

A Química Inorgânica no Planejamento de Fármacos Usados no Controle da Hipertensão



Washington Xavier de Paula, Ruben Dario Sinisterra, Robson Augusto Souza dos Santos e Heloisa Beraldo

Diversas classes de drogas são usadas para o tratamento da hipertensão, e muitas delas interagem com metais, como os diuréticos, os bloqueadores de canais de cálcio e os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA). Esta enzima contém um átomo de zinco em sua estrutura e os anti-hipertensivos inibidores da ECA podem agir através da coordenação ao zinco. O nitroprussiato de sódio - um complexo de ferro com ligantes cianeto e nitrosila - é usado clinicamente nas emergências hipertensivas e provoca vasodilatação pela liberação de óxido nítrico, NO.

► hipertensão, Química Inorgânica, enzima conversora da angiotensina, nitroprussiato ◀

Introdução

A hipertensão é uma doença crônica, de natureza multifatorial, assintomática - na grande maioria dos casos - que compromete fundamentalmente o equilíbrio entre o relaxamento (vasodilatação) e a contração (vasoconstrição) dos vasos, levando a um aumento da tensão sanguínea, capaz de prejudicar a irrigação tecidual e provocar danos aos órgãos irrigados.

Considerada a maior responsável por doenças coronarianas, vasculares cerebrais e vasculares renais, a hipertensão é uma das principais causas de morte depois da desnutrição e do uso do tabaco, e estima-se que seja responsável por 5,8% de todos os óbitos (McIntyre *et al.*, 1997).

Dentre as doenças atribuíveis à hipertensão arterial incluem-se a insuficiência cardíaca e renal, o infarto do miocárdio e o acidente vascular cerebral (derrame cerebral). A hipertensão é responsável por aproximadamente 35% dos casos de insuficiência cardíaca (Kannel *et al.*, 1994).

No Brasil a prevalência da hipertensão arterial é elevada, estimando-se que cerca de 15 a 20% da população adulta possa ser classificada

como hipertensa. Dados do SUS mostraram que em 1998 a insuficiência cardíaca foi a principal causa de hospitalizações entre as doenças cardíacas, acarretando gastos governamentais de R\$ 150 milhões no tratamento, o equivalente a 4,6% das despesas com a saúde (Albanesi Filho, 1999).

A medida da pressão arterial é realizada a partir da força que o sangue exerce sobre as paredes das artérias. O músculo cardíaco apresenta dois movimentos, denominados sistólico e diastólico (Figura 1). Na sístole ocorre uma contração do músculo cardíaco, causando assim um aumento do volume sanguíneo na aorta, o que provoca um aumento da pressão, que chega a atingir, em níveis normais,

140 mm Hg. O contrário ocorre na diástole, onde há uma distensão do músculo cardíaco, diminuindo o volume sanguíneo na aorta, que provoca uma diminuição da pressão, a qual, em níveis normais, atinge 90 mmHg.

A Tabela 1 mostra a classificação da pressão arterial (sistólica e

diastólica) para um indivíduo acima de 18 anos. Essa classificação considera principalmente o efeito da pressão arterial nas taxas de morbidade e mortalidade.

Como o organismo controla a pressão arterial?

O controle da pressão arterial é uma das mais complexas funções fisiológicas, envolvendo os sistemas cardiovascular, renal, neural e endócrino. Esse controle, do ponto de vista humoral, é feito principalmente pelo sistema renina-angiotensina (RAS), Figura 2.

O sistema renina-angiotensina (RAS) é um sistema endócrino, em que a enzima renina, de origem renal, age sobre o angiotensinogênio,

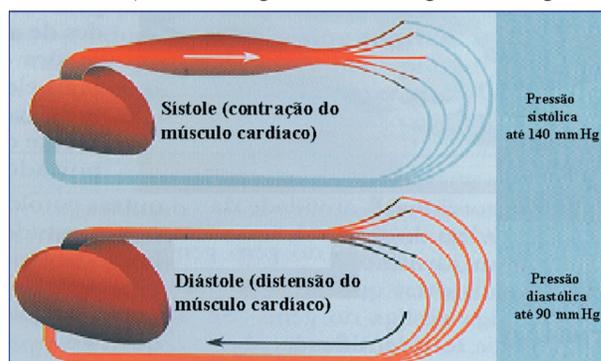


Figura 1: Esquema básico da pressão arterial.

