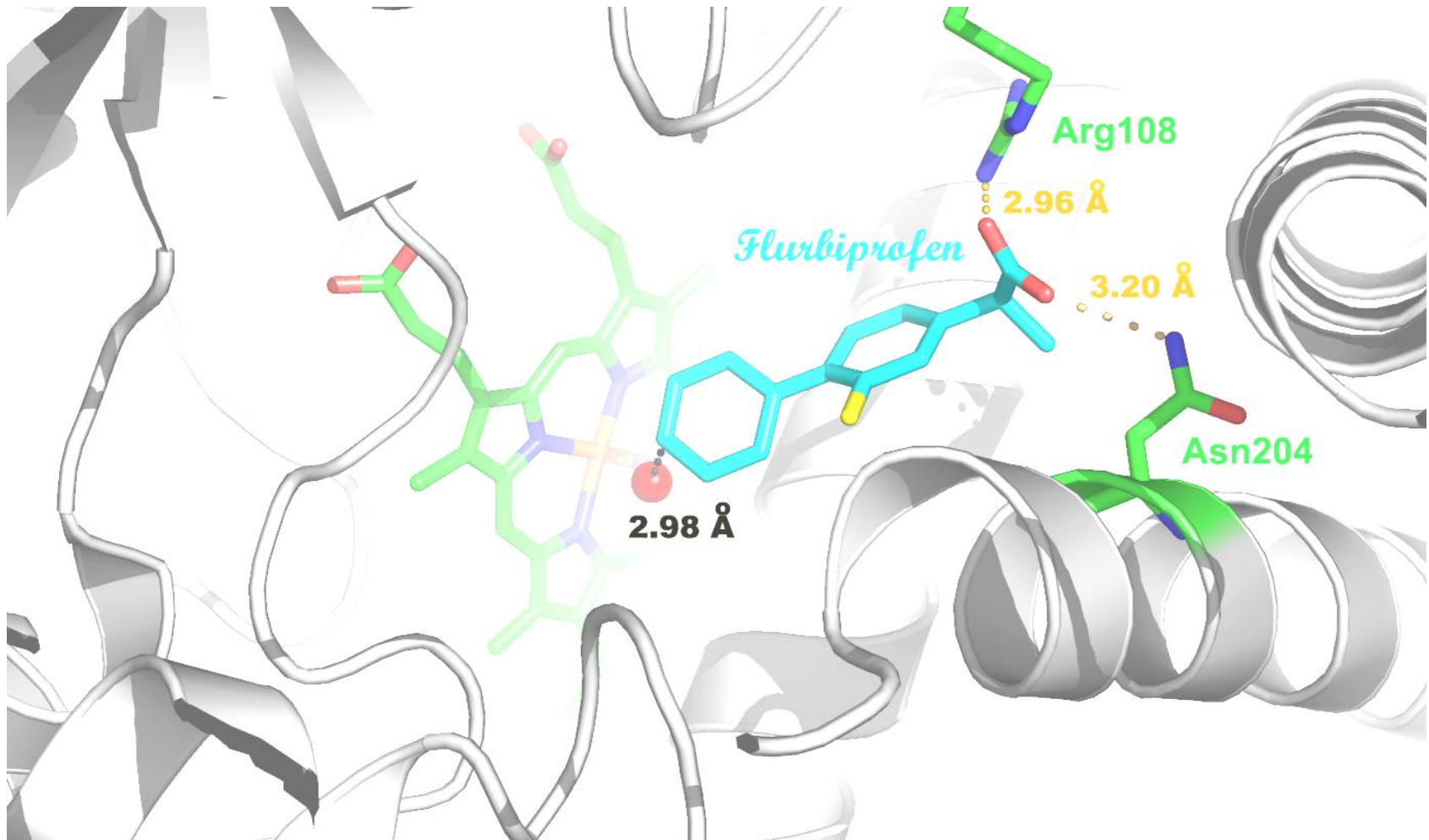


FUNDAMENTOS DO METABOLISMO DE FÁRMACOS



Flavio da Silva Emery
Química Farmacêutica Medicinal

Cytochrome P450

Bibliografia

BARREIRO, E. J., FRAGA, C. A. M. “Química Medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos”, Artmed Editora, **2001**.

Cap. 1: “*Aspectos gerais da ação dos fármacos*”, p. 35-51.

SILVERMAN, R. B. “The organic chemistry of drug design and drug action”, Academic Press, **2004**, 2nd Ed.

Cap. 7: “*Drug metabolism*” p. 405-495.

WERMUTH, C. G. (ed.) “The practice of medicinal chemistry”, Elsevier Academic Press, **2003**, 2nd Ed.

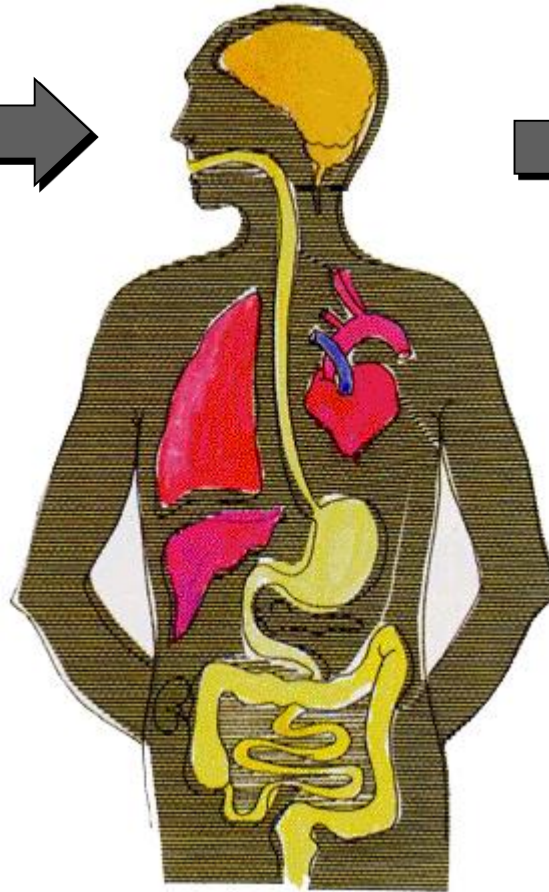
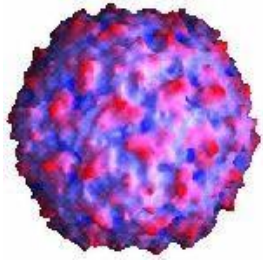
Cap. 31: J. Magdalou, S. Fournel-Gigleux, B. Testa, M. Ouzzine. “*Biotransformation reactions*” p.517-543.

Cap. 32: “*Chemical mechanisms of toxicity: basic knowledge for designing safer drugs*” p. 545-560.

WILLIAMS, D. A., LEMKE, T. L. (Eds). “Foye’s Principles of Medicinal Chemistry” Lippincott Williams & Wilkins, **2002**, 5th Ed.

Cap. 8: D. A. Williams “*Drug metabolism*” p. 174-233.

Organismo invasor

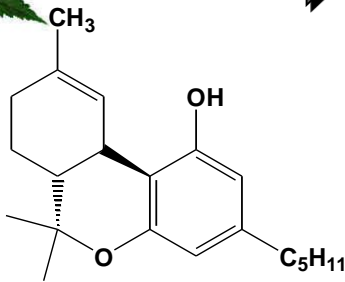


Produção de anticorpos

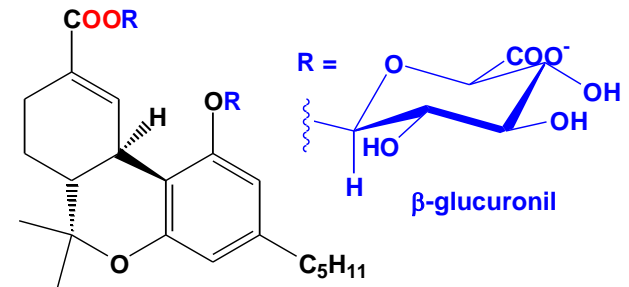
Produção de enzimas



Δ^1 -THC



Pequenas moléculas



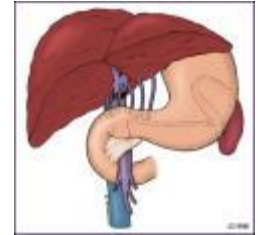
Porque uma substância química deve ser metabolizada?

Quem realiza a metabolização?

**Compostos estranhos ao organismo
XENOBIÓTICOS
(geralmente lipofílicos)**

Enzimas não específicas

Fígado, rins,
pulmões,
trato gastrointestinal



fígado

**Princípio geral do
metabolismo**

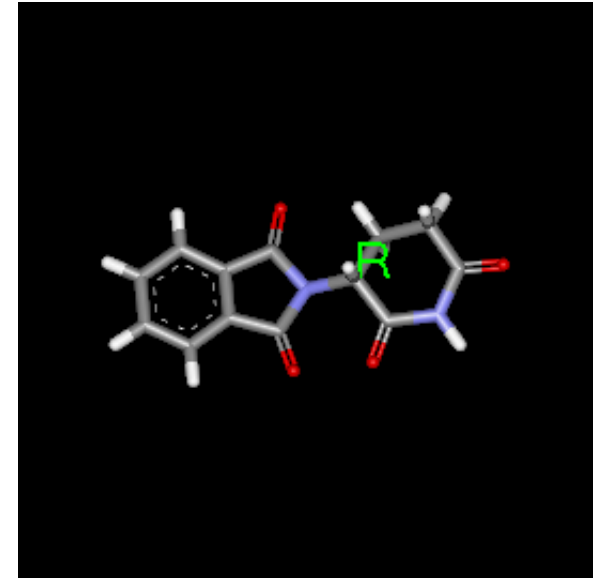
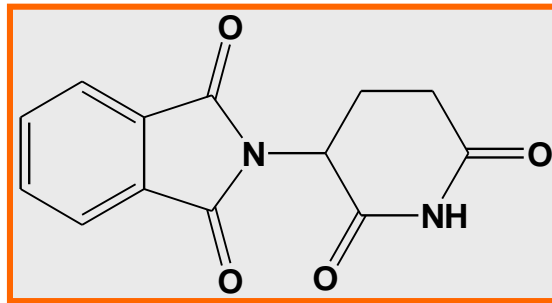
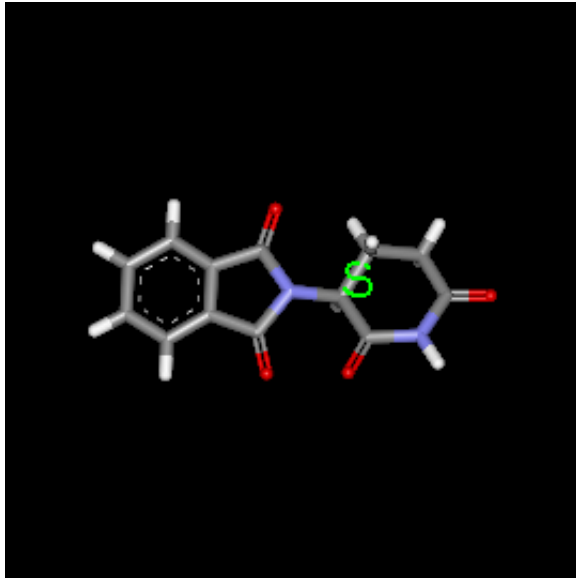
Compostos hidrofílicos

Eliminação (urina)

Fármaco inativo ⇒ metabólito ativo (*bioativação*)

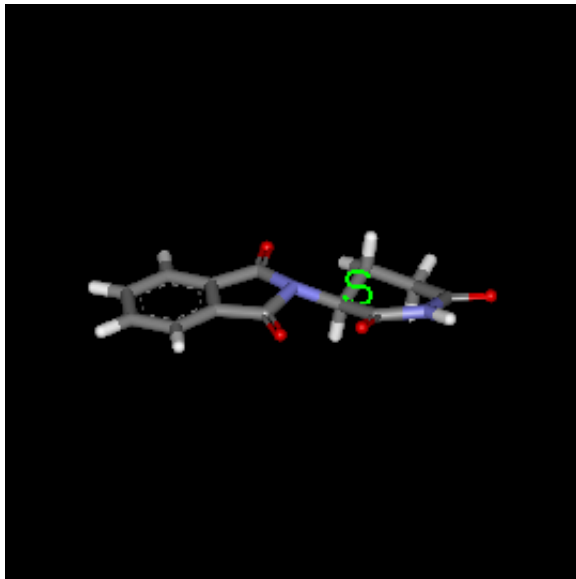
Fármaco ativo ⇒ metabólito ativo (*mesma atividade, toxicidade*)

Fármaco ativo ⇒ metabólito inativo (*bioinativação*)



TALIDOMIDA

Década de 60

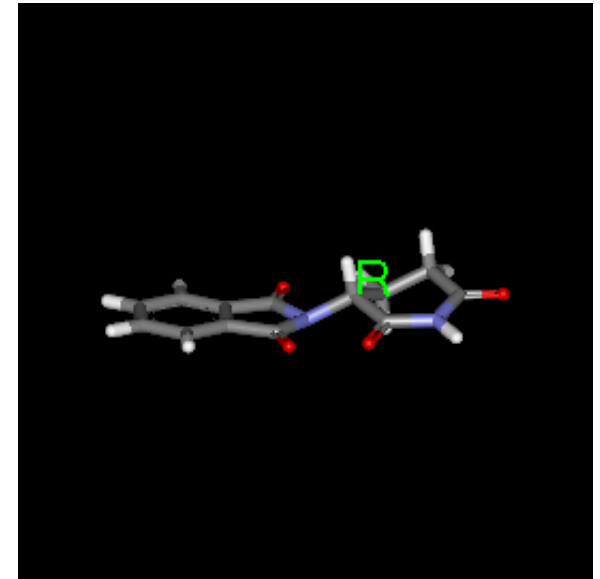


- Indicada para redução do desconforto matinal em gestantes

- nascimento de 12.000 crianças com deformações congênitas

- R - sedativo / analgésico

- S - metabólitos eletrofílicos reagem com nucleófilos orgânicos (teratogenicidade)



O estudo do metabolismo dos fármacos permite:

- estabelecer a cinética de formação e as estruturas químicas dos metabólitos;
- determinar a velocidade e o sítio de absorção majoritário;
- determinar os níveis de concentração e depósito plasmático e tissular do fármaco e metabólitos (*estabelecimento da meia vida média*);
- determinar a principal via de eliminação;
- determinar os sítios moleculares vulneráveis metabolicamente;
- compreender as interações metabólicas entre fármacos administrados simultaneamente;
- determinar a toxicidade dos metabólitos e correlacioná-la com a estrutura química;
- fornecer novos protótipos com atividades farmacológicas distintas
- bioativação de pró-fármacos



Fatores que afetam o metabolismo:

Genéticos:

diferenças de expressão das enzimas de metabolização
(ex: maior sensibilidade de japoneses e chineses ao etanol)

Fisiológicos:

metabolismo prejudicado em pessoas muito jovens e idosos

- diferenças sexuais, gravidez,
- doenças (especialmente hepáticas), estado nutricional

Farmacodinâmicos:

dose, posologia, via de administração, depósito tecidual,
ligação a proteínas plasmáticas

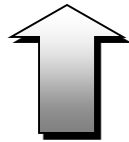
Ambientais:

competição metabólica entre fármacos e xenobióticos

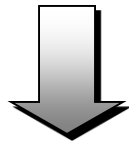
Quais as principais reações metabólicas?

