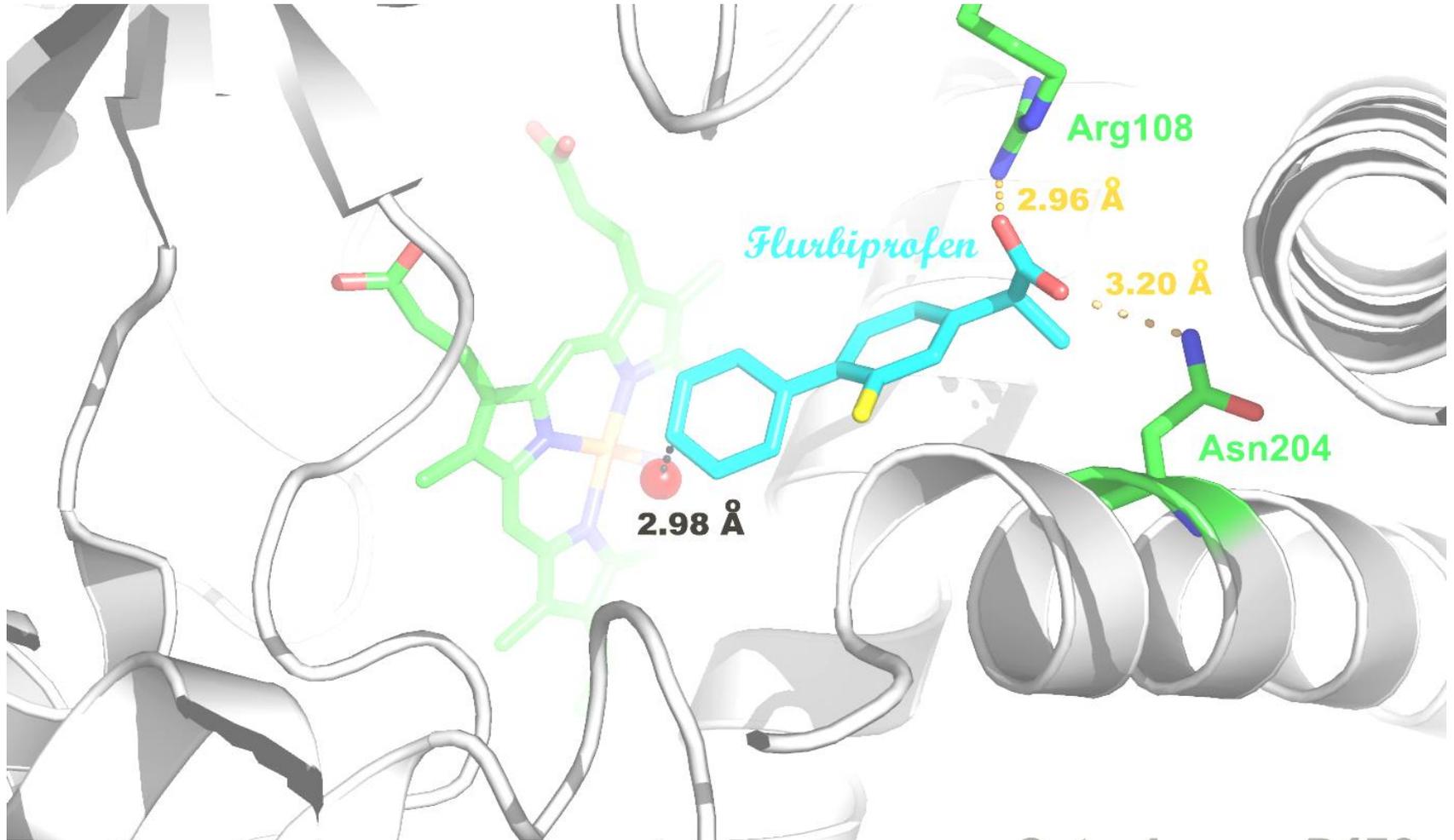


# FUNDAMENTOS DO METABOLISMO DE FÁRMACOS



**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**, 2<sup>nd</sup> Ed.

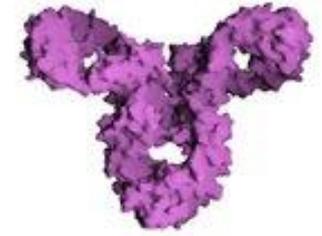
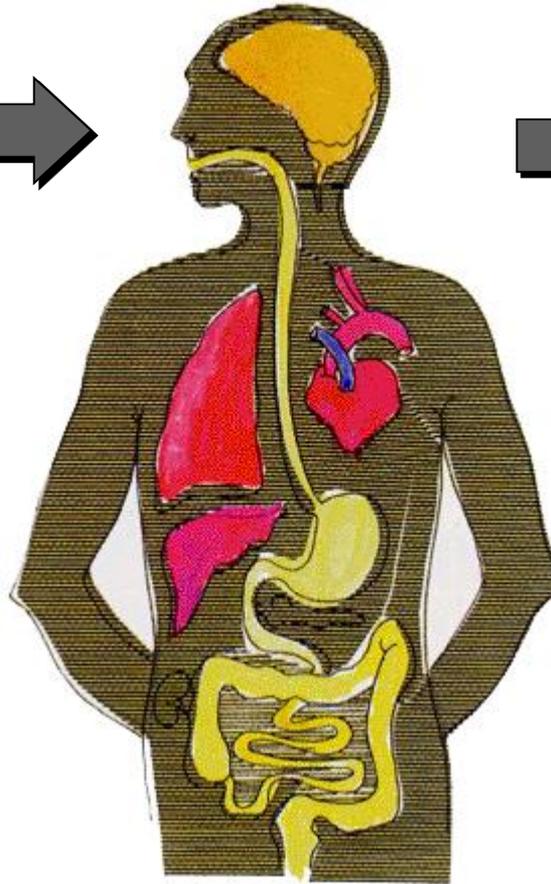
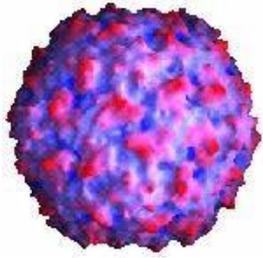
Cap. 31: J. Magdalou, S. Fournel-Gigleux, B. Testa, M. Ouzzine. “*Biotransformation reactions*” p.517-543.

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**, 5<sup>th</sup> Ed.

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

Organismo invasor

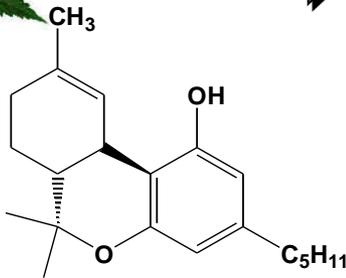


Produção de anticorpos

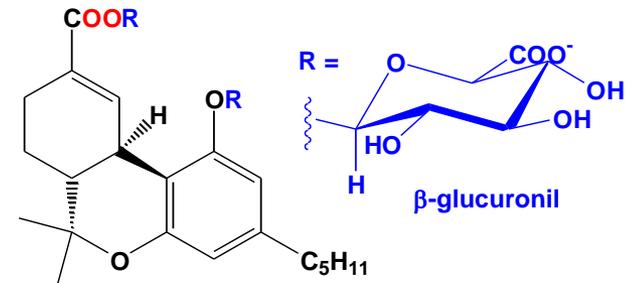
Produção de enzimas



$\Delta^1$ -THC



Pequenas moléculas



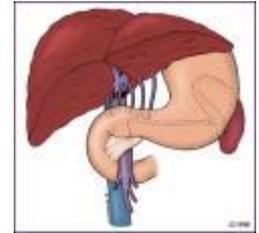
Porque uma substância química deve ser metabolizada?

Quem realiza a metabolização?

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

**Enzimas não específicas**

Fígado, rins,  
pulmões,  
trato gastrointestinal



fígado

**Princípio geral do  
metabolismo**

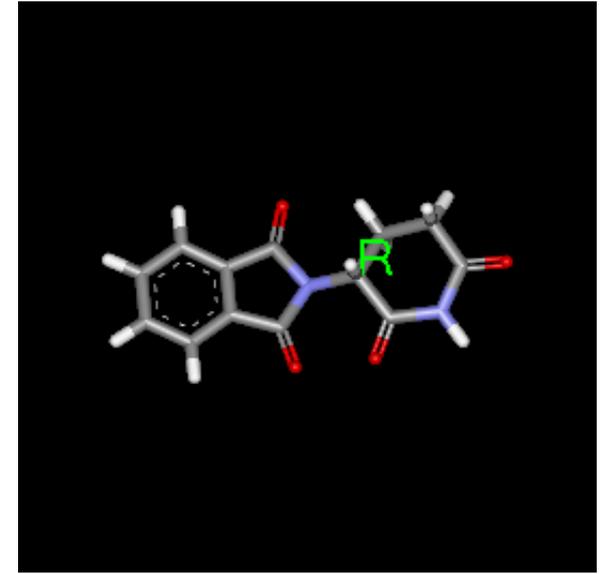
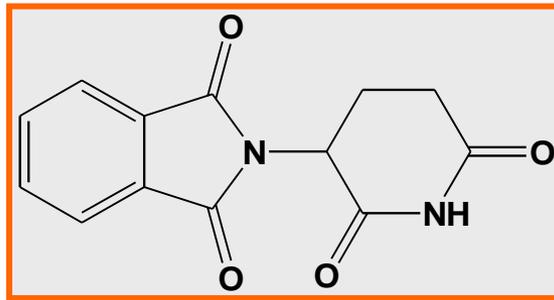
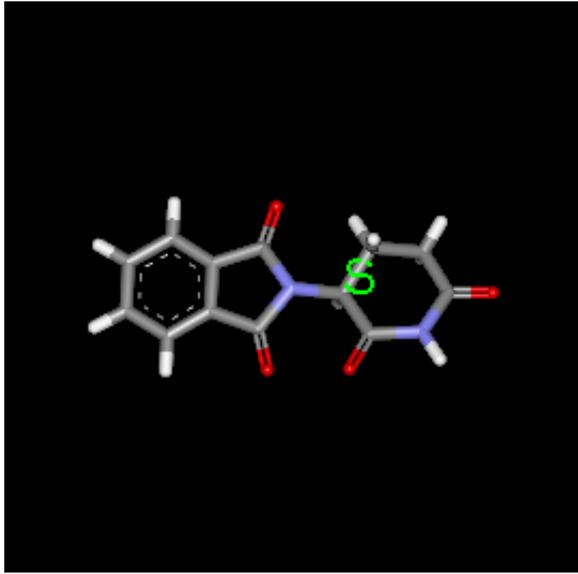
**Compostos hidrofílicos**

**Eliminação (urina)**

**Fármaco inativo** ⇒ metabólito ativo (*bioativação*)

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

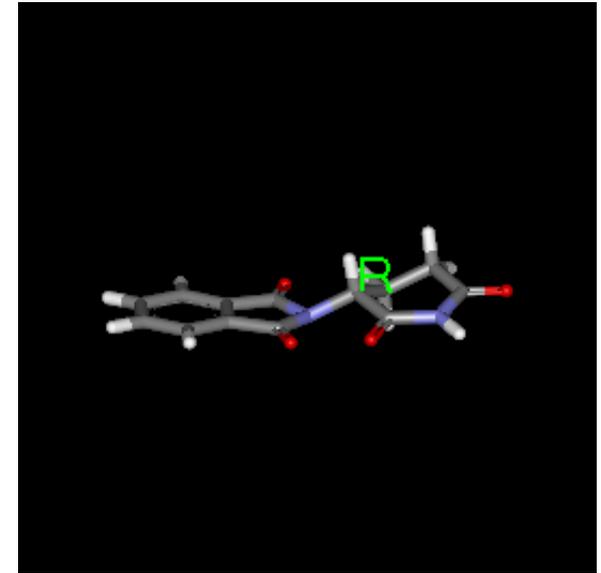
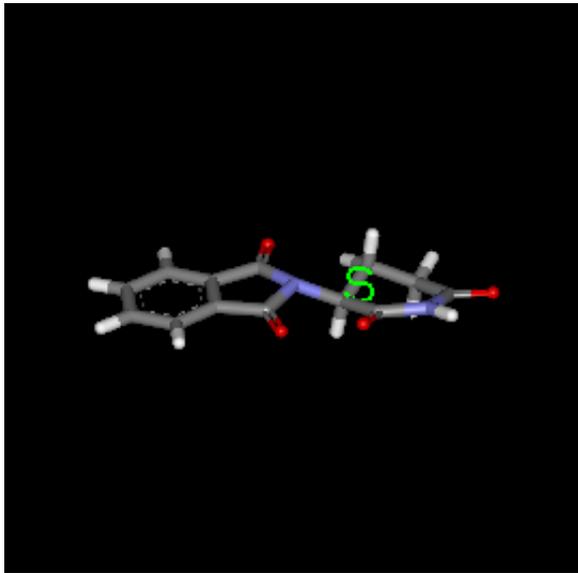
**Fármaco ativo** ⇒ metabólito inativo (*bioinativação*)