Tabela 1: Classificação da pressão arterial (>18 anos).

Classificação Brasileira 2002 Européia 2003	Classificação Norte-americana 2003 (JNC VII)	Pressão sistólica (mm Hg)	Pressão diastólica (mm Hg)
Ótima	Normal	< 120	< 80
Normal		120-129	80-84
Limítrofe	Pré-hipertensão	130-139	85-89
Hipertensão Estágio 1 (leve)	Hipertensão Estágio 1	140-159	90-99
Hipertensão Estágio 2 (moderada)	Hipertensão Estágio 2	160-179	100-109
Hipertensão Estágio 3 (grave)	Hipertensão Estágio 3	= 180	= 110
Sistólica isolada	Sistólica isolada	= 140	< 90

Fonte: V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2003.

uma proteína de origem hepática, para originar, no plasma sanguíneo, um decapeptídeo denominado angiotensina I (Ang I). Ang I é então convertida, por hidrólise catalisada pela ação da enzima conversora da angiotensina (ECA, Figura 3), a angiotensina II (Ang II), um octapeptídeo capaz de provocar intensa vasoconstrição. Em seguida, a Ang II é levada aos seus órgãos de ação pela corrente sanguínea, ligando-se seletivamente aos receptores AT₁.

A ação vasoconstritora da Ang II parece ser mais intensa nos rins e menos intensa no cérebro, nos pulmões e no músculo esquelético. A Ang II

promove também a liberação do hormônio aldosterona, produzido pela glândula supra-renal, o que aumenta o volume sanguíneo através do aumento da reabsorção de sódio e água. A aldosterona também promove a excreção de potássio pelos rins (Frohlich, 1989).

Tratamentos para a hipertensão

O tratamento não-medicamentoso da hipertensão tem, como principal objetivo, diminuir a morbidade e mortalidade cardiovascular por meio de modificações no estilo de vida que favoreçam a redução da pressão arterial. É indicado a todos os hipertensos

e a indivíduos, mesmo que normotensos, mas de alto risco cardiovascular. Dentre as possibilidades de tratamento, as que reduzem comprovadamente a pressão arterial são: redução do peso corporal, da ingestão de sal e do consumo de bebidas alcólicas, prática de exercícios físicos com regularidade, e a não utilização de drogas que elevam a pressão arterial (Albanesi Filho, 1999).

O tratamento medicamentoso tem indicação quando não há resposta às mudanças de estilo de vida após um período de três a seis meses. Todos os pacientes com pressão arterial sistólica superior a 180 mmHg ou pressão arterial diastólica maior que 110 mmHg devem ser obrigatoriamente submetidos a tratamento farmacológico, independentemente de outros fatores presentes ou não (Frohlich, 2002).

Durante as últimas quatro décadas, a pesquisa farmacológica produziu novas classes de drogas para tratar a hipertensão e a partir dos anos 70 e 80 os anti-hipertensivos tornaram-se uma ferramenta importante no tratamento da pressão arterial elevada (Frohlich *et al.*, 1995).

Os diuréticos, entre os quais se pode citar a hidroclotiazida (Figura 4), foram desenvolvidos nos anos 60, e estão relacionados com o aumento da diurese (excreção de água) e natriurese (excreção de sódio).

Os beta-bloqueadores, entre os quais pode ser citado o propranolol (Figura 5), foram desenvolvidos nos anos 70, e sua ação anti-hipertensiva não está totalmente estabelecida, mas pode decorrer basicamente do fato de que reduzem a liberação de renina e diminuem o débito cardíaco, diminuindo assim o volume sanguíneo.

Os bloqueadores de canal de cálcio, entre os quais a nifedipina (Figura 6), foram desenvolvidos nos anos 70 e 80 e inibem o influxo de cálcio na célula muscular lisa, acarretando a vasodilatação.

Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA, Figura 3) foram desenvolvidos nos anos 80 e os antagonistas dos receptores da Ang II nos anos 90. Os inibidores da

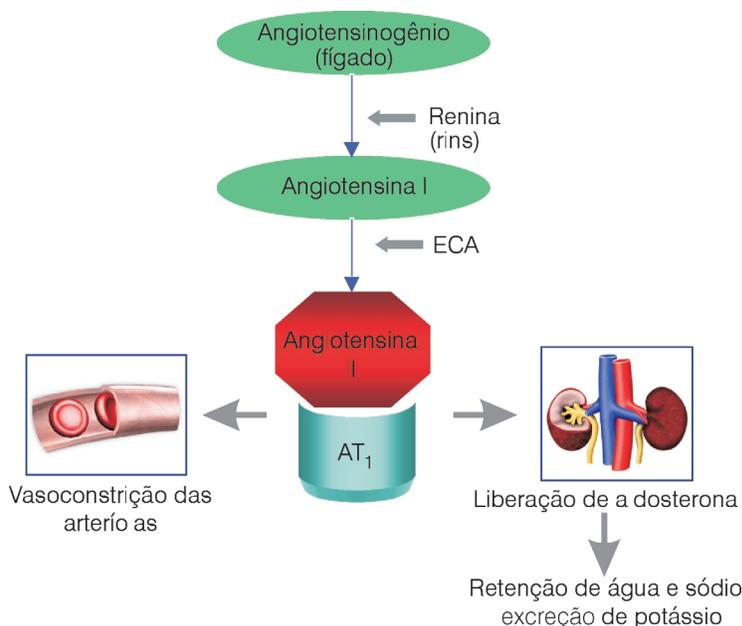


Figura 2: Representação esquemática do sistema renina-angiotensina (RAS).

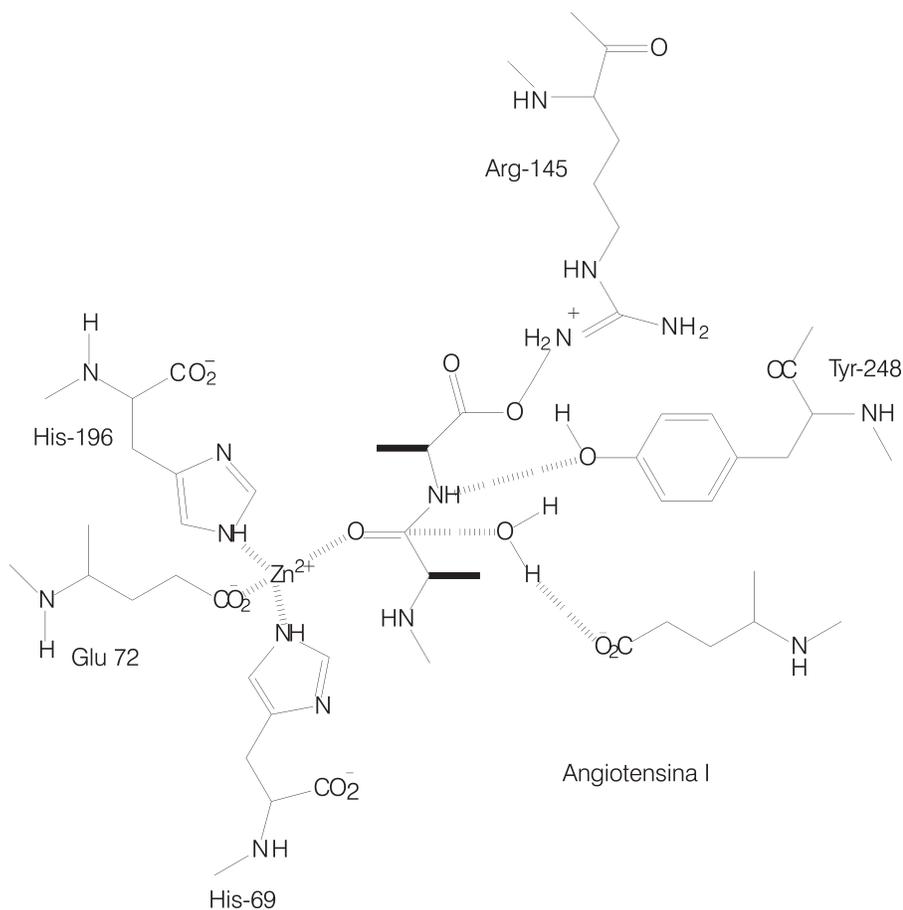


Figura 3: Interação da Angiotensina I no sítio ativo da enzima conversora da angiotensina (ECA) (adaptada do livro *Química Medicinal. As bases moleculares da ação dos fármacos*, Eliezer Barreiro e Carlos Alberto Manssour Fraga, Editora Artmed, cedida pelos autores).

