos da CAPES e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) a fim de reunir estudos que servissem de aporte teórico para discussão acerca da problemática.

Este estudo objetivou identificar, compreender e descrever as divergências nos processos farmacocinéticos e nas propriedades farmacológicas de alguns fármacos enantioméricos comercializados como mistura racêmica e suas implicações na farmacoterapia racional, bem como exemplificar alguns dos fármacos enantioméricos que apresentam diferentes atividades biológicas, sendo elas farmacológicas ou toxicológicas.

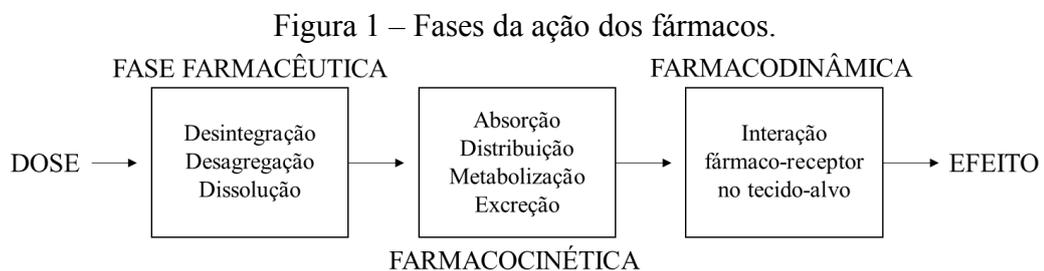
Esta monografia está organizada em dois grandes tópicos teóricos que introduzem conceitos específicos essenciais para a compreensão do assunto tratado, permitindo, ainda, assimilar os conteúdos das duas principais áreas de estudo abordadas neste trabalho: a farmacologia e a química farmacêutica. Também são detalhados os procedimentos metodológicos empregados nas pesquisas, assim como os resultados obtidos e as discussões deles. Por fim, são descritas as considerações finais do estudo e as referências utilizadas.

2 PRINCÍPIOS E GENERALIDADES SOBRE A AÇÃO DOS FÁRMACOS

A etimologia da palavra farmacologia é descrita a partir da tradução literal do termo grego composto pela associação de *phármakon*, que significa fármaco, droga, e *lógos*, estudo. Assim, a farmacologia representa a área da ciência que trata de estudar substâncias capazes de interagir com o sistema biológico, seja ativando ou inibindo funções fisiológicas, por meio de ligações moleculares entre o sítio-alvo e a molécula, desencadeando uma resposta benéfica (terapêutica) ou maléfica (tóxica) (KATZUNG; TREVOR, 2017).

Nas ciências farmacêuticas, entende-se por fármacos como uma substância capaz modificar sua função biológica por intermédio das suas propriedades químicas (KATZUNG; TREVOR, 2017). Por outro lado, apesar de ser indevida e constantemente confundido como sinônimo de fármaco, o conceito de medicamento é mais abrangente, sendo produto farmacêutico na qual apresenta-se em forma farmacêutica definida, contendo um ou mais princípios ativos (fármacos) associados a excipientes farmacêuticos (KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 2017). Logo, infere-se que o campo de pesquisa da farmacologia abrange as propriedades terapêuticas e tóxicas, bem como os efeitos adversos relacionados ao uso dos fármacos (KATZUNG; TREVOR, 2017).

Para uma farmacoterapia eficaz, é necessário haver concentrações ótimas do fármaco no local de ação. Para que o fármaco possa chegar íntegro na região do receptor na qual ocorre a interação, ligar-se ao alvo e estimular uma resposta biológica, deve passar por algumas etapas: fase farmacêutica, fase farmacocinética e fase farmacodinâmica (FREDERICO *et al.*, 2017; KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 2017), conforme figura 1:



Fonte: Adaptado de KOROLKOVAS; BURCKHALTER (2017).

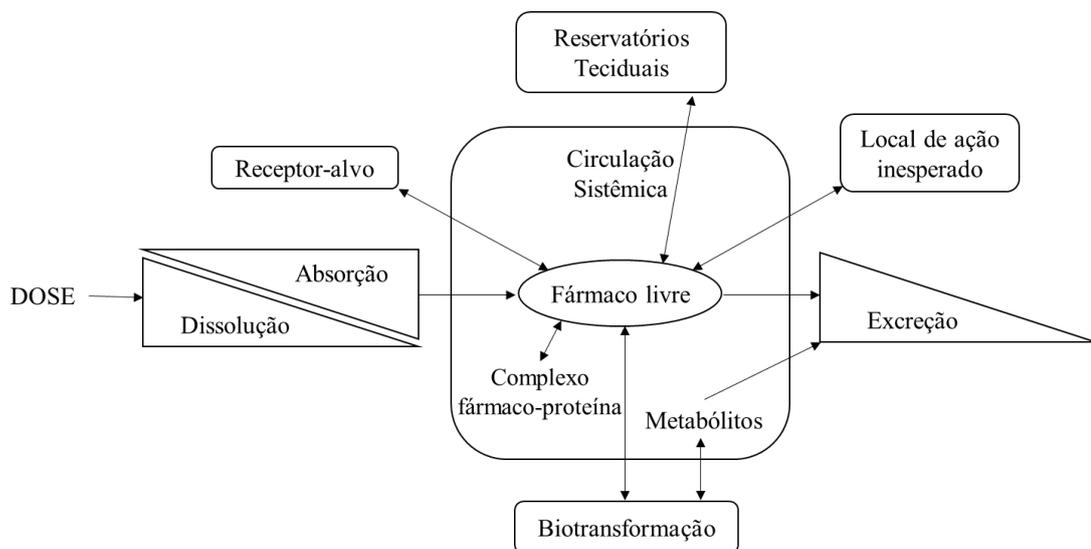
Na primeira fase, também denominada de fase de exposição, o medicamento administrado é submetido a etapas de desintegração, desagregação e dissolução, dependendo da forma farmacêutica, a fim de tornar o fármaco disponível para as etapas posteriores. A fase de farmacocinética remete aos processos de absorção, distribuição, metabolização e eliminação

do fármaco no organismo. Por fim, a farmacodinâmica está relacionada a interação molecular do fármaco ao seu local de ação no sistema biológico, assim como a magnitude dos seus efeitos (FREDERICO *et al.*, 2017; KATZUNG; TREVOR, 2017; KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 2017).

2.1 FARMACOCINÉTICA

A farmacocinética é o ramo da farmacologia que analisa o trajeto percorrido pelo fármaco, desde a absorção até a eliminação, envolvendo ainda o transporte da molécula ao seu sítio-alvo por proteínas carreadoras e os processos que facilitam a excreção. Tais etapas ocorrem de forma sequenciada e simultânea, como mostra a figura 2, permitindo uma concentração de fármaco no plasma, a qual é denominada de biodisponibilidade (FREDERICO *et al.*, 2017).

Figura 2 – Etapas da farmacocinética.



Fonte: Adaptado de GRANARA (2013).

Para que o fármaco exiba biodisponibilidade para desempenhar suas funções, alguns parâmetros farmacocinéticos são imprescindíveis no delineamento e na avaliação dos medicamentos, também conhecidas como etapas do estudo pré-clínico e clínico (KATZUNG; TREVOR, 2017). Para Frederico *et al.* (2017), os principais são: pico-plasmático, tempo de meia-vida, área sob curva, ligação proteica, volume de distribuição e *clearance*.

Sabe-se que o estado fisiopatológico do indivíduo que utilizará o medicamento influencia diretamente nesses parâmetros, afetando o resultado clínico. Não obstante, as

propriedades físico-químicas da molécula também interferem em todas as etapas da farmacocinética, nas quais cada uma possui peculiaridades para que o ligante possa chegar ao tecido-alvo. Sendo assim, compreende-se que um fármaco deve possuir propriedades que o beneficie nas diferentes barreiras impostas pelo organismo (FREDERICO *et al.*, 2017).

A absorção consiste na transferência do fármaco desde seu local de administração até a corrente sanguínea, perpassando por membranas biológicas altamente lipofílicas devido a constituição de fosfolipídeos. Para atravessá-las, os fármacos devem possuir características que facilitam o tipo de transporte empregado, seja por difusão passiva (a favor do gradiente de concentração), difusão facilitada (transportador que não requer gasto energético) ou transporte ativo (mediado por um transportador que requer gasto energético) (KATZUNG; TREVOR, 2017).

Os fármacos ainda sofrem influência dos fatores relacionados ao local da administração (pH, vascularização, integridade e espessura das barreiras, carreadores etc.) e das suas propriedades físico-químicas (peso molecular, solubilidade, grau de ionização, coeficiente de partição e constante de dissociação (pKa). Quando os fármacos são aplicados diretamente na circulação sistêmica (via intravenosa), não ocorrem absorção (FREDERICO *et al.*, 2017).

Para a distribuição, processo em que ocorre a translocação dos fármacos por meio do sangue para os tecidos-alvo, as propriedades físico-químicas dos fármacos também são fatores determinantes. Para circularem no organismo, as moléculas são transportadas por proteínas plasmáticas, sobretudo pela albumina, existindo em duas frações: a primeira ligada às proteínas por uma interação química, que pode ser permanente (ligação covalente) ou temporária (interação eletrostática, por exemplo), e outra livre, dispersa no plasma sanguíneo. Esta é responsável pela atividade farmacológica e/ou tóxica, como também sofre processos de metabolização e excreção facilmente (BARREIRO; FRAGA, 2014; FREDERICO *et al.*, 2017).

Em síntese, a parte do fármaco que atinge a circulação sistêmica representa a fração que desempenhará o efeito e será a primeira a ser biotransformada e eliminada, devendo estar na sua forma ionizada para facilitar os três processos, incluindo a distribuição. Nota-se ainda que os principais índices farmacocinéticos e propriedades que condizem com a distribuição dos fármacos são: volume de distribuição, ligação às proteínas (abarcando a afinidade entre fármaco-complexo), tropismo pelos tecidos e grau de ionização (CAVALHEIRO; COMARELLA, 2016; FREDERICO *et al.*, 2017).

Por fim, cita-se a biotransformação e eliminação dos fármacos. Esses processos são estudados em conjunto pois ambos se integram para facilitar a excreção dos xenobióticos. A biotransformação ou metabolização é feita especialmente através de reações dos complexos

enzimáticos hepáticos, caracterizando o fígado como o principal órgão de metabolização, enquanto a excreção ocorre majoritariamente pelos rins, através da urina (CAVALHEIRO; COMARELLA, 2016; FREDERICO *et al.*, 2017).

As reações de metabolização podem ser categorizadas em fases. Na fase I ocorrem reações de redução, oxidação, hidrólise e desmetilação, ao passo que na fase II acontecem processos de síntese ou conjugação. Ambas objetivam a inativação dos fármacos, completa ou parcial, aumentando a solubilidade em água, possibilitando a filtração pelos glomérulos. Entretanto, algumas moléculas tornam-se ativas ao sofrerem biotransformação, sendo conhecidas como pró-fármacos (CAVALHEIRO; COMARELLA, 2016; KATZUNG; TREVOR, 2017).

