

EDITOR

PAULO CALEB JÚNIOR DE LIMA SANTOS

CORTESIA CAPÍTULO 1

Prof. François Noël

*Casos clínicos e
atividades didáticas*

Livro-Texto

FARMACOLOGIA

Brazilian Institute of Practical Pharmacology

EDITORES ASSOCIADOS

ADRIANA CASTELLO COSTA GIRARDI

FÁBIO CARDOSO CRUZ

GUSTAVO JOSÉ DA SILVA PEREIRA

 **Atheneu**



Brazilian Institute
of Practical Pharmacology®

Livro-Texto

FARMACOLOGIA

EDITOR

PAULO CALEB JÚNIOR DE LIMA SANTOS

Livro-Texto
FARMACOLOGIA

Brazilian Institute of Practical Pharmacology

EDITORES ASSOCIADOS

ADRIANA CASTELLO COSTA GIRARDI

FÁBIO CARDOSO CRUZ

GUSTAVO JOSÉ DA SILVA PEREIRA

 **Atheneu**

São Paulo • Rio de Janeiro

2021



Apresentação

O *Livro-Texto Farmacologia* foi desenvolvido visando os seguintes diferenciais:

- Conteúdo de excelência e atual para as classes farmacológicas ou fármacos existentes.
- Clareza e objetividade para o leitor.
- Casos clínicos e atividades propostas nos capítulos.

O objetivo é oferecer material científico, completo, didático e de fácil entendimento aos graduandos, pós-graduandos e profissionais para que, assim, tenham sua formação e atuação de excelência.

A obra está constituída de 74 capítulos e por mais de 200 autores. O conteúdo é riquíssimo, incluindo capítulos de temas inéditos no Brasil e abordando aspectos epidemiológicos, conceitos da fisiologia e da fisiopatologia, mecanismos de ação e efeitos farmacológicos, farmacocinética, usos terapêuticos, efeitos adversos, contraindicações, toxicidade, casos clínicos e atividades propostas respondidos. O corpo autoral foi composto por docentes e pesquisadores das melhores instituições do país e experientes nas diversas facetas da Farmacologia.

O Editor

CORTESIA CAPITULO 1 - Prof. François Noël

NÃO PERCA!
COMPRE JÁ O SEU LIVRO NO SITE DA ATHENEU
www.atheneu.com.br



Sumário

Seção 1 – Princípios gerais

- Gustavo José da Silva Pereira

Capítulo 1 – Introdução à Farmacologia: aspectos históricos, 3

- François Germain Noël

Capítulo 2 – Descoberta e desenvolvimento de fármacos, 13

- Renata Vieira Bueno
- Andrew Albert de Oliveira
- Rafael Victório Carvalho Guido

Capítulo 3 – Farmacocinética: absorção, distribuição, metabolismo e eliminação de fármacos, 29

- Bibiana Verlindo de Araújo
- Teresa Dalla Costa

Capítulo 4 – Farmacodinâmica: aspectos quantitativos da ação de fármacos, 59

- Janyerson Dannys Pereira da Silva
- Gustavo Ballejo

Capítulo 5 – Farmacodinâmica: sinalização celular, 73

- Rosely Oliveira Godinho

Capítulo 6 – Proliferação, diferenciação, regeneração, autofagia e morte celular, 97

- Rodrigo Portes Ureshino
- Gustavo José da Silva Pereira
- Soraya Soubhi Smaili
- Adolfo Garcia Erustes
- Taysa Beatriz de Jesus
- Angelica Cristina de Souza
- Talita Aparecida de Moraes Vrechi
- Michelle Sayuri Nichino
- Ana Carolina Nascentes
- Gabriel Cicolino Guaratchi
- Rafaela Brito Oliveira
- Isis Valeska Freire Lins

CORTESIA CAPITULO 1
Prof. François Noël

Seção 2 – Fármacos que afetam o sistema nervoso periférico

- Gustavo José da Silva Pereira

Capítulo 7 – Introdução à Farmacologia do sistema nervoso autônomo, 117

- Patrícia Reckziegel
- Mayara Franzoi Moreno

Capítulo 8 – Fármacos que agem no sistema nervoso simpático, 133

- Janyson Dannys Pereira da Silva

Capítulo 9 – Fármacos que agem no sistema nervoso parassimpático, 149

- Walter Luís Garrido Cavalcante
- Márcia Gallacci

Capítulo 10 – Farmacologia da junção neuromuscular, 167

- Walter Luís Garrido Cavalcante
- Márcia Gallacci

Seção 3 – Fármacos que afetam o sistema nervoso central

- Fábio Cardoso Cruz

Capítulo 11 – Introdução aos sistemas de neurotransmissão, 183

- Sheila Antonagi Engi
- Paula Cristina Bianchi
- Natalia Bonetti Bertagna
- Thamires Righi
- Augusto Anésio
- Thais Suemi Yokoyama
- Caroline Riberti Zaniboni
- Paola Palombo
- Fábio Cardoso Cruz

Capítulo 12 – Fármacos ansiolíticos e hipnóticos-sedativos, 209

- Ricardo Luiz Nunes de Souza
- Diego Cardozo Mascarenhas

Capítulo 13 – Fármacos antidepressivos e estabilizadores do humor, 227

- Paula Cristina Bianchi
- Isabela Miranda Carmona
- Fábio Cardoso Cruz
- Paulo Eduardo Carneiro de Oliveira

Capítulo 14 – Fármacos antipsicóticos, 243

- Vanessa C. Abílio
- Fernanda F. Peres

Capítulo 15 – Fármacos anticonvulsivantes, 255

- Simone Amaro Alves Romariz
- Nilma R. L. de Lima Janisset
- Beatriz Monteiro Longo

Capítulo 16 – Fármacos analgésicos de ação central, 271

- Fernando Bezerra
- Tarciso Tadeu Miguel
- Fábio Cardoso Cruz
- Rodrigo Molini Leão

Capítulo 17 – Anestésicos gerais e locais, 287

- Carlos Rogério Tonussi
- Silvia Chiaroni

Capítulo 18 – Fármacos estimulantes do sistema nervoso central, 305

- Marcelo Tadeu Marin
- Celina Ferrari Laverde

Capítulo 19 – Farmacodependência e drogas de abuso, 317

- Rosana Camarini
- Flávia Zacouteguy Boos
- Gabriel de Araújo Costa
- Marcos Vinicius Mori
- Nívea Karla de Gusmão Taveiros Silva
- Isabel Marian Hartmann de Quadros

Capítulo 20 – Fármacos utilizados no tratamento da doença de Alzheimer, 341

- Adriel dos Santos Moraes
- Felipe von Glehn

Capítulo 21 – Fármacos antiparkinsonianos, 349

- Regina Helena da Silva
- José Ronaldo dos Santos

Seção 4 – Farmácios que afetam as funções renal e cardiovascular

- Adriana Castello Costa Girardi
- Paulo Caleb Júnior de Lima Santos

Capítulo 22 – Fármacos diuréticos, 363

- Thiago Matheus Santos Rios
- Weverton Machado Luchi
- Acaris Benetti dos Santos
- Flavia Letícia Martins
- Adriana Castello Costa Girardi

Capítulo 23 – Fármacos que agem regulando a ação da vasopressina, 379

- Danúbia Silva dos Santos
- Weverton Machado Luchi
- Adriana Castello Costa Girardi