**Biotransformação
(fase I)**

oxidação
redução
hidrólise



Reações metabólicas



**Conjugação
(fase II)**

Glicuronidação
glutathiona
Sulfatação
glicina
acetilação
metilação

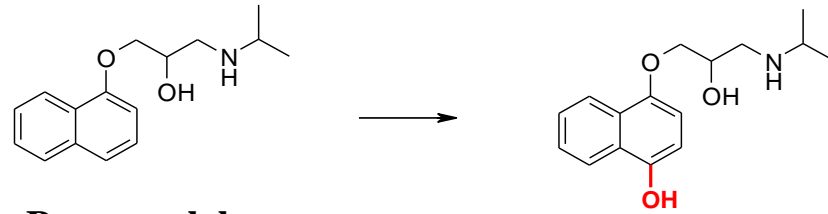
Metabolismo Fase I

(i) Oxidação

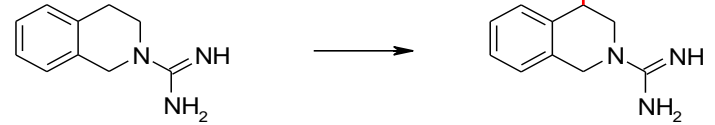
Hidroxilação alifática ou aromática

N-, or S-oxidação

N-, O-, S-dealquilação



Propranolol
(β -blocker)

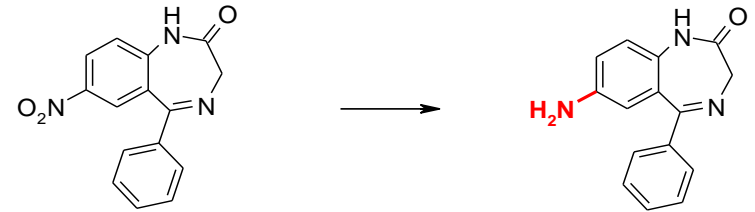


Debrisoquine
(anti-hypertensive)

(ii) Redução

Redução de Nitro a hidroxilamina/ amina

Redução de carbonila ao álcool

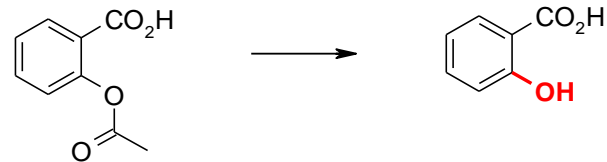


Nitrazepam
(hypnotic)

(iii) Hidrólise

Ester ou amida ao ácido/álcool e amina

Hidrazidas ao ácido e hidrazina substituída

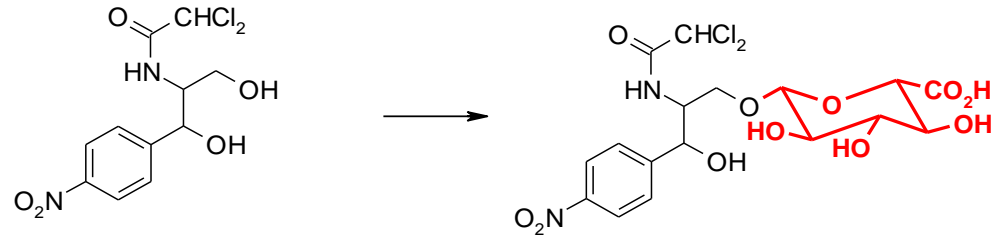


Aspirin
(Analgesic)

Phase II Metabolism

(i) Glicuronidação

Ácido carboxílico, álcool, fenol, amina



Chloramphenicol
(antibiotic)

(ii) Amino ácidos

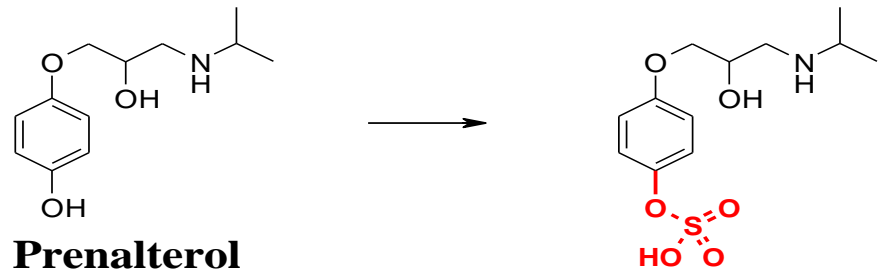
Ácidos carboxílicos

(iii) Acetilação

Aminas

(iv) Sulfatação

álcool, fenol, amina



Prenalterol
(β-blocker)

(v) Conjugação glutationa (gly-cys-glu)

Compostos halogenados, epóxidos, óxidos de areno, quinona-
iminas

Reações da Fase I do metabolismo

Reações oxidativas:

Citocromo P₄₅₀,

Flavina monooxigenase (FMO),

desidrogenases,

β-oxidases,

enzimas microssomais hepáticas

Processos microssomais de biotransformação

Oxidações catalisadas por citocromo P₄₅₀

<i>Carbono</i>	Hidroxilação alifática Hidroxilação benzílica Hidroxilação alílica Hidroxilação α a heteroátomo Hidroxilação aromática Epoxidação	ArH	ArOH
<i>Nitrogênio</i>	Aminas primárias Aminas secundárias Aminas terciárias Amidas	RNH ₂ R ₁ R ₂ NH R ₁ R ₂ R ₃ N RCONHR'	RNHOH R ₁ R ₂ NOH R ₁ R ₂ R ₃ N-O RCON(R)OH
<i>Enxofre</i>	Sulfetos Sulfóxidos	RSR' RSOR'	RSOR' RSO ₂ R'
<i>Reduções</i>	Azo Nitro Cetonas	R-N=N-R' R-NO ₂ RCOR'	R-NH ₂ + R'NH ₂ R-NH ₂ RCH(OH)R'

Complexo enzimático citocromo P450

Enzimas ligadas às membranas (oxidases de função mista):

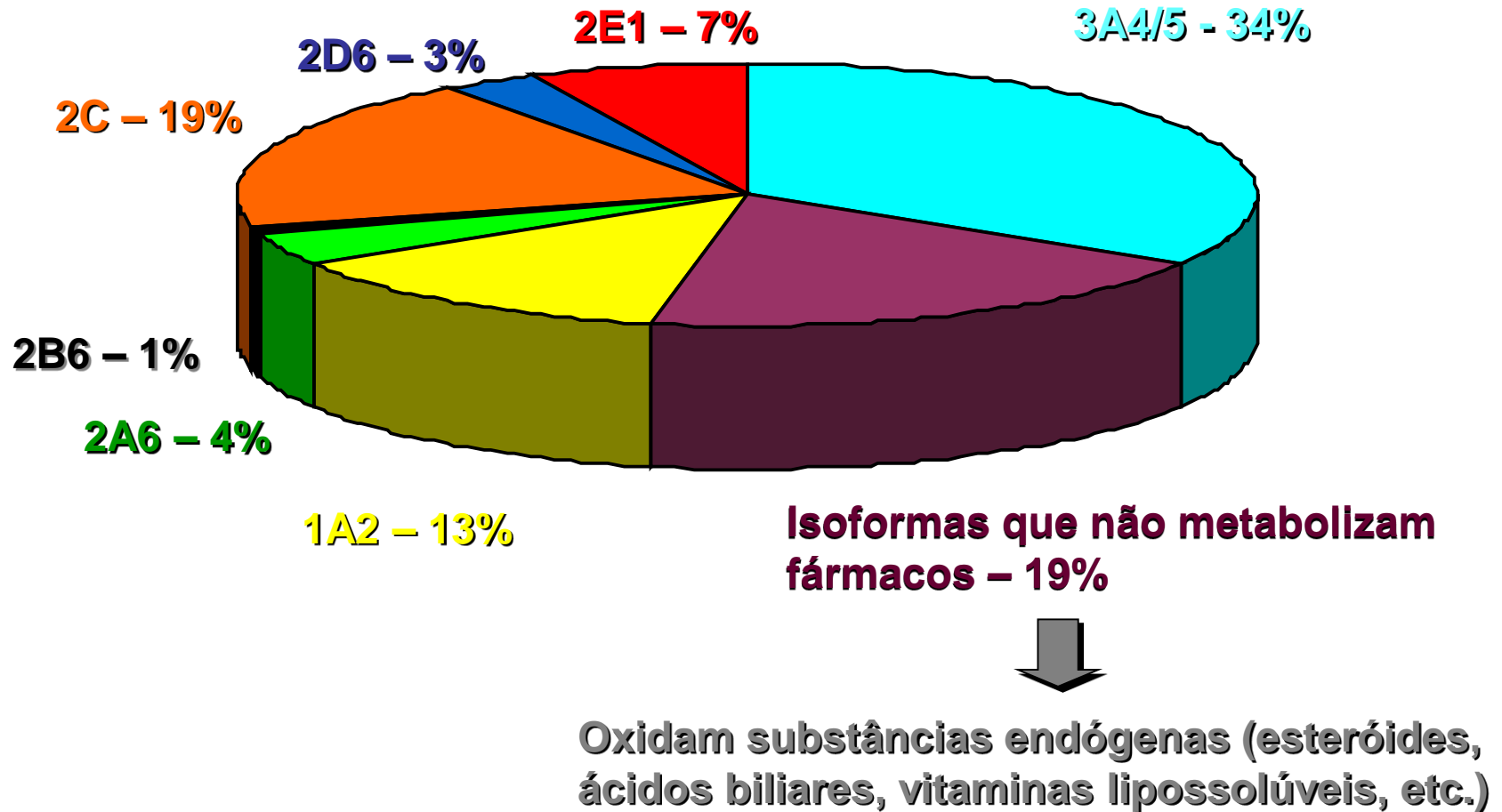
- **flavoproteína – NADPH-CYP450 redutase – carreador de elétrons do NADPH para CYP450**
- **proteína heme – citocromo P450 – sítio de ligação e ativação do O₂ e sítio de ligação do substrato**

Ambas contêm flavina mononucleotídeo (FMN) e flavina dinucleotídeo (FAD)

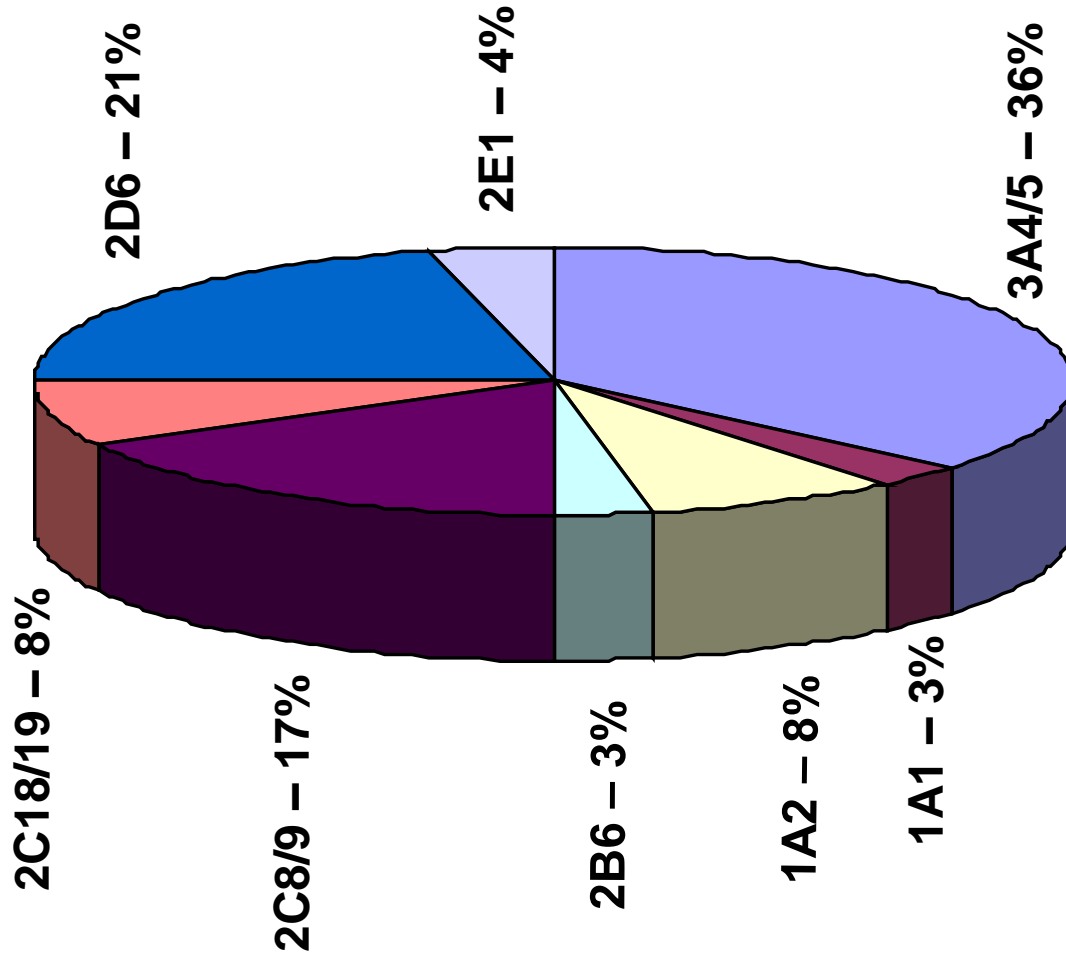
- **associadas a lipídeos (fosfatidilcolina) – manutenção do ambiente negativamente carregado**

17 isoformas de CYP450

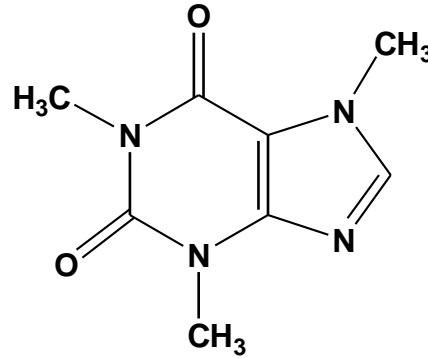
Isoformas humanas do CYP450 expressas no fígado



Metabolização de fármacos clinicamente importantes

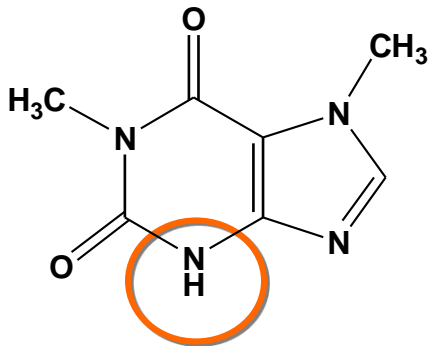
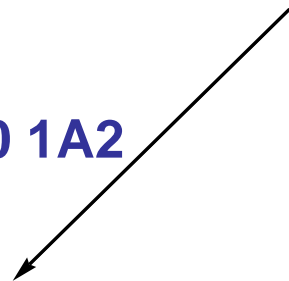


Metabolismo oxidativo da cafeína



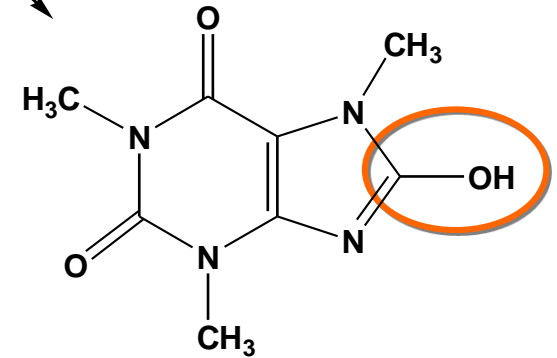
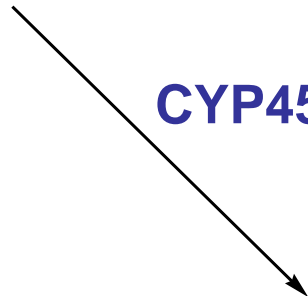
cafeína

