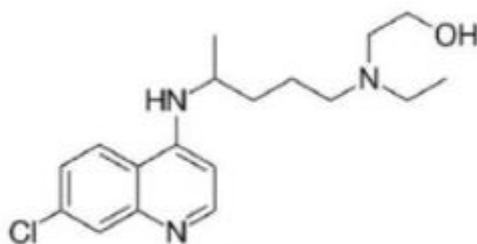
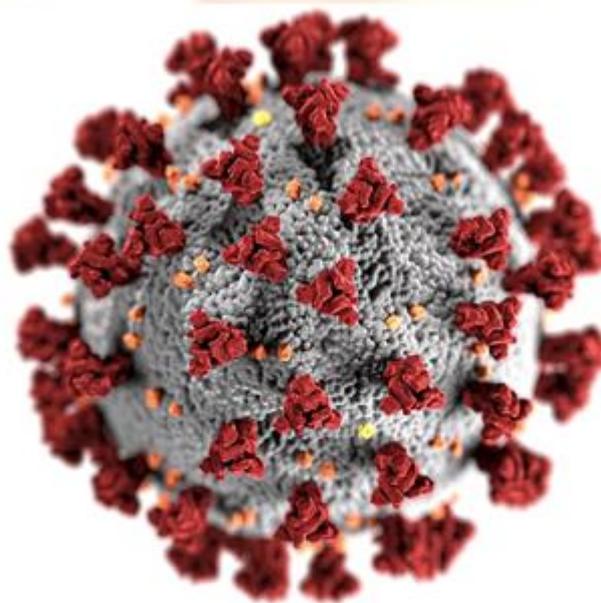
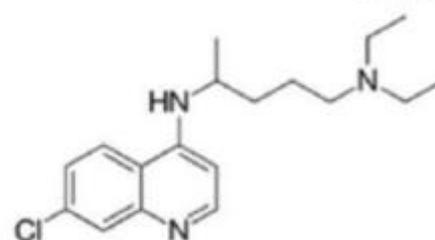


Informativos sobre o uso da cloroquina no enfrentamento da COVID-19

ISSN 2675-4045



HIDROXICLOROQUINA



CLOROQUINA

VOLUME I
INFORMATIVO Nº 08

**INFLUÊNCIA DA QUIRALIDADE SOBRE AS
ATIVIDADES FARMACOLÓGICAS E
TOXICIDADE DE CLOROQUINA E
HIDROXICLOROQUINA**

JULHO/2020

CiPharma - Ciência em Ação

CLOROQUINA

No enfrentamento da COVID-19



2020 PPG CiPharma.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

Elaboração, distribuição e informações

Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas - PPG CiPharma

Escola de Farmácia

Universidade Federal de Ouro Preto

Campus Morro do Cruzeiro s/n, CEP: 35400-000 – Ouro Preto/MG

Tel: (31) 3559-1054

Site: <https://covid19.cipharma.ufop.br>

E-mail: cipharmarespondesobrecloroquinacovid-19@ufop.edu.br

Equipe responsável

Prof. Dr. André Luís Morais Ruela (DEFAR/Universidade Federal de Ouro Preto)

MSc. Débora Priscila de Campos (PPG CiPharma/Universidade Federal de Ouro Preto)

Prof^a. Dr^a. Dênia Antunes Saúde Guimarães (DEFAR/Universidade Federal de Ouro Preto)

Prof. MSc. Euler Horta Marinho (DECSI/Universidade Federal de Ouro Preto)

Prof^a. Dr^a. Flávia Dias Marques Marinho (DEFAR/Universidade Federal de Ouro Preto)

Prof^a. Dr^a. Jacqueline de Souza (DEFAR/Universidade Federal de Ouro Preto)

Prof^a. Dr^a. Lorena Ulhôa Araújo (DEFAR/Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri)

Prof^a. Dr^a. Mônica Cristina Teixeira (DEFAR/Universidade Federal de Ouro Preto)

Prof^a. Dr^a. Neila Márcia Silva Barcellos (DEFAR/Universidade Federal de Ouro Preto)

Dr^a. Tamires Guedes Caldeira (PPG CiPharma/Universidade Federal de Ouro Preto)