Capítulo 24 – Fármacos anti-hipertensivos, 395

- Carlos César Crestani
- Cristiane Busnardo

Capítulo 25 – Fármacos utilizados no tratamento da isquemia miocárdica, 425

- Lígia Sayuri Teoi Coelho Borges
- Flávio Araújo Borges Júnior

Capítulo 26 – Fármacos utilizados no tratamento da insuficiência cardíaca, 445

- Leonardo dos Santos
- Luciana Gioli Pereira

Capítulo 27 – Fármacos antiarrítmicos, 457

- Leiliane Rodrigues Marcatto
- Gabrielle D'Arezzo Pessente
- Luciana Sacilotto

Capítulo 28 – Fármacos utilizados no tratamento das dislipidemias, 469

- Regina de Sordi
- Daniel Fernandes

Seção 5 – Inflamação, imunomodulação e hematopoiese

- Adriana Castello Costa Girardi
- Paulo Caleb Júnior de Lima Santos

Capítulo 29 – Histamina, receptores de histamina e anti-histamínicos, 491

- Cristina da Costa Oliveira
- Andrea de Castro Perez

Capítulo 30 – Fármacos anti-inflamatórios, antipiréticos, analgésicos e utilizados na gota, 497

- Rangel Leal Silva
- Alexandre Hashimoto Pereira Lopes
- Thiago Mattar Cunha

Capítulo 31 – Fármacos imunossupressores, 515

- Douglas da Silva Prado
- José Carlos Alves-Filho

Capítulo 32 – Fármacos utilizados nos tratamentos da asma e da DPOC, 527

- Carolina Cazarini Oliveira
- Frederico Leon Arrabal Fernandes
- Veridiana Fernandes da Silva Ambrósio

Capítulo 33 – Fármacos anticoagulantes, 543

- Leiliane Rodrigues Marcatto
- Letícia Camargo Tavares
- Luciana Sacilotto
- Paulo Caleb Júnior de Lima Santos

Capítulo 34 – Fármacos antiagregantes plaquetários e fibrinolíticos, 555

- Leiliane Rodrigues Marcatto
- Letícia Camargo Tavares
- André Franci
- Paulo Caleb Júnior de Lima Santos

Capítulo 35 – Fármacos utilizados em tratamentos de anemias, 567

- Aline Morgan Alvarenga
- Carla Luana Dinardo
- Paulo Caleb Júnior de Lima Santos

Seção 6 – Fármacos que afetam o sistema endócrino

- Paulo Caleb Júnior de Lima Santos

Capítulo 36 – Farmacologia dos hormônios hipotalâmicos e hipofisários, 579

- Gleisy Kelly Neves Gonçalves
- Ana Lúcia Cândido
- Adelina Martha dos Reis

Capítulo 37 – Adrenocorticosteroides e antagonistas adrenocorticais, 603

- Jorge Willian Leandro Nascimento
- Rafael de Oliveira Alvim
- Carlos Alberto Mourão Júnior

Capítulo 38 – Estrógenos, progestinas e moduladores seletivos dos receptores estrogênicos e progestagênicos, 617

- Carla Macheroni Lima
- Carolina Meloni Vicente
- Deborah Simão de Souza
- Catarina Segreti Porto

Capítulo 39 – Androgênios e antiandrogênicos, 637

- Maria Christina W. Avellar
- Erick José Ramo da Silva

Capítulo 40 – Insulinas, 661

- Luana Aparecida de Lima Ramaldes de Oliveira
- Celso Ferreira de Camargo Sallum Filho
- Mônica Andrade Lima Gabbay
- Sérgio Atala Dib

Capítulo 41 – Fármacos antidiabéticos não insulínicos: orais e injetáveis, 675

- Sarah Simaan dos Santos
- João Roberto Sá
- Regina Celia Santiago Moises
- Sérgio Atala Dib

Capítulo 42 – Fármacos tireoidianos e antitireoidianos, 689

- Alice Cristina Rodrigues
- Maria Tereza Nunes

Capítulo 43 – Fármacos que afetam a homeostasia mineral óssea, 701

- Manuela Giuliani Marcondes Rocha Braz
- Bruno Ferraz de Souza

Seção 7 – Fármacos que afetam a função gastrointestinal

- Paulo Caleb Júnior de Lima Santos

Capítulo 44 – Fármacos utilizados no controle da acidez gástrica, nas úlceras pépticas e no refluxo gastroesofágico, 715

- Caden Souccar
- Gilton Marques Fonseca
- Maria Teresa Riggio de Lima-Landman
- Antonio José Lapa

Capítulo 45 – Fármacos utilizados nos distúrbios da motilidade intestinal, nas doenças biliares e pancreáticas e antieméticos, 727

- Daniel Fernandes
- José Eduardo da Silva-Santos
- Regina de Sordi

Capítulo 46 – Fármacos utilizados na doença inflamatória intestinal (doença intestinal crônica), 749

- Jamil Assreuy

Seção 8 – Quimioterapia antimicrobiana e das doenças parasitárias

- Fábio Cardoso Cruz

Capítulo 47 – Princípios da quimioterapia antimicrobiana, 761

- Fábio Ricardo Carrasco
- Andrei Nicoli Gebieluca Dabul
- Letícia Dias de Melo Carrasco
- Ilana Lopes Baratella da Cunha Camargo

Capítulo 48 – Antibióticos β -lactâmicos e outros inibidores da síntese de parede celular bacteriana, 771

- Thamires Quadros Froes
- Odailson Santos Paz
- Franco Henrique Andrade Leite
- Marcelo Santos Castilho

Capítulo 49 – Sulfamídicos, trimetoprima e quinolonas, 785

- Letícia Dias de Melo Carrasco
- Fábio Ricardo Carrasco
- Andrei Nicoli Gebieluca Dabul
- Ilana Lopes Baratella da Cunha Camargo

Capítulo 50 – Antibacterianos que agem na síntese de proteínas, 797

- Andrei Nicoli Gebieluca Dabul
- Letícia Dias de Melo Carrasco
- Fábio Ricardo Carrasco
- Ilana Lopes Baratella da Cunha Camargo

Capítulo 51 – Antibacterianos que agem em membranas e outros alvos, 817

- Andrei Nicoli Gebieluca Dabul
- Letícia Dias de Melo Carrasco
- Fábio Ricardo Carrasco
- Ilana Lopes Baratella da Cunha Camargo

Capítulo 52 – Fármacos antimaláricos, 827

- Anna Caroline Campos Aguiar
- Guilherme Eduardo de Souza

Capítulo 53 – Fármacos anti-helmínticos, 841

- Sandra Grossi Gava
- Floriano Paes Silva-Júnior
- Marina de Moraes Mourão
- Mário Roberto Senger
- Roberta Lima Caldeira
- Roberto Sena Rocha

Capítulo 54 – Fármacos usados nos tratamentos da tuberculose e da hanseníase, 855

- Fernando Rogério Pavan
- Ida Maria Foschiani Dias Baptista

Capítulo 55 – Fármacos antifúngicos, 865

- Egberto Santos Carmo
- Francisco Patricio de Andrade Júnior
- Lindomar de Farias Belém

Capítulo 56 – Fármacos usados nos tratamentos das protozooses e das ectoparasitoses, 877

- Ariely Barbosa Leite
- Ana Caroline de Castro Nascimento Sousa
- Caio Haddad Franco
- Leila Maria dos Santos Moura
- Laura Alcântara
- Elton J. R. Vasconcelos
- Rubens Lima do Monte Neto
- Nilmar Silvio Moretti

