



**FACULDADE DE EDUCAÇÃO E MEIO AMBIENTE**

**JAQUELINE RIBAS PINHO SANTOS**

**EVOLUÇÃO HISTÓRICA DA QUÍMICA MEDICINAL:  
UMA ABORDAGEM TEÓRICA**

ARIQUEMES – RO  
2012

**Jaqueline Ribas Pinho Santos**

**EVOLUÇÃO HISTÓRICA DA QUÍMICA MEDICINAL:  
UMA ABORDAGEM TEÓRICA**

Monografia apresentada ao curso de Graduação em Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA, como requisito parcial a obtenção do Grau de Bacharel em: Farmácia.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Ms. Fábila Maria Pereira de Sá

**Jaqueline Ribas Pinho Santos**

# **EVOLUÇÃO HISTÓRICA DA QUÍMICA MEDICINAL: UMA ABORDAGEM TEÓRICA**

Monografia apresentada ao curso de graduação em Farmácia, da Faculdade de Educação e Meio Ambiente como requisito parcial à obtenção do Grau de Bacharel.

## **COMISSÃO EXAMINADORA**

---

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Ms. Fábيا Maria Pereira de Sá  
Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA

---

Prof<sup>a</sup>. Ms. Filomena Maria Minetto Brondani  
Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA

---

Prof<sup>a</sup>. Ms. Nathália Vieira Barbosa  
Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA

Ariquemes, 05 de Abril de 2012

Aos meus dois filhos, Felipe e Miguel, e esposo, Ramon.  
Dedico.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, por ter permitido a elaboração deste trabalho e por sempre colocar pessoas especiais em minha vida.

Ao meu amado esposo Ramon, a quem devo toda a minha admiração, sempre acreditou em mim, e me inspirou determinação e confiança.

A meus filhos Felipe e Miguel pelo carinho, risos e brincadeiras que sempre enfeitam os meus dias e me despertam vontade de viver.

Aos meus Pais, Evandro e Odila, meu irmão Lucas, sogro Álvaro e sogra Cristiane que mesmo indiretamente contribuíram para a elaboração deste trabalho.

A querida Zenilde que esteve sempre presente e disposta a prestar seu apoio, e que nos momentos de minha ausência cuidou com carinho de meus filhos.

A minha orientadora, professora Ms. Fábيا Maria Pereira de Sá, que sempre foi referência pra mim, e me deu todo suporte pra realização desse trabalho disponibilizando seu tempo e compartilhando seu conhecimento.

*É necessário agarrar a linha entre o presente e o passado e de restituir, pela relação que se estabelece entre um e outro, as coisas antigas tão inteligíveis quanto às coisas modernas: Quando o pensamento antigo e o pensamento moderno se acham dessa forma em contato, eles se fecundam um ao outro.*

*Emile Littré*

## RESUMO

A história da Química Medicinal se desenvolve acompanhando a evolução humana, começando pelo homem primitivo que, a partir do domínio do fogo, desenvolveu diversas técnicas. Através de uma abordagem teórica, realizada por revisão de literatura, foi possível trilhar os caminhos percorridos por grandes personagens da antiguidade, desde o surgimento da Química até o nascimento da Química Medicinal. Foi pelo princípio da observação e da experimentação que grandes filósofos explicaram, através das teorias humorais, o processo saúde doença, apresentaram as primeiras noções de elemento químico, fundamentaram o pensamento galênico, deram suporte a Iatroquímica de Paracelsus e influenciaram os alquimistas. Mas foram com as contribuições dos cientistas Robert Boyle, Emil Fisher e Paul Ehrlich que a Química Medicinal escreveu parte de sua história e passou a ter inúmeras atribuições. É o estabelecimento das relações entre a estrutura química e atividade biológica que permite a elaboração de moléculas com propriedades biológicas definidas. A interação entre fármaco e receptor, alvo de estudo da Química Medicinal, é importante, desta forma, para o planejamento racional de fármacos, o que pode ser otimizado pela modelagem molecular, a qual se constitui em ferramenta moderna, operada por métodos computacionais, onde se pode representar e manipular as moléculas para que estas sejam estruturalmente compatíveis com seus receptores.

**Palavras-chave:** Química Medicinal; História da Química; Planejamento racional de fármacos; Modelagem molecular

## ABSTRACT

The story of Medicinal Chemistry develops monitoring human evolution, beginning with primitive man, from the taming of fire, has developed several techniques. Through a theoretical approach, carried out by the literature review, it was possible to walk the paths traveled by the great characters of antiquity, since the emergence of chemistry until the birth of Medicinal Chemistry. It was the principle of observation and experimentation that great philosophers explained by humoral theories, the health-disease process, presented the first concepts of chemical, founded the Galenic thought, gave support Iatroquímica influenced by Paracelsus and the alchemists. But were the contributions of scientists Robert Boyle, Emil Fisher and Paul Ehrlich wrote that the Medicinal Chemistry of its history and now has numerous duties. It is the establishment of relations between chemical structure and biological activity that allows the creation of molecules with defined biological properties. The interaction between drug and receptor, the target of study of Medicinal Chemistry is important, therefore, for the rational design of drugs, which can be optimized by molecular modeling, which constitutes modern tool operated by computational methods, where can represent and manipulate molecules so that they are structurally compatible with their receptors.

**Keywords:** Medicinal Chemistry; History of chemistry; Rational drug Planning; Molecular modeling



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	- Hipócrates.....	17
Figura 2	- Teoria Humoral de Hipócrates.....	18
Figura 3	- Platão e Aristóteles.....	19
Figura 4	- Cláudius Galeno.....	20
Figura 5	- Paracelsus.....	21
Figura 6	- Robert Boyle.....	23
Figura 7	- Fórmula estrutural do Ácido Acetilsalicílico.....	25
Figura 8	- Paul Ehrlich e a fórmula estrutural da arsfenammina.....	26
Figura 9	- Fórmula estrutural da penicilina.....	26
Figura 10	- Representação do Modelo Chave-Fechadura.....	27
Figura 11	- Representação dos grupos funcionais do AAS responsáveis pela interação com o sítio receptor.....	28
Figura 12	- Esquema geral das fases de desenvolvimento de novos fármacos.	31
Figura 13	- Fórmula estrutural da quercetina.....	34
Figura 14	- Fórmula estrutura do captopril.....	34
Figura 15	- Representação da abertura do anel da guanosina do aciclovir.....	34
Figura 16	- Representação da retirada do sistema indólico da estrutura da indometacina.....	35

## LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

AAS	Ácido Acetilsalicílico
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
QSAR	Relação Quantitativa Estrutura Atividade
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SAR	Relação Estrutura Atividade
SciELO	<i>Scientific Eletronic Library Online</i>

## SUMÁRIO

	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	12
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	13
2.1	OBJETIVO GERAL.....	13
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	13
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	14
3.1	ETAPA 1 – SELEÇÃO DE TEMA E LEVANTAMENTO DO MATERIAL BIBLIOGRÁFICO.....	14
3.2	ETAPA 2 – ANÁLISE E INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS ENCONTRADOS NA LITERATURA.....	14
3.3	ETAPA 3 – MONTAGEM DA REVISÃO.....	14
<b>4</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	15
4.1	ORIGEM DA QUÍMICA.....	15
4.2	CONTRIBUIÇÃO DE ALGUNS PENSADORES ANTIGOS PARA O SURGIMENTO DA QUÍMICA MEDICINAL.....	16
<b>4.2.1</b>	<b>Hipócrates (460-377 a. C.)</b> .....	16
<b>4.2.2</b>	<b>Platão (427-347 a. C.) e Aristóteles (384-322 a. C.)</b> .....	18
<b>4.2.3</b>	<b>Galeno (129-200 d. C.)</b> .....	19
<b>4.2.4</b>	<b>Paracelsus (1493-1541 d. C.)</b> .....	21
4.3	CONTRIBUIÇÕES DA ALQUIMIA.....	22
<b>4.3.1</b>	<b>Boyle (1627-1692 d. C.)</b> .....	23
4.4	QUÍMICA MEDICINAL MODERNA.....	24
<b>4.4.1</b>	<b>Aspectos Introdutórios</b> .....	24
<b>4.4.2</b>	<b>Contribuição de Paul Ehrlich, Emil Fisher e Alexander Fleming</b> .....	25
4.5	ASPECTOS GERAIS SOBRE A AÇÃO DOS FÁRMACOS.....	27
<b>4.5.1</b>	<b>Conceito Chave-Fechadura</b> .....	27
<b>4.5.2</b>	<b>Relação Estrutura Atividade (SAR) e Relação Quantitativa Estrutura Atividade (QSAR)</b> .....	29
4.6	PLANEJAMENTO E DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS.....	30
<b>4.6.1</b>	<b>Descoberta do Composto Protótipo e Modelagem Molecular</b> .....	
	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	36
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	37

**INTRODUÇÃO**

Tendo sua evolução ancorada aos recursos naturais, a Química Medicinal, em seu processo histórico, registra grandes nomes que contribuíram para seu desenvolvimento, como Hipócrates, Paracelsus e Galeno. Antigamente conhecida como Farmácia Química, a Química Medicinal ou Farmacoquímica pode ser entendida como o campo das ciências farmacêuticas que se utiliza de conhecimentos químicos, biológicos e farmacológicos para a introdução de novos agentes terapêuticos (KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 2008).

Para tanto, o conhecimento da estrutura molecular é essencial, pois é fator determinante no entendimento de parâmetros que relacionam estrutura do fármaco e atividade biológica, servindo, dessa forma, para aplicação no planejamento racional de fármacos (BARREIRO; RODRIGUES, 1997).

