

## A EVOLUÇÃO DA QUÍMICA MEDICINAL NO BRASIL: AVANÇOS NOS 40 ANOS DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA<sup>#</sup>

Antonia Tavares do Amaral<sup>a</sup>, Carolina Horta Andrade<sup>b</sup>, Arthur E. Kümmerle<sup>c</sup> e Rafael V. C. Guido<sup>d,\*</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Química Fundamental, Instituto de Química, Universidade de São Paulo, Avenida Prof. Lineu Prestes 748, 05508-000 São Paulo – SP, Brasil.

<sup>b</sup>Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás, Rua 240, Qd. 87, St. Leste Universitário, 74605-170 Goiânia – GO, Brasil.

<sup>c</sup>Departamento de Química, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, 23897-000 Seropédica – RJ, Brasil.

<sup>d</sup>Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, Av. Joao Dagnone 1100, Jardim Santa Angelina, 13563-120 São Carlos – SP, Brasil.

Recebido em 02/04/2017; aceito em 29/05/2017

MEDICINAL CHEMISTRY PROGRESS IN BRAZIL: ADVANCES IN THE 40 YEARS OF THE BRAZILIAN CHEMICAL SOCIETY. Medicinal Chemistry includes the invention, discovery, design, identification, and interpretation of the molecular mechanism of action of biologically active compounds. In addition to the discovery of bioactive molecules, Medicinal Chemistry investigates drug metabolism and the relationships between chemical structure and biological activity. The advances achieved in the 20th century have significantly contributed to the better understanding of pathophysiological processes as well as the development of new, safer and more effective drugs for many diseases. In this article, we review the evolution of Medicinal Chemistry in Brazil during the last 40 years and evaluate the impact of the Brazilian contributions in the international context. The analyzed data revealed that Medicinal Chemistry research in Brazil has increased exponentially in the last two decades, the research groups became more well-distributed across the Brazilian regions and our scientific contributions have significant impact in the main journals of the field. Therefore, aiming at evolving steadily and striving for excellence in drug discovery and development, we shall focus on national and international collaborations and investment in translational research, as well.

**Keywords:** Medicinal Chemistry; Brazil; Progress; Evolution

### INTRODUÇÃO

O processo de desenvolvimento de novas substâncias candidatas a fármacos é complexo, de alto custo e demanda a combinação de várias áreas estratégicas em ciência e tecnologia. O resultado desse esforço integrado resultou no planejamento e descoberta de inovações terapêuticas para diversas doenças nas últimas décadas. Nesse sentido, a aplicação de métodos do estado-da-arte em Química e Biologia permitiu a elucidação de mecanismos fisiopatológicos e farmacológicos auxiliou a melhor compreensão do processo de reconhecimento molecular e das propriedades farmacocinéticas e toxicológicas de candidatos a fármacos. É evidente que os avanços científicos e tecnológicos na área de Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação (PD&I) de fármacos levaram a melhorias significativas na qualidade de vida das diversas populações no mundo.<sup>1,2</sup>

A Química Medicinal é uma ciência multidisciplinar, que combina várias especialidades, como Química Orgânica, Bioquímica, Físico-Química, Farmacologia, Informática, Biologia Molecular, Biologia Estrutural, Biologia Celular, entre outras. De acordo com o *Subcommittee on Medicinal Chemistry and Drug Development* da *Chemistry and Human Health Division* (VII) da *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC), a Química Medicinal é a disciplina que estuda os aspectos relacionados à descoberta, invenção e preparação de substâncias bioativas de interesse terapêutico, e os fatores moleculares do modo de ação dos fármacos, incluindo a compreensão da relação entre estrutura química e atividade (SAR,

do inglês, *Structure-Activity Relationships*), além de aspectos relacionados à absorção, distribuição, metabolismo, eliminação e toxicidade.<sup>3</sup> Portanto, a Química Medicinal é uma ciência fundamentada em Química, que envolve aspectos importantes das Ciências Farmacêuticas, Médicas e Biológicas.