Desse modo, denota-se que a excreção é imprescindível para a remoção dos fármacos do organismo. Alguns dos fatores determinantes para a biotransformação e eliminação são: funcionamento hepático, taxa de filtração glomerular, secreção tubular ativa e reabsorção tubular passiva, além das propriedades físico-químicas da molécula (CAVALHEIRO; COMARELLA, 2016).

2.2 FARMACODINÂMICA

O objetivo dessa fase é mensurar os mecanismos pelos quais as moléculas ligantes, ou fármacos, interagem com os sítios de ação no sistema biológico para resultar em efeitos bioquímicos e fisiológicos. Destina-se ainda ao entendimento do modo de ação a nível molecular, isto é, a relação entre estrutura química-atividade biológica e dose-resposta (BARREIRO; FRAGA, 2014; FREDERICO *et al.*, 2017).

Os ligantes podem ser classificados em dois grandes grupos: agonistas e antagonistas. Considera-se agonista os fármacos que possuem atividade intrínseca, pois, ao acoplar-se com o receptor, gera alteração na conformação proteica, ativando-o. Fármacos antagonistas, por outro lado, não possuem atividade intrínseca. Seu efeito consiste basicamente em bloquear o sítio de ligação do receptor, impedindo que um agonista, por exemplo, o reconheça. Em síntese, têm-se o antagonista como barreira para a ligação fármaco agonista-receptor, sem desenvolver atividade biológica (BARREIRO; FRAGA, 2014).

Além desses, alguns outros conceitos são imprescindíveis para o entendimento das interações a nível molecular, como: (a) regiões de interação são partes dos receptores aptas para efetuar ligação com as moléculas; (b) grupos de interação são partes da molécula que interagem

com as regiões de interação; e (c) biofase é a região onde ocorre as interações intermoleculares (BARREIRO; FRAGA, 2014).

2.2.1 Mecanismos de ligação fármaco-receptor

A atividade biológica proveniente de um estímulo dado por um fármaco é denominada de atividade ou ação farmacológica, sendo processada pela ligação dessa molécula ao substrato biológico, o qual é comumente chamado de receptor (AVER; KREUTZ; SUYENAGA, 2015; KATZUNG; TREVOR, 2017). As possibilidades de interação molecular com a biofase é dada mediante a estrutura tanto do fármaco quanto do receptor, determinando os grupos de interação que participam das ligações ou interações químicas, como: forças eletrostáticas e de dispersão, interações hidrofóbicas, ligações covalente e de hidrogênio (BARREIRO; FRAGA, 2014).

Os principais alvos de ação dos fármacos são sobre enzimas, receptores intracelulares ou transmembranas, podendo ser ionotrópicos (acoplados a canais iônicos) ou metabotrópicos (acoplados a proteína G), ácidos nucleicos e a própria membrana plasmática celular. Dependendo dessa classificação, busca-se aproximar as propriedades físico-químicas do fármaco das condições necessárias para interação, principalmente no que diz respeito à lipofilicidade e afinidade com a biofase (BARREIRO, FRAGA, 2014; KATZUNG; TREVOR, 2017).

Assim, entende-se que a efetividade terapêutica é determinada pelas propriedades físico-químicas dos fármacos, as quais dependem diretamente da estrutura molecular do composto, uma vez que modificações nesse parâmetro poderá resultar em alterações na forma como interage com a biofase, gerando mudanças na atividade biológica e, também, nos parâmetros farmacocinéticos, como na biodisponibilidade (BARREIRO; FRAGA, 2014).

Segundo Barreiro e Fraga (2014), a interação entre fármaco-receptor pode ser dividida em duas categorias: inespecíficos e específicos, de acordo com o modo pelo qual se relacionam com o organismo. No modo inespecífico, o efeito depende de doses elevadas do fármaco, por não existir uma acentuada afinidade. Assim, quanto maior a biodisponibilidade, mais chance terá de ligar-se ao receptor desejado. Em contrapartida, no modo específico o efeito biológico se dá pela interação seletiva com o sítio-alvo (KATZUNG; TREVOR, 2017).

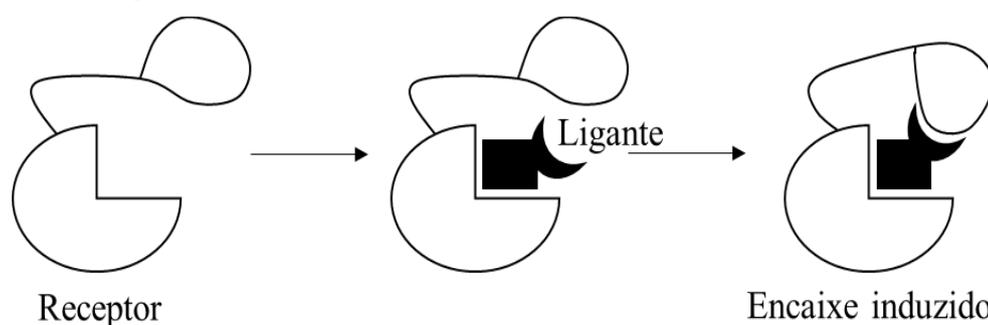
Além disso, Barreiro e Fraga (2014) complementam que as características dos grupos funcionais da molécula, bem como suas propriedades estruturais, influenciam diretamente no reconhecimento molecular do fármaco pelo receptor, devendo haver uma complementariedade entre as regiões de interação e os grupos de interação que é dependente da disposição espacial.

Em suma, para uma interação de modo específico, considera-se o arranjo tridimensional do fármaco e sua afinidade pelo receptor, reconhecendo, quase que unicamente, o sítio-alvo destinado, corroborando para a diminuição das RAM (BARREIRO; FRAGA, 2014; KATZUNG; TREVOR, 2017).

Contudo, algumas moléculas podem apresentar similaridades em suas estruturas, grau de toxicidade e efeito farmacológico. Isso se deve ao grupamento farmacofórico, ou seja, a parte da molécula responsável pelo estímulo da atividade terapêutica, sendo, assim, de grande relevância para o estudo da farmacodinâmica. Já as cadeias laterais, nomeadas de ramificações, dão as características farmacocinéticas da molécula (AVER; KREUTZ; SUYENAGA, 2015; KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 2017).

O processo de reconhecimento molecular entre o fármaco-receptor é comumente representado pelo modelo proposto por Emil Fischer, denominado chave-fechadura, na qual o fármaco apresenta-se complementar ao seu sítio receptor, assim como uma chave é para uma fechadura. Contudo, em condições biológicas, o acoplamento não é rígido, havendo uma flexibilidade e acomodamento conformacional recíproca, tanto da molécula quanto do seu sítio-alvo, facilitando o encaixe. Tal hipótese recebe o nome de teoria do encaixe induzido (BARREIRO; FRAGA, 2014), representada pela figura 3:

Figura 3 – Representação da teoria do encaixe induzido e do modelo chave-fechadura.



Fonte: Adaptado de KOSHLAND; NEMÉTHY; FILMER (1966).

A maneira pela qual as moléculas interagem nos receptores biológicos determinam a diferenciação em seu reconhecimento, individualizando-as. Assim, a flexibilidade e o acomodamento conformacional recíproco supra descrito exprime-se nas diferentes atividades farmacológicas dos diversos ligantes, sobretudo nos compostos que apresentam variação no arranjo tridimensional, posto que essa propriedade influencia na disposição da molécula na biofase; logo, não apresentarão a mesma quantidade de interações (SANTOS, 2012).

No entanto, as alterações estruturais moleculares não ocorrem apenas nos fármacos, atingindo, inclusive, os receptores biológicos. Como prova de que o estereoisomerismo está presente nos organismos vivos tem-se que, dos 20 aminoácidos identificados na natureza, apenas a glicina não possui um centro de quiralidade. Isso confere às macroestruturas formadas por essas unidades estruturais, como as proteínas, a propriedade da estereosseletividade (SIMONETTI; BATISTA; FERREIRA, 1998; SANTOS, 2012; MITRA; CHOPRA, 2011).

Devido a conformação organizacional espacial das moléculas que constituem os sistemas biológicos, vários receptores, enzimas, canais, transportadores, carreadores, dentre outras componentes envolvidos direta ou indiretamente nos mecanismos de ação ou nas etapas da farmacocinética podem possuir divergências de afinidade e interação com as demais moléculas, sejam elas endógenas ou exógenas. Portanto, o efeito biológico a ser alcançado varia de acordo com a estrutura tridimensional, tanto do receptor como do seu ligante (SIMONETTI; BATISTA; FERREIRA, 1998).

A interferência da estereoisomeria nas estruturas biológicas não afetam somente a diferenciação entre os fármacos enantioméricos, uma vez que haverá variação no posicionamento dos grupos dos fármacos que interagem com as zonas de interação da macromolécula, resultando no não acoplamento, total ou parcial, da molécula, mas também nas suas funções orgânicas, divergindo os substratos (SIMONETTI; BATISTA; FERREIRA, 1998; SANTOS, 2012).

Corroborando com esses dados, Simonetti, Batista e Ferreira (1998) trazem que o reconhecimento entre a molécula opticamente ativa e o receptor que também apresenta quiralidade é procedido de acordo com as posições tridimensionais das regiões responsáveis pela afinidade química. Assim, depreende-se que todas as interações envolvidas no reconhecimento do ligante pelo receptor anteriormente descritas são afetadas pela disposição molecular espacial, justificando as diferentes formas de interagir com o sistema biológico (SANTOS, 2011).

Contudo, apesar de algumas estruturas macromoleculares apresentar organização tridimensional assimétricas e opticamente ativas e, por conseguinte, implicar em relevantes efeitos na ligação fármaco-receptor, salienta-se que este trabalho objetiva tratar diretamente dos aspectos relacionados com a estereoisomeria dos fármacos na ação farmacológica, não dos receptores biológicos.

3 ASPECTOS GERAIS SOBRE ESTEREOQUÍMICA

A estereoquímica é um constituinte da química orgânica que trata das estruturas espaciais das moléculas de carbono (COELHO, 2001), isto é, a distribuição dos átomos nas três dimensões. Portanto, avalia a molécula tanto na perspectiva estática quanto dinâmica, e ainda reconhece a relação entre a estrutura e a atividade biológica (BARREIRO; FERREIRA; COSTA, 1997; CASTRO, 2014; MAGALHÃES, 2016).

Nesse capítulo serão abordadas algumas informações primordiais para a compressão da estereoquímica, como: histórico, princípios e conceitos, classificação e nomenclatura.