## 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

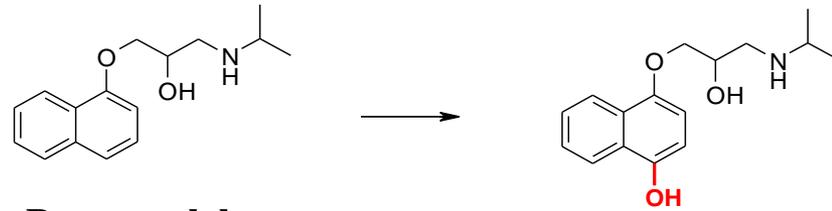
# Metabolismo Fase I

## (i) Oxidação

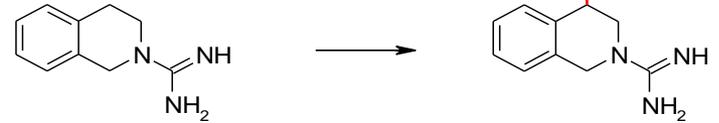
Hidroxilação alifática ou aromática

N-, or S-oxidação

N-, O-, S-dealquilação



**Propranolol**  
(β-blocker)

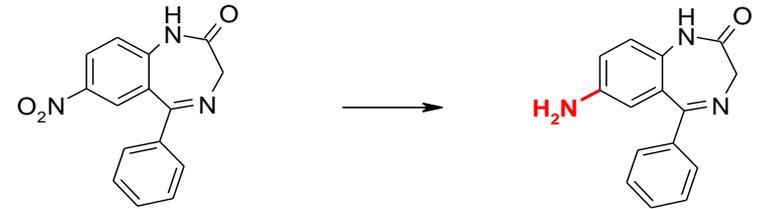


**Debrisoquine**  
(anti-hypertensive)

## (ii) Redução

Redução de Nitro a hidroxilamina/ amina

Redução de carbonila ao álcool

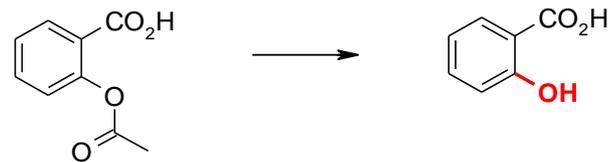


**Nitrazepam**  
(hypnotic)

## (iii) Hidrólise

Ester ou amida ao ácido/álcool e amina

Hidrazidas ao ácido e hidrazina substituída

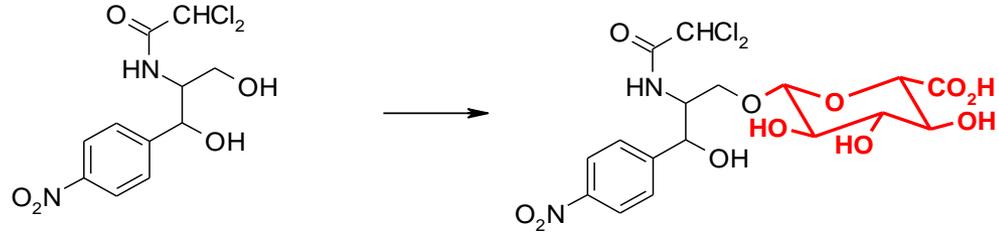


**Aspirin**  
(Analgesic)

# Phase II Metabolism

## (i) Glicuronidação

Ácido carboxílico, álcool, fenol, amina



**Chloramphenicol**  
(antibiotic)

## (ii) Amino ácidos

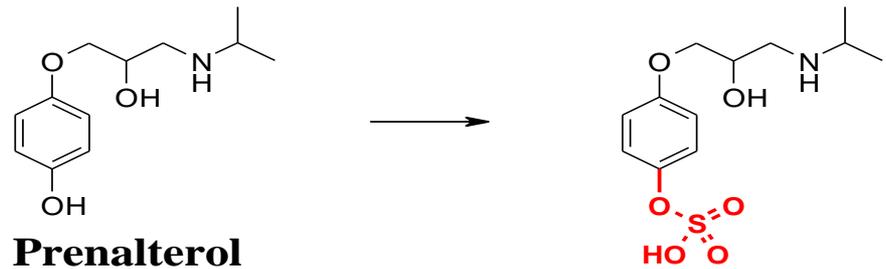
Ácidos carboxílicos

## (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 P<sub>450</sub>,**

**Flavina monooxigenase (FMO),**

**desidrogenases,**

**β-oxidases,**

**enzimas microssomais hepáticas**

## Processos microssomais de biotransformação

Oxidações catalisadas por citocromo P<sub>450</sub>

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

# Complexo enzimático citocromo P450

## **Enzimas ligadas às membranas (oxidases de função mista):**

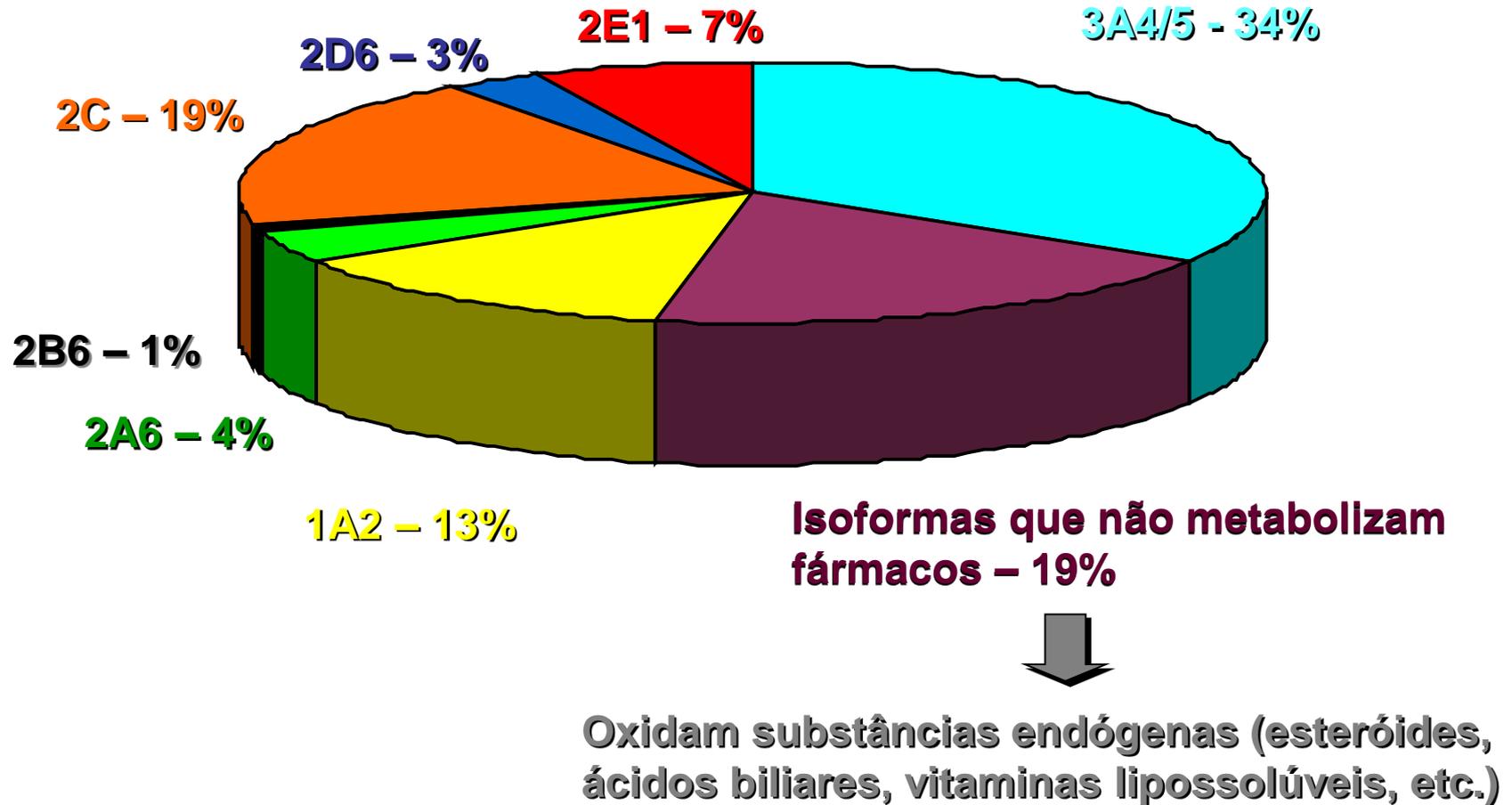
- **flavoproteína – NADPH-CYP450 redutase – carreador de elétrons do NADPH para CYP450**
- **proteína heme – citocromo P450 – sítio de ligação e ativação do O<sub>2</sub> e sítio de ligação do substrato**

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

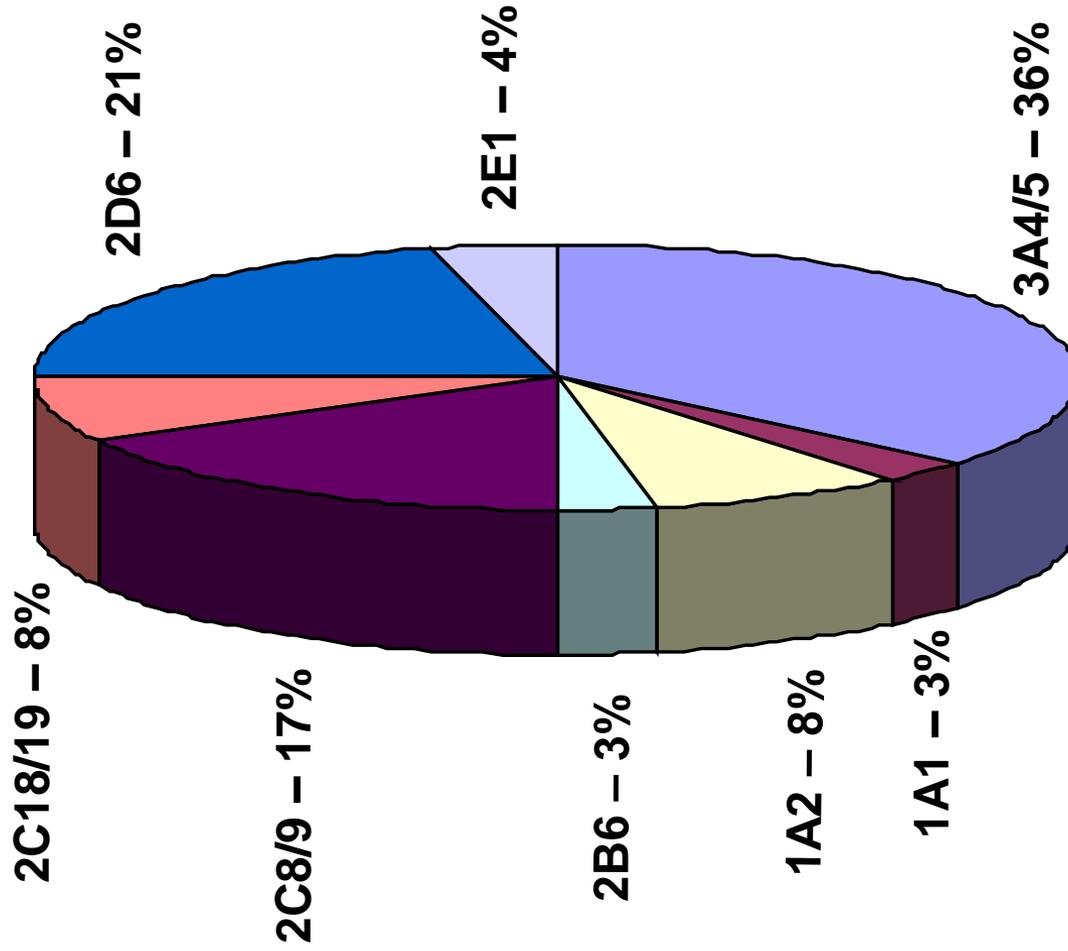
- **associadas a lipídeos (fosfatidilcolina) – manutenção do ambiente negativamente carregado**

**17 isoformas de CYP450**

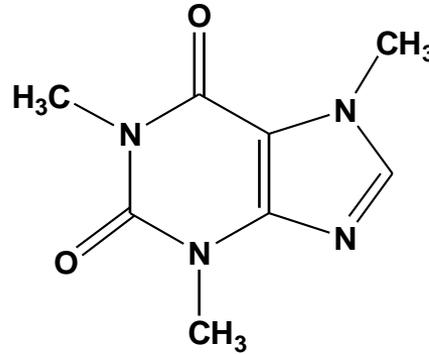
# Isoformas humanas do CYP450 expressas no fígado



# Metabolização de fármacos clinicamente importantes

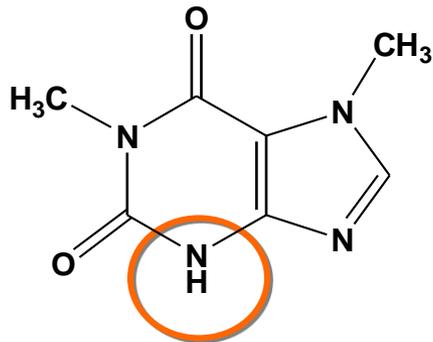
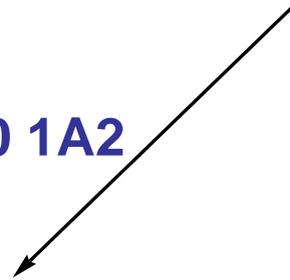


# Metabolismo oxidativo da cafeína



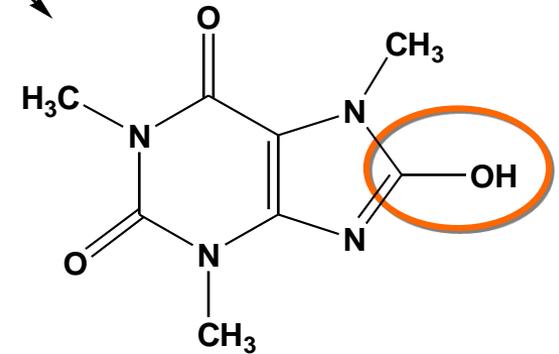
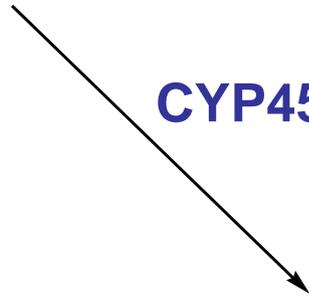
cafeína