A Sociedade Brasileira de Química (SBQ) está completando 40 anos de existência e para celebrar essa importante ocasião apresentamos nesse trabalho um estudo sobre a evolução da Química Medicinal no Brasil e sua inserção no mundo.

### EVOLUÇÃO DA QUÍMICA MEDICINAL NO BRASIL E SUA INSERÇÃO NO MUNDO

Datar o início da Química Medicinal brasileira e os pesquisadores pioneiros deste processo talvez não seja uma tarefa fácil e, possivelmente, qualquer conclusão será passível de questionamentos. No trabalho de Amaral e Montanari, publicado em 2002,<sup>4</sup> os autores reconhecem os esforços e homenageiam o saudoso Professor Andrejus Korolkovas, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF-USP), e o Professor Ivan da Rocha Pitta da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), por colocarem o Brasil no cenário internacional da Química Farmacêutica/Medicinal através de suas publicações, que abordavam diretamente o planejamento racional através dos estudos das relações quantitativas entre estrutura química e atividade biológica (QSAR, do inglês *Quantitative Structure-Activity Relationships*).<sup>5-7</sup> Esses estudos foram influenciados pelo trabalho de Corwin Hansch,<sup>8</sup> que esteve no Brasil em 1966 e proferiu uma palestra sobre as relações entre estrutura química e atividade biológica (SAR, do inglês, *Structure-Activity Relationships*), no 3º Simpósio Internacional de Farmacologia, realizado na Universidade de São Paulo. A vinda do Prof. Hansch ao

\*e-mail: [rvcguido@ifsc.usp.br](mailto:rvcguido@ifsc.usp.br)

<sup>#</sup>Esse artigo é dedicado a todos os pesquisadores que contribuíram e contribuem, direta e indiretamente, para o desenvolvimento da Química Medicinal no Brasil.

Brasil foi possível graças a um convite do Prof. Maurício Rocha e Silva, do Departamento de Farmacologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP-USP). É importante mencionar que o Prof. Rocha e Silva foi um dos maiores farmacologistas brasileiros que, junto com o Prof. Sérgio Henrique Ferreira (seu discípulo à época), descobriu a bradicinina e seus mecanismos de modulação da pressão arterial.<sup>9,10</sup> Esses estudos forneceram as bases farmacológicas para o desenvolvimento do fármaco captopril.<sup>11</sup>