ECA têm como uma de suas principais ações inibir a conversão da Ang I em Ang II. Desta forma, a ação essencialmente vasoconstritora da Ang II é minimizada.

O captopril foi o primeiro fármaco descrito como inibidor da ECA, e sua descoberta beneficiou-se de estudos

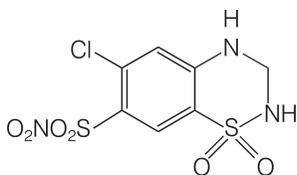


Figura 4: Hidroclorotiazida.

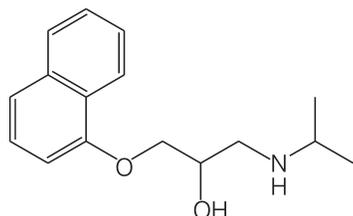


Figura 5: Propranolol.

realizados por um grupo de pesquisadores brasileiros (Maurício Rocha e Silva, Wilson Beraldo e Gastão Rosenfeld) sobre os efeitos do veneno de jararaca (*Bothrops jararaca*), que tem ação hipotensora. Esses pesquisadores descobriram, em 1948, o peptídeo vaso-dilatador bradicinina, que é liberado no plasma sanguíneo pela ação do veneno, e que provoca um abaixamento na pressão arterial. A ECA inativa o vasodilatador bradicinina e ativa o vasoconstritor Ang II. O planejamento molecular do captopril baseou-se na construção de

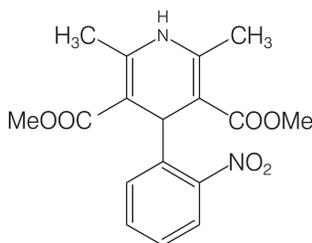


Figura 6: Nifedipina.

unidades peptídicas simples, elaboradas a partir da unidade terminal da Ang I, o substrato natural da ECA. Desse modo, a descoberta de muitos fármacos anti-hipertensivos, que fizeram aumentar a expectativa e a qualidade de vida das pessoas hipertensas, teve origem em trabalho pioneiro de alto impacto realizado no Brasil, o qual foi publicado no *American Journal of Physiology* em 1949 (Rocha e Silva *et al.*, 1949).

A ECA foi clonada, seqüenciada e seu sítio ativo estudado com precisão. A enzima possui dois braços homólogos, um carboxiterminal e um outro aminoterminal, ambos contendo princípios ativos. Esses braços são ligados por um íon zinco, essencial à atividade catalítica (Figura 3). Assim, os inibidores da ECA competem com o substrato natural pelo zinco(II) no sítio ativo e também através de ligações de hidrogênio e interações hidrofóbicas.

Os inibidores da ECA são classificados em três grupos, de acordo com sua estrutura química e a natureza do radical que se liga ao íon zinco da enzima.

1- Inibidores da ECA que contêm radical sulfidríla e se ligam ao íon zinco por meio de um tiol. Incluem-se aqui o captopril (Figura 7) e seus análogos, como rentapril, pivalopril e zofenopril, e sua pró-droga, alacepril.

2- Inibidores da ECA com radical dipeptídeo carboxialquil, que se ligam ao zinco por uma de suas funções carboxílicas. É a maior classe de inibidores da ECA, incluindo enalapril, ramipril, perindopril, cilazapril, benazepril, trandolapril e quinapril (Figura 8). Esses compostos são pró-drogas, usadas para melhorar a absorção oral, que devem ser hidrolisadas *in vivo* para gerar seus correspondentes metabólitos ativos diácidos; por exemplo: enalaprilato, ramiprilato, perindoprilato, etc. O lisinopril, que possui duas funções carboxílicas e não

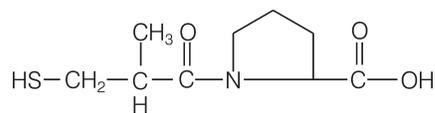


Figura 7: Captopril.