CYP450 1A2

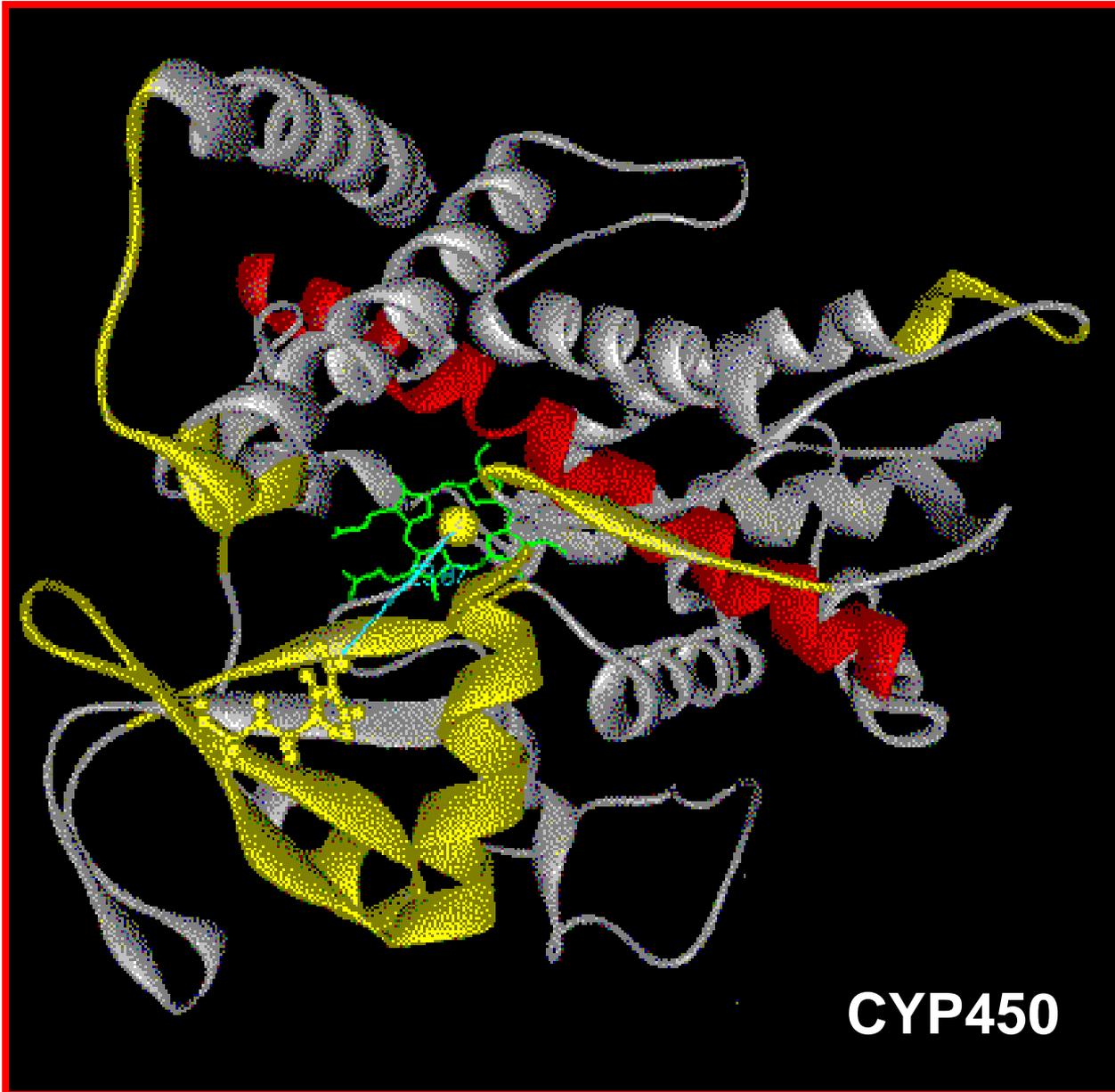


paraxantina

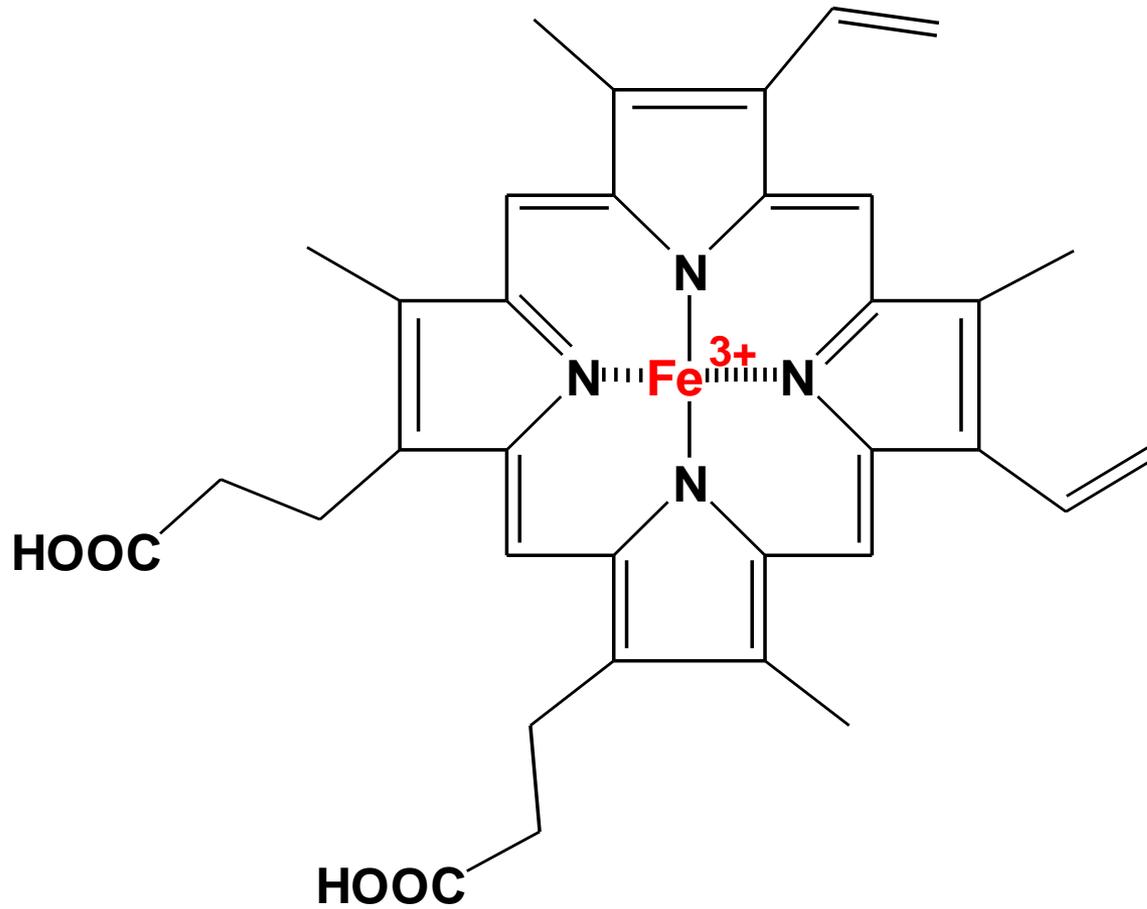
CYP450 3A



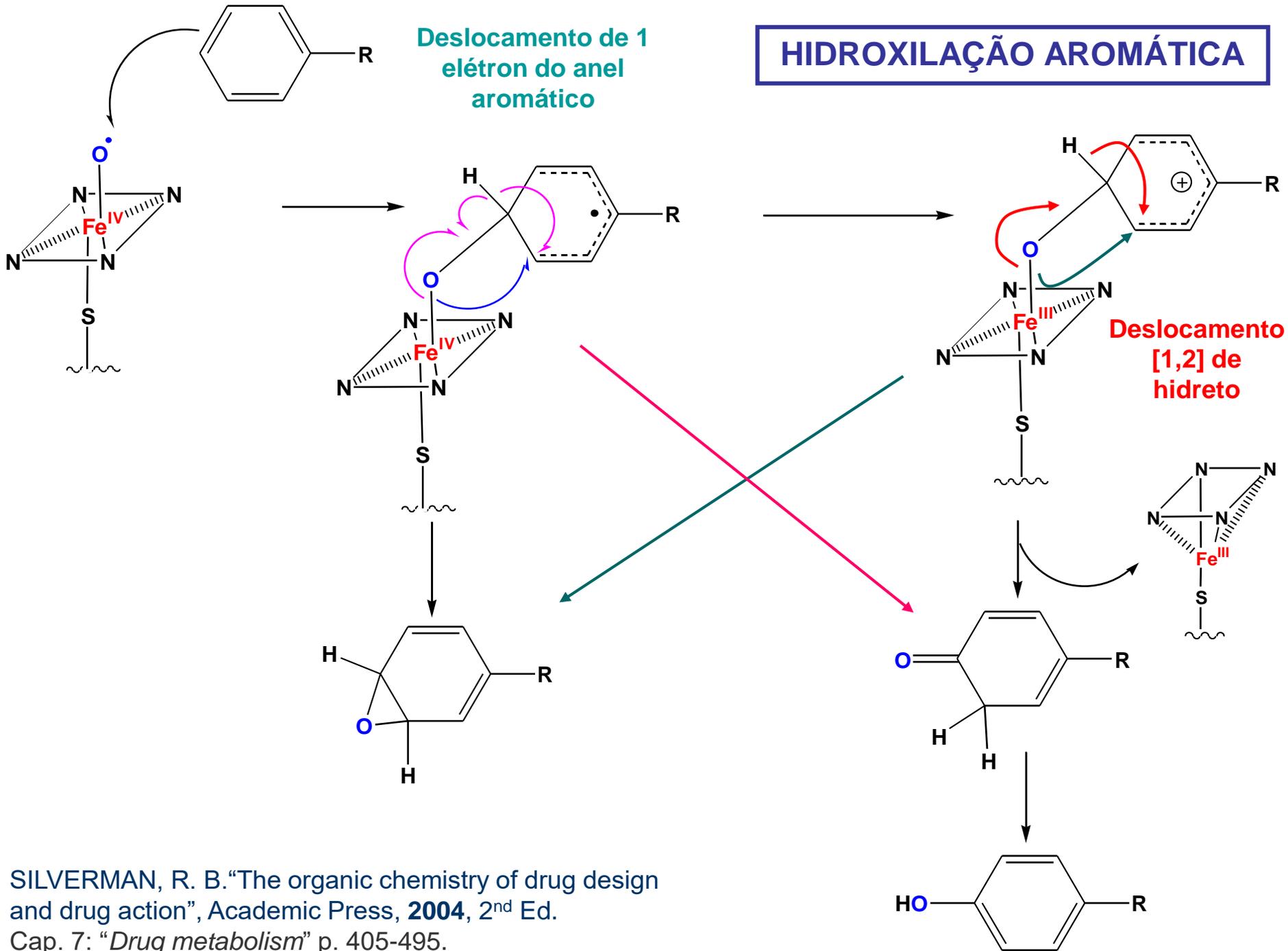
Ácido 1,3,7-trimetilúrico



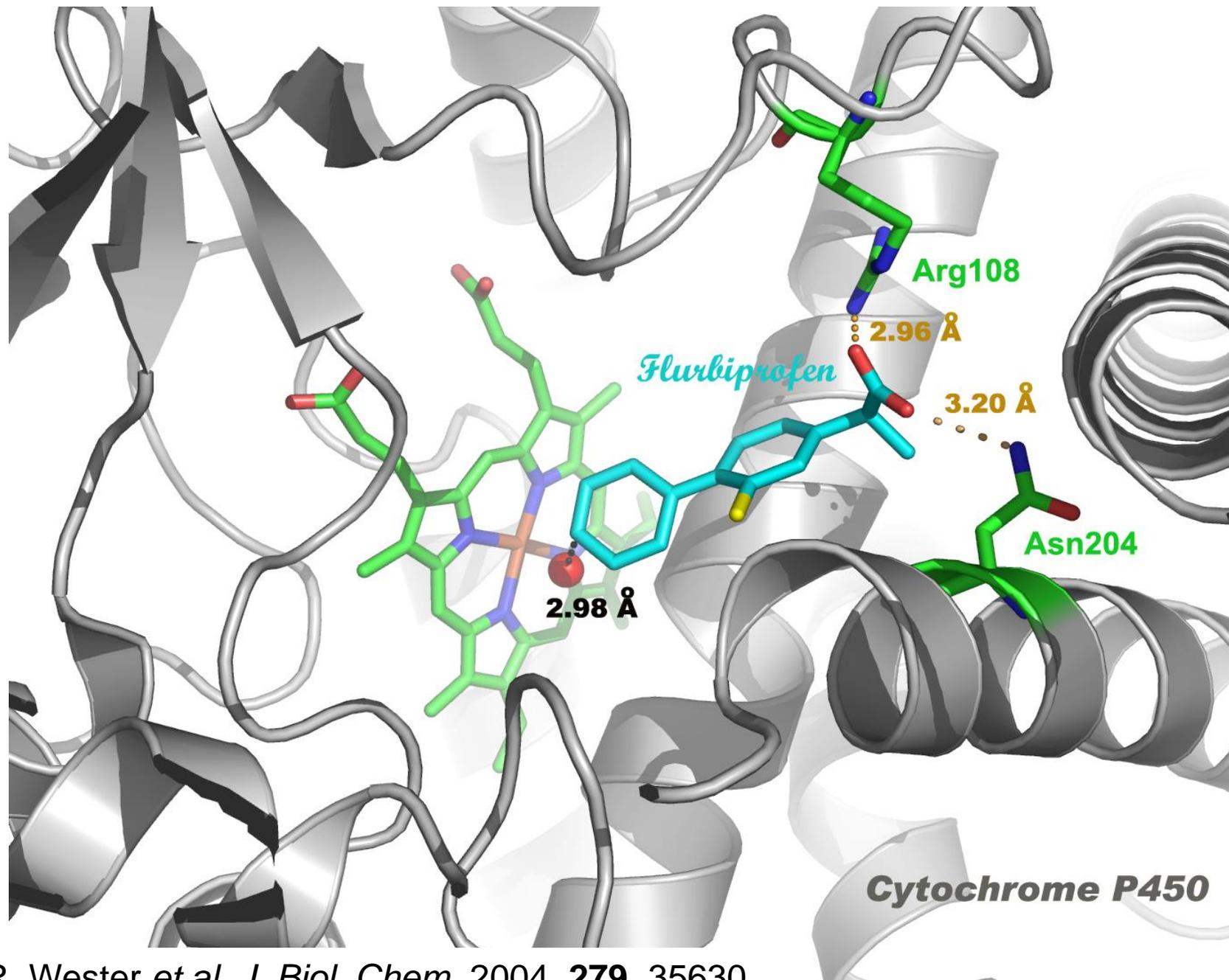
# PROTOFORFIRINA FÉRRICA IX



# HIDROXILAÇÃO AROMÁTICA



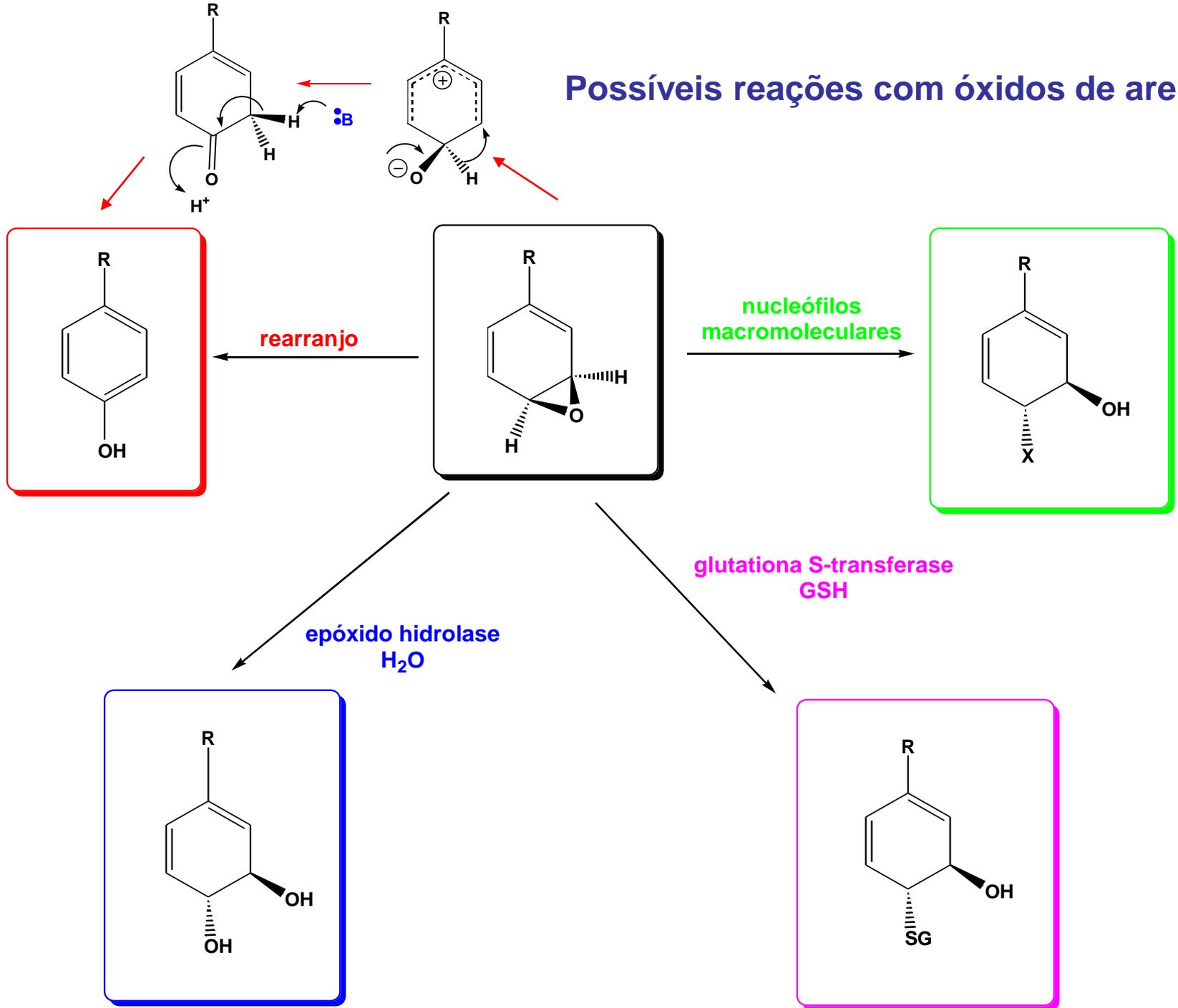
SILVERMAN, R. B. "The organic chemistry of drug design and drug action", Academic Press, 2004, 2<sup>nd</sup> Ed.  
Cap. 7: "Drug metabolism" p. 405-495.