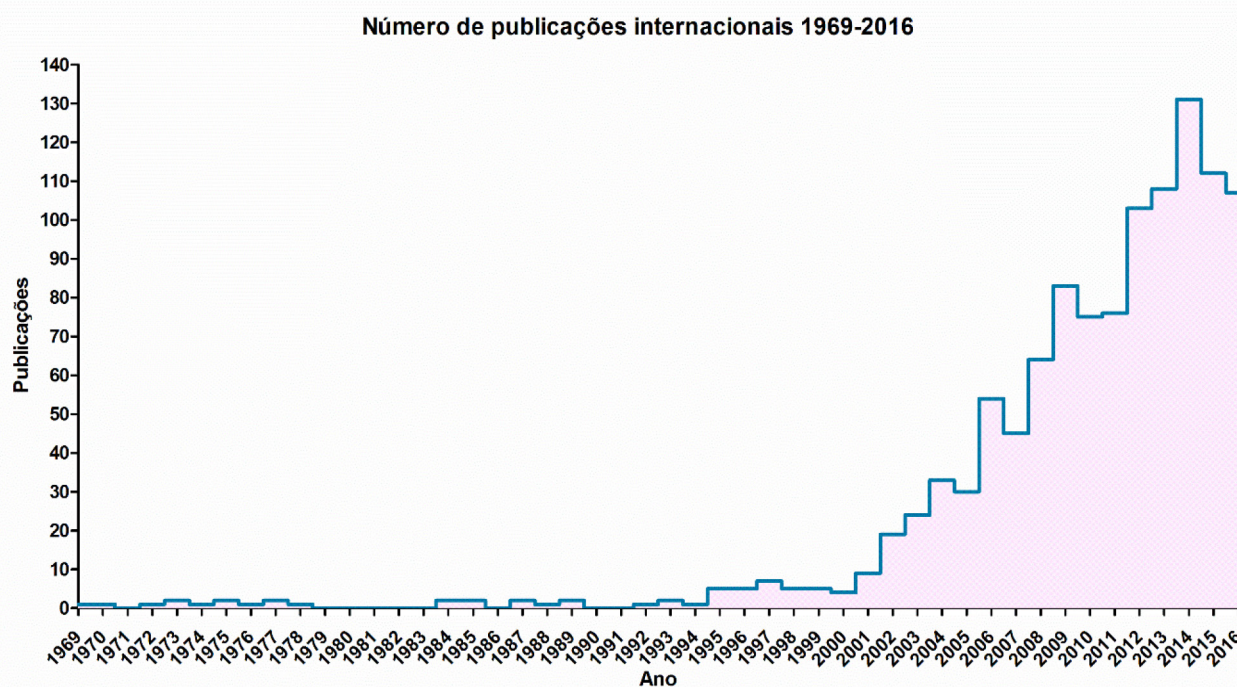
De fato, a importância dos Professores Korolkovas e Pitta para a Química Farmacêutica/Medicinal brasileira é indiscutível. O Prof. Korolkovas modernizou a Química Farmacêutica no Brasil, introduzindo as bases para o planejamento de fármacos. Foi, também, pioneiro ao escrever o livro “Fundamentos de Farmacologia Molecular: base para o planejamento de fármacos”, em 1974, e, logo depois, em 1976, o *Essentials of Medicinal Chemistry*, em co-autoria com Joseph Burckhalter, traduzido, posteriormente, em 1982, para o vernáculo, como “Química Farmacêutica”,<sup>12</sup> tendo-o como único autor. Publicou, também, a segunda edição do *Essentials of Medicinal Chemistry*, em 1988. O compêndio “Química Farmacêutica”, por muitos anos, constituiu-se em referência para os estudantes e profissionais da área de Química Farmacêutica/Medicinal. O Prof. Pitta foi e é um grande formador de recursos humanos e contribuiu significativamente para o desenvolvimento da Química Medicinal na região nordeste.

Visando avaliar a evolução da Química Medicinal no Brasil e sua inserção no mundo, realizamos uma busca na literatura baseada nos principais periódicos internacionais de Química Medicinal (*i.e.*, periódicos com fator de impacto maior que 2,0 e escopo principal focado em Química Medicinal), sendo eles: *Journal of Medicinal Chemistry*, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, *European Journal of Medicinal Chemistry*, *Current Medicinal Chemistry*, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, *ACS Medicinal Chemistry Letters*, *ChemMedChem*, *Chemical Biology and Drug Design* e *MedChemComm*, entre o período 1960 – 2016 (Scopus 05/3/2017).

O resultado dessa busca revelou dois outros expoentes do cenário científico brasileiro, os Profs. Antônio Cechelli de Mattos Paiva e Terezinha Bandiera Paiva, que fizeram contribuições seminais para a Química Medicinal quando publicaram, no final da década de 1960 e início de 1970,<sup>13–15</sup> os resultados dos estudos sobre derivados histaminérgicos e peptídicos como antagonistas de angiotensina e potencializadores de bradicinina no prestigiado *Journal of Medicinal Chemistry*. Nesta época, o sistema educacional universitário brasileiro passava por mudanças significativas. Entre elas desataca-se a aprovação da Lei Federal n.º 5.540, de 28/11/1968, que regulamentou a Reforma Universitária no Brasil e determinou a inclusão da disciplina de Química Farmacêutica no currículo do curso de graduação em Farmácia no Brasil.