CYP450 1A2

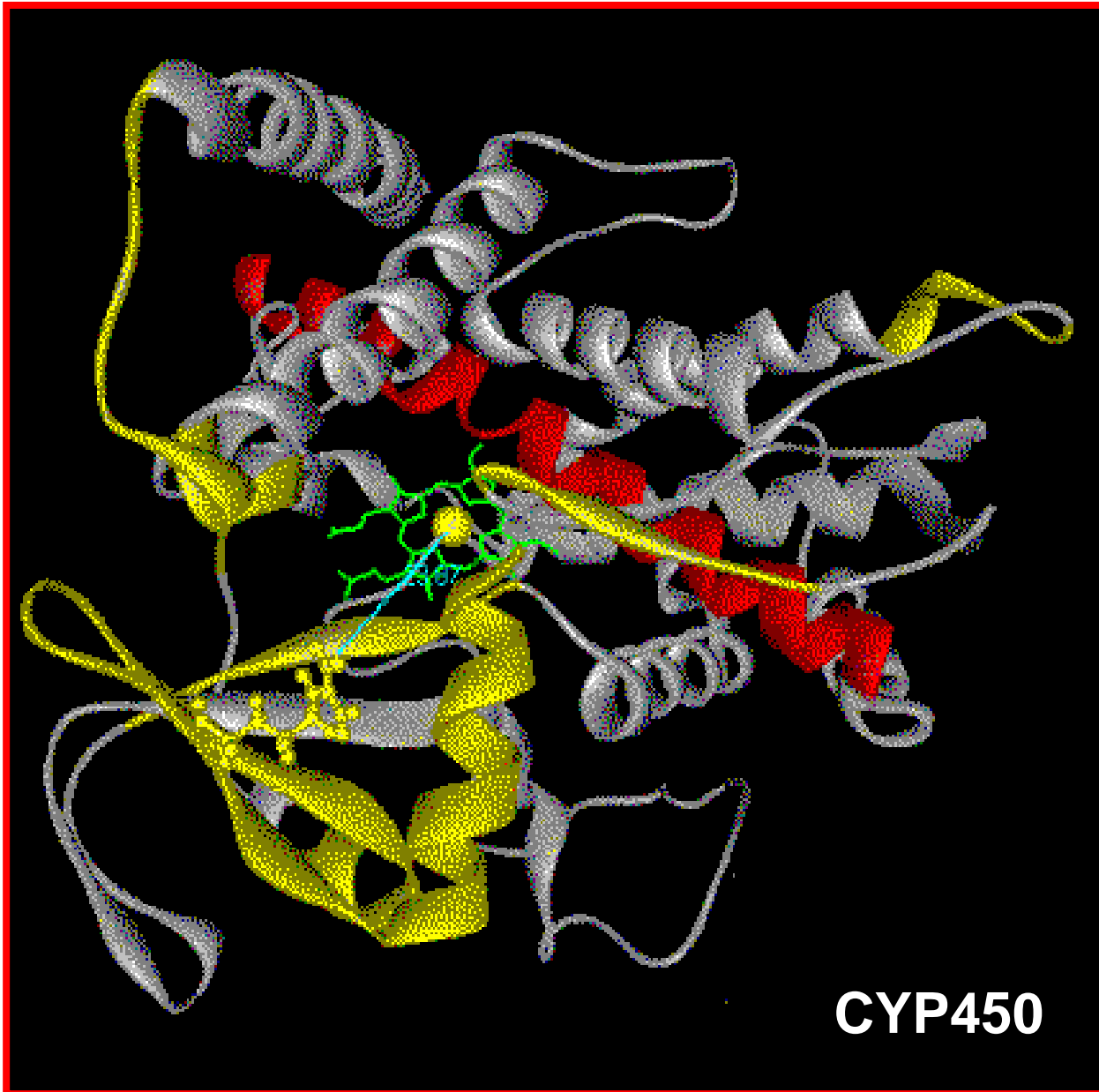


paraxantina

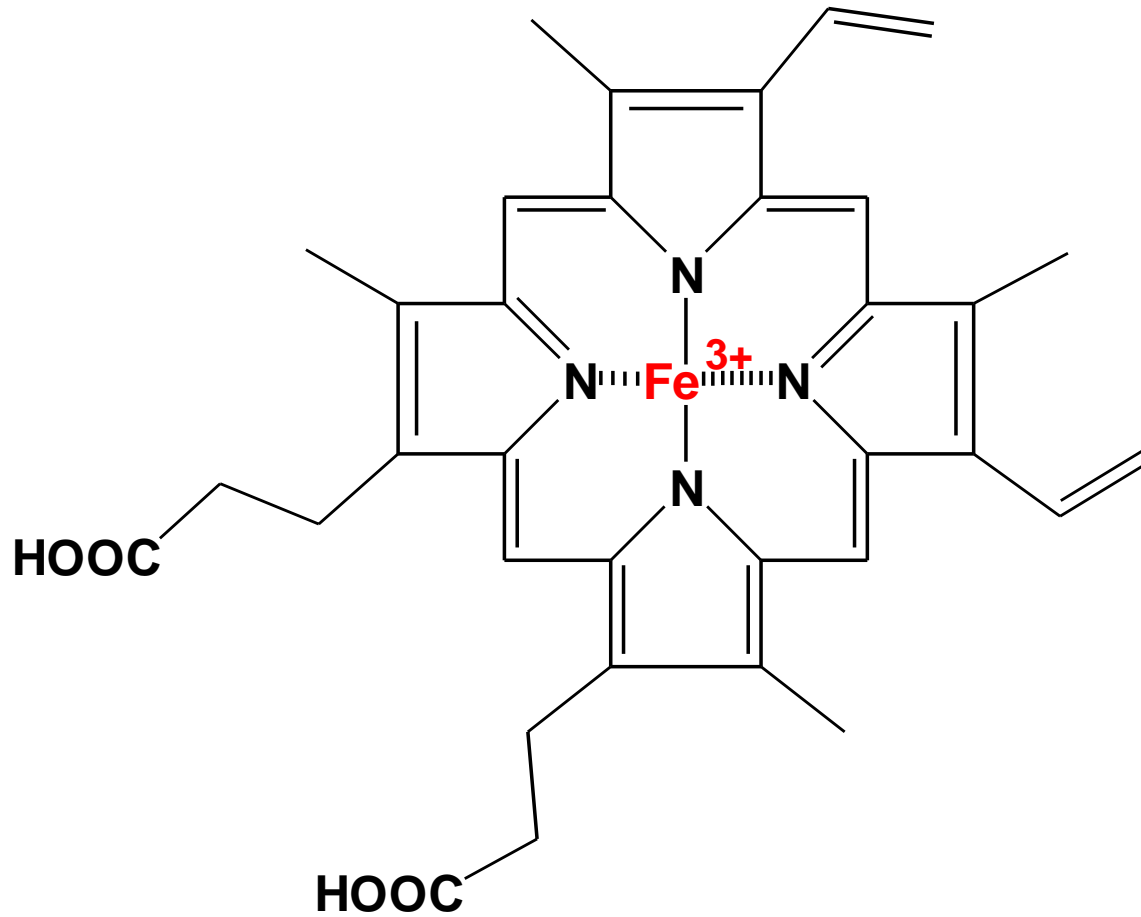
CYP450 3A



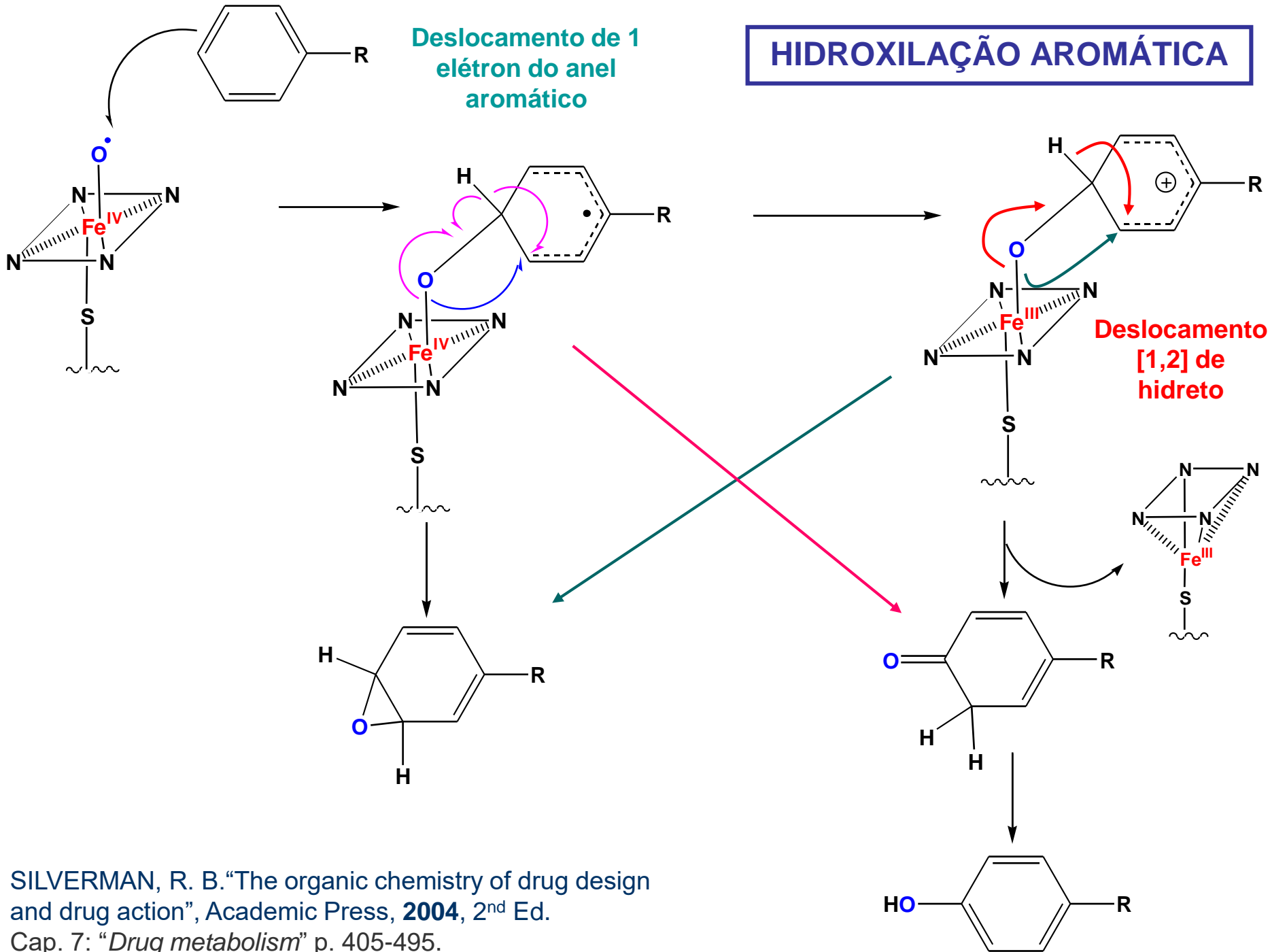
Ácido 1,3,7-trimetilúrico



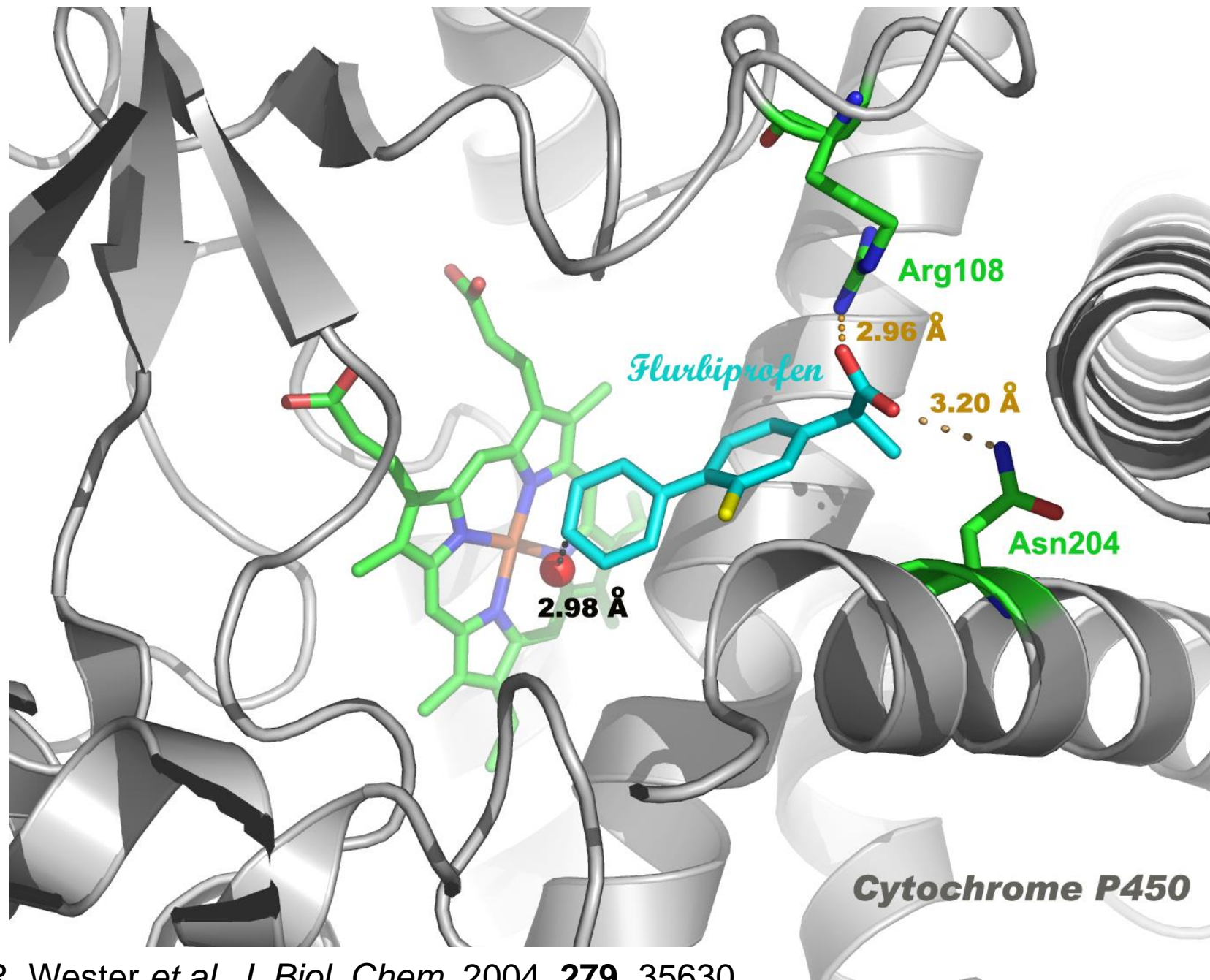
PROTOFORFIRINA FÉRRICA IX



HIDROXILAÇÃO AROMÁTICA



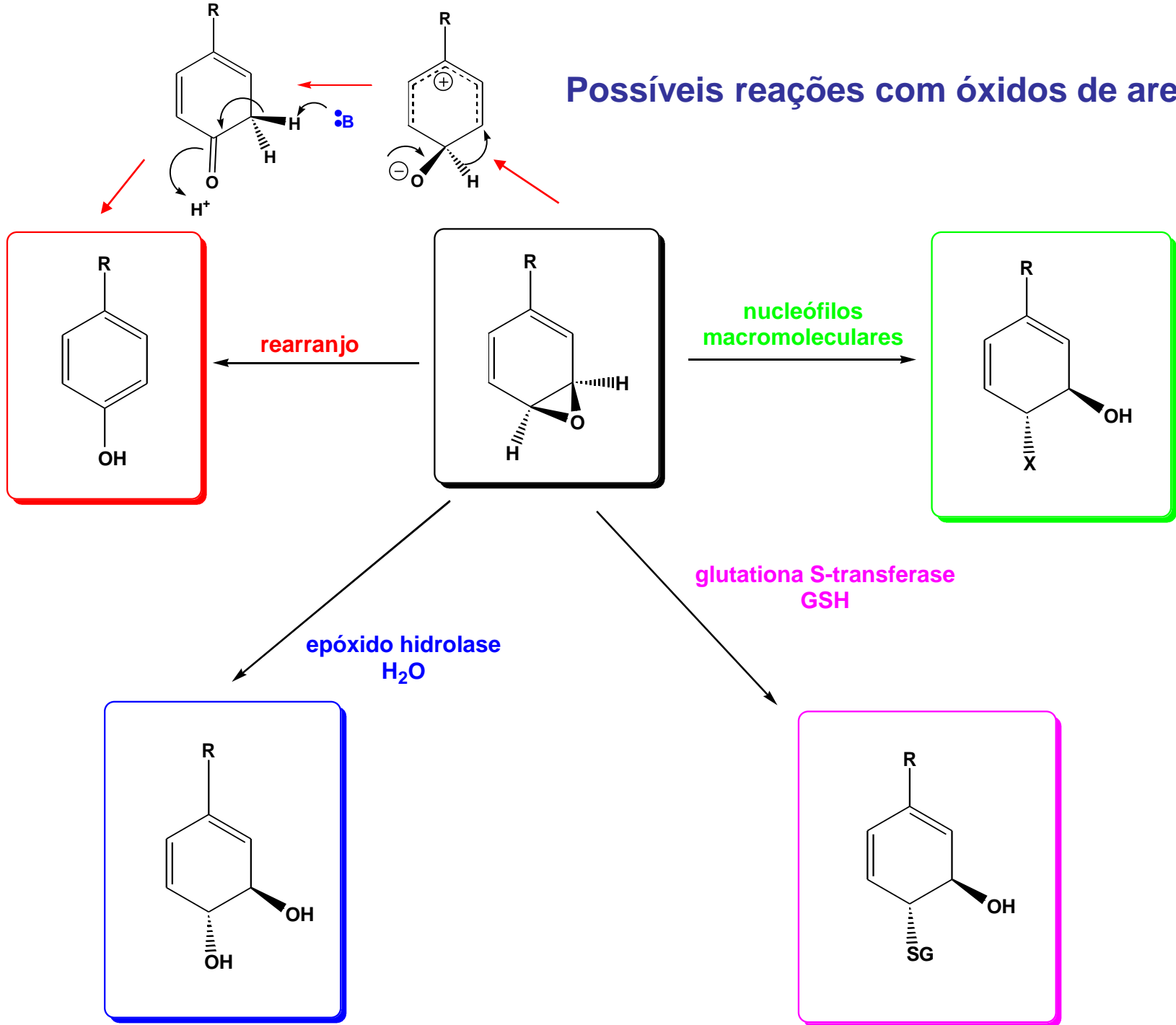
SILVERMAN, R. B. "The organic chemistry of drug design and drug action", Academic Press, 2004, 2nd Ed.
Cap. 7: "Drug metabolism" p. 405-495.