Coordenação e supervisão

Prof^a. Dr^a. Jacqueline de Souza (DEFAR/UFOP)

QUIRALIDADE E SUA INFLUÊNCIA SOBRE AS ATIVIDADES FARMACOLÓGICAS E TOXICIDADE DE FÁRMACOS

A quiralidade se refere a objeto (molécula ou fármaco) que não é sobreponível com sua imagem especular. Os enantiômeros são moléculas distintas que possuem imagens especulares, porém estas não são sobreponíveis. Desviam o plano da luz polarizada na mesma quantidade de graus em sentidos opostos, ou seja, possuem atividade óptica. Aquele que desvia o plano da luz polarizada no sentido horário é denominado dextrorrotatório (+) e o que desvia no sentido anti-horário é considerado levorrotatório (-). Enantiômeros apresentam configuração absoluta R e S, a mesma solubilidade em solventes comuns e solubilidade diferente em solventes quirais e apresentam os mesmos valores de ponto de ebulição e fusão (SOLOMONS et al., 2018).

Os fármacos quirais podem ter uma ou mais formas estruturalmente semelhantes dependendo do número de carbonos quirais, ou seja, carbonos que possuem quatro grupos diferentes ligados a eles. Os enantiômeros são isômeros contendo apenas um carbono quiral e aqueles contendo mais de um carbono quiral são denominados diastereoisômeros. Fármacos quirais podem se comportar de maneira diferente em sistemas biológicos, devido às suas diferentes formas no espaço tridimensional. A mistura contendo quantidades iguais de ambos os enantiômeros de um fármaco é denominada racemato ou mistura racêmica e não possui atividade óptica (MCCONATHY, 2003).

Muitos dos fármacos usados atualmente na prática médica são misturas racêmicas. Isto se deve ao custo elevado e as dificuldades técnicas da produção em larga escala de apenas um dos enantiômeros. No entanto, para esta utilização a mistura racêmica deverá apresentar menor toxicidade em relação aos seus enantiômeros (CAMPBELL, 1990). Em organismos vivos, os enantiômeros (R e S) de um fármaco podem apresentar comportamento químico e farmacológico diferentes. Assim, para alguns tratamentos, o uso de formulações constituídas por apenas um dos enantiômeros pode levar a algumas vantagens, tais como: uma farmacocinética mais simples, onde podem ocorrer diferenças nos processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos isômeros, efeitos farmacológicos mais específicos, menor toxicidade, melhores índices terapêuticos, além da diminuição das interações medicamentosas. Um enantiômero pode ser responsável pelo efeito terapêutico de um fármaco, enquanto o outro pode ser inativo e/ou contribuir para efeitos adversos. Nesse caso, o uso apenas do enantiômero responsável pelo efeito terapêutico forneceria um tratamento mais seguro (BIRKETT, 1989; MCCONATHY, 2003).

Como exemplo pode-se citar a talidomida, cujo (R)-enantiômero possui propriedades sedativas, enquanto a (S)-talidomida é teratogênica (WILLIAMS, 1990).

QUIRALIDADE E SUA INFLUÊNCIA SOBRE OS EFEITOS DA CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

A cloroquina e a hidroxicloroquina possuem um carbono quiral (Figuras 1 e 2) e, portanto, ocorrem como enantiômeros (isômeros R e S).

