

**João Tiago Duarte Ferreira de Castro**



**BENEFÍCIOS DOS ESTEREOISÓMEROS NA TERAPÊUTICA  
MEDICAMENTOSA**

**UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA**

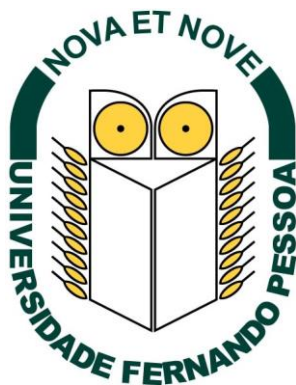
**Faculdade de Ciências da Saúde**

**Porto**

**2014**



**João Tiago Duarte Ferreira de Castro**



**BENEFÍCIOS DOS ESTEREOISÓMEROS NA TERAPÊUTICA  
MEDICAMENTOSA**

**UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA**

**Faculdade de Ciências da Saúde**

**Porto**

**2014**

Benefícios dos estereoisômeros na terapêutica medicamentosa

João Tiago Duarte Ferreira de Castro

**BENEFÍCIOS DOS ESTEREOISÓMEROS NA TERAPÊUTICA  
MEDICAMENTOSA**

**Atesto a originalidade do trabalho:**

---

Trabalho de conclusão de ciclo apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Orientadora:  
Professora Carla Guimarães Moutinho

## **Resumo**

A maioria dos fármacos comercializados atualmente são estereoisômeros, podendo estes apresentar-se na forma de enantiômeros ou diastereómeros. Desde que ocorreu o desastre da talidomida nos anos 60, a indústria química e farmacêutica apercebeu-se da importância do estudo da quiralidade dos fármacos e das suas propriedades estereoquímicas. A análise da correlação entre a quiralidade e as propriedades toxicológicas e farmacológicas dos compostos levou não só à eliminação de efeitos adversos, como também a diversos benefícios terapêuticos.

Tem surgido uma tendência para a comercialização de novos fármacos sob a forma de enantiômeros, suplantando os fármacos antigos que eram comercializados na forma de misturas racémicas.

Este trabalho expõe alguns benefícios associados aos estereoisômeros presentes em diferentes grupos terapêuticos, através da análise de diferentes misturas racémicas e dos seus enantiômeros ou diastereómeros.

**Palavras-chave:** Estereoquímica, Estereoisômeros; Enantiômeros; Diastereómero; Estereosseletividade; Mistura Racémica; Quiralidade; Fármacos Quirais.

## **Abstract**

The majority of currently marketed drugs are stereoisomers, which can be enantiomers or diastereomers. Since thalidomide's disaster occurred in the 60's, the chemical and pharmaceutical industry realized the importance of studying the chirality of drugs and their stereochemical properties. The analysis of the correlation between chirality and the toxicological and pharmacological properties has led not only to the elimination of adverse effects, but also to different therapeutic benefits.

There has been a tendency towards the marketing of new drugs in the form of enantiomers, supplanting the old drugs which were marketed as racemic mixtures.

This work exposes some benefits associated with stereoisomers present in different therapeutic groups, through the analysis of different racemic mixtures and their enantiomers or diastereomers.

**Keywords:** Stereochemistry; Stereoisomers;; Enantiomers; Diastereomer; Stereoselectivity; Racemic Mixture; Chirality; Chiral Drugs.

## **Agradecimentos**

A minha palavra de gratidão a todos os colegas que me acompanharam ao longo deste trajeto, principalmente aos que estiveram do meu lado durante esta última etapa da minha vida de estudante.

Um enorme agradecimento à minha família por me ter dado a oportunidade de me formar nesta importante área da saúde. Obrigado por me fazerem acreditar nas minhas capacidades e por todo o apoio incondicional.

Agradeço também a todos o corpo docente do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade Fernando Pessoa pelo profissionalismo e rigor que os caracteriza a nível letivo, permitindo a aquisição de conhecimentos teóricos e práticos úteis não só para a atividade profissional do farmacêutico, como também para diferentes situações e operações do dia-a-dia.

Por fim, um especial obrigado à professora Carla Guimarães Moutinho, pela disponibilidade e enorme esforço prestado em torno deste trabalho de conclusão de curso, tornando possível a sua entrega.

## Lista de figuras

Figura 1. Classificação dos diferentes tipos de isómeros.....	5
Figura 2. Possível interacção entre os dois enantiómeros de um fármaco quiral e o seu local de ligação .....	7
Figura 3. Estrutura molecular da D-glucose e D-galactose.....	8
Figura 4. Utilização da estereoquímica como meio de produção de novos fármacos ....	10
Figura 5. Abordagens aos compostos opticamente activos.....	11
Figura 6. Aplicações da estereoquímica na projeção e desenvolvimento de novos fármacos .....	16
Figura 7. Estrutura molecular do escitalopram.....	19
Figura 8. Enantiómeros da fluoxetina: R-fluoxetina e S-fluoxetina.....	19
Figura 9. Estereoisómeros da sertralina .....	20
Figura 10. Enantiómeros (S)-(-) e (R)-(+) da metadona .....	22
Figura 11. Estrutura molecular do tramadol, dos seus enantiómeros e do metabolito ativo O-desmetiltramadol.....	23
Figura 12. Isómeros <i>-cis</i> do diltiazem.....	25
Figura 13. Estrutura molecular do verapamil. ....	26
Figura 14. Estrutura molecular do carvedilol na forma racémica. ....	27
Figura 15. Estrutura molecular do d-nebivolol e do l-nebivolol .....	28
Figura 16. Estruturas moleculares do R- e S-propranolol.....	29
Figura 17. Forma racémica do ibuprofeno (A) e os seus enantiómeros (B) .....	30
Figura 18. Enantiómero ativo do cetoprofeno, S(+)-cetoprofeno (dexcetoprofeno) .....	31
Figura 19. Estrutura molecular do omeprazol e dos seus isómeros.....	33
Figura 20. Estrutura molecular dos enantiómeros do pantoprazol .....	34
Figura 21. Estrutura molecular dos enantiómeros da talidomida .....	35

**Lista de tabelas**

Tabela 1. Exemplos de alguns fármacos quirais comercializados atualmente e respectivas classes terapêuticas ..... 2

Tabela 2. Conceitos associados à estereoquímica ..... 9

Tabela 3. Vendas globais dos fármacos comercializados como enantiômeros individuais em 2005 ..... 39

## Lista de abreviaturas

- AINEs: anti-inflamatórios não-esteroides
- ANDA: *abbreviated new drug application* (novas aplicações de fármacos abreviadas)
- CG: cromatografia gasosa
- CLAP: cromatografia líquida de alta pressão
- COX: ciclo-oxigenase
- EC: eletroforese capilar
- FN- $\kappa$ B: factor nuclear kappa B
- G<sub>i</sub>: *inhibitory G protein* (proteína G inibitória)
- G<sub>s</sub>: *stimulatory G protein* (proteína G estimulatória)
- IBPs: inibidores da bomba de prótons
- IECAs: inibidores da enzima conversora da angiotensina
- ISRS: inibidores seletivos da recaptção de serotonina
- MDMA: metilendioximetanfetamina
- NDA: *new drug application* (novas aplicações de fármacos)
- ONS: óxido nítrico sintetase
- Q30: quantidade do princípio ativo dissolvido em 30 minutos
- RAPG: recetor acoplado à proteína G
- SUPAC: *scale up and post approval changes* (transposição em escala e alterações pós-aprovação)
- T3: triiodotiroxina
- T4: tiroxina
- t50: tempo necessário para dissolução de 50% do princípio ativo

## Índice

I.	INTRODUÇÃO .....	1
II.	CONCEITOS GERAIS DE ESTEREOQUÍMICA .....	5
III.	DESENVOLVIMENTO DE COMPOSTOS QUIRAIS .....	10
IV.	APLICAÇÕES DA ESTEREOQUÍMICA.....	14
V.	ESTEREOISÓMEROS NA TERAPIA .....	18
	V.1. Fármacos utilizados na terapêutica da depressão .....	18
	V.1.i. Escitalopram .....	18
	V.1.ii. Fluoxetina .....	19
	V.1.iii. Sertralina.....	20
	V.2. Fármacos opióides .....	21
	V.2.i. Metadona .....	21
	V.2.ii. Tramadol.....	22
	V.3. Fármacos utilizados no tratamento da hipertensão arterial .....	24
	V.3.i. Antagonistas dos canais de cálcio .....	24
	V.3.i.1. Diltiazem .....	24
	V.3.i.2. Verapamil .....	25
	V.3.ii. Bloqueadores beta-adrenérgicos .....	26
	V.3.ii.1. Carvedilol.....	27
	V.3.ii.2. Nebivolol.....	28
	V.3.ii.3. Propranolol.....	28
	V.4. Anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs) .....	29
	V.4.i. Ibuprofeno e dexibuprofeno .....	30
	V.4.ii. Cetoprofeno e dexcetoprofeno.....	31
	V.4.iii. Etodolac .....	31
	V.5. Inibidores da bomba de prótons (IBPs).....	32
	V.5.i. Omeprazol e esomeprazol .....	32
	V.5.ii. Pantoprazol e S-Pantoprazol.....	33
VI.	RELAÇÃO RISCO-BENEFÍCIO: A TRAGÉDIA DA TALIDOMIDA .....	35
VII.	PERSPECTIVAS PARA O FUTURO .....	38
VIII.	CONCLUSÃO .....	42
IX.	BIBLIOGRAFIA.....	43

## I. INTRODUÇÃO

O estudo dos estereoisômeros e dos seus benefícios prende-se a uma área denominada de estereoquímica, sendo esta responsável pela análise da estrutura tridimensional das moléculas em termos estáticos e dinâmicos, permitindo conhecer a relação da sua estrutura-atividade. Neste contexto, pequenas modificações a nível geométrico podem ser traduzidas numa alteração das funções da molécula em estudo. Para além disso, certas moléculas essenciais para a vida, como aminoácidos, nucleótidos e açúcares, são compostos quirais e surgem na natureza na forma de enantiómeros puros (Anslyn e Dougherty, 2005). Estas biomoléculas geralmente são enantiómeros simples ou derivados de moléculas quirais e são utilizados na indústria farmacêutica como excipientes de fármacos. A quiralidade afeta diretamente a farmacocinética, uma vez que um enantiómero simples ou uma mistura não-racémica podem conferir melhores características a nível da sua solubilidade, dissolução ou estabilidade. Estes compostos enantiomericamente puros podem interagir com outras moléculas quirais e formar estereoisômeros (Mohan *et al.* 2009).

A análise dos fármacos quirais justifica-se pelas diferenças a nível da toxicidade e da atividade biológica de dois enantiómeros, embora ambos apresentem características idênticas como o mesmo ponto de ebulição, a densidade e reatividade. Enquanto um enantiómero pode possuir uma atividade biológica benéfica, o outro pode ser inativo ou exercer outra atividade, capaz de resultar em efeitos adversos (Nagori *et al.*, 2011).

A escolha entre estereoisômeros individuais ou misturas de estereoisômeros vai depender assim das vantagens terapêuticas associadas, dos possíveis efeitos adversos e dos custos de desenvolvimento. Verifica-se assim uma necessidade de avaliação contínua tanto dos novos fármacos quirais, como também dos já existentes no mercado (Sekhon, 2013).

**Tabela 1.** Exemplos de alguns fármacos quirais comercializados atualmente e respectivas classes terapêuticas. Adaptado de: Sekhon, 2013.

Classe terapêutica	Exemplos de fármacos quirais
Bloqueadores dos canais de cálcio	Verapamil, nicardipina, felodipina, diltiazem
Antiarrítmicos	Propafenona, tocainida, mexiletina
Bloqueadores $\beta$	Propranolol, atenolol, carvedilol
AINEs	Ibuprofeno, naproxeno, cetoprofeno
Benzodiazepinas	Oxazepam, lorazepam
Antibióticos	Fluoroquinolonas, moxalactam
Antineoplásicos	Ciclofosfamida, ifosfamida
Anticoagulantes	Varfarina, acenocumarol
Relaxantes musculares	Metocarbamol, baclofeno
Anestésicos	Prilocaína, cetamina, pentobarbital
Antidislipídicos	Atorvastatina
Antieméticos	Ondansetron
Anti-histamínicos	Terfenadina, loratadina
Antimaláricos	Cloroquina
Inibidores da bomba de prótons	Lansoprazol, pantoprazol, omeprazol
IECAs	Imidapril, S(-)-captopril, S(-)-enalapril
Analgésicos opióides	Metadona
Agentes antivirais	(-)-carbovir
Hipnóticos e sedativos	Hexobarbital, tiopental
Agentes hormonais	Levotiroxina
Afeções respiratórias	Albuterol, salmeterol
Agentes usados no cancro	Citarabina
Agentes oftálmicos	Atropina, bitamoprost
Antiartríticos	Penicilamina
Anticolinérgicos	Difenilhidramina

A forma como estes fármacos quirais estabelecem uma ligação às proteínas plasmáticas exibe um comportamento estereosseletivo, que por sua vez determina a referida atividade farmacológica dos compostos, bem como o seu perfil farmacocinético, sendo que cada fármaco apresenta um comportamento específico em relação ao organismo (Shen *et al.*, 2013).

Um dos grandes desafios do século XXI baseia-se na procura de alternativas terapêuticas mais eficazes, para o combate às doenças que atingem o mundo em grande escala. A investigação assenta na pesquisa de novos compostos com um melhor perfil

farmacocinético e uma toxicidade reduzida, de forma a colmatar falhas existentes na terapêutica. A manipulação química ao nível atômico é, dessa forma, crucial para explorar alternativas mais seguras e potentes, relativamente às existentes no mercado, permitindo ainda ultrapassar as grandes lacunas de fármacos que acabam por cair em desuso. Contudo, a utilização de compostos quirais e a seleção enantiomérica nem sempre se traduz numa melhoria dos efeitos clínicos ou na erradicação de efeitos adversos, existindo também casos de insucesso (Smith, 2009).

De facto, o uso farmacológico de estereoisômeros pode conduzir a problemas muito graves, como foi o caso da talidomida. A ineficaz avaliação da sua aplicação clínica levou à sua utilização precária em humanos, conduzindo a inúmeros casos de teratogenia. No entanto, este caso serviu de alerta para a necessidade de compreender inequivocamente a atividade dos diferentes compostos antes de estes serem introduzidos no mercado. Recentemente, surgiu interesse renovado nesta mesma molécula a nível de diferentes áreas terapêuticas, como será posteriormente desenvolvido (Franks *et al.*, 2004).

A avaliação de como a estereoquímica se desenvolveu ao longo dos tempos permite encarar quais foram os principais obstáculos que surgiram para a indústria farmacêutica, bem como quais serão as principais metas a atingir no decorrer do século atual. Desde a descoberta do enorme potencial dos fármacos quirais, ficou estabelecida a clara importância de novos modos de obtenção destas moléculas, para além do seu isolamento a partir de produtos naturais e através da fermentação. Surgiu, dessa forma, uma grande ambição de transpor a produção em escala através de processos sintéticos (Federsel, 2003).