M. R. Wester *et al.* *J. Biol. Chem.* 2004, **279**, 35630.

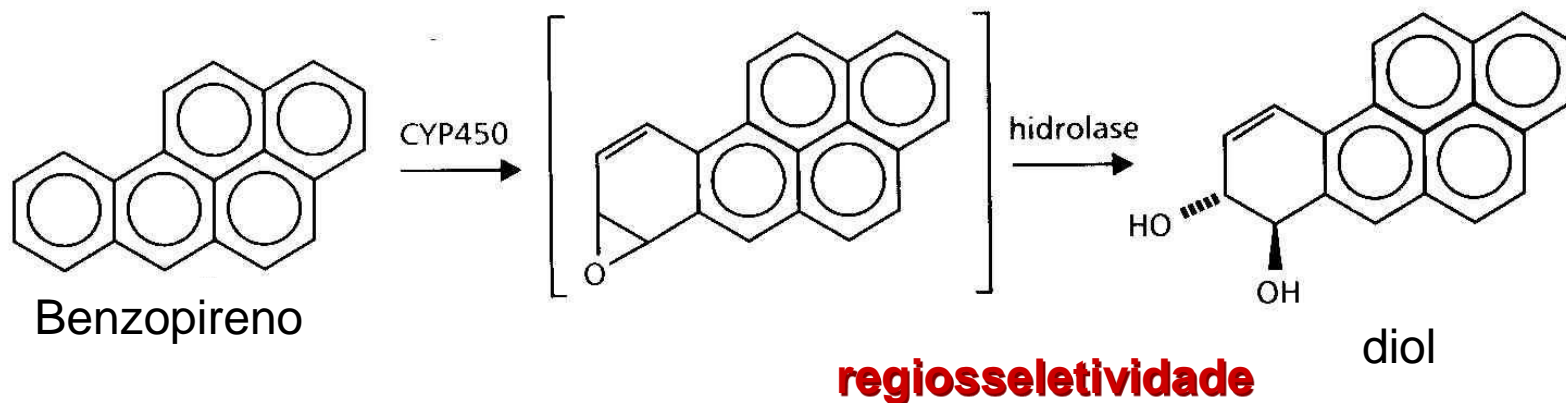
PDB ID 1R90 – CYP450 2C9 (2.0Å)

Possíveis reações com óxidos de areno

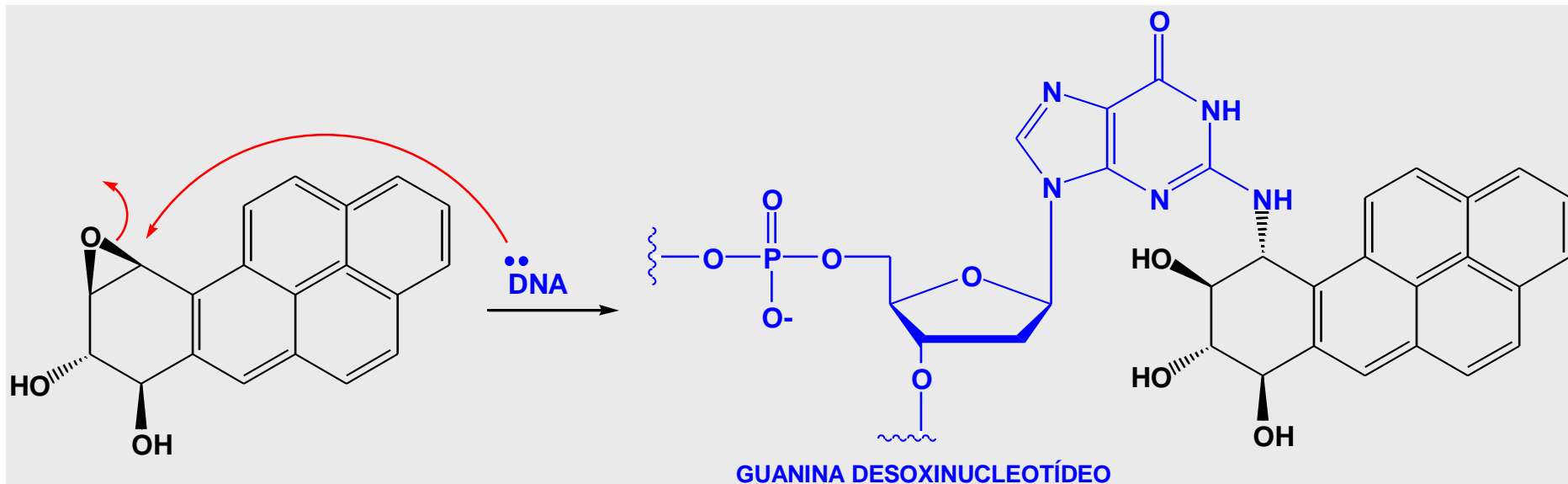


Exemplos de reações que podem ocorrer com o óxido de areno:

- abertura do epóxido catalisada por hidrolase



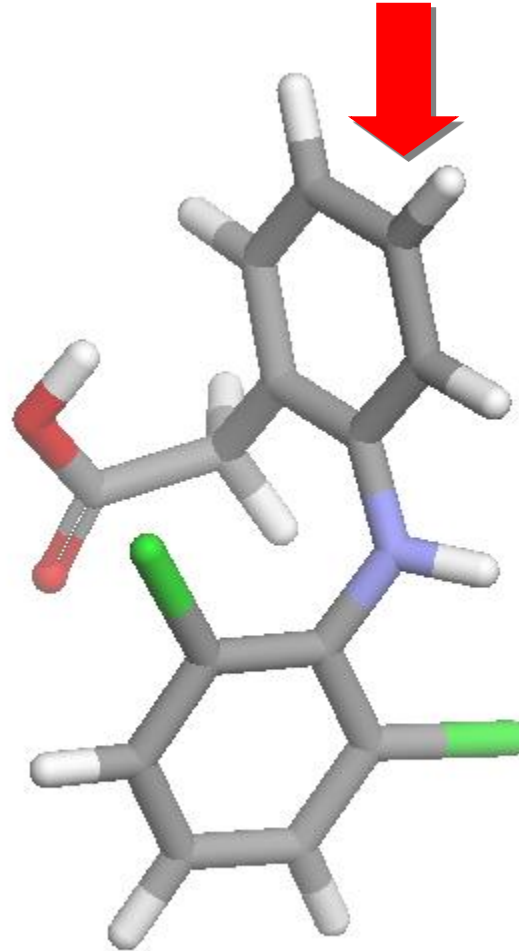
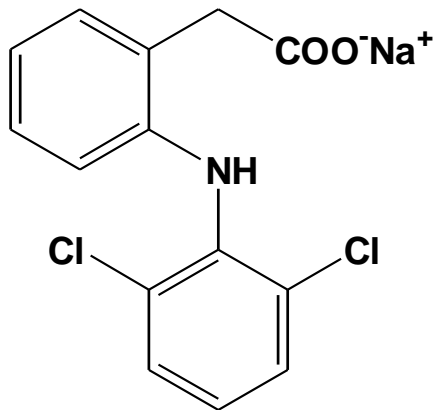
- abertura do epóxido catalisada biomacromoléculas



Dois anéis aromáticos

Anel mais ativado – mais rico em elétrons

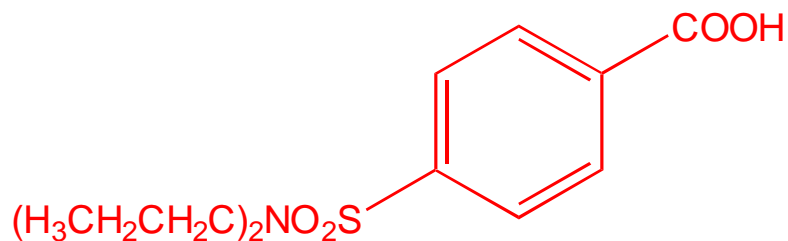
diclofenaco



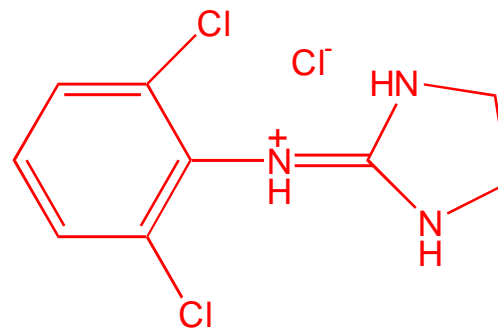
Anéis aromáticos desativados

(grupos retiradores de elétrons: -Cl, -N⁺R₃, -COOH, -SO₂NHR)

Geralmente mais resistentes à hidroxilação



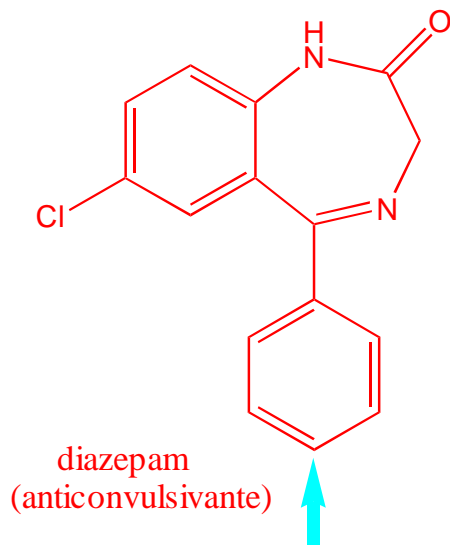
probenecid



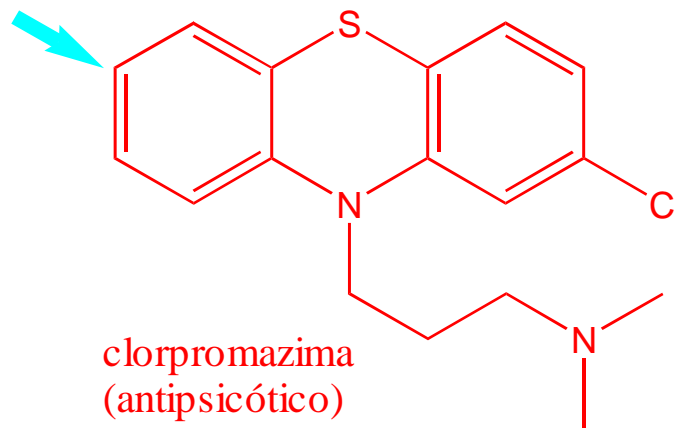
cloreto de clonidina
(anti-hipertensivo)

Dois anéis aromáticos

Hidroxilação ocorre no anel mais rico em elétrons



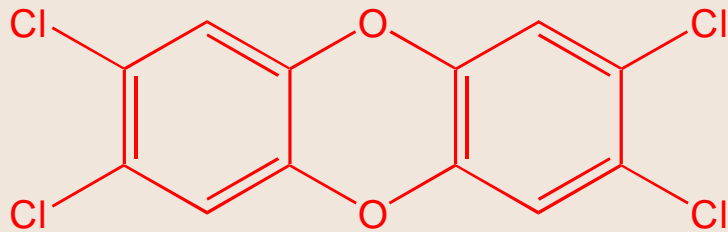
diazepam
(anticonvulsivante)



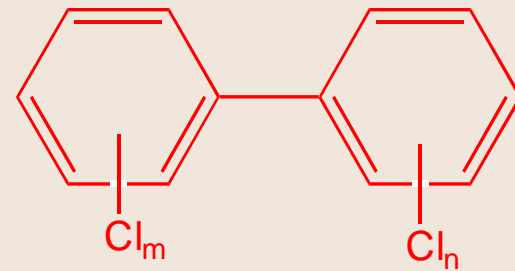
clorpromazima
(antipsicótico)

Anéis aromáticos desativados de poluentes ambientais resistentes à oxidação aromática:

alta lipofilicidade e baixa metabolização (persistência no organismo)