Assim, no processo de pesquisa e desenvolvimento de fármacos, a Química Medicinal tem papel central, pois, de acordo com a *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) essa ciência envolve também a investigação, a descoberta, o planejamento, a identificação, a preparação e a interpretação do mecanismo de ação molecular de compostos biologicamente ativos (GUIDO; ANDRICOPULO; OLIVA, 2010).

Atualmente, a Química Medicinal conta com uma série de ferramentas que auxiliam no planejamento de fármacos, seja por triagens reais (biológicas e bioquímicas) ou virtuais, como por exemplo, a modelagem molecular que utiliza diversos programas de computador que possibilitam a manipulação das estruturas de modo a conseguir fármacos mais eficazes (SILVA, 2006).

Portanto, o delineamento da história da Química Medicinal e seus mecanismos de criação e descoberta de novas moléculas bioativas são importantes para a compreensão dos passos iniciais da complexa cadeia que resulta em um novo medicamento.

## **2 OBJETIVOS**

## 2.1 OBJETIVO GERAL

Discorrer sobre a evolução histórica da Química Medicinal desde o surgimento da Química, destacando alguns filósofos e cientistas que contribuíram para esse processo.

## 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Contextualizar a Química Medicinal Moderna e comentar sobre os métodos de desenvolvimento de novos fármacos, com ênfase na Modelagem Molecular.

Enfocar os principais aspectos sobre a relação entre estrutura química e atividade biológica e as ferramentas atuais de busca de novos fármacos.

Abordar conceitos importantes da Química Medicinal, como interação fármaco-receptor, relação estrutura química e atividade biológica, atribuições da Química Medicinal no planejamento e desenvolvimento de novos fármacos e o conceito de Modelagem Molecular.

### 3 METODOLOGIA

Este estudo é do tipo de revisão de literatura, no qual foram estabelecidas 3 (três) etapas:

#### 3.1 ETAPA 1 – SELEÇÃO DO TEMA E LEVANTAMENTO DO MATERIAL BIBLIOGRÁFICO

A seleção do tema foi resultado da leitura prévia e interesse na área despertado durante a disciplina Química Farmacêutica. O desenho amostral foi realizado através de uma abordagem bibliográfica, desenvolvida com base em material previamente elaborado por outros autores, e a sua busca foi feita utilizando-se as plataformas Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), revistas eletrônicas, além de livros que abordam o assunto. A estratégia de busca incluiu artigos, dissertações, teses e publicações.

#### 3.2 ETAPA 2 – ANÁLISE E INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS ENCONTRADOS NA LITERATURA

A análise dos dados encontrados na literatura foi realizada através da seleção do material pertinente, o que foi possível através do estabelecimento de palavras-chave para a procura do material, a saber: História da Química; Evolução da Química Medicinal; Planejamento de Fármacos; Modelagem Molecular.

#### 3.3 ETAPA 3 – MONTAGEM DA REVISÃO

Para a estruturação do trabalho foi selecionado material referente ao histórico, conceito e características da Química Medicinal, bem como a evolução dos métodos de planejamento de novos fármacos.

## 4 REVISÃO DE LITERATURA

### 4.1 ORIGEM DA QUÍMICA

O termo Química é originado do latim, *chimica*, palavra que deriva de *alchimia*, modificação da expressão árabe *al Kêmiyâ*, cujo significado é “grande arte dos filósofos herméticos e sábios da Idade Média” (SARDELLA, 2000).

A Química como ciência, estrutura em suas teorias o conhecimento da natureza, e estuda a matéria, suas transformações e a energia envolvida nesses processos. É a ciência central para a evolução do homem (VANIN, 2005).

O início da Química remota a tempos imemoriais, provavelmente quando o homem primitivo aprendeu a produzir e dominar o fogo para proteger-se do frio e dos predadores, para cozer os alimentos, produzir tintas destinadas a pintura de seu corpo, utilizar plantas como remédio para cura de suas doenças, produzir bebidas alcoólicas, entre outras aplicações (OLIVEIRA; MARTINS; APPELT, 2010).

O fogo, por ser fonte de calor e energia, apresenta várias aplicações, entre elas, na metalurgia. O início das operações metalúrgicas, no ano 6000 a.C., compreendeu a chamada Idade do Cobre, que se estendeu até 4000 a.C., período caracterizado pelo conhecimento do ouro e do cobre nativos e das técnicas de fundição, seguido pela chamada Idade do Bronze, que se estendeu de 3000 a 2000 a.C (VANIN, 2005).

Os egípcios, no ano 3000 a.C., utilizavam o cobre com a finalidade de esterilizar a água, executavam destilações e sabiam extrair substâncias contidas nas plantas. Na Arábia e na China, em 3500 a.C., o ouro era empregado na fabricação de medicamentos, e ainda, em 1500 a.C, o ferro era utilizado com a mesma finalidade (BERALDO, 2005). Em 1550 a.C, os egípcios registraram, no papiro de Ebers, mais de 7000 substâncias medicinais incluindo mais de 800 fórmulas quantitativas (MENEZES, 2005).

Os povos antigos utilizavam diferentes elementos para os mais diversos fins, desde a curtição do couro até o envenenamento de seus adversários, sem saberem que estes eram elementos químicos, pois não os conheciam como tais. A noção de elemento teve sua origem com os filósofos e não com os químicos (STRATHERN, 2002).



A necessidade de encontrar explicações para as mudanças ocorridas na natureza fez com que muitos pensadores começassem a estruturar um conceito para elemento químico. Tal conceito foi elaborado ao lado de tantos outros, como átomo, molécula, substância, reação química, ligação química, etc. (OKI, 2002).

## 4.2 CONTRIBUIÇÕES DE ALGUNS PENSADORES ANTIGOS PARA O SURGIMENTO DA QUÍMICA MEDICINAL

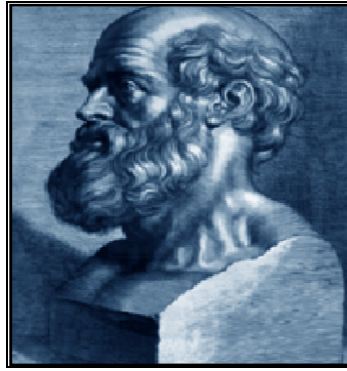
### 4.2.1 Hipócrates (460-377 a. C.)

A medicina não teria chegado à categoria de ciência, como é conhecida hoje, se não fossem as investigações dos primeiros filósofos, os quais procuravam uma explicação natural para todos os fenômenos, relacionando os efeitos a uma causa, sempre pela observação imparcial das coisas e a força do conhecimento racional (DINIZ, 2006).

Ainda que muitos ancestrais como os avançados egípcios tenham desenvolvido sofisticados sistemas de identificação, classificação e procedimentos de conduta frente às doenças, a inovação grega introduzida por Hipócrates tinha particularidades totalmente inovadoras (GOMES, 2003).

Na antiguidade, a doença era considerada como resultado da transgressão da natureza individual ou coletiva e cabia aos responsáveis pelas práticas médicas combater essas forças sobrenaturais. A medicina girava em torno do empirismo e do misticismo, mas, com o nascimento da filosofia, na qual se tentava encontrar explicação para as origens do universo e da vida, Hipócrates ou Hipócrates de Cós (Figura 1), considerado o Pai da Medicina, desviou o foco das forças sobrenaturais para o portador da doença (BARROS, 2002).

A medicina Hipocrática interpretava as enfermidades como sendo um estado individual, “não existia a doença e sim o doente”. Era necessário compreender a pessoa como um todo, na qual cada parte teria dinamismo próprio e a relação entre essas partes era necessária para manter o estado de saúde do indivíduo (DINIZ, 2006).



Fonte: Nogueira, Montanari e Donnici (2009)

Figura 1 – Hipócrates

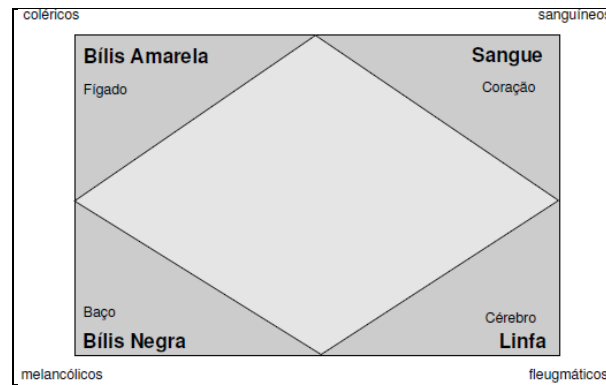
Hipócrates traduz uma visão racional da medicina postulando a existência de quatro fluidos (humores) no corpo: bile amarela, bile negra, fleuma ou linfa e sangue, os quais deveriam estar em equilíbrio para se alcançar o estado de saúde (SCLIAR, 2007).

O coração seria responsável por provir o sangue, o cérebro daria origem à fleuma, o fígado originaria a bile amarela e o baço produziria a bile negra. A causa principal do desequilíbrio dos humores seria sua produção a partir da ingestão e processamento dos alimentos, sendo a febre o reflexo às reações do corpo para cozer os humores em excesso (DIAS, 2005).

Apesar do conhecimento anatômico rudimentar, o curso da doença era interpretado pelo fluxo dos humores no interior do corpo, onde a doença começaria em todo o corpo ao mesmo tempo, devido suas partes estarem em comunicação. O processo saúde doença também estaria relacionado com o temperamento do indivíduo, o qual, devido suas particularidades, era dividido em fleumático, bilioso ou colérico, sanguíneo e melancólico e, dependendo do predomínio de algum dos humores, poderia ser justificada a propensão a determinadas doenças (DINIZ, 2006).