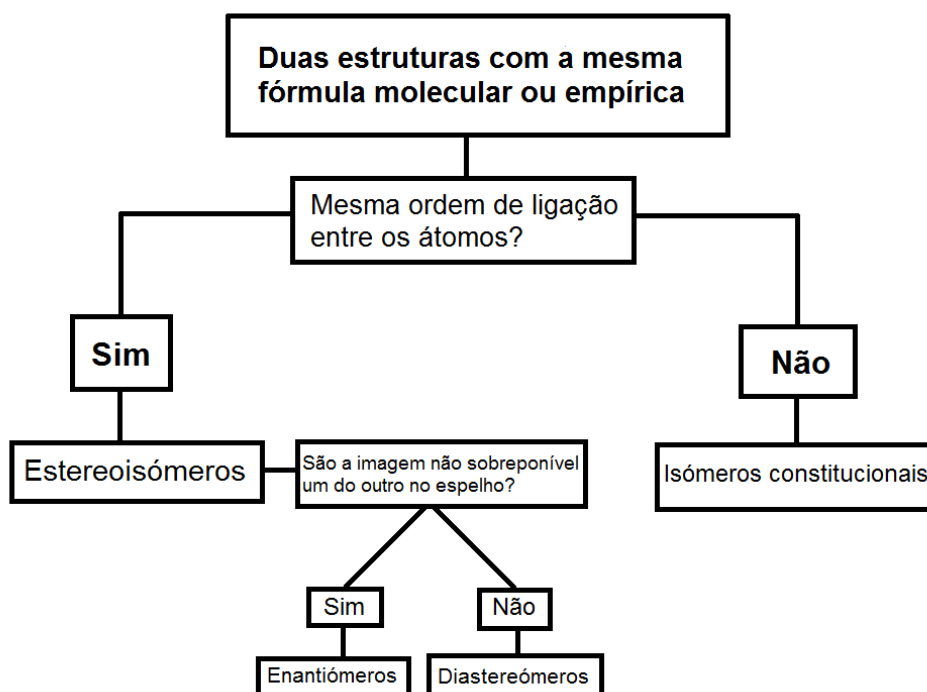
Essa necessidade de transposição em escala é justificada pelo motivo de que o desenvolvimento de fármacos se insere num mercado cada vez mais competitivo, sendo suportada pela ideia que os avanços verificados na área da síntese e da química analítica permitem atualmente a produção de fármacos na forma de estereoisômeros, revelando-se como vantajosos em termos de relação risco/benefício, quando comparados com os racematos desses fármacos estereoisoméricos (Somogyi *et al.*, 2004, Patočka e Dvořák, 2004).

O objetivo deste tema de conclusão de ciclo passa por uma abordagem aos potenciais benefícios dos estereoisômeros na terapêutica farmacológica atual, focando nas vantagens que advêm do seu uso. Serão abordados diferentes estereoisômeros, sendo explorados os seus aspetos positivos, comparativamente com as formas racémicas. Será

feita igualmente uma abordagem aos diferentes métodos de obtenção de estereoisômeros. De uma maneira geral, a investigação da estereoquímica demonstrou uma enorme utilidade, traduzindo-se em largos benefícios terapêuticos, sendo que muitos dos fármacos presentes no mercado são compostos quirais, apresentando-se a maioria sob a forma de estereoisômeros (Nguyen *et al.*, 2006).

## II. CONCEITOS GERAIS DE ESTEREOQUÍMICA

A indústria química divide-se em várias áreas de investigação, sendo uma dessas a estereoquímica que, como referido anteriormente, corresponde ao estudo da estrutura tridimensional das moléculas. O primeiro conceito que surge ao discutir este tema é a definição de estereoisômeros, os quais são compostos quirais que apresentam a mesma estrutura, mas que diferem na orientação espacial dos seus átomos ou grupos constituintes. Estes compostos quirais podem ser divididos em dois grupos principais: os enantiómeros e os diastereómeros (Hutt, e O'Grady, 1996).



**Figura 1.** Classificação dos diferentes tipos de isômeros. Adaptado de: Anslyn e Dougherty, 2005.

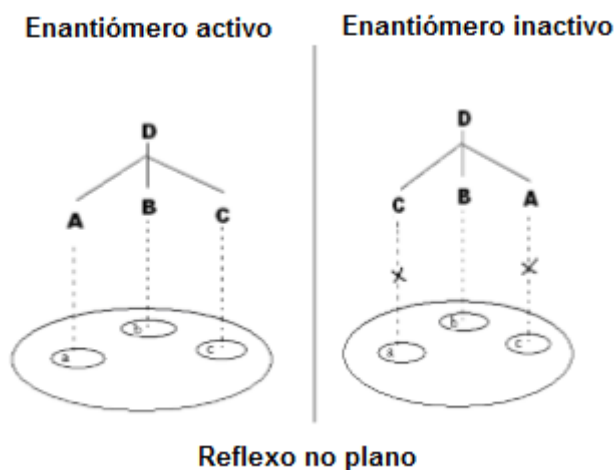
A quiralidade corresponde a uma propriedade geométrica que descreve moléculas que representam uma imagem no espelho de uma forma não-sobreponível. Dentro deste conceito encontram-se os referidos estereoisômeros, que apresentam diferentes configurações tridimensionais entre si (Howland, 2009).

Este conceito foi desenvolvido inicialmente por Louis Pasteur que, ao analisar a morfologia de cristais de tartarato de sódio depositados no vinho, descobriu que o ácido tartárico pode existir na forma de dois compostos que diferem a nível da rotação do plano de polarização da luz. Enquanto a solução de um composto demonstrava rotatividade para a direita, a solução do outro composto rodava para a esquerda (Dunitz, 1996).

No que diz respeito aos enantiómeros, estas moléculas são estereoisómeros que representam a imagem do composto no espelho, de uma forma não sobreponível (existe uma rotação ótica oposta entre eles). Esta característica concede-lhes também o apelido de isómeros óticos. De forma a distinguir um enantiómero do outro, utilizam-se as classificações de (+)- ou (-)-enantiómeros ou (D)- ou (L)-enantiómeros, sendo esta última nomenclatura utilizada geralmente na classificação de aminoácidos e açúcares (Lorenz *et al.*, 2007).

Pode também recorrer-se a um outro método de nomenclatura designado de sistema de *Cahn-Ingold-Prelog* e onde são atribuídas as iniciais R/S. Neste sistema, após a determinação da estrutura da molécula, os átomos substituintes ligados ao carbono quiral são classificados em ordem de prioridade consoante os seus números atômicos. Quanto maior estes forem, maior a prioridade. A molécula é então visualizada a partir do lado oposto ao grupo de menor prioridade e se os restantes átomos, do de maior prioridade para o de menor prioridade, estiverem ordenados no sentido do ponteiro do relógio, atribui-se a configuração absoluta R (*rectus*). Caso a orientação seja no sentido oposto ao ponteiro do relógio, a configuração absoluta é a S (*sinister*) (Hutt e O'Grady, 1996).

Existem casos de fármacos quirais em que um dos enantiómeros exerce uma certa toxicidade, sendo nestes casos denominado de poluente quiral. A degradação de fármacos aquirais pode também dar origem a metabolitos tóxicos ou compostos intermédios sob diferentes condições ambientais. Geralmente, os xenobióticos quirais existem num equilíbrio dinâmico, o que contribui para a sua existência no meio ambiente em mais do que uma forma (Sharma, 2014).



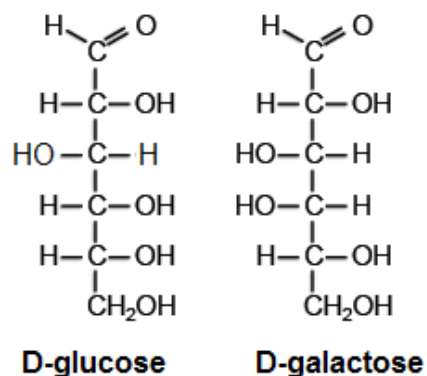
**Figura 2.** Possível interação entre os dois enantiômeros de um fármaco quiral e o seu local de ligação. Adaptado de: Mohan *et al.*, 2009.

Grande parte dos fármacos quirais possui um ou mais centros quirais. Os compostos naturais são geralmente enantiômeros puros, enquanto um número elevado dos fármacos sintetizados no mercado é composto por misturas racémicas. De uma forma mais comum, os fármacos que possuem apenas um átomo de carbono assimétrico apresentam-se em duas formas enantioméricas, denominadas de eutómero, a forma mais ativa, e distómero, a sua forma menos ativa (Sekhon, 2013).

A atividade do eutómero e do distómero conduz a um outro parâmetro que hoje em dia é avaliado, denominado por razão eudísmica. Esta grandeza é determinada pela diferença a nível da atividade farmacológica entre enantiômeros. O rácio da atividade entre o enantiômero mais potente e o menos potente tem sido alvo de grande interesse. No entanto, nem sempre este parâmetro depende da pureza enantiomérica dos compostos usados (Waldeck, 2003). A razão eudísmica vem desta forma determinar o efeito terapêutico dos enantiômeros, estando também associada à estereosseletividade dos diferentes compostos.

Um composto que apresente uma estereosseletividade elevada, possui um isómero muito mais ativo que o outro. A atividade de um enantiômero resulta da interação entre este e os locais ativos do sistema biológico onde se encontra inserido. É então fulcral compreender a interação a nível estereoquímico dos fármacos ativos opticamente com enzimas ou recetores, bem como se estes são capazes de exercer efeitos terapêuticos diferentes, no que diz respeito ao seu mecanismo de ação (Peepliwal *et al.*, 2010).

Em relação aos diastereómeros, estes diferem dos enantiómeros pelo facto de não representarem a referida imagem do composto refletido no espelho. Um exemplo que ilustra esta definição é a estrutura dos compostos D-glucose e D-galactose, uma vez que estes são isómeros entre si, mas não refletem a imagem do outro (Kim, e Chae, 2012). Os diastereómeros que se distinguem entre si apenas num centro quiral são denominados de epímeros (Hutt e O'Grady, 1996).



**Figura 3.** Estrutura molecular da D-glucose e D-galactose. Adaptado de: Kim e Chae, 2012.

Entre um enantiómero e uma mistura racémica, o tipo de interações moleculares é diferente. No que diz respeito aos enantiómeros, as interações são homoquirais (correspondem às interações das moléculas com a mesma quiralidade). Já no que toca aos compostos racémicos, as interações são heteroquirais, dando-se entre moléculas quirais opostas. Esta diferença condiciona claramente as propriedades da molécula a nível físico (Gudavarthy e Kulp, 2012).

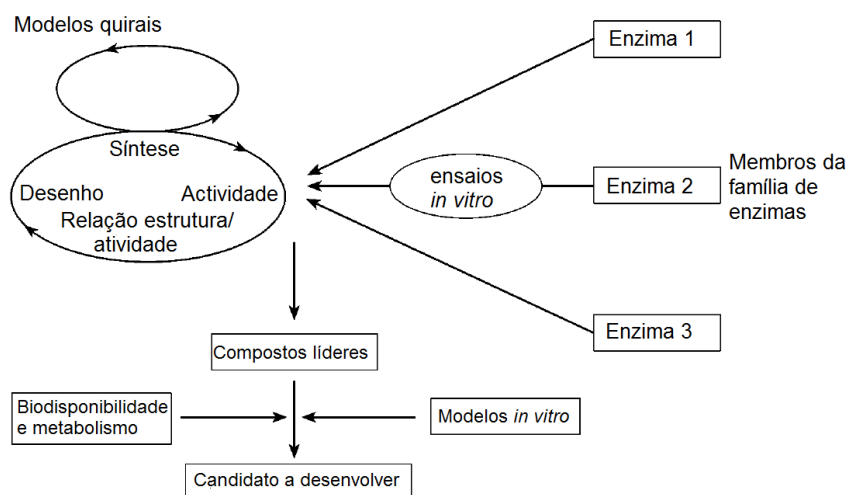
A tabela presente na página seguinte representa um sumário dos conceitos associados à estereoquímica (Mohan *et al.*, 2011):

Tabela 2. Conceitos associados à estereoquímica. Adaptado de: Mohan *et al.*, 2011.

Terminologia	Definição
Quiralidade	Propriedade de um objeto que não é sobreponível com a sua imagem
Isômeros	Compostos que possuem fórmulas moleculares idênticas mas que diferem na natureza ou sequência de ligação dos seus átomos ou na distribuição destes no espaço
Isômeros constitucionais	Isômeros que possuem o mesmo número e tipo de átomos mas que diferem em termos de configuração dos átomos nas moléculas
<i>Chiral switch</i>	Procedimento utilizado para transformar um fármaco racémico existente no seu enantiômero ativo
Estereoisômeros	Compostos que possuem os mesmos átomos ligados da mesma forma mas que diferem entre si pela sua orientação no espaço
Enantiômero	Estereoisômero cuja imagem no espelho não é sobreponível
Levo-	Isômero que desvia o plano da luz polarizada para a esquerda
Dextro-	Isômero que desvia o plano da luz polarizada para a direita
Racematos	Os dois enantiômeros que compõem uma mistura racémica
Mistura racémica	Mistura equimolar de enantiômeros
Racemização	Conversão de um enantiômero no seu racemato
Configuração absoluta	Indica a configuração atual dos substituintes dum composto quiral
Diastereómeros	Estereoisômeros que não são enantiômeros, não representando assim a imagem um do outro
Composto meso	Diastereómero com dois ou mais centros quirais e onde os quatro grupos em cada carbono quiral possui um plano de simetria na molécula
Inversão quiral	Conversão de um enantiômero na sua imagem no espelho
Distómero	Enantiômero com menor atividade ou afinidade farmacológica
Eutómero	Enantiômero com maior atividade ou afinidade farmacológica
Epímero	Diastereómero que possui apenas uma configuração diferente e em apenas um carbono quiral

### III. DESENVOLVIMENTO DE COMPOSTOS QUIRAIS

Existem vários métodos a que se recorre para obter compostos enantioméricos puros. Um dos recursos mais utilizados na atualidade corresponde à obtenção de materiais enantiopuros a partir de materiais básicos presentes no campo quiral (denominado por alguns autores de *chiral pool*) como aminoácidos, açúcares ou terpenos. Recorre-se a este tipo de abordagem devido ao baixo custo e à disponibilidade rápida desses materiais, ou quando a sequência sintética do material do campo quiral a utilizar é direta. Embora este método seja uma escolha válida desde há vários anos atrás, possui como desvantagem a necessidade de execução de várias etapas de síntese para a molécula alvo, o que não o torna praticamente viável para todos tipos de síntese (Welch, 2005).

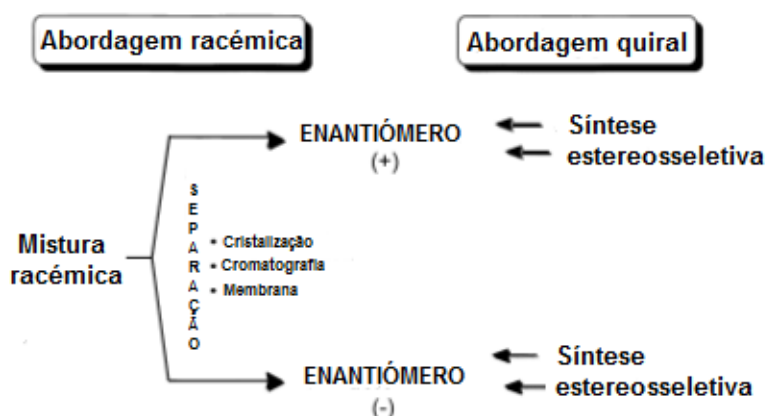


**Figura 4.** Utilização da estereoquímica como meio de produção de novos fármacos. Adaptado de: Burke e Henderson, 2004.