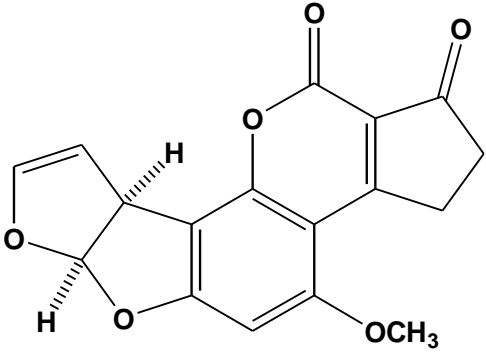


2,3,7,8-tetraclorodibenzo-*p*-dioxina



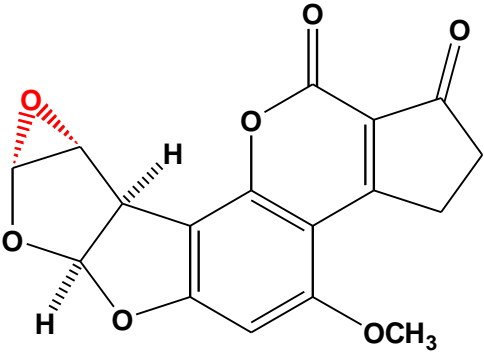
misturas de bifenil policlorados

CARCINOGENICIDADE DA AFLATOXINA

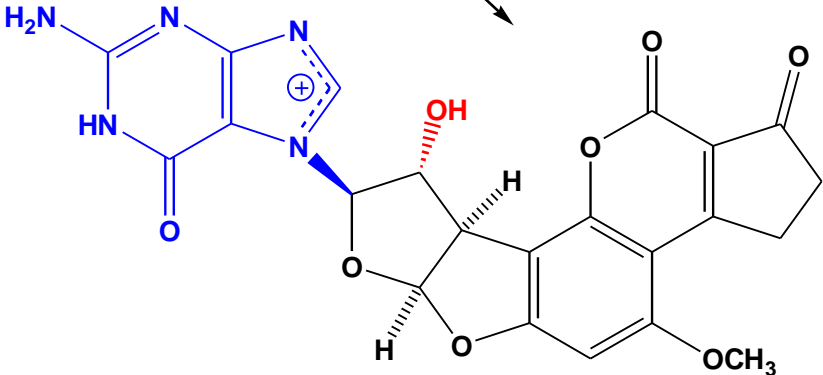


AFLATOXINA

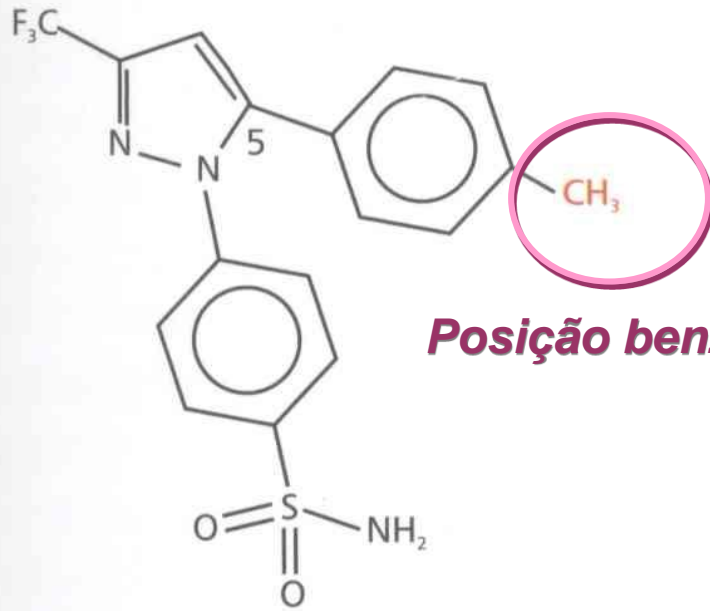
CYP450



DNA

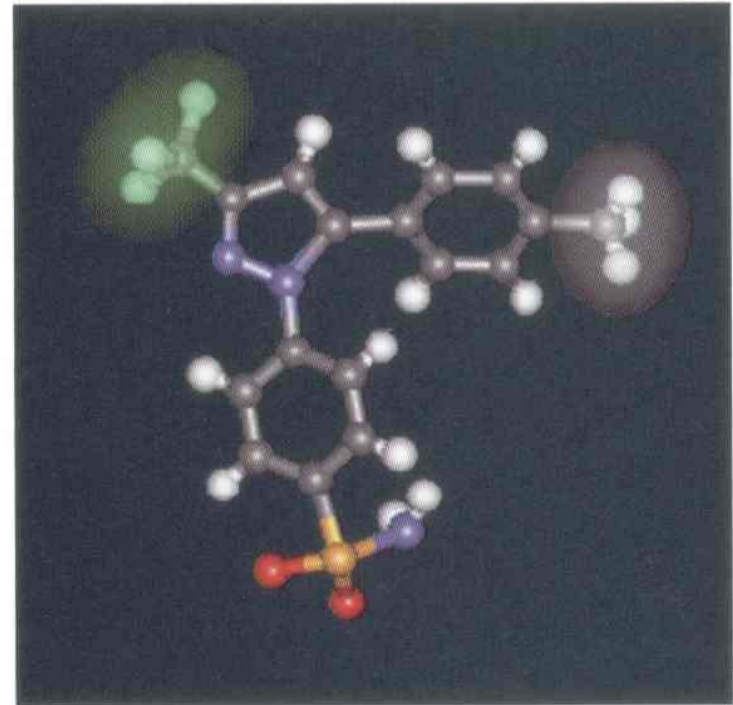


Oxidação de carbonos benzílicos

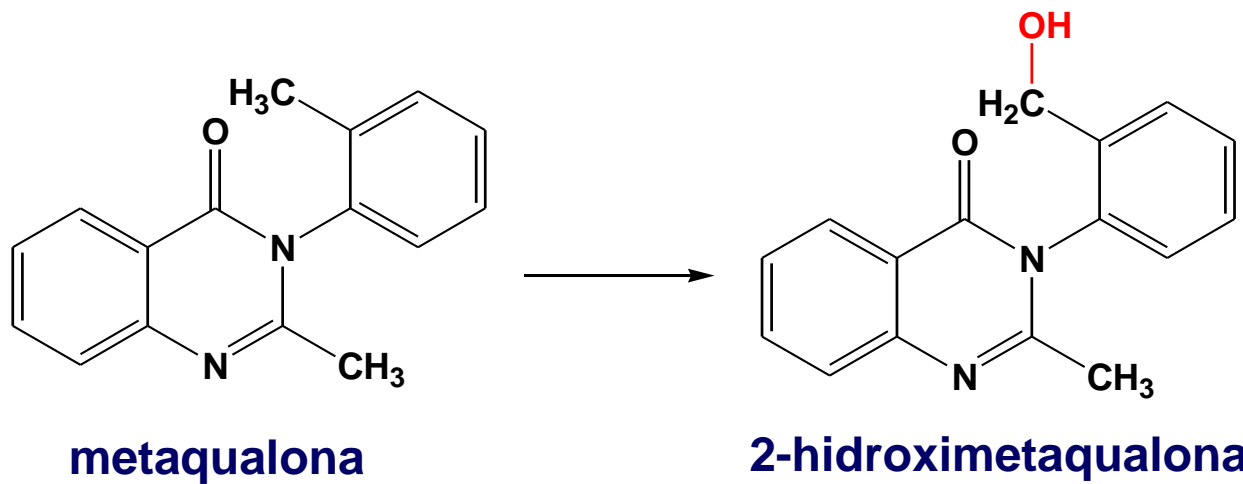


Posição benzílica

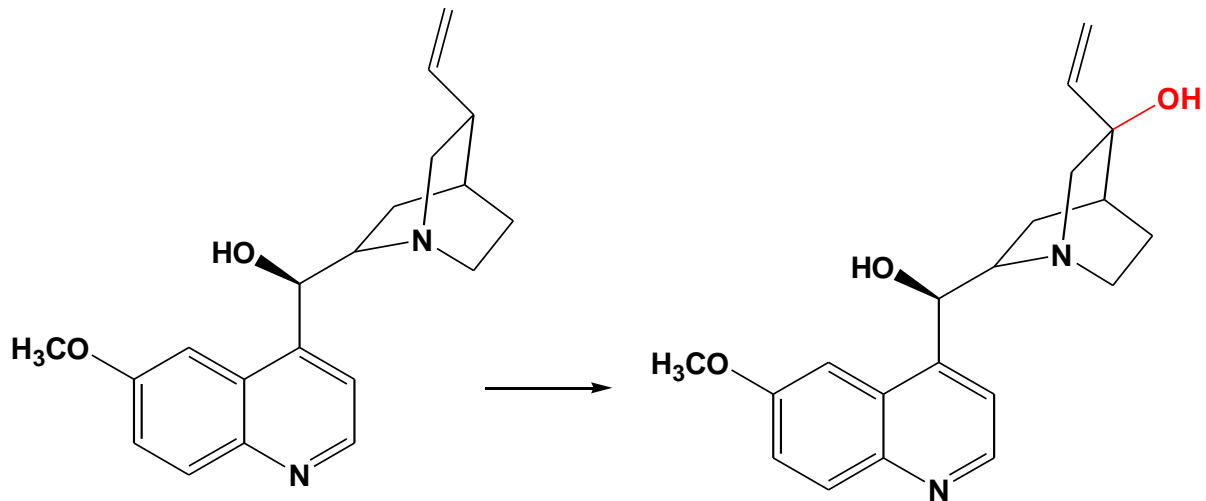
celecoxib
(59)



Oxidação de carbonos benzílicos

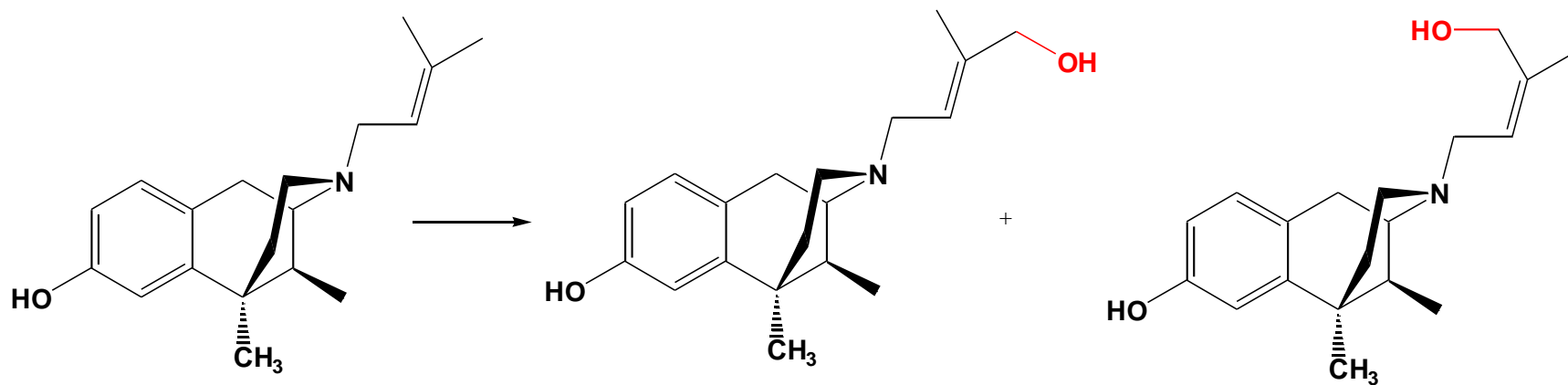


Oxidação de carbonos alílicos



quinidina

3-hidroxiquinidina

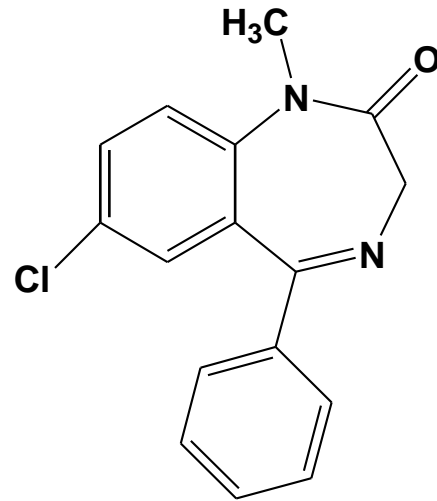


pentazocina

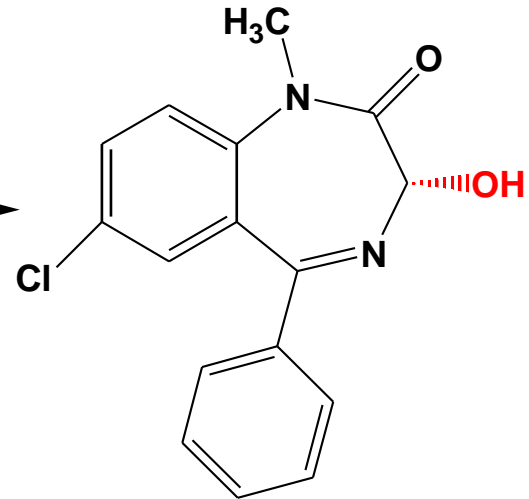
Metabólito *trans*

Metabólito *cis*

Oxidação de carbonos α à carbonilas (C=O) e iminas (C=N)

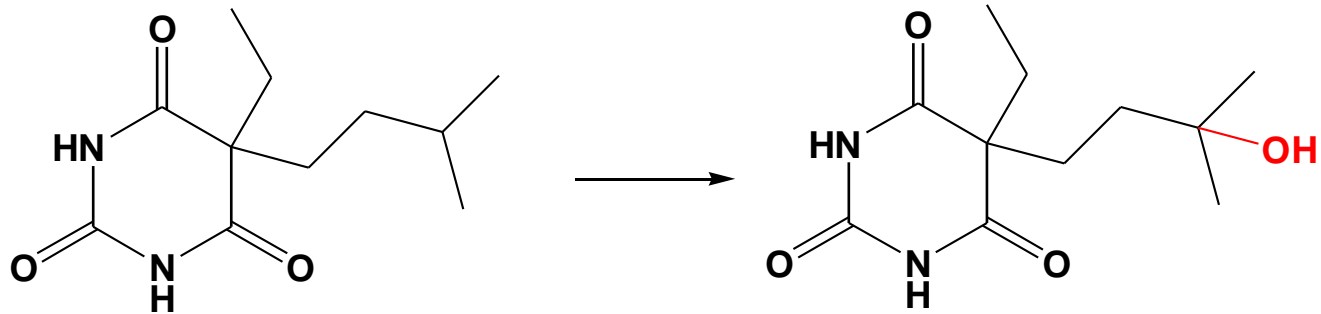
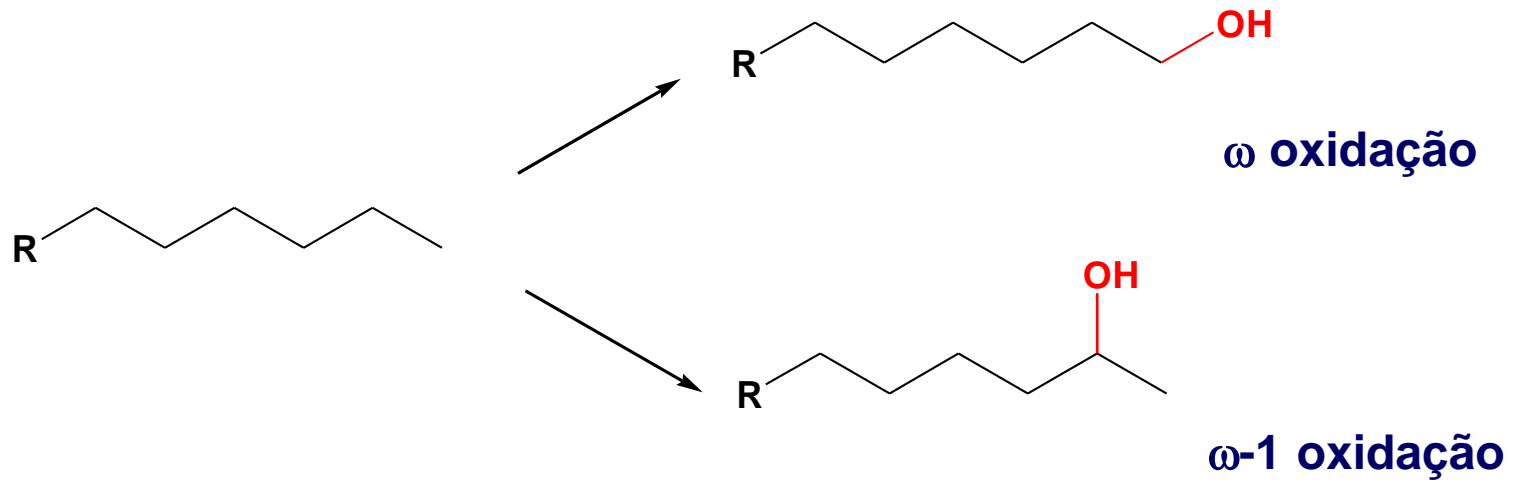


diazepam

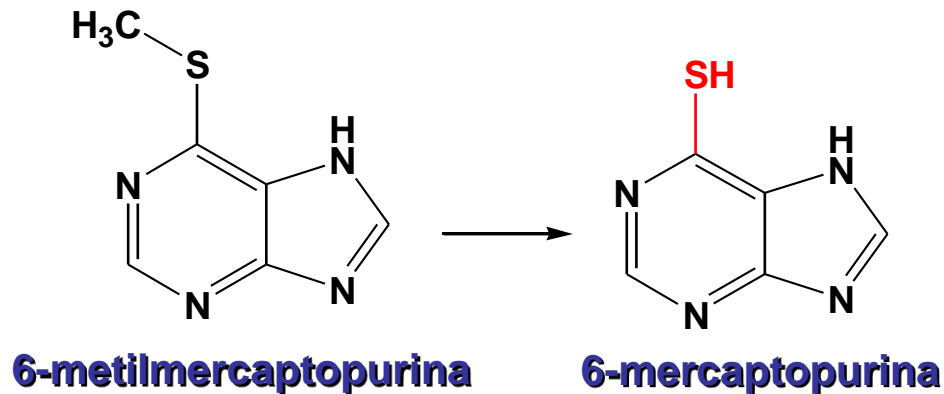
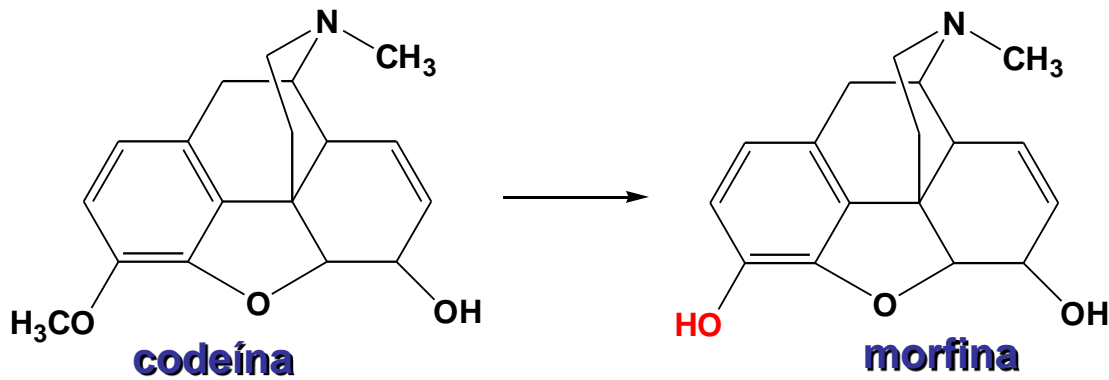
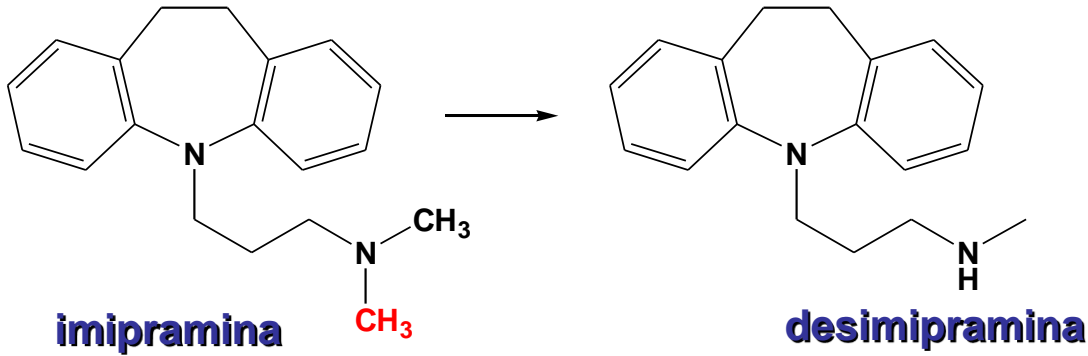


3-hidroxi-diazepam

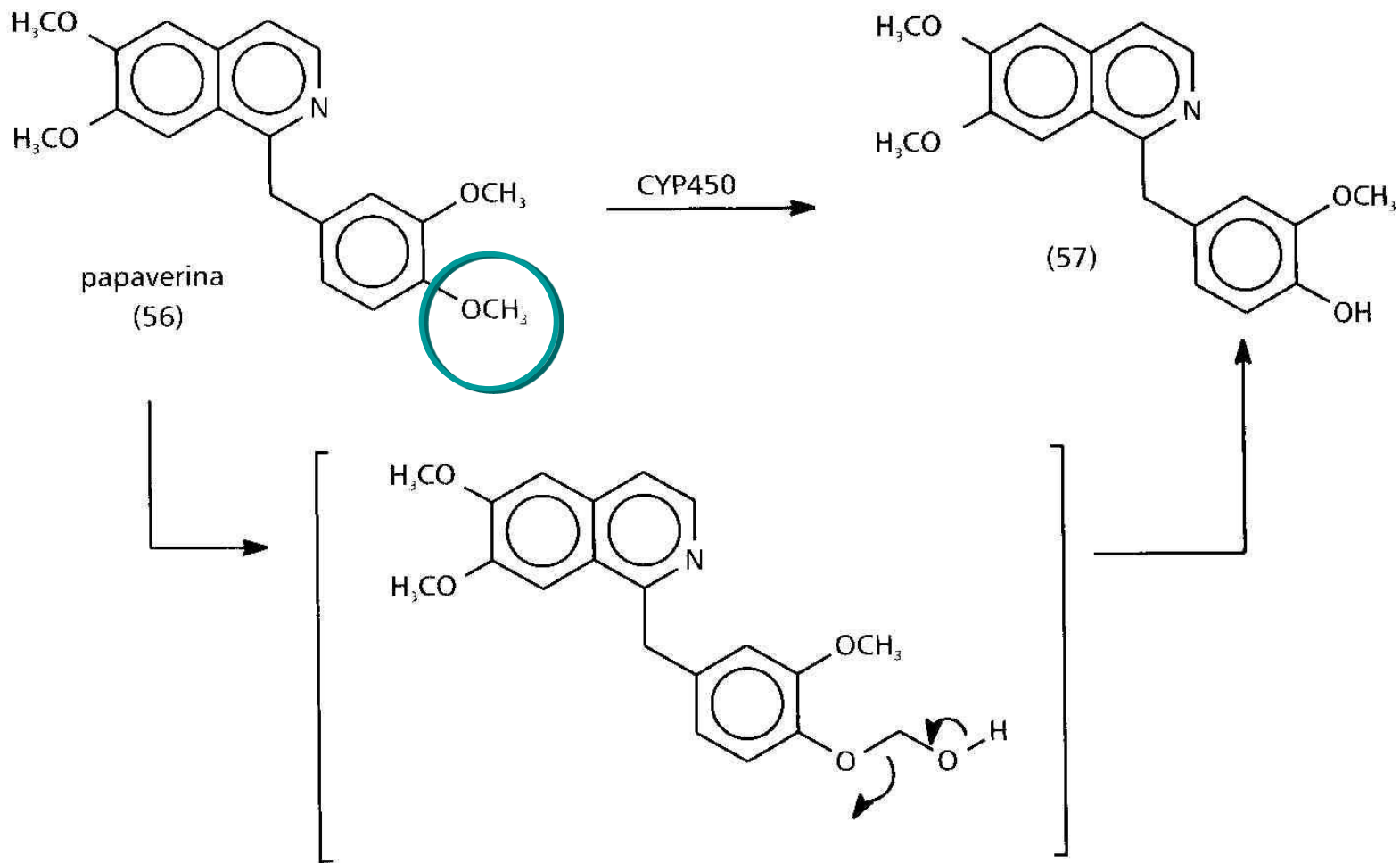
Oxidação em carbonos alifáticos e alicíclicos