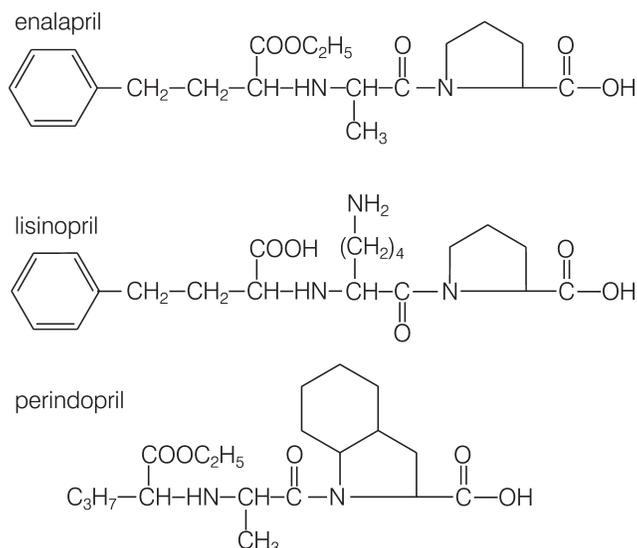


Figura 8: Enalapril, lisinopril e perindopril.

necessita hidrólise prévia, constitui exceção.

3- Inibidores da ECA contendo fósforo, que se ligam ao íon zinco por seu radical fosfínico. Incluem-se nesse grupo o fosinopril (Figura 9) e o ceranapril. Deve-se assinalar que existem outros pontos de ligação dos fármacos na ECA, designados substitutos, e que os inibidores se diferenciam pela maior potência e duração de ação.

Os antagonistas dos receptores da Ang II, desenvolvidos nos anos 90, apresentam como mecanismo de ação a inibição da ligação da Ang II aos receptores AT1, impedindo assim a vasoconstrição das arteríolas. O principal representante dessa classe é o losartan potássico (Figura 10).

Uma outra espécie que exerce atividade na pressão arterial é o óxido nítrico (NO), o qual é responsável pela regulação do tônus muscular, sendo formado principalmente pela ação da

enzima NOS (sintase de óxido nítrico) sobre o aminoácido L-arginina. O óxido nítrico age através da ativação da enzima guanilato ciclase, que converte guanosina monofosfato (GMP) a monofosfato de guanosina cíclica (cGMP).

Um complexo metálico em uso clínico no tratamento da hipertensão

Um composto utilizado para melhorar a função cardíaca é o nitroprussiato de sódio, um complexo de ferro com ligantes cianeto e nitrosila (Figura 11). O composto é conhecido desde 1850, e seu efeito hipotensor foi descrito já em 1929. O nitroprussiato exerce sua função vasodilatadora pela presença do grupo nitroso. Quando entra em contato com eritrócitos, a molécula sofre decomposição, liberando óxido nítrico, o que dilata as arteríolas e vênulas. O íon ferroso reage imediatamente com grupos sulfidrílicos ligados à membrana da parede vascular e dos eritrócitos,

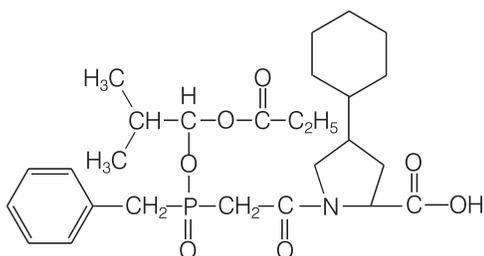


Figura 9: Fosinopril.

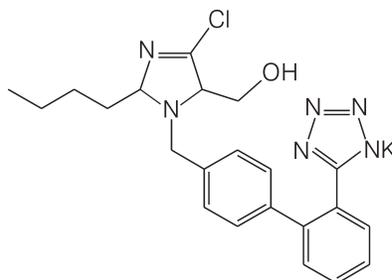


Figura 10: Losartan potássico.

tos, formando um radical nitroprussiato instável, que sofre dissociação imediata em seus componentes cianeto e óxido nítrico. Posteriormente, o cianeto é metabolizado no fígado (Gilman *et al.*, 1991).

