

Sobre a Química dos Remédios, dos Fármacos e dos Medicamentos

Eliezer J. Barreiro

Geralmente temos por hábito chamar os fármacos de remédios. Entretanto, a origem da palavra latina *remediare* significando remediar e não curar, exige que hoje em dia nos habituemos a chamá-los de fármacos ou medicamentos, sendo a distinção ao nível do princípio ativo, *i.e.* fármaco, que uma vez formulado traduz-se no medicamento que utilizamos. Esta denominação é a mais correta por traduzir melhor o papel desempenhado pelos fármacos disponíveis no arsenal terapêutico moderno, capazes de efetivamente curar, mais do que remediar. Exatamente para destacarmos este ponto intitulamos este artigo "Sobre a química dos remédios, dos fármacos e dos medicamentos".

► fármacos, origem dos fármacos, química medicinal ◀

4

Introdução: o início

Desde tempos imemoriais a humanidade aprendeu a utilizar as propriedades biológicas de substâncias químicas exógenas¹, em rituais festivos, na cura de doenças e mesmo como veneno. A maioria destas substâncias era empregada em poções, preparadas na maioria das vezes a partir de plantas.

Galeno (129-199 aC), o fundador da Farmácia, divulgou o uso de extratos vegetais para a cura de diversos males, emprestando o nome às formulações farmacêuticas, denominadas fórmulas galênicas. Por volta do século XV, com a descoberta da imprensa, suas teorias foram divulgadas e surgiram os primeiros embriões das farmacopéias, os herbários, reunindo o conhecimento acumulado sobre o uso dos *remédios* de origem vegetal.

A Humanidade aprendeu a usar as plantas utilizando chás de origem vegetal para curar ou como bebida sagrada, em rituais e festividades pagãs, identificando suas propriedades alucinógenas ou afrodisíacas. De fato, inúmeros alcalóides indólicos ocorrem em plantas empregadas pelos índios em suas comemorações. Muitos dos com-

ponentes químicos destas plantas foram identificados, posteriormente, como substâncias extremamente ativas no sistema nervoso central (SNC), como o harmano e a harmina (Figura 1). Esta atividade central deve-se à semelhança existente entre suas estruturas e a serotonina, também

denominada 5-hidroxitriptamina, um neurotransmissor que possui um núcleo indólico (Figura 1).

Para caçar ou pescar, os ameríndios sabiam empregar poções capazes de envenenar ou simplesmente imobilizar sua presa, sem que houvesse manifestação de efeitos tóxicos ao comê-

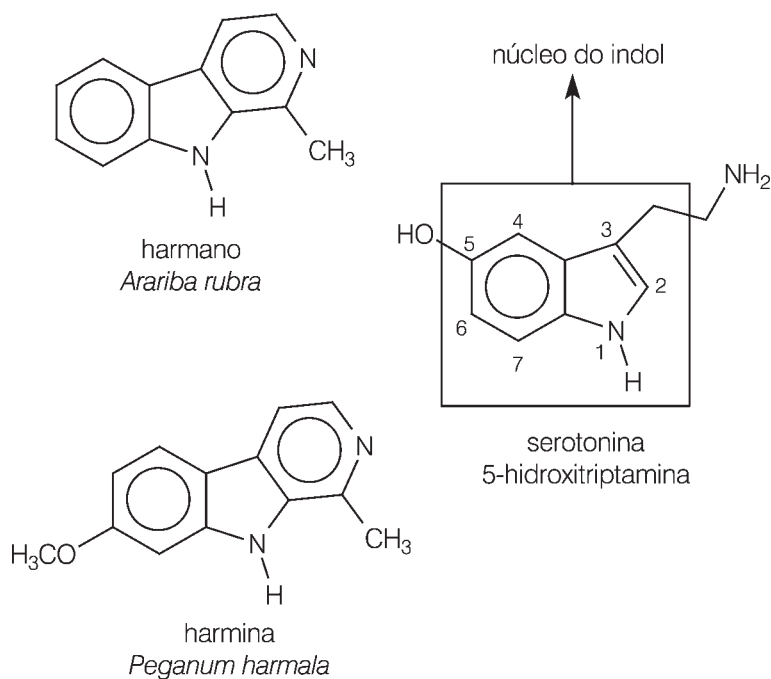


Figura 1: Alcalóides alucinogênicos com o núcleo indólico estruturalmente aparentados à serotonina (5-hidroxitriptamina).

la. Como exemplo temos as plantas com propriedades ictiotóxicas (substâncias com toxicidade para os peixes), conhecidas pelos índios da Amazônia, que as empregavam como timbós². O curare, alcalóide tetraidroquinolínico originário da flora da América do Sul, inspirou os bloqueadores ganglionares representados entre outros pelo hexametônio (Esquema 1).

