

MODIFICAÇÃO ESTRUTURAL DE FÁRMACOS: UMA ESTRATÉGIA PARA O ENSINO DE QUÍMICA FARMACÊUTUCA

DRUGS STRUCTURAL MODIFICATION: A STRATEGY FOR PHARMACEUTICAL CHEMISTRY TEACHING

¹SILVA, G. D. B.; ²VIEIRA, J. C.; ³MOMESSO, L. S.

^{1,2e3}Departamento de Farmácia – Faculdades Integradas de Ourinhos-FIO/FEMM

RESUMO

O planejamento e seleção das atividades didáticas no ensino de Química Farmacêutica são tarefas constantes e necessárias para adaptação dos conteúdos programáticos às novas exigências de um mundo em permanente mudança. Os objetivos deste trabalho consistem em promover modificações moleculares empíricas na estrutura química da clindamicina, com finalidade de aplicar os conceitos químico-farmacêuticos teóricos adquiridos na disciplina Química Farmacêutica, ministrada durante o curso de graduação em Farmácia das Faculdades Integradas de Ourinhos. Desta forma, foram sugeridas duas novas propostas de moléculas, utilizando principalmente o conceito de bioisosterismo.

Palavras chaves: bioisosterismo, clindamicina, modificação estrutural

ABSTRACT

The planning and selection of didactic activities in teaching pharmaceutical chemistry are constant and necessary task for the adaptation of the programmatic contents to the new demands of a constantly changing world. The aims of this work are to promote empirical molecular changes in the chemical structure of clindamycin, with the purpose of applying the chemical-pharmaceutical theoretical concepts acquired in the Pharmaceutical Chemistry course, taught during the undergraduate of Pharmacy at FIO – Faculdades Integradas de Ourinhos. In this form, two new proposes of molecules are suggested, using mainly the bioisosterism concept.

Keywords: bioisosterism, clindamycin, structural change

INTRODUÇÃO

O termo quimioterapia foi criado por Ehrlich, no início do século para descrever o uso de substâncias químicas sintéticas capazes de destruir agentes infecciosos. Nestes últimos anos, a definição do termo foi ampliada para incluir os antibióticos, substâncias produzidas por alguns microrganismos, que destroem outros microrganismos ou que inibem seu crescimento (RANG; DALE; RITTER, 2004).

A atividade extraordinariamente poderosa e específica dos fármacos antimicrobianos decorre de sua seletividade para alvos que são exclusivamente dos microrganismos ou muito mais importantes neles do que nos seres humanos. Entre esses alvos destacam-se as enzimas envolvidas na síntese das paredes celulares de bactérias e fungos, os ribossomos bacterianos, as enzimas necessárias para a síntese de nucleotídeos e a replicação do DNA, e os mecanismos de replicação de vírus (KATZUNG, 2005).

Entre os diversos critérios adotados na classificação de antibióticos, os principais são: biossíntese, espectro de atividade, estrutura química e mecanismo de ação.

Assim sendo, podemos destacar as seguintes classes de antibióticos: sulfonamidas, β -lactâmicos, cefalosporinas, carbapenemos, monobactâmicos, tetraciclina, cloranfenicol, aminoglicosídeos, macrolídeos, estreptograminas, oxazolidinonas, fluoroquinolonas e as lincosamidas.

O planejamento e seleção das atividades didáticas no ensino de Química Farmacêutica são tarefas constantes e necessárias para adaptação dos conteúdos programáticos às novas exigências de um mundo em permanente mudança. As transformações devem favorecer o uso de novos recursos tecnológicos e desenvolver o pensamento crítico do aluno. Frente às inovações competitivas é importante direcionar o curso de Química Farmacêutica para gerar idéias alternativas e desenvolver a atitude criativa dos alunos. Neste sentido, algumas estratégias metodológicas devem ser incorporadas no ensino de Química Farmacêutica para promoção do processo de ensino-aprendizagem (CARVALHO et al., 2003).