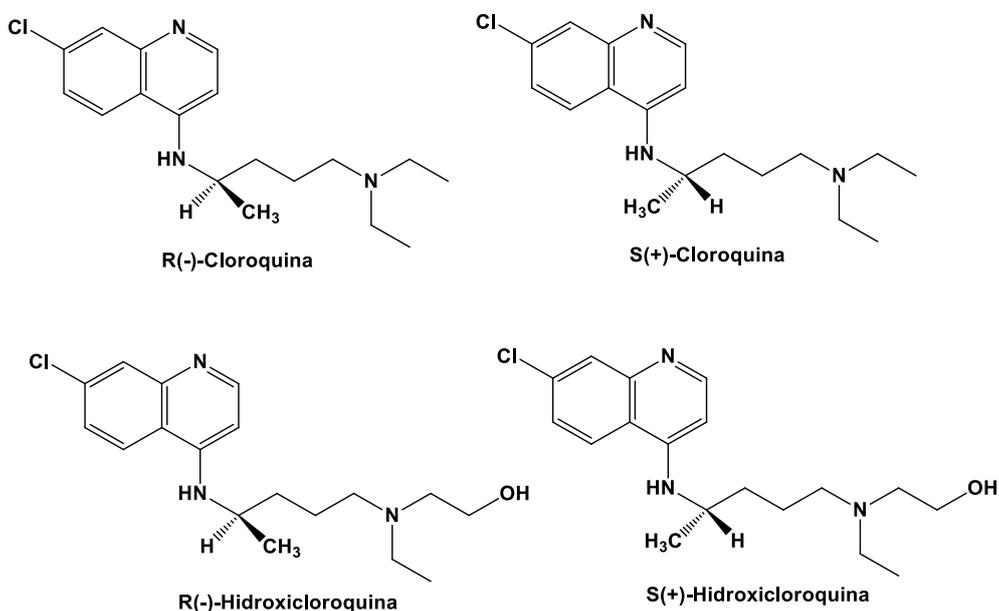


Figura 1 – Estruturas químicas dos enantiômeros da cloroquina e hidroxicloroquina

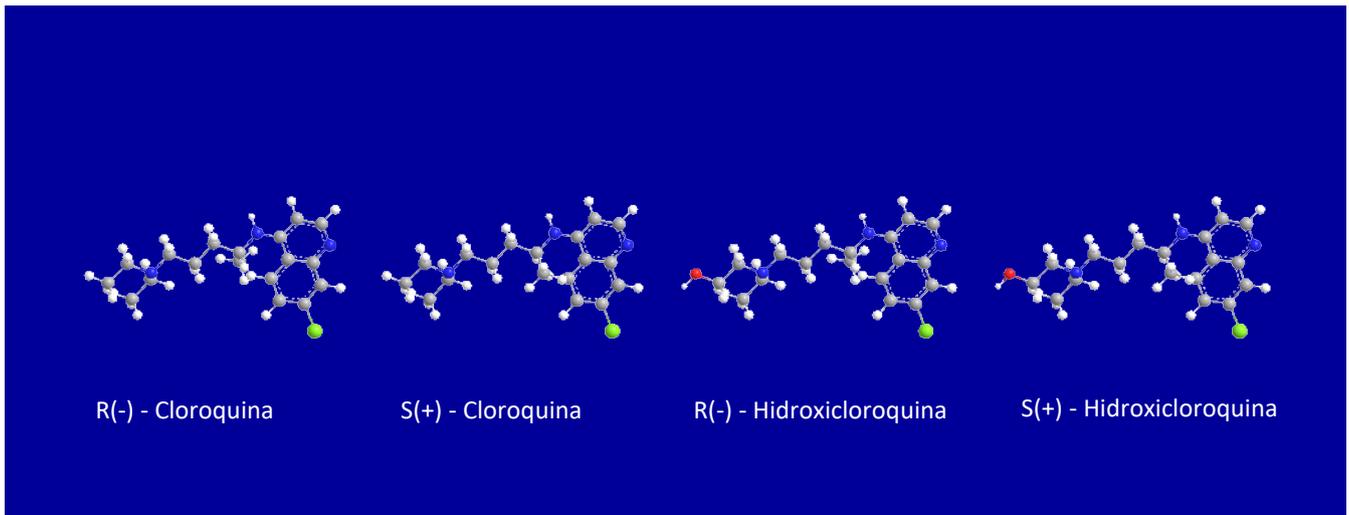


Figura 2 – Estruturas tridimensionais dos enantiômeros da cloroquina e hidroxicloroquina

Cloroquina e hidroxicloroquina são comercializadas como racemato, mistura equimolar dos enantiômeros R(-) e S(+). (MCCONATHY, 2003).

CLOROQUINA

Os isômeros R(-) e S(+) da cloroquina possuem efeitos semelhantes *in vitro* (WITIAK et al., 1981). Porém, estudos em camundongos mostraram que a atividade antimalárica da S(+)-cloroquina é maior e a sua toxicidade (DL50) menor que a do R(-)-enantiômero, provavelmente, devido a estereosseletividade da distribuição da forma S(+) pelo organismo (FINK et al., 1979; HABERKORN et al., 1979).