Talvez uma das plantas mais antigas empregadas pelo homem seja a *Papaver somniferum*, que originou o ópio e contém alcalóides e substâncias naturais de caráter básico, como a morfina. O ópio era conhecido das civilizações antigas, havendo relatos que confirmam seu uso desde 400 aC. Galeno prescrevia o ópio para dores de cabeça, epilepsia, asma, cólicas, febre e até mesmo para estados melancólicos. O uso do ópio foi vulgarizado principalmente por Paracelsus, no século XVI, como analgésico.

Os estudos químicos sobre o ópio começaram no século XIX, e em 1804 Armand Séquin isolou seu principal componente, a morfina, batizada em homenagem ao deus grego do sono, Morpheu. Esta substância, com estrutura química particular, tornou-se o mais poderoso e potente analgésico conhecido e em 1853, com o uso das seringas hipodérmicas, seu emprego foi disseminado. A estrutura química da morfina foi elucidada em 1923 por Robert Robinson e colaboradores. Sua síntese foi descrita em 1952, cento e quarenta e oito anos após seu isolamento por Séquin (Figura 2).

Embora reconhecida como poderoso analgésico de ação central, a morfina provoca tolerância, fenômeno que se manifesta pela necessidade de

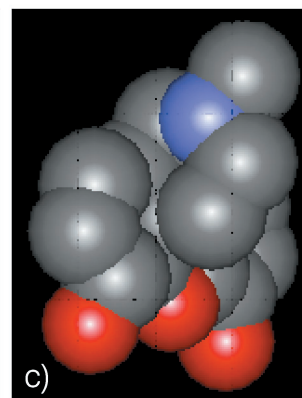
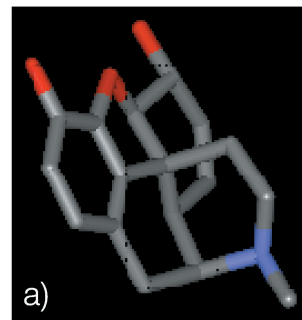
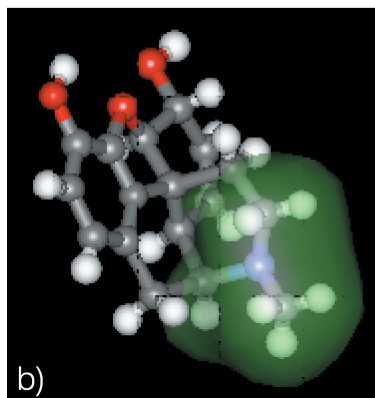
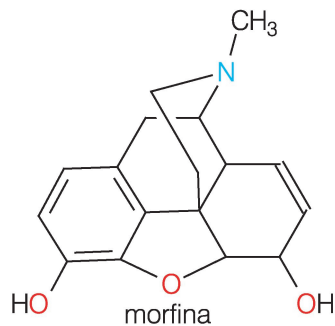


Figura 2: Morfina, indicando diferentes formatos de visualização de sua estrutura tridimensional, em a) mostrando os átomos de oxigênio em vermelho e nitrogênio em azul, omitindo os átomos de hidrogênio; b) indicando os átomos de hidrogênio (branco) e destacando, em verde, o ciclo nitrogenado de seis átomos, piperidina; c) modelo de volume molecular, omitindo os átomos de hidrogênio; em azul o átomo de nitrogênio e em vermelho os átomos de oxigênio. (WebLabViewer 2.0).

utilizar doses progressivamente maiores para se obter os mesmos resultados. A tolerância pode provocar dependência física, responsável pelas severas síndromes de abstinência no morfinaômano. O reconhecimento destas propriedades nocivas fez a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomendar seu uso somente em casos específicos, como no alívio das dores de certos tumores centrais em pacientes com câncer terminal.