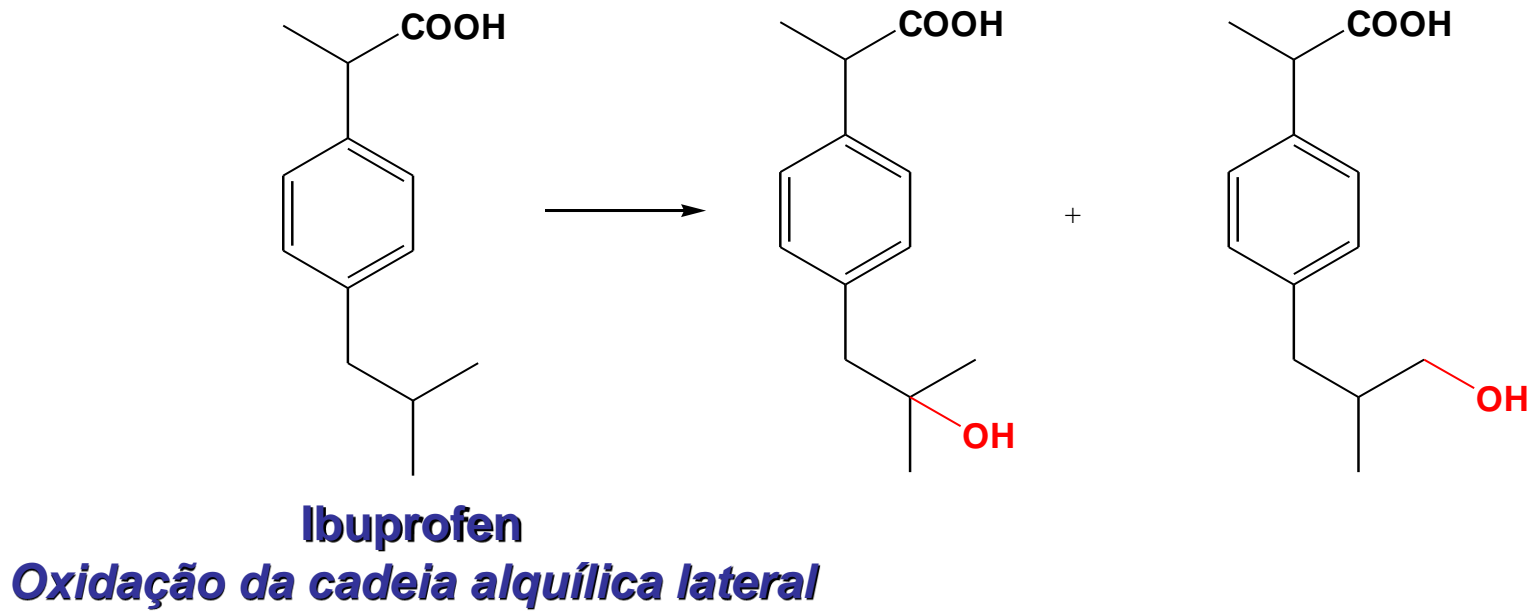
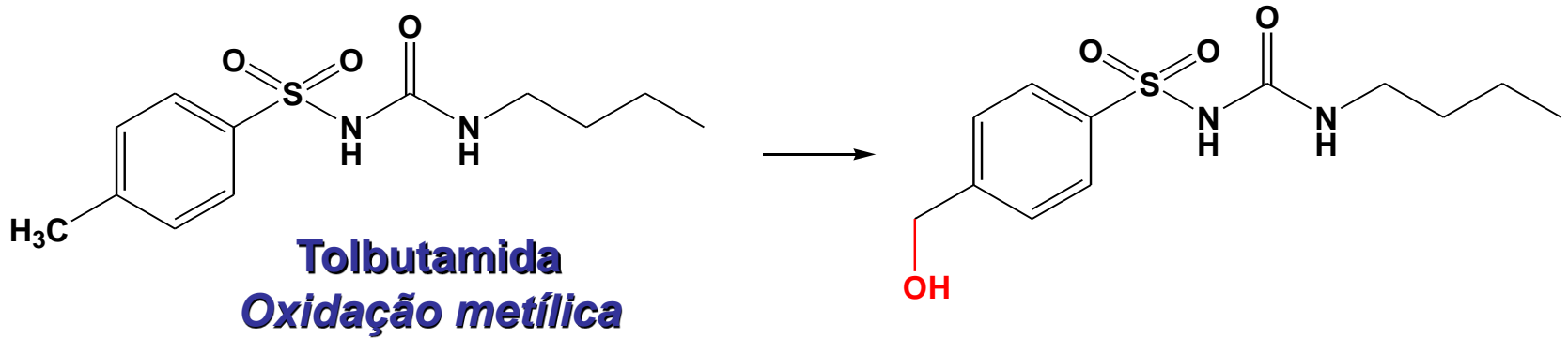
Exemplos de reações oxidativas da fase 1 do metabolismo catalisadas pelo CYP450 – N,S,O-desalquilações



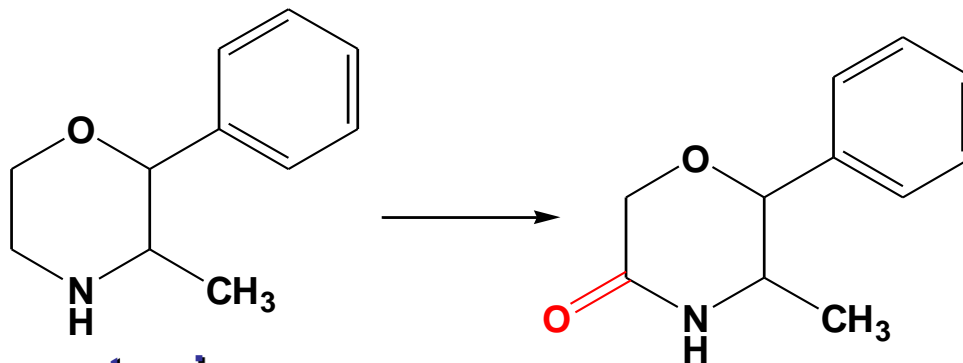
Metabolismo da papaverina



Exemplos de reações oxidativas da fase 1 do metabolismo de hidrocarbonetos alifáticos e alicíclicos catalisadas pelo CYP450

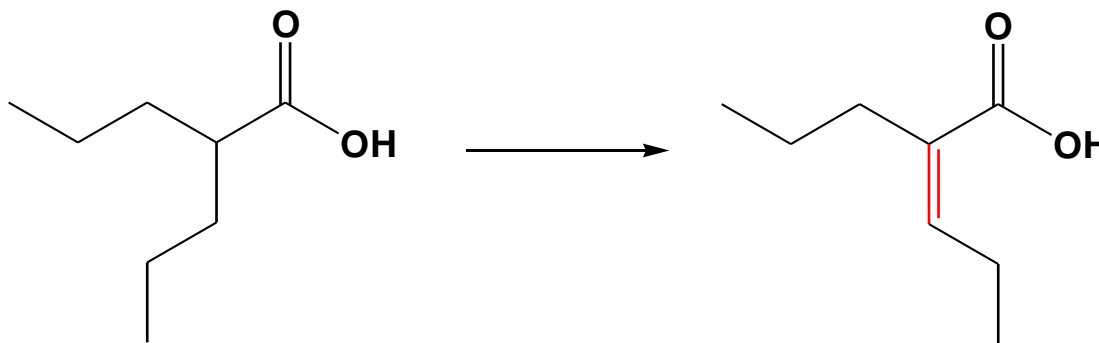


Exemplos de reações oxidativas da fase 1 do metabolismo de hidrocarbonetos alifáticos e alicíclicos catalisadas pelo CYP450



Fenmetrazina

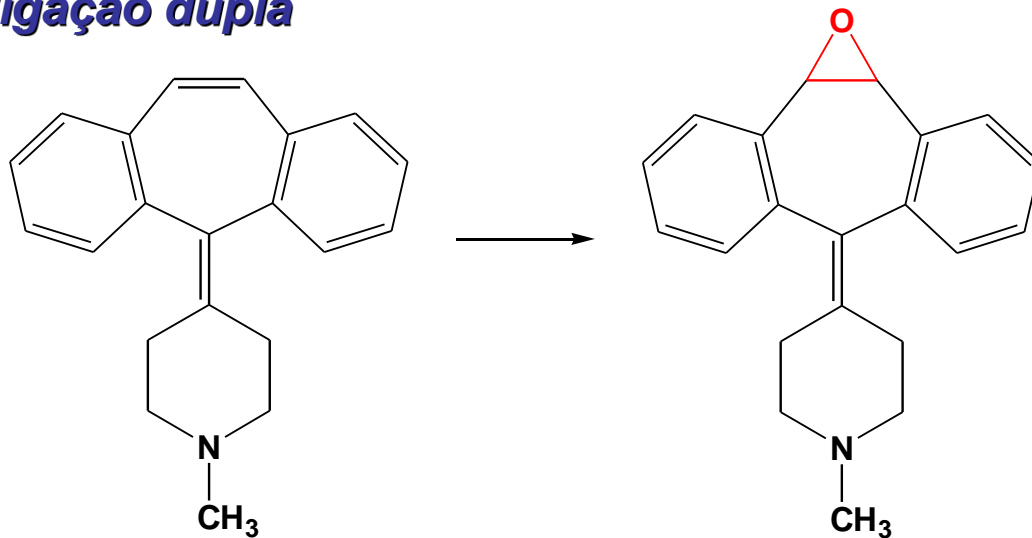
Oxidação de anel heterocíclico



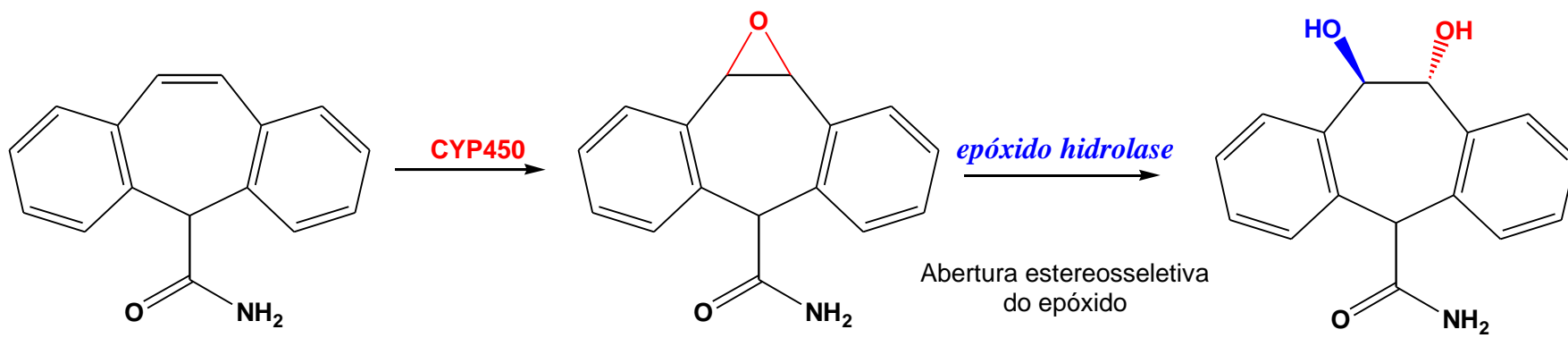
Ácido valpróico
desidrogenação

Exemplos de reações oxidativas da fase 1 do metabolismo de alenos catalisadas pelo CYP450

Epoxidação de ligação dupla

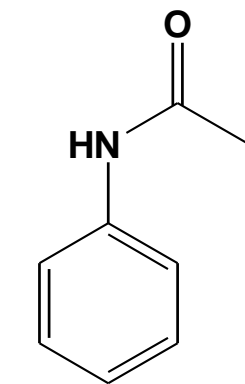


cicloeptadina

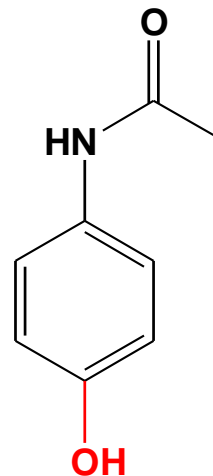


CARBAMAZEPINA

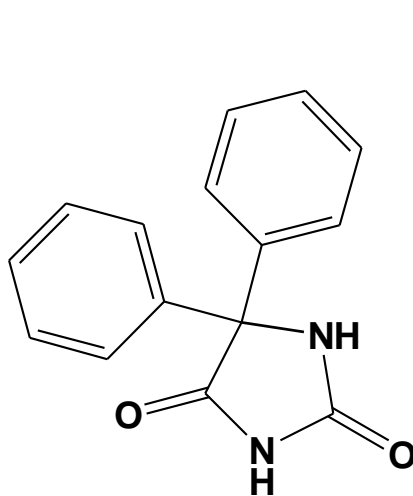
Exemplos de reações oxidativas da fase 1 do metabolismo de compostos aromáticos catalisadas pelo CYP450



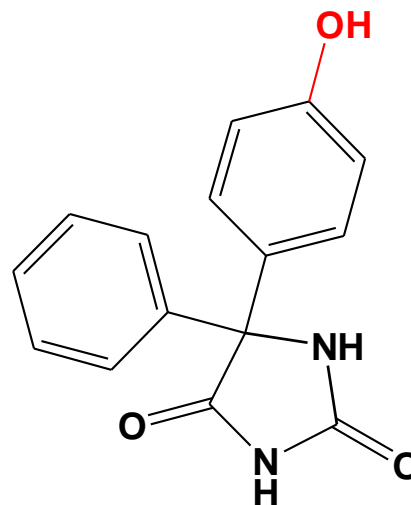
ACETANILIDA



ACETAMINOFENO



FENITOÍNA



N- e S-oxidações catalisadas por flavina monooxigenase (FMO)