Aspectos da absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADMET) podem contribuir para os resultados estereosseletivos clinicamente relevantes. A ligação dos estereoisômeros às proteínas plasmáticas humana é estereosseletiva. A S(+)-cloroquina apresentou um percentual de ligação às proteínas plasmáticas maior em relação ao enantiômero R(-) (67 % e 35 %, respectivamente) (OFORI-ADJEI et al., 1986; AUGUSTIJNS; VERBEKE, 1993).

Estudo realizado por Augustijns e Verbeke (1993) investigou as propriedades farmacocinéticas estereosseletivas da cloroquina em humanos, após administração de dose oral única de cada um dos enantiômeros separadamente. A R(-)-cloroquina apresentou clearance e volume de distribuição menores do que o enantiômero S. Ambos enantiômeros se ligaram de forma diferente às proteínas plasmáticas. A ligação aos componentes do plasma humano total foi maior para a S(+)-cloroquina. As concentrações no sangue dos metabólitos da S(+)-cloroquina foram maiores que do isômero R,

indicando que a S(+)-cloroquina é preferencialmente metabolizada (DUCHARME et al., 1996). A S(+)-cloroquina é excretada, preferencialmente, por via renal (BROWNING, 2014).

A captura da R(-)-cloroquina pelo tecido ocular foi maior em relação a S(+)-cloroquina, sugerindo maior toxicidade para a R(-)-cloroquina e uma possível relação com a retinopatia causada em alguns pacientes (BROWNING, 2014).

A cloroquina é um inibidor moderado dos canais de potássio cardíacos codificados pelo gene hERG (human Ether-a-go-go Related Gene), podendo causar arritmia cardíaca. Os efeitos da cloroquina sobre o funcionamento cardíaco podem ter relação com a estereoseletividade, ou seja, um dos seus enantiômeros poderia exercer menor efeito bloqueador da hERG e, conseqüentemente, seria mais seguro para os seres humanos (LENTINI et al., 2020).

Uma comparação entre os efeitos da R(-) e S(+)-cloroquina é mostrada no Quadro 1.

Quadro 1 – Comparação entre os efeitos dos enantiômeros da cloroquina.

Efeito	S(+)-Cloroquina	R(-)-Cloroquina	Referência
Atividade antimalárica	Maior	Menor	Fink et al., 1979; Haberkorn et al., 1979
Toxicidade	Menor	Maior	Fink et al., 1979; Haberkorn et al., 1979
Captura pelo tecido ocular	Menor	Maior	Browning, 2014
Clearance e volume de distribuição	Maior	Menor	Augustijns; Verbeke, 1993
Ligação às proteínas plasmáticas	Maior	Menor	Ofori-Adjei et al., 1986; Augustijns; Verbeke, 1993
Concentração no sangue total	Menor	Maior	Ducharme et al., 1996
Concentração no plasma	Maior	Menor	Ducharme et al., 1996

HIDROXICLOROQUINA

Cloroquina e hidroxicloroquina apresentam atividade antimalárica equivalente. No entanto, quando doses elevadas são necessárias para o tratamento, a hidroxicloroquina é o fármaco de escolha por possuir menor toxicidade ocular (EASTERBROOK, 1999).

Ducharme e colaboradores (1994) investigaram no sangue e plasma os efeitos da administração do racemato e dos enantiômeros R e S puros da hidroxicloroquina a coelhos. A administração da mistura racêmica levou a uma maior concentração da S(+)-hidroxicloroquina no plasma, enquanto no sangue total houve maior concentração da R(-)-hidroxicloroquina, semelhante ao observado com a cloroquina. Análises da administração dos enantiômeros separados mostrou uma maior quantidade da R(-)-hidroxicloroquina no sangue total. Esse estudo sugeriu que a R(-)-hidroxicloroquina é

bem carregada pelos componentes celulares sanguíneos, permitindo a maior disponibilidade do enantiômero S para ser metabolizado (DUCCHARME et al., 1994), indicando a existência de processos estereosseletivos no metabolismo deste fármaco (RAINSFORD et al., 2005).