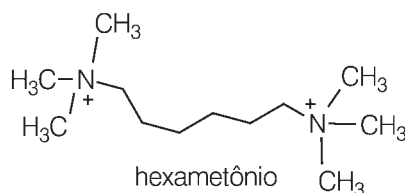
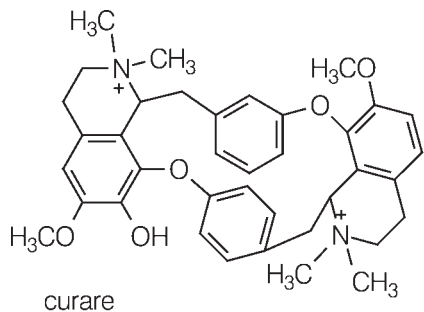
Entretanto, a partir da estrutura química da morfina, identificaram-se potentes analgésicos centrais de uso

mais seguro, representados pela classe das 4-fenilpiperidinas (Figura 3).

A imensa flora americana deu significativas contribuições à terapêutica, como a descoberta da lobelina (Figura 4) em *Lobelia nicotinaefolia*, usada por tribos indígenas que fumavam suas folhas secas para aliviar os sintomas da asma.

A quinina, um dos principais componentes da casca de *Cinchona officinalis*, há muito tempo era conhecida pelos ameríndios como anti-térmico (Figuras 5 e 6). Este alcalóide quinolínico originou os fármacos anti-maláricos como a cloroquina e mefloquina.

Os primeiros anti-maláricos descobertos possuíam em sua estrutura um sistema aza-heterocíclico, inicialmente acridínico (por exemplo a quinacrina) ou quinolínico, imitando aquele presente no produto natural (Esquema 2). Os derivados quinolínicos originais pertenciam à classe das 4-amino ou 8-aminoquinolinas (como a cloroquina, primaquina).



Esquema 1.

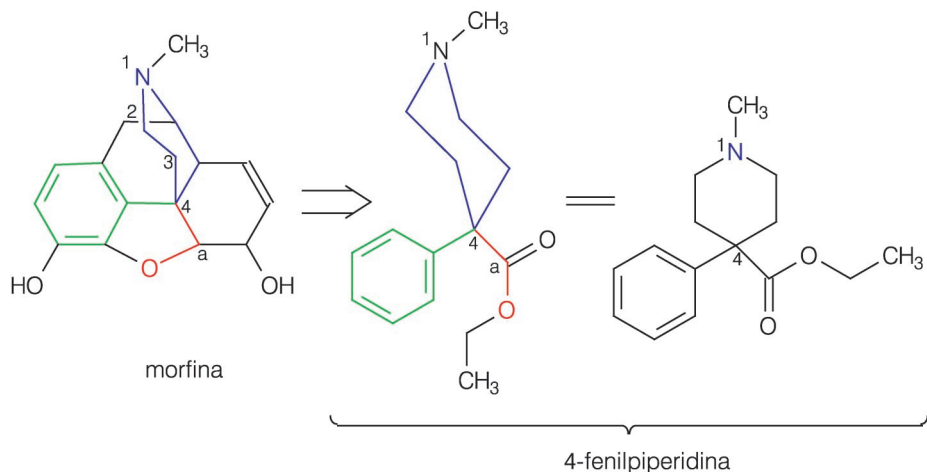
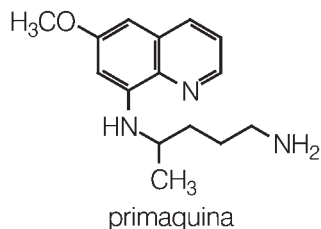
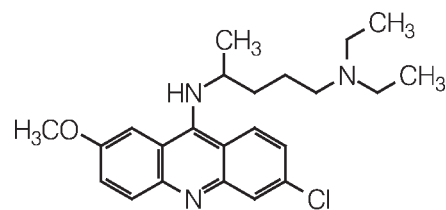


Figura 3: A origem dos analgésicos 4-fenilpiperídínicos a partir da estrutura da morfina: o anel piperídínico, em azul, substituído em C-4 no alcalóide por uma unidade fenila (verde) e um átomo de carbono quaternário oxigenado (a, em vermelho).



Esquema 2.