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

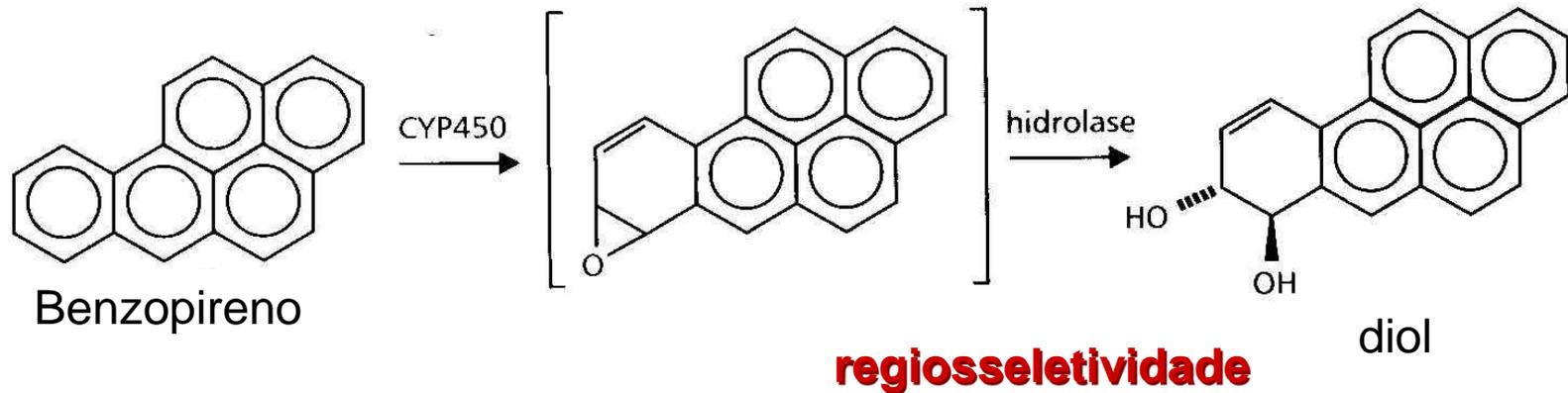
**PDB ID 1R9O – CYP450 2C9 (2.0Å)**

# Possíveis reações com óxidos de areno

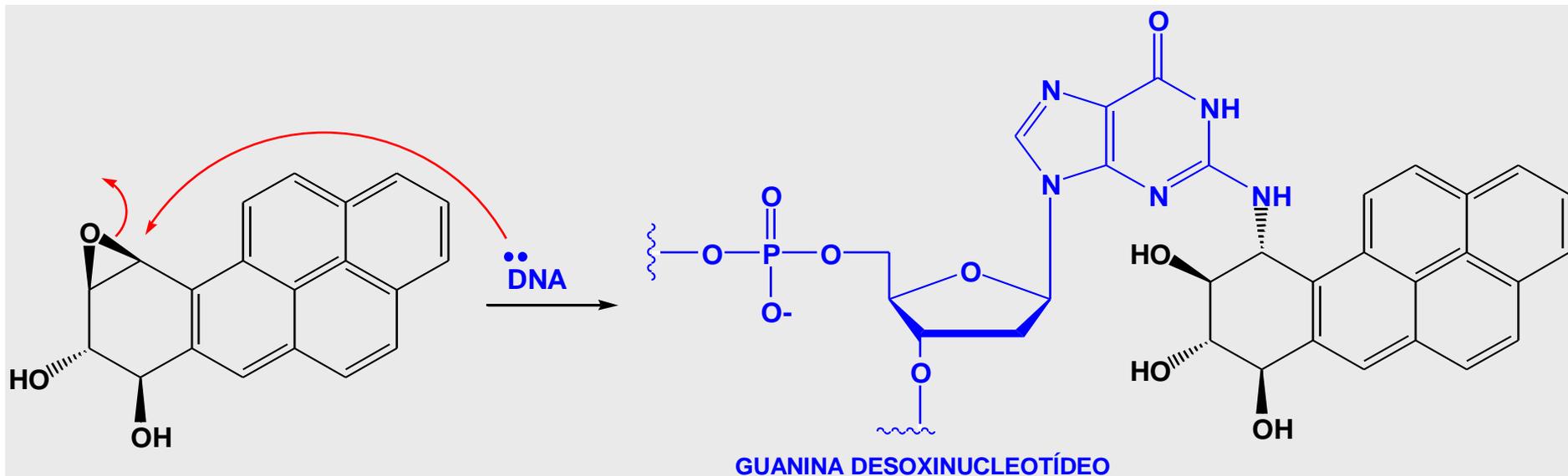


## Exemplos de reações que podem ocorrer com o óxido de areno:

- abertura do epóxido catalisada por hidrolase



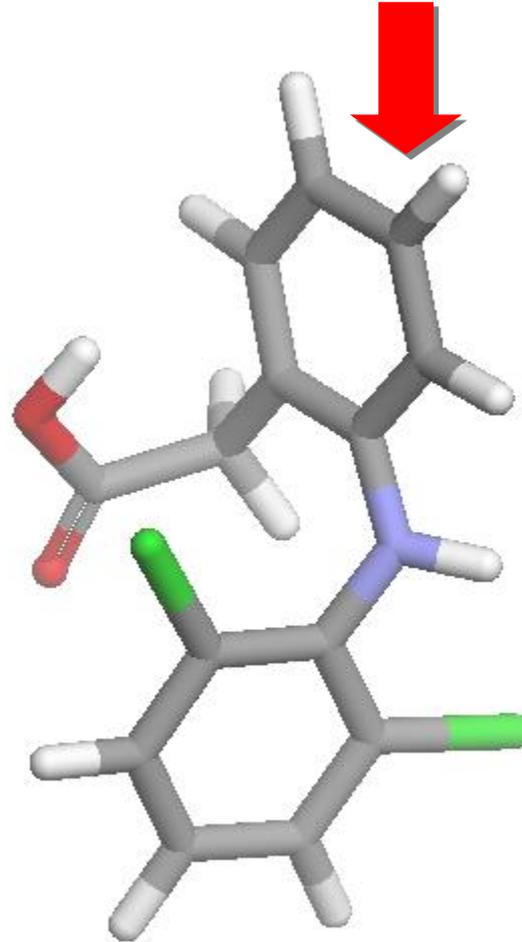
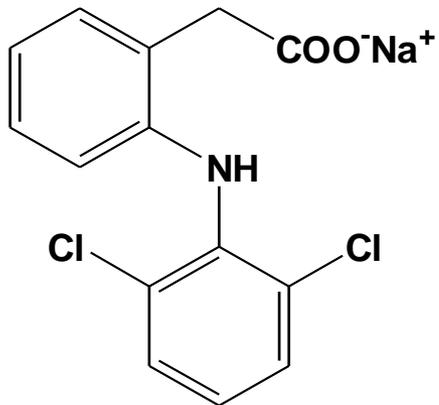
- abertura do epóxido catalisada biomacromoléculas



## **Dois anéis aromáticos**

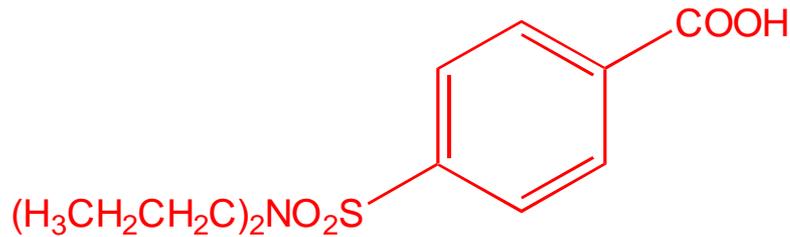
**Anel mais ativado – mais rico em elétrons**

### **diclofenaco**

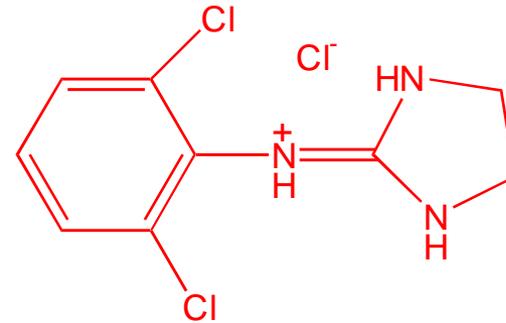


## Anéis aromáticos desativados

(grupos retiradores de elétrons: -Cl, -N<sup>+</sup>R<sub>3</sub>, -COOH, -SO<sub>2</sub>NHR)  
Geralmente mais resistentes à hidroxilação



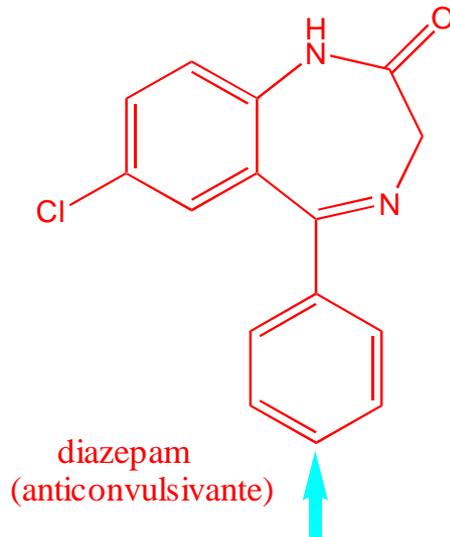
probenecid



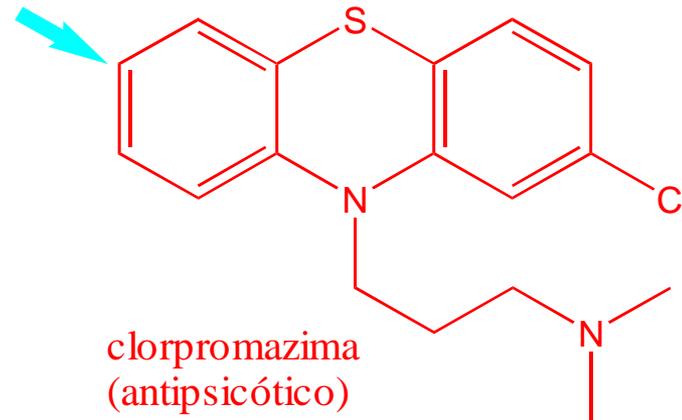
cloreto de clonidina  
(anti-hipertensivo)

## Dois anéis aromáticos

Hidroxilação ocorre no anel mais rico em elétrons



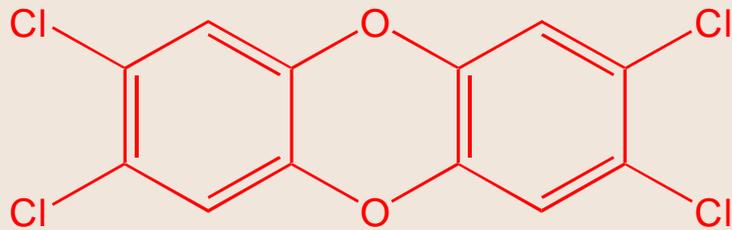
diazepam  
(anticonvulsivante)



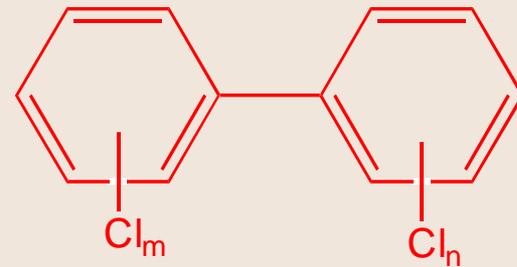
clorpromazima  
(antipsicótico)