A S(+)-hidroxicloroquina se liga mais as proteínas plasmática do que o isômero R (64 e 37 %, respectivamente), demonstrando ser esta ligação estereosseletiva (MACLACHLAN et al., 1993).

McLachlan e colaboradores (1994) avaliaram a administração de dose única do racemato da hidroxicloroquina a pacientes com artrite reumatóide. Após administração por via oral, a S(+)-hidroxicloroquina apresentou concentração sanguínea máxima menor em relação ao isômero R. Ambos enantiômeros mostraram o tempo para concentração máxima, a fração de dose absorvida e a meia vida de absorção semelhantes, sugerindo uma absorção não estereosseletiva. A estereosseletividade da hidroxicloroquina parece estar relacionada ao metabolismo e ao clearance renal, uma vez que a distribuição e absorção não estão relacionadas a estereosseletividade (MACLACHLAN et al., 1994).

Haberkorn e colaboradores (1979) demonstraram que a R(-)-hidroxicloroquina possui menor DL50 e, portanto, apresenta uma maior toxicidade. A S-(+)-hidroxicloroquina é excretada, preferencialmente, por via renal.

Estudos realizados por Ducharme e colaboradores (1995) mostraram que a meia-vida de eliminação da S(+)-hidroxicloroquina foi significativamente menor do que a da R(-)-hidroxicloroquina, em parte devido à sua excreção urinária e metabolismo hepático mais rápido. Sua eliminação renal foi o dobro da apresentada pela R(-)-hidroxicloroquina, e os metabólitos derivados do isômero S não foram detectados no sangue e representaram 80-90 % da dose recuperada na urina.

Cardoso e Bonato (2009) demonstraram em microssomas hepáticos obtidos de ratos Wistar e camundongos Balb-C que o metabolismo da R(-)-hidroxicloroquina é preferencialmente realizado por enzimas hepáticas e que os metabólitos do isômero R estavam presentes em maiores concentrações. Os autores sugeriram que além do metabolismo estereosseletivo, deve existir outro processo estereosseletivo responsável pela farmacocinética estereosseletiva da hidroxicloroquina.

Uma comparação entre os efeitos da R(-) e S(+)-hidroxicloroquina é mostrada no Quadro 2.

Quadro 2 – Comparação entre os efeitos dos enantiômeros da hidroxicloroquina.

Efeito	S-(+)- Hidroxicloroquina	R-(-)- Hidroxicloroquina	Referência
Toxicidade	Menor	Maior	Haberkorn et al.,1979
<i>Clearance</i> e volume de distribuição	Maior	Menor	MacLachlan et al., 1994
Ligação às proteínas plasmáticas	Maior	Menor	MacLachlan et al., 1993
Concentração no sangue total	Menor	Maior	Ducharme et al., 1994
Concentração no plasma	Maior	Menor	
Fração de dose absorvida	Semelhante	Semelhante	MacLachlan et al., 1994
Meia vida de absorção	Semelhante	Semelhante	
Meia vida de eliminação	Menor	Maior	

Os estudos realizados com cloroquina e hidroxicloroquina mostraram diferenças na farmacodinâmica, farmacocinética e efeitos adversos de seus enantiômeros. Dessa forma, estes achados justificam uma investigação clínica com formulações contendo apenas um dos enantiômeros da cloroquina e da hidroxicloroquina visando obter tratamentos mais seguros e eficazes.