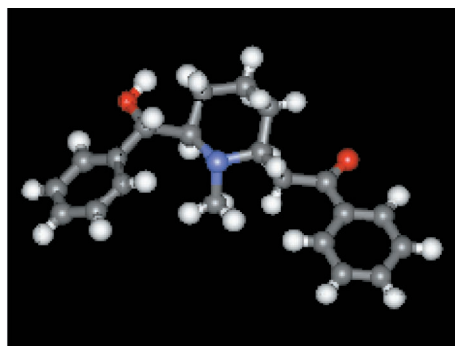
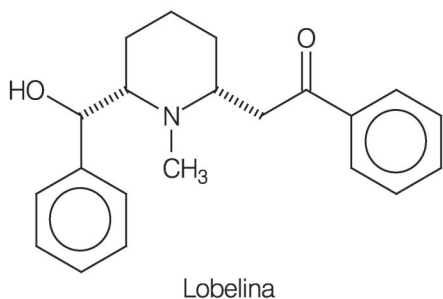


Figura 4: Lobelina, isolada de *Lobeliaceae*, indicando, à direita, uma visão estérica de sua estrutura. Em azul o átomo de nitrogênio, em vermelho os átomos de oxigênio, em branco os átomos de hidrogênio e em cinza os átomos de carbono (WebLabViewer 2.0).

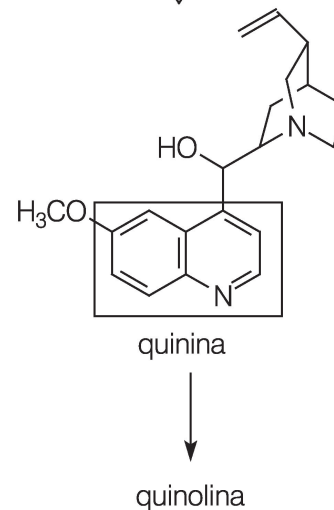


Figura 5: Estrutura da quinina.

bilidade de cátions pela membrana celular, atuando, aparentemente, como uma ATPase de membrana, inibindo a bomba de Na^+/K^+ (Esquema 3).

O modelo chave-fechadura

A ação biológica das substâncias exógenas no organismo intrigou inúmeros pesquisadores desde há muito tempo. Entretanto, foi Emil Fisher quem formulou um modelo pioneiro, capaz de permitir uma racionalização dos efeitos das substâncias, exógenas ou não, no organismo. Este modelo, conhecido como “chave-fechadura”, contém um conceito fundamental que até hoje vigora, a despeito dos seus 100 anos (Figura 8). Fisher definiu que as moléculas dos compostos ativos no organismo seriam chaves, que interagiriam com macromoléculas do próprio organismo (bioreceptores) que seriam as fechaduras. Desta interação chave-fechadura teríamos a resposta farmacológica de substâncias endógenas

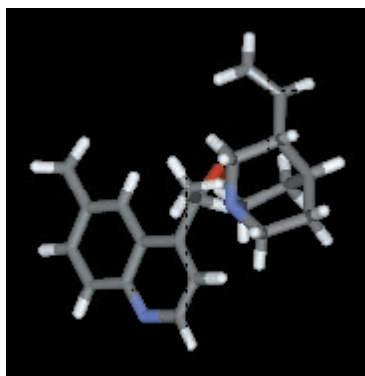


Figura 6: Visão estérica da quinina (WebLabViewer 2.0).

como, por exemplo, a serotonina, ou de fármacos, como por exemplo o ácido acetil salicílico (AAS). Embora centenário, o modelo de Fisher antecipava o conceito de complementaridade molecular que existe entre o fármaco e seu receptor. Desta forma, conhecendo, como se conhece, em quase todos os casos, a estrutura do fármaco (*a chave*) e sabendo-se quais grupos funcionais estão presentes em