3.1 HISTÓRICO DA ESTEREOQUÍMICA

No início do século XIX, na França, *Etienne Louis Malus* observou um fenômeno que a luz, em seu conjunto de diferentes comprimentos de onda e vibrações eletromagnéticas nos diversos planos, ao transpor um cristal de quartzo, tinha suas vibrações reduzidas a um único plano, resultando em uma luz polarizada. Exatamente esse princípio que viria alicerçar o desenvolvimento de um equipamento denominado polarímetro (SIMONETTI; BATISTA; FERRIRA, 1998).

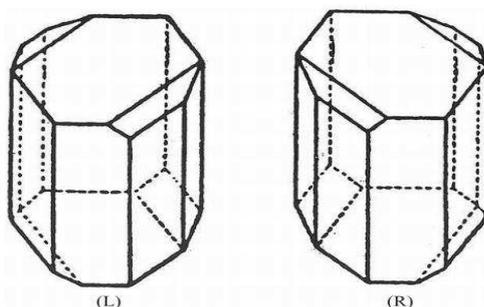
Baseando-se nisso, o físico francês *Jean Baptist Biot*, em 1815, procedeu analisando soluções de compostos naturais, como cânfora ($C_{10}H_{16}O$), açúcar ($C_6H_{12}O_6$) e ácido tartárico ($C_4H_6O_6$), concluindo que ambos alteravam a rota da luz polarizada (SIMONETTI; BATISTA; FERRIRA, 1998; RAUPP; PINO, 2015). Esse fato demonstrou que a atividade óptica é inerente à molécula, e não apenas à sua forma cristalina (CATTANI; BASSALO, 2009).

A relação entre substâncias opticamente ativas e cristais enantiomorfos foi estabelecida por *Herschel* em 1822. Contudo, esses cristais já haviam sido estudados por *Haiiy* desde 1801, o qual mencionou que as estruturas de uma mesma substância possuíam pequenas assimetrias morfológicas, sendo uma a imagem especular da outra, semelhante ao que seria visualizado posteriormente por *Louis Pasteur*, um importante cientista francês do século XIX (RIBEIRO, 2012).

Em 1848, *Pasteur*, aluno de *Biot*, ao estudar a cristalografia dos cristais do tártaro dos barris de vinho da indústria vinícola do sul da França, observou a existência de dois tipos de cristais (SIMONETTI; BATISTA; FERRIRA, 1998; RAUPP; PINO, 2015), os quais foram identificados de ácido tartárico e ácido paratartárico ou racêmico (do latim *racemus*, que significa cacho de uva) (COELHO, 2001).

Além da forma, *Pasteur* também observou as propriedades ópticas desses compostos. O ácido tartárico, ao ser dissolvido em água, possuía a capacidade de desviar o plano da luz polarizada para o lado direito, ficando conhecida como (+)-ácido tartárico. A outra substância, embora fosse idêntica à primeira do ponto de vista estrutural, não desviava a luz. Contudo, ao reagir com amônia, formavam cristais estruturalmente diferentes (SIMONETTI; BATISTA; FERRIRA, 1998; COELHO, 2001; RAUPP; PINO, 2015), conforme a figura 4 abaixo:

Figura 4 – Forma dos cristais L e R do tartarato de sódio e amônio.



Fonte: CATTANI; BASSALO (2009).

Nota-se que ambos são hemiédricos, ou seja, que possui metade das partes semelhantes a uma forma cristalina. Porém, um é facetado à esquerda, enquanto o outro, à direita (SIMONETTI; BATISTA; FERRIRA, 1998; RAUPP; PINO, 2015).

Ao separá-los manualmente, *Pasteur* os agrupou em dois montes. Ao incidir sobre eles um feixe de luz polarizada, constatou que, de um lado, os cristais desviavam o plano da luz para o lado direito, semelhante ao (+)-ácido tartárico. Em contrapartida, os cristais do segundo monte desviavam a luz para o lado esquerdo, sendo representado pelo sinal negativo (-) (COELHO, 2001).

Cabe ressaltar que as propriedades físicas (ponto de fusão, ponto de ebulição etc.) e a inclinação dos desvios eram exatamente os mesmos, diferenciado apenas na orientação (direita ou esquerda) (COELHO, 2001).

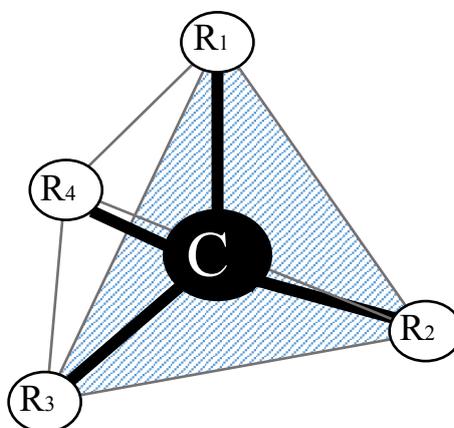
Pasteur denominou, então, a mistura inicial de substâncias de racemato, conceito utilizado para caracterizar misturas contendo as duas ou mais formas opticamente ativas de uma mesma molécula, dando alicerce para o surgimento e evolução do estudo da estereoquímica, parte da química que se dedica a analisar as três dimensões das moléculas (COELHO, 2001; RAUPP; PINO, 2015).

Na tentativa de explicar a relação entre o desvio da luz polarizada e o arranjo espacial das moléculas, *Pasteur* sugeriu que os substituintes ao redor do átomo de carbono deveriam ter

provavelmente um arranjo tetraédrico. Entretanto, essa sugestão não teve muita aceitação e notoriedade dos cientistas da época (SIMONETTI; BATISTA; FERRIRA, 1998; COELHO, 2001).

Todavia, outros dois químicos, *van't Hoff* (1874) e *le Bel* (1874), dando continuidade ao estudo dos isômeros ópticos, propuseram que o carbono ocupava o centro do tetraedro representado na figura 5, enquanto seus substituintes organizavam-se no espaço em cada vértice, permitindo a existência de moléculas cuja única diferença remete-se a orientação espacial (SIMONETTI; BATISTA; FERRIRA, 1998; RIBEIRO, 2012; RAUPP; PINO, 2015).

Figura 5 – Configuração tetraédrica do carbono.



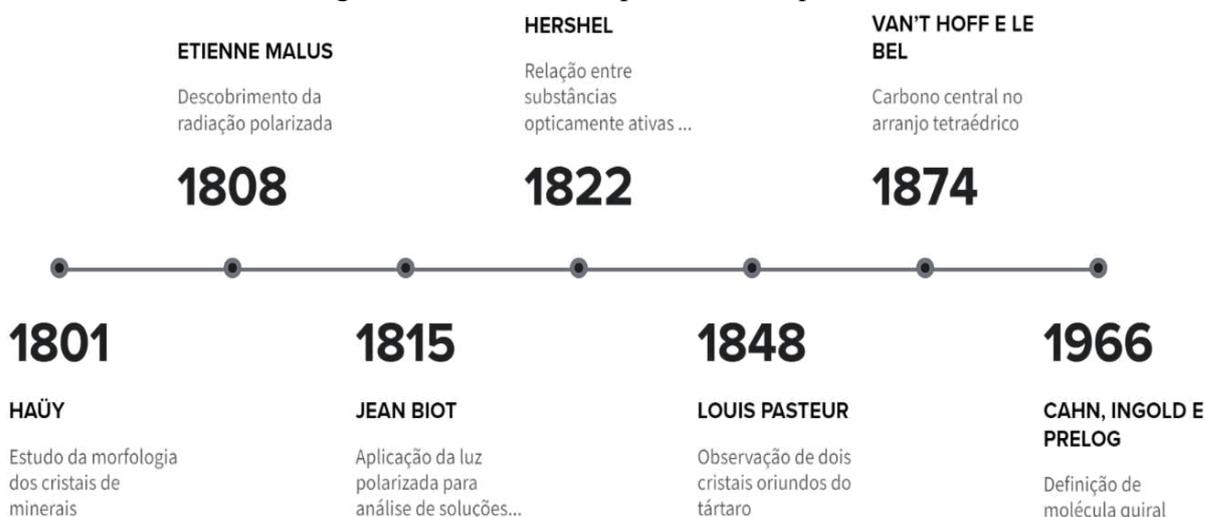
Fonte: Elaboração própria (2020).

Dessa maneira, evidenciou-se a existência de duas estruturas espaciais diferentes para uma mesma substância, sendo relacionado, segundo *van't Hoff*, à presença de um centro estereogênico na molécula (SIMONETTI; BATISTA; FERRIRA, 1998; COELHO, 2001).

Por fim, já em 1966, três cientistas conhecidos por *Cahn, Ingold e Prelog* conceituaram uma molécula quiral como aquela que possui elementos que conferem assimetria à estrutura, podendo ser um centro, plano ou eixo (RIBEIRO, 2012).

Na figura 6 observa-se uma linha do tempo simplificada da estereoquímica, abarcando os principais acontecimentos que propulsionaram a investigação das propriedades dos compostos quirais. Como resultado da dimensão e relevância da temática, é importante destacar que três cientistas conquistaram o prêmio Nobel de Química pelo desenvolvimento de técnicas, em escala industrial, para a síntese e separação de SEP em 2001.

Figura 6 – Linha do tempo da estereoquímica.



Fonte: Elaboração própria (2020).

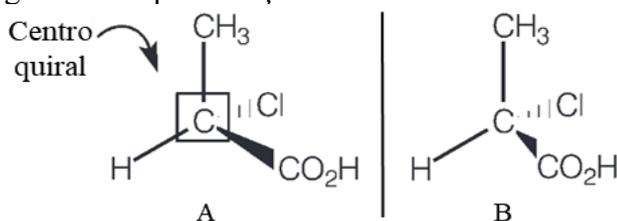
3.2 PRINCÍPIOS E CONCEITOS DE ESTEROQUÍMICA

Um dos principais pontos estudados pela estereoquímica é o estereoisomerismo, também conhecido por quiralidade. As estruturas ditas isoméricas (palavra derivada do grego *iso-méres*, que significa partes iguais) diferem-se unicamente pelo arranjo tridimensional dos seus átomos ou grupos substituintes, sendo denominados de estereoisômeros (COELHO, 2001; CASTRO, 2014). No entanto, existem moléculas que podem ser sobrepostas, conhecidas como simétricas, ou não, sendo assimétricas ou não-simétricas (RIBEIRO, 2012).

Assim, por definição, entende-se que quiralidade é uma propriedade química relacionada a geometria molecular cuja estrutura, quando sobreposta de forma especular, seus ligantes não estão localizados de forma compatível, sendo, dessa forma, quirais; caso contrário, isto é, se os ligantes puderem ser sobrepostos, têm-se moléculas aquirais (COELHO, 2001).

A quiralidade de uma molécula é observada pela presença de um carbono assimétrico ou quiral, representado na figura 7, o qual configura-se como um átomo de carbono na molécula que possui seus quatro substituintes diferentes entre si. Esse átomo de carbono é, por sua vez, o centro estereogênico, quiral ou assimétrico da molécula (RAUPP; PINO, 2015).