FMO – mecanismo distinto do CYP450

Catalisa oxidação dos heteroátomos N e S, mas não promove desalquilações

N – secundários, terciários, cíclicos, arilaminas, hidroxilaminas, hidrazinas

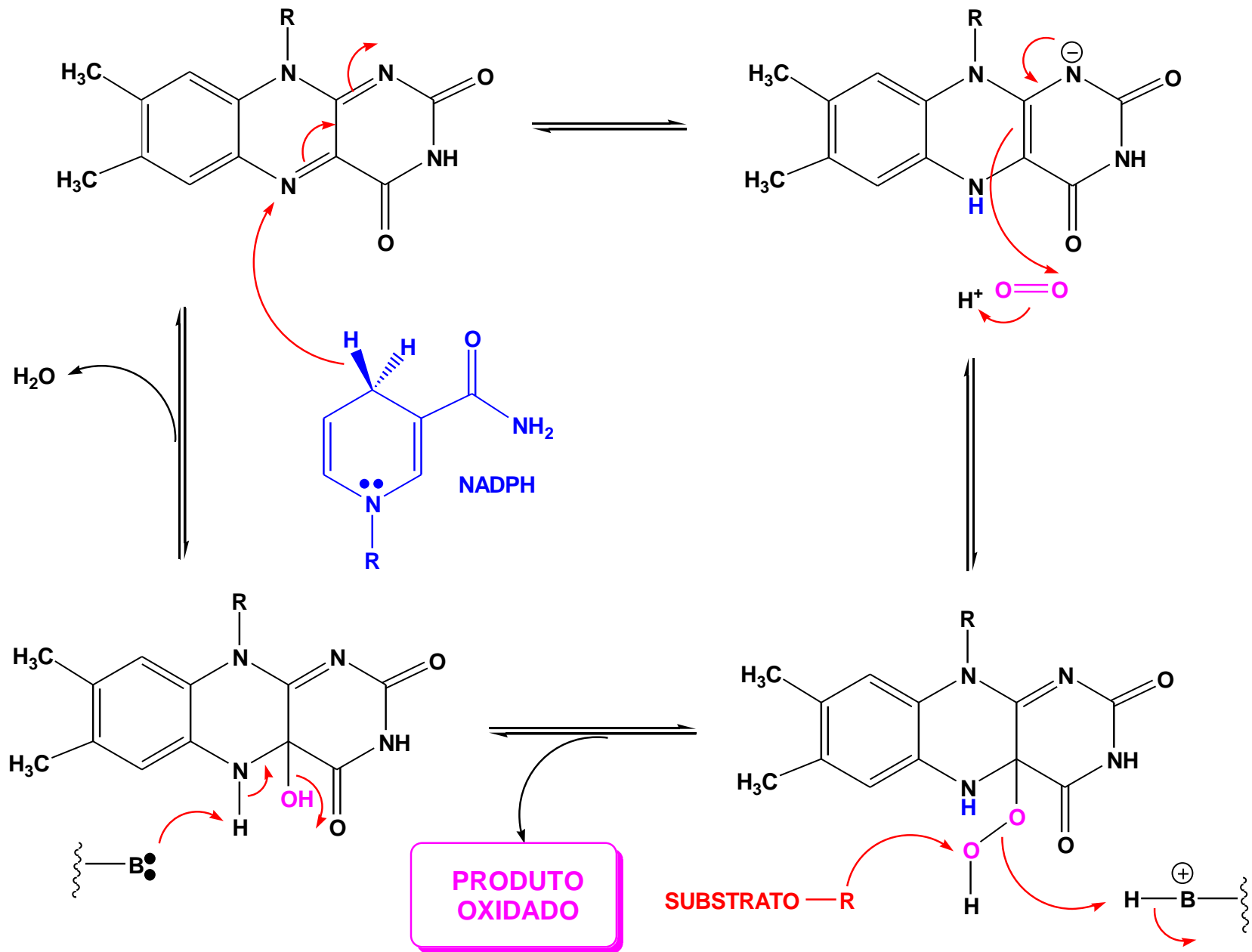
Aminas terciárias acíclicas e cíclicas para N-óxidos

Aminas secundárias acíclicas e cíclicas para hidroxilaminas e nitronas

N-alquil e N,N-dialquilaril aminas para hidroxilaminas

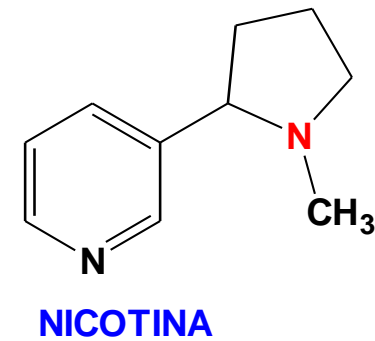
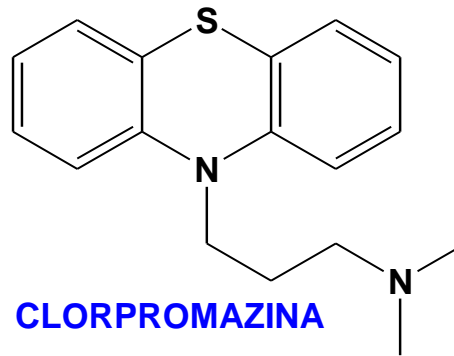
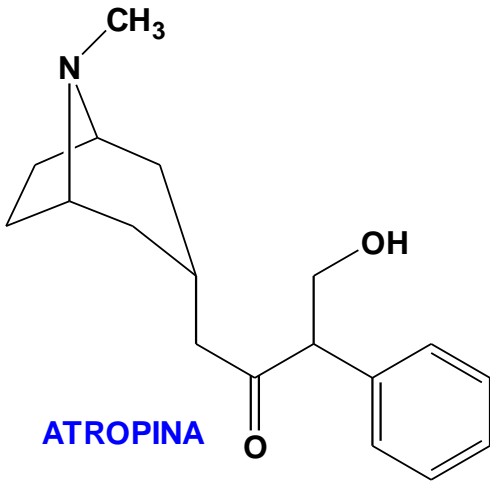
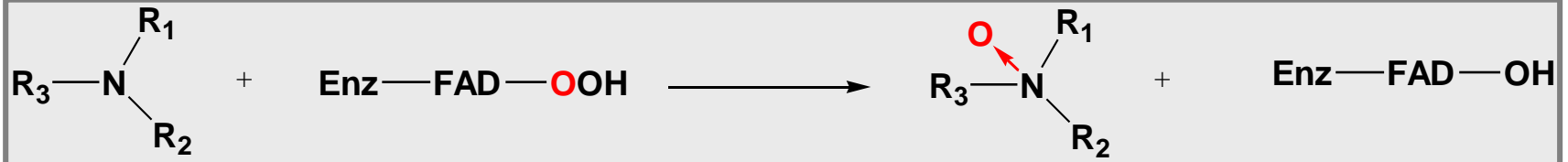
Tióis, dissulfetos e tioéteres para sulfonas e sulfóxidos

Ciclo catalítico da FMO hepática

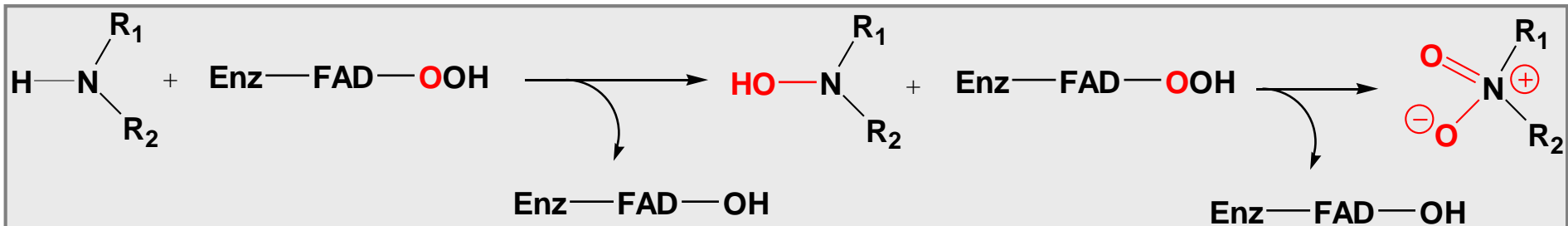


Exemplos de reações oxidativas da fase 1 do metabolismo catalisadas pela flavina monooxigenase (FMO) – compostos nitrogenados

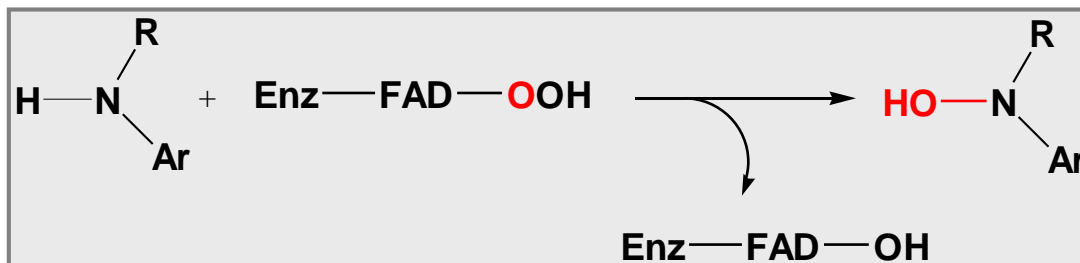
Aminas terciárias acíclicas e cíclicas para N-óxidos



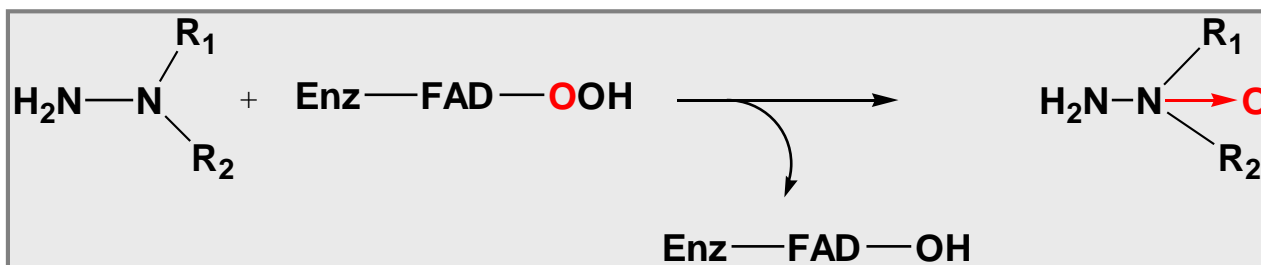
Aminas secundárias acíclicas e cíclicas para hidroxilaminas e nitronas



N-alquil e N,N-dialquilaril aminas para hidroxilaminas

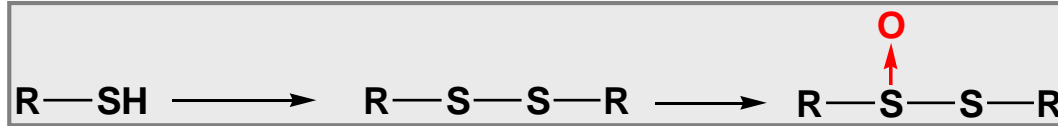


Hidrazinas 1,1-dissubstituídas

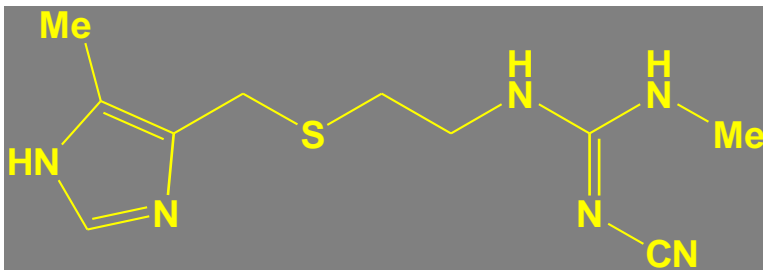
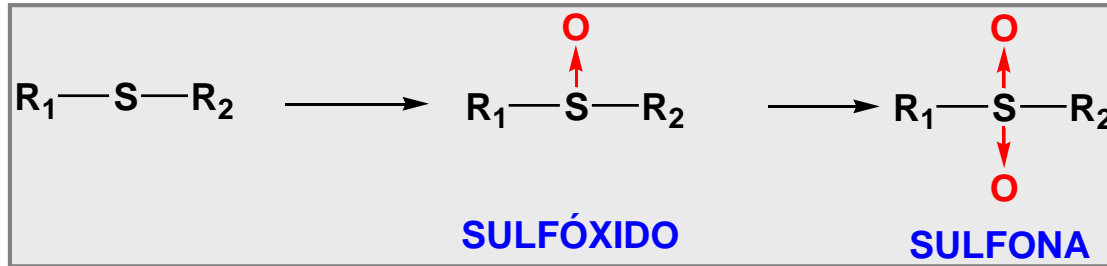


Exemplos de reações oxidativas da fase 1 do metabolismo catalisadas pela flavina monooxigenase (FMO) – compostos com enxofre

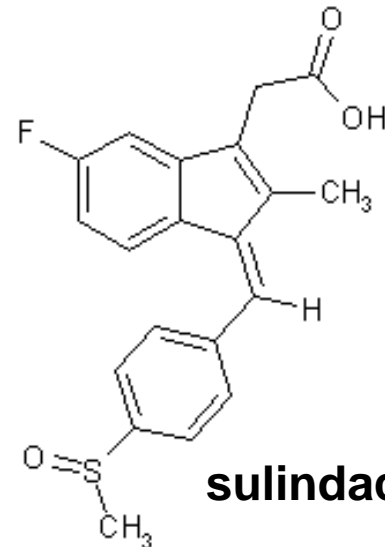
Tióis e dissulfetos



Tioéteres



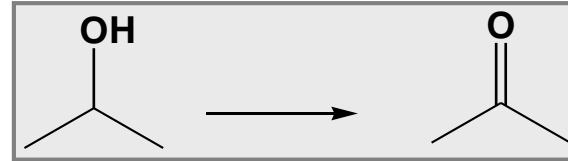
cimetidina



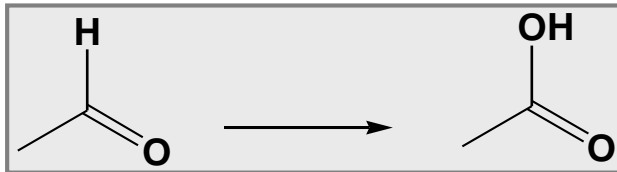
sulindaco

Oxidações não microsossomais

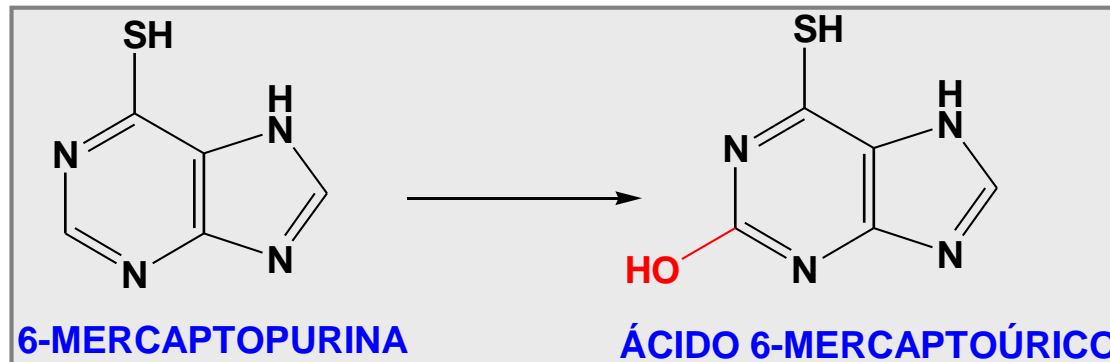
Oxidações de álcoois – álcool desidrogenase / NAD



Oxidações de aldeídos – aldeído desidrogenase / NAD

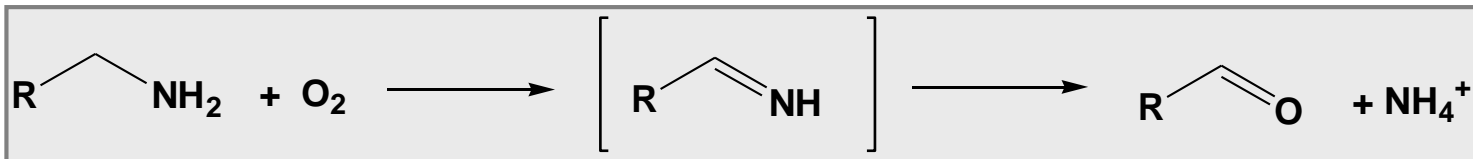


Oxidações de bases purínicas – xantina oxidase e xantina desidrogenase

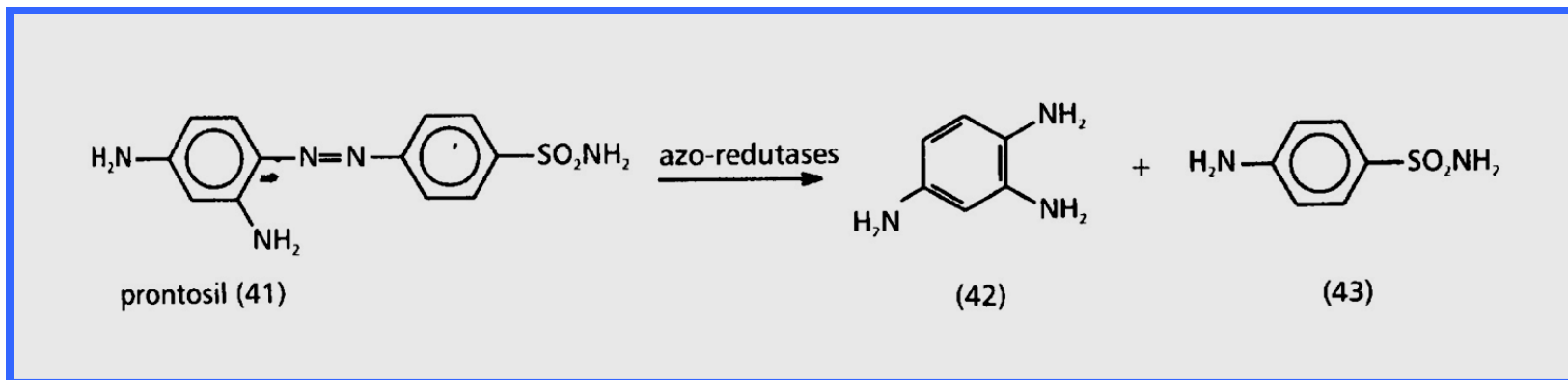
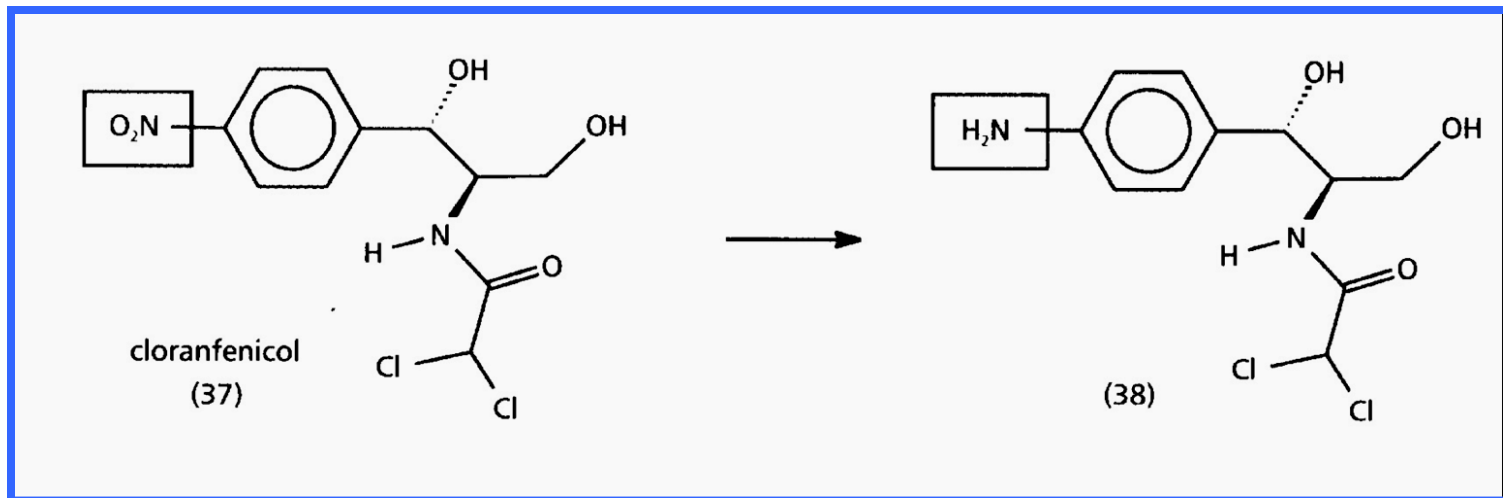