A terapêutica hipocrática consistia em tratar a parte sem se esquecer do todo, sendo utilizados a dietética, que incluía a alimentação, os exercícios/descanso, atividades profissionais, entre outros, como a cirurgia, a psicoterapia e a farmacoterapia (NOGUEIRA; MONTANARI; DONNICI, 2009).

Na figura 2 está a representação esquemática da Teoria Humoral de Hipócrates.



Fonte: Dias (2005)

Figura 2 - Teoria Humoral de Hipócrates

A substância medicamentosa utilizada para o tratamento da enfermidade era referida como *phármakon*, que seria toda substância animal, vegetal ou mineral, que uma vez ingerida ou aplicada sobre o corpo seria capaz de produzir uma modificação favorável ou não. Hipócrates tentava compreender o mecanismo de ação do medicamento e estabelecer sua relação com a fisiologia dos humores. Assim, a doença era tratada preferencialmente pelo método da cura pelos contrários<sup>1</sup> (DINIZ, 2006).

#### 4.2.2. Platão (427–347 a.C.) e Aristóteles (384-322 a.C.)

A filosofia de Platão (Figura 3) defende a predominância da alma sobre o corpo, explicando o funcionamento de vários órgãos como coração, fígado, baço e intestinos atrelados a função da alma, onde a medula era a responsável por essa ligação. Na medula cervical estaria fixada a espécie imortal da alma humana e na medula espinhal a espécie mortal, dessa forma se distinguia as doenças do corpo e da alma (SIQUEIRA-BATISTA; SCHARAMM, 2004).

Platão formulou o conceito de “doença da alma” ao perceber que o homem possui uma interioridade que também adocece, neste caso, a doença não estaria na natureza física. Além disso, esse pensador defendia que o estado de saúde existiria se os elementos constitutivos e os humores estivessem em equilíbrio, caso contrário seria necessária uma terapêutica baseada em ginástica, dietas e estudo da filosofia. Pensamento este semelhante ao de Hipócrates (FRIAS, 2011).

<sup>1</sup>Cura pelos Contrários: método terapêutico baseado no princípio hipocrático *Contraria Contrariis Curentur* em que os sintomas são tratados diretamente com coisas contrárias a eles (CORRÊA et al., 2006).

Aristóteles (Figura 3) (384-322 a. C.) foi discípulo de Platão e, apesar do modo platônico de ver o mundo, pôs um fim na tendência anticientífica, contribuindo para o desenvolvimento científico. Ele analisava as coisas através da observação e da razão, para ele terra, ar, fogo e água eram os quatro elementos básicos, e eles se organizavam dentro do universo (STRATHERN, 2002).



Fonte: Cabral [20--]

Figura 3 – Platão e Aristóteles

Os quatro elementos foram sistematizados por Aristóteles, de forma que existiria uma matéria-prima que constituía a base de todas as substâncias, a qual seria constituída por partículas dos quatro elementos (terra, ar, água e fogo). Cada partícula, por sua vez, seria formada por duas das quatro qualidades, em conjuntos dispostos em dois pares antagônicos, terra/ar e fogo/água (VANIN, 2005).

#### 4.2.3 Galeno (129-200 d. C.)

Claudius Galeno (129-200 d. C.) (Figura 4) foi um dos médicos que exerceu grande influência na história da Medicina Ocidental, sendo considerado um dos maiores comentadores de Hipócrates na antiguidade. Criou um sistema de patologia e terapêutica, escreveu sobre medicamentos, empenhou-se a testar as drogas qualitativamente e quantitativamente, preparando seus próprios medicamentos (MENEZES, 2005).

A aplicação da terapêutica medicamentosa de Galeno era mais intervencionista que a de Hipócrates, suas prescrições incluíam vários componentes

dos quais muitos eram até mesmo nocivos, optava preferencialmente pelo tratamento pelos contrários (DINIZ, 2006).



Fonte: Nogueira, Montanari e Donnici (2009)

Figura 4 – Claudius Galeno

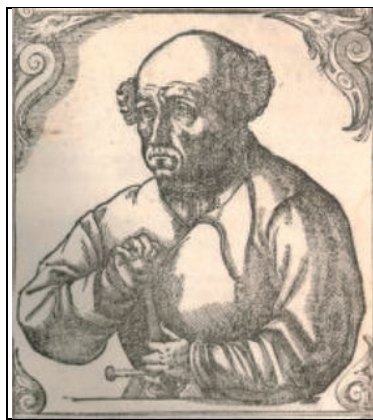
A partir de estudos de dissecação de animais e tratamento de ferimentos graves dos gladiadores romanos, Galeno aprendeu muito a respeito da saúde e da doença. Escreveu sobre anatomia e farmacologia fundamentado na teoria dos quatro humores (sangue, bile amarela, bile negra e fleuma) a qual pregava, como dito anteriormente, que, em estado de saúde, os humores deveriam estar em equilíbrio (MOSIMAN; LUSTOSA, 2011).

Portanto, a idéia central de sua visão a respeito da fisiologia estava alicerçada no fluxo permanente dos humores, que dependia das influências ambientais, do calor inato e da proporção da ingesta alimentar. Para Galeno, deveria ser dada maior importância a utilização de medicamentos fitoterápicos, pois os de origem mineral seriam mais tóxicos e os de origem animal mais fracos (BARROS, 2002).

Nesse período, o homem ainda estava fundamentado na filosofia, integrado à natureza e contrário ao estudo da química. Era um período de transição para o surgimento de uma medicina que desenvolveria a farmacologia científica e que buscaria novos remédios (DINIZ, 2006).

#### 4.2.4 Paracelsus (1493-1541 d.C.)

O período compreendido entre 1400 e 1600 d. C. foi marcado pelo desenvolvimento da Alquimia, no qual seus adeptos passaram a se preocupar com a cura das doenças através de substâncias químicas, nascendo assim a Iatroquímica, considerada precursora distante da moderna química médica. Um dos principais representantes dessa época foi Phillipus Aureolus Paracelsus (Figura 5), cujo nome verdadeiro era Theophrastus Bombastus Von Hohenheim (BARBOSA et al., 2003).



Fonte: Beraldo (2005)

Figura 5 – Paracelsus

Paracelsus afirmava que as doenças eram causadas por agentes externos ao organismo e, além disso, desenvolveu um conjunto de idéias que reunia desde a alquimia, medicina popular, astrologia, a tradição renascentista e até sua visão cristã do mundo. Era ferrenho opositor da teoria dos humores e do pensamento galênico. Fundamentando sua medicina no pensamento hipocrático da cura pelos semelhantes<sup>2</sup> (BARROS, 2002).

Para ele, cada doença tinha sua própria etiologia e, portanto, deveria ser tratada com o uso exclusivo de um determinado medicamento. Foi dessa forma que Paracelsus se tornou o fundador da Química Medicinal, sob a forma de Iatroquímica, pois defendia que os processos vitais podiam ser interpretados e modificados com o uso de substâncias químicas, águas minerais e drogas de origem vegetal (MONTANARI, 1999).

---

<sup>2</sup>Cura pelos semelhantes: método terapêutico baseado no princípio hipocrático *Similia Similibus Curentur*, segundo o qual a moléstia poderia ser extinta pela aplicação de “coisas” semelhantes a ela, ou seja, a maior parte das enfermidades pelo mesmo princípio que a produz (CORRÊA et al., 2006).

Paracelsus afirmava que os processos que ocorrem no corpo humano são químicos, portanto, os melhores remédios para combater a doença também deveriam ser de origem química. Como exemplos de medicamentos desenvolvidos por ele têm-se o ferro como antianêmico, enxofre como antimicótico, ópio como sedativo, entre outros que também são utilizados na atualidade, sendo que alguns foram substituídos por novos produtos resultantes dos avanços da química (SCLIAR, 2007).

Paracelsus ficou conhecido pela sua extensa e conhecida obra “De Medicina”, que, entre outros conceitos, definia que a diferença entre veneno e medicamento seria a dose, ou seja, foi o primeiro cientista que trouxe a idéia de posologia para a medicina. Além disso, lançou uma das bases da Farmacologia Moderna, a qual falava da especificidade do medicamento no tratamento da doença (NOGUEIRA; MONTANARI; DONNICI, 2009).

#### 4.3 CONTRIBUIÇÕES DA ALQUIMIA

O surgimento da alquimia se deu pela fusão de conhecimentos práticos e místicos, particularmente pelas considerações da filosofia grega, tendo em Aristóteles a figura peculiar para a origem dessa nova atividade (CHAIB, 1981).

A alquimia é a arte de trabalhar e aperfeiçoar os corpos com a ajuda da natureza. Originou teorias que explicavam a constituição da matéria, desde a formação de substâncias inanimadas até a formação de substâncias vivas. Desenvolveu-se em paralelo a metalurgia e a prática médica, com a utilização de substâncias químicas para a cura das doenças (BARBOSA et al., 2003).

Dessa forma, os alquimistas foram os precursores da Química e da Medicina, buscavam uma forma de manipular os elementos a fim de transformar metais em ouro e obter o elixir da longa vida. A contribuição para a química foi incalculável, pois, apesar de nunca terem alcançado essas transformações, foi através desses experimentos que foram descobertos diversos compostos químicos, inclusive de aplicação médica (CAMPOS et al., 2009).

O arsênio, fósforo, antimônio, sulfato de sódio hidratado, um dos primeiros laxantes conhecidos, e o antimônio foram descobertos pelos alquimistas, além de alguns procedimentos, como a extração de óleos essenciais e o banho-maria (SAVINSK; NICOLINI; WISNIEWSKI, 2007).