Figura 7 – Representação de um centro assimétrico.

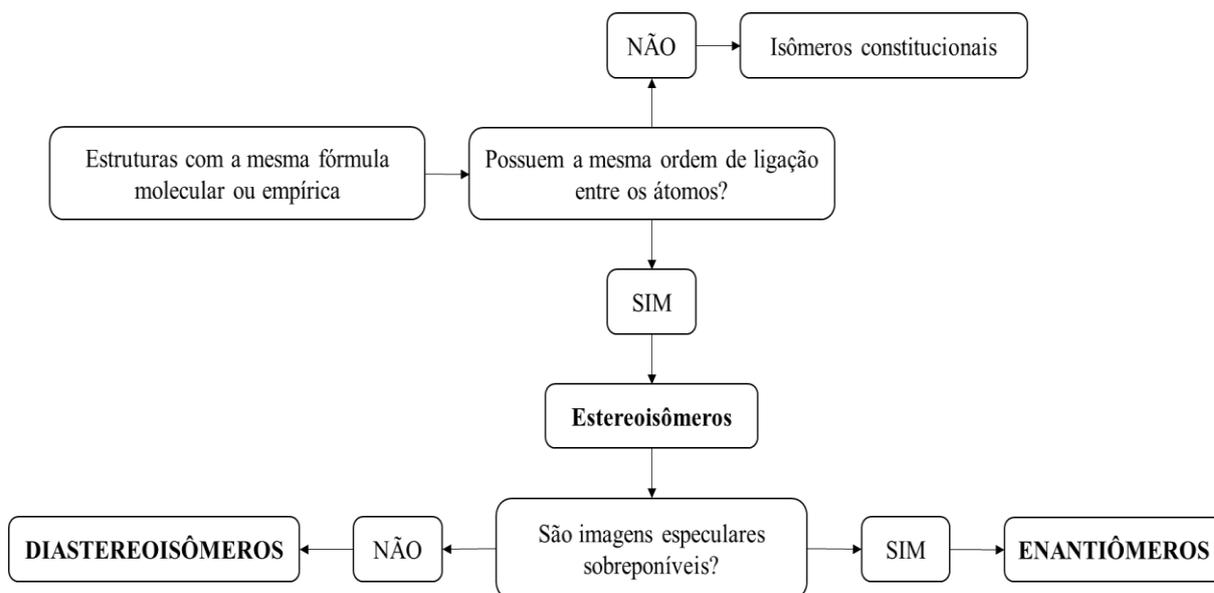


Fonte: Adaptado de COELHO (2001).

Se na estrutura de uma molécula existir ao menos um carbono quiral, implica dizer que é possível encontrá-la em dois arranjos espaciais distintos, no mínimo, sendo, portanto, uma molécula opticamente ativa, possuindo a capacidade de desviar o plano da luz polarizada incidente (BARREIRO; FERREIRA; COSTA, 1997; RIBEIRO, 2012).

Segundo Anslyn e Dougherty (2005), os estereoisômeros estão classificados em dois grupos principais, enantiômeros e diastereoisômeros, apresentados na figura 8 a seguir:

Figura 8 – Fluxograma para classificação dos isômeros.



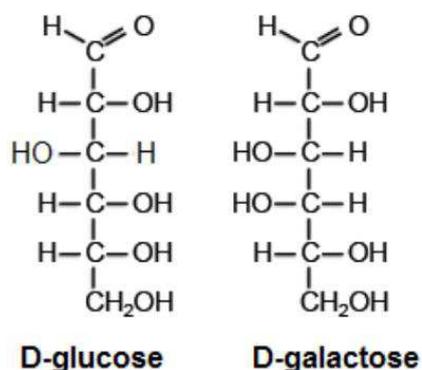
Fonte: Adaptado de CASTRO (2014)¹.

As duas estruturas que não podem ser sobrepostas, posto que uma é a imagem especular da outra, são chamados de enantiômeros (do grego *enantio*, que significa opostos). Por existir uma rotação óptica oposta entre eles, salienta-se que a única diferença entre as propriedades físicas é a de desviar o plano da luz polarizada quando são submetidas, separadamente, a um polarímetro (COELHO, 2001). Por possuírem essa propriedade, essas moléculas também são classificadas como isômeros ópticos (CASTRO, 2014).

Não obstante, existem moléculas que são estereoisômeros, mas que não representam a imagem especular um do outro, sendo denominado de diastereoisômeros. Um clássico exemplo desta condição é a relação entre a molécula D-glucose e D-galactose (CASTRO, 2014), cujas estruturas estão dispostas na figura 9:

¹ Figura extraída de Castro (2014), o qual adaptou de Anslyn e Dougherty (2005).

Figura 9 – Estrutura molecular da D-glucose e D-galactose.

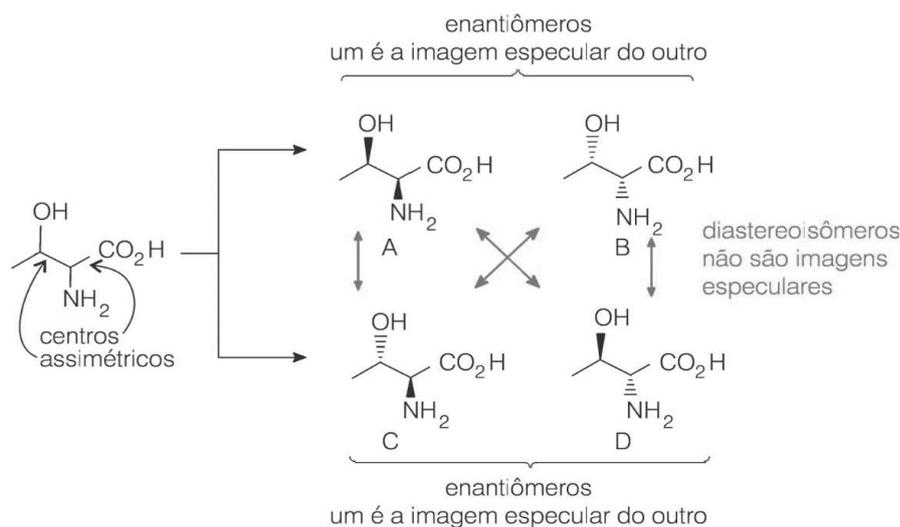


Fonte: CASTRO (2014)².

Nota-se que, apesar de serem isômeros, a presença de múltiplos centros quirais na molécula impossibilita a formação de um “reflexo espelhado” uma da outra. Nesses casos, os diastereoisômeros são classificados como epímeros, diferenciando-os apenas por um carbono quiral (CASTRO, 2014).

Cabe apontar que estruturas com mais de um carbono assimétrico, pode apresentar mais de dois estereoisômeros. Sendo assim, na existência de n centros assimétricos, têm-se que haverá 2^n isômeros possíveis. Essa regra pode ser observada neste exemplo: se uma molécula possuir um segundo carbono quiral, confere-se a possibilidade de existir até 4 formas estruturais distintas (LIMA, 1997), semelhante ao que ocorre com a molécula da figura 10.

Figura 10 – Formas estruturais de estereoisômeros com dois centros estereogênicos.



Fonte: Adaptado de COELHO (2001).

² Figura extraída de Castro (2014), o qual adaptou de Kim e Chae (2012).

Observa-se que as moléculas “A e B” e “C e D” são enantiômeros, pois representam a imagem especular. Contudo, “A e C”, “A e D”, “B e C” e “B e D” não possuem essa relação espelhada, pois houve alterações espaciais em apenas um centro quiral, tendo semelhanças somente nas formas estruturais.

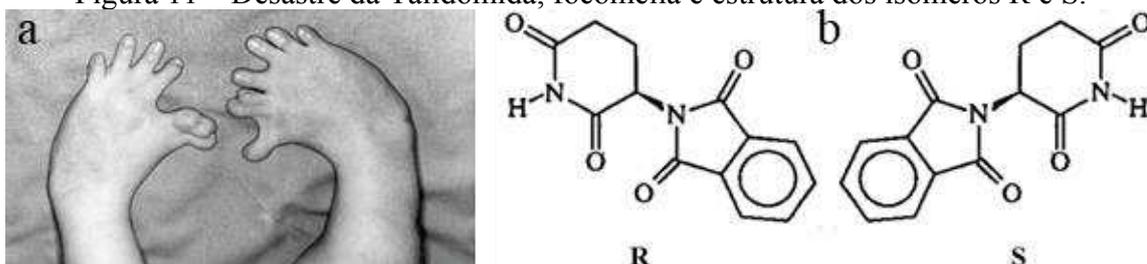
As moléculas que possuem duas formas enantioméricas, de modo geral, são denominadas de acordo com sua capacidade de produzir efeito. O eutômero é a forma molecular mais ativa e responsável pelo desenvolvimento da ação biológica, ao passo que o distômero é a sua forma menos ativa, inativa ou não-desejada. Existe ainda os enantiômeros que exercem efeito nocivo ou tóxico ao organismo. Esses são denominados de poluentes quirais (LIMA, 1997; CASTRO, 2014).

A atividade das moléculas é elucidada por uma grandeza denominada eudísmica, a qual trata-se da diferença entre os níveis de atividade farmacológica dos enantiômeros (COELHO, 2001; CASTRO, 2014). Em síntese, a eudísmica determina a potência do efeito biológico dos enantiômeros, tanto *in vitro* como *in vivo*, estando correlacionada ainda à estereosseletividade dos compostos (LIMA, 1997; COELHO, 2001; CASTRO, 2014), e segundo Lima (1997), a proporção eudísmica está diretamente proporcional à afinidade da molécula pelo receptor.

Uma comprovação clínica da divergência das propriedades farmacológicas entre os enantiômeros dos fármacos quirais é o desastre da talidomida na década de 60, que foi prescrita para pacientes gestantes com o intuito de reverter quadros de náuseas e vômitos oriundos da gestação, sobretudo no primeiro trimestre. No entanto, o medicamento era vendido como racemato, conceito que caracteriza a mistura de estereoisômeros de uma molécula (BARREIRO; FERREIRA; COSTA, 1997; SIMONETTI; BATISTA; FERREIRA, 1998; COELHO, 2001).

Após o amplo emprego terapêutico, cerca de dez a quinze mil neonatos apresentaram focomelia, a malformação congênita dos membros superiores e/ou inferiores (figura 11a). Em comum, as respectivas mães, quando gestantes, haviam utilizado o fármaco. A partir dessa hipótese, estudos concluíram que o isômero R-Talidomida é responsável pelos efeitos de hipnose e sedação, ao passo que S confere adicionalmente teratogenicidade (figura 11b) (BARREIRO; FERREIRA; COSTA, 1997; MORO; INVERNIZZI, 2017).

Figura 11 – Desastre da Talidomida, focomelia e estrutura dos isômeros R e S.