O desenvolvimento da química analítica e dos processos de síntese permitiu avaliar as diferenças entre dois enantiómeros de fármacos ou entre o composto pioneiro e os seus metabolitos, no que diz respeito aos seus efeitos farmacológicos desejados ou indesejados. A busca e desenvolvimento de um enantiómero individual a partir de um racemato conhecido e comercializado é associada a um processo chamado “troca quiral” ou *chiral switch* (Tucker, 2000). De uma forma generalizada, os enantiómeros individuais existentes no mercado possuem as mesmas indicações terapêuticas que os racematos comercializados. No entanto, existem exceções, tendo sido descobertas, nos últimos anos, novas aplicações de compostos antigos (Hutt e Valentová, 2003).

O propósito da tecnologia *chiral switch* passa, não só pelo desenvolvimento dos enantiômeros individualmente, bem como também pela reavaliação de misturas racêmicas já existentes para verificar se a partir dessas é possível obter um melhor perfil farmacoterapêutico. Esta estratégia poderá dessa forma conduzir a um perfil farmacodinâmico mais seletivo, bem como a um índice terapêutico melhorado e uma menor complexidade na relação entre a concentração plasmática do fármaco e o seu efeito (Sumithira e Sujatha, 2013).

Para obter enantiômeros individuais de compostos quirais, pode optar-se por duas estratégias diferentes. A primeira corresponde a uma “abordagem quiral”, na qual se desenha uma síntese enantiosseletiva do enantiômero desejado. Caso seja necessário utilizar os dois enantiômeros, então deve recorrer-se a dois processos de síntese diferentes. O outro processo, chamado “abordagem racêmica”, distancia-se deste primeiro porque implica a preparação de um racemato que é de seguida resolvido nos enantiômeros em causa. Esta preparação obtém-se após uma sequência de reações de síntese, apresentando um menor nível de dificuldade de obtenção do que as formas ativas opticamente correspondentes. Nesta abordagem, os enantiômeros são obtidos via separação de diastereómeros (cristalização salina ou cromatografia) ou separados diretamente por cromatografia de fase estacionária quiral (Francotte, 2001).



**Figura 5.** Abordagens aos compostos opticamente activos.

Adaptado de: Francotte, 2001.

Contudo, há cerca de 40 anos atrás existiam poucas fases estacionárias quirais eficientes ou comercializadas. Para separar e analisar compostos quirais, convertia-se os enantiômeros nos seus respetivos diastereómeros, recorrendo aos reagentes de derivação

quiral adequados. Estes processos eram muito complicados e pouco eficientes, justificando-se a necessidade de obter novas fases estacionárias enantiosseletivas (Oi, 2005).

Relativamente aos métodos cromatográficos enantiosseletivos, estes possuem um grande impacto a nível da investigação no campo farmacêutico, desde: i) análise estereoquímica de compostos naturais; ii) sínteses assimétricas; iii) bioconversões; iv) determinação precisa da pureza estereoquímica de fármacos; v) investigação do mecanismo de reação das conversões de compostos quirais; vi) estudo da estereodinâmica e vii) análise enantio e diastereoconformacional de compostos quirais (Gasparrini *et al.*, 1996).

Em termos analíticos, pode recorrer-se a métodos físicos e a ensaios imunológicos enantiosseletivos. Estes últimos encontram-se associados a uma maior sensibilidade e necessitam de uma menor quantidade de amostra que os primeiros. Para além disso, também não necessitam de uma extração prévia da amostra biológica. Embora estes ensaios imunológicos tenham sido desenvolvidos para determinar alguns fármacos enantioméricos, ainda só foram testados a uma escala experimental. Já os métodos físicos encontram uma maior aplicabilidade e dividem-se em quatro tipos: cromatografia líquida de alta pressão (CLAP), cromatografia gasosa (CG), tecnologia de fluidos supercríticos e eletroforese capilar (EC) (Nguyen *et al.*, 2006).

Relativamente à cromatografia gasosa, o seu número de aplicações é consideravelmente limitado, embora seja um método analítico que permita a determinação da pureza enantiomérica de compostos. Este método é bastante útil para a análise de compostos voláteis como os agentes anestésicos enflurano, isoflurano ou desflurano (Francotte, 2001).

Os enantiómeros podem também ser separados recorrendo à tecnologia de fluidos supercríticos. Utilizando estes fluidos como fases móveis numa cromatografia, é possível efetuar separações rápidas com elevada eficiência, facto que favorece a sua utilização em separações enantiosseletivas. Devido a esta vantagem, a tecnologia de fluidos supercríticos é um instrumento poderoso a nível da indústria farmacêutica, auxiliando na purificação, enantiosseparação e produção em larga escala de enantiómeros como fármacos, superando, desta forma, os métodos clássicos de cromatografia líquida (Sekhon, 2010).

A utilização da cromatografia líquida é, de certa forma, restringida por alguns problemas. Entre estas desvantagens temos o facto de ser utilizado um solvente orgânico tóxico como fase móvel e a sua remoção do composto alvo após separação ser extremamente difícil. O recurso à tecnologia de fluidos supercríticos justifica-se também pelo facto de ter uma maior segurança, bem como pela baixa viscosidade destes fluidos contribuir para uma pequena queda de pressão e para uma elevada taxa de escoamento (Soonkoo e Kyungho, 2005).

Para otimizar estes problemas associados à cromatografia líquida, pode-empregar-se também uma tecnologia de síntese mais recente denominada de *Fluorous Mixture Synthesis*, sendo este um método que permite a síntese de enantiómeros, estereoisómeros ou compostos análogos. A *Fluorous Mixture Synthesis* pode ser analisada recorrendo à CLAP, baseando-se no princípio de que moléculas com maiores cadeias de flúor apresentam maior tempo de retenção na coluna. Comparado com a síntese em fase sólida, a *Fluorous Mixture Synthesis* revela-se vantajosa pelos seguintes aspectos (Zhang, 2004):

- Apresenta um ambiente reacional homogéneo.
- Fácil análise e purificação dos intermediários reacionais.
- Fácil adoção das características de reação tradicionais de uma fase líquida.
- Não necessita de um grande excesso de reagentes para a reação ser completa.
- Boa estabilidade térmica e química das cadeias de flúor.

Já em relação ao método da eletroforese capilar, a sua elevada eficiência permite realizar separações de compostos que apresentem seletividade muito reduzida. A aplicação deste método é recente, nomeadamente para a separação de enantiómeros de compostos específicos como a terbutalina, o piperoxano ou a metadona. A separação destes compostos é, todavia, realizada em pequena escala, não podendo assim competir com os métodos cromatográficos líquidos. Um dos desafios para o futuro será ultrapassar esta limitação (Francotte, 2001).

#### IV. APLICAÇÕES DA ESTEREOQUÍMICA

Após a introdução dos enantiômeros no organismo humano, estes são rapidamente distribuídos pelo ambiente quirais em que se inserem, uma vez que os recetores, as enzimas metabolizadoras e as moléculas transportadoras de fármacos são geralmente compostos naturais enantiosseletivos. (Wang e Zeng, 2010).

O fenómeno denominado de enantiosseletividade pode influenciar diretamente as etapas de absorção, distribuição, metabolização e excreção de fármacos (Wang e Zeng, 2010). Sendo assim, é facilmente perceptível constatar o importante papel da estereoquímica na análise farmacológica, bem como toxicológica, dos diferentes compostos enantioméricos.

A estereoquímica zela também pela compreensão das interações que ocorrem entre um fármaco e um meio biológico, dando origem a uma sucessão de eventos, sendo que estes, por sua vez, permitirão determinar algumas respostas biológicas. A comparação dos efeitos que os enantiômeros dum fármaco desencadeiam no organismo é uma ferramenta útil para a conceção e desenho de novas moléculas, porque permite otimizar os eutómeros e os distómeros numa série de compostos análogos. Caso se verifique mais do que um efeito farmacológico, poderá haver mais do que uma razão eudísmica estabelecida (Burke e Henderson, 2002).

Esta área aborda ainda o capítulo dos excipientes utilizados nas diferentes formulações. Tendo em conta que nos últimos anos têm surgido diferentes métodos analíticos estereoespecíficos, torna-se cada vez mais relevante avaliar a influência destes excipientes na modificação da libertação *in vitro* e na disposição *in vivo* dos fármacos quirais. (Mohan *et al.*, 2009).

A indústria farmacêutica tem vindo a desenvolver tecnologias de síntese assimétrica e de separação de compostos quirais, sendo este um dos principais objetivos da estereoquímica: obter compostos enantiomericamente puros. Todo o impacto gerado por estes compostos no mercado, levou a que as entidades responsáveis pela descoberta e desenvolvimento de fármacos recorressem à “troca quirais” ou *chiral switch* (Lin *et al.*, 2011).

A utilização deste método é baseada no propósito de que fármacos com apenas um enantiómero podem vir a possuir um maior potencial terapêutico, através de uma redução na dose, menor variabilidade no metabolismo relações dose-resposta mais

simples e com um aumento da tolerabilidade dos fármacos por parte do organismo (Patočka e Dvořák, 2004).

De entre as vantagens da *chiral switch* destacam-se ainda a diminuição dos efeitos secundários e tóxicos se estes pertencerem exclusivamente a um enantiómero, bem como a prevenção de interações entre fármacos enantioméricos. Além disso, se os enantiómeros forem suficientemente diferentes entre si em termos de efeitos farmacológicos, será possível obter uma patente para um ou ambos (Sumithira e Sujatha, 2013).

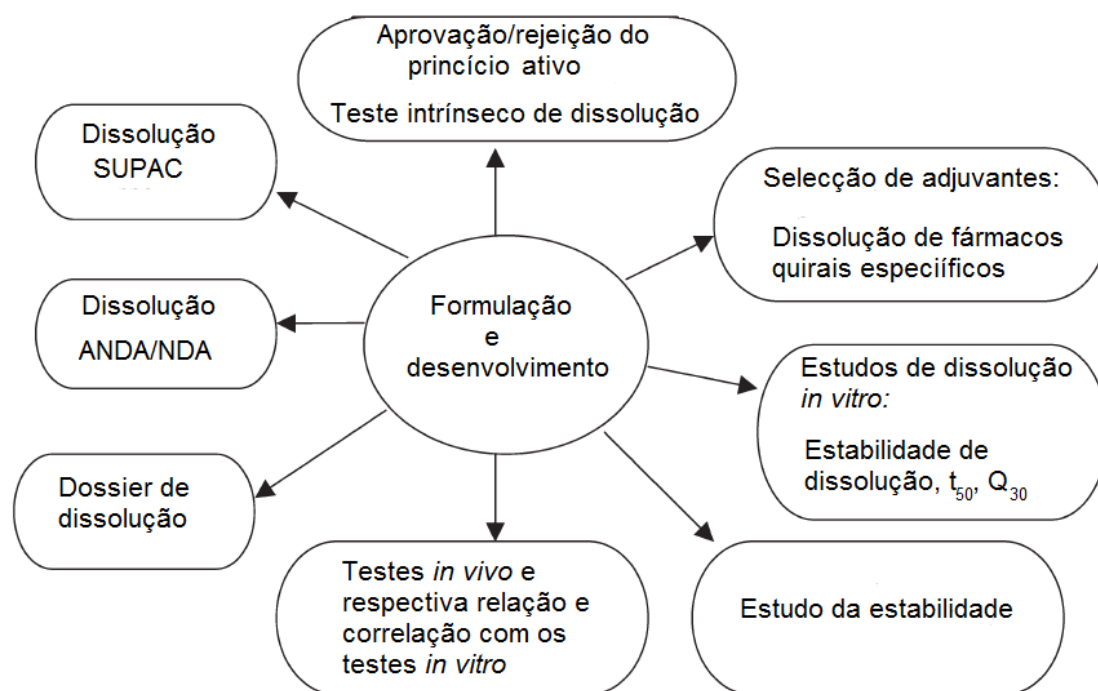
Analisando esta situação a partir da vertente económica, o desenvolvimento de um enantiómero individual a partir de um racemato deve-se na grande maioria das vezes à caducidade de uma patente, recorrendo-se a este método para prolongar, durante mais 3 anos, a proteção dessa mesma patente. Dois dos grupos farmacoterapêuticos onde se verifica este fenómeno em larga extensão são os medicamentos anti-histamínicos e os utilizados no tratamento da asma. Contudo, as vantagens terapêuticas de alguns destes fármacos têm vindo a dececionar, quando comparados com os seus racematos, uma vez que nem sempre demonstram benefícios do ponto de vista terapêutico (Blake e Raissy, 2013).

Um exemplo prático desta situação é o levoalbuterol. Este fármaco é o R-isómero do fármaco agonista  $\beta$ , albuterol, sendo responsável pelos efeitos broncodilatadores do mesmo. Embora o levoalbuterol se encontre comercializado atualmente, os estudos relativamente aos seus benefícios terapêuticos quando comparado com o albuterol são praticamente inconclusivos. Apesar de existirem diferenças ligeiras no que diz respeito à eficácia terapêutica, estas não são suficientes, do ponto de vista estatístico, para justificar a utilização do levoalbuterol. Alterar a utilização do levoalbuterol numa instituição de saúde pelo seu composto racémico albuterol, que por sua vez já é comercializado como genérico, traduz-se numa diminuição da despesa associada aos broncodilatadores nebulizadores (Verkleeren e Lipchick, 2009).

A estereoquímica pode neste caso ser não só vantajosa para o consumidor (caso se verifique uma melhoria a nível da terapêutica), mas também para os representantes da indústria farmacêutica em termos monetários.

Gohel (2003) propôs recorrer a testes que remetem para a dissolução de fármacos quirais com comportamento estereosseletivo. Estes testes são recomendados para os fármacos existentes na forma racémica e permitem avaliar o comportamento de um produto, quer *in vitro* quer *in vivo*. A sua aplicação permite estimar o tempo de vida dos

compostos quirais no mercado ao considerar a proporção em que a forma ativa do fármaco (R/S) sofre degradação (Gohel, 2003).



**Figura 6.** Aplicações da estereoquímica na projeção e desenvolvimento de novos fármacos. SUPAC: *scale up and post approval changes*; ANDA: *abbreviated new drug application*; NDA: *new drug application*;  $t_{50}$ : tempo necessário para dissolução de 50% do princípio ativo;  $Q_{30}$ : quantidade de princípio ativo dissolvido em 30 minutos. Adaptado de: Gohel, 2003.