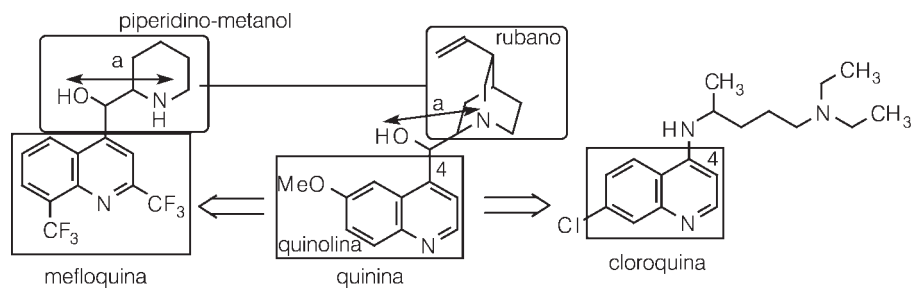


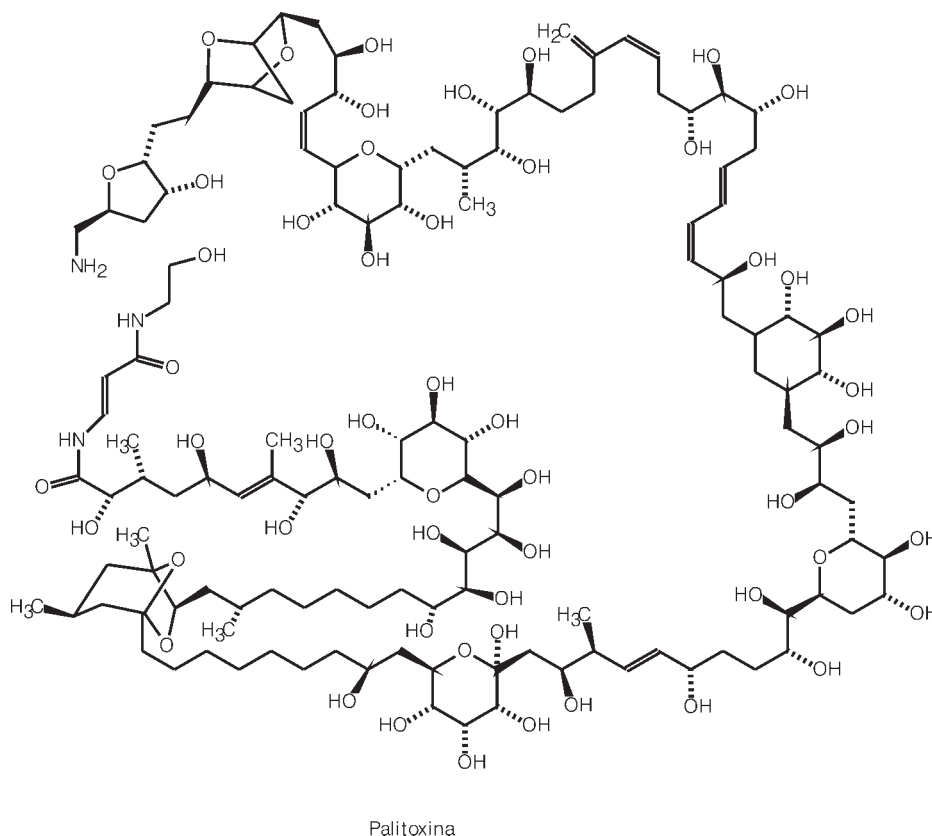
Figura 7: Gênese dos anti-maláricos cloroquina e mefloquina a partir da quinina.

sua molécula (*os “dentes” da chave*) poder-se-ia “compor” a topografia provável, aproximada, do bioreceptor (*a fechadura*). Portanto, onde na chave temos uma reentrância, na fechadura teremos uma protuberância, complementar, e assim por diante.

Em termos moleculares, se consideramos a molécula do AAS, identificamos sua fórmula molecular $C_9H_8O_3$, que comporta três grupos funcionais, a saber: a) o grupamento ácido carboxílico; b) o grupamento acetila; e c)

o anel benzênico. Sabendo-se que o ácido carboxílico presente no AAS é um ácido benzóico, podemos antecipar que no pH do plasma (7,4) este grupamento estará ionizado, na forma de carboxilato, apresentando uma carga negativa formal. Por complementaridade, identificamos que, provavelmente, no sítio receptor este grupamento interagirá com um aminoácido carregado positivamente, representando uma interação iônica (Figura 9). Da mesma forma, o segundo grupamento funcional identificado na molécula do AAS, o grupamento acetila, poderá interagir com o sítio receptor através de ligações de hidrogênio (ligações-H), em que a carbonila ou o átomo de oxigênio serão aceptores de hidrogênio e o sítio receptor, consequentemente, doador de hidrogênio. Finalmente, o anel benzênico, com seis elétrons π no seu sistema aromático planar, participará na interação com o sítio receptor através de frágeis interações do tipo hidrofóbica, envolvendo estes elétrons e definindo uma topografia plana complementar neste sítio.

Este raciocínio pode explicar a ação dos fármacos, ainda que de forma abreviada, desde que a quantidade adequada (dose) atinja os bioreceptores. Ao estudo das interações moleculares entre os fármacos e seus bioreceptores, denomina-se de fase farmacodinâmica de ação. Ao “caminho” percorrido pelo fármaco no organismo, até atingir o sítio receptor, denominamos de fase farmacocinética. Esta fase compreende a absorção, distribuição, metabolização e eliminação do fármaco.



Palitoxina

Esquema 3.