A análise dos dados coletados nesse levantamento bibliográfico indica que, inicialmente, os trabalhos publicados por cientistas brasileiros na área de Química Medicinal eram raros (Figura 1). A primeira publicação identificada foi em 1969, seguida de maneira esporádica por algumas outras, na maioria do grupo do Prof. Mattos Paiva, durante a década de 1970. Em 1975, ocorreu a primeira edição do “Encontro Nacional de Professores de Química Farmacêutica (ENPQF)”, na cidade do Rio de Janeiro, organizado pelo Prof. Korolkovas. Este evento, que culminou com a publicação do livro “Memória do I Encontro Nacional de Professores de Química Farmacêutica”, de autoria do Prof. Korolkovas, restabeleceu a disciplina de Química Farmacêutica como obrigatória nos cursos de Farmácia e definiu seus objetivos no âmbito da profissão farmacêutica.<sup>16</sup> Desde então, o evento tem sido um espaço para discussão de tópicos relacionados ao ensino e pesquisa da área de Química Farmacêutica ou Medicinal no Brasil.<sup>17</sup>

A partir da década de 1980, contribuições importantes de outros cientistas brasileiros atuando na área de Química Medicinal começam a aparecer e a se destacar (Figura 1), mas ainda com um pequeno número de publicações dentre os periódicos selecionados (até 2 publicações/ano).



**Figura 1.** Número total de publicações de cientistas brasileiros por ano, de 1969 a 2016, obtido na base de dados Scopus (busca em 05/03/2017), nos periódicos *Journal of Medicinal Chemistry*, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, *European Journal of Medicinal Chemistry*, *Current Medicinal Chemistry*, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, *ACS Medicinal Chemistry Letters*, *ChemMedChem*, *Chemical Biology and Drug Design* e *MedChemComm*

O início da década de 1990 foi importantíssimo para o desenvolvimento da Química Medicinal no Brasil. Especificamente, em 1993, um marco para os químicos medicinais brasileiros foi estabelecido. Neste ano, atendendo ao anseio de muitos sócios da Sociedade Brasileira de Química (SBQ), foi criada a Seção Relações Quantitativas Estrutura-Atividade (SA), tendo em sua diretoria Profa. Antonia Tavares do Amaral (Diretor), Prof. Eliezer J. Barreiro (Vice-Diretor) e Prof. Rosendo Augusto Yunes (Tesoureiro). Em 1998, a SA se tornou a Divisão de Química Medicinal (MED) tendo em sua diretoria o Prof. Carlos Alberto Montanari (Diretor), Prof. Eliezer J. Barreiro (Vice-Diretor) e Prof. Ricardo Bicca de Alencastro (Tesoureiro) (Apêndice). A concepção da SA ocorreu durante o processo de referagem das Reuniões Anuais da SBQ. Nesta oportunidade, foi realizado um trabalho intenso junto aos membros da Sociedade Brasileira de Química para a identificação de pesquisadores que poderiam contribuir e serem beneficiados dos métodos de Relação Estrutura-Atividade (SAR, *Structure Activity Relationship*). Os potenciais interessados foram então convidados a apresentar seus trabalhos e participarem da SA. Essa iniciativa foi conduzida com a anuência e incentivo da Diretoria da SBQ da época. Assim, durante as Reuniões Anuais da SBQ, os alunos e os pesquisadores eram incentivados a discutir seus resultados e projetos sob a perspectiva de utilizá-los como estratégias metodológicas para o entendimento das interações no sistema biológico. Pretendia-se, deste modo, superar uma das grandes dificuldades da multidisciplinaridade que era o estabelecimento de uma linguagem científica rigorosa, mas comum às diferentes áreas. Além disso, havia a exigência de maturidade científica para compreender e admitir as limitações de cada abordagem, ou sistema de estudo, em especial o químico e o biológico, provavelmente, uma das razões da baixa produtividade científica brasileira na área de Química Medicinal até então nesta época.