A figura acima apresentada demonstra as aplicações da estereoquímica do ponto de vista da formulação e desenvolvimento de novos compostos. A aprovação ou rejeição de uma amostra dum princípio ativo deve ser baseada na razão entre o enantiómero ativo e inativo nas misturas não-racémicas. Embora muitas companhias farmacêuticas não considerem este facto, o sucesso do desenvolvimento do composto pode depender dessa condição. Já os adjuvantes são utilizados para facilitar a produção, melhorar a funcionalidade e a aparência e estabilidade do fármaco. No entanto, pouca atenção é dada à natureza dos adjuvantes no que diz respeito à sua quiralidade. Pequenas alterações na formulação e desenvolvimento do fármaco são suficientes para alterar a dissolução e estabilidade dos fármacos e alguns dos excipientes utilizados (por exemplo, ciclodextrinas) são capazes de alterar a taxa de libertação de fármaco. A

utilização dos diferentes testes referidos na figura 6 dever ser considerados caso-a-caso para os princípios ativos quirais. No futuro, a estereoquímica terá um impacto ainda maior na formulação e desenvolvimento de compostos e os testes de dissolução estereosseletiva encontrarão diversas aplicações (Gohel, 2003).

## V. ESTEREOISÓMEROS NA TERAPIA

Como já foi analisado anteriormente, o potencial dos estereoisômeros nas suas diferentes formas é muito vasto. A sua aplicação na terapia não é linear, podendo revelar diversas vantagens consoante as diferentes famílias e subfamílias de fármacos.

### V.1. Fármacos utilizados na terapêutica da depressão

Um dos grupos que afere da maior quota de mercado nos dias de hoje corresponde aos antidepressivos. Estes fármacos de natureza complexa existem na sua grande maioria como misturas racémicas e são comercializados nesta forma, mas uma grande parte desta família é também vendida como sob a forma de enantiómeros específicos.

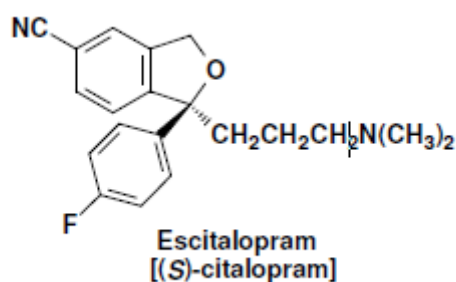
Cada enantiómero de um fármaco antidepressivo deve ser avaliado consoante o seu perfil farmacológico, farmacocinético e as suas características farmacogenéticas (Baumann e Eap, 2001).

A aplicação dos enantiómeros na sua forma individual tem vindo a ganhar enorme interesse no desenvolvimento e produção de fármacos antidepressivos, bem como na compreensão dos diferentes mecanismos farmacológicos. O conhecimento das concentrações dos enantiómeros de fármacos psicotrópicos específicos é essencial para estabelecer a sua eficácia farmacoterapêutica, devido às diferenças que existem entre estes a nível de perfil farmacodinâmico e farmacocinético (Grodner e Sitkiewickz, 2013).

#### V.1.i. Escitalopram

Um dos medicamentos mais utilizados no tratamento da depressão *major* e no distúrbio de ansiedade é o escitalopram. Esta molécula é o S-enantiómero do citalopram, que possui quantidades equimoleculares das suas formas S- e R- numa mistura racémica. Estes fármacos são ambos inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), embora o escitalopram seja o fármaco mais seletivo deste grupo terapêutico. Quando comparado com o citalopram, o escitalopram apresenta o mesmo potencial terapêutico, sendo muitas vezes utilizado como tratamento de primeira linha do tratamento de pacientes com depressão *major*, (Höschl e Švestka, 2008).

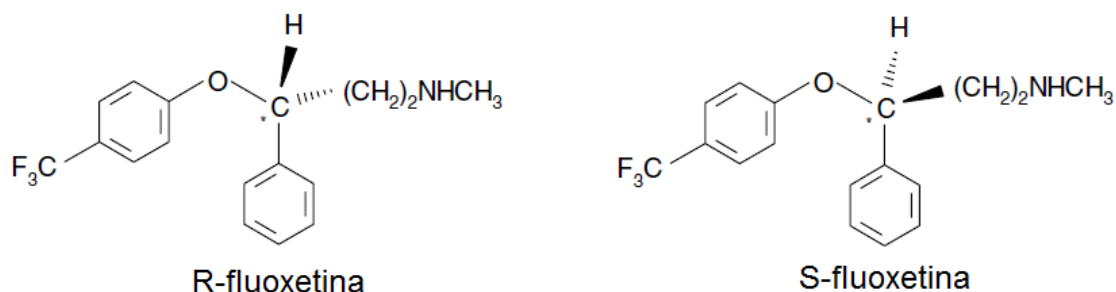
Foram realizados diversos estudos clínicos para comparar a atividade do escitalopram com a do citalopram. Os resultados demonstraram que, ao ser utilizadas doses equivalentes do S-enantiômero destes fármacos, o escitalopram apresenta melhores resultados. Este comportamento deve-se à inibição do S-enantiômero do citalopram por parte do R-citalopram, o que por sua vez condiciona a sua atividade e eficácia. Assim, o S-escitalopram é mais eficiente a aumentar os níveis de serotonina extracelular no cérebro, do que a mesma dose de citalopram (Sánchez *et al.*, 2004).



**Figura 7.** Estrutura molecular do escitalopram.  
Adaptado de: Hutt e Valentová, 2003.

O escitalopram revela-se também como uma molécula mais viável em termos farmacoeconómicos, já que a sua utilização pode levar a um menor índice de despesas quando comparado com os outros ISRS, devendo-se este fator à menor incidência de reações (Sullivan *et al.*, 2005).

#### V.1.ii. Fluoxetina



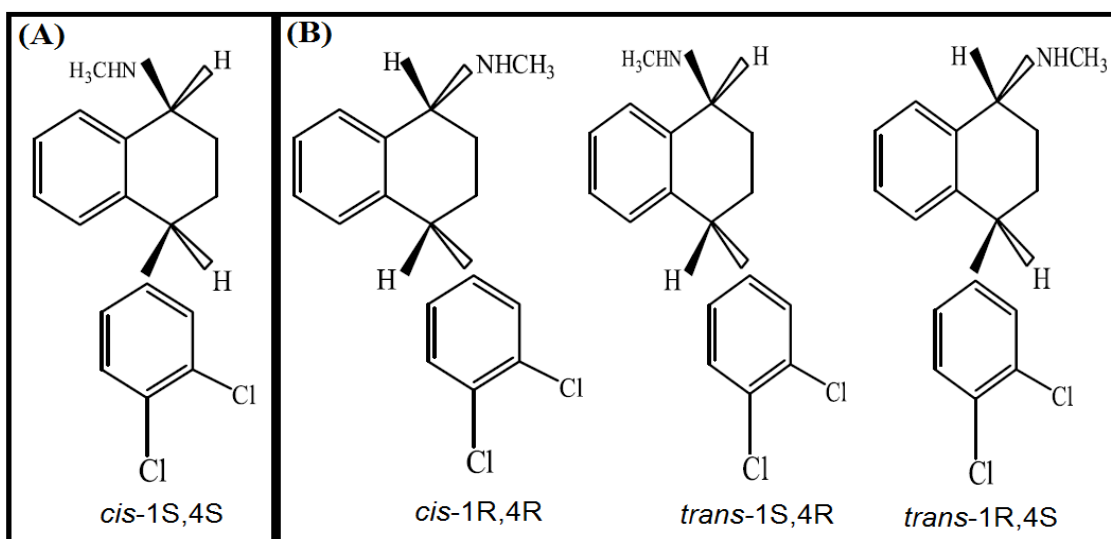
**Figura 8.** Enantiômeros da fluoxetina: R-fluoxetina e S-fluoxetina. Adaptado de: Davies e Teng, 2003.

A fluoxetina é um fármaco comercializado sob a forma de racemato, tendo sido desenvolvido e testado clinicamente sob essa forma. O estudo dos seus enantiômeros despertou grande interesse quando o R-enantiômero e o S-enantiômero estavam a ser desenvolvidos clinicamente para o tratamento da depressão e da enxaqueca, respetivamente (Davies e Teng, 2003).

A fluoxetina apresenta um mecanismo de ação semelhante ao do escitalopram, sendo também um ISRS. Contudo, em contraste com o caso do citalopram, ambos os enantiômeros da fluoxetina apresentam atividade biológica. Relativamente à R-fluoxetina, este enantiômero apresenta um menor risco de efeitos adversos e de interações entre fármacos, quando comparada com a fluoxetina na sua forma racémica. (Owens *et al.*, 2001).

### V.1.iii. Sertralina

Comercializado sob a forma de cloridrato de sertralina, este composto possui dois carbonos quirais, o que justifica a sua apresentação em quatro diferentes formas de estereoisômeros, sendo a forma *cis*-1S,4S a responsável pela sua atividade antidepressiva. Os seus restantes estereoisômeros apresentam-se nas formas 1R,4R; 1S,4R e 1R,4S (Cheng *et al.*, 2010).



**Figura 9.** Estereoisômeros da sertralina. O composto (A) é o que manifesta a atividade farmacológica, ao contrário dos compostos listados em (B). Adaptado de Cheng, *et al.* (2010).

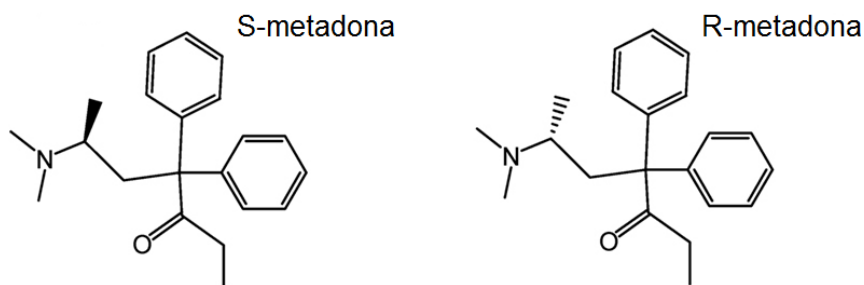
Como a molécula da sertralina possui dois centros estereogênicos, é bem possível que durante o processo de síntese ocorra a introdução de algumas moléculas diferentes como impurezas. Os seus enantiómeros podem exercer atividade farmacológica diferente da molécula terapeuticamente ativa, pelo que o desenvolvimento de um enantiómero e o controlo das suas impurezas é crucial, não só para evitar efeitos tóxicos indesejados mas também para assegurar a sua eficácia e segurança terapêutica. Recorre-se por isso a métodos que asseguram de uma forma viável a pureza enantiomérica do fármaco durante os processos de produção, nomeadamente a EC, rotação ótica e CLAP (Rao *et al.*, 2009).

## **V.2. Fármacos opióides**

A terapia com fármacos agonistas opióides no tratamento de dependência de drogas de abuso, nomeadamente opióides, demonstra eficácia e é aprovada pelos principais organismos médicos distribuídos pelo mundo. Este tipo de fármacos pode também ser utilizado no tratamento da dor aguda e crónica (Totah, 2007).

### **V.2.i. Metadona**

Este opióide quiral é utilizado na forma clínica de racemato para o tratamento da dependência em heroína e outras drogas do grupo dos opióides, sendo também utilizado como analgésico no tratamento da dor aguda e crónica. A metadona apresenta uma disposição estereosseletiva, sendo metabolizada pelas isoenzimas do citocromo P450 CYP3A4 e CYP2B6 e CYP2C19 principalmente. A isoenzima CYP2B6 atua como catalisadora do processo de metabolização, estando associada a uma inibição, determinando em grande parte a disposição *in vivo* da forma estereosseletiva da metadona (Totah, 2007).



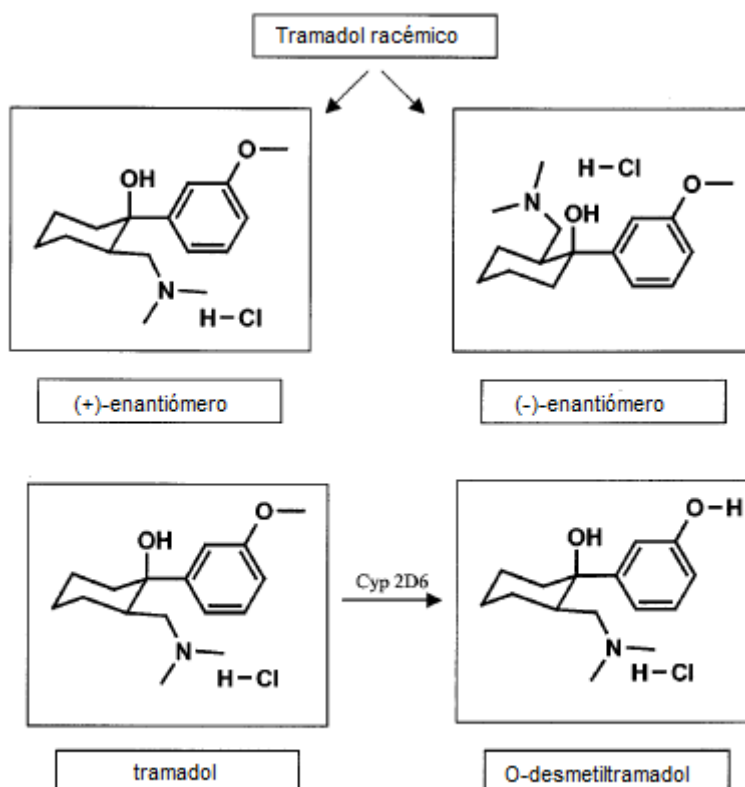
**Figura 10.** Enantiômeros (S)-(-) e (R)-(+) da metadona. Adaptado de Grilo *et al.*, 2010.

Ao analisar o metabolismo estereosseletivo da metadona na forma racêmica, verificou-se que a isoenzima CYP2B6 metaboliza preferencialmente o S-enantiômero e a enzima isoCYP2C19 dá preferência ao R-enantiômero. O CYP3A4 não tem estereosseletividade para qualquer uma das formas enantioméricas. Desta forma, fármacos indutores do CYP3A4 não vão influenciar a farmacocinética da metadona, enquanto fármacos que induzem o CYP2B6 também levam a uma indução do metabolismo da metadona. O fenômeno de estereosseletividade explica ainda a variabilidade do índice de concentração plasmática da R/S-metadona (Gerber *et al.*, 2004).

De forma a reduzir os efeitos adversos ou a cumprir a terapêutica instituída, uma das opções viáveis assenta na troca da metadona na sua forma racêmica pelo enantiômero R-metadona. Esta alternativa pode conduzir a uma menor expressão de síndrome de abstinência, bem como a um menor índice de mortalidade. A avaliação deste tratamento demonstra uma melhor tolerância por parte do paciente, quando comparado com o tratamento com metadona, sendo uma boa alternativa caso o tratamento com a forma racêmica descreva resultados insatisfatórios (Soyka e Zingg, 2009).

### V.2.ii. Tramadol

Os enantiômeros (+)- e (-)- do tramadol contribuem de uma forma diferente para o efeito analgésico da sua forma racêmica, que é a forma deste fármaco que é utilizada a nível clínico. Enquanto o (+)-enantiômero possui uma maior afinidade para o recetor  $\mu$  e inibe de uma forma mais efetiva a recaptção de serotonina, o (-)-enantiômero é um inibidor mais eficaz da recaptção de norepinefrina, aumentando a sua libertação (Herbert *et al.*, 2007).



**Figura 11.** Estrutura molecular do tramadol, dos seus enantiômeros e do metabolito ativo O-desmetiltramadol. Adaptado de: Potschka *et al*, 2000.