Fonte: (a) *Otis Historic Archives National Museum of Health and Medicine*; (b) Adaptado de BARREIRO; FERREIRA; COSTA, (1997).

Esse fato deletério, contudo, contribuiu para a regulamentação dos medicamentos e, também, para a conscientização acerca do seu uso de forma irracional (BARREIRO; FERREIRA; COSTA, 1997; COELHO, 2001; CASTRO, 2014). Atualmente, no Brasil, medicamentos contendo talidomida só podem ser prescritos e dispensados com retenção de receita e, em sua caixa, deve conter dizeres que descrevam a periculosidade para pacientes gestantes ou que possa engravidar durante o tratamento (BRASIL, 1998; BRASIL, 2011).

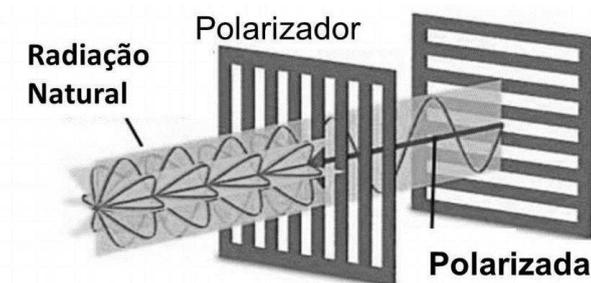
Apesar da existência de estudos acerca da variação das estruturas químicas no espaço tridimensional, que remonta ao século XIX, foi apenas após esse caso que se passou a considerar a função da quiralidade nos fármacos (BARREIRO; FERREIRA; COSTA, 1997; COELHO, 2001), que denota certa negligência frente ao assunto.

3.3 CLASSIFICAÇÃO E NOMENCLATURA DOS ESTEREOISÔMEROS

Com o descobrimento da atividade óptica das moléculas e da estrutura tetraédrica do átomo de carbono, foi possível elucidar que algumas estruturas não possuem assimetria espacial nos seus átomos constituintes. Nessa perspectiva, foi possível classificá-las a partir da capacidade inerente de desviar o plano da luz polarizada (SANTOS, 2012; GANDOLFI *et al.*, 2020).

Nesse sentido, o polarímetro, equipamento que permite uma onda de luz vibrar em um único plano ao submetê-la a um cristal polarizador interno, é utilizado na identificação de estereoisômeros (RIBEIRO, 2012). O princípio básico da funcionalidade do aparelho está esquematizado na figura 12 abaixo:

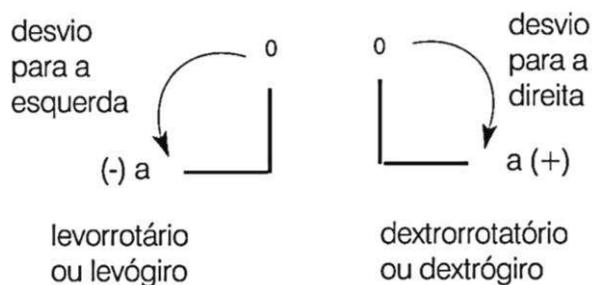
Figura 12 – Princípio básico de funcionamento do polarímetro.



Fonte: RIBEIRO (2012).

Quando um par de enantiômeros é colocado no polarímetro, separadamente, a luz incidida poderá ter seu plano desviado para a direita ou para a esquerda, como visualizado na figura 13, sendo classificado em dextrorrotatória ou dextrógira (D) (do latim *dextro*, que significa direita) ou levorrotatória ou levógira (L) (do latim *laevu*, que significa esquerda), respectivamente (COELHO, 2001).

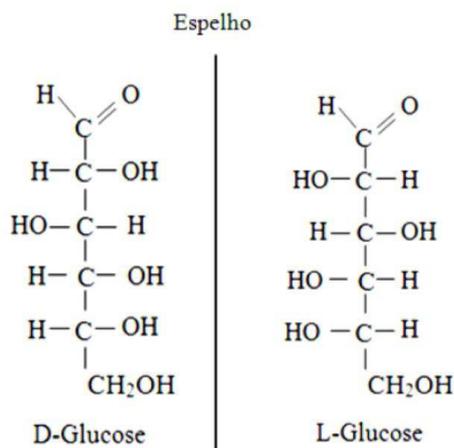
Figura 13 – Representação do desvio do plano de luz polarizada.



Fonte: COELHO (2001).

À vista disso, identifica-se o primeiro modo de diferenciação das moléculas: a nomenclatura D-L, pertencente à projeção de Fischer, sendo geralmente adotada como prefixo para denominar a configuração de aminoácidos, carboidratos e substâncias análogas (LIMA, 1997; ORLANDO *et al.*, 2007), conforme o exemplo dos enantiômeros da molécula de glicose apresentados na figura 14.

Figura 14 – Representação estrutural de carboidratos enantioméricos.



Fonte: MAGALHÃES (2016)³.

A equação para determinar o poder rotatório específico de cada molécula foi proposto por *Biot* em 1860 (equação abaixo)⁴, sendo esse parâmetro influenciado por fatores externos,

$$[\alpha] = \frac{100 \cdot \alpha}{c \cdot l}$$

sendo: $[\alpha]$: rotação específica; α : a rotação observada; c : concentração da amostra em grama por mililitro (g/ml) de solução e l : o comprimento do tubo do polarímetro, em decímetro (dm) (LIMA, 1997).

Com base no resultado da rotação específica $[\alpha]$, também se classifica as moléculas empregando sinais de positivo (+), quando a rotação específica se processa no sentido dextrogiro, ou negativo (-), quando levogiro (COELHO, 2001).

Nota-se que as denominações D-L e (+)-(-) tratam da capacidade do poder rotatório e consequente desvio da luz polarizada, estando, então, associados (ORLANDO *et al.*, 2007). Porém, apesar de serem muito utilizadas na Química, a propriedade de rotação sofre fácil interferência de alguns fatores, dentre eles, o tipo de solvente (MAGALHÃES, 2016).

Ainda, seguindo com a classificação do arranjo espacial dos enantiômeros, a eles podem ser atribuídos os termos *rectus* ou *sinistre*, recebendo os prefixos S ou R, respectivamente, conforme indicado pelo sistema de *Cahn-Ingold-Prelog* e oficialmente empregado pela IUPAC. Porém, o sistema R-S não se relaciona com o sentido do desvio da luz polarizada, podendo

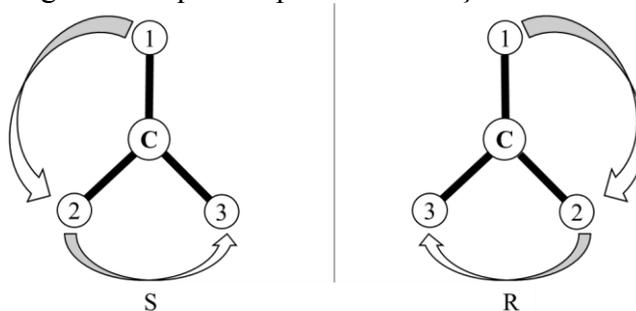
³ Figura extraída de Magalhães (2016), o qual adaptou de Kim e Chae (2012).

⁴ Equação extraída de Lima (1997).

existir enantiômeros (+)-S, (-)-S, (+)-R ou (-)-R. Logo, diz que as nomenclaturas R-S são independentes (LIMA, 1997; ORLANDO *et al.*, 2007).

Para deduzir qual enantiômero será o R ou S, os desenvolvedores do sistema R-S propuseram uma sequência de prioridade que leva em consideração o número atômico (Z) dos átomos ou grupos ligados ao centro estereogênico da molécula. Quanto mais alto for o valor de Z, maior será a prioridade. Avaliando sob uma perspectiva decrescente de prioridade, se os átomos se encontrarem organizados no sentido horário, acrescenta-se o prefixo (R). Caso se processe no sentido anti-horário, prefixo (S) (MAGALHÃES, 2016), como na figura 15.

Figura 15 – Regras de sequência para classificação R-S dos enantiômeros.



Fonte: Adaptado de CAHN; INGOLD; PRELOG (1956) apud. SIMONETTI; BATISTA; FERRIRA (1998).

4 CONSIDERAÇÕES METODOLÓGICAS

Em consonância com os pressupostos de Souza, Silva e Carvalho (2010), este trabalho configura-se como uma revisão bibliográfica. Classifica-se ainda como uma revisão integrativa da literatura cujo objetivo constitui em reunir e condensar resultados de uma dada pesquisa, possibilitando avaliar diversos estudos publicados nos bancos de dados de forma organizada, permitindo o aprofundamento na temática proposta (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

A pesquisa procedeu-se utilizando as plataformas de buscas e informações científicas como: *Scholar Google*, *PubMed*, Portal de Periódicos da CAPES e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), este dando acesso indireto aos bancos de dados da Literatura Latino-Americana e Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline).

Os dados foram coletados através da aplicação de palavras-chave, entre aspas, associadas ao operador booleano “AND”, que significa “e”, no português, formando quatro combinações de busca, sendo elas: “*stereoisomerism*” AND “*drug action*” (1), “*stereoisomerism*” AND “*pharmacology*” (2), “*chiral drugs*” AND “*pharmacology*” AND “*stereoisomerism*” (3) e “*chirality*” AND “*pharmacology*” AND “*chiral drugs*” (4).

Aplicou-se filtros de pesquisa a fim de refinar os resultados, sendo: ano (2011 a 2020), idioma (português e inglês), tipo de obra (revisão de literatura) e trabalhos completos publicados e disponíveis na íntegra.

Além dos filtros automáticos supracitados, que constituíram os primeiros critérios de inclusão, os estudos deveriam anteder a requisitos mínimos, como: constar, em seu título, termos associados à quiralidade ou estereoisomerismo, assim como contextualizar, em seu resumo, assuntos relacionados a pesquisa das atividades dos fármacos enantioméricos. Os artigos que atendessem a esses requisitos, eram pré-selecionados. Posteriormente, foram submetidos a uma análise textual e metodológica criteriosa e, então, selecionados.

As publicações que não se enquadraram aos critérios de inclusão, foram configuradas aos critérios de exclusão, que são: obras redigidas em outras línguas além das citadas, ano de publicação fora do período delimitado, metodologia inconsistente ou ausente, não apresentar a temática tratada neste estudo ou não estar disponível na íntegra. Portanto, os estudos enquadrados em algum desses parâmetros foram descartados desta pesquisa.

Prosseguiu-se com análises exploratórias e qualitativas dos textos selecionados, em sua totalidade, de modo a identificar pontos relevantes sobre o assunto visando de proporcionar entendimento e informações para compor o delineamento e a discussão desta monografia, sendo

sintetizados e tabulados. Além disso, os assuntos pertinentes e que despertaram interesse e rigor científico foram avaliados e representados na forma de fichamento, na tentativa de facilitar a construção da discussão.