**Anéis aromáticos desativados de poluentes ambientais resistentes à oxidação aromática:**

**alta lipofilicidade e baixa metabolização (persistência no organismo)**

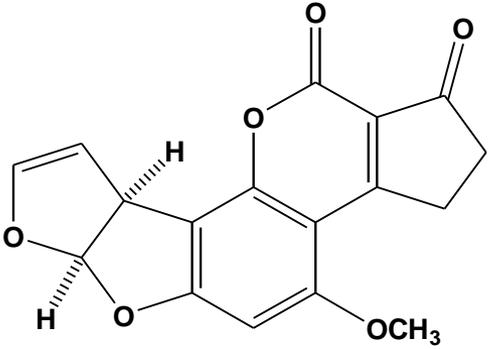


2,3,7,8-tetraclorodibenzo-*p*-dioxina



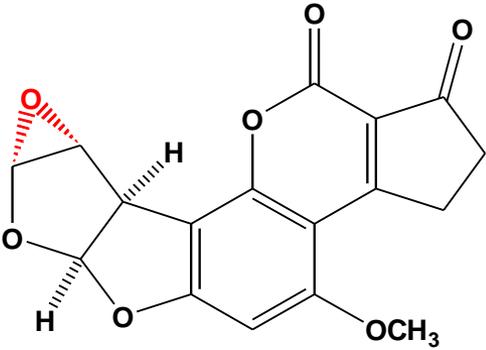
misturas de bifenil policlorados

# CARCINOGENICIDADE DA AFLATOXINA

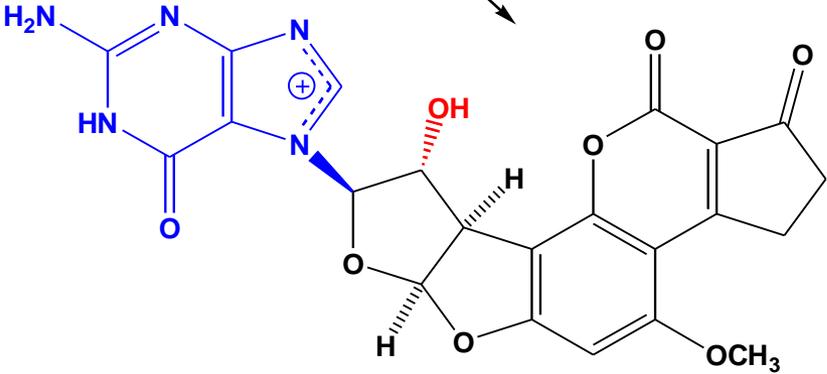


AFLATOXINA

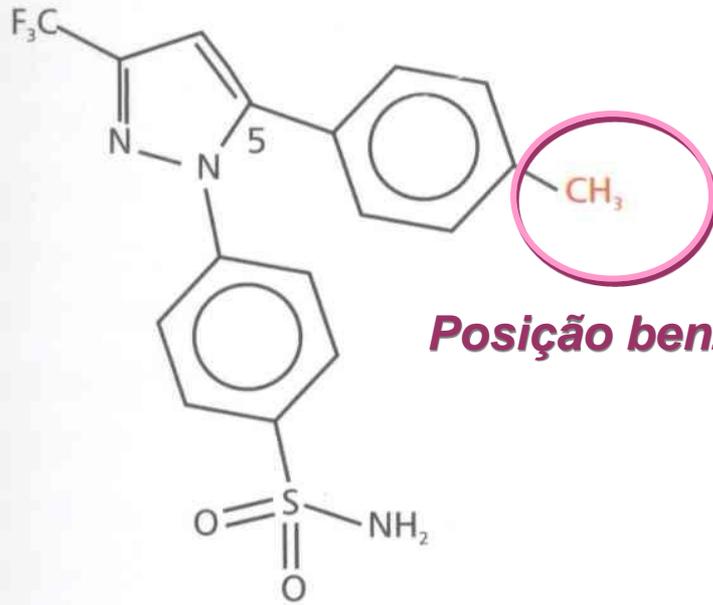
CYP450



DNA

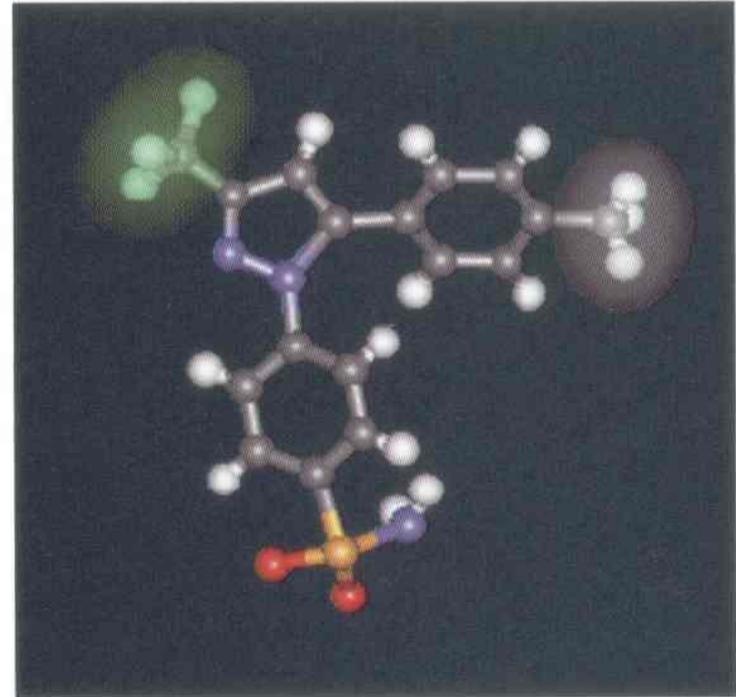


## Oxidação de carbonos benzílicos

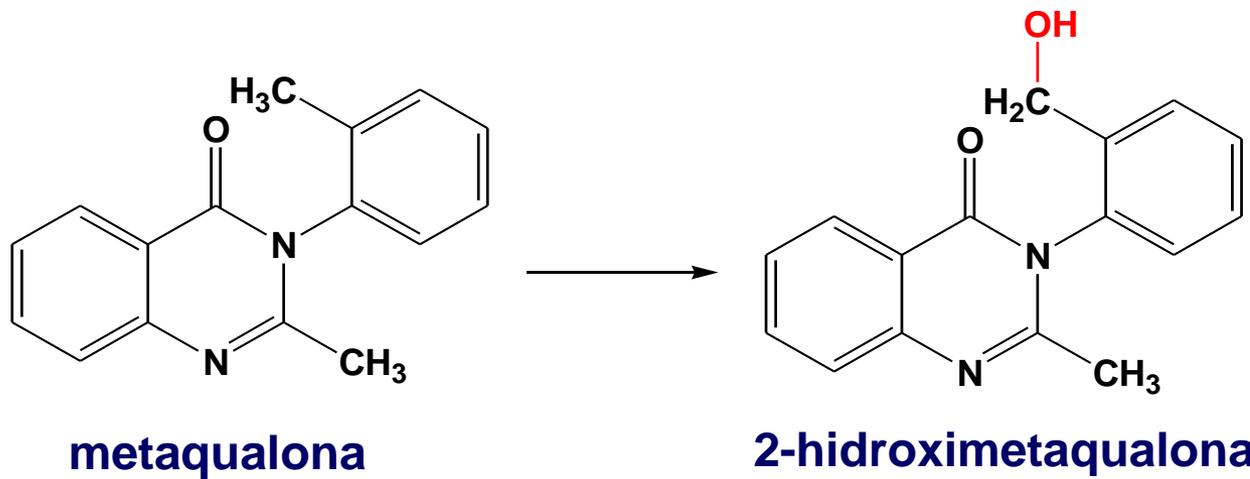


*Posição benzílica*

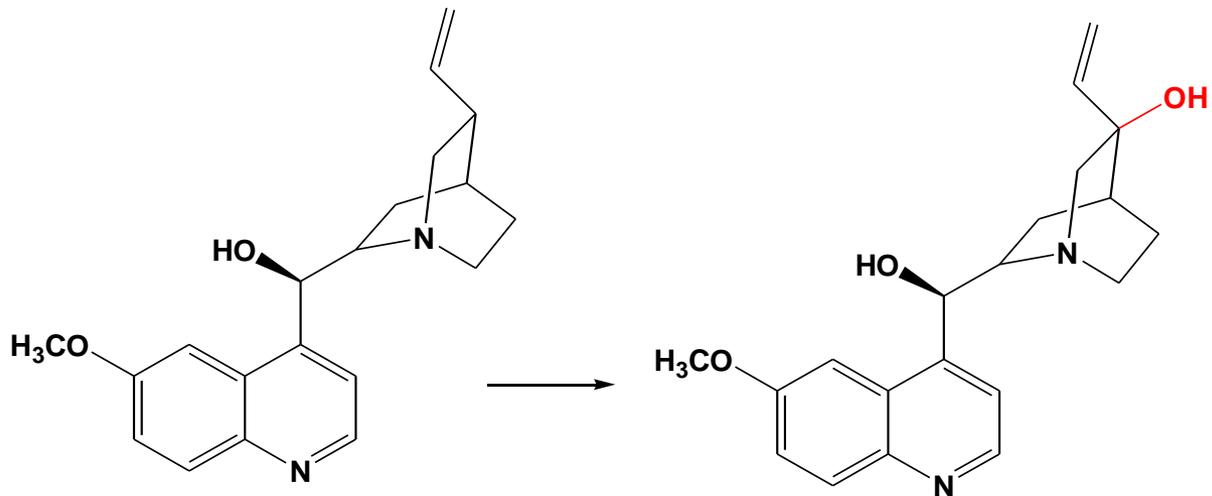
celecoxib  
(59)



## Oxidação de carbonos benzílicos

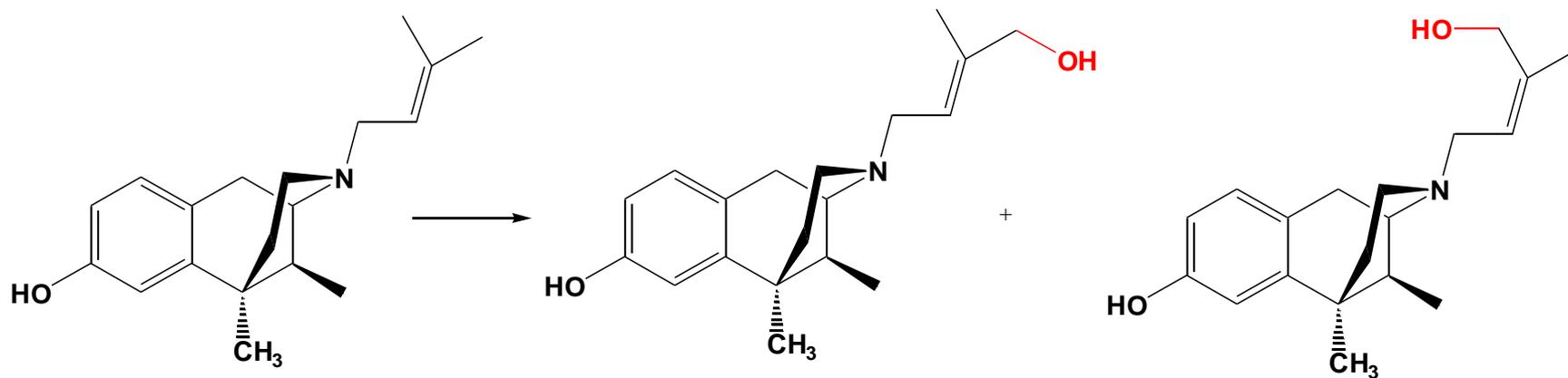


## Oxidação de carbonos alílicos



quinidina

3-hidroxiquinidina

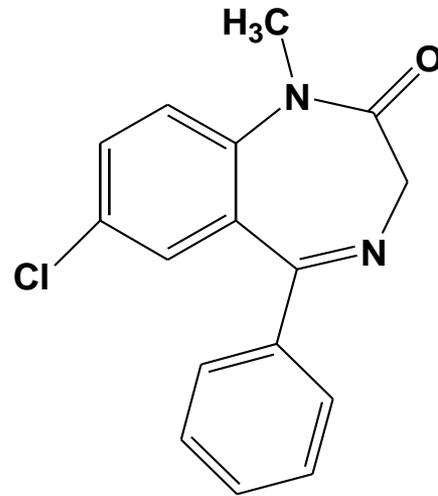


pentazocina

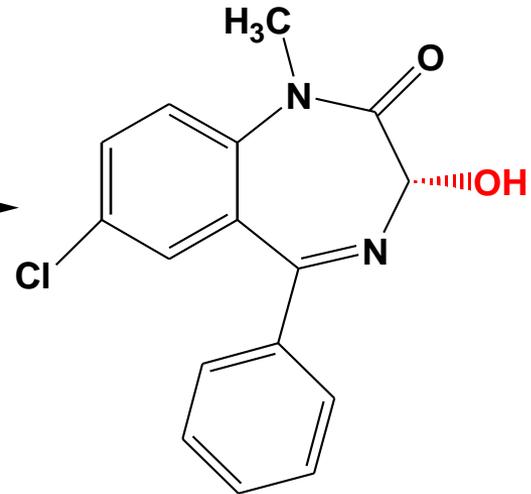
Metabólito *trans*

Metabólito *cis*

## Oxidação de carbonos $\alpha$ à carbonilas (C=O) e iminas (C=N)



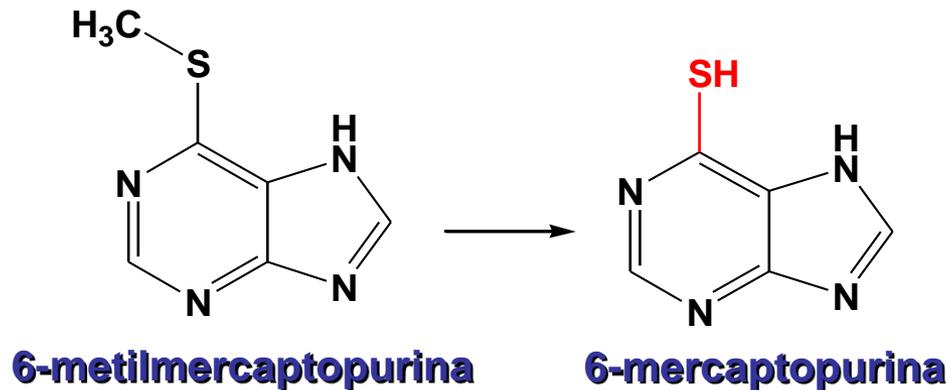
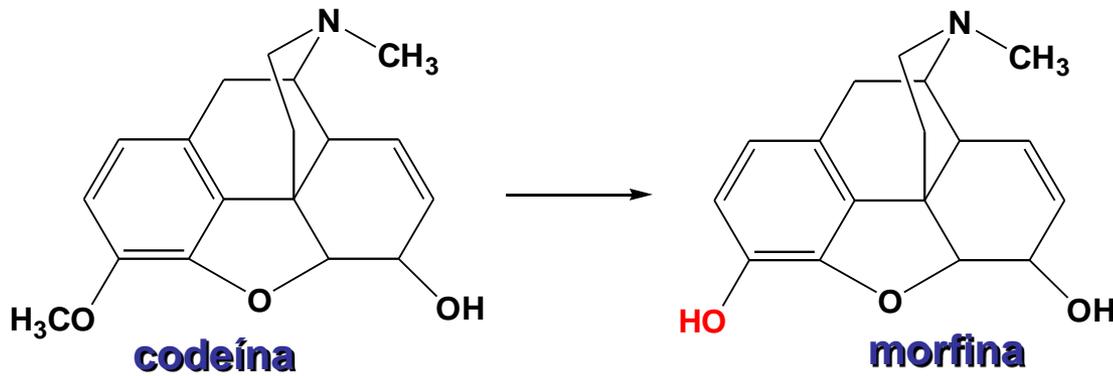
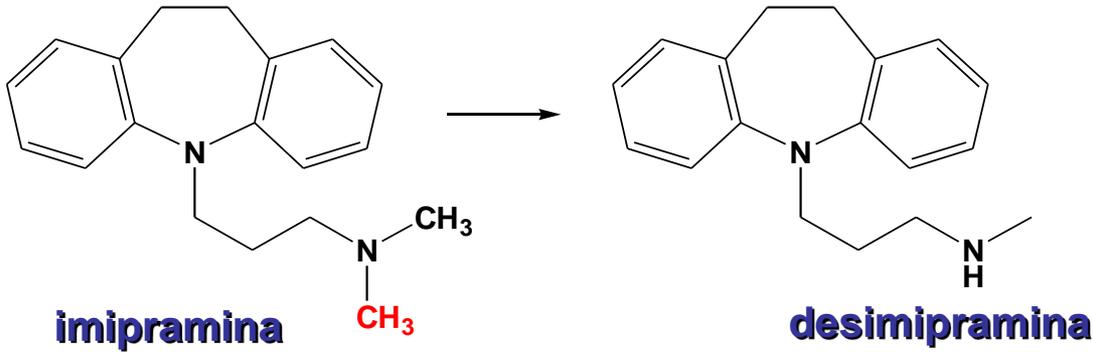
diazepam