Capítulo 57 – Fármacos antivirais e antirretrovirais, 891

- Michelle Amantéa Sugimoto
- Thaiane Pinto Moreira
- Vivian Vasconcelos Costa
- Danielle da Glória de Souza
- Mauro Martins Teixeira

Seção 9 – Quimioterapia antineoplásica

- Gustavo José da Silva Pereira

Capítulo 58 – Princípios e classificações da terapia antineoplásica, 923

- Gabriel Yoshiyuki Watarai
- Roger Chammas

Capítulo 59 – Agentes alquilantes e compostos relacionados, 933

- Guilherme Nader Marta
- Roger Chammas

Capítulo 60 – Antibióticos citotóxicos, 941

- Adrhyann Jullyanne de Sousa Portilho
- Luina Benevides Lima
- Felipe Pantoja Mesquita
- José Aurillo Rocha
- Manoel Odorico de Moraes Filho
- Maria Elisabete Amaral de Moraes
- Raquel Carvalho Montenegro

Capítulo 61 – Antimetabólitos, 951

- Raquel Carvalho Montenegro
- Felipe Pantoja Mesquita
- Roberto César Pereira Lima Júnior
- Maria Elisabete Amaral de Moraes
- Manoel Odorico de Moraes Filho

Capítulo 62 – Anticorpos monoclonais, 961

- Roberto César Pereira Lima Júnior
- Manoel Odorico de Moraes Filho
- Deysi Viviana Tenazoa Wong
- Aurilene Gomes Cajado
- Maria Elisabete Amaral de Moraes
- Raquel Carvalho Montenegro

Seção 10 – Tópicos especiais

- Adriana Castello Costa Girardi
- Fábio Cardoso Cruz
- Gustavo José da Silva Pereira
- Paulo Caleb Júnior de Lima Santos

Capítulo 63 – Modelos farmacocinéticos, 981

- Bibiana Verlindo de Araújo
- Francine Johanson Azeredo
- Eduardo Celia Palma
- Teresa Dalla Costa

Capítulo 64 – Modelos PK/PD, 1007

- Eduardo Celia Palma
- Bibiana Verlindo de Araújo
- Francine Johanson Azeredo
- Teresa Dalla Costa

Capítulo 65 – Modelagem molecular aplicada ao planejamento de fármacos, 1027

- Rafael Victório Carvalho Guido
- Marcelo Santos Castilho
- Leonardo L. G. Ferreira
- Glaucius Oliva
- Adriano D. Andricopulo

Capítulo 66 – Farmacogenômica, 1039

- Letícia Camargo Tavares
- Leiliane Rodrigues Marcatto
- Paulo Caleb Júnior de Lima Santos

Capítulo 67 – Psicofarmacogenética, 1053

- Angel O. Rojas Vistorte
- Bruna Valim de Nicola Cabral
- Luiz Henrique Junqueira Dieckmann
- Michel Haddad

Capítulo 68 – Fármacos que afetam marcas epigenéticas, 1063

- Miriam Galvonas Jasiulionis

Capítulo 69 – Terapia gênica, 1075

- Priscila Keiko Matsumoto Martin
- Roberta Sessa Stilhano

Capítulo 70 – Farmacologia da enxaqueca, 1083

- Tarciso Tadeu Miguel

Capítulo 71 – Farmacologia da obesidade, 1097

- Ana Cláudia Losinskas Hachul
- Ingrid Beatriz de Melo Moraes
- Nelson Inácio Pinto Neto
- Lian Tock
- Lila Missae Oyama

Capítulo 72 – Farmacologia dos canabinoides, 1109

- Fabrício de Araújo Moreira

Capítulo 73 – Psicodélicos, 1115

- Eduardo Ary Villela Marinho
- Eduardo Koji Tamura
- Alexandre Justo de Oliveira Lima
- Laís Fernanda Berro

Capítulo 74 – MTHFR, metilfolato e transtornos psiquiátricos, 1133

- Angel O. Rojas Vistorte
- Euclides Gomes
- Luiz Henrique Junqueira Dieckmann
- Michel Haddad
- Rayama Arenhart

Índice Remissivo, 1137

CORTESIA CAPÍTULO 1

Prof. François Noël

Introdução à Farmacologia: aspectos históricos

Autor:

- François Germain Noël

Com base na etimologia da palavra que tem sua origem no grego (*Pharmakon*: fármaco, droga, veneno; *Logos*: ciência), podemos definir a Farmacologia como a ciência que estuda a forma pela qual as substâncias biologicamente ativas afetam os sistemas fisiológicos. Na atualidade, a Farmacologia pode ser vista como a disciplina que estuda o mecanismo de ação, uso e efeitos adversos dos fármacos, isto é, dos princípios ativos dos medicamentos. Desta forma, ela se distingue da Fisiologia e da Bioquímica, conforme escreveu Patton (1986):

“Se a Fisiologia está relacionada com a função, a Anatomia com a estrutura, e a Bioquímica com a química do corpo vivo, então a Farmacologia lida com as mudanças na função, estrutura e propriedades químicas do corpo provocadas por substâncias químicas”.

Como disciplina, a Farmacologia tem sua terminologia própria, a qual deve ser entendida e respeitada, para o que contribui um excelente guia publicado sob os auspícios da União Internacional das Sociedades de Farmacologia (IUPHAR) que orienta o uso adequado dos termos e símbolos de Farmacologia Quantitativa. De forma complementar, um pequeno glossário comentado está disponível em português no site da Sociedade Brasileira de Farmacologia e Terapêutica Experimental (<http://www.sbftc.org.br/glossario-farmacologico/>).

Longe de ser uma disciplina isolada, a Farmacologia tem estreita relação com a química medicinal/farmacêutica, já que são disciplinas essenciais e parceiras no processo de descoberta e desenvolvimento de novos medicamentos (Capítulo 2 – Descoberta e desenvolvimento de fármacos). Para melhor entender como nasceu e se fortaleceu a Farmacologia e para onde ela está indo, é necessário voltar às suas origens, perfazendo uma pequena viagem no tempo e no espaço.

■ Antiguidade

Acredita-se que o ser humano sempre procurou na natureza elementos para curar ou amenizar seus males assim como fazia

para saciar sua fome e sede. O mais antigo documento farmacêutico conhecido é uma pequena tábua suméria descoberta em Nippur, produzida no terceiro milênio da era pré-cristã (2100 a.C.), com 15 receitas medicinais. O documento antigo mais famoso em que se registrou o preparo e uso de “medicamentos” é um papiro egípcio (“papiro de Ebers”, datado de 1550 a.C.) que contém cerca de 700 fórmulas, entre mágicas e “medicamentosas” (Figura 1.1). Apesar de não haver documentos, há evidências da existência de sistemas médicos tão antigos na Índia e na China. Na China, o compêndio de Matéria Médica *Pen ts'ao kang mu*, escrito por Li Shih-chen (1518-1593 d.C.) é considerado o livro médico mais completo e abrangente já escrito na história da medicina tradicional chinesa, formado por 52 volumes e cerca de 11 mil prescrições. Como exemplo de uso tradicional milenar, podemos citar a decocção de efedra (*Ma Huang*), contendo efedrina e usada para o tratamento da asma.



Figura 1.1 – Papiro de Ebers.