Como pode ser observado na Figura 1, esse panorama de baixo número de contribuições brasileiras na área de Química Medicinal se manteve até o ano de 1995, quando essa estagnação e “barreira” de dificuldades foi rompida. A partir daquele ano, os pesquisadores brasileiros começam a publicar com mais frequência nos periódicos de Química Medicinal, com variações entre 5 e 7 publicações ao ano. O ano de 1995, aliás, foi particularmente especial para a Química Medicinal brasileira, pois neste ano foi realizada a primeira Escola de Verão em Química Farmacêutica Medicinal (EVQFM), organizada pelo Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio), sob a coordenação do Prof. Eliezer J. Barreiro e chancela da SBQ, que em 2017 chegou a sua 23ª edição. A EVQFM é uma importante iniciativa do LASSBio que muito contribuiu e continua a contribuir significativamente para a formação de novos talentos em Química Medicinal no Brasil. De fato, a longevidade do evento é reflexo do sucesso, indicado pelo grande número de alunos de graduação e pós-graduação que por ele passaram e hoje atuam como pesquisadores nesta área. É importante mencionar que em 1991, 1994 e 2001 ocorreram três *Workshops on Chemical Structure and Biological Activity*, realizados no Instituto de Química da USP. Esses eventos contribuíram para a formação de massa crítica de cientistas e para o desenvolvimento da Química Medicinal no Brasil. Nesse contexto, destaca-se a contribuição do Prof. Hugo Kubinyi, da Universidade de Heidelberg, Alemanha, que mostrou para a comunidade brasileira de químicos, farmacêuticos, biólogos, estatísticos e médicos ser possível aplicar os modelos SAR/QSAR no desenvolvimento de medicamentos e compostos bioativos. A contribuição do Prof. Kubinyi para área de Química Medicinal foi reconhecida ao ser eleito como Membro Correspondente da Academia Brasileira de Ciências em 2012.

A virada do século marca um momento importante para a Química Medicinal nacional. A partir do ano de 2001, as publicações brasileiras em revistas internacionais quebram uma segunda “barreira”, atingindo

pela primeira vez 9 publicações num ano, e a partir daquele ano começam a apresentar um crescimento exponencial. Interessantemente, o ano de 2001 foi marcado pela criação de mais um grande evento da comunidade da Química Medicinal brasileira, o *Brazilian Symposium on Medicinal Chemistry* (BrazMedChem), organizado pelos Profs. Carlos Alberto Montanari, Ricardo Bicca de Alencastro e Antonia Tavares do Amaral. A primeira edição do BrazMedChem foi caracterizada pela interdisciplinaridade e multiplicidade de objetivos das abordagens utilizadas em Química Medicinal. O evento teve cerca de 130 participantes e ofereceu a oportunidade para a troca de informações, atualização das tendências e a cooperação entre os diferentes grupos de pesquisa participantes. Passados 15 anos, em 2016, o BrazMedChem chegou à sua 8ª edição, e pela primeira vez foi realizado como um evento da Divisão de Química Medicinal da SBQ. Nesta ocasião, o evento contou com 280 inscritos, 170 trabalhos apresentados e a participação de renomados pesquisadores provenientes de 11 países. O ano de 2001 foi realmente importante para a Química Medicinal brasileira, pois foi a data da primeira publicação do livro “Química Medicinal: As Bases Moleculares da Ação dos Fármacos” de autoria dos Profs. Eliezer J. Barreiro e Carlos Alberto Manssour Fraga (UFRJ). O livro representou uma importante contribuição para os estudantes, professores e pesquisadores em Química Medicinal, pois aborda aspectos modernos do planejamento de fármacos. Atualmente, em sua 3ª Edição (2015), o livro possui 14 capítulos que discutem desde os aspectos gerais da ação dos fármacos, passando pela origem, identificação de candidatos a fármacos, métodos de planejamento e estratégias, além do mecanismo molecular de ação dos fármacos.

Após dez anos, outra importante contribuição foi feita à Química Medicinal brasileira. Em 2011 foi publicada a primeira edição do livro “Química Medicinal – Métodos e Fundamentos em Planejamento de Fármacos” organizado pelo Prof. Carlos A. Montanari. O livro contou com a colaboração de diversos pesquisadores brasileiros nas diferentes especialidades da Química Medicinal, que contribuíram com 19 capítulos que discutem a descoberta de fármacos, otimização de compostos líderes, aspectos moleculares como quiralidade, forças intermoleculares, propriedades físico-químicas, estratégias computacionais e experimentais para a identificação de ligantes, química combinatória, entre outros tópicos. O impacto e relevância dessa publicação, não apenas para a Química Medicinal, mas para a ciência brasileira, foi reconhecida quando a obra foi agraciada em 2012 com o 2º Lugar na categoria Ciências Exatas do mais importante prêmio literário do Brasil, o prêmio Jabuti.