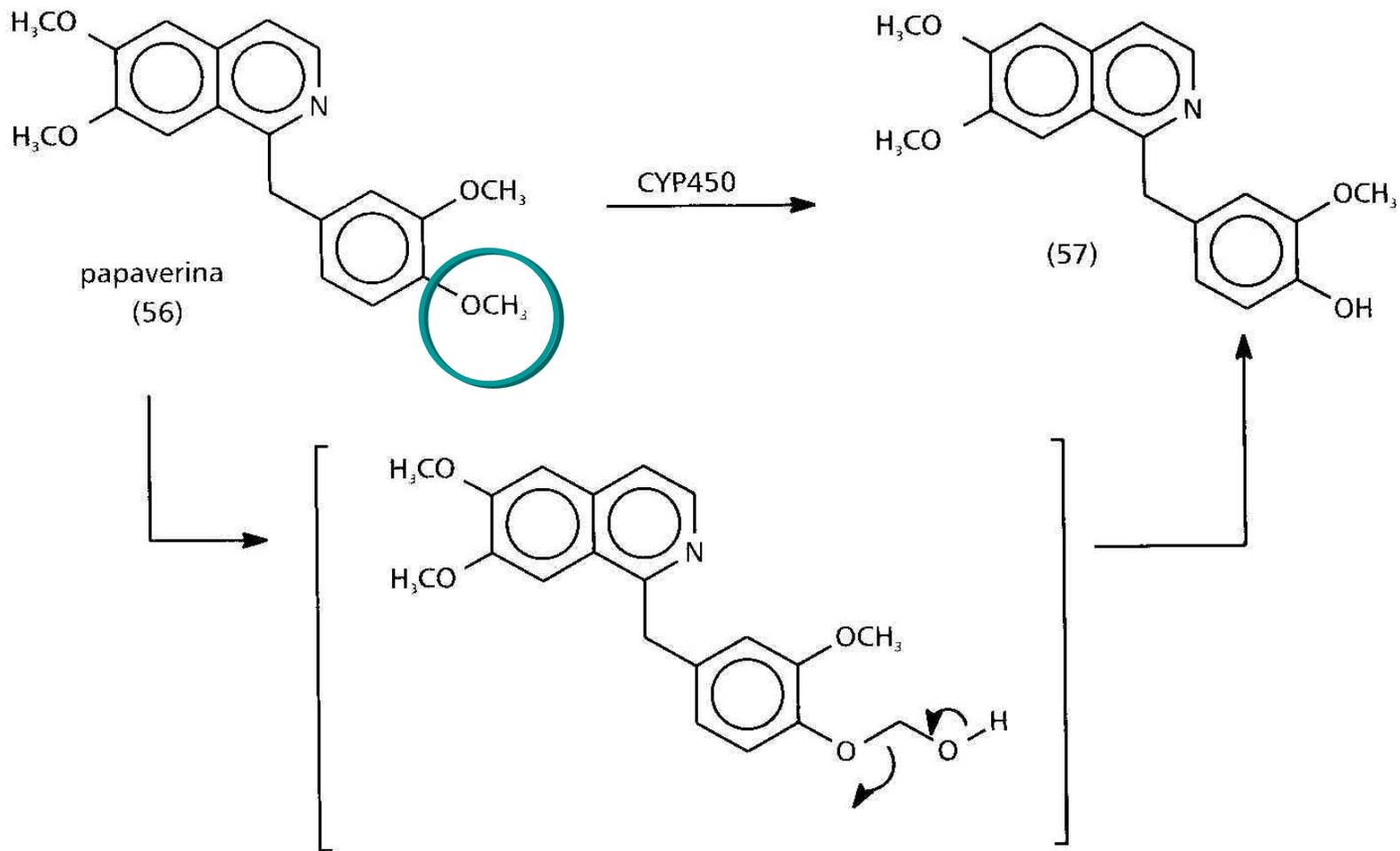
3-hidroxi-diazepam



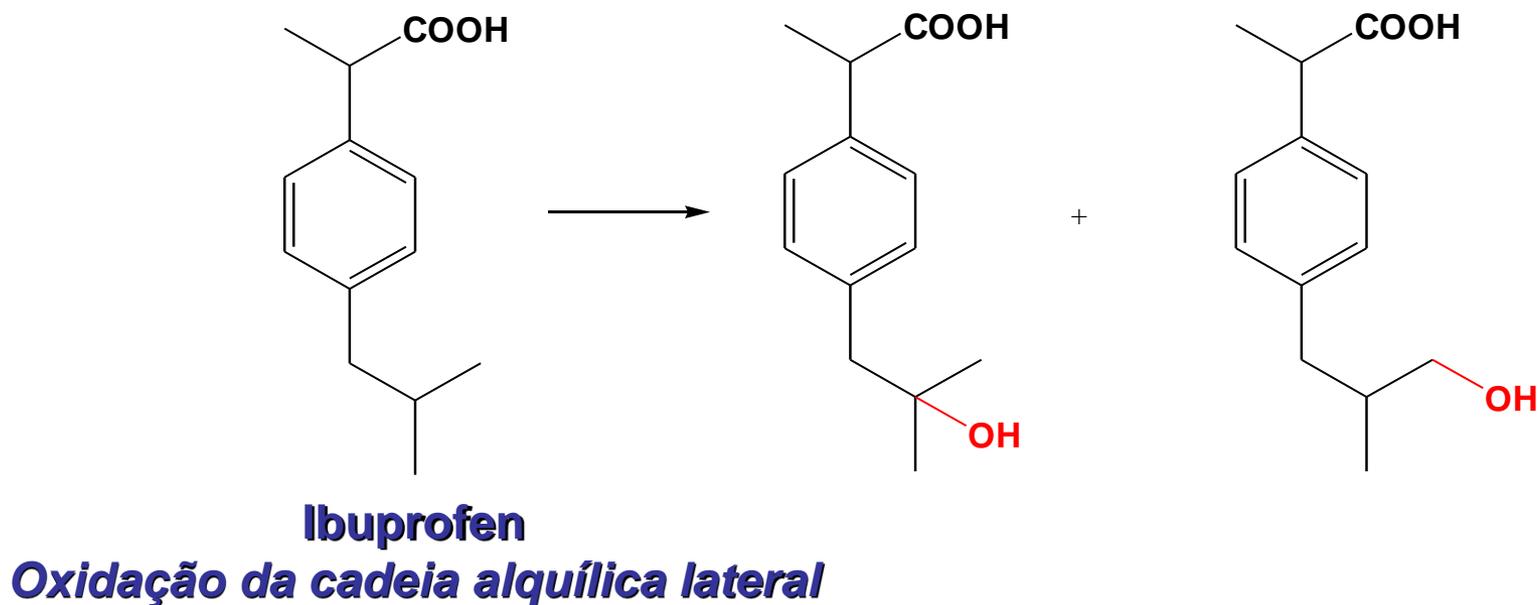
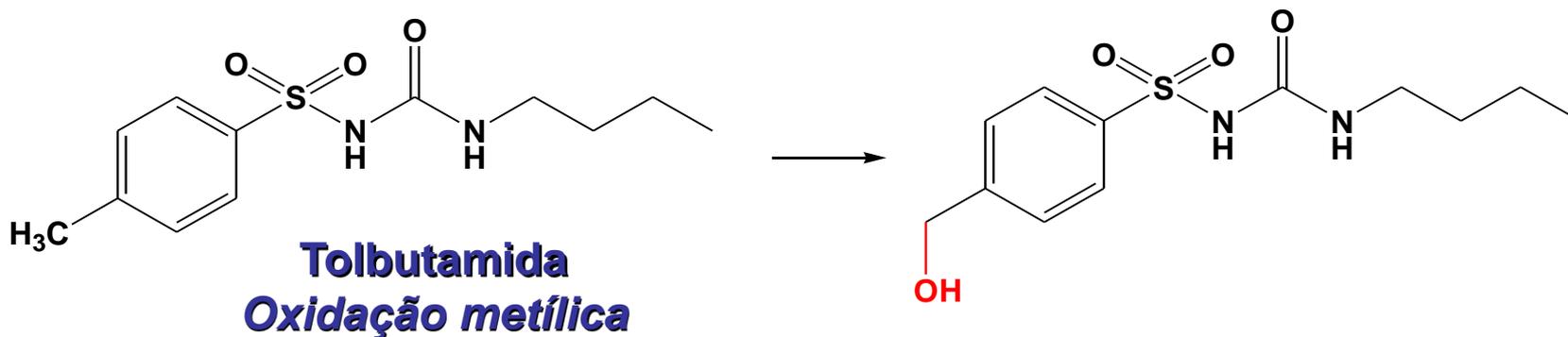
# Exemplos de reações oxidativas da fase 1 do metabolismo catalisadas pelo CYP450 – N,S,O-desalquilações



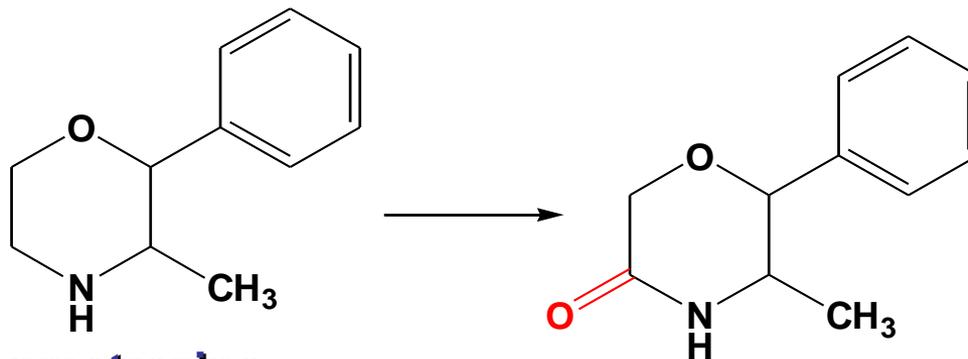
## Metabolismo da papaverina



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

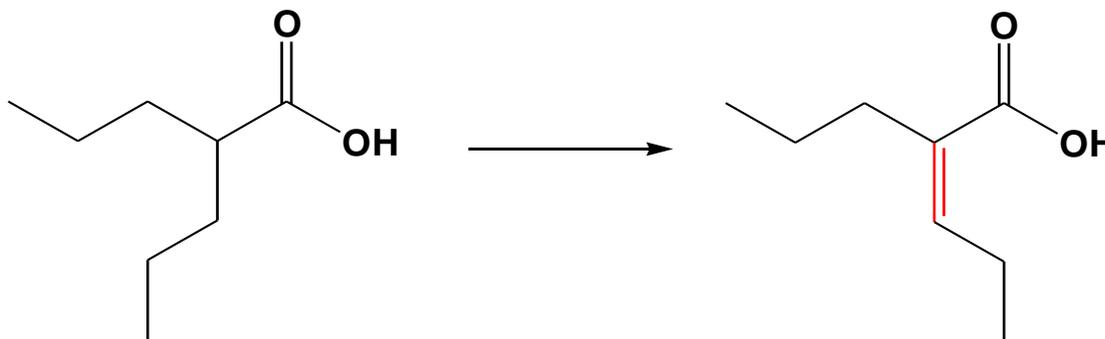


# Exemplos de reações oxidativas da fase 1 do metabolismo de hidrocarbonetos alifáticos e alicíclicos catalisadas pelo CYP450



**Fenmetrazina**

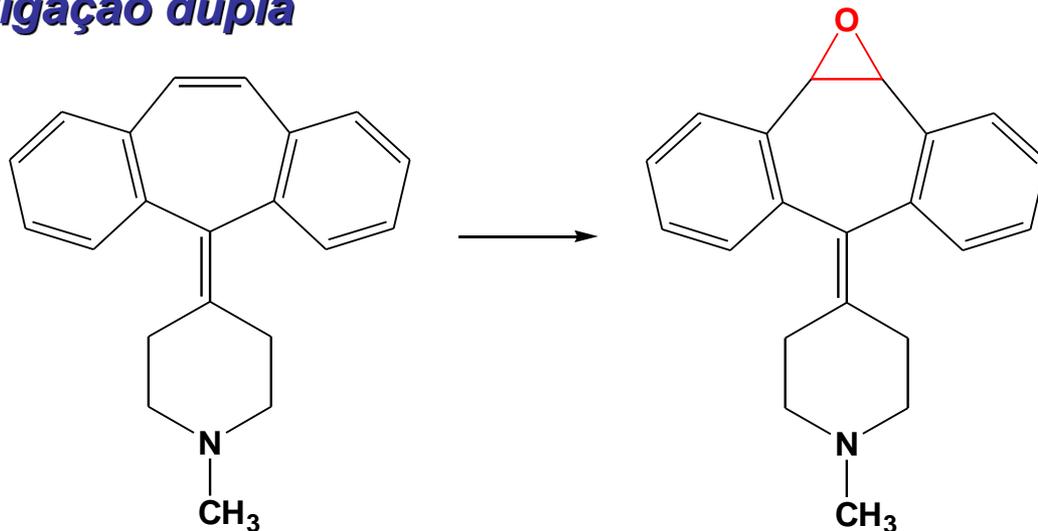
***Oxidação de anel heterocíclico***



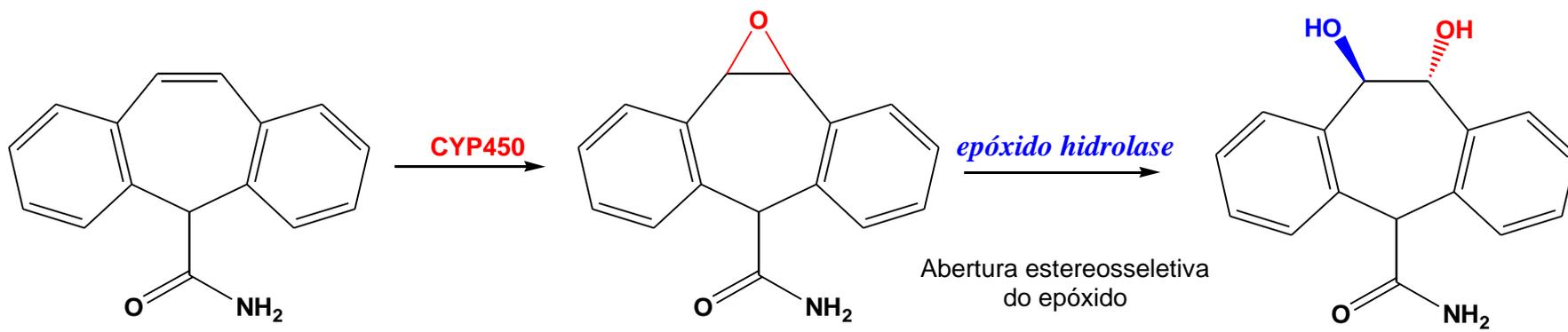
**Ácido valpróico**  
***desidrogenação***

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

## Epoxidação de ligação dupla

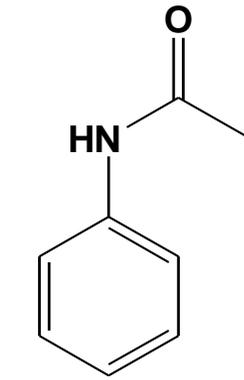


**cicloeptadina**

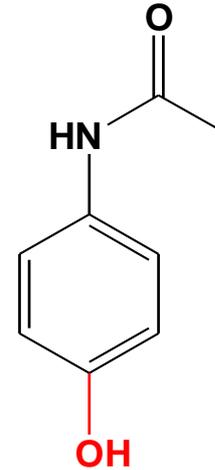


**CARBAMAZEPINA**

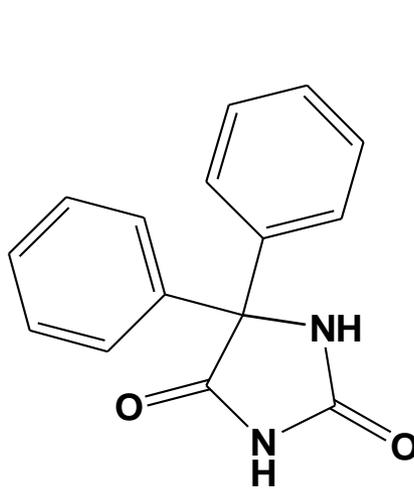
# Exemplos de reações oxidativas da fase 1 do metabolismo de compostos aromáticos catalisadas pelo CYP450



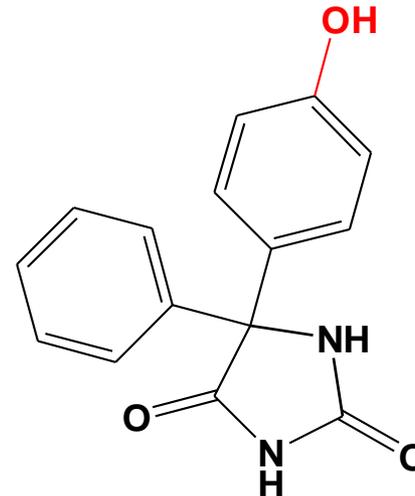
ACETANILIDA



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**

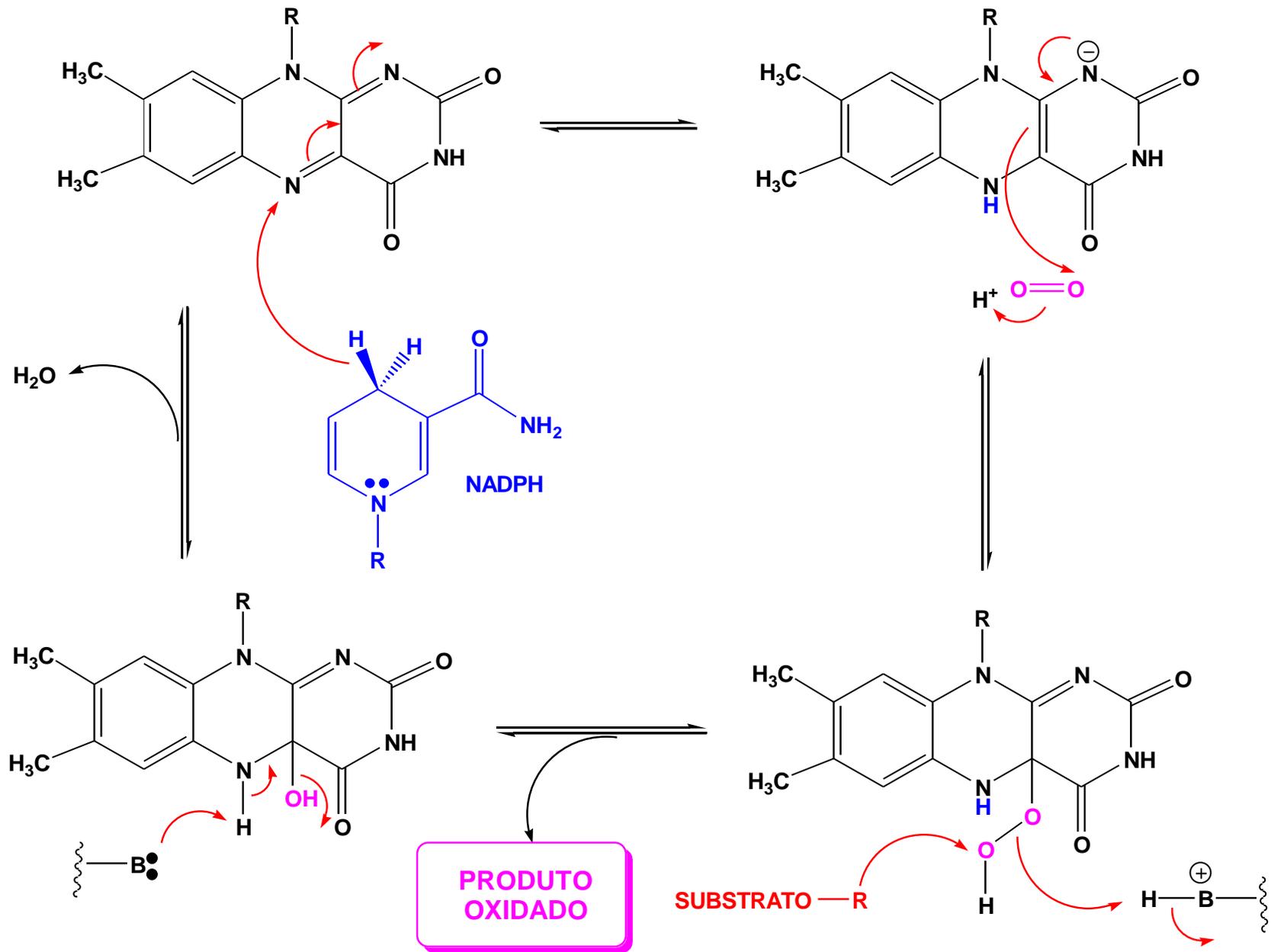
**Aminas terciárias acíclicas e cíclicas para N-óxidos**