A atividade vasodilatadora do nitroprussiato parece estar ligada ao seu papel de mensageiro que estimula a produção de cGMP. cGMP, regula diretamente canais de cátions membranares, é mediador de relaxação do músculo liso, inibe a agregação plaquetária, modula a excreção de Na^+ pelo fígado e ajuda a regular a função cardíaca.

Clinicamente, o efeito hipotensivo do nitroprussiato aparece em 1-2 minutos. A intensidade da resposta é modulada por pequenas mudanças na velocidade de infusão e continua enquanto o medicamento é administrado. Assim, o composto é utilizado primariamente no tratamento das emergências hipertensivas, em casos de ataque cardíaco, e é o fármaco mais frequentemente utilizado para induzir hipotensão controlada durante anestesia, a fim de reduzir o sangramento em intervenções cirúrgicas (Clarke e Gaul, 1993).

O envenenamento por cianeto pelo uso de nitroprussiato é um risco, o qual no entanto não é tão significativo em razão da inércia cinética dos ciano complexos de ferro(II) e ferro(III) e pela alta afinidade desses íons metálicos pelo cianeto. Pequenas quantidades de cianeto que são liberadas por fotólise e pelos produtos de redução do nitroprussiato podem normalmente

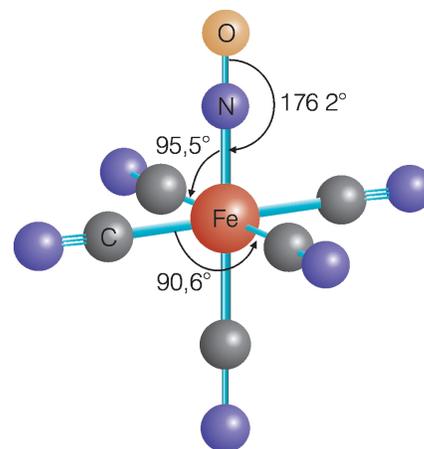
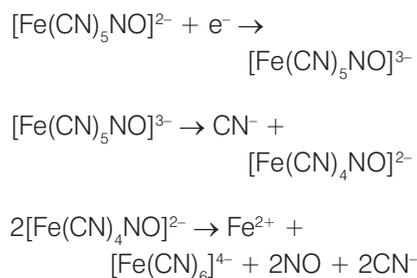


Figura 11: Estrutura do ânion nitroprussiato.

ser metabolizados no fígado e nos rins pela enzima rodanase, que converte cianeto CN^- em tiocianato, SCN^- , o qual é eliminado pela urina. O cianeto pode ainda ser consumido para formar cianocobalamina (a vitamina B12). Uma das desvantagens da droga é sua fotoreatividade, que faz com que o medicamento tenha que ser estocado ao abrigo da luz.

A ativação *in vivo* do nitroprussiato depende de sua redução a $[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]^{3-}$, o qual libera cianeto para formar $[\text{Fe}(\text{CN})_4\text{NO}]^{2-}$, o qual por sua vez libera NO e CN^- , dando $\text{Fe}(\text{aq})$ e $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}$:



O nitroprussiato é utilizado primariamente no tratamento das emergências hipertensivas, em casos de ataque cardíaco, e é o fármaco mais freqüentemente utilizado para induzir hipotensão controlada durante anestesia, a fim de reduzir o sangramento em intervenções cirúrgicas

Nitroprussiato é o único complexo metálico usado clinicamente para liberação de NO . Entretanto, o NO está envolvido em uma variedade de funções biológicas tais como a relaxação do músculo liso, vasodilatação, ação como mensageiro no sistema nervoso central (SNC) e mecanismo de defesa nos macrófagos.

Atualmente sabe-se que nitrosilas metálicas podem mediar diversas funções biológicas que envolvem o NO , e o químico inorgânico medicinal poderá planejar novos complexos de NO para ação como hipotensores mais versáteis, mas pode também aproveitar-se de outros usos de nitrosilas metálicas como agentes citotóxicos que sejam ativados *in vivo* através de redução com liberação de NO , como fármacos facilitadores da ereção (através das atividades de NO como neurotransmissor e vasodilatador) e como moduladores da potencialização de memória. Os fatores

envolvidos no planejamento dessas novas drogas envolvem variações na escolha de ligantes que possam permitir a modulação de carga, lipofilia, potencial redox e força da ligação metal- NO .