O crescimento do número de publicações internacionais observado a partir de 2001 (9 publicações) se manteve constante até o ano de 2014, que contabilizou um total de 131 publicações (Figura 1). Esse dado pode ser relacionado ao aumento no número de grupos atuantes em Química Medicinal no Brasil, bem como o maior investimento em Ciência e Tecnologia no período. Os dados de 2015 e 2016 indicam que houve redução no número de publicações por dois anos consecutivos (*i.e.*, 112 em 2015 e 107 em 2016) nas revistas científicas internacionais selecionadas. Este fato pode estar relacionado à redução dos recursos destinados à pesquisa neste período, em função da crise político-econômica brasileira, bem como a inserção de outras revistas internacionais com escopo multidisciplinar, como o *Scientific Reports* do *Nature Publishing Group* que publica trabalhos de elevada qualidade e rigor científico em todas as áreas do conhecimento. Por exemplo, pesquisadores brasileiros em 2015 e 2016 publicaram 10 e 16 artigos, respectivamente, no *Scientific Reports*, cujos temas estavam relacionados à palavra-chave *Medicinal Chemistry*.

O total de publicações brasileiras no período analisado foi de 1.176 (Scopus 05/3/2017). Com base nos dados de filiação dos autores dessas publicações pudemos verificar a representatividade de



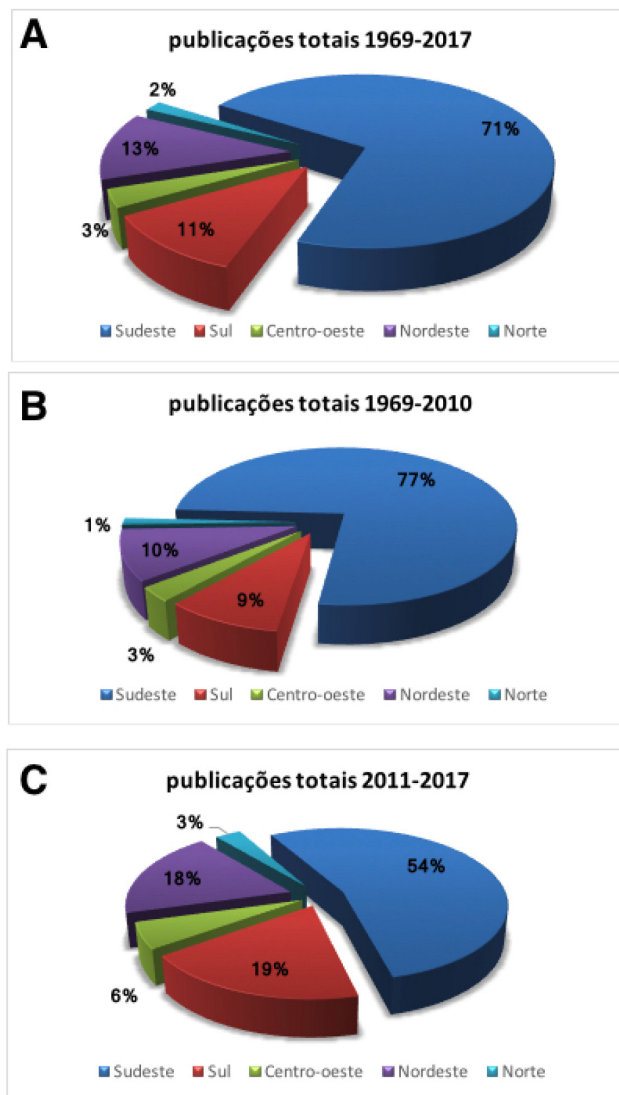
acordo com as regiões do Brasil. A Figura 2 apresenta a distribuição percentual da contribuição de cada região do Brasil nas publicações identificadas, na área de Química Medicinal. A Figura 2A indica que a região Sudeste contribuiu com 1.379 (71%) artigos, a região Nordeste com 240 (12%), a região Sul com 215 (11%), a região Centro-Oeste com 64 (3%) e a região Norte com 35 (2%).