**Aminas secundárias acíclicas e cíclicas para hidroxilaminas e nitronas**

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

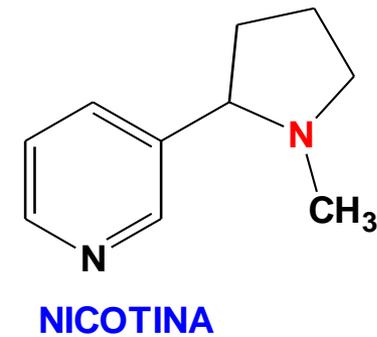
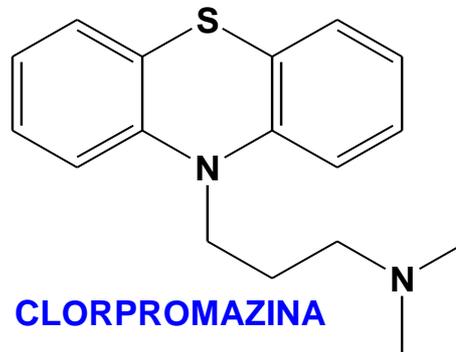
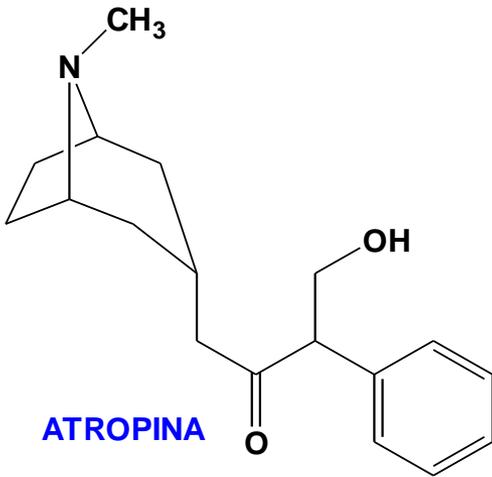
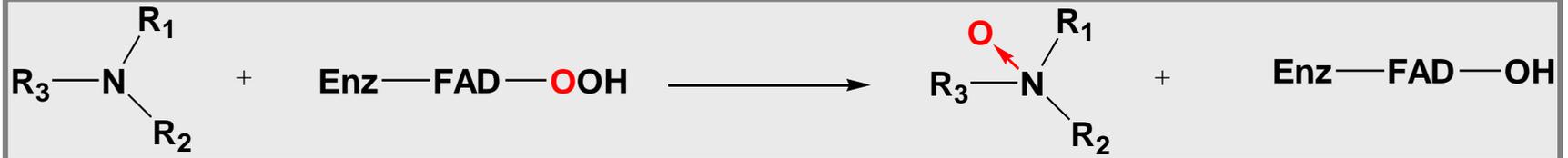
**Tióis, dissulfetos e tioéteres para sulfonas e sulfóxidos**

# Ciclo catalítico da FMO hepática

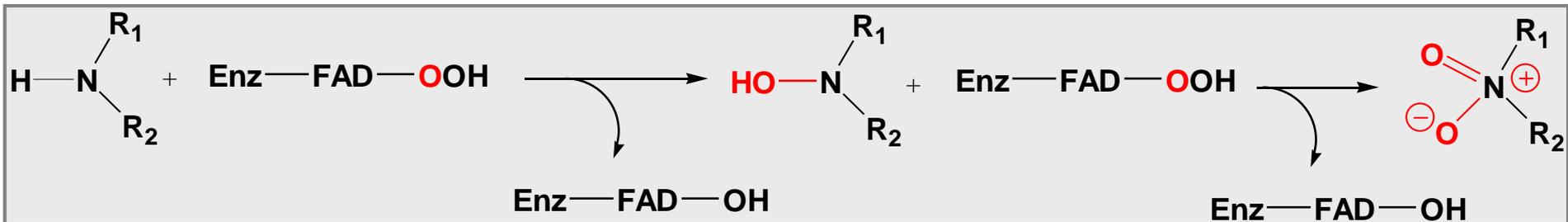


# Exemplos de reações oxidativas da fase 1 do metabolismo catalisadas pela flavina monooxigenase (FMO) – compostos nitrogenados

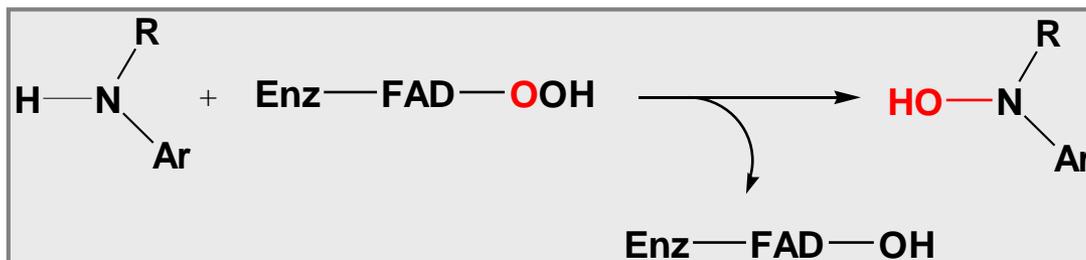
## Aminas terciárias acíclicas e cíclicas para N-óxidos



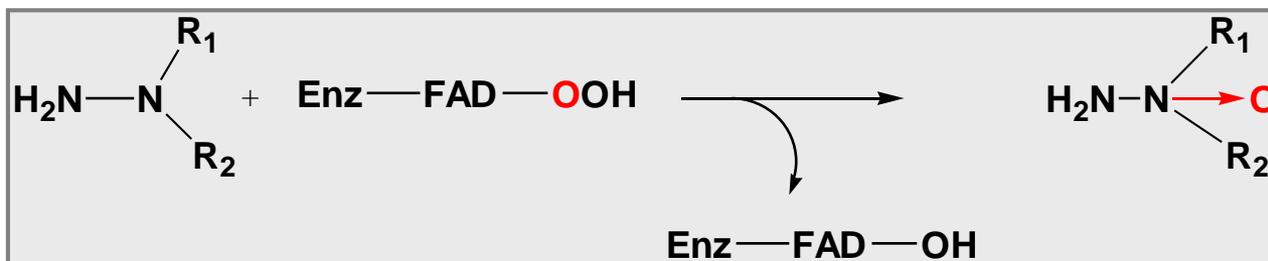
## Aminas secundárias acíclicas e cíclicas para hidroxilaminas e nitronas



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

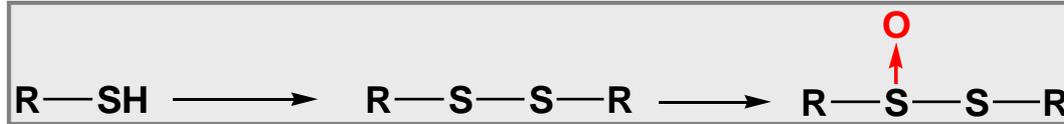


## Hidrazinas 1,1-dissubstituídas

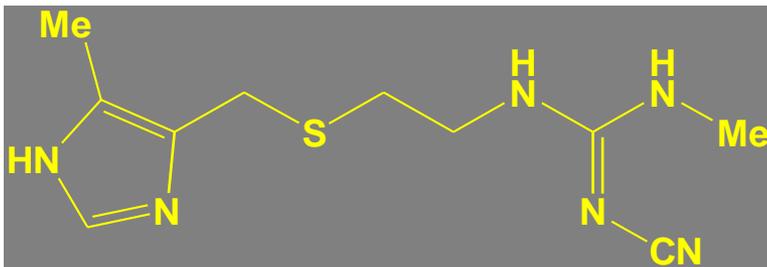
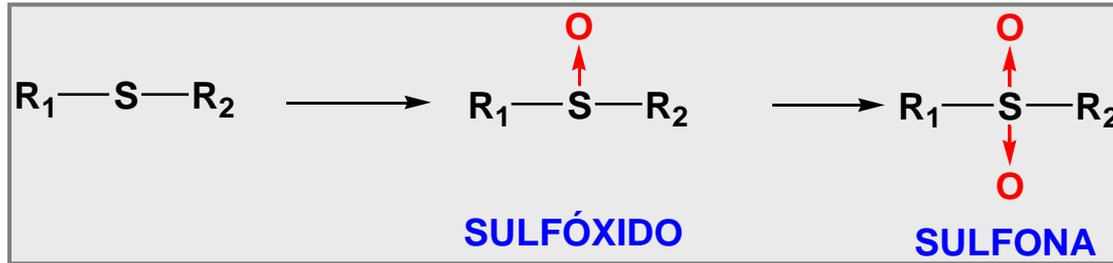


# Exemplos de reações oxidativas da fase 1 do metabolismo catalisadas pela flavina monooxigenase (FMO) – compostos com enxofre

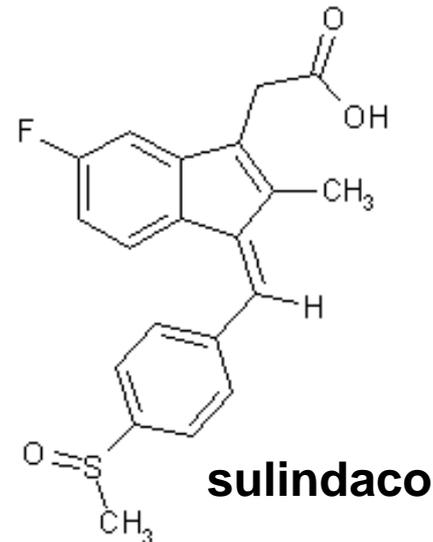
## Tióis e dissulfetos



## Tioéteres



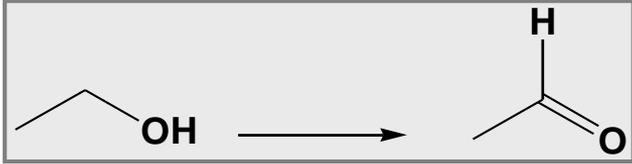
cimetidina



sulindaco

# Oxidações não microssomais

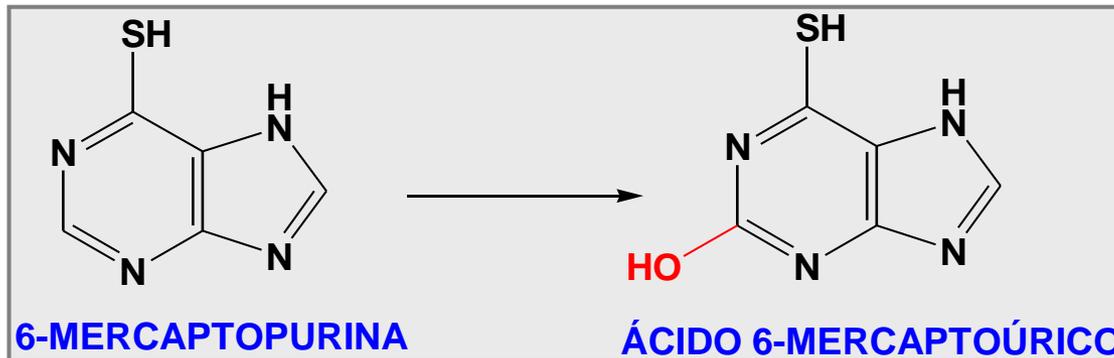
## Oxidações de álcoois – álcool desidrogenase / NAD



## Oxidações de aldeídos – aldeído desidrogenase / NAD

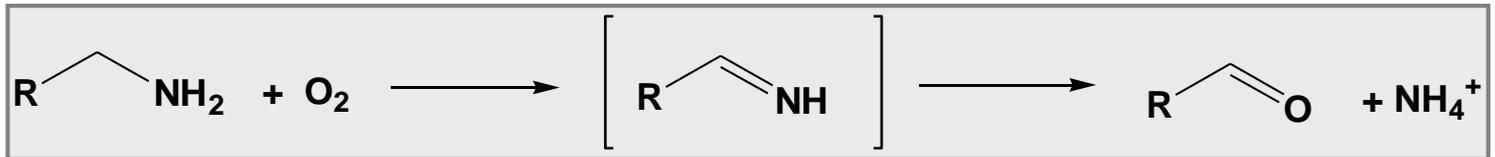


## Oxidações de bases purínicas – xantina oxidase e xantina desidrogenase

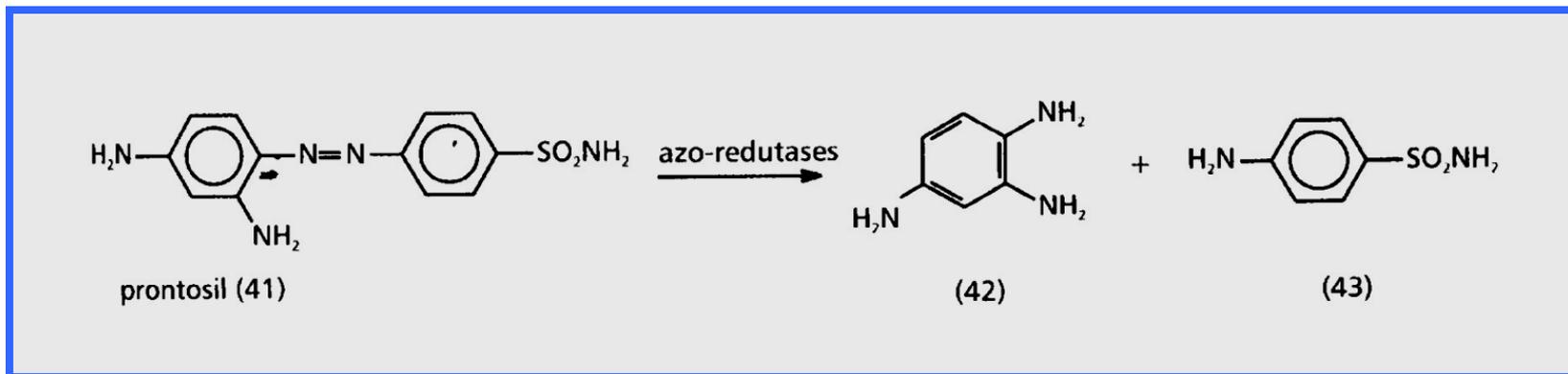
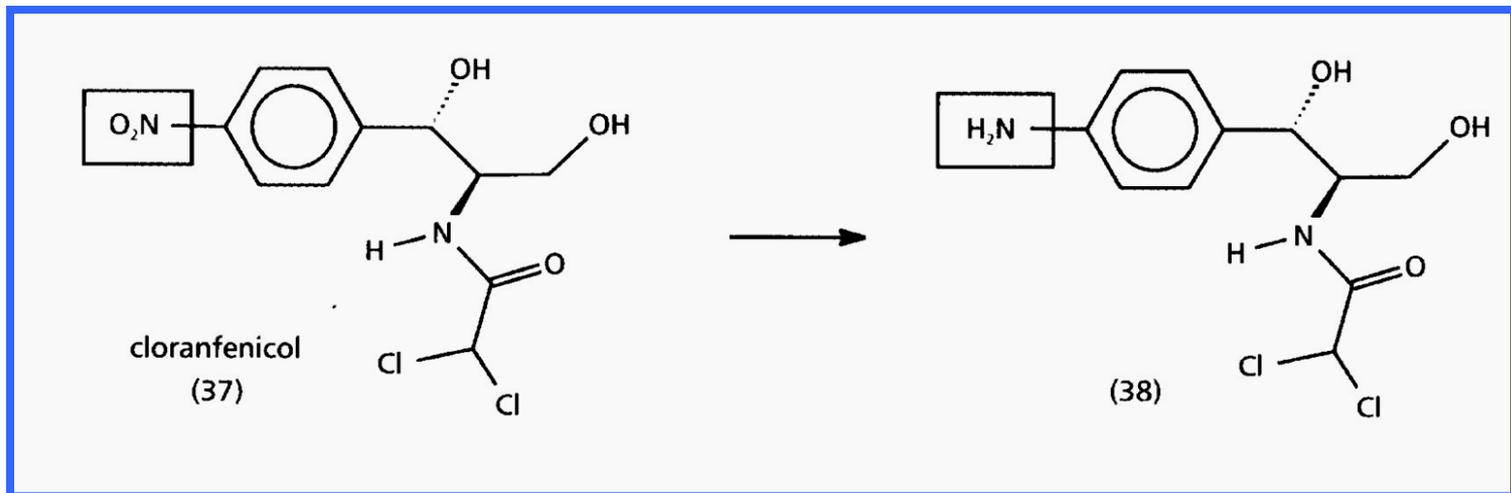