O principal metabolito ativo do tramadol é o O-desmetiltramadol, sendo produzido pela enzima citocromo P450 2D6. A forma *trans* do tramadol aparenta possuir um maior efeito analgésico em indivíduos que realizam uma metabolização extensa do fármaco, ao contrário dos indivíduos com uma capacidade metabolizadora fraca e que não são capazes de produzir o metabolito O-desmetiltramadol devido à falta da enzima P450 2D6. A sua forma (+)-*trans*-O-desmetiltramadol liga-se com maior afinidade ao recetor opióide  $\mu$  do que o enantiômero (-)-*trans*-O-desmetiltramadol. Verifica-se que as características farmacocinéticas do *trans*-tramadol e do *trans*-O-desmetiltramadol são estereosseletivas e que os enantiômeros do metabolito podem contribuir de forma diferente para a atividade analgésica do *trans*-tramadol (Liu *et al.*, 2001).

### **V.3. Fármacos utilizados no tratamento da hipertensão arterial**

A hipertensão é um dos maiores fatores de risco para as doenças cardiovasculares e uma diminuição da pressão arterial pode melhorar significativamente os resultados a nível cardiovascular. No entanto, ainda não se chegou a uma conclusão se é a redução de pressão arterial ou se é o próprio agente anti-hipertensor utilizado que é responsável por essa melhoria (Cockcroft, 2007).

Diversos fármacos utilizados no tratamento das doenças cardiovasculares como a hipertensão apresentam características farmacocinéticas e farmacodinâmicas diferentes entre enantiómeros. Por este motivo, o desenvolvimento de fármacos na forma de enantiómeros individuais é importante para a aplicação terapêutica nas patologias associadas às doenças cardiovasculares, como é o caso da hipertensão (Sumithira e Sujatha, 2013).

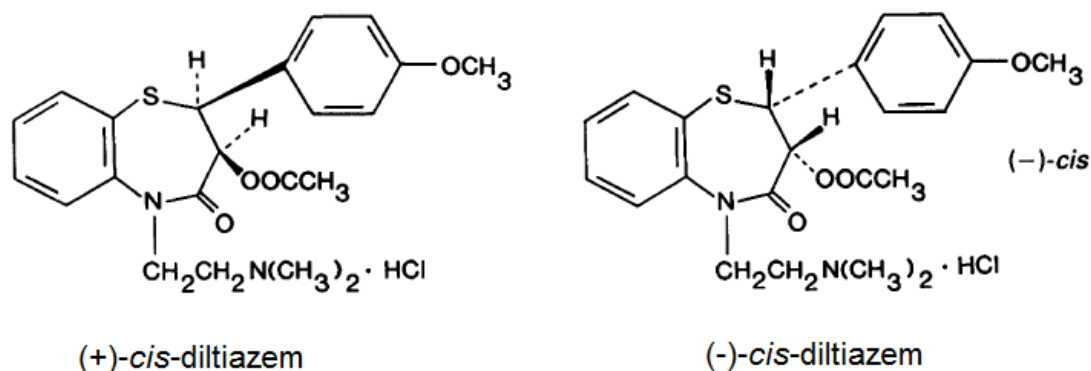
#### **V.3.i. Antagonistas dos canais de cálcio**

Os antagonistas dos canais de cálcio são um vasto grupo de agentes anti-hipertensores. Estes fármacos são eficazes na redução da pressão arterial, mas a sua capacidade de exercer benefícios relativamente às restantes doenças cardiovasculares é variável. Enquanto a acção principal dos antagonistas dos canais de cálcio passa por reduzir a pressão arterial através do bloqueio dos canais de cálcio do tipo L, o papel e contribuição dos mesmos na aterosclerose continua por ser estudado (Survase *et al.*, 2005).

Grande parte dos fármacos que atua por bloqueio dos canais de cálcio, à exceção do diltiazem que é um diastereómero com dois pares de enantiómeros, são utilizados na sua forma racémica (Nguyen *et al.*, 2006).

##### **V.3.i.1. Diltiazem**

O diltiazem corresponde a um derivado das 1,4-benzotiazepinas com capacidade bloqueadora dos canais de cálcio do tipo L. Este composto possui quatro isómeros: (+)-*cis*-, (-)-*cis*-, (+)-*trans*- e (-)-*trans*-diltiazem. A atividade farmacológica dos isómeros -*trans* é marcadamente mais fraca que os isómeros -*cis* (Nasa *et al.*, 1992).



**Figura 12.** Isômeros *-cis* do diltiazem. Adaptado de: Nasa et al., 1992.

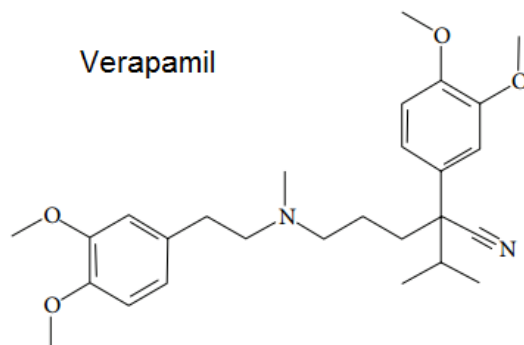
O isômero com características vasoativas do diltiazem corresponde à sua forma *d-cis*-diltiazem. Numa investigação conduzida em leitões por Rajaraman *et al.* (2007), verificou-se que esta forma do fármaco protege os microsomas hepáticos da peroxidação lipídica, ao contrário do *L-cis*-diltiazem. Este facto sugere que o diltiazem oferece uma proteção estereosseletiva contra a peroxidação a nível hepático. A combinação da forma vasoativa *D-cis*-diltiazem combinada com a tiamina (vitamina B<sub>1</sub>) conduz a um efeito hepatoprotetivo contra radicais livres maior do que utilizando um destes compostos individualmente (Rajaraman *et al.*, 2007).

Verifica-se que alguns dos efeitos, em termos de potência, do (-)-*cis*-diltiazem são similares, ou superiores, aos dos efeitos do (+)-*cis*-diltiazem, o que poderá sugerir que ambos os isômeros *-cis* poderão exercer algum tipo de atividade que não esteja associada aos canais de cálcio. Em análises conduzidas por Nasa *et al.* em cobaias (1992), o isômero (-)-*cis*-diltiazem demonstrou exercer inotropismo positivo e cronotropismo negativo. O canal específico para este isômero nas células do miocárdio, caso exista, será outro e não os canais de cálcio, sendo estes responsáveis pelo fenómeno de inotropismo positivo (Nasa *et al.*, 1992).

### V.3.i.2. Verapamil

Os estereoisômeros do verapamil aparentam diminuir a densidade perinuclear mitocondrial, indicando que estes exercem uma atividade anti-proliferativa devido ao dano mitocondrial aumentado e à autofagia regulada em células do músculo liso vascular. Estes efeitos são independentes dos outros antagonistas dos canais de cálcio,

indicando um mecanismo de ação que poderá ser utilizado para uma terapia anti-aterosclerótica e anti-reestenose mais eficaz (Salabei *et al.*, 2012).



**Figura 13.** Estrutura molecular do verapamil. Adaptado de: Morita e Terada, 2014.

Para além destas propriedades, o verapamil demonstrou possuir propriedades neuroprotetoras. Embora a sua forma R(+)-verapamil exerça uma menor atividade no bloqueio dos canais de cálcio, esta apresenta a mesma potência no que diz respeito a neuroprotecção, inibição da produção de fatores pró-inflamatórios e na capacidade de ligação às membranas da proteína gp91phox como a sua forma ativa, R(-)-verapamil. Estas propriedades demonstram a possibilidade do verapamil ser utilizado na terapêutica das doenças neuro-degenerativas relacionadas com os processos inflamatórios, através de uma via independente dos canais de cálcio (Liu *et al.*, 2011).

Uma outra aplicação deste fármaco surge na quimioterapia no tratamento do cancro, onde o verapamil pode ser usado como um modificador da resistência a múltiplos fármacos. No entanto, para este fim são necessárias elevadas concentrações desta molécula, conduzindo a alta cardiotoxicidade. Como foi descoberto que o R(+)-verapamil apresenta uma menor cardiotoxicidade que o S(-)-verapamil, é fácil de compreender que o R-enantiómero deste fármaco é o mais indicado para a terapêutica oncológica (Nguyen *et al.*, 2006).

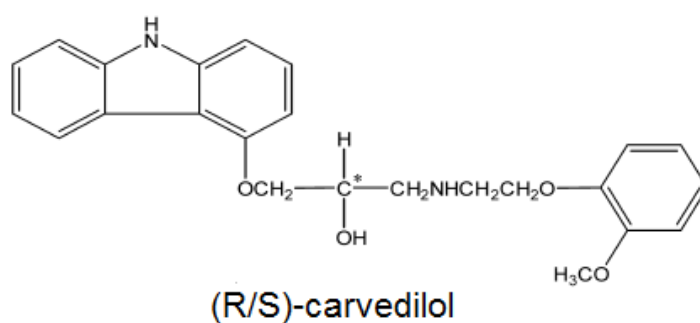
### V.3.ii. Bloqueadores beta-adrenérgicos

Os bloqueadores  $\beta$  foram introduzidos na prática clínica como misturas racémicas dos seus enantiómeros na década de 60. Estes enantiómeros podem possuir propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas distintas, pelo que é importante conhecer estereoquimicamente cada um destes compostos. Como os L-enantiómeros são

responsáveis pela atividade terapêutica e são facilmente obtidos por síntese, pondera-se a utilização da forma pura destes enantiômeros em vez da mistura racêmica, contribuindo para um mesmo efeito terapêutico com a utilização de uma dose reduzida (Stoschitzky *et al.*, 1998).

### V.3.ii.1. Carvedilol

O carvedilol é um fármaco administrado oralmente como mistura racêmica dos seus enantiômeros: (S)(+)-carvedilol e (R)(-)-carvedilol, sendo utilizado no tratamento, quer da hipertensão, quer da angina de peito ou da insuficiência cardíaca crônica. Este composto é metabolizado por diferentes vias consoante a forma utilizada (mistura racêmica ou um dos enantiômeros), influenciando dessa forma a cinética enzimática do composto a nível da glucuronidação por parte dos microsomas hepáticos e exibindo um metabolismo estereosseletivo (Takekuma *et al.*, 2012).



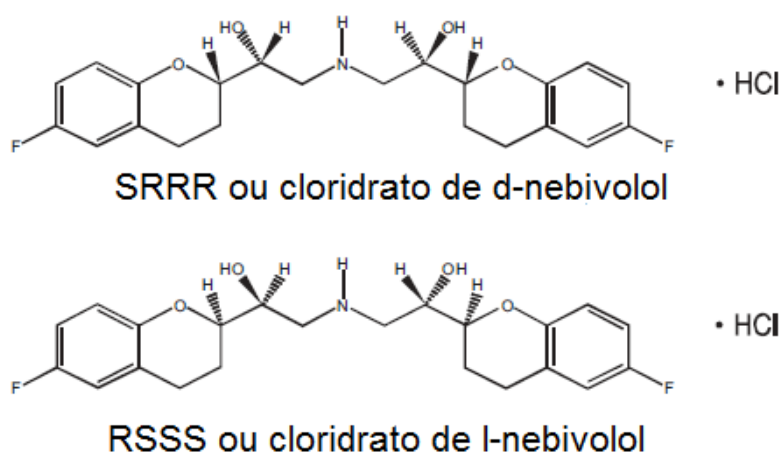
**Figura 14.** Estrutura molecular do carvedilol na forma racêmica. Adaptado de: Takekuma *et al.*, 2012.

Sendo uma molécula de terceira geração, este fármaco exerce uma atividade antagonista não-seletiva dos recetores  $\beta$ -adrenérgicos, antagonizando também o recetor  $\alpha_1$ -adrenérgico. O S-carvedilol é responsável por uma regressão da hipertrofia cardíaca, induzida por uma sobrecarga de pressão, sem alterações significativas no coração e no fígado. Este fator pode ser útil no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas na prevenção da transição da hipertrofia cardíaca para insuficiência cardíaca (Hao e Kim, 2010).

### V.3.ii.2. Nebivolol

O nebivolol possui quatro átomos de carbono assimétricos, 10 estereoisômeros e tal como o carvedilol é administrado na forma racêmica. Este fármaco bloqueador  $\beta$  apresenta uma maior seletividade para os recetores  $\beta_1$ -adrenérgicos que os restantes fármacos desta família (Weber, 2005).

A possível separação de dois dos seus estereoisômeros deve-se às características apresentadas pelo d-isómero e pelo l-isómero. Enquanto o d-isómero apresenta uma ligeira capacidade vasodilatadora e um bloqueio seletivo dos recetores  $\beta_1$ -adrenérgicos, o l-isómero é responsável pela estimulação de óxido nítrico sintetase (ONS), conduzindo a uma vasodilatação dependente do endotélio (Münzel e Gori, 2009).

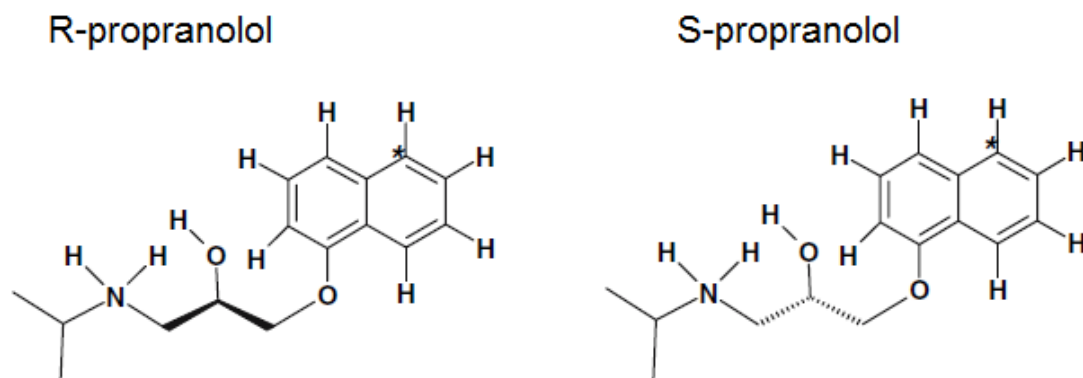


**Figura 15.** Estrutura molecular do d-nebivolol e do l-nebivolol. Adaptado de: Hilas e Ezzo, 2009.

### V.3.ii.3. Propranolol

Ambos os enantiómeros deste fármaco possuem um efeito anestésico local a nível tópico, sendo este mediado pelo bloqueio dos canais de sódio dependentes do potencial. Analisando cada um dos enantiómeros individualmente, o S-propranolol possui atividade bloqueadora  $\beta$  e propriedades estabilizadoras de membranas, enquanto o R-propranolol apresenta propriedades espermicidas e estabilizadoras de membranas,

podendo ser útil no tratamento do hipertiroidismo (Sumithira e Sujatha, 2013).



**Figura 16.** Estruturas moleculares do R- e S-propranolol. Adaptado de: de Graaf *et al.*, 2007.

A inibição da motilidade do espermatozóide é dependente da dose, bem como das propriedades anestésicas locais e não do potencial bloqueador  $\beta$ . Tanto a forma racêmica como o seu D-enantiômero apresentam essa capacidade espermicida, de forma dependente da dose. No entanto, ao contrário da forma racêmica, o D-enantiômero é desprovido dos efeitos indesejados do bloqueio dos receptores  $\beta$ , justificando a sua potencial utilização (Srivastava e Coutinho, 2010).