Em vista disso, os objetivos deste trabalho consistem em promover modificações moleculares empíricas na estrutura química da clindamicina, com finalidade de aplicar os conceitos químico-farmacêuticos teóricos adquiridos na disciplina Química Farmacêutica, ministrada durante o curso de graduação em Farmácia das Faculdades Integradas de Ourinhos.

METODOLOGIA

Ao final da disciplina Química Farmacêutica foi solicitado aos alunos matriculados que fosse realizado um trabalho teórico de modificação estrutural de qualquer fármaco citado por Guimarães *et al.* (2010), pertencente à classe

dos antibióticos. Dessa forma, a clindamicina foi o fármaco de escolha onde, através de substituições bioisostéricas, foram propostas duas alternativas de novos prováveis fármacos, utilizando como ferramentas os conhecimentos teóricos adquiridos durante o curso.

DESENVOLVIMENTO

Fármaco de escolha

Dentre os antibióticos citados por Guimarães *et al.* (2010), foi escolhida a classe das lincosamidas, especificamente a clindamicina (Figura 1), para fazer parte do objeto de estudo deste trabalho.

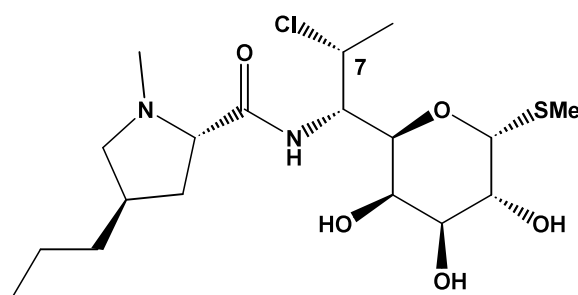


Figura 1. Estrutura química da clindamicina. Nota-se o átomo de cloro na posição 7.

A clindamicina é ativa contra cocos Gram-positivos, incluindo muitos estafilococos resistentes à penicilina e muitas bactérias anaeróbicas. Os estreptococos, os stafilococos e os pneumococos são inibidos pela clindamicina. Os enterecocos e os microorganismos Gram-negativos aeróbios são resistentes. As espécies de bacteróides e outros anaeróbios, tanto gram-positivos quanto gram-negativos, são habitualmente sensíveis (KATZUNG, 2005; RANG; DALE; RITTER, 2004).

Este fármaco é um derivado cloro-substituído da lincomicina, um antibiótico elaborado por *Streptomyces lincolnesis*. A lincomicina, apesar de ser estruturalmente distinta, assemelha-se à eritromicina na sua atividade, porém é tóxica e não é mais utilizada.

Inibe a síntese de proteínas ao interferir na formação de complexos da iniciação e nas reações de translocação de aminoacil. O sítio de ligação da clindamicina na subunidade 50S do ribossomo é idêntico ao da eritromicina.

A indicação mais importante da clindamicina consiste no tratamento da infecção anaeróbia grave causada por *Bacteroides* e outros anaeróbios que

frequentemente estão envolvidos em infecções mistas. A clindamicina, algumas vezes em associação com um aminoglicosídeo ou uma cefalosporina, é utilizada no tratamento de feridas penetrantes do abdome e intestino; em infecções que se originam no trato genital feminino, como por exemplo, aborto séptico e abscessos pélvicos; ou pneumonia por aspiração. Na atualidade, a clindamicina é recomendada em lugar da eritromicina para a profilaxia contra a endocardite bacteriana. A clindamicina em associação com a primaquina constitui uma alternativa eficaz da trimetoprina-sulfametoxazol para o tratamento da pneumonia por *Pneumocystis carinii* moderada e moderadamente grave em pacientes com AIDS. É também utilizada em associação com pirimetamina para a toxoplasmose do cérebro relacionada à AIDS. (KATZUNG, 2005).

Esta classe de antibióticos é caracterizada pelo ácido hígrico 4-alquilsustituído ligado a um 6-amino-alfa-tiooctapiranósido alquilado por ligação amídica.