Fonte: Disponível em: <https://br.depositphotos.com/stock-photos/papiro-de-ebers.html?filter=all&qview=3627218>.

■ Grécia e medicina ocidental

Na Grécia, berço da cultura ocidental, Hipócrates (460-377 a.C.) foi o primeiro a liberar a medicina do misticismo e da religião. Por esta razão, e pela ênfase que deu à ética médica, Hipócrates é reconhecido como o “Pai da Medicina”. É também na Grécia que podemos enxergar o desenvolvimento da Farmácia com Teofrasto (372-287 a.C.), que descreveu as propriedades medicinais de plantas no seu clássico tratado *A História das plantas*. O greco-romano Dioscórides (40-90 d.C.) aproveitou este material no seu *De Materia Medica* (Figura 1.2), considerado o primeiro compêndio de Farmácia, no qual descreveu cerca de 500 plantas, permanecendo a principal fonte do conhecimento farmacêutico até o século XVI, razão pela qual Dioscórides é considerado o “Pai da Farmacognosia”. Ainda na era romana, o grego Galeno (131-201 d.C.) teve destaque como um dos primeiros fisiologistas experimentais e contribuiu no campo da Farmácia com suas preparações “galênicas” de princípios ativos vegetais.

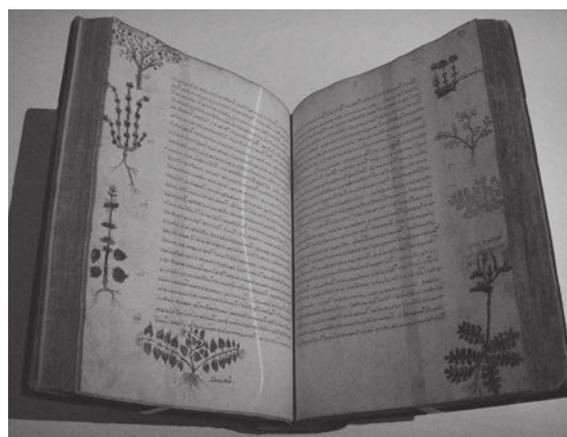


Figura 1.2 – *De Materia Medica* (Dioscórides).

Fonte: Disponível em: https://en.wikipedia.org/wiki/Pedanius_Dioscorides#/media/File:Dioscorides_De_Materia_Medica_Byzantium_15th_century.jpg.

■ Período medieval (séculos V-XV)

Após o declínio do império romano, a Europa entrou num período de obscurantismo durante o qual a ciência greco-latina foi salva graças às abadias beneditinas e à Escola Médica de Salerno, na Itália, onde houve fusão das culturas greco-latinas e árabe. A farmacologia árabe era fundamentalmente relacionada aos gregos e Dioscórides era o modelo. Durante a Era de Ouro islâmica (séculos VIII-XIII), foram estabelecidas as primeiras farmácias (Bagdá 754 d.C.) que passaram a ser regulamentadas e inspecionadas pelo Estado no século IX. Al-Biruni (973-1050 d.C.) escreveu um dos trabalhos mais valiosos sobre farmacologia (*Kitab al-Saydalah, O livro das drogas*), em que detalhou as propriedades das “drogas” (fármacos) e delineou

o papel da farmácia e as funções e deveres do farmacêutico. Somados à criação da primeira Escola de Farmácia, esses avanços marcaram a separação das profissões médica e farmacêutica.

■ Renascença (século XVI)

A descoberta das Américas pelos espanhóis permitiu a escrita do primeiro tratado de Farmacognosia do continente americano baseado no conhecimento indígena, o *Codex Badianus*, escrito no século XVI por um professor nativo de Tlatelolco (México). Na Europa, foi publicada a primeira farmacopeia verdadeira, o *Nuovo Receptario Composto* (Florença, 1498) e nasceu Paracelso, considerado o “Avô da Farmacologia”. Paracelso (1493-1541), um médico suíço, revolucionou a terapêutica ao descartar a teoria dos humores (Hipócrates-Galeno) e defender que a origem das doenças está num distúrbio dos constituintes químicos do organismo. Ele também enfatizou os poderes curativos dos agentes individuais reprimindo o uso indiscriminado de misturas derivadas de plantas ou animais. Ele pôde também ser considerado o criador da Toxicologia por reconhecer a relação entre a quantidade de substância administrada e os seus efeitos benéficos ou tóxicos: *sola dosis facit venenum* (somente a dosagem faz o veneno).

■ Séculos XVII-XIX: avanços em fisiologia e química

Até ao final do século XVIII, as plantas medicinais continuavam sendo usadas na forma de extratos, tinturas, infusões, sem definição dos seus princípios ativos. Como exemplos, podemos citar o ópio (látex dos frutos da papoula, *Papaver somniferum*), o extrato dos frutos da beladona (*Atropa belladonna*), o pó de casca de quinina (*Cinchona officinalis*), o chá de folhas de coca (*Erythroxylon coca*), o chá de galhos de efedra (*Ephedra sinica*) e o chá de folhas de dedaleira (*Digitalis lanata*).

A Farmacologia não poderia ter surgido como ciência própria sem os avanços realizados em Fisiologia e Química durante os séculos XVII e XIX. A fisiologia desenvolveu métodos experimentais determinantes não somente para descrever importantes funções vitais, como também para o estudo dos efeitos biológicos de novas substâncias, puras, que a Química passou a oferecer. O exemplo mais marcante dos avanços em Fisiologia é a explicação sobre o funcionamento da circulação sanguínea feita por William Harvey (1578-1657), que marcou também o início do estudo de fármacos ministrados por via intravenosa. Os chamados vivisseccionistas franceses, entre os quais François Magendie (1783-1855) e Claude Bernard (1813-1878), estabeleceram novos métodos experimentais decisivos para descobrir o que os fár-

macos faziam no organismo vivo, sendo seus efeitos decorrentes de ação em órgãos específicos. Magendie e Bernard podem ser considerados os precursores da Farmacologia, pois foram os primeiros fisiologistas a se beneficiarem da disponibilidade de substâncias orgânicas puras para experimentos quantitativos da ação de fármacos. O médico Magendie foi o primeiro fisiologista a usar alcaloides para o tratamento de doenças, fazendo, assim, a ligação entre a Fisiologia e a nascente disciplina de Farmacologia.

Ao mesmo tempo, por um lado ocorreram mudanças radicais em Química. O inglês Robert Boyle (1627-1691) é considerado um dos fundadores da Química moderna. Por outro lado, novas metodologias de extração e purificação de produtos naturais permitiram a obtenção das primeiras substâncias biologicamente ativas, de forma pura. A mudança de paradigma ocorreu em 1805, quando um estudante estagiário de Farmácia, o alemão Frederick W. A. Sertürner (1783-1841) conseguiu isolar a morfina na forma cristalina, a partir de ópio (Figura 1.3). Adotando o método de Sertürner, numerosas substâncias foram isoladas e testadas.