A tentativa de transmutar metais em ouro era um procedimento descrito como tratamento do metal doente. Alguns alquimistas deram um novo rumo a essas práticas alquímicas que vieram a se tornar úteis, pois estes procuravam maneiras de tratar enfermidades reais, lançando, dessa forma, os fundamentos da ciência química, fundando a farmácia científica e separando a química da medicina (STRATHERN, 2002).

#### 4.3.1 Boyle (1627-1692 d. C.)

Robert Boyle (1627-1691 d. C.) (Figura 6), a partir do século XVII, desencadeou o progresso químico censurando as mistificações e as concepções errôneas de elemento químico que vigoravam na época. Fez clara distinção entre mistura e composto, sugeriu que a matéria era constituída por corpúsculos de diferentes tipos e tamanhos, que a substância poderia ter propriedades diferentes daquelas dos seus constituintes e que os mesmos elementos podem formar compostos diferentes. Foram essas idéias que possibilitaram encarar a natureza sem mistérios e mistificações (VANIN, 2005).

Boyle apresentou um conceito aparentemente moderno para elemento químico destruindo o conceito existente. Levantou questionamentos sobre a função de elemento na prática do químico, criticou os alquimistas pelo raciocínio que possuíam e propôs que todos os corpos químicos eram produzidos por diferentes texturas, resultantes da combinação de diferentes partículas (OKI, 2002).



Fonte: Príncipe (2011)

Figura 6 – Robert Boyle



Foi a partir dos trabalhos de Boyle que a Química rompeu o paradigma do passado, o da alquimia, e começou a fazer parte do racionalismo científico moderno. Foi o estudo da transformação da matéria que permitiu impor a química como ciência (FREZZATTI-JR, 2006).

A obra de Boyle, intitulada “O Químico Cético”, atacava as teorias dos quatro elementos de Aristóteles e de Paracelsus, afirmando que qualquer substância que não pudesse ser decomposta numa substância mais simples era um elemento (STRATHERN, 2002). É importante ressaltar que não foram as teorias de Boyle que fizeram a transmutação da Alquimia em Química, mas contribuíram para esse processo (GOLDFARB, 2001).

#### 4.4 QUÍMICA MEDICINAL MODERNA

##### 4.4.1 Aspectos Introdutórios

A Química passou a ter característica de ciência experimental a partir do século XVIII, quando foram desenvolvidas metodologias científicas de alta exatidão. Assim, através do surgimento de métodos que permitiam o melhor conhecimento de diversos fenômenos, esta ciência passou a ser dita exata. Este desenvolvimento deu subsídio para que, a partir do final do século XIX, recomeçassem os estudos e descobertas de novos fármacos (NOGUEIRA; MONTANARI; DONNICI, 2009).

Com o progresso da Química, os produtos isolados que possuíam maior pureza passaram a ser preferidos aos extratos brutos. Os digitálicos, o cloreto de mercúrio, o éter, o ópio entre outras drogas são exemplos que foram inseridos no arsenal farmacêutico nesse período (KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 2008).

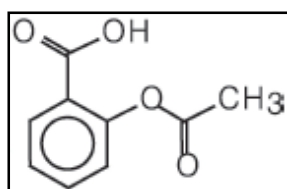
Dessa forma, graças aos métodos mais modernos de descoberta e análise de compostos bioativos, a Química Medicinal desponta como ciência imprescindível para o surgimento de novos fármacos. E apresenta inúmeras atribuições, entre elas engloba o planejamento racional de novas substâncias bioativas envolvendo a síntese ou a modificação molecular de substâncias, o isolamento de princípios ativos naturais de plantas, animais ou minerais, a identificação ou elucidação da estrutura, a descrição das moléculas desde a sua constituição atômica, passando por relações entre a estrutura e propriedades, até suas características estruturais quando interagindo com os diferentes sistemas biológicos, além da compreensão a nível

molecular, de processos bioquímicos/farmacológicos, toxicológicos e farmacocinéticos (AMARAL; MONTANARI, 2002).

Compreende ainda a proposição e validação de modelos matemáticos através dos estudos das relações entre estrutura química e atividade farmacológica e/ ou toxicológica, permitindo a presunção de novas entidades químicas de interesse. É caracteristicamente interdisciplinar e está voltada para a racionalização do modo de ação dos fármacos a nível molecular (BARREIRO, 2009).

No despertar da Química Medicinal, ao final do século XIX, foram introduzidas substâncias sintéticas com finalidade terapêutica, resultantes da busca para encontrar medicamentos menos tóxicos que os de origem natural. Inicialmente, o desenvolvimento estava centrado ao redor dos produtos naturais isolados de material animal e vegetal, mas, com o aumento do conhecimento, também aumentou a quantidade de compostos sintéticos (THOMAS, 2010).

Neste contexto, a descoberta por Felix Hofmann em 1898 do ácido acetilsalicílico (AAS) (Figura 7) é considerada exemplo clássico. O descobrimento do AAS marcou, de certa forma, o final do período onde a busca por substâncias naturais era feita ao acaso, além de ser o pioneiro dos fármacos sintéticos (VIEGAS-JR; BOLZANI; BARREIRO, 2006).

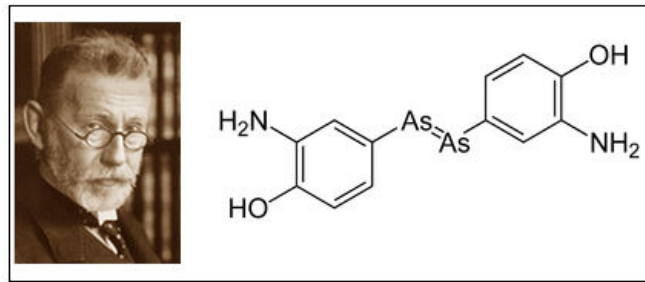


Fonte: Meneggatti, Manssour e Barreiro (2001)

Figura 7 – Fórmula estrutural do Ácido Acetilsalicílico (AAS)

#### 4.4.2 Contribuições de Paul Ehrlich, Emil Fisher e Alexander Fleming

A primeira síntese racional de fármacos sintéticos foi realizada em 1910, pelo cientista alemão Paul Ehrlich (Figura 8) que modificou, de forma intencional e dirigida, a estrutura de uma série de substâncias utilizadas para combater a sífilis, aumentando a toxidez contra o parasita. Surgiu, como resultado desses estudos, a arsfenamina (Figura 8) que foi utilizada até a introdução dos antibióticos (PALMEIRA-FILHO; PAN, 2003).

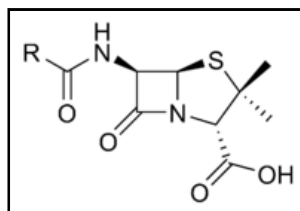


Fonte: Nogueira, Montanari e Donnici (2009)

Figura 8 – Paul Ehrlich e a fórmula estrutural da arsfenamina

Paul Ehrlich afirmava que a ação dos fármacos devia ser explicada em termos de interações químicas entre fármacos e tecidos, sugerindo o modelo da “bala mágica” que levaria o medicamento aos tecidos doentes sem afetar os sadios. Assim, o reconhecimento do receptor por parte do fármaco e o planejamento racional são aspectos importantes que formam as bases da atual Química Medicinal (YUNES; PEDROSA; CECHINEL-FILHO, 2001).

A descoberta da penicilina (Figura 9) por Alexander Fleming, em 1928, foi um dos acontecimentos marcantes da história da ciência, da medicina e da farmácia, desencadeando profundas alterações no tratamento das doenças infecciosas, em especial no combate à sífilis, e ainda abriu caminho a novos investimentos científicos na descoberta de novos antibióticos (PEREIRA; PITA, 2005).



Fonte: Andrade, Trossini e Ferreira (2010)

Figura 9 – Fórmula estrutural da penicilina

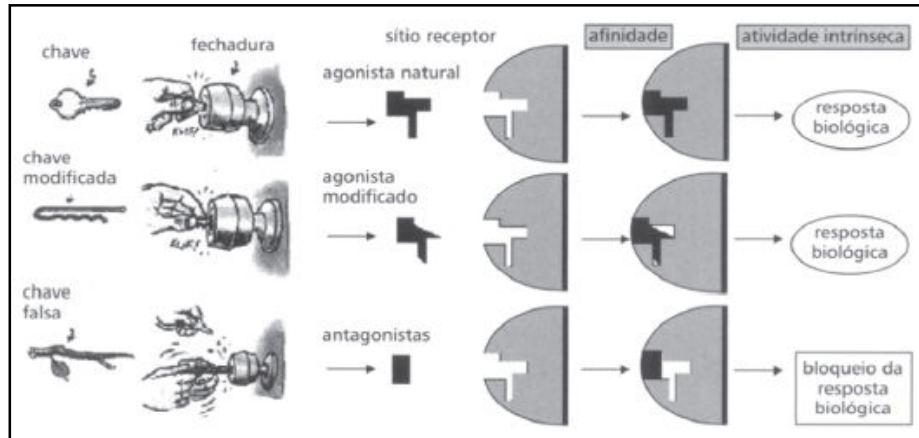
Seguindo esse percurso, Emil Fisher propôs, em 1954, que as enzimas e substratos teriam estruturas complementares, ideia central do “modelo chave-fechadura”. Neste modelo, a complementaridade a nível molecular seria observada através de interações intermoleculares, como interações hidrofóbicas, ligações de

hidrogênio e interações de Van der Waals. Este modelo contribuiu para a concepção da teoria dos receptores (VERLI; BARREIRO, 2005).