O estudo da fase farmacocinética é essencial para determinar-se a dose do fármaco a ser administrada, e a sua frequência, ou seja, a posologia. Temos a tendência de acreditar que o

organismo recebe com hospitalidade os fármacos; entretanto, se considerarmos o pH do trato gastro-intestinal no estômago (~1,2), veremos que a “recepção” que o organismo faz aos fármacos administrados por via oral não é, de forma alguma, hospitaleira. Assim, princípios ativos, *i.e.* fármacos lábeis³ em pH ácido, não podem ser administradas por via oral sem que estratégias adequadas de formulação farmacêutica sejam adotadas, de maneira que a forma farmacêutica (medicamento), resista à passagem pelo estômago, favorecendo a liberação do princípio ativo no intestino, onde o pH não é ácido. Desta forma, pelo estudo da fase farmacocinética, pode-se determinar a melhor forma farmacêutica de um fármaco em função da via de administração eleita. Outrossim, toda substância exógena, fármaco ou não, denominada xenobiótico,

sofre metabolização no organismo, geralmente a nível hepático, por ação de enzimas oxidativas. Dependendo dos grupos funcionais presentes na molécula de um fármaco, pode-se antecipar, teoricamente, quais poderão ser seus principais metabólitos, e não raramente, prever-se seu potencial tóxico. Outros órgãos são capazes de metabolizar os fármacos, tanto que o plasma pode promover hidrólise de ésteres ou amidas, pela presença de esterases e amidases. Geralmente, o caminho metabólico que predomina é

Planejamento racional de fármacos

o hepático, capaz de reduzir significativamente o coeficiente de partição do composto que é a relação de solubilidade óleo/água, permitindo sua eliminação renal pela urina.

O modelo chave-fechadura sugere ainda que, conhecendo-se a estrutura do bioreceptor, eleito como alvo terapêutico adequado para o tratamento de uma patologia, pode-se, por complementaridade molecular, “desenhar” uma molécula capaz de interagir eficazmente com este receptor, permitindo seu planejamento estrutural (Figura 10). Esta estratégia de desenho planejado de bioligantes, geralmente emprega técnicas de química computacional (*computer assisted drug desing*, CADD), onde a modelagem molecular é ferramenta extremamente útil.

Entretanto, quando a estrutura do bioreceptor não é conhecida, pode-se utilizar como “modelo” molecular seu agonista ou substrato natural, que adequadamente modificado pode permitir a construção molecular de novos inibidores enzimáticos, novos antagonistas ou agonistas de receptores, dependendo da necessidade, definida pela escolha do alvo terapêutico.

Esta árdua tarefa é realizada pela química medicinal⁴, sub-área que têm observado significativo desenvolvimento no país. Os principais paradigmas da química medicinal estão esquematizados na Figura 11, ilustrando seu aspecto interdisciplinar.

Modelo Chave-Fechadura

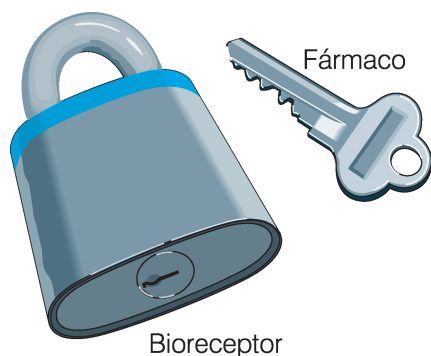


Figura 8: O centenário modelo chave-fechadura.

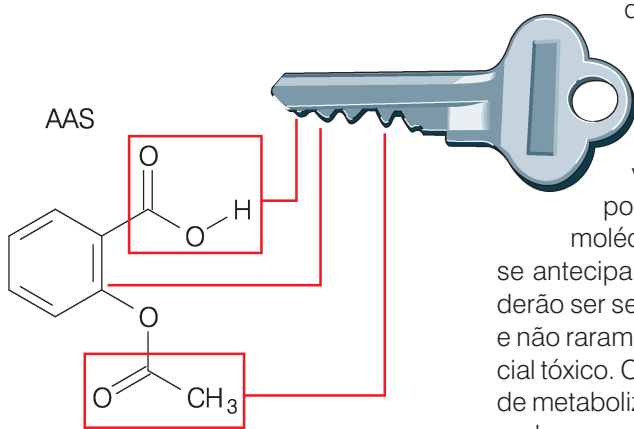


Figura 9: O modelo chave-fechadura e o conceito de complementaridade molecular.