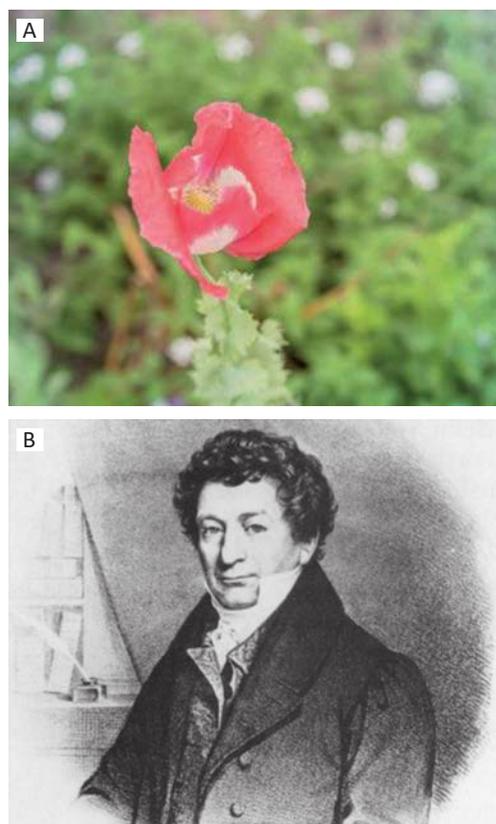


Figura 1.3 – (A) Flor de papoula (*Papaver somniferum*). (B) Lito-grafia de Frederick W. A. Sertürner.

Fonte: Disponível em: <https://br.depositphotos.com/stock-photos/flor-de-papoula.html?filter=all&qview=298330782> e <https://en.wikipedia.org/wiki/Friedrich_Sert%C3%BCrner#/media/File:Friedrich_Wilhelm_Adam_Sertuerner.jpg>.

Em 1826, dois farmacêuticos franceses, Pierre Joseph Pelletier e Joseph Caventou, produziram 1.800 kg de sulfato de quinina, pura e cristalina, a partir de 150 toneladas de casca de quinquina, sendo o primeiro produto natural comercial a ser produzido num processo que pode ser considerado o embrião de uma empresa farmacêutica. A primeira indústria farmacêutica *stricto sensu* foi criada em Darmstadt (Alemanha) por Emmanuelle Merck (1794-1855) após transformação da farmácia familiar para produzir, inicialmente, alcaloides. Ainda no século XIX, muitos outros alcaloides foram isolados, caracterizados e empregados na terapêutica, como colchicina, cafeína, atropina, papaverina, cocaína, fisostigmina, pilocarpina e efedrina.

Outros produtos naturais seguiram-se ao longo dos anos, quer sejam alcaloides como vinblastina (1958), vincristina (1961) e paclitaxel (1967), quer sejam de outra natureza química, como digoxina (1930), penicilina (1929) e estreptomicina (1944). Nota-se que após uma guinada no sentido de buscar novas substâncias por meio da Química sintética, os produtos naturais voltaram a ser considerado fontes importantes de novos fármacos, como ilustrado pela atribuição do prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina de 2015. Esse prêmio laureou Satoshi Ōmura (Japão) e William C. Campbell (EUA) pela descoberta da avermectina a partir de cepas de *Streptomyces avermitilis* e sua modificação química em ivermectina, e a chinesa Youyou pelo isolamento e identificação da artemisinina a partir da planta *Artemisia annua*.

Voltando ao século XIX, vale mencionar a emergência do conceito de relação estrutura-atividade, tão importante para o processo de descoberta de novos fármacos (James Blake, 1815-1893).

■ Século XIX: Farmacologia como nova disciplina e profissão

A Farmacologia deve seu reconhecimento como disciplina própria graças às atuações de dois docentes-pesquisadores alemães bálticos: Rudolf Bucheim (1820-1879) e Oswald Schmiedeberg (1838-1921). Bucheim foi pioneiro no trabalho de experimentação farmacológica, introduzindo bioensaios e fazendo da Farmacologia uma verdadeira ciência. Ele foi também o primeiro professor de Farmacologia e fundador do primeiro laboratório dedicado exclusivamente à Farmacologia experimental, como parte independente da Fisiologia, na Universidade de Dorpat (hoje Tartu), na Estônia. Quanto a Schmiedeberg, aluno brilhante de Bucheim, ele pode ser considerado um precursor do estudo da Farmacocinética (Capítulo 3 – Farmacocinética: absorção, distribuição, metabolismo e eliminação de fármacos), pois introduziu o conceito da

relação entre atividade de um fármaco com sua capacidade de alcançar seu sítio de ação e de ser removido dele. Nota-se que o “Pai da Farmacocinética” é considerado, por alguns autores, o sueco Torsten Teorell, pelos seus trabalhos fundamentais publicados em 1937.

Em Estrasburgo (França), Schmiedeberg criou um importante instituto de Farmacologia onde ganhou fama pelas suas qualidades como docente, atraindo numerosos alunos e influenciando mundialmente o desenvolvimento da profissão de farmacologista. Entre seus alunos, destacamos John Jacob Abel (1857-1938), que fundou a Sociedade Americana de Farmacologia (ASPET) e sua revista (*Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*). Schmiedeberg foi também cofundador da primeira revista moderna de Farmacologia (*Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*). Por essas contribuições, Schmiedeberg é considerado o “Pai da Farmacologia moderna”.

■ Final do século XIX e início do século XX: primeiros fármacos sintéticos e nascimento da indústria farmacêutica alemã

Os primeiros fármacos sintéticos a alcançar o mercado foram obtidos na Alemanha em decorrência da criação pela Bayer de um novo departamento de pesquisa farmacêutica, em torno de 1881, não somente na área da química orgânica sintética como também nas áreas de Farmacologia e Quimioterapia. Com essa mudança, uma empresa, que nascera como pequena fábrica de corantes (em 1863) e desenvolvera-se como empresa química, tornara-se também uma das primeiras grandes indústrias farmacêuticas mundiais, responsável pela síntese e comercialização dos primeiros analgésicos, como fenacetina, paracetamol e ácido acetilsalicílico (AAS).

O AAS, comercializado em 1899 sob o nome de aspirina® (Figura 1.4), é considerado até hoje “o fármaco milagroso” (*the wonder drug*). Foi graças à outra empresa químico-farmacêutica alemã, a Hoechst® (hoje, Sanofi-Aventis®), que a descoberta da primeira substância sintética capaz de curar uma doença infecciosa (sífilis) foi patenteada e comercializada: a arsfenamina (Salvarsan®, 1909) e seu sal mais estável, a neorsfenamina (Neosalvarsan®). Essa descoberta realizada por Paul Ehrlich (1814-1915), considerado em virtude deste feito o “Pai da Quimioterapia”, foi o resultado do estudo sistemático de uma grande quantidade de substâncias orgânicas, do uso da química orgânica como ciência, do desenvolvimento de modelos experimentais em animais e de ensaios clínicos para as substâncias selecionadas, o que era inovador para a

época. Com a descoberta do primeiro agente antibacteriano sulfonamida, eficaz e seguro (sulfonamina, Prontosil®), sintetizado na Bayer® em 1932, terminava o que pode ser considerado o primeiro período de descoberta de fármacos. Nesse período (1820-1930), a primeira geração era composta essencialmente de alcaloides isolados e purificados a partir de produtos naturais enquanto a segunda geração tinha por origem a síntese de substâncias inorgânicas e orgânicas, como os primeiros analgésicos, hipnóticos e agentes quimioterápicos.



Figura 1.4 – Aspirina – foto de um dos primeiros frascos de aspirina da Bayer, vendida na forma de pó (Bayer Corporation).

Fonte: Disponível em: https://pharmaphorum.com/views-and-analysis/a_history_of_bayer/.