#### 4.5 ASPECTOS GERAIS SOBRE A AÇÃO DOS FÁRMACOS

##### 4.5.1 Conceito chave-fechadura

A explicação moderna para atividade farmacológica das drogas baseia-se numa analogia com a teoria chave-fechadura (Figura 10), na qual as “fechaduras” representam os receptores celulares e as “chaves” são as moléculas endógenas e exógenas, nestas últimas estão incluídos os fármacos. Os receptores celulares, na verdade, são biomacromoléculas<sup>3</sup> responsáveis pelo reconhecimento molecular, por meio de interações, na maioria das vezes reversíveis, de espécies endógenas e exógenas, as quais, quando apresentam capacidade de desencadear alguma atividade biológica, são consideradas bioativas (BARREIRO; RODRIGUES, 1997).



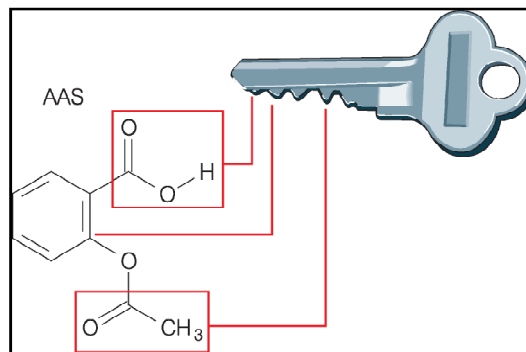
Fonte: Verli e Barreiro (2005)

Figura 10 – Representação do Modelo Chave-Fechadura

O AAS é um bom exemplo para explicar, de forma resumida, a ação dos fármacos. Sabe-se que a fórmula molecular ( $C_9H_8O_3$ ) do AAS comporta os grupos funcionais: ácido carboxílico, acetila e anel benzênico, sendo que o ácido carboxílico presente é o ácido benzóico. Assim, pode-se prever que no pH do plasma (em torno de 7,4), este grupamento estará ionizado na forma de carboxilato, apresentando

<sup>3</sup>Biomacromoléculas: São moléculas, que no sistema biológico, assumem propriedade de enzima, proteína sinalizadora (receptor), canal iônico ou ácido nucléico (FRAGA, 2001).

carga formal negativa, a qual, por complementariedade, provavelmente irá interagir com um aminoácido carregado positivamente no sítio receptor, representando uma interação iônica. De forma análoga, o grupamento funcional acetila poderá interagir com o sítio receptor através de ligações de hidrogênio, nas quais a carbonila ou átomo de oxigênio, da molécula do AAS, será o aceptor de hidrogênio e o sítio receptor, o doador de hidrogênio. E, por fim, o anel benzênico, com seis elétrons no seu sistema aromático planar, participará na interação com o sítio receptor através de interações do tipo hidrofóbicas. Estes três grupos, portanto, constituem a “chave” para desencadear o processo de reconhecimento molecular do AAS pelo receptor (Figura 11) (BARREIRO, 2001).



Fonte: Barreiro (2001)

Figura 11 – Representação dos grupos funcionais do AAS responsáveis pela interação com o sítio receptor

Os alvos moleculares para a ação dos fármacos são, em geral, proteínas ou complexos de proteínas localizados no interior ou superfície de uma célula. Estes alvos moleculares reconhecem especificamente a molécula endógena ou do fármaco, o que desencadeia a ação de um segundo mensageiro molecular, que, como resultado final, pode gerar um efeito biológico. Assim, de maneira mais ampla, alvo molecular é usado como sinônimo para qualquer sítio específico de ligação de fármacos, incluindo também ácidos nucleicos, como o ácido desoxirribonucléico (DNA) (SANT'ANNA, 2002).

#### 4.5.2 Relação Estrutura Atividade (SAR) e Relação Quantitativa Estrutura Atividade (QSAR)

Como comentado no subitem anterior, a maioria dos fármacos age num sítio específico, enzima ou receptor, e, com frequência, os compostos com estruturas semelhantes tendem a possuir a mesma atividade farmacológica. Entretanto, os fármacos com estruturas similares podem exibir diferentes potências e efeitos colaterais indesejáveis e, em alguns casos, até apresentarem atividades farmacológicas diferentes. Essas diferenças são referidas em termos de Relações Estrutura Atividade (SAR) (THOMAS, 2010).

Os procedimentos de investigação SAR são ferramentas úteis na busca de novos fármacos. Através do estudo das Relações Estrutura Atividade do composto protótipo<sup>4</sup> e dos seus análogos é possível a determinação de quais são as partes da molécula que formam o grupo farmacóforo, ou seja, grupos da molécula responsáveis pela interação com o sítio receptor, ou seja, pela atividade biológica (SCOTTI, 2007).

O planejamento de fármacos pode ser racionalizado e sistematizado através de estudos sobre a atividade biológica e a interação enzima-fármaco usando-se a expressão quantitativa da relação entre estrutura e atividade biológica (NOGUEIRA; MONTANARI; DONICCI, 2009).

A Relação Quantitativa Estrutura Atividade (QSAR) pode ser definida como modelos matemáticos que relacionam estrutura química e atividade farmacológica, de maneira quantitativa, para uma série de compostos, visando a identificação de valores ótimos para determinadas propriedades físico-químicas, desta forma, fundamentando o planejamento de novas substâncias que possuam perfil terapêutico (TAVARES, 2005).

---

<sup>4</sup>Composto protótipo: Primeiro derivado puro identificado em uma série de novas substâncias bioensaiadas e candidato a agente terapêutico (BARREIRO, 2009).

#### 4.6 PLANEJAMENTO E DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS

Diante do exposto, a Química Medicinal tem papel central no processo de pesquisa e desenvolvimento de fármacos (BARREIRO, 2002). Sendo atribuição da Química Medicinal o estudo do metabolismo, interpretação do mecanismo de ação a nível molecular e a construção das relações entre estrutura química e atividade farmacológica (LIMA, 2007).

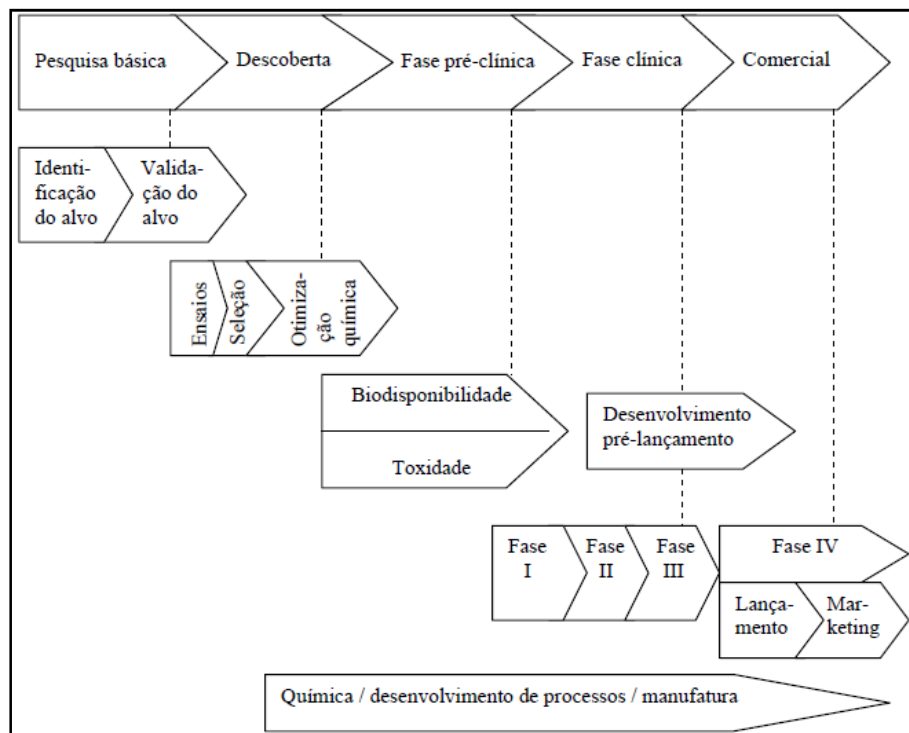
O planejamento de novos fármacos envolve conhecimento multidisciplinar, mais especificamente das áreas de Química, Bioquímica, Biologia (clássica e molecular), Fisiologia, Microbiologia, Parasitologia, Imunologia, e Farmacologia (clássica, molecular e quântica). Esse conhecimento é necessário para determinação do local e mecanismo de ação dos fármacos, relações quantitativas e qualitativas entre estrutura química e atividade biológica, receptores, parâmetros físico-químicos relacionados com a atividade dos fármacos: hidrofóbicos, estéricos e eletrônicos, entre outros (MONTANARI; BOLZANI, 2001).

Os fármacos são inseridos no arsenal terapêutico de cinco formas diferentes. Primeiro: **ao acaso**, onde acidentalmente observa-se uma finalidade terapêutica para uma determinada substância, como por exemplo, a penicilina. Segundo: **por triagem** empírica, na qual uma vasta quantidade de substâncias químicas é submetida a vários ensaios biológicos, na tentativa de que alguma manifeste atividade útil. Terceiro: **por extração de fontes naturais**, seja animal ou vegetal, Quarto: **modificação molecular**, método que consiste em tomar uma substância química de estrutura bem determinada e de ação biológica conhecida como protótipo para sintetizar e ensaiar novos compostos. Quinto: **por planejamento racional**, cujo propósito é descobrir fármacos sob medida, de maneira programada (KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 2008, grifo meu).

Historicamente, as pesquisas para se descobrir novas substâncias biologicamente ativas seguiam um processo sequencial, onde a síntese dos compostos ocorria de forma artesanal. Os compostos eram escolhidos a partir de substâncias de origem natural ou sintética, e, depois de exaustivas etapas de isolamento, purificação e caracterização, o candidato a protótipo de fármaco era submetido a testes para a detecção dos possíveis efeitos farmacológicos. Atualmente, o planejamento racional de fármacos fundamenta-se basicamente no

conhecimento da estrutura molecular dos receptores, o que possibilita elaborar substâncias com perfis farmacológicos mais definidos (AMARAL et al., 2003).