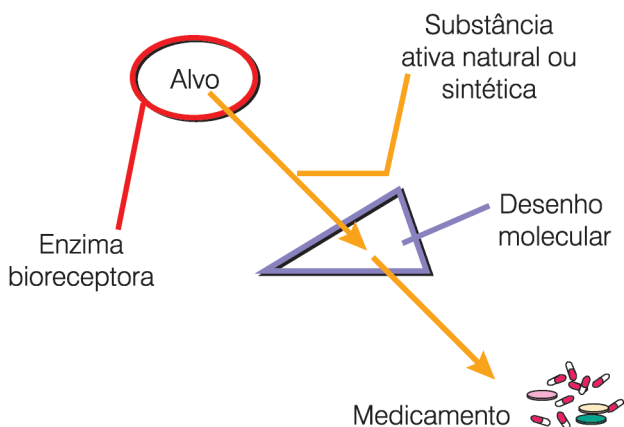


Figura 10: Concepção esquemática do planejamento racional de fármacos.

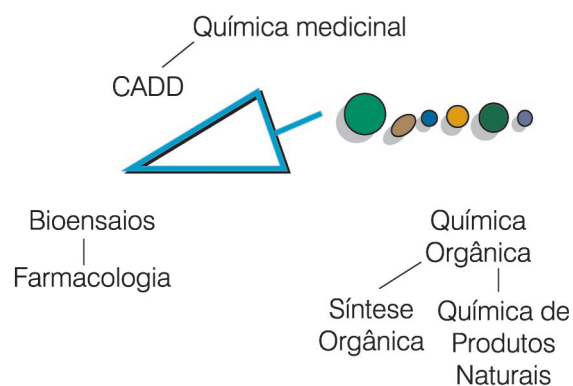


Figura 11: Interdisciplinaridade da química medicinal.

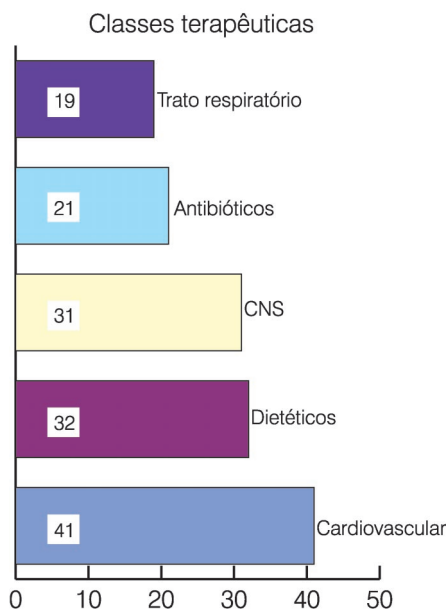


Figura 12: Principais classes terapêuticas em vendas (o número dentro dos retângulos, em vermelho, indica a participação relativa no mercado). CNS = sistema nervoso central.

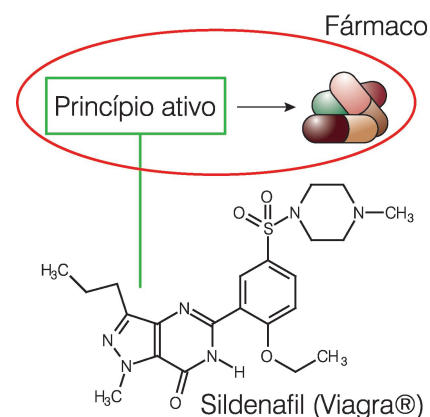


Figura 13: Estrutura do sildenafil (Viagra®) lançado recentemente no Brasil para o tratamento da disfunção erétil.

Conclusões: Remédios, fármacos e medicamentos

Considera-se que ca. 85% do total de fármacos utilizados sejam de origem sintética, representando significativa parcela dos 300 bilhões de dólares arrecadados com medicamentos no mundo, em 1999, distribuídos entre diversas classes terapêuticas. Os mais importantes fármacos do mercado, são mostrados na Figura 12.

Considera-se que todos os fármacos úteis na terapêutica atual manifestam

suas atividades sobre cerca de 70 enzimas e 25 receptores, sendo em sua maioria inibidores enzimáticos ou antagonistas de receptores. Menos numerosos são os agonistas de receptores ou os inibidores de canais iônicos.