É utilizada como cloridrato, fosfato e cloridrato de palmitato. Estes sais apresentam-se na forma de pós brancos, inodoros, muito solúveis em água. A clindamicina é derivado da lincomicina, sendo obtida pela substituição do grupo 7-hidroxi por cloro. Apresenta melhores características de absorção intestinal, maior potência e menos efeitos colaterais, mas as mesmas indicações do antibiótico matriz (KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 2008).

Os efeitos adversos consistem principalmente em distúrbios gastrintestinais. Pode ocorrer uma condição potencialmente letal, a colite pseudomembranosa, que consiste em inflamação aguda do cólon, em virtude de uma toxina necrosante produzida por microorganismo resistente a clindamicina, *Clostridium difficile*, que pode fazer parte da microbiota fecal normal. As lincosamidas são utilizadas por *Bacteroides*, bem como nas infecções estafilocócicas dos ossos e das articulações. É também aplicada topicamente, como gotas oftálmicas, para conjuntivite estafilocócica (RANG; DALE; RITTER, 2004).

Para alteração desta molécula foram aplicados os conceitos de bioisosterismo.

Bioisosterismo como estratégia para modificação estrutural de fármacos

O conceito de bioisosterismo refere-se a compostos ou subunidades estruturais de compostos bioativos que apresentem volumes moleculares, formas, distribuições eletrônicas e propriedades físico-químicas semelhantes, capazes de apresentar propriedades biológicas similares. É uma estratégia de modificação molecular de um composto-protótipo, baseada na troca de determinados fragmentos moleculares, por exemplo, um grupamento funcional por outro que apresentem propriedades físico-químicas semelhantes, como a acidez. As motivações para aplicação do bioisosterismo pelo químico farmacêutico medicinal podem estar relacionadas às fases farmacocinéticas (PK), modulando as propriedades de absorção, distribuições, metabolismo e eliminação (ADME), ou farmacodinâmica (PD) de ação de um composto bioativo, visando sua otimização. A motivação de seu emprego pode estar, ainda, relacionada à melhoria do perfil PD de uma substância identificada a partir de um screening cego robotizado *in vitro* (HTS) de coleções de milhares de substâncias, visando transformá-lo em um candidato a novo composto-protótipo mais promissor e atraente em termos terapêuticos. Em alguns casos a motivação para o emprego do conceito de bioisosterismo resulta da necessidade de ultrapassar barreiras patentárias de determinada substância de interesse terapêutico, sendo, principalmente, utilizada pelos grupos de pesquisa dos laboratórios industriais na busca de outros compostos estruturalmente análogos a um fármaco inovador de empresa farmacêutica concorrente (BARREIRO; FRAGA, 2008).

Baseado no conceito de bioisosterismo duas alternativas de modificação estrutural da clindamicina foram propostas.

A primeira modificação consistiu na substituição do átomo de cloro por um grupamento amina (-NH₂), cuja estrutura está representada na Figura 2.

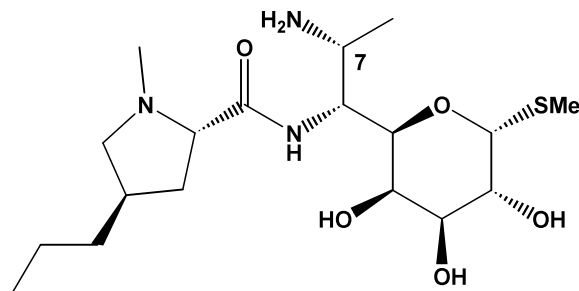


Figura 2. Estrutura química da clindamicina modificada na posição 7 por um grupamento amina (-NH₂).

Segundo a regra do hidreto formulada por Grimm a adição de um átomo de hidrogênio com um par de elétrons a um átomo fornece um pseudo-átomo apresentando-as mesmas propriedades físicas daqueles presentes na coluna imediatamente posterior da tabela periódica do átomo inicial (Tabela 1).

Total de elétrons	6	7	8	9	10	11
	C ⊖ H	N CH ⊖ H	O NH CH ₂ ⊖ H	F OH NH ₂ CH ₃ ⊖ H	Ne FH OH ₂ NH ₃ CH ₄	NeH ⁺ FH ₂ ⁺ OH ₃ ⁺ NH ₄ ⁺

Tabela 1. Regra do hidreto de Grimm.