É importante comentar que apesar da modernização dos métodos de desenvolvimento de novos fármacos, esse processo é longo, sendo dividido em duas grandes etapas (Figura 12): **Fase Pré-Clinica** que consiste na descoberta da nova entidade química, nesta etapa as pesquisas se concentram na identificação e otimização das moléculas capazes de modular a atividade do alvo eleito para o processo de planejamento. E a segunda etapa, denominada **Fase Clínica**, a qual engloba o desenvolvimento do novo fármaco, nesta fase são realizados diversos estudos para avaliar a eficácia e a segurança destes compostos candidatos a fármacos (GUIDO; ANDRICOPULO; OLIVA, 2010, grifo meu).



Fonte: Vieira e Ohayon (2006)

Figura 12 – Esquema geral das fases de desenvolvimento de novos fármacos

Segundo Pestana, Castro e Pereira (2006), na fase pré-clínica, também conhecida como descoberta ou pesquisa básica, os testes são realizados com o intuito de avaliar desde a relevância até seletividade do candidato a novo agente terapêutico. São realizados primeiramente teste *in vitro*, e posteriormente *in vivo*,



utilizando animais, onde será avaliada a eficácia, tolerabilidade, além de absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos princípios ativos.

A fase clínica compreende os testes realizados em humanos e envolve quatro fases principais: a **Fase I**, na qual voluntários saudáveis recebem a dose do medicamento para serem avaliados absorção, metabolismo e toxicidade. A **Fase II**, que envolve poucos pacientes doentes, os quais recebem a dose terapêutica. E a **Fase III**, momento onde é avaliada a eficácia do fármaco comparando-se a um padrão já existente. E, por fim, a **Fase Comercial** que corresponde à disponibilização do fármaco para comercialização. Esta fase também é chamada de Farmacovigilância<sup>5</sup>, pois, apesar de o novo medicamento estar sendo vendido no mercado, os órgãos sanitários, como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), no Brasil, e *Food and Drug Administration* (FDA), nos Estados Unidos, além dos fabricantes, avaliam sua eficácia e segurança a longo prazo e com uma base maior de pacientes, bem como o aparecimento de novos efeitos adversos (VIEIRA; OHAYON, 2006, grifo meu).

#### 4.6.1 Descoberta do Composto Protótipo e Modelagem Molecular

É notório que a Química Medicinal Moderna é uma área estratégica para a descoberta de novos fármacos com eficiência e rapidez. Aliado a isso, os avanços das técnicas computacionais, aplicadas à Química, possibilitaram a existência de grande variedade de metodologias para avaliação detalhada da interação fármaco-receptor, com a possibilidade real de estabelecimento quantitativo das relações estrutura atividade (NOGUEIRA; MONTANARI; DONNICI, 2009).

Um projeto de Química Medicinal compreende as etapas de descoberta, otimização e desenvolvimento do protótipo. A descoberta é a etapa de escolha do alvo terapêutico, a qual envolve o desenho dos ligantes deste alvo selecionado. Isso ocorre através da aplicação de estratégias de planejamento molecular, por meio de emprego de técnicas computacionais, como a modelagem molecular, compreendendo ainda os estudos das atividades farmacológicas *in vivo*. Após esta etapa, o composto passará a ser chamado de protótipo (LIMA, 2007).

---

<sup>5</sup> Farmacovigilância: Identificação e avaliação dos efeitos, a longo prazo, e do risco de tratamentos farmacológicos (PEREIRA et al., 2004).

A Modelagem Molecular é um método eficiente para melhorar a atividade do protótipo. Dependendo dos grupos reativos, pode-se fazer mudanças na estrutura da molécula, como, por exemplo, introduzir grupos que conferem ao composto maior ou menor hidrofobicidade (CECHINEL-FILHO; YUNES, 1998).

A modelagem molecular consiste em um conjunto de ferramentas para a construção, cálculos das propriedades físico-químicas, edição e visualização de moléculas. É a manipulação e/ou representação realista de estruturas moleculares, a qual utiliza instrumento matemático baseado em química teórica, e computação gráfica como ferramenta para manusear os modelos (SILVA, 2006).

Tais ferramentas podem ser aplicadas em duas estratégias de modelagem: a direta, quando se conhece a estrutura tridimensional do alvo biológico, o que pode ser obtido através de dados de Cristalografia de Raio-X<sup>6</sup> ou de Ressonância Magnética Nuclear<sup>7</sup> (RMN), fazendo-se o ajuste da estrutura da droga com a estrutura do receptor conhecido. E de forma indireta, quando não se dispõe da estrutura do receptor. Neste método, tenta-se obter parâmetros eletrônicos e estéricos que elucidem as relações estrutura atividade biológica, assim, pode-se desenvolver um modelo hipotético do receptor. Ambos os modos tentam otimizar o encaixe da molécula com o receptor (BARREIRO; RODRIGUES, 1997).

A modelagem molecular fornece também informações, de maneira detalhada, sobre a complementaridade estrutural entre fármaco e receptor prevendo de que modo e quais os tipos de interações intermoleculares ocorrem entre o fármaco e o sítio ativo do receptor. Assim, constitui-se em ferramenta imprescindível para a Química Medicinal Moderna (SANT'ANNA, 2009).

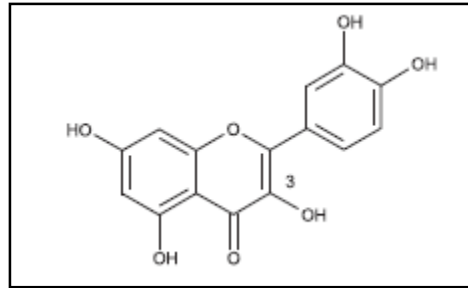
Exemplo de aplicação de modelagem molecular na prática é o desenvolvimento de moléculas com atividade antioxidante para o uso cosmético. Como exemplo, tem-se a quercetina (Figura 13) que, apesar de ser um excelente antioxidante, apresenta grande insolubilidade em meio aquoso, o que diminui sua biodisponibilidade e sua ação fotoprotetora, para resolver este inconveniente, a hidroxila da posição 3 da molécula foi esterificada com alcoóis de cadeias alifáticas obtendo-se os ésteres acetato, propionato e palmitato de 3-O-quercetina, os quais

---

<sup>6</sup>Cristalografia de Raio-X: método que determina a estrutura tridimensional de macromoléculas que podem ser cristalizadas (NELSON; COX, 2006).

<sup>7</sup>Ressonância Magnética Nuclear: método complementar para a determinação de estruturas tridimensionais de macromoléculas em solução (NELSON; COX, 2006).

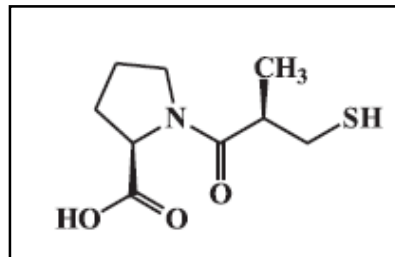
se apresentaram como ótimos fotoprotetores. O desenho destas modificações foi feito através de técnicas computacionais de modelagem molecular (SCOTTI, 2007).



Fonte: Scotti (2007)

Figura 13 – Fórmula estrutural da quercetina

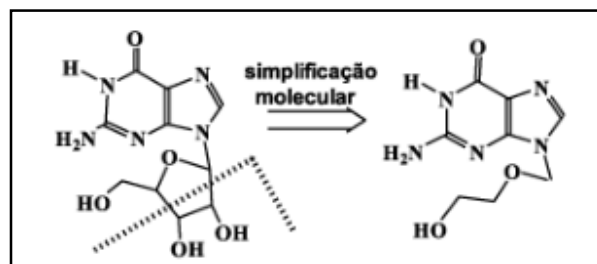
Outro exemplo é o captopril, fármaco anti-hipertensivo cujo princípio ativo foi isolado a partir do veneno da serpente brasileira do gênero *Bothrops jararaca*, que antes das estratégias de modificação molecular possuía perda da eficácia após administração oral (LIMA, 2007).



Fonte: Lima (2007)

Figura 14 – Fórmula estrutural do captopril

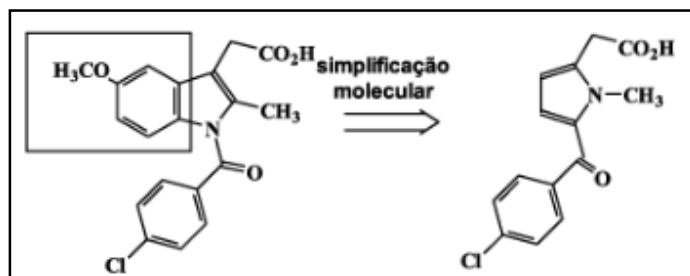
O aciclovir, um fármaco antiviral derivado sintético, utilizado no tratamento da infecção por herpes, teve a abertura do anel da guanosina (Figura 15) a partir da simplificação molecular (MENEGATTI; MANSSOUR; BARREIRO, 2001).



Fonte: Barreiro (2002)

Figura 15 – Representação da abertura do anel da guanosina do aciclovir

Outro exemplo é o zomepiraco, fármaco antiinflamatório não esteroide que foi estruturalmente planejado por simplificação molecular com intenção de excluir o sistema indólico da indometacina, (Figura 16) seu protótipo, que produzia efeitos adversos sobre o sistema nervoso central (BARREIRO, 2002).