O mercado farmacêutico mundial ultrapassou a marca de 300 bilhões de dólares em 1999, e o fármaco líder das estatísticas totalizou cerca de 4 bilhões de dólares em vendas. No mesmo ano de 1999, a indústria farmacêutica lançou diversos novos medicamentos. No Brasil tivemos o lançamento do orlistat (Xenical®), primeiro inibidor seletivo de lipases intestinais, recomendado para o tratamento da obesidade. Foram lançados dois fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais de segunda geração, celecoxib (Celebra®) e rofecoxib (Vioxx®), que atuando seletivamente na enzima prostaglandina endoperóxido sintase-2 (PGHS-2) são capazes de tratar os processos inflamatórios, inclusive aqueles crônicos, sem apresentar efeitos colaterais gástricos. Ainda em 1999, foi lançado o sildenafil (Viagra®, Figura 13), o primeiro fármaco útil para o tratamento da disfunção erétil, atuando como inibidor seletivo de fosfodiesterase V. Todos estes novos fármacos representam importantes inovações terapêuticas, confirmando uma das principais características da indústria farmacêutica que compreende a inovação.

E.J. Barreiro (eliezer@pharma.ufrj.br), doutorado na Université Scientifique et Médicale de Grenoble, França, membro da Academia Brasileira de Ciências, professor titular da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, é coordenador do Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas.

Notas

1. substâncias externas ao organismo, ingeridas, geralmente sob a forma de chás.
2. Timbó: designação comum a plantas, basicamente leguminosas e sapindáceas, que induzem efeitos narcóticos em peixes e, por isso, são usadas para pescar. Fragmentadas e esmagadas, são lançadas à água; logo os peixes começam a boiar e podem ser apanhados à mão. Deixados na água, recuperam-se, podendo ser comidos sem inconvenientes.
3. Como aqueles que por apresentarem em sua estrutura função químicas vulneráveis ao pH do estômago (como ésteres metílicos, amidas cíclicas) sofrem hidrólise ácida.
4. "...Nobody in the world is condemned

to work with as many variables as the medicinal chemist..." ("...ninguém no mundo está condenado a trabalhar com tantas variáveis como o químico medicinal...") esta afirmação de Corwin Hansch descreve de forma exemplar o contexto da interdisciplinaridade que caracteriza a química medicinal.

Para saber mais

Sobre conceitos e fundamentos de química medicinal: BARREIRO, E.J. e FRAGA, C.A.M. *Química Medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos*. Porto Alegre: ArtMed Editora Ltda., 2001.

MONTANARI, C.A. *Química medicinal: contribuição e perspectiva no desenvolvimento da farmacoterapia*, *Química Nova*, v. 18, p. 56-64, 1995.

Sobre a importância dos produtos naturais no desenvolvimento de fármacos: BARREIRO, E.J. *Produtos naturais bioativos de origem vegetal e o desenvolvimento de fármacos*, *Química Nova*, v. 13, p. 29-39, 1990.

BARREIRO, E.J. e FRAGA, C.A.M. *A utilização do safról, principal componente químico do óleo de Sassafrás, na síntese de substâncias bioativas na cascata do ácido araquidônico: anti-inflamatórios, analgésicos e anti-trombóticos*, *Química Nova*, v. 22, p. 744-759, 1999.

Sobre metabolismo dos fármacos: BARREIRO, E.J.; SILVA, J.F.M. da e FRAGA, C.A.M. *Noções básicas do metabolismo de fármacos*, *Química Nova*, v. 19, p. 641-650, 1996.

Sobre estereoquímica de fármacos: BARREIRO, E.J.; FERREIRA, V.F. e COSTA, P.R.R. *Substâncias enantiomericamente puras (SEP): a questão dos fármacos quirais*, *Química Nova*, v. 20, p. 647-656, 1997.

LIMA, V.L.E. *Os fármacos e a quiralidade: uma breve abordagem*, *Química Nova*, v. 20, p. 657-663, 1997.

Sobre modelagem molecular: BARREIRO, E.J.; RODRIGUES, C.R.; ALBUQUERQUE, M.G. SANT'ANNA, C.M.R. de e ALENCASTRO, R.B. de. *Modelagem molecular: uma ferramenta para o planejamento racional de fármacos em química medicinal*, *Química Nova*, v. 20, p. 300-310, 1997.

Sobre a síntese de fármacos: BARREIRO, E.J. *A importância da síntese de fármacos na produção de medicamentos*, *Química Nova*, v. 14, p. 179-188 1991.

Sobre latência de fármacos: CHIN, C.M. e FERREIRA, E.I. *O processo de latência no planejamento de fármacos*, *Química Nova*, v. 22, p. 65-74, 1999.