Como esta monografia foi formulada por meio de uma análise documental dos artigos de revisão bibliográfica dispostos nos bancos de dados já citados, utilizando apenas dados secundários de domínio público, a Resolução nº 466 de 2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) não requer apreciação do trabalho junto ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

Todos os trabalhos que alicerçaram este estudo foram referenciados, mantendo os direitos autorais e de divulgação de produção científica, considerando as disposições éticas e legais contidas no Código de Ética Farmacêutica, regida pela Resolução nº 596 de 21 de fevereiro de 2014 do Conselho Federal de Farmácia (CFF), a qual descreve ainda que se deve zelar pelo reconhecimento e prestígio da categoria, fundamentando os conhecimentos na promoção, proteção e recuperação da saúde.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Foram encontrados 513 artigos com a primeira associação de termos, 47.635 com a segunda, 1.576 com a terceira e 1.949 com a quarta, totalizando 51.673 artigos. Porém, após aplicar filtros de pesquisa, que consistiam no ano (2011 a 2020), idioma (inglês e português), tipo de artigo (revisão bibliográfica) e texto completo, quando disponível, reduziram-se os números, conforme evidenciado na tabela 1 abaixo:

Tabela 1 – Descrição dos resultados da pesquisa após combinação dos descritores.

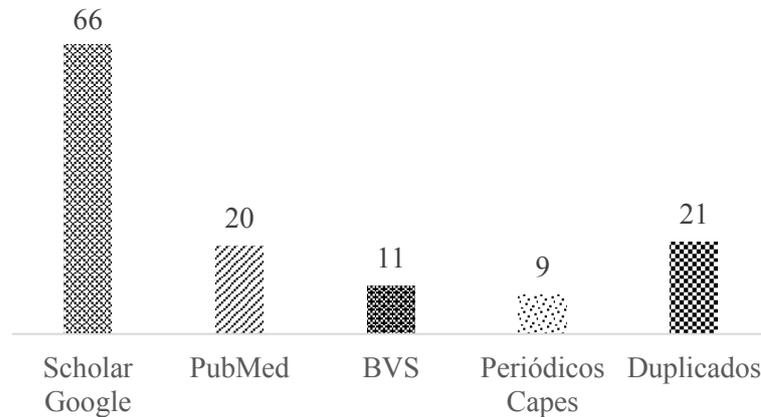
Combinação 1: “stereoisomerism” AND “drug action”				
Plataforma	<i>Scholar Google</i>	<i>PubMed</i>	BVS	Periódicos Capes
Total	369	65	56	23
Filtro	114	3	9	7
Pré-seleção	11	0	1	0
Combinação 2: “stereoisomerism” AND “pharmacology”				
Plataforma	<i>Scholar Google</i>	<i>PubMed</i>	BVS	Periódicos Capes
Total	1.830	23.343	22.060	402
Filtro	541	143	4	161
Pré-seleção	22	19	2	4
Combinação 3: “chiral drugs” AND “pharmacology” AND “stereoisomerism”				
Plataforma	<i>Scholar Google</i>	<i>PubMed</i>	BVS	Periódicos Capes
Total	202	60	1.298	16
Filtro	73	2	452	9
Pré-seleção	18	2	6	3
Combinação 4: “chirality” AND “pharmacology” AND “chiral drugs”				
Plataforma	<i>Scholar Google</i>	<i>PubMed</i>	BVS	Periódicos Capes
Total	1.610	24	176	139
Filtro	762	3	80	83
Pré-seleção	53	2	4	6

Fonte: Autoria própria (2021).

Os artigos pré-selecionados foram aqueles que continham informações em seu título e/ou em seu resumo em relação a temática, abordando-a de maneira direta e objetiva. Esses trabalhos pré-selecionados (n= 153) foram tabulados seguindo a classificação da base de dados, sendo *Scholar Google* (104), *PubMed* (23), BVS (13) e Portal de Periódicos da Capes (13).

Aqueles que haviam sido encontrados duas ou mais vezes na mesma plataforma foram deletados, restando 106 artigos, cuja divisão detalhada consta na figura 16. Desses, 21 são duplicados, isto é, aparecem simultaneamente em duas ou mais plataformas de pesquisa. Havia 17 artigos duplicados em duas bases, 3 em três bases e apenas 1 nas quatro. Resultou-se em 80 artigos pré-selecionados.

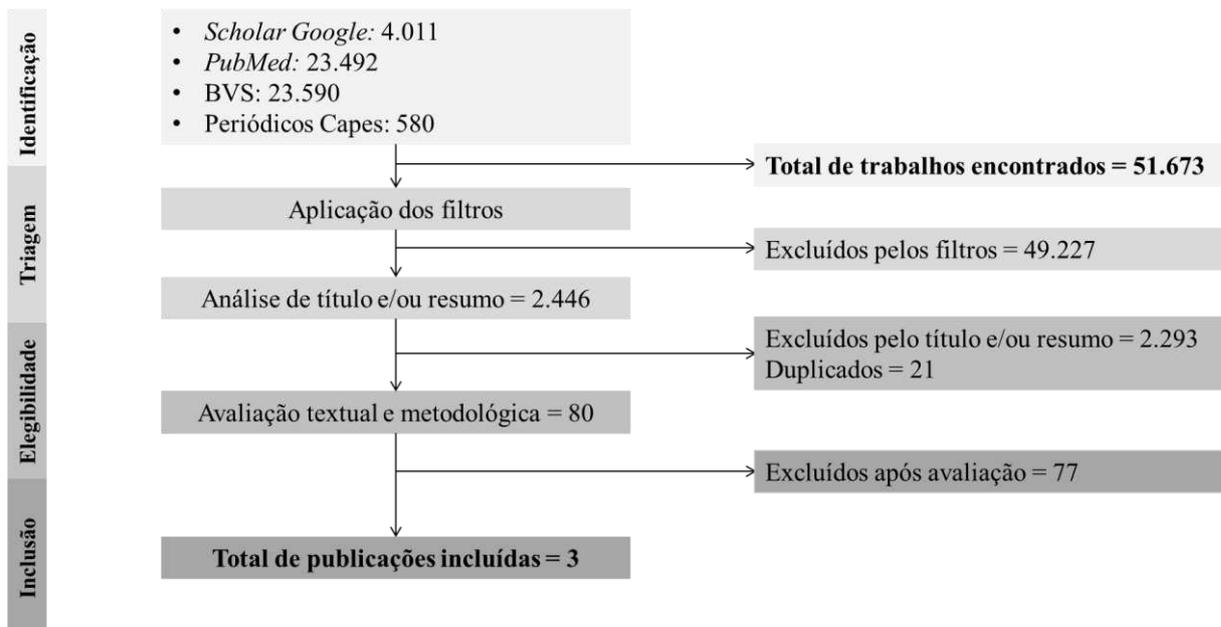
Figura 16 – Classificação dos artigos pré-selecionados, segundo a base de dados.



Fonte: A autoria própria (2021).

Os 80 artigos foram avaliados de forma criteriosa, principalmente quanto ao tópico metodologia, a fim de verificar consistência e conformidade aos critérios de inclusão. Uma grande parcela dos trabalhos foi excluída devido inconsistência metodológica ou a sua ausência, conforme mostra a figura 17, que resume e detalha, através de um fluxograma, as etapas de elaboração deste trabalho. Os estudos aptos tiveram metodologia, resultados e conclusões resumidos para compor a tabela 2, que engloba as características das publicações selecionadas para esta monografia, apenas.

Figura 17 – Fluxograma da elaboração da revisão integrativa.



Fonte: A autoria própria (2021).

Tabela 2 – Especificações dos artigos incluídos nesta monografia.

AUTORES	ANO	TÍTULO	METODOLOGIA	RESULTADOS	CONCLUSÕES
Mitra; Chopra	2011	<i>Chirality and anaesthetic drugs: A review and an update</i>	Revisão narrativa realizada a partir do <i>PubMed</i> e <i>Google Scholar</i> , usando as seguintes palavras-chave em várias combinações: <i>chirality</i> , <i>stereoisomers</i> , <i>enantiomers</i> , <i>anaesthesia</i> , <i>anaesthetic</i> e <i>specific anaesthetic drugs</i> .	Tais moléculas quirais são de grande relevância para os anestésicos, posto que mais da metade desses agentes sintéticos apresentam quiralidade. Resumiu os conceitos básicos, aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos da quiralidade, e alguns exemplos aplicados à classe.	Cerca de 25% dos agentes terapêuticos, incluindo anestésicos, são racematos. Os problemas provenientes das características dos fármacos racêmicos são negligenciados pelos autores, resultando em interpretações e conclusões inconsistentes.
Niwa; Murayama; Yamazaki	2011	<i>Stereoselectivity of human cytochrome P450 in metabolic and inhibitory activities</i>	Revisão bibliográfica com meta-análise feita no <i>MEDLINE</i> via <i>PubMed</i> , usando as palavras-chave: <i>stereoselective</i> , <i>enantiomes</i> e <i>cytochrome P450</i> .	As transformações metabólicas de drogas exibem dois tipos de estereosseletividade, a nível de produto e substrato. Comparou-se as razões médias (R)/(S) de indução e inibição da CYP450 por diversos agentes.	As informações atuais fornecem uma visão da contribuição da estereosseletividade ao metabolismo mediado pelos CYP450 e o risco de interações medicamentosas devido à estereosseletividade.
Ribeiro et al.	2018	<i>Chiral Drug Analysis in Forensic Chemistry: An Overview</i>	A busca de referências foi baseada nas bases de dados <i>ScienceDirect</i> e <i>ISI Web of Knowledge</i> considerando artigos de 1996 a 2017. Esse estudo analisou o total de 58 artigos.	Os métodos mais frequentemente analíticos utilizados para quantificar os enantiômeros são cromatografia líquida e gasosa usando ambos os reagentes indiretos, com reagentes derivativos enantiomericamente puros, e métodos diretos recorrentes às fases estacionárias quiral.	Apesar da importância da análise das moléculas quirais em química forense, ainda não há dados produzidos em laboratórios certificados que possibilitem o controle e a implementação de leis específicas. Assim, mais pesquisas são necessárias.

Fonte: Autoria própria (2021).

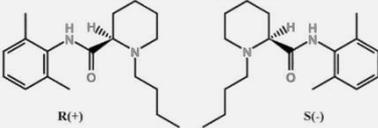
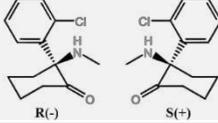
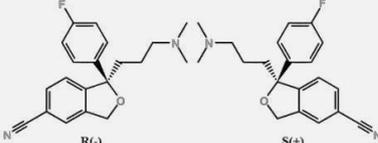
Concernente à discussão desses resultados, têm-se que, de acordo com dados científicos dos 3 artigos levantados com esta pesquisa, mais especificamente com Mitra e Chopra (2011), a natureza é estereosseletiva. Essa afirmativa retrata que os organismos vivos, por serem constituídos de moléculas naturalmente quirais, como as proteínas e os carboidratos, possuem um grau de afinidade específico para diferentes tipos de estruturas, para cada enantiômero. Desse modo, há implicações importantes para a farmacodinâmica e farmacocinética dos fármacos (MITRA; CHOPRA, 2011).