A clindamicina possui um átomo de cloro na posição 7 de sua estrutura química e, conforme a regra do hidreto de Grimm, é substituível por átomos ou grupamentos como -F, -NH₂, -CH₃, ou -OR. Qualquer uma dessas substituições seria válida já que estão dentro do que é descrito em bioisosterismo clássico (BARREIRO; FRAGA, 2008).

Baseando-se no princípio da eletronegatividade, temos F, O, N, Cl, Br, I, S, C, P e H, respectivamente, do mais eletronegativo para o menos eletronegativo.

O átomo de cloro isolado não é tóxico. O fator toxicidade do cloro está relacionado com sua solubilidade em água, formando ácido clorídrico e hipocloroso e a sua conseqüente ionização. Os íons atravessam a membrana celular e podem formar radicais livres. Uma vez dentro da célula, estes íons e radicais livres reagem com uma grande variedade de grupos funcionais presentes na célula para formar cloraminas e oxidar alguns grupos.

Dessa forma, a substituição do átomo de cloro por um grupamento amina gera um fármaco menos tóxico para o organismo humano. Também, a presença do grupamento $-NH_2$ na estrutura química poderia ampliar o espectro de ação do fármaco frente à atividade antibacteriana, uma vez que a maioria das estruturas químicas de antibióticos que apresentam ação frente a bactérias Gram-negativas um grupamento amina, ou fazendo parte de anéis ou mesmo na cadeia alifática.

A segunda alternativa consistiu na substituição também do átomo de cloro na posição 7 da molécula por um átomo de flúor (Figura 3). O flúor é o átomo de maior eletronegatividade da tabela periódica, um pouco menos tóxico que o cloro, porém mais difícil de ser manipulado. A adição de um átomo de flúor na estrutura química, a tornaria com um espectro de ação ainda maior frente a bactérias Gram-negativas que a proposta anterior.

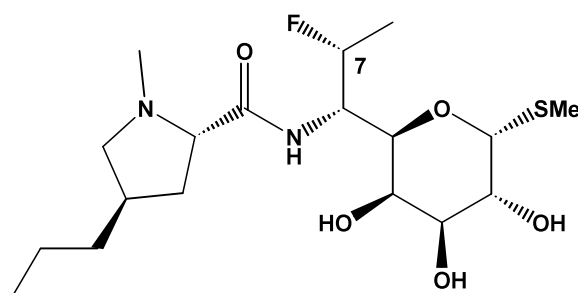


Figura 2. Estrutura química da clindamicina modificada na posição 7 por um átomo de flúor.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A modificação molecular constitui uma das formas mais utilizadas pela indústria farmacêutica e por centros de pesquisa em química farmacêutica para o desenho de moléculas candidatas a novos fármacos. E, com a finalidade de aplicar os conhecimentos teóricos aos alunos da disciplina Química Farmacêutica ministrada no curso de Farmácia das Faculdades Integradas de Ourinhos, a proposta da elaboração de um trabalho teórico de modificação molecular de fármacos faz-se interessante, uma vez que é possível reunir todos os conceitos adquiridos durante as aulas ministradas.

REFERÊNCIAS

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química Medicinal: As Bases Moleculares da Ação dos Fármacos**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2008. 536 p.

BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. **Goodman & Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica**. 11. ed. São Paulo: McGraw Hill, 2007. 1821 p.

CARVALHO, I.; PUPO, M. T.; BORGES, A. D. L.; BERNARDES, L. S. C. Introdução a modelagem molecular de fármacos no curso experimental de química farmacêutica. **Química Nova**, v. 26, n. 3, p. 428-438, 2003.

GUIMARÃES, D. O.; MOMESSO, L. S.; PUPO, M. T. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Química Nova**, v. 33, n. 3, p. 667-679, 2010.

KOROLKOVAS, A.; BURCKHALTER, J. H. **Química Farmacêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008 [reimpr.]. 783 p.

RANG, H. P., DALE, M. M., RITTER, J. M., MOORE, P. K. **Farmacologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.