## Desaminação oxidativa de aminas

### Monoamino oxidase (MAO) e diamino oxidase (DAO)

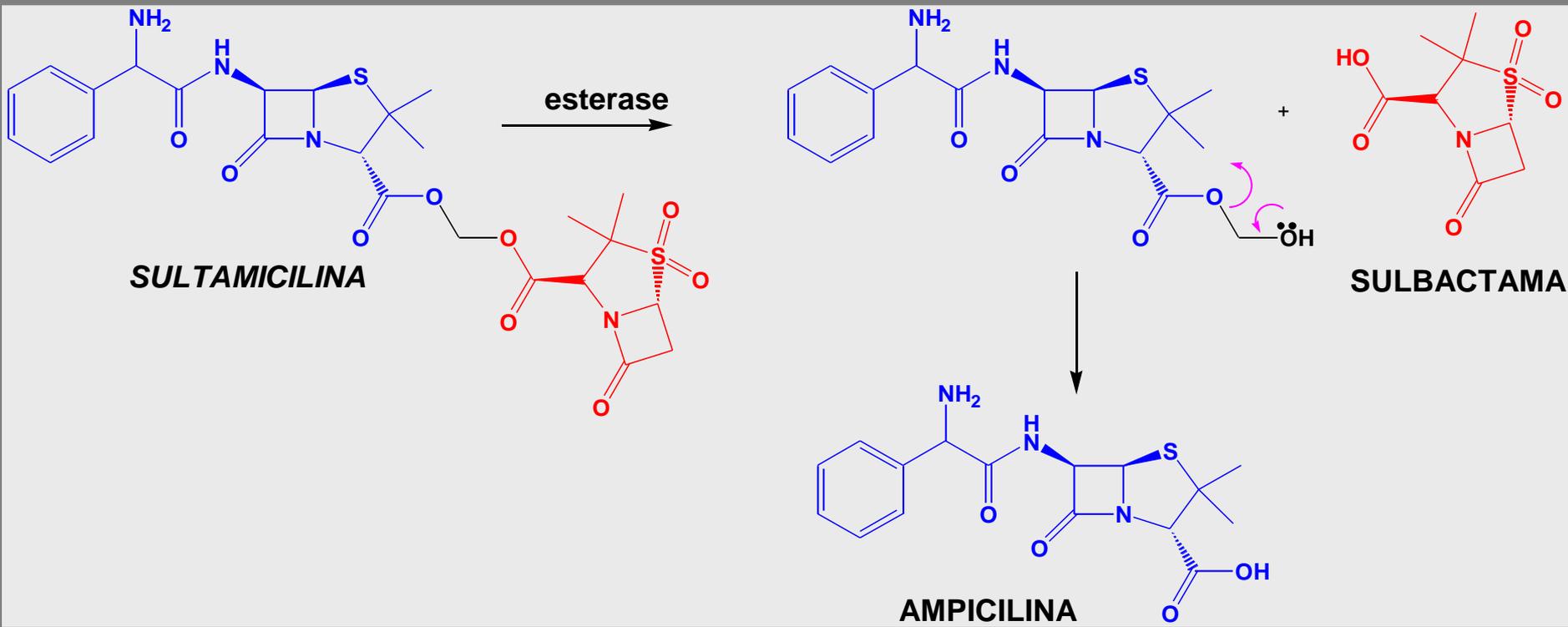


## Reações redutivas: NADPH-citocromo C redutase



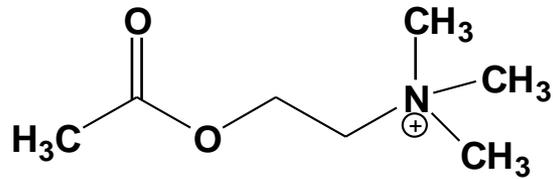
# Reações hidrolíticas: ésteres e amidas

enzimas plasmáticas, hepáticas, renais, outros tecidos

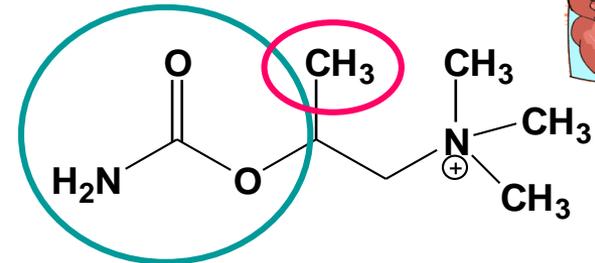


# FÁRMACOS COLINÉRGICOS E ANTICOLINÉRGICOS: ação de esterases

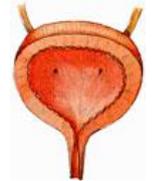
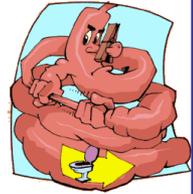
## Agonistas muscarínicos



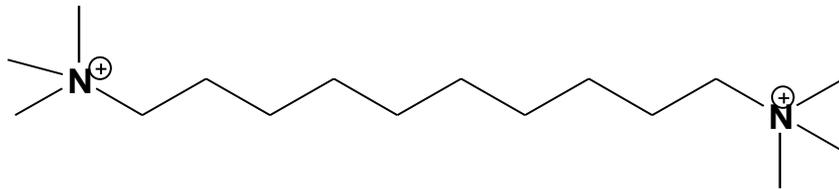
acetilcolina



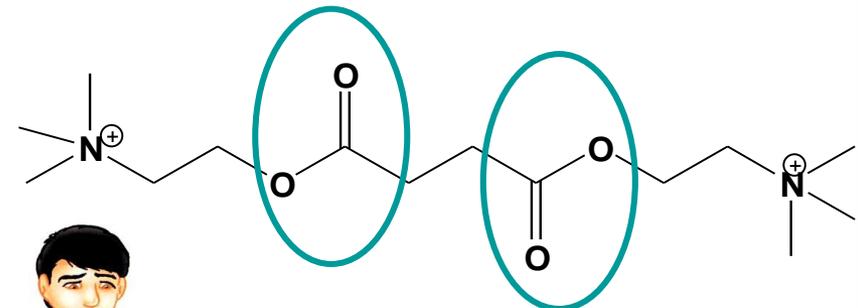
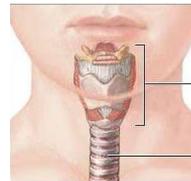
betanecol



## Antagonistas nicotínicos



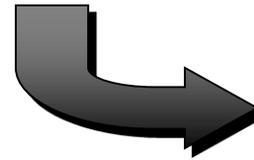
decametônio



succinilcolina



## Fase II - Reações de conjugação



**Excreção na  
urina ou na bile**

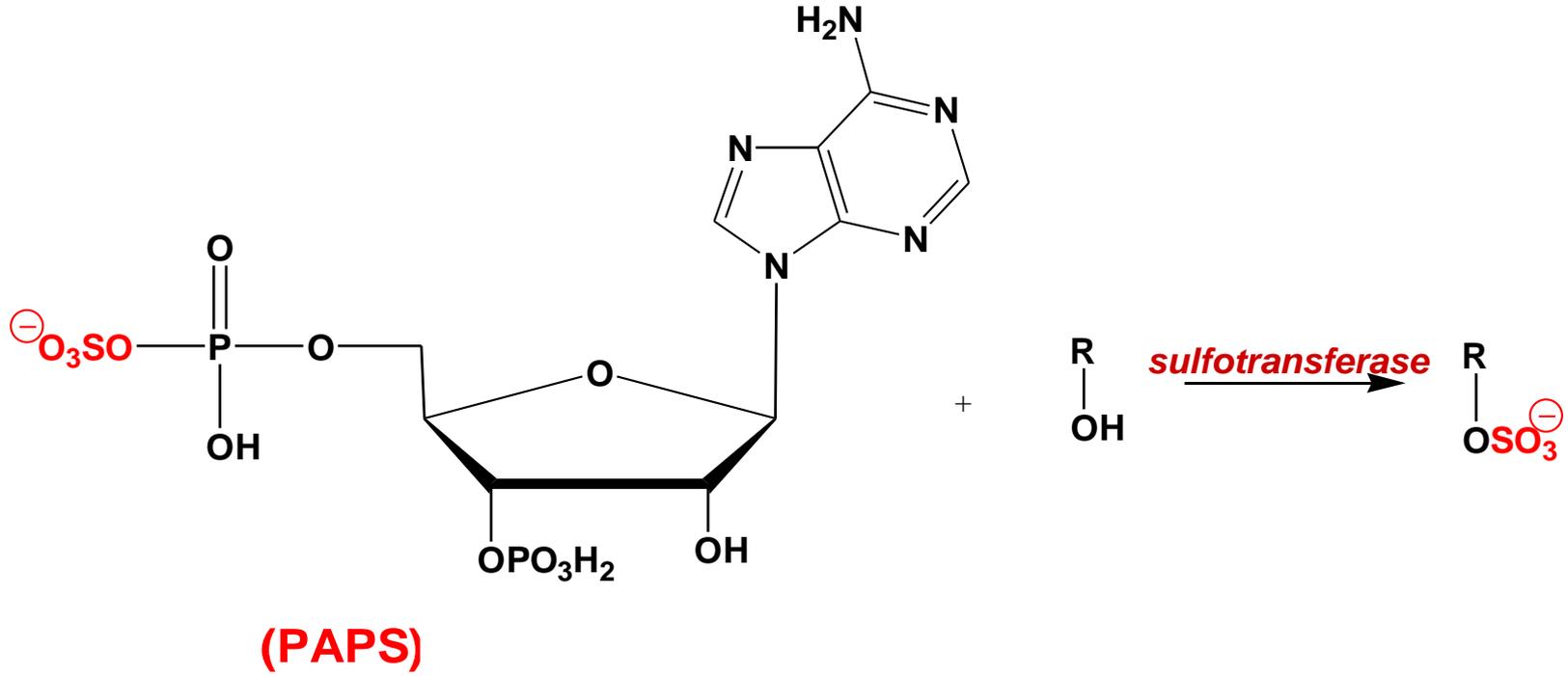
### Reações de fase 2 de conjugação

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

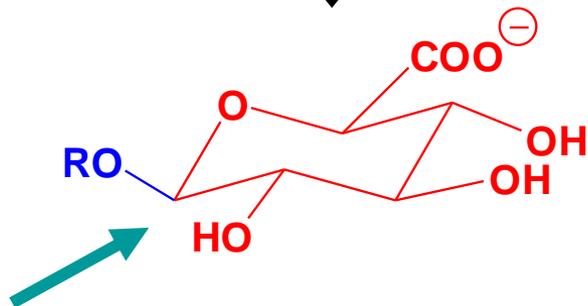
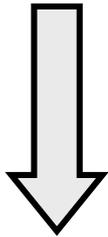
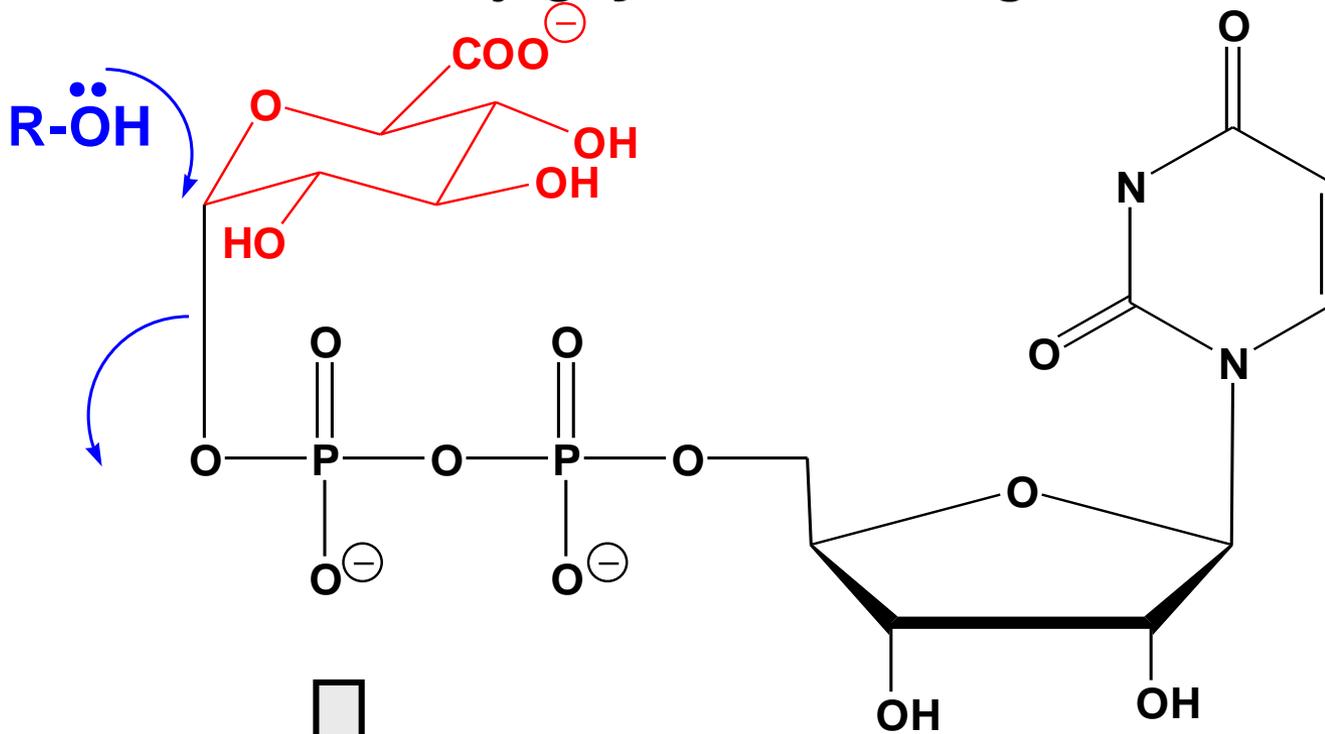


**Efeito de primeira passagem** – presença de funções lábeis na estrutura do fármaco, que permitem que o mesmo sofra reação de fase II diretamente, diminuindo sua meia-vida

# Conjugação com sulfato



# Conjugação com ácido glucurônico



UDP – glucuronato

Ácido glucurônico uridina difosfato – UDPGA  
forma do ácido glucurônico ativada

# Conjugação com glutatona (GSH)