Neste artigo mostramos principalmente dois tipos de intervenções da Química Inorgânica em Medicina para o tratamento e ampliação do arsenal terapêutico usado no combate à hipertensão: o planejamento de compostos orgânicos (ligantes) que agem coordenando-se ao metal (zinco) presente no sítio ativo da ECA, e por outro lado o planejamento de complexos metálicos que agem como pró-drogas para liberação de NO *in vivo*.

Washington Xavier de Paula (xavierdepaula@yahoo.com.br), doutor em Química pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), é engenheiro químico. **Rubén Dario Sinisterra** (sinisterra@ufmg.br), doutor em Química pela Universidade de São Paulo, é professor adjunto do Departamento de Química da UFMG. **Robson Augusto Souza do Santos** (marrob@dcc.dedalus.ufmg.br), doutor em Fisiologia pela Universidade de São Paulo, é professor titular do Departamento de Fisiologia e Biofísica da UFMG. **Heloisa Beraldo** (hberaldo@ufmg.br), doutora em Química pela Université Paris VI, é professora titular do Departamento de Química da UFMG e trabalha na área de Química Inorgânica Medicinal.

Referências bibliográficas

ALBANESI FILHO, A. Insuficiência cardíaca no Brasil. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 71, p. 561-562, 1999.

CLARK, M.J. e GAUL, J.B. Chemistry relevant to the biological effects of nitric oxide and metallonitrosyls. *Structure and Bonding*, v. 81, p. 146-179, 1993.

CLELAND, J.G.; COHEN-SOLAL, A.; AGUILAR, J.C. e DIETZ, R. Management of heart failure in primary care (the improvement of heart failure programme): an international survey. *Lancet*, v. 23, p. 1631-1639, 2002.

FROHLICH, E.D. Angiotensin converting enzyme inhibitors. *Hypertension*, v. 13 (suppl): I, p. 125-130, 1989.

FROHLICH, E.D. A conversation about hypertension: from bedside to bench and return. Interview by Hector O. Ventura. *Congestive Heart Failure*, v. 8,

n. 6, p. 321-330, 2002.

FROHLICH, E.D.; SULLIVAN, J.M.; LEWIS, R.P. e PASTERNAK, R.C. Guidelines for training in adult cardiovascular medicine. Core Cardiology Training Symposium (COCATS). Task force 10: training in preventive cardiovascular medicine. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 25, n. 1, p. 33-36, 1995.

GILMAN, A.G.; GOODMAN, L.S.; RALL, T.W. e MURAD, F. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 8ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S/A, 1991, p. 527-528.

KANNEL, W.B. e THOM, H.K. Changing epidemiological features of cardiac failure. *Brazilian Heart Journal*, v. 72, Suppl 2, p. S3-9, 1994.

MCINTYRE, M.; CAFFE, S.E.; MICHALAK, R.A. e REID, J.L. Losartan, an orally active angiotensin (AT1) receptor antago-

nist: a review of its efficacy and safety in essential hypertension. *Pharmacology and Therapeutics*, v. 74, p. 181-194, 1997.

ROCHA E SILVA, M.; BERALDO, W.T. e ROSENFELD, G. Bradykinin, a hypotensive and smooth muscle stimulating factor released from plasma globulin by snake venoms and by trypsin. *The American Journal of Physiology*, v. 156, n. 2, p. 261-273, 1949.

Para saber mais

Sobre a história da descoberta da bradiginina (na internet)

<http://www2.uol.com.br/cienciahoje/perfis/rocha/rocha1.htm>.

<http://www2.uol.com.br/cienciahoje/perfis/rocha/rocha3.htm>.

<http://inventabrasilnet.t5.com.br/hiper.htm>.

Abstract: Different drugs are used for treating hypertension and many among them interact with metals, such as diuretics, calcium channel blockers and inhibitors of the angiotensin converting enzyme (ACE). This enzyme contains a zinc atom in its structure and the ACE inhibitors can act through coordination with zinc. Sodium nitroprusside – an iron complex containing cyanide and nitrosyl ligands – causes vaso-dilatation through NO release and is used in the hypertensive clinical emergencies.

Keywords: hypertension, Inorganic Chemistry, angiotensin converting enzyme, nitroprusside