Além do mais, o D-propranolol possui a capacidade de inibir a conversão de T4 (tiroxina) a T3 (triiodotiroxina). Desta forma, o D-propranolol por ser usado como um fármaco específico sem o efeito bloqueador  $\beta$  para reduzir as concentrações plasmáticas de T3 em pacientes com hipertiroidismo. Nestes doentes, o propranolol racêmico não pode ser utilizado devido a contraindicações associadas aos fármacos bloqueadores  $\beta$  (Nguyen *et al.*, 2006).

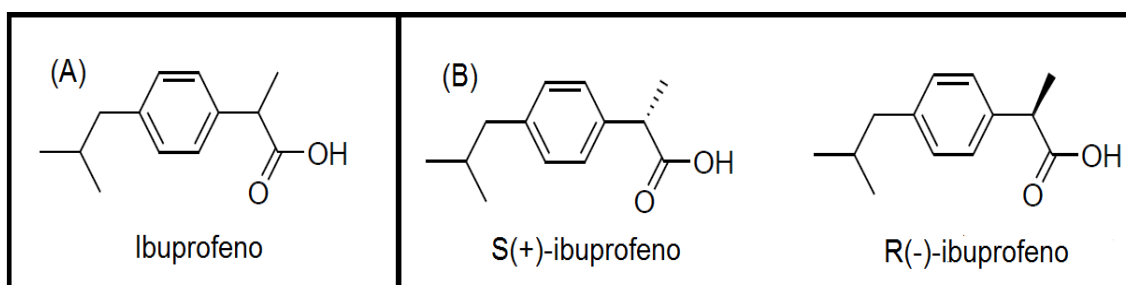
#### V.4. Anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs)

Os AINEs são o grupo de fármacos mais estudados em humanos no que diz respeito à estereosseletividade, sendo a maior parte destes compostos comercializados na forma de misturas racêmicas. Todavia, fármacos como o naproxeno, dexibuprofeno e dexcetoprofeno são também distribuídos na forma de enantiômero individual. Apesar dos enantiômeros dos AINEs variarem significativamente a nível da sua atividade, não foram ainda desenvolvidos estudos relativos à sua toxicidade estereosseletiva (Kasprzyk-Hordern, 2010).

#### V.4.i. Ibuprofeno e dexibuprofeno

O ibuprofeno, tal como os outros profenos ou derivados do ácido propiônico (cetoprofeno, naproxeno e flurbiprofeno), apresenta um átomo de carbono assimétrico na cadeia lateral de ácido propiônico, o que por sua vez gera o par de enantiómeros S(+)-ibuprofeno (ou dexibuprofeno) e R(-)-ibuprofeno. Embora este fármaco seja comercializado na forma de racemato, apenas o enantiómero (S)(+)-ibuprofeno intervém na inibição da síntese das prostaglandinas e no processo anti-inflamatório (Garnero *et al.*, 2013).

O distómero R(-)-ibuprofeno possui a capacidade de se armazenar no tecido adiposo na forma de éster de glicerol, podendo exercer atividade tóxica cujos efeitos a longo prazo não são totalmente conhecidos. Verifica-se aqui a importância da determinação da composição enantiomérica do ibuprofeno para a investigação farmacêutica, bem como a utilização do seu S(+)-enantiómero em alternativa à utilização do composto racémico (Chen *et al.*, 2011).



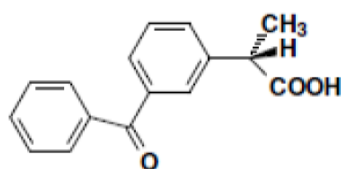
**Figura 17.** Forma racémica do ibuprofeno (A) e os seus enantiómeros (B). Adaptado de: Chen *et al.*, 2011.

A administração desse enantiómero, dexibuprofeno, pode ser considerada vantajosa pela sua capacidade de exercer as suas propriedades anti-piréticas, analgésicas e antiinflamatórias de uma forma mais eficiente e com um melhor perfil de segurança que a forma racémica. Num estudo conduzido por Yoon *et al.* (2008), verificou-se que a dose pediátrica de dexibuprofeno (5 a 7 mg/kg) necessária para o abaixamento da febre, causada por infecções do tracto respiratório superior, é inferior à dose de ibuprofeno utilizada nestas situações (10 mg/kg) (Yoon *et al.*, 2008).

#### V.4.ii. Cetoprofeno e dexcetoprofeno

Praticamente toda a capacidade inibitória da ciclo-oxigenase (COX) por parte do cetoprofeno é atribuída ao seu S(+)-enantiômero, dexcetoprofeno. Quando comparado com o composto racêmico, o dexcetoprofeno revela um menor risco de produção e desenvolvimento de úlceras (Sumithira e Sujatha, 2013).

Este efeito ulcerogénico encontra-se associado ao distómero, embora este seja 100 vezes menos potente que o S(+)-cetoprofeno no que diz respeito à inibição da COX-2. A utilização do dexcetoprofeno como um fármaco puro a nível quiral revela-se vantajosa pela supressão de efeitos adversos associados ao R(-)-cetoprofeno, possibilidade de utilização de doses mais reduzidas e diminuição da carga metabólica associada (Jamdade et al., 2011).



S(+)-cetoprofeno

**Figura 18.** Enantiômero ativo do cetoprofeno, S(+)-cetoprofeno (dexcetoprofeno). Adaptado de: Sumithira e Sujatha, 2013.

#### V.4.iii. Etodolac

Tal como no caso do ibuprofeno e do cetoprofeno, o enantiômero mais ativo do etodolac é a forma S(+)-etodolac. Este enantiômero possui um perfil farmacocinético favorável quando comparado com o R(-)-etodolac, atingindo a concentração plasmática máxima mais rapidamente e sendo eliminado do plasma de uma forma mais eficiente. Estas diferenças justificam-se pela extensa ligação do composto inativo farmacologicamente, R(-)-etodolac, às proteínas plasmáticas (Shi *et al.*, 2004).

Num estudo executado em ratos transgênicos por Kolluri *et al.* (2005) o R(-)-etodolac demonstrou inibir o desenvolvimento de tumores e metástases associados ao adenocarcinoma da próstata, através da indução seletiva de apoptose nas células

tumorais. Este fenômeno de apoptose limitou-se a atuar sobre as células da próstata afetadas pelo cancro, não atingindo as células epiteliais sãs (Kolluri *et al.*, 2005).

Embora o R(-)-etodolac seja desprovido de atividade inibitória da COX, este composto é capaz de contribuir para a terapia oncológica como um agente quimiopreventivo, induzindo citotoxicidade nas células de mieloma múltiplo. Ainda associado ao tratamento do cancro, o R(-)-etodolac poderá ser um composto útil na prevenção de neoplasias associadas a colite ulcerosa (Gurpinar *et al.*, 2013, Inoue *et al.*, 2010).

### **V.5. Inibidores da bomba de prótons (IBPs)**

A pesquisa com o objetivo de encontrar um fármaco melhor que o omeprazol iniciou-se nos anos 80 do século transato, mas apenas quando surgiu a tecnologia de desenvolvimento de isômeros é que se tornou evidente de que um dos isômeros deste composto seria preferível. Sendo assim, e teoricamente, todos os racematos de IBPs poderão ser substituídos no futuro por fármacos obtidos dos seus isômeros com melhor atividade terapêutica. Dentro desta categoria, o esomeprazol (S-omeprazol) representa o primeiro fármaco com essas características a ser desenvolvido e comercializado (Kendall, 2003).

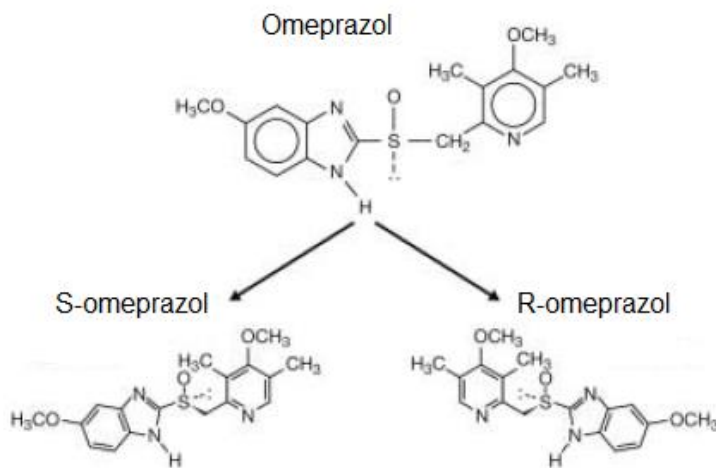
Os isômeros individuais dos compostos presentes neste grupo revelam diferenças na farmacocinética, farmacodinâmica e nos perfis de toxicidade e segurança. Tal como o esomeprazol, também o S-pantoprazol e o dexrabeprazol revelam melhorias em relação às suas misturas racêmicas (Sumithira e Sujhata, 2013).

#### **V.5.i. Omeprazol e esomeprazol**

O omeprazol é um agente inibidor da secreção ácida utilizado desde há muitos anos no tratamento de distúrbios associados à hipersecreção gástrica. Este composto quiral possui um centro estereogénico e é administrado como uma mistura racémica dos seus R- e S-enantiômeros, sendo que este último foi utilizado para desenvolver um novo fármaco (esomeprazol) (Li *et al.*, 2005).

No que diz respeito ao seu metabolismo, o omeprazol é metabolizado primariamente pela enzima do citocromo P450 2C19. Esta enzima metaboliza numa menor extensão o esomeprazol do que o R-omeprazol. O esomeprazol é também metabolizado de uma

forma mais lenta, dando origem a maiores concentrações plasmáticas deste fármaco e consequentemente a um controlo dos níveis de acidez mais eficaz, devido à potenciação do efeito antissecretório (Andersson *et al.*, 2001).



**Figura 19.** Estrutura molecular do omeprazol e dos seus isómeros. Adaptado de: Kendall, 2003.

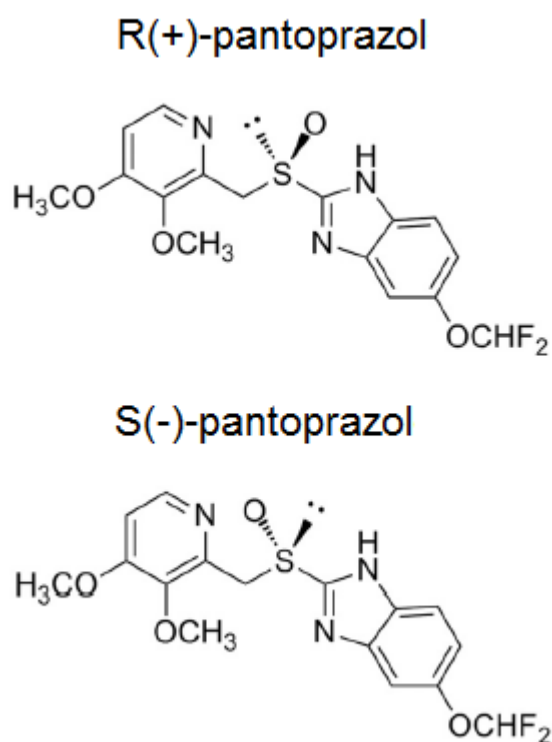
Esta maior eficácia não se encontra associada a um aumento de efeitos indesejados. Para além disso, estudos em pacientes com insuficiência hepática leve a moderadamente severa comprovaram que estes são capazes de metabolizar o esomeprazol de uma forma satisfatória, não sendo necessário um ajuste da dose. Os pacientes com insuficiência hepática severa devem iniciar o tratamento com uma dose mais reduzida. No que diz respeito ao ajuste de doses em pacientes com insuficiência renal, também não são necessários ajustes na dose, já que a eliminação do fármaco ocorre maioritariamente através do metabolismo hepático (Kendall, 2003).

#### V.5.ii. Pantoprazol e S-Pantoprazol

Tal como o omeprazol, também o pantoprazol consiste numa mistura racémica de dois enantiómeros. Este fármaco é metabolizado principalmente pela enzima citocromo P450 2C19 do, sofrendo de seguida sulfatação, embora também seja metabolizada pela enzima 3A4, mas em menor extensão. Verifica-se, todavia, que os enantiómeros do pantoprazol são afetados de diferente modo pelo genótipo da enzima 2C19. As características do S-pantoprazol não dependem tanto deste genótipo, o que por sua vez

conduz a uma manutenção uniformizada dos níveis plasmáticos do fármaco, revelando-se assim vantajoso para indivíduos que não respondem a doses normais de pantoprazol na forma racêmica (Zhou *et al.*, 2008).

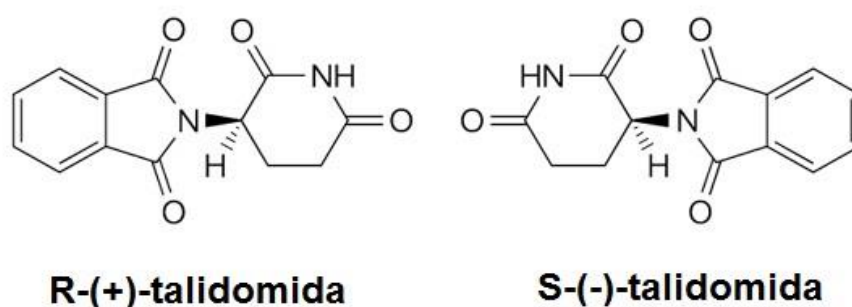
Em relação ao tratamento da doença associada ao refluxo gastroesofágico, o S-pantoprazol revela uma maior eficácia que o pantoprazol com a utilização uma dose mais reduzida (20 mg vs 40 mg). Ambos os fármacos são bem tolerados pelo organismo. O S-pantoprazol demonstra melhorias a nível dos sintomas, nomeadamente da azia, regurgitação ácida e edema, apresentando também uma eficácia semelhante ao pantoprazol no tratamento da esofagite de refluxo e da erosão gástrica (Pai *et al.*, 2006).



**Figura 20.** Estrutura molecular dos enantiômeros do pantoprazol. Adaptado de: Wang *et al.*, 2012.

## VI. RELAÇÃO RISCO-BENEFÍCIO: A TRAGÉDIA DA TALIDOMIDA

A talidomida é o exemplo ideal para demonstrar a importância da estereoquímica no desenvolvimento de novos fármacos, uma vez que a sua má utilização serviu de exemplo para a indústria farmacêutica. A história deste composto realça a necessidade de compreender a farmacologia a nível molecular de um composto, incluindo o perfil toxicológico associado ao mesmo (Franks.*et al.*, 2004).



**Figura 21.** Estrutura molecular dos enantiómeros da talidomida. Adaptado de: Sekhon, 2013.

A utilização da talidomida foi responsável por uma tragédia nos anos 60, que ocorreu na Europa. Este fármaco era prescrito a mulheres grávidas, a fim de aliviar os seus enjoos matinais (Mohan *et al*, 2009). Apesar de possuir capacidades sedativas, a talidomida foi retirada do mercado devido à sua elevada teratogenicidade. No caso deste fármaco, o enantiómero com o efeito sedativo corresponde à R(+)-talidomida, enquanto a S(-)-talidomida exerce o seu efeito teratogénico. A sua administração como enantiómero puro não é viável devido à sua capacidade de rápida interconversão ou de racemização, corroborando a hipótese de que se este desastre teria sido evitado através da utilização da R(+)-talidomida, uma vez que um enantiómero acaba por se converter no outro (Gohel, 2003; Smith, 2009).

