

Estudo dos Efeitos Eletrônicos Responsáveis pela Atividade Biológica de Substâncias Utilizadas no Tratamento da Hipertensão Arterial

Danielle da Costa Silva^{1*} (PG), Vani Xavier de Oliveira Júnior¹ (PQ), Káthia Maria Honório^{1,2} (PQ)

*danielle.silva@ufabc.edu.br

¹Centro de Ciências Naturais e Humanas (CCNH)-UFABC, ²Escola das Artes, Ciências e Humanidades- USP

Palavras Chave: Hipertensão arterial, Angiotensina II, Métodos químico-quânticos.

Introdução

A hipertensão arterial (HA) é uma doença crônica e assintomática que compromete o equilíbrio entre o relaxamento (vasodilatação) e a contração dos vasos (vasoconstrição), levando a um aumento da pressão sanguínea, capaz de prejudicar a irrigação tecidual e provocar danos aos órgãos irrigados¹. O controle da pressão arterial é feito, em especial, pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAS-A). Nesse sistema, a enzima renina (de origem renal) age sobre uma proteína hepática (o angiotensinogênio) originando, no plasma sanguíneo, um decapeptídeo denominado angiotensina I (Ang I). Esse é convertido à angiotensina II (Ang II), através de uma hidrólise catalisada pela ação da enzima conversora da angiotensina (ECA). A Ang II é um octapeptídeo vasoconstritor que provoca a liberação de aldosterona, produzida pela glândula supra-renal, aumentando assim o fluxo sanguíneo por meio da retenção de Na⁺ e água pelos rins, decorrente da ligação ao receptor AT₁, de alta afinidade com a Ang II². Dentre os diversos tratamentos para a hipertensão arterial, os bloqueadores do receptor da angiotensina II (BRA II) possuem um dos maiores benefícios clínicos comprovados, por apresentarem um excelente perfil de tolerabilidade. Novas formas de tratamento para a patologia supracitada podem surgir a partir de pesquisas sobre a Ang II e da sua interação com o receptor AT₁. Neste trabalho, os objetivos são: caracterizar a estrutura eletrônica de dois fármacos (classe BRA II) empregados no tratamento da HA, relacionando as propriedades calculadas com seus respectivos efeitos biológicos.

Resultados e Discussão

As estruturas das substâncias estudadas nesse trabalho podem ser visualizadas na Figura 1. A otimização da geometria e o cálculo das propriedades eletrônicas (energia total, energia dos orbitais de fronteira e momento de dipolo) foram realizados empregando a Teoria do Funcional da Densidade (DFT), com o funcional B3LYP e a base 6-311G, conforme implementado no pacote computacional Gaussian 03.

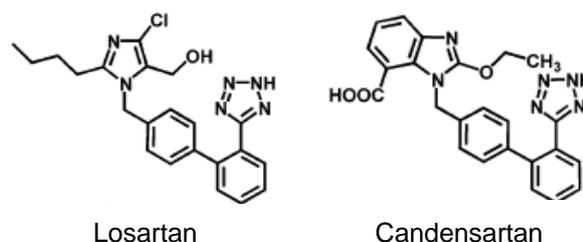


Figura 1. Estrutura química das substâncias estudadas.

Os valores das propriedades calculadas são apresentados na Tabela 1, juntamente com o valor de atividade biológica (IC₅₀). A partir da Tabela 1, é possível observar algumas diferenças significativas: (i) o *gap* energético entre os orbitais HOMO e LUMO é menor para o composto mais potente (candensartan), sugerindo que processos de transferência de carga internos são favorecidos; (ii) o composto que apresentou um valor de momento de dipolo mais pronunciado foi o losartan (menos potente) e isto pode indicar que maior polaridade da molécula é responsável por interações secundárias durante a interação substância-receptor, diminuindo a atividade biológica da substância.

Tabela 1. Valores das propriedades calculadas

	Losartan	Candensartan
IC ₅₀ (μM) ³	0,075	0,015
E _T (u.a.)	-1715,6707	-1480,3090
E _{HOMO} (u.a.)	-0,228	-0,221
E _{LUMO} (u.a.)	-0,047	-0,054
E _{LUMO} -E _{HOMO} (u.a.)	0,181	0,167
μ (Debye)	4,886	4,200

Conclusões

A partir das propriedades calculadas pode-se verificar que efeitos eletrônicos podem influenciar a interação entre substâncias químicas da classe BRA II e o receptor AT₁, envolvido no processo de desenvolvimento da hipertensão arterial.

Agradecimentos

CAPES, CNPq, FAPESP e UFABC.

¹De Paula, W.X.; Sinisterra, R.D.; Santos, R.A.S.; Beraldo, H. *Cad. Tem. Quím. Nova na Escola*, **2005**, *6*, 19.

²Qin, Z. *Regulatory Peptides*, **2008**, *150*, 1.

³Hansen, J.L. et. al. *Eur. J. Pharmacol.*, **2008**, *590*, 255.