Referências

- AUGUSTIJNS, P.; VERBEKE, N. Stereoselective Pharmacokinetic Properties of Chloroquine and De-Ethyl-Chloroquine in Humans. *Clinical Pharmacokinetics*. v.24, p. 259-269, 1993. <https://doi.org/10.2165/00003088-199324030-00007>
- BIRKETT, D. J. Racemates of enantiomers: regulatory approaches. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. v.16, p.479-483, 1989. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.1989.tb01591.x>
- BROWNING, D. Hydroxychloroquine and Chloroquine Retinopathy. Springer Science + Business Media New York, 2014.
- CAMPBELL, D. B. Stereoselectivity in clinical pharmacokinetics and drug development. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. v.15, p.109-125, 1990. <https://doi.org/10.1007/BF03190194>
- DUCHARME, J.; WAINER, I.W.; PARENTEAU, H.I.; RODMAN, J.H. Stereoselective distribution of hydroxychloroquine in the rabbit following single and multiple oral doses of the racemate and the separate enantiomers. *Chirality*. v.6, p.337-346, 1994. <https://doi.org/10.1002/chir.530060418>
- DUCHARME, J., FIEGER, H., DUCHARME, M. P., KHALIL, S. W. Enantioselective disposition of hydroxychloroquine after a single oral dose of the racemate to healthy subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*. v.40, p.127-133, 1995. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1995.tb05768.x>
- DUCHARME, J., FARINOTTI, R. Clinical pharmacokinetics and metabolism of chloroquine. Focus on recent advancements. *Clinical Pharmacokinetics*. v.31, p.257-274, 1996. <https://doi.org/10.2165/00003088-199631040-00003>
- EASTERBROOK, M. Detection and prevention of maculopathy associated with antimalarial agents. *International Ophthalmology Clinics*. v.39, p.49-57, 1999. <https://doi.org/10.1097/00004397-199903920-00005>
- FINK, E.; MINET, G.; NICKEL, P. Chloroquine-Enantiomere: Wirkung gegen Nageetiermalaria (P. vinckei) und Bindung an DNS. *Arzneimittel Forschung*. v.29, 163-164, 1979.
- HABERKORN, A.; KRAFT, H. P.; BLASCHKE, G. Antimalarial activity of the optical isomers of chloroquine diphosphate. *Tropenmed Parasitol*. v.30, p. 308-312, 1979.

LENTINI, G.; CAVALLUZZI, M. M.; HABTEMARIAM, S. COVID-19, chloroquine repurposing, and cardiac safety concern: chirality might help. *Molecules*. v.25, p.1834, 2020. <https://doi.org/10.3390/molecules25081834>

MCCONATHY, J.; OWENS, M. J. Stereochemistry in drug action. *The Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry*. v.5, p.70-73, 2003. <https://doi.org/10.4088/pcc.v05n0202>

MCLACHLAN, A. J.; TETT, S. E.; CUTLER, D. J.; DAY, R. O. Disposition and absorption of hydroxychloroquine enantiomers following a single dose of the racemate. *Chirality*. v.6, p.360-364, 1994. <https://doi.org/10.1002/chir.530060421>

MCLACHLAN, A. J.; CUTLER, D. J.; TETT, S. E. Plasma protein binding of the enantiomers of hydroxychloroquine and metabolites. *European Journal of Clinical Pharmacology*. v.44, p.481-484, 1993. <https://doi.org/10.1007/bf00315548>

OFORI-ADJEI, D.; ERICSSON, O.; LINDSTROM, B.; SJOQVIST, F. Protein binding of chloroquine enantiomers and desethylchloroquine. *British Journal of Clinical Pharmacology*. v.22, p.356-358, 1986. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1986.tb02900.x>

RAINSFORD, K. D.; PARKE, A. L.; CLIFFORD-RASHOTTE, M.; KEAN, W. F. Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases. *Inflammopharmacology*. v. 23, p. 231-269, 2015. <https://doi.org/10.1007/s10787-015-0239-y>

SOLOMONS, G.; FRYHLE, C.; SNYDER, S.A. Química Orgânica, vol. 1, 12 ed. Rio de Janeiro: LTC, 2018.

WILLIAMS, K. M. Enantiomers in arthritic disorders. *Pharmacology & Therapeutics*. v.46, p.273-295, 1990. [https://doi.org/10.1016/0163-7258\(90\)90095-J](https://doi.org/10.1016/0163-7258(90)90095-J)

WITIAK, D. T.; GRATAN, D. A.; HEASLIP, R. J.; RAHWAN, R. G. Synthesis and preliminary pharmacological evaluation of asymmetric chloroquine analogues. *Journal of Medicinal Chemistry*. 24, 712-717, 1981. <https://doi.org/10.1021/jm00138a014>