Durante esse período “clássico” da Farmacologia, as técnicas usadas eram essencialmente os órgãos isolados e os ensaios *in vivo*. Também nesse período surgiu o conceito de receptor e deu-se início à farmacologia quantitativa.

■ Era moderna (1935-atual): os anos dourados dos fármacos

No que poderia ser considerado uma terceira geração de fármacos (1935-1960), incluiríamos as sulfonamidas, que surgiram após o sucesso do Prontosil®, os demais antibióticos e os hormônios. Esses fármacos foram produzidos no momento em que as grandes empresas farmacêuticas mudaram drasticamente suas estruturas e procedimentos. A quarta geração (1960-1980) trouxe os antibióticos semissintéticos, os psicofármacos (antipsicóticos, antidepressivos) e fármacos que atuam no sistema cardiovascular (β -bloqueadores, anti-hipertensivos, diuréticos). Finalmente, a quinta geração (1980-presente) incluiu os

inibidores enzimáticos (da enzima de conversão da angiotensina, da ciclo-oxigenase, da H^+/K^+ -ATPase, de enzimas (de vírus, p.ex., HIV) e de células tumorais) e os biofármacos (anticorpos monoclonais e proteínas recombinantes).

No que diz respeito aos conceitos e técnicas utilizadas, podemos distinguir quatro fases da Farmacologia nesta era moderna:

- **Fase bioquímica (1948-1970)**. Técnicas: purificação de receptores; conceitos: atividade intrínseca, receptores de reserva, dessensibilização e alosterismo.
- **Fase molecular (1970-1986)**. Técnicas: *binding* e sistemas recombinantes; conceitos: receptores acoplados à proteína G (GPCR, do inglês *G protein-coupled receptors*) e modelo do complexo ternário, oligomerização e internalização de receptores.
- **Fase genômica (1987-presente)**. Técnicas: transferência de energia de ressonância de fluorescência (FRET, do inglês *fluorescence resonance energy transfer*) ou transferência de energia de ressonância de bioluminescência (BRET, do inglês *bioluminescent resonance energy transfer*), eletrofisiologia, imagens, cristalografia e animais geneticamente modificados; conceitos: atividade constitutiva, moduladores alostéricos e tempo de residência.
- **Fase da farmacologia de sistemas (2003-presente)**. Técnicas: “ômicas” (proteômica, metabolômica, epigenômica), redes moleculares e receptores planejados ativados exclusivamente por compostos planejados” (DREADD, do inglês *designer receptors exclusively activated by designer drugs*); conceitos: eficácia pluridimensional e seletividade funcional.

■ Farmacologia do futuro

Fora o crescimento esperado dos biofármacos e dos “nanofármacos”, podemos imaginar que haverá implantação/generalização da terapia individualizada, amparada na Farmacogenética e talvez sucesso das terapias com base em RNA de interferência (RNAi), um desafio tecnológico para aspectos farmacocinéticos. Terapias não farmacológicas deverão também ocupar algum espaço, como a terapia celular, com células-tronco ou células produtoras de “fármacos”, e a terapia gênica.

■ Fármacos que fizeram história

Citamos a seguir alguns fármacos que revolucionaram a Farmacologia por serem totalmente inovadores (*first-in-class*), abrindo novas classes terapêuticas, e/ou por seu sucesso e abrangência.

- **Morfina (1827):** analgésico central, dos mais eficazes, comercializado pela Merck anos após ter sido a primeira substância natural a ser isolada.
 - **Ácido acetilsalicílico (Aspirina®, 1899):** um dos primeiros fármacos sintéticos comercializados, às vezes apelidado de “fármaco milagroso”.
 - **Arsfenamina (1909):** primeiro fármaco sintético para curar uma doença infecciosa (sífilis), marcou o início da quimioterapia.
 - **Insulina (1922):** primeiro hormônio usado na terapia. Exemplo de primeira proteína produzida pela tecnologia de DNA recombinante (1982), abrindo caminho para os biofármacos.
 - **Penicilina (1942):** primeiro antibiótico, “descoberto” acidentalmente pelo biólogo escocês Sir Alexander Fleming, em 1929. A penicilina foi isolada e caracterizada em termos de propriedades antibacterianas por Howard Walter Florey e Ernst Boris Chain (1940) e se tornou o antibiótico que mais salvou vidas em âmbito mundial.
 - **Fenbenzamina (1942):** primeiro anti-histamínico que abriu o caminho para a descoberta das fenotiazinas e da psicofarmacologia.
 - **Cortisona (1948):** primeiro glicocorticosteroide comercializado.
 - **Mecloretamina (1949):** primeiro antitumoral aprovado pela agência americana Food and Drug Administration (FDA), marcando o início da quimioterapia antineoplásica.
 - **Clorpromazina (1952):** uma marca em psiquiatria como primeiro antipsicótico que ensejou a “revolução psicofarmacológica”.
 - **Imipramina (1958):** primeiro antidepressivo.
 - **Mestranol + noretinodrel (1960):** princípios ativos do primeiro contraceptivo oral feminino aprovado pela FDA para esse fim, o que teve grande repercussão sobre o controle de natalidade e suas consequências sociais.
 - **Diazepam (1963):** segunda benzodiazepina a chegar ao mercado, mais prescrita, mais potente e fácil de sintetizar do que o *first-in-class* clordiazepóxido (1960).
 - **Propranolol (1964):** primeiro bloqueador β -adrenérgico comercializado e exemplo de busca racional por antagonistas a partir do agonista fisiológico.
 - **Clozapina (1972):** primeiro antipsicótico atípico, hoje considerado um dos primeiros fármacos multialvo.
 - **Digoxina (1975):** primeiro fármaco comercializado sob a forma de substância pura para tratamento da insuficiência cardíaca.
 - **Cimetidina (1976):** primeiro antagonista do receptor H_2 da histamina, outro exemplo de busca por seletividade entre subtipos de um receptor.
 - **Captopril (1981):** primeiro inibidor da enzima conversora de angiotensina a ser usado clinicamente (anti-hipertensivo). Considerado o primeiro fármaco resultante de uma estratégia de desenho racional de fármaco.
 - **Ciclosporina (1983):** primeiro imunossupressor, fundamental para transplantes de órgãos.
 - **Fluoxetina (1987):** primeiro inibidor seletivo da recaptação de serotonina, inicialmente para tratamento da depressão.
 - **Lovastatina (1987):** primeiro inibidor da HMG-CoA-redutase, sucesso comercial no controle do colesterol.
 - **Zidovudina (AZT, 1987):** primeiro fármaco anti-HIV. Primeiro inibidor da enzima transcriptase reversa, um grupo de antirretrovirais que se tornou um dos pilares da terapia contra o vírus da AIDS.
 - **Omeprazole (1988):** primeiro inibidor irreversível da H^+/K^+ -ATPase, com maior eficácia, para tratamento de úlcera duodenal.
 - **Paclitaxel (1993):** fármaco para câncer mais vendido na história, com mecanismo de ação inovador.
 - **Saquinavir (1995):** primeiro inibidor de protease do vírus HIV.
 - **Rituximab (1997):** primeiro anticorpo monoclonal (anti-CD20) a ter grande sucesso no tratamento de linfoma e de artrite reumatoide.
 - **Celecoxib (1998):** primeiro antagonista seletivo da COX2.
 - **Sildenafil (1998):** primeiro antagonista seletivo da PDE5, enorme sucesso comercial (a famosa “pílula azul”, com (ab)uso “recreativo”).
 - **Trastuzumab (1998):** segundo anticorpo monoclonal humanizado (anti-HER-2/neu) aprovado pela FDA para tratamento de câncer de mama.
 - **Etanercept (1998):** proteína recombinante (receptor do $TNF\alpha$), biofármaco para tratamento de doença autoimune, por exemplo, artrite reumatoide.
 - **Imatinib (2001):** inibidor de tirosina quinase codificada pelo oncogene BCR-ABL e primeiro fármaco idealizado pelo método de desenho racional de fármaco com base na estrutura do receptor.
 - **Efavirenz-Emtricitabina-Tenofovir (Atripla®, 2006):** primeiro coquetel anti-HIV.
- **Farmacologistas que fizeram história**
- Citamos a seguir alguns pesquisadores que deram grande contribuição para a Farmacologia básica ou clínica, em função dos seus trabalhos:

- **Claude Bernard (1813-1878)**: considerado o “Pai da Experimentação Farmacológica Moderna” (ver tópico anterior, séculos XVII-XIX).
- **Oswald Schmiedeberg (1838-1921)**: farmacologista alemão considerado como o “Pai da Farmacologia moderna” (ver tópico anterior, século XIX).
- **John N. Langley (1852-1925)**: fisiologista, introduziu o conceito de receptor.
- **(Hermann) Emil Fischer (1852-1919)**: químico alemão, responsável pela descoberta e comercialização do primeiro barbitúrico (barbital) e pelo famoso conceito de “chave-fechadura”, inicialmente para descrever a relação entre o sítio catalítico de uma enzima e seu substrato e, depois, adotado pela Farmacologia para o complexo fármaco-receptor.
- **Paul Ehrlich (1854-1915)**: imunologista alemão, “Pai da Quimioterapia” em virtude da descoberta da arsfenamina (Salvarsan®), primeira substância sintética capaz de curar uma doença infecciosa (sífilis) e idealizador do conceito da “bala mágica” (*magic bullet*), que considerou haver necessidade de substâncias com um único alvo específico para tratar uma doença.
- **Sir Henry H. Dale (1875-1968)**: neurofisiologista e farmacologista inglês, recebeu o prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina (1936) com Otto Loewi, por suas descobertas sobre transmissão química dos impulsos nervosos, sobretudo esclarecendo o papel da acetilcolina.
- **Sir Alexander Fleming (1881-1955)**: microbiologista e farmacologista escocês que descobriu a penicilina (prêmio Nobel em 1945).
- **Alfred J. Clark (1885-1941)**: farmacologista inglês, propôs a sua famosa “teoria da ocupação” (1933) para relacionar a ocupação de receptores ao efeito dos fármacos.
- **Archibald V. Hill (1886-1977)**: matemático e farmacologista inglês, pioneiro da farmacologia quantitativa.
- **Torsten Teorell (1905-1992)**: fisiologista sueco, considerado o “Pai da Farmacocinética” por ser o primeiro (em 1937) a propor o conceito de modelo farmacocinético multicompartmental.
- **Daniel Bovet (1907-1992)**: farmacologista suíço-italiano, descobriu o primeiro anti-histamínico (prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina, 1947).
- **Sir Bernard Katz (1911-2003)**: biofísico alemão-australiano, recebeu o prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina (1970), junto com Ulf von Euler e Julius Axelrod, por suas descobertas sobre a transmissão humoral nas terminações nervosas.
- **Raymond P. Ahlquist (1914-1983)**: farmacologista americano, propôs a divisão dos adrenoceptores em dois subtipos (α e β), descoberta que abriu o caminho para novos fármacos como os bloqueadores β -adrenérgicos.
- **Earl W. Sutherland Jr. (1915-1974)**: farmacologista americano, recebeu o prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina (1971) por suas descobertas sobre o mecanismo de ação da adrenalina.
- **Robert F. Furchgott (1916-2009)**: farmacologista americano, recebeu o prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina (1998), com Ferid Murad e Louis J. Ignarro, pela descoberta do óxido nítrico como molécula sinalizadora no sistema cardiovascular.
- **Louis Lasagna (1923-2003)**: médico americano, considerado o “Pai da Farmacologia Clínica”, criou o primeiro Departamento de Farmacologia Clínica nos Estados Unidos e teve participação fundamental na conceitualização dos ensaios clínicos controlados e do efeito placebo.
- **Arvid Carlsson (1923-presente)**: neurofarmacologista sueco, recebeu o prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina (2000), com Eric Kandel e Paul Greengard, por suas descobertas sobre transdução de sinal no sistema nervoso central.
- **Sir James W. Black (1924-2010)**: farmacologista escocês considerado como “mago” do processo de descoberta de novos fármacos, recebeu o prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina (1988), com Gertrude B. Elion e George H. Hitchings, pelos seus trabalhos que resultaram na descoberta e no desenvolvimento de propranolol e cimetidina.
- **Sir John R. Vane (1927-2004)**: farmacologista inglês, recebeu o prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina (1982), com Sune K. Bergström e Bengt I. Samuelsson, por suas descobertas sobre prostaglandinas e substâncias relacionadas com a aspirina. Seu trabalho resultou na introdução de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA).
- **Solomon H. Snyder (1938-presente)**: neurofarmacologista americano, foi um dos descobridores do receptor opioide (1973) e, posteriormente, identificou a existência de peptídeos opiáceos endógenos no cérebro. Snyder identificou receptores para os principais neurotransmissores no cérebro e, assim, explicou as ações das drogas psicoativas.
- **Alfred G. Gilman (1942-2015)**: farmacologista americano, recebeu o prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina (1994), com Martin Rodbell, pela descoberta das proteínas G e dos seu papel na transdução de sinal.
- **Robert J. Lefkowitz (1943-presente)**: farmacologista americano, recebeu o prêmio Nobel de Química (2012), com Brian K. Kobilka, pelos seus estudos dos GPCR, particularmente dos adrenoceptores.

■ História da Farmacologia no Brasil

No que diz respeito ao ensino da Farmacologia, podemos destacar o farmacêutico Jovelino (Armínio de Souza) Mineiro, da Escola de Farmácia de Ouro Preto, pela publicação do “Curso de Pharmacologia” (1911), provavelmente o primeiro livro de Farmacologia escrito por um brasileiro. No que diz respeito à pesquisa, Álvaro (1882-1952) e Miguel (1890-1953) Osório de Almeida podem ser considerados os pioneiros no desenvolvimento da Fisiologia e da Farmacologia experimental no Brasil. Eles iniciaram seus trabalhos científicos na área de Fisiologia em um laboratório instalado no porão de sua residência no Rio de Janeiro. É lá que Maurício Rocha e Silva (1910-1983) se iniciou na pesquisa científica antes de se formar médico e migrar para São Paulo, onde, no Instituto Biológico, descobriu que as enzimas do veneno da serpente *Bothrops jararaca* agem sobre proteínas do sangue, liberando uma substância chamada bradichinina (1949), descoberta fundamental que ajudou a desvendar o novo sistema das cininas.