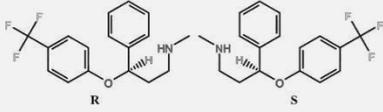
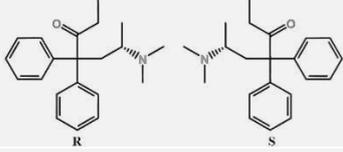
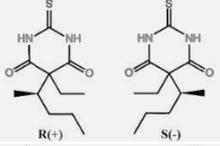
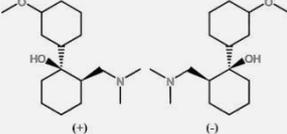
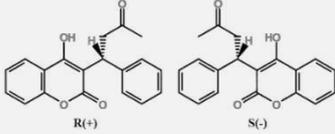
Assim como esses pesquisadores, Ribeiro *et al.* (2018) também mencionam que o grau de afinidade específico dos receptores biológicos, descrito como estereosseletividade biológica, aplicados aos fármacos administrados como misturas racêmicas, frequentemente resulta em atividade farmacológica distinta, além de afetar a biodisponibilidade, o metabolismo e a excreção das drogas, processos vinculados à farmacocinética.

Além desses, processos como permeação de membrana por transportes ativos, metabolismo enzimático e ligação às proteínas estão dentre os processos farmacocinéticos mais influenciados pela estereosseletividade, podendo, dessa forma, acarretar diferentes efeitos farmacológicos, RAM, toxicidade e risco de morte (MITRA; CHOPRA, 2011).

A tabela 3 contempla os fármacos enantioméricos descritos na literatura consultada e que serão utilizados para exemplificar, ao decorrer deste tópico, como o estereoisomerismo influencia nas propriedades farmacológicas, descrevendo, resumidamente, as principais divergências farmacológicas existentes entre os enantiômeros e apresentando suas respectivas estruturas moleculares.

Tabela 3 – Principais efeitos dos fármacos enantioméricos descritos.

FÁRMACO	EFEITOS	ESTRUTURAS	REFERÊNCIA
Anfetamina e análogos	R: menor atividade e rápida metabolização. S: maior atividade e metabolização lenta.		Ribeiro <i>et al.</i> (2018)
Bupivacaína	R(+): maior potência. S(-): cardiotoxíco.		Ribeiro <i>et al.</i> (2018)
Cetamina	R(-): agitação e alucinação. S(+): maior eficácia anestésica.		Mitra e Chopra (2011); Ribeiro <i>et al.</i> (2018)
Citalopram	R: efeito farmacológico praticamente irrisório. S: 100 vezes mais potente.		Ribeiro <i>et al.</i> (2018)

Fluoxetina	R: menos potente, mas sem efeito elucidado. S: cerca de 20 vezes mais potente.		Ribeiro <i>et al.</i> (2018)
Metadona	R: cerca de 50 vezes mais potente. S: baixa tolerância cardíaca.		Ribeiro <i>et al.</i> (2018)
Salbutamol	R: maior afinidade com receptores beta-2-adrenérgicos. S: broncoespasmos e atividades pró-inflamatórias.		Ribeiro <i>et al.</i> (2018)
Tiopental	R: maior concentração plasmática livre. S: maior ligação a proteínas plasmáticas.		Mitra e Chopra (2011)
Tramadol	(+): metabólito com maior potência. (-): metabólito menos potente.		Ribeiro <i>et al.</i> (2018)
Varfarina	R: metabolizada pelo CYP1A2 e CYP2C19. S: maior atividade farmacológica; metabolizada pelo CYP2C9.		Niwa, Murayama e Yamazaki (2011)

Fonte: Autoria própria (2021).

Um exemplo prático que comprova a estereosseletividade biológica foi demonstrado por Nguyen *et al.* (1996) apud. Mitra e Chopra (2011). Para tanto, utilizaram uma mistura racêmica do tiopental, fármaco barbitúrico depressor do sistema nervoso central (SNC), administrado por via intravenosa (IV). A fração do R-tiopental apresentou maiores valores de depuração plasmática e volume de distribuição que o S-tiopental. Isso ocorre porque o enantiômero R está majoritariamente na fração não-ligada, ou seja, na sua forma livre no plasma, resultando na acelerada eliminação e distribuição, diferenciando a farmacocinética das moléculas (MITRA; CHOPRA, 2011).

A título de exemplo de RAM majoritariamente produzidas por um dos estereoisômeros, enquanto o outro é farmacologicamente mais aceitável, é o salbutamol. Esse composto encontra-se como mistura de enantiômeros: R-salbutamol e S-salbutamol. Este está relacionado aos principais efeitos adversos dos fármacos, que são broncoespasmos do músculo liso das vias aéreas superiores, o que pode se agravar em casos de pacientes com asma, além de atividades pró-inflamatórias, enquanto aquele tem mais afinidade com seu receptor-alvo, os receptores β_2 -adrenérgicos (RIBEIRO *et al.*, 2018).

Outro processo muito influenciado pelo estereoisomerismo molecular e biológico é a metabolização, detalhada por Niwa, Murayama e Yamazaki (2011). Avaliando a afinidade das enzimas do citocromo P450 (CYP450) para compostos específicos através de complexas análises laboratoriais publicadas nas bases de dados, puderam evidenciar que as diferentes isoformas apresentam seletividade pelos enantiômeros R e S dos fármacos (NIWA; MURAYAMA; YAMAZAKI, 2011).

Por possuírem uma variabilidade individual muito grande, ou seja, apresentam uma alta capacidade de polimorfismo, as isoenzimas do CYP450 causam diferenças significativas na velocidade de metabolização, por exemplo (RIBEIRO *et al.*, 2018). E apesar de realizam reações idênticas, podem não interagir com a molécula da forma esperada ou atuar em pontos diferentes do habitual, resultando em divergências na taxa de depuração, de inativação, constante de inibição e nos produtos gerados (MITRA; CHOPRA, 2011).

A título de exemplo têm-se o metabolismo da varfarina, um agente anticoagulante oral bastante prescrito e disponível apenas na forma racêmica. A principal isoforma atuante na metabolização da molécula S-varfarina é CYP2C9, provocando hidroxilação nas posições 6 e 7. Já a metabolização da R-varfarina é mediada pela CYP1A2, na posição 6, e CYP2C19, nas posições 6, 7 e 8 (NIWA; MURAYAMA; YAMAZAKI, 2011). Ademais, sabe-se que S-varfarina tem mais atividade biológica que R-varfarina (RIBEIRO *et al.*, 2018).

Outra exemplificação da influência do estereoisomerismo no metabolismo das moléculas é apontado por Ribeiro *et al.* (2018), que cita o tramadol, fármaco agonista dos receptores opiáceos, com duas formas isoativas: (+)-tramadol e (-)-tramadol. A literatura sugere que ambas as formas atuam de maneiras particulares, isto é, possuem distintos mecanismos farmacológicos, embora ajam em sinergismo. A diferença no processo de metabolização hepático, mediado pela CYP2D6, consiste nos produtos formados, que são: O-desmetiltramadol (ODT) e N-desmetiltramadol (NDT). Na ocasião, ODT possui meia-vida plasmática e potência aumentadas, em comparação ao NDT (RIBEIRO *et al.*, 2018).

Inúmeras outras moléculas são provas de que há diferenciação no reconhecimento das formas opticamente ativas dos ligantes pelos receptores biológicos, assim como da resposta biológica desencadeada por essa interação. No caso da metadona, seu enantiômero R tem cerca de 50 vezes mais afinidade com o receptor μ -opióide, que resulta em uma maior potência analgésica, enquanto S provoca um efeito de baixa tolerância cardíaca (RIBEIRO *et al.*, 2018)

Dois fármacos antidepressivos que, apesar dos enantiômeros apresentarem acentuadas discrepâncias farmacodinâmicas, continuam sendo comercializados como mistura racêmica são fluoxetina e citalopram. Ambos atuam antagonizando, de modo seletivo, os receptores que

fazem a recaptação do neurotransmissor (NT) serotonina (5-HT), aumentando as catecolaminas no meio extracelular. No primeiro caso, após metabolização hepática, produz-se um par de enantiômeros de norfluoxetina, principal metabólito bioativo da fluoxetina. Testes *in vitro* e *in vivo* demonstraram que a isoforma S é aproximadamente 20 vezes mais potente que o R na inibição da recaptação 5-HT (RIBEIRO *et al.*, 2018).

O segundo caso tem suas particularidades. A forma S(+)-citalopram tem um aumento tão acentuado em sua atividade farmacológica que atualmente já é possível encontrá-lo na forma enantiomericamente pura, comercializado com a denominação de escitalopram, em alusão a nomenclatura do estereoisômero mais ativo (S). Estima-se que seja 100 vezes mais potente no bloqueio da recaptação de 5-HT que R(-)-citalopram (RIBEIRO *et al.*, 2018).

Por razões como essa que Ribeiro *et al.* (2018) apontam que há uma tendência recente e crescente de produção e, conseqüentemente, de comercialização de medicamentos como SEP. Para Mitra e Chopra (2011), ainda, a utilização de compostos enantiomericamente puros apresentam como vantagens o aumento da seletividade da droga, melhoria na resposta farmacoterapêutica e diminuição das interações entre medicamentos.

Contudo, há ainda muitos fármacos na forma de racematos. Desse modo, a compreensão e o entendimento do estereoisomerismo dos fármacos, bem como de seus metabólitos, são imprescindíveis para o entendimento da origem, síntese, produção, separação e identificação dos compostos quirais no organismo vivo, seja ele o corpo humano ou o meio ambiente (RIBEIRO *et al.*, 2018).

Tratando-se de drogas ilícitas, o consumo de SEP potencializam o efeito, favorecendo o risco de overdose e das demais conseqüências físicas relacionadas ao uso abusivo de drogas. Nesse caso, algumas substâncias sujeitas a controle especial, enquadradas na Portaria da Secretaria de Vigilância Sanitária (SVS) do Ministério da Saúde (MS) nº 344 de 1998, são exemplos de moléculas vendidas na forma de SEP, por obterem o efeito terapêutico com facilidade, quando comparadas a mistura dos estereoisômeros (RIBEIRO *et al.*, 2018).

Mitra e Chopra (2011) discorrem acerca da relevância da quiralidade para a anestesia, evidenciando, por meio de exemplos teórico-práticos, que os agentes sinteticamente produzidos e empregados na prática clínica da anestesiologia possuem pelo menos um ponto de quiralidade. Ainda relata que quase a totalidade dessas moléculas são utilizadas como mistura de ambas as formas. Isso acaba por gerar irracionalização e insegurança no uso, posto as diferentes atividades farmacológicas ou sua completa ausência.