No que diz respeito ao seu metabolismo, o centro quiral dos enantiómeros da talidomida não é afetado pelo processo de biotransformação estereosseletiva. O metabolito principal da R(+)-talidomida é a (3'R-5'R)-*trans*-5'-hidroxitalidomida, sendo que este composto sofre epimerização de uma forma espontânea e dá origem a um isómero (3'R,5'S)-*cis*-5'-hidroxitalidomida, que por sua vez apresenta maior estabilidade. Relativamente à S(-)-talidomida, este enantiómero pode sofrer hidroxilação, dando

origem ao composto S-5-hidroxitimidomida (Mohan *et al.*, 2009). O estudo não só da molécula mãe, mas também dos seus metabolitos quirais e aquirais, é essencial para determinar as suas diferentes atividades farmacológicas. No entanto, e tal como referido anteriormente, a capacidade de interconversão da talidomida dificulta a correta determinação do efeito farmacológico dos seus enantiômeros (Nguyen *et al.*, 2006).

Apesar dos seus efeitos nefastos, esta molécula tem voltado a suscitar o interesse da indústria farmacêutica devido às suas capacidades imunomoduladoras, anti-inflamatórias e anti-angiogénicas. Além do mais, a talidomida exerce uma forte inibição do fator  $\alpha$  da necrose tumoral e exibe resultados positivos no tratamento do eritema nodoso associado à lepra e da síndrome de Behçet (Davies e Teng, 2003, Nguyen *et al.*, 2006). As suas potenciais propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras aparentam ser mediadas pela sua capacidade de afetar a função celular e produzir citocinas, sendo estes efeitos imunológicos associados ao S(-)-enantiômero (Matthews e McCoy, 2003).

Para além do fator  $\alpha$  da necrose tumoral, outras citocinas aparentam ser responsáveis pelo mecanismo, ainda não totalmente conhecido, responsável pelas propriedades benéficas da talidomida, designadamente, a interferão  $\gamma$ , as interleucinas 10 e 12 e a COX-2.

Possivelmente, o fator nuclear kappa B (FN- $\kappa$ B) poderá ainda ser um dos intervenientes da atividade imunomoduladora, sendo este um fator de transcrição (Franks *et al.*, 2004). Existe uma enorme esperança que os compostos análogos da talidomida ultrapassem as falhas do composto teratogénico, tanto a nível de toxicidade, como de eficácia. A indústria química e farmacêutica vê neste composto diversas aplicações clínicas, procurando corrigir a enorme falha ocorrida nos anos 60. A única condição clínica em que a utilização da talidomida se encontra aprovada é no eritema nodoso associado a lepra, embora continuem a ser exercidos esforços no sentido de desenvolver agentes terapêuticos com a eficácia da talidomida, mas sem os seus efeitos adversos (Matthews e McCoy, 2003).

Depois da enorme tragédia causada por este fármaco, não seria de esperar que este fármaco ressurgisse como uma molécula de acentuado interesse terapêutico. A talidomida foi responsável por imensas alterações nos procedimentos de desenvolvimento de fármacos ao enunciar as grandes falhas no processo de aprovação destes. Os investigadores veem agora a necessidade de demonstrar a segurança e

eficácia de um novo agente antes de este ser autorizado e testado em humanos (Rehman *et al.*, 2011).

## VII. PERSPECTIVAS PARA O FUTURO

Desde os anos 60 do século transato, altura em que se começou a compreender a importante ligação entre a estereoquímica e os fenómenos biológicos, o conhecimento acerca dos compostos quirais tem vindo a crescer de uma forma exponencial.

É impensável remeter para o desenvolvimento de novos fármacos sem sequer abordar o tema da quiralidade, uma vez que são incluídas na prática clínica cada vez mais moléculas constituídas por compostos quirais. Estes compostos são responsáveis por enormes mudanças a nível da qualidade de vida, contribuindo também para o desenvolvimento da indústria farmacêutica através dum aumento das vendas, quando os produtos são lançados com sucesso (Federsel, 2003).

De facto, este impacto económico associado à produção de fármacos quirais é tão acentuado que em 1997 mais de metade dos 500 fármacos no topo de vendas eram constituídos por enantiómeros individuais. No ano 2000, os fármacos quirais representavam um terço das vendas totais de fármacos a nível mundial, atingindo assim os 100 biliões de dólares. Estes motivos despertaram na indústria farmacêutica o desejo de diminuir o tempo que distancia entre a conceção de um fármaco e a sua introdução no mercado (Burke e Henderson, 2002).

Existe um outro motivo responsável por este desejo de encurtar as etapas desde o desenvolvimento de um composto até à sua comercialização. As patentes de muitos dos fármacos presentes no topo das vendas à escala mundial encontram-se prestes a expirar e as grandes companhias farmacêuticas procuram proteger-se do declínio das vendas. A título de exemplo, as vendas de alguns destes compostos são representadas na seguinte tabela 2, sendo que a patente de alguns já expirou (Erb, 2006).

**Tabela 3.** Vendas globais dos fármacos comercializados como enantiômeros individuais em 2005. Adaptado de: Erb, 2006.

Nome comercial	Nome do princípio ativo	Vendas em 2005 (bilhões de dólares)
Lipitor	Atorvastatina	12.986
Plavix	Clopidogrel	6.345
Epogen, Procrit	Epoetina alfa	5.799
Advair, Seretaide	Fluticasona + Salmeterol	5.465
Rituxan, MabThera	Rituximab	5.166
Nexium	Esomeprazol	4.633
Zocor	Sinvastatina	4.382
Mevalotin ou Pravacol	Pravastatina	3.844
Diovan	Valsartan	3.676
Enbrel	Etanercept	3.567
Remicade	Infliximab	3.477
Aranesp	Darbepoetina alfa	3.276
Zoloft	Sertralina	3.256
Singulair	Montelucaste	2.976
Lovenox	Enoxaparina sódica	2.668
Herceptin	Transtuzumab	2.469
Neulasta	Pegfilgastrim	2.288
Cipralext ou Lexapro	Escitalopram	2.043
Zithromax	Azitromicina	2.025
Taxotere	Docetaxel	2.003
Eloxatin	Oxaliplatina	1.947

As entidades regulatórias por todo o mundo possuem diretrizes direcionadas para a introdução de novos fármacos onde indicam que preferencialmente apenas o enantiômero ativo de um composto deverá ser introduzido no mercado. De facto, verifica-se que esse enantiômero acaba por ser vantajoso para a indústria, não só pelos benefícios terapêuticos, como também pela diminuição de desperdícios gerada pela isenção de produção do isômero indesejado e pelas novas oportunidades comerciais: um fármaco previamente comercializado como racemato poderá ser redesenhado e introduzido como uma forma enantiomericamente pura, que por sua vez permitirá prolongar a patente de um produto chave (Li, 2006).

Para este fim, a indústria farmacêutica irá recorrer nos próximos anos à técnica de *chiral switching*, contribuindo para um aumento do tempo de vida lucrativo dos novos compostos e fornecendo assim uma vantagem preciosa contra os genéricos. Este método permite que o enantiômero esteja pronto para lançamento antes da prescrição da patente do racemato e antes do comércio dos referidos genéricos, responsáveis por uma acentuada diminuição do preço do racemato (Sharma *et al.*, 2014).

Um outro método a que a indústria farmacêutica poderá recorrer é a *Fluorous Mixture Synthesis*, que permitirá sintetizar estereoisômeros, enantiômeros e compostos análogos. O empreendimento deste método na produção de novos compostos justifica-se pela elevada velocidade de síntese, quando comparada com os métodos clássicos (Zhang, 2004).

Uma outra vertente na qual se verifica a importância do estudo contínuo dos estereoisômeros é a sua capacidade de atuar como ligandos do recetor acoplado à proteína G (RAPG). Num estudo realizado por Woo *et al.* (2008) foi demonstrado que os estereoisômeros do fenoterol ligam-se de uma forma seletiva às diferentes proteínas G, comprovando que a estereoquímica de um agonista determina o seu comportamento como ligando. Nesta análise, os isómeros R,R do fenoterol e do metoxifenoterol exibiam um efeito potenciador da contração do cardiomiócito. Enquanto estes dois compostos ativavam preferencialmente a proteína  $G_s$  (*stimulatory G protein*), os seus isómeros S,R ativavam quer a proteína  $G_s$ , quer a proteína  $G_i$  (*inhibitory G protein*) (Woo *et al.*, 2009).

Neste contexto, o estudo quer do eutómero, quer do distómero será crucial para a compreensão dos mecanismos de ação e dos efeitos celulares dos ligandos do RAPG. A análise meticulosa destes estereoisômeros que atuam como ligandos é uma fonte da qual se poderá extrair o conhecimento relativo não só a esses mecanismos de ação, como também à análise das vias de transdução de sinal, ao desenvolvimento de novas terapias para doenças atuais e à segurança de fármacos (Seifert e Dove, 2009).

Como já foi salientado, o desenvolvimento de novos compostos vai basear-se na introdução de novos enantiômeros individuais, sendo necessária uma justificação científica para a produção de racematos. No futuro, a escolha entre estes dois processos irá depender duma avaliação crítica das suas características quirais, com especial atenção aos seus efeitos toxicológicos e propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas. Devido à negligência das interações estereoquímicas entre fármacos quirais, excipientes quirais e biomembranas, deverão ser efetuados estudos que

permitam a extrapolação de dados referentes à enantiosseletividade dos compostos, transpondo análises efetuadas *in vitro* para *in vivo* no que diz respeito à permeação dos enantiómeros (Touitou *et al.*, 2004).

Em suma, prevê-se que os novos fármacos na forma de enantiómeros individuais cresçam em consonância com o mercado farmacêutico. As maiores taxas de crescimento irão estar associadas a certas categorias terapêuticas como os antibióticos e os fármacos cardiovasculares, devido ao facto de serem áreas bastante abrangentes e em constante processo de maturação (Erb, 2006).

## VIII. CONCLUSÃO

O desenvolvimento da estereoquímica permite à indústria farmacêutica encontrar melhores soluções terapêuticas nos estereoisômeros, conduzindo ao desenvolvimento de fármacos com um perfil de segurança ideal e com a eficácia terapêutica desejada. A obtenção de enantiômeros traduz-se em diferentes benefícios farmacológicos, numa diminuição da dose associada quando comparado com as misturas racémicas, numa melhor tolerabilidade e numa atenuação dos efeitos adversos e da toxicidade associada aos fármacos. O recurso a compostos enantiomericamente puros revela assim utilidade clínica, quando o enantiômero menos ativo e geralmente tóxico, o distómero, é eliminado.

Existem diversos métodos associados à obtenção destes compostos enantioméricos. A sua obtenção deve ter em conta diversos fatores, nomeadamente a produção de fármacos de baixo custo, com uma reduzida toxicidade associada, a facilidade de transposição em escala e também o lucro para a indústria farmacêutica. O método empreendido vai ser definido pelas características estereoquímicas do composto utilizado.

Essas mesmas características estereoquímicas são essenciais para compreender o comportamento dos diferentes estereoisômeros. Esta propriedade permite avaliar o potencial terapêutico destes compostos, possibilitando a otimização da sua atividade. Consoante a sua inserção em diferentes grupos terapêuticos, são explorados diferentes benefícios e utilidades na prática clínica, permitindo a ponderação da introdução de novos fármacos no mercado.

Os novos fármacos são introduzidos maioritariamente na forma de enantiômeros, substituindo os fármacos da velha guarda que se apresentavam como misturas racémicas. No entanto, devem ser conduzidos diversos estudos clínicos capazes de avaliar as características terapêuticas, quer do enantiômero, quer da mistura racémica, já que por vezes esta mistura pode ser mais vantajosa do que o enantiômero individual.

Cabe assim ao farmacêutico assumir um papel preponderante na abordagem aos fármacos quirais, sendo o principal responsável pela correta utilização dos fármacos e pela obtenção de melhores resultados terapêuticos. Por este motivo, o farmacêutico deverá estar ciente das implicações da quiralidade e assumir um importante papel na transmissão de informação aos restantes profissionais de saúde relativamente a qual o tratamento ideal associado a cada caso.

## IX. BIBLIOGRAFIA

- Ali, I., Gupta, V.K, Aboul-Enein, H.Y. (2003). Chirality: a challenge for the environmental scientists. *Current Science*, 84(2), pp. 152-156.
- Ali, I. *et al.* (2007). Role of racemization in optically active drugs development. *Chirality*, 19, pp. 453-463.
- Andersson, T. *et al.* (2001). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of esomeprazole, the S-isomer of omeprazole. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 15(10), pp. 1563-1569.
- Anslyn, E.V., Dougherty, D.A. (2005). Stereochemistry. *In: Anslyn, E.V., Dougherty, D.A. (Eds.). Modern Physical Organic Chemistry*. Edição ilustrada. Sausalito, CA, University science books, pp. 297-351.
- Baumann, P., Eap, C.B. (2001). Enantiomeric antidepressant drugs should be considered on individual merit. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 16(2), pp. S85-S92.
- Blake, K., Raissy, H. (2013). Chiral switch drugs for asthma and allergies: true benefit or marketing hype. *Pediatric Allergy, Immunology and Pulmonology*, 26(3), pp.157-160.
- Burke, D., Henderson, J. (2002). Chirality: a blueprint for the future. *British Journal of Anaesthesia*, 88(4), pp. 563-576.
- Chen, X., Zhu, X., Jiang, J. (2011). Determination of enantiomeric compositions of ibuprofen by infrared spectrometry with catalytic amount of simple chiral recognition reagent. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 5(6), pp. 731-736.
- Cheng, H. *et al.* (2010), Chiral separation of sertraline with microemulsion electrokinetic chromatography on a polymer/ $\beta$ -cyclodextrin assembling molecular film modified capillary. *Analytical Sciences*, 26(10), pp. 1087-1092.
- Cockcroft, J. (2007). A review of the safety and efficacy of nebivolol in the mildly hypertensive patient. *Vascular Health and Risk Management*, 3(6), pp. 909-917.
- Davies, N.M., Teng, X.W. (2003). Importance of chirality in drug therapy and pharmacy practice: implications for psychiatry. *Advances in Pharmacy*, 1(3), pp. 242-252.
- De Graaf, C. *et al.* (2007). Free energies of binding of R- and S-propranolol to wild-type and F483A mutant cytochrome P450 2D6 from molecular dynamics simulations. *European Biophysics Journal*, 36(6), pp. 589-599.