Considerado o “Pai da Farmacologia brasileira”, foi o primeiro presidente da Sociedade Brasileira de Farmacologia e Terapêutica Experimental (SBFTE), divulgou o uso de bioensaios e fez do departamento de Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo de Ribeirão Preto (USP-RP) o berço

da Farmacologia brasileira. Seu amigo e contemporâneo José Ribeiro do Valle (1908-2000), primeiro catedrático de Farmacologia, na antiga Escola Paulista de Medicina (EPM, hoje UNIFESP), foi outro farmacologista de dimensão nacional, responsável pela formação de um grande número de farmacologistas de sucesso além das suas contribuições científicas, como em Endocrinologia. Ainda nesta geração, podemos citar Lauro Sollero (1916-1982), professor Titular da UFRJ, outra “matriz de mestres em Farmacologia”, segundo o próprio José Ribeiro do Valle.

Da segunda geração de farmacologistas, há de destacar um dos pupilos de Maurício Rocha e Silva, Sérgio Henrique Ferreira (1934-2016) que isolou do veneno da *Bothrops jararaca* um princípio ativo capaz de potencializar os efeitos farmacológicos da bradichinina. Esta descoberta permitiu o desenvolvimento do anti-hipertensivo captopril, primeiro IECA, por pesquisadores da empresa farmacêutica inglesa Bristol-Myers Squibb. Durante seu pós-doutorado na Inglaterra, participou ativamente da equipe de pesquisadores liderada pelo prêmio Nobel John Vane que elucidou o mecanismo de ação da aspirina e da participação das prostaglandinas na resposta inflamatória. De volta ao Brasil (USP-RP), descobriu um componente periférico na analgesia da morfina, o mecanismo de ação da dipirona e o papel do óxido nítrico na analgesia.

Atividade proposta

Esta atividade visa fixar informações relevantes sobre este capítulo. Para tanto, tente responder às seguintes questões e depois verifique as respostas esperadas ao final.

- 1) Como você definiria a disciplina de Farmacologia?
- 2) Quem é considerado o “Pai da Farmacologia”?
 - (a) Dioscórides.
 - (b) Teofrasto.
 - (c) Galeno.
- 3) Qual foi a primeira substância ativa obtida de forma pura a partir de produto natural?
 - (a) Atropina.
 - (b) Morfina.
 - (c) Quinina.
- 4) Quem é considerado o “Pai da Farmacologia moderna”? Por quê?
 - (a) Oswald Schmiedeberg.
 - (b) Claude Bernard.
 - (c) William Harvey.
- 5) Em qual país nasceram as primeiras indústrias farmacêuticas?
 - (a) França.
 - (b) Estados Unidos da América.
 - (c) Alemanha.

- 6) Quem é considerado o “Pai da Quimioterapia”? Por quê?
 - (a) Alexander Fleming.
 - (b) Paul Ehrlich.
 - (c) James Black.
- 7) Qual é o fármaco considerado “maravilhoso-milagroso” (*the wonder drug*)? Por quê?
 - (a) AAS (Aspirina®).
 - (b) Sildenafil (Viagra®).
 - (c) Zidovudina (AZT).
- 8) Quem é considerado o “Mago” do processo de descoberta de novos fármacos na indústria farmacêutica?
 - (a) Paul Ehrlich.
 - (b) John Vane.
 - (c) James Black.
- 9) Qual é o fármaco de origem natural usado para o tratamento da malária e cuja descoberta resultou em prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina para seu inventor-descobridor, em 2015, e simbolizou a “volta” dos produtos naturais como fontes de novos fármacos?
 - (a) Imatinib.
 - (b) Ivermectina.
 - (c) Artemisinina.
- 10) Qual é o pesquisador brasileiro cuja descoberta, feita no Brasil, levou à comercialização de fármaco de grande sucesso internacional?
 - (a) Sérgio Henrique Ferreira.
 - (b) Maurício Rocha e Silva.
 - (c) João Batista Calixto.

Respostas esperadas

- 1) A farmacologia pode ser vista como a disciplina que estuda o mecanismo de ação, o uso e os efeitos adversos dos fármacos, isto é, dos princípios ativos dos medicamentos.
- 2) Dioscórides, pelo seu compêndio *De Materia Medica*, considerado o primeiro compêndio de Farmácia e que se tornou a principal fonte do conhecimento farmacêutico até o século XVI.
- 3) A morfina foi obtida na forma cristalina, a partir de ópio, pelo farmacêutico alemão Frederick W. A. Sertürner, em 1805.
- 4) Schmiedeberg, por ter criado um importante instituto de Farmacologia onde ganhou fama pelas suas qualidades como docente, atraindo numerosos alunos e influenciando mundialmente o desenvolvimento da profissão de farmacologista.
- 5) A Alemanha é considerada o berço da indústria farmacêutica, pois a primeira indústria farmacêutica *stricto sensu* (Merck) foi criada em Darmstadt, em 1827. É neste país também que os primeiros fármacos sintéticos a alcançar o mercado foram obtidos (na Bayer).
- 6) Paul Ehrlich, por ter descoberto a primeira substância sintética capaz de curar uma doença infecciosa (sífilis), a arsfenamina, comercializada em 1909 com o nome Salvarsan®.
- 7) O ácido acetilsalicílico, um dos primeiros fármacos sintéticos comercializados com sucesso mundial e duradouro, sob o nome comercial de Aspirina®.

- 8) James W. Black, ganhador de prêmio Nobel, recebeu esse apelido por seus trabalhos que resultaram na descoberta e no desenvolvimento de propranolol e cimetidina.
- 9) A artemisinina foi isolada, purificada e identificada pela chinesa Youyou Tu a partir da planta *Artemisia annua*.
- 10) O prof. Sérgio Henrique Ferreira (USP-RP) isolou do veneno da *Bothrops jararaca* um princípio ativo capaz de potencializar os efeitos farmacológicos da bradicinina. Essa descoberta permitiu o desenvolvimento do anti-hipertensivo captopril, primeiro IECA, por pesquisadores da empresa farmacêutica inglesa Bristol-Myers Squibb.

■ REFERÊNCIAS

1. Colquhoun D. The quantitative analysis of drug-receptor interactions: a short history. *Trends Pharmacol Sci.* 2006;27:149-57.
2. Fredholm BB, Fleming WW, Vanhoutte PM, et al. The role of pharmacology in drug discovery. *Nat Rev Drug Discov.* 2002;1:237-8.
3. Hawgood BJ. Maurício Rocha e Silva MD: snake venom, bradykinin and the rise of autopharmacology. *Toxicon.* 1997;35:1569-80.
4. Neubig RR, Spedding M, Kenakin TP, et al. International Union of Pharmacology Committee on Receptor Nomenclature and Drug Classification. XXXVIII. Update on Terms and Symbols in Quantitative Pharmacology. *Pharmacol Rev.* 2003;55:597-606.
5. Raviña E. Evolution of drug discovery. In: Raviña E, ed. *The evolution of drug discovery: from traditional medicines to modern drugs.* Weinheim: Wiley-VCH; 2011:1-22.
6. Rubin RP. A brief history of great discoveries in pharmacology: in celebration of the centennial anniversary of the founding of the American Society of Pharmacology and Experimental Therapeutics. *Pharmacol Rev.* 2007;59:289-359.
7. Winquist RJ, Mullane K, Williams M. The fall and rise of pharmacology – (Re)defining the discipline? *Biochem Pharmacol.* 2014;87:4-24.

CORTESIA CAPITULO 1 - Prof. François Noël

NÃO PERCA!
COMPRE JÁ O SEU LIVRO NO SITE DA ATHENEU
www.atheneu.com.br