Nessa mesma perspectiva, Ribeiro *et al.* (2018), através de uma pesquisa bibliográfica, pesquisaram sobre as principais drogas quirais e as categorizou quanto a classe. Avaliaram

fármacos antidepressivos, antagonistas dos receptores beta-2, anticoagulantes, broncodilatadores, opioides, psicoativos, incluindo também os anestésicos.

Em ambas as pesquisas os autores tratam da cetamina como um fármaco quiral comumente utilizado na indução da perda da consciência e, em menor grau, na analgesia. No entanto, a forma S(+) possui maior eficácia anestésica. Por outro lado, a forma R(-)-cetamina, além de ser menos ativa, está diretamente associada à ocorrência dos efeitos colaterais, como agitação e efeitos alucinógenos (MITRA; CHOPRA, 2011; RIBEIRO *et al.*, 2018). Além desse, a bupivacaína, comercializada como mistura racêmica desde 1960, tem seu R(+) interagindo com canais de sódio de forma mais potente que a S(-), este sendo mais cardiotoxico (MITRA; CHOPRA, 2011).

De acordo com Ribeiro *et al.* (2018), a classe que é foco das pesquisas científicas é a dos fármacos psicoativos sintéticos. Descrevem que para as drogas análogas à amfetamina, os enantiômeros S possuem atividade biológica mais significativa que a forma R. No que tange a metabolização, R é rapidamente metabolizado, enquanto S permanece mais tempo biodisponível. Assim, infere-se que o efeito provocado pelo enantiômero S será mais intenso e duradouro do que o de R, havendo, inclusive, maior propensão ao desenvolvimento de reações indesejáveis e toxicidade.

Outro modelo de racemato existente na prática clínica é o metilfenidato, um estimulante do SNC utilizado no tratamento da narcolepsia e transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH). Embora haja conhecimento de que apenas a forma dextrógira seja efetivamente responsável pelo efeito terapêutico, ambas as formas ainda são sintetizadas e comercializadas em combinação (RIBEIRO *et al.*, 2018).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos e exemplos trazidos demonstram que o estereoisomerismo tem relação direta com a farmacoterapia, posto que a presença de um centro estereogênico em uma molécula é capaz de gerar alterações em fatores como: atividade, metabolização, grau de afinidade, potência, excreção, biodisponibilidade, efeito, dentre outros.

Assim, infere-se que algumas das milhares moléculas opticamente ativas, quando empregadas na forma de mistura racêmica, sujeitam, de certo modo, a irracionalidade terapêutica, uma vez que a ação farmacológica pretendida pode, às vezes, ser atenuada pela RAM ou pelo efeito tóxico, diminuindo a efetividade do tratamento.

Nota-se, também, que de todos os fármacos enantioméricos, descritos anteriormente e listados na tabela 3, e que apresentam discrepância na atividade farmacológica, apenas o S-citalopram é comercializado como SEP, denominada escitalopram. Além disso, parte dos estudos ainda não realizam investigações clínicas com os enantiômeros separadamente, sendo empregados principalmente em casos cuja pretensão é comercializá-los como SEP.

Interligando os demais pontos levantados e discutidos nesta monografia, evidencia-se que o conhecimento acerca das diferentes propriedades farmacológicas dos enantiômeros é imprescindível para garantir a eficácia terapêutica, elucidação das interações com outros medicamentos e mensuração da toxicidade desses agentes; e que o isolamento do enantiômero pode beneficiar o tratamento, não apenas por reduzir a incidência de RAM, mas, inclusive, por obter o efeito desejado com emprego de uma dose menor, por ser mais potente sozinho.

Desse modo, se o estudo do estereoisomerismo dos fármacos for, de alguma forma, negligenciado, pode haver sérias implicações para a farmacoterapia do paciente, assim como para seu estado de saúde, uma vez que permanecerá com sua condição sendo tratada de modo menos eficiente e inseguro (irracionalidade terapêutica).

Contudo, estima-se que com a ascensão dos estudos englobando a farmacologia e a estereoquímica possibilitem a visualização que esta temática requer, posto que o fenômeno da quiralidade presente em uma dada molécula é uma condição crítica para descoberta, produção e desenvolvimento de drogas, pois influencia diretamente no perfil de segurança e em seu emprego terapêutico.

Destarte, a compreensão acerca do comportamento estereoquímico de uma molécula não é importante apenas para garantir eficácia e segurança do tratamento, mas porque polimorfismos genéticos também podem ter um impacto importante nas propriedades biológicas, incluindo a toxicidade das drogas e seus efeitos clínicos.

REFERÊNCIAS

- AVER, G. M.; KREUTZ, O. C.; SUYENAGA, E. S. Métodos de obtenção de fármacos sob a óptica da química medicinal. **Revista Conhecimento Online**, v. 2, n. 7, p. 63-73, 2015.
- BARREIRO, E. J.; FERREIRA, V. F.; COSTA, P. R. R. Substâncias enantiomericamente puras (SEP): a questão dos fármacos quirais. **Química nova**, v. 20, n. 6, p. 647-655, 1997.
- BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química Medicinal: As bases moleculares da ação dos fármacos**. Porto Alegre: Artmed Editora, 2014.
- BERMUDEZ, J. A. Z.; BARRAGAT, P. Medicamentos Quirais: da dimensão química à discussão política. **Cad. Saúde Públ.**, Rio de Janeiro, v. 12, n. 1, p. 47-51, 1996.
- BRASIL. Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2011.
- _____. Resolução RDC nº 11, de 22 de março de 2011. Dispõe sobre o controle da substância Talidomida e do medicamento que a contenha. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2011.
- CASTRO, J. T. D. F. **Benefícios dos estereoisômeros na terapêutica medicamentosa**. 2014. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2014.
- CATTANI, M.; BASSALO, J. M. F. Atividade óptica de um meio dielétrico diluído: Pasteur e as simetrias moleculares. **Revista Brasileira de Ensino de Física**, v. 31, n. 3, p. 3304.1-3304.16, 2009.
- CAVALHEIRO, A. H.; COMARELLA, L. Farmacocinética: modelos e conceitos: uma revisão de literatura. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, v. 10, n. 5, p. 73-84, 2016.
- COELHO, F. A. S. Fármacos e quiralidade. **Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola**, v. 3, p. 23-32, 2001.
- CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Resolução nº 596 de 21 de fevereiro de 2014. Dispõe sobre o Código de Ética Farmacêutica, o Código de Processo Ético e estabelece as infrações e as regras de aplicação das sanções disciplinares. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2014.
- CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. Resolução nº 466 de 2012. Dispõe sobre diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2012.
- CREMASCO, M. A. A fronteira da indústria farmacêutica no Brasil: enantiômeros. **Cienc. Cult.**, São Paulo, v. 65, n. 3, p. 4-5, 2013.

FEDERICO, M. P. *et al.* Noções sobre parâmetros farmacocinéticos/farmacodinâmicos e sua utilização na prática médica. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 15, n. 3, p. 201-205, 2017.

GANDOLFI, R. C. *et al.* A importância da técnica de cromatografia líquida de alta eficiência no isolamento do fármaco enantiômero puro esomeprazol. **International Journal of Health Management Review**, v. 6, n. 1, 2020.

KATZUNG, B. G.; TREVOR, A. J. **Farmacologia Básica e Clínica**. Artmed, 13 ed. Porto Alegre, 2017.

KOROLKOVAS, A.; BURCKHALTER, J. H. **Química Farmacêutica**. Guanabara Koogan. Rio de Janeiro, 2017.

LIMA, L. M. Química medicinal moderna: desafios e contribuição brasileira. **Química Nova**, v. 30, n. 6, p. 1456-1468, 2007.

LIMA, V. L. E. Os fármacos e a quiralidade: uma breve abordagem. **Química Nova**, v. 20, n. 6, p. 657-663, 1997.

MAGALHÃES, J. C. A. **Importância da quiralidade e da estereoquímica na terapia antimicrobiana**. 2016. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2016.

MITRA, S.; CHOPRA, P. Quiralidade e medicamentos anestésicos: Uma revisão e uma atualização. **Revista indiana de anestesia**, v. 55, n. 6, p. 556, 2011.

MORO, A.; INVERNIZZI, N. A tragédia da talidomida: a luta pelos direitos das vítimas e por melhor regulação de medicamentos. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, [S.L.], v. 24, n. 3, p. 603-622, set. 2017.

MOUTINHO, C. *et al.* Esteroisômeros na terapêutica com bloqueadores beta-adrenérgicos. **Egitania Scientia**, v. 1, p. 91-110, 2017.

NASCIMENTO, A. C. **Resolução enantiomérica do secnidazol**. 2012. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química na Área de Concentração em Desenvolvimento de Processos Biotecnológicos) – Faculdade de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, 2012.

NIWA, T.; MURAYAMA, N.; YAMAZAKI, H. Stereoselectivity of human cytochrome P450 in metabolic and inhibitory activities. **Current drug metabolism**, v. 12, n. 6, p. 549-569, 2011.

NOËL, F. *et al.* Estudos de bioequivalência para fármacos que apresentam estereoisomerismo. **Infarma**, v.16, n. 11-12, p. 64-67, 2004.

ORLANDO, R. M. *et al.* Importância farmacêutica de fármacos quirais. **Revista eletrônica de Farmácia**, v. 4, n. 1, p. 8-14, 2007.

PATRICK, G. L. **An Introduction to Medicinal Chemistry**. Oxford, Oxford University Press, United Kingdom, 1995.

RAUPP, D. T.; DEL PINO, J. C. Estereoquímica no Ensino Superior: historicidade e contextualização em livros didáticos de Química Orgânica. **Acta Scientiae**, v. 17, n. 1, 2015.

RIBEIRO, C. *et al.* Chiral drug analysis in forensic chemistry: An overview. **Molecules**, v. 23, n. 2, p. 262, 2018.

RIBEIRO, L. P. D. **Espectropolarimetria e polarimetria baseadas em cristais birrefringentes para as regiões espectrais do visível e infravermelho próximo**. 2012. Tese (Doutorado em Química) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química, São Paulo, 2012.

SANTOS, M. B. **Revisão sobre fármacos quirais e a sua importância na medicina atual**. 2012. Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Química) – Faculdade de Ciências, Universidade Estadual Paulista, São Paulo, 2012.

SILVERIO, V. A. **Separação, obtenção e utilização de enantiômeros puros no controle estereoespecífico de qualidade de medicamentos contendo bisoprolol**. 2011. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

SIMONETTI, M. P. B.; BATISTA, R. A.; FERREIRA, F. M. C. Estereoisomeria: a interface da tecnologia industrial de medicamentos e da racionalização terapêutica. **Rev Bras Anestesiol**, v. 48, n. 5, p. 390-399, 1998.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**, v. 8, n. 1, p. 102-106, São Paulo, 2010.