

Análise da Estrutura Eletrônica dos Fármacos Captopril e Lisinopril, Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (iECA)

Danielle da Costa Silva^{1*} (PG), Vani Xavier de Oliveira Júnior¹ (PQ), Káthia Maria Honório^{1,2} (PQ)
*danielle.silva@ufabc.edu.br

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

Palavras Chave: Captopril, Lisinopril, iECA, Métodos Químico-quânticos.

Introdução

O sistema renina-angiotensina tem importante atuação na homeostase vascular. A angiotensina II causa um aumento na pressão arterial por meio da estimulação do receptor AT₁, além de inibir a liberação da enzima renina pelos rins, ocasionando a hipertensão arterial (HA). Dentre os diversos tratamentos para a hipertensão arterial, os inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA) têm demonstrado eficácia não somente na redução da pressão arterial, mas também são capazes de reduzir a progressão de doenças renais, cardíacas e/ou vasculares¹. Novas formas de tratamento para a hipertensão podem surgir a partir de pesquisas sobre os inibidores da enzima conversora (iECA). Sendo assim, este trabalho, tem como principal objetivo: caracterizar a estrutura eletrônica de dois fármacos da classe iECA 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 o conjunto de base 6-31G, implementados no pacote computacional Gaussian 03.

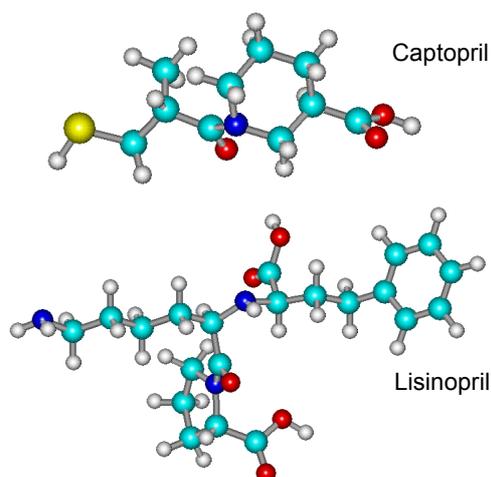


Figura 1. Estrutura química das substâncias estudadas.

Os valores das propriedades calculadas são apresentados na Tabela 1, juntamente com o valor de atividade biológica (IC₅₀).

Tabela 1. Valores das propriedades calculadas.

	Captopril	Lisinopril
IC ₅₀ (nM) ²	1,0	5,5
E _T (u.a.)	-1069,9396	-1359,3009
E _{HOMO} (u.a.)	-0,2327	-0,2145
E _{LUMO} (u.a.)	-0,0077	-0,0100
E _{LUMO} -E _{HOMO} (u.a.)	0,2250	0,2045
μ (Debye)	3,920	3,241

Analisando os dados da Tabela 1, é possível observar algumas diferenças significativas: (i) o *gap* energético entre os orbitais HOMO e LUMO é menor para o composto menos potente (lisinopril), sugerindo que processos internos de transferência de carga são favorecidos, o que pode diminuir o efeito biológico; (ii) o composto que apresentou um momento de dipolo mais pronunciado foi o captopril (mais potente) e isto pode indicar que uma maior polaridade da molécula é responsável por interações secundárias durante a interação ligante-receptor, aumentando a atividade biológica da substância, já que o captopril apresenta o menor valor de IC₅₀ (maior potência biológica). A energia do orbital LUMO do fármaco lisinopril é menor do que a energia do captopril, indicando um favorecimento daquele composto quanto ao recebimento de elétrons. Para a energia do orbital HOMO, observou-se que não há diferenças significativas entre os dois fármacos.

Conclusões

A partir das propriedades calculadas pode-se verificar que efeitos eletrônicos podem influenciar a atividade biológica das substâncias químicas da classe iECA, as quais podem ser empregadas no tratamento da hipertensão arterial.

Agradecimentos

CAPES, CNPq, FAPESP e UFABC.

¹ Sica Da, G. T. *J. Clin. Hypertens.*, **1999**, *1*, 218.

² Rieger, K.-J.; Saez-Servent, N.; Papet, M.-P.; Wdzieczak-Bakala, J.; Morgat, J.-L.; Thierry, J.; Voelter, W.; Lenfant, M. *Biochem. J.*, **1993**, *296*, 373.