Fonte: Barreiro (2002)

Figura 16 - Representação da retirada do sistema indólico da estrutura da indometacina

É importante comentar que há cerca de 40 anos atrás, métodos computacionais que simulam reações químicas utilizadas na síntese de novos compostos não existia. Desde então, a descoberta de vários princípios computacionais e algoritmos permitiram o desenvolvimento de computadores cada vez mais rápidos, com diversas aplicações. Hoje, o desenvolvimento de moléculas bioativas para a possível aplicação como medicamentos não apresentaria a precisão e a rapidez sem o emprego das diversas ferramentas que a modelagem molecular proporciona (HOUK; CHEONG, 2008)

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A história da Química Medicinal foi construída a partir das concepções dos primeiros filósofos e da Alquimia. Entretanto, foi a partir da Iatroquímica, de Paracelsus, que a Química Medicinal começou a se estruturar como ciência. Grande impulso foi dado também quando Robert Boyle, Emil Fisher e Paul Ehrlich propuseram caráter científico à Química Medicinal, hoje caracterizada por sua interdisciplinaridade com principal alvo de estudo o planejamento racional de fármacos, que hoje conta com diversos métodos para otimização de moléculas bioativas, sendo o principal deles a modelagem molecular.

## REFERÊNCIAS

AMARAL, P. A., et al. Química Combinatória: moderna ferramenta para obtenção de candidatos a protótipos de novos fármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 39, n. 4, p. 351-363, 2003. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v39n4/02.pdf>>. Acesso em 23/08/2011.

AMARAL, A. T.; MONTANARI, C. A.. Química Medicinal: 25 anos de planejamento racional de fármacos. **Química Nova**, v. 25, p. 39-44, 2002. Disponível em: <[http://www.quimicanova.sbq.org.br/qn/qnol/2002/vol25\\_esp1/07.pdf](http://www.quimicanova.sbq.org.br/qn/qnol/2002/vol25_esp1/07.pdf)>. Acesso em: 23/08/2011.

ANDRADE, C. H.; TROSSINI, G. H. G.; FERREIRA, E. I. Modelagem molecular no ensino de Química Farmacêutica. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. VII, n. 1, p. 1-23, 2010. Disponível em: <<http://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=f%C3%B3rmula+estrutural+da+penicilina&source=web&cd=47&ved=0CFQQFjAGOCg&url=http%3A%2F%2Frevistas.ufg.br%2Findex.php%2FREF%2Farticle%2Fdownload%2F9603%2F6647&ei=8Xt0T5q9M MrAtwe5peyMBg&usg=AFQjCNFGaZO4n55uX7ky65hKUxLUx5kaCA>>. Acesso em: 20/03/2012.

BARBOSA, B. M., et al. Análise bibliográfica de artigos sobre alquimia. **Revista Ciências Farmacêuticas**, v. 1, n. 1, p. 1-3, 2003. Disponível em: <<http://www.saudeemmovimento.com.br/revista/artigos/cienciasfarmaceuticas/v1n1a3.pdf>>. Acesso em 25/08/2011.

BARREIRO, E. J.; RODRIGUES, C. R. Modelagem Molecular: Uma ferramenta para o planejamento racional de fármacos. **Química Nova**, v. 20, n. 3, p. 1-11, 1997. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/qn/v20n3/4950.pdf>>. Acesso em 21/08/2011.

BARREIRO, E. J. Sobre a Química dos Remédios, dos Fármacos e dos Medicamentos. **Cadernos temáticos de Química Nova na Escola**, n 3, p. 4-9, 2001. Disponível em:

<<http://www.qnesc.sbq.org.br/online/cadernos/03/remedios.pdf>>. Acesso em: 29/09/2011.

BARREIRO, E. J. Estratégia de Simplificação molecular no planejamento racional de fármacos: A descoberta de novo agente cardioativo. **Química Nova**, v. 25, n 6B, p. 1172-1180, 2002. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S010040422002000700018&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S010040422002000700018&script=sci_arttext)> Acesso em: 28/08/2011.

BARREIRO, E. J. A Química Medicinal e o paradigma do composto protótipo. **Revista virtual de Química**, v. 1, n. 1, p. 26-34, 2009. Disponível em: <<http://www.uff.br/RVQ/index.php/rvq/article/viewFile/15/22>>. Acesso em: 25/08/2011.

BARROS, J. A. C. Pensando o processo saúde doença: A que responde o modelo Biomédico? **Saúde e Sociedade**, v.11, n.1, p. 67-84, 2002. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/sausoc/v11n1/08.pdf>>. Acesso em 23/08/2011.

BERALDO, H. Contribuições da Química Inorgânica para a Química Medicinal. **Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola**, n. 6, p. 4-6, 2005. Disponível em: <<http://www.qnesc.sbq.org.br/online/cadernos/06/>>. Acesso em 04/10/2011.

CABRAL, J. F. P. A estética na Filosofia de Platão e Aristóteles. Disponível em: <<http://www.brasilecola.com/filosofia/a-estetica-na-filosofia-platao-aristoteles.htm>>. Acesso em: 20/03/2012.

CAMPOS, A. et al. O místico e o mítico como catalisadores do processo ensino aprendizagem de Química Orgânica. SIMPÓSIO NACIONAL DE ENSINO E TECNOLOGIA, 2009. **Anais:** p. 325-332. Disponível em: <[http://www.pg.utfpr.edu.br/sinect/anais/artigos/3%20Ensinodequimica/Ensinodequimica\\_Artigo7.pdf](http://www.pg.utfpr.edu.br/sinect/anais/artigos/3%20Ensinodequimica/Ensinodequimica_Artigo7.pdf)>. Acesso em 19/10/2011.

CECHINEL FILHO, V.; YUNES, R. A. Estratégias para a obtenção de compostos farmacologicamente ativos a partir de plantas medicinais. Conceitos sobre

modificação estrutural para otimização da atividade. **Química Nova**, v. 21, n. 1, p. 99-104, 1998. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/qn/v21n1/3475.pdf>>. Acesso em: 21/09/2011.

CHAIB, N. Alquimia, precursora da Química. **Revista de Ensino de Ciências**, n. 4, p. 38-44, 1981. Disponível em: <[www.cienciamao.usp.br/.../exibir.php?](http://www.cienciamao.usp.br/.../exibir.php?)>. Acesso em 04/10/2011.

CORRÊA, A. D. et al. *Similia Similibus Curentur*: revisitando aspectos históricos da Homeopatia nove anos depois. **História, Ciência, Saúde-Manguinhos**, v. 13, n. 1, p. 13-31, 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/hcsm/v13n1/02.pdf>>. Acesso em: 20/03/2012.

DIAS, J. P. S. A Farmácia e a História: Uma introdução à História da Farmácia, da Farmacologia e da Terapêutica. Apostila da Disciplina História e Sociologia da Farmácia da **Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa**, Lisboa, 2005, 72 p. Disponível em: <<http://www.ufpi.br/subsiteFiles/lapnex/arquivos/files/Farmacia-e-Historia.pdf>>. Acesso em: 14/03/2012.

DINIZ, D. S. **A “Ciência das doenças” e a “Arte de curar”**: Trajetórias da **Medicina Hipocrática**. Rio de Janeiro: UERF, 2006. 156 p. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Instituto de Medicina Social da Universidade Estadual do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2006. Disponível em: <<http://www.tesesims.uerj.br/lildbi/docsonline/get.php?id=294>>. Acesso em: 28/07/2011.

FRAGA, C. A. M. Interações Micro e Biomacromoléculas. **Química Nova na Escola**, n.3, p. 33-42, 2001. Disponível em: <<http://www.qnesc.sbq.org.br/online/cadernos/03/atividde.pdf>>. Acesso em: 15/02/2012.

FREZZATTI-JR, W. A. Boyle: Introdução do mecanismo a Química. **Revista Varia Scientia**, v. 5, n. 9, p. 139-156, 2006. Disponível em: <<http://www.e-revista.unioeste.br>>. Acesso em: 28/07/2011.



FRIAS, I. **Doença do Corpo, Doença da Alma: Medicina e Filosofia na Grécia Clássica**. 1 ed. Rio de Janeiro: Editora Loyola, 2011. Disponível em: <[http://www.editora.vrc.puc-rio.br/autores/autores\\_entrevistas\\_ivan\\_frias.html](http://www.editora.vrc.puc-rio.br/autores/autores_entrevistas_ivan_frias.html)>.

Acesso em 27/01/2012.

GOLDFARB, A. M. A. **Da Alquimia à Química**. 1 ed. Rio de Janeiro: Editora Landy, 2001.

GOMES, M. A. S. Medicina e Filosofia. **Editorial Laranjeiras**, v. 1, n. 2, p.61-62, 2003. Disponível em: <[http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/periodicos/rev\\_incl2.pdf](http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/periodicos/rev_incl2.pdf)>.

Acesso em: 18/10/2011.

GUIDO, R. V. C.; ANDRICOPULO, A. D.; OLIVA, G. Planejamento de Fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicação em doenças infecciosas. **Estudos Avançados**, v. 24, n. 70, p. 81-98, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ea/v24n70/a06v2470.pdf>>. Acesso em: 23/03/2012.

HOUK, K. N.; CHEONG, P. H. Computational prediction of small-molecule catalysts. **Nature**, v. 455, n. 7511, p. 309-313, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2717898/pdf/nihms96348.pdf>>.

Acesso em: 20/03/2012.

KOROLKOVAS, A.; BURCKHALTER, J. H. **Química Farmacêutica**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

LIMA, L. M. Química Medicinal moderna: desafios e contribuição brasileira. **Química Nova**, v. 30, n. 6, p. 1456-1468, 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v39n4/02.pdf>>. Acesso em: 23/08/2011.