- Dunitz, J.D. (1996). Symmetry arguments in chemistry. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(25), pp. 14260-14266.
- Erb, S. (2006). Single-enantiomer drugs poised for future market growth. *Pharmaceutical Technology*, 30, pp. s14-s18.
- Federsel, H.-J. (2003). Facing chirality in the 21<sup>st</sup> century: approaching the challenges in the pharmaceutical industry. *Chirality*, 15, pp. S128-S142.
- Francotte, E.R. (2001). Enantioselective chromatography as a powerful alternative for the preparation of drug enantiomers. *Journal of Chromatography A*, 906, pp. 379-397.
- Franks, M.E., Macpherson, G.R., Figg, W.D. (2004). Thalidomide. *Lancet*, 363(9423), pp. 1802-1811.
- Garnero, C., Aloisio, C., Longhi, M. (2013). Ibuprofen-maltodextrin interaction: study of enantiomeric recognition and complex characterization. *Pharmacology & Pharmacy*, 4(1), pp. 18-30.
- Gasparri, F. *et al.* (1996). Enantioselective chromatography on brush-type chiral stationary phases containing totally synthetic selectors: theoretical aspects and practical applications. *Journal of Chromatography A*, 724, pp.79-90.
- Gerber, J.G., Rhodes, R.J., Gal, J. (2004). Stereoselective metabolism of methadone N-demethylation by cytochrome P4502B6 and 2C19. *Chirality*, 16(1), pp. 36-44.
- Gohel, M.C. (2003). Overview on chirality and applications of stereo-selective dissolution testing in the formulation and development work. *Dissolution Technologies*, 2013(8), pp. 16-20.
- Grilo, L.S., Carrupt, P.-A., Abriel, H. (2010). Stereoselective inhibition of the hERG1 potassium channel. *Frontiers in Pharmacology*, 1(137), pp. 1-11.
- Grodner, B., Sitkiewicz, D. (2013). Enantiomers: a new issue in pharmacotherapy of depression? *Psychiatria Polska*, 47(3), pp. 511-516.
- Gudavarthy, R., Kulp, E.A. (2012). Epitaxial Electrodeposition of Chiral Films Using Chiral Precursors. In: Benedict, J.B. (Ed.). *Recent Advances in Crystallography*, pp. 169-190.
- Gurpinar, E., Grizzle, W.E., Piazza, G.A. (2013). COX-independent mechanisms of cancer chemoprevention by anti-inflammatory drugs. *Frontiers in oncology*, 3(181), pp. 1-18.
- Hao, J., Kim, C-H. (2010). comparing the effects of carvedilol enantiomers on regression of established cardiac hypertrophy induced by pressure overload. *Laboratory Animal Research*, 26(1), pp. 75-82.

- Herbert, M.K., Weis, R., Holzer, P. (2007). The enantiomers of tramadol and its major metabolite inhibit peristalsis in the guinea pig small intestine via differential mechanisms. *BMC Pharmacology*, 7(5), pp. 1-11.
- Hilas, O., Ezzo, D. (2009). Nebivolol (bystolic), a novel beta blocker for hypertension. *Pharmacy and Therapeutics*, 34(4), pp. 188-192.
- Höschl, C., Švestka, J. (2008). Escitalopram for the treatment of major depression and anxiety disorders. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 8(4), pp. 537-552.
- Howland, R.H. (2009). Clinical implications of chirality and stereochemistry in psychopharmacology. *Journal of Psychosocial Nursing*, 47(8), pp. 17-21.
- Hutt, A.J., O'Grady, J. (1996). Drug chirality: a consideration of the significance of the stereochemistry of antimicrobial agents. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 37, pp. 7-32.
- Hutt, A.J., Valentová, J. (2003). The chiral switch: the development of single enantiomer drugs from racemates. *Acta Facultatis Pharmaceuticae Universitatis Comenianae*, 50, pp. 7-23.
- Inoue, T. et al. (2010). R-etodolac induces E-cadherin and suppresses colitis-related mouse colon tumorigenesis. *Oncology Reports*, 24(6), pp. 1487-1492.
- Jamdade, P.T. et al. (2011). Efficacy and tolerability of intramuscular dexketoprofen in postoperative pain management following hernia repair surgery. *Anesthesiology Research and Practice*, 2011, pp. 1-4.
- Kasprzyk-Hordern, B. (2010) Pharmacologically active compounds in the environment and their chirality. *Chemical Society Reviews*, 39(11), pp. 4466-4503.
- Kendall, M.J. (2003). Review article: esomeprazole – the first proton pump inhibitor to be developed as an isomer. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 17(1), pp. 1-4.
- Kim, N., Chae, C. (2012). Novel modulation techniques using isomers as messenger molecules for molecular communication via diffusion. *IEEE Journal on Selected Areas in Communication*, 31(12), pp. 847-856.
- Kolluri, S.K. et al. (2005). The R-enantiomer of the nonsteroidal antiinflammatory drug etodolac binds retinoid X receptor and induces tumor-selective apoptosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(7), pp. 2525-2530.
- Li, B. (2006). Chiral Drug Separation. In: Lee, S. (Ed.). *Encyclopedia of chemical processing*. 3ª edição. Nova Iorque, Taylor & Francis, pp. 449-458.

- Li, X-Q. *et al.* (2005). Enantiomer/Enantiomer interactions between the *S*- and *R*-isomers of omeprazole in human cytochrome P450 enzymes: major role of CYP2C19 and CYP3A4. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 315(2), pp. 777-787.
- Lin, G-Q., Zhang, J-G., Cheng, J-F. (2011). Overview of chirality and chiral drugs. In: Lin, G-Q., Zhang, J-G., Cheng, J-F. (Eds.). *Chiral drugs: chemistry and biological action*. Nova Jérsea, John Wiley & Sons, pp. 4-28.
- Liu, H-C. *et al.* (2001). Pharmacokinetics of enantiomers of trans-tramadol and its active metabolite, trans-O-demethyltramadol, in human subjects. *Acta Pharmacologica Sinica*, 22(1), pp. 91-96.
- Liu, Y. *et al.* (2011). Verapamil protects dopaminergic neuron damage through a novel anti-inflammatory mechanism by inhibition of microglial activation. *Neuropharmacology*, 60(2-3), pp. 373–380.
- Lorenz, H. *et al.* (2007). Crystallization based separation of enantiomers (review). *Journal of the University of Chemical Technology and Metallurgy*, 42(1), pp. 5-16.
- Matthews, S.J., McCoy, C. (2003). Thalidomide: a review of approved and investigational uses. *Clinical Therapeutics*, 25(2), pp. 342-395.
- Mohan, S.J., Mohan, E.C., Yamsani, M.R. (2009). Chirality and its importance in pharmaceutical field: an overview. *International Journal of Pharmaceutical Sciences And Nanotechnology*, 1(4), pp. 309-316.
- Mohan, S.J. *et al.* (2011). Chiral interactions and chiral inversions – new challenges to chiral scientists. *Pharmacie Globale*, 2(3), pp. 1-9.
- Morita, S-y. Terada, T. (2014). Molecular mechanisms for biliary phospholipid and drug efflux mediated by ABCB4 and bile salts. *BioMed Research International*, 2014, pp. 1-11.
- Münzel, T., Gori, T. (2009). Nebivolol: the somewhat-different  $\beta$ -adrenergic receptor blocker. *Journal of the American College of Cardiology*, 54(16), pp. 1491-1499.
- Nagori, B.P., Deora, M.S., Saraswat, P. (2011). Chiral drugs analysis and their application. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 6(2), pp. 106-113.
- Nasa, Y. *et al.* (1992). Positive inotropic and negative chronotropic effects of (-)-cis-diltiazem in rat isolated atria. *British Journal of Pharmacology*, 105(3), pp. 696-702.
- Nguyen, L.A., He, H., Pham-Huy, C. (2006). Chiral drugs: an overview. *International Journal of Biomedical Science*, 2(2), pp. 85-100.

- Oi, N. (2005). Development of practical stationary phases for chromatography and their applications. *Chromatography*, 26(1), pp. 1-5.
- Owens, M.J., Knight, D.L., Nemeroff, C.B. (2001). Second-generation SSRIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and *R*-fluoxetine. *Biological Psychiatry*, 50(5), pp. 345-350.
- Pai, V.G. *et al.* (2006). Comparative clinical trial of S-pantoprazole versus racemic pantoprazole in the treatment of gastro-esophageal reflux disease. *World Journal of Gastroenterology*, 12(37), pp. 6017-6020.
- Patočka, J., Dvořák, A. (2004). Biomedical aspects of chiral molecules. *Journal of Applied Biomedicine*, 2, pp.95-100.
- Peepliwal, A.K., Bagade, S.V., Bonde, C.G. (2010). A review: stereochemical consideration and eudismic ratio in chiral drug development. *Journal of Biomedical Sciences and Research*, 2(1), pp. 29-45.
- Potschka, H., Friderichs, Löscher, W. (2000). Anticonvulsant and proconvulsant effects of tramadol, its enantiomers and its M1 metabolite in the rat kindling model of epilepsy. *British Journal of Pharmacology*, 131(2), pp. 203-212.
- Rajaraman, G. *et al.*(2007). Effect of diltiazem isomers and thiamine on piglet liver microsomal peroxidation using dichlorofluorescein. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 10 (3), 380-387.
- Rao, R.N., Talluri, M.V.N.K., Maurya, P.K. (2009). Separation of stereoisomers of sertraline and its related enantiomeric impurities on a dimethylated  $\beta$ -cyclodextrin stationary phase by HPLC. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 50(3), pp. 281-286.
- Rehman, W., Arfons, L.M., Lazarus, H.M. (2011). The rise, fall and subsequent triumph of thalidomide: lessons learned in drug development. *Therapeutic Advances in Hematology*, 2(5), pp. 291-308.
- Salabei, J.K. *et al.* (2012). Verapamil stereoisomers induce antiproliferative effects in vascular smooth muscle cells via autophagy. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 262(3), pp. 265–272.
- Sánchez, C. *et al.* (2004). Escitalopram versus citalopram: the surprising role of the R-enantiomer. *Psychopharmacology*, 174(2), pp. 163-176.
- Scimeca, M.M. *et al.*(2000). Treatment of pain in methadone-maintained patients. *The Mount Sinai Journal of Medicine*, 67(5-6), pp. 412-422.

- Seifert, R., Dove, S. (2009). Functional selectivity of GPCR ligand stereoisomers: new pharmacological opportunities. *Molecular Pharmacology*, 75(1), pp. 13-18.
- Sekhon, B.S. (2013). Exploiting the power of stereochemistry in drugs: an overview of racemic and enantiopure drugs. *Journal of Modern Medicinal Chemistry*, 1, pp. 10-36.
- Sekhon, B.S. (2010). Separation of pharmaceutical enantiomers using supercritical fluid technology. *International Journal of PharmTech Research*, 2(2), pp. 1595-1602.
- Sharma, B. (2014). Nature of chiral drugs and their occurrence in environment. *Journal of Xenobiotics*, 4(1), pp. 14-19.
- Sharma, S. *et al.* (2014). Chiral switch – an emerging strategy in therapeutics. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 4(2), pp. 135-139.
- Shen, Q. *et al.* (2013). Stereoselective binding of chiral drugs to plasma proteins. *Acta Pharmacologica Sinica*, 34, pp. 998-1006.
- Shi *et al.* (2004). Pharmacokinetic difference between *S*-(+)- and *R*-(-)-etodolac in rats. *Acta Pharmacologica Sinica*, 25 (8), pp. 996-999.
- Smith, S.W. (2009). Chiral toxicology: it's the same thing... only different. *Toxicological Sciences*, 110(1), pp. 4-30.
- Somogyi, A., Bochner, F., Foster, D. (2004). Inside the isomers: the tale of chiral switches. *Australian Prescriber*, 27(2), pp. 47-49.
- Soonkoo, H., Kyungho, R. (2005). Chiral separation of ibuprofen by supercritical fluid chromatography. *Chinese Journal of Chemical Engineering*, 13(6), pp. 741-746.
- Soyka, M., Zingg, C. (2009). Feasibility and safety of transfer from racemic methadone to (R)-methadone in primary care: Clinical results from an open study. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 10(3), pp. 217-224.
- Srivastava, S., Coutinho, E. (2010). Adrenergic antagonist propranolol as a novel, effective spermicide: an NMR study. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2(4), pp. 196-200.
- Stoschitzky, K., Zernig, G., Lindner, W. (1998). Racemic beta-blockers – fixed combinations of different drugs. *Journal of Clinical and Basic Cardiology*, 1(1), pp. 15-19.
- Sullivan, P.W. *et al.* (2005). A pharmacoeconomic model for making value-based decisions about serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacy and Therapeutics*, 30(2), pp. 96-106.
- Sumithira, G. e Sujatha, M. (2013). Drug chirality & its clinical significance evident, future for the development/separation of single enantiomer drug from racemates - the

- chiral switch. *International Journal of Advanced Pharmaceutical Genuine Research*, 1(1), pp. 1-19.
- Survase, S. *et al.* (2005). Actions of calcium channel blockers on vascular proteoglycan synthesis: relationship to atherosclerosis. *Vascular Health and Risk Management*, 1(3), pp. 199-208.
- Takekuma, Y., Yagisawa, K., Sugawara, M. (2012). Mutual inhibition between carvedilol enantiomers during racemate glucuronidation mediated by human liver and intestinal microsomes. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 35(2), pp. 151—163.
- Total, R.A. *et al.* (2007). Enantiomeric Metabolic Interactions and Stereoselective Human Methadone Metabolism. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 321(1), pp.389-399.
- Toitou, E. *et al.* (2004). Transport of chiral molecules across the skin. *In: Reddy, I.K., Mehvar, R. (Eds). Chirality in drug design and development. 1ª Edição.* Nova Iorque, Taylor & Francis, p. 84.
- Tucker, G.T (2000). Chiral switches. *Lancet*, 355(9209), pp. 1085-1087.
- Verkleeren, N.D., Lipchick, K.M. (2009). Prescribing trends with levalbuterol (Xopenex) at a community hospital. *Drug Utilization Evaluation*, 34(10), pp. 550-554.
- Waldeck, B. (2003). Three-Dimensional Pharmacology, a Subject Ranging from Ignorance to Overstatements. *Pharmacology and Toxicology*, 93, pp. 203-210.
- Wang, X., Zeng, S. (2010). Stereoselective metabolic and pharmacokinetic analysis of the chiral active components from herbal medicines. *Current Pharmaceutical Analysis*, 6(1), pp. 39-52.
- Wang, L. (2012). Stereoselective interaction of pantoprazole with ABCG2. II. *In vitro* flux analysis. *Drug Metabolism and Disposition*, 40(5), pp. 1024-1031.
- Weber, M.A. (2005). The role of the new  $\beta$ -blockers in treating cardiovascular disease. *American Journal of Hypertension*, 18(S6), pp. 169S-176S.
- Welch, C.J. (2005). Chiral chromatography in support of pharmaceutical process research. *In: Cox, G.B (Ed.). Preparative Enantioselective Chromatography. 1ª edição,* Oxford, Blackwell publishing, pp. 1-18.
- Woo *et al.* (2009). Stereochemistry of an agonist determines coupling preference of  $\beta_2$ -adrenoceptor to different G proteins in cardiomyocytes. *Molecular Pharmacology*, 75(1), pp. 158-165.

Yoon, J.S. (2008). The effects and safety of dexibuprofen compared with ibuprofen in febrile children caused by upper respiratory tract infection. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 66(6), pp. 854-860.

Zang, W. (2004). Fluorous mixture synthesis (FMS) of enantiomers, diastereomers, and compound libraries. *Archive for Organic Chemistry*, 2004:1, pp. 101-109.

Zhou *et al.* (2008). Is the required therapeutic effect always achieved by racemic switch of proton-pump inhibitors?. *World Journal of Gastroenterology*, 14(16), pp. 2617-2619.