Desaminação oxidativa de aminas

Monoamino oxidase (MAO) e diamino oxidase (DAO)

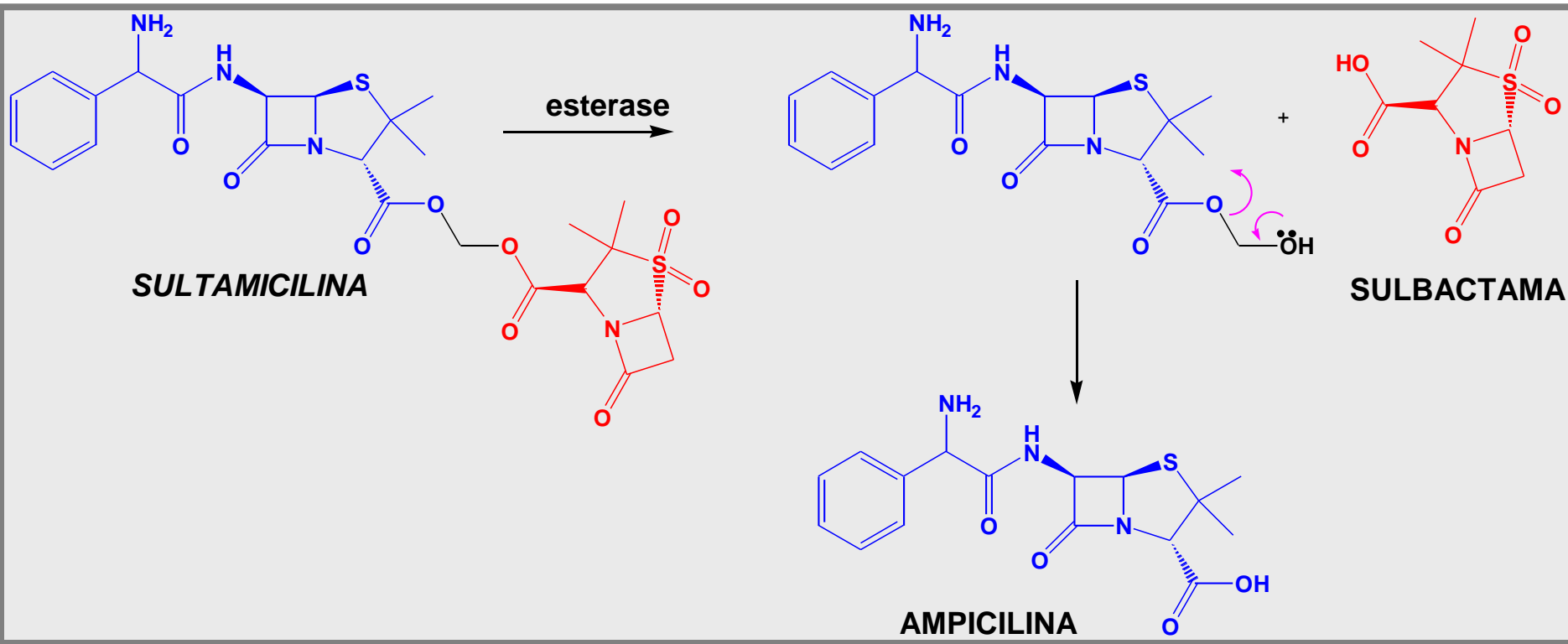


Reações redutivas: NADPH-citocromo C redutase



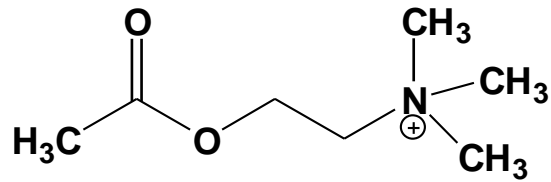
Reações hidrolíticas: ésteres e amidas

enzimas plasmáticas, hepáticas, renais, outros tecidos

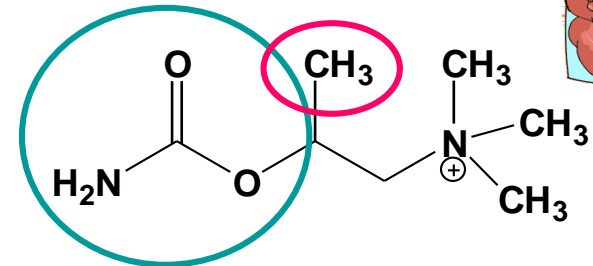


FÁRMACOS COLINÉRGICOS E ANTICOLINÉRGICOS: ação de esterases

Agonistas muscarínicos



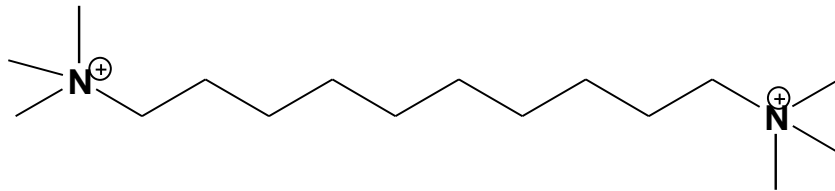
acetilcolina



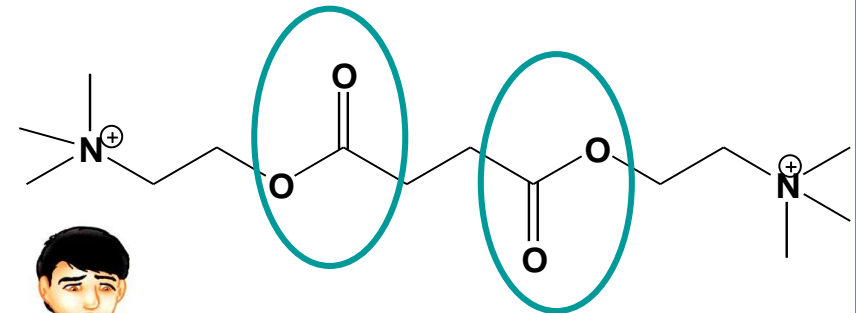
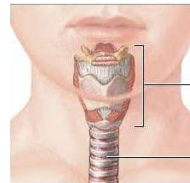
betanecol



Antagonistas nicotínicos



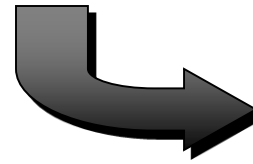
decametônio



succinilcolina



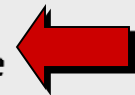
Fase II - Reações de conjugação



**Excreção na
urina ou na bile**

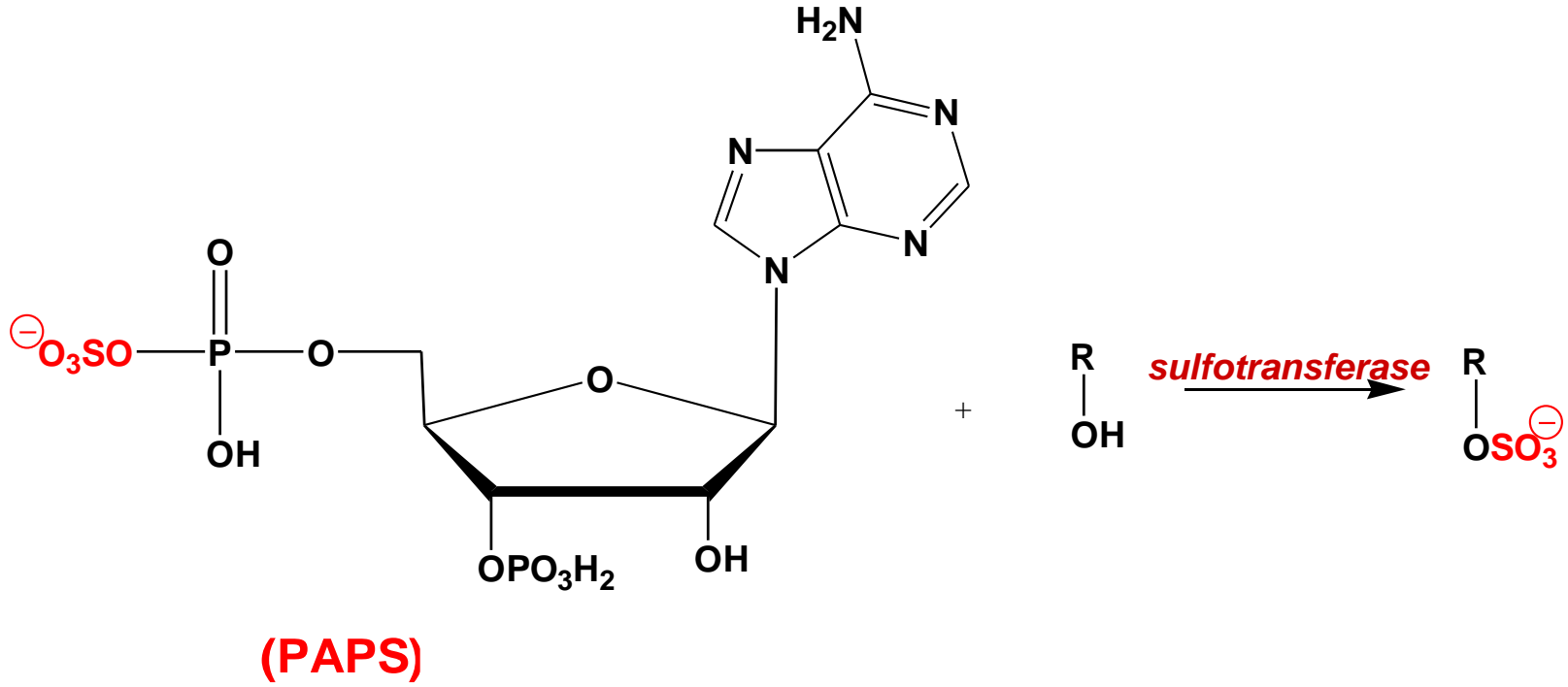
Reações de fase 2 de conjugação

Reação de fase 2 (conjugação)	Grupo funcional presente no metabólito de fase 1 ou no fármaco	Conjugado bioformado
Glicuronidação	OH, COOH, NH ₂ , CH	R-OSO ₃ H, R-NHSO ₃ H
Sulfatação	OH, NH ₂	
Conjugação com glicina	COOH	
Conjugação com glutatião (nucleofílico)	Grupos eletrofílicos (óxidos de areno, epóxidos, carbocátions transientemente formados, enonas)	
Acetilação	OH, NH ₂	R-OAc, R-NHAc
Metilação	OH, NH ₂ , SH, N-heterocíclico	R-OMe, R-NHMe

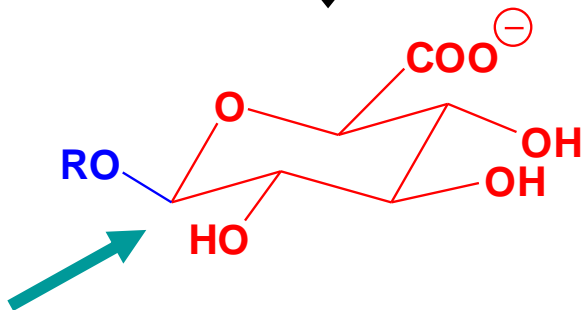
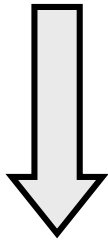
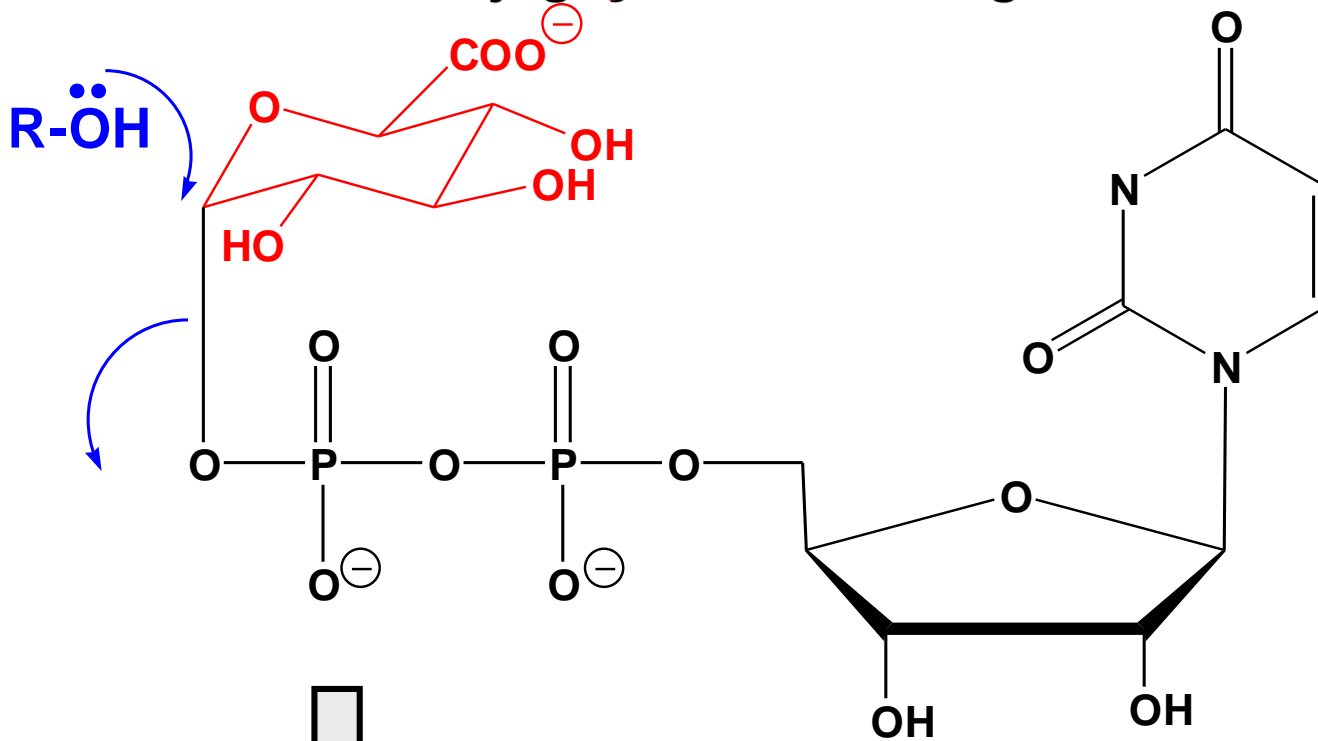


Efeito de primeira passagem – presença de funções lábeis na estrutura do fármaco, que permitem que o mesmo sofra reação de fase II diretamente, diminuindo sua meia-vida

Conjugação com sulfato



Conjugação com ácido glucurônico



UDP – glucuronato

Ácido glucurônico uridina difosfato – UDPGA
forma do ácido glucurônico ativada

Conjugação com glutatona (GSH)