MENEGATTI, R.; MANSSOUR, C. A.; BARREIRO, E. J. A importância da síntese de fármacos. **Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola**, n. 3, p. 16-22, 2001. Disponível em: <<http://www.qnesc.sbq.org.br/online/cadernos/03/sintese.pdf>>. Acesso em: 24/08/2011.

MENEZES, R. F. Da história de medicamentos, reações adversas e vigilância sanitária à farmacovigilância: o pioneirismo do Centro de Vigilância Sanitária do Estado de São Paulo – Parte 1. **Boletim Sebrovime**, n. 44/45, p. 1-21, 2005. Disponível em: <[http://acd.ufrj.br/consumo/leituras/lm\\_historiafarmaciamed.pdf](http://acd.ufrj.br/consumo/leituras/lm_historiafarmaciamed.pdf)>. Acesso em: 21/09/2011.

MONTANARI, C. A. A Química Medicinal na próxima década. **Química Nova**, v. 23, n. 1, p. 134-137, 1999. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/qn/v23n1/2157.pdf>>. Acesso em: 22/08/2011.

MONTANARI, C. A.; BOLZANI, V. S. Planejamento Racional de Fármacos baseado em produtos naturais. **Química Nova**, v. 24, n. 1, p. 105-111, 2001. Disponível em: <<http://www.scientificcircle.com/pt/53169/planejamento-racional-farmacos-baseado-produtos-naturais/>>. Acesso em: 24/08/2011.

MOSIMANN, L. T. N. Q.; LUSTOSA, M. A.. A psicologia hospitalar e o hospital. **Revista Sociedade Brasileira de Psicologia Hospitalar**, v. 14, n. 1, p. 200-232, 2011. Disponível em: <<http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?pid=S151608582011000100012&script=sciarttext>>. Acesso em: 23/08/2011.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Lehninger: Princípios de Bioquímica**. 4. ed. São Paulo: Sarvier, 2006.

NOGUEIRA, L. J.; MONTANARI, C. A.; DONNICI, C. L. Histórico da evolução da química medicinal e a importância da lipofilia: de Hipócrates e Galeno a Paracelsus e as contribuições de Overton e de Hansch. **Revista Virtual de Química**, Belo Horizonte, v. 1, n. 3, p. 227-240, 2009. Disponível em: <<http://www.uff.br/RVQ/index.php/rvq/article/viewFile/55/102>>. Acesso em 23/08/2011.

OKI, M. C. M. O conceito de elemento da antiguidade à modernidade. **Química Nova na escola**, v. 16, n. 16, p. 21-25, 2002. Disponível em:

<[http://www.qnesc.s bq.org.br/online/qnesc16/v16\\_A06.pdf](http://www.qnesc.s bq.org.br/online/qnesc16/v16_A06.pdf)>. Acesso em: 11/10/2011.

OLIVEIRA, J. S.; MARTINS, M. M.; APPELT, H. R. Trilogia: Química, Sociedade e Consumo. **Química Nova na Escola**, v. 32, n. 3, p. 140-144, 2010. Disponível em: <[http://www.qnesc.s bq.org.br/online/qnesc32\\_3/02-QS-5709.pdf](http://www.qnesc.s bq.org.br/online/qnesc32_3/02-QS-5709.pdf)>. Acesso em: 14/10/2011.

PALMEIRA FILHO, P. L.; PAN, S. S. K. Cadeia farmacêutica no Brasil: Avaliação preliminar e perspectivas. **BNDS Setorial**, n. 18, p. 3-22, 2003. Disponível em: <[http://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/bndes/bndes\\_pt/Institucional/Publicacoes/Consulta\\_Expressa/Setor/Complexo\\_Quimico/200310\\_3.html](http://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/bndes/bndes_pt/Institucional/Publicacoes/Consulta_Expressa/Setor/Complexo_Quimico/200310_3.html)>. Acesso em: 23/11/2011.

PEREIRA, A. L.; PITA, J. R. Alexander Fleming (1981-1955) da descoberta da penicilina (1928) o premio Nobel (1945). **Revista da Faculdade de Letras**, v. 6, p. 129-151, 2005. Disponível em: <<http://ler.letras.up.pt/uploads/ficheiros/3379.pdf>> Acesso em: 20/03/2012. Disponível em: <<http://ler.letras.up.pt/uploads/ficheiros/3379.pdf>>. Acesso em 23/11/2011.

PEREIRA, L. R. L., et al. Avaliação da utilização de medicamentos em pacientes idosos por meio de conceitos de farmacoepidemiologia e farmacovigilância. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 9, n. 2, p.479-481, 2004. Disponível em: <<http://ler.letras.up.pt/uploads/ficheiros/3379.pdf>>. Acesso em: 24/11/2011.

PESTANA, J. O. M.; CASTRO, M. C. R.; PEREIRA, W. Pesquisa Clínica e Farmacovigilância. **Prática Hospitalar**, Ano VIII, n. 44, p. 6-9, 2006. Disponível em: <<http://www.praticahospitalar.com.br/pratica%2044/pgs/materia%2026-44.html>> Acesso em: 27/03/2012.

PRINCIPE, L. In retrospect: The Sceptical Chymist. **Nature**, v. 469, n. 7328, p. 30-31, 2011. Disponível em: <<http://www.uco.es/quimica2011/uploads/1/0/3/0/10304/nature6.pdf>> Acesso em: 20/03/2012.

SANT'ANNA, C. M. R. Glossário de termos usados no planejamento de fármacos (recomendações da IUPAC para 1997). **Química Nova**, v. 25, n. 3, p. 505-512, 2002. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422002000300027&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422002000300027&script=sci_arttext)>. Acesso em: 23/08/2011.

SANT'ANNA, C. M. R. Métodos de modelagem molecular para o estudo e planejamento de compostos bioativos: Uma introdução. **Revista Virtual de Química**, v. 1, n. 1, p. 49-57, 2009. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S010040422002000300027&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S010040422002000300027&script=sci_arttext)> Acesso em: 21/08/2011.

SARDELLA, A. **Química**. 2 ed. São Paulo: Ática, 2000.

SAVINSK, V.; NICOLINI, K. P.; WISNIEWSKI, G. Evolução de instrumentos rudimentares de laboratório – Da Alquimia á Química Moderna. **Ensino & Pesquisa**, v. 4, n. 4, p. 103-108, 2007. Disponível em: <[http://www.ieps.org.br/ensino\\_pesquisa.pdf](http://www.ieps.org.br/ensino_pesquisa.pdf)>. Acesso em: 20/03/2012.

SCLIAR, M. História do conceito saúde. **Revista de Saúde Coletiva**, v. 17, n. 1, p. 29-41, 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/physis/v17n1/v17n1a03.pdf>>. Acesso em: 12/10/2011.

SCOTTI, L. et al. Modelagem molecular aplicada ao desenvolvimento de moléculas com atividade antioxidante visando o uso cosmético. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n. 2, p. 153-166, 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v43n2/01.pdf>>. Acesso em: 21/11/2011.

SILVA, T. H. A. Modelagem molecular com o auxílio do computador. **IUPAC Publications**, Belo Horizonte, 2006. Disponível em: <[http://old.iupac.org/publications/cd/medicinal\\_chemistry/Practica-III-3.pdf](http://old.iupac.org/publications/cd/medicinal_chemistry/Practica-III-3.pdf)>. Acesso em: 21/08/2011.

SIQUEIRA-BATISTA, R.; SCHARAMM, F. R. Platão e a Medicina. **História, Ciências, Saúde – Manguinhos**, v. 11, n. 3, p. 619-634, 2004. Disponível em: <<http://www.scientificcircle.com/pt/81932/platao-medicina/>>. Acesso em: 18/10/2011.

STRATHERN, P. **O Sonho de Mendeleiev**: A verdadeira História da Química. Rio de Janeiro: Editora Jorge Zahar, 2002.

TAVARES, L. C. QSAR: A abordagem de Hansch. **Química Nova**, v. 27, n. 4, p. 631-639, 2005. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S010040422004000400018](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010040422004000400018)> Acesso em: 23/11/2011.

THOMAS, G. **Química Medicinal**: Uma Introdução. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

VANIN, A. V. **Alquimistas e Químicos**: O passado, o presente e o futuro. 2. ed. São Paulo: Moderna, 2005.

VERLI, H.; BARREIRO, E. J. Um Paradigma da Química Medicinal: A flexibilidade dos ligantes e receptores. **Química Nova**, v. 28, n. 1, p. 95-102, 2005. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S010040422005000100018](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010040422005000100018)> Acesso em: 21/08/2011.

VIEGAS-JR, C.; BOLZANI, V. S.; BARREIRO, E. J. Os produtos naturais e a Química Medicinal Moderna. **Química Nova**, v. 29, n. 2, p. 326-337, 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/qn/v29n2/28453.pdf>>. Acesso em: 21/08/2011.

VIEIRA, V. M. M.; OHAYON, P. Inovação em fármacos e medicamentos: estado da arte no Brasil e políticas de P&D. **Revista Economia & Gestão da PUC Minas**, v. 6, n. 13, p. 1-23, 2006. Disponível em: <<http://periodicos.pucminas.br/index.php/economiaegestao/article/view/26>>. Acesso em: 23/08/2011.

YUNES, R. A.; PEDROSA, R. C.; CECHINEL-FILHO, V. Fármacos e fitoterápicos: a necessidade do desenvolvimento da indústria de fitoterápicos e fitofármacos no Brasil. **Química Nova**, v. 24, n. 1, p. 147-152, 2001. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/qn/v24n1/4464.pdf>>. Acesso em: 29/03/2012.