Uma análise detalhada dessas contribuições, dividida em dois períodos, um de 1969 – 2010 e o outro de 2011 – 2017 (Scopus 05/3/2017), indicou uma distribuição geográfica mais homogênea da participação dos grupos de pesquisa em Química Medicinal no segundo período analisado (Figuras 2B e 2C). Os dados sugerem um crescimento significativo em contribuições científicas das demais regiões brasileiras, com destaque para as regiões Sul e Nordeste, que apresentaram um aumento de 10% e 8%, respectivamente, entre os dois períodos avaliados.

Um panorama atual da distribuição dos grupos de pesquisa por regiões brasileiras pôde ser obtido a partir de uma análise parametrizada no Diretório de Grupos de Pesquisa do CNPq (<http://lattes.cnpq.br/web/dgp>). A pesquisa realizada com a palavra-chave “Química medicinal”, com as opções: “busca exata”, aplicada a busca nos campos: “nome do grupo”, “nome da linha de pesquisa”, “palavras-chave da linha de pesquisa”, resultou na identificação de 96 grupos de pesquisa, que estão organizados por regiões e apresentados na Tabela 1. Os dados obtidos nesta pesquisa correlacionam-se diretamente com a distribuição de contribuições brasileiras observadas nos periódicos de Química Medicinal, no período de 2011-2017 (Figura 2C). Por exemplo, a região Sudeste possui 55% dos grupos de pesquisa em Química Medicinal e no período 2011-2017 contribuiu com 54% das publicações internacionais nos periódicos da área. Correlação similar pode ser observada para as regiões Centro-Oeste e Nordeste, que possuem 9% e 18% dos grupos de pesquisa, respectivamente, e contribuíram com 6% e 19% das publicações internacionais, respectivamente.

A Tabela 2 apresenta a diversificação das principais doenças e desordens investigadas pelos grupos de Química Medicinal no Brasil no período de 1969 – 2017. Os dados indicam que as parasitoses: doença de Chagas, malária e leishmanioses, são foco de intensas pesquisas em Química Medicinal no Brasil, representando 30% do total de trabalhos publicados no período analisado. Além disso, a análise dos dados em função do período sugere uma tendência de maior distribuição das pesquisas entre as principais doenças parasitárias investigadas em nosso país, ou seja, no período 1969- 2000, a doença de Chagas era a principal parasitose investigada no Brasil, com 24% do total de trabalhos publicados, enquanto que malária e leishmaniose representavam 6% dos trabalhos. No último período analisado (2011-2017), houve um aumento significativo das pesquisas em malária e leishmaniose, que passaram a representar 17% do total das pesquisas publicadas por grupos brasileiros na área de Química Medicinal. Outros dois dados destacam-se nesta análise: (i) crescimento expressivo da pesquisa na área de câncer, que no último período (2011-2017) apresentou o maior percentual relativo dentre as principais doenças investigadas pelos grupos de Química Medicinal no Brasil, ou seja, 27% do total de artigos publicados por brasileiros nas revistas selecionadas; e (ii) redução das pesquisas em inflamação e dor, que no primeiro período (1969-2000) representava 31% dos trabalhos publicados e que no último período (2011-2017) foi de 10%.

A internacionalização da pesquisa em Química Medicinal teve impacto significativo nos trabalhos de grupos brasileiros (Figura 3). Nesse contexto, os Estados Unidos destacam-se como o maior parceiro científico do Brasil, estando presente em 114 das 1.176 publicações analisadas, ou aproximadamente 10% do total. Na sequência, observa-se França (com 58 publicações em parceria), Alemanha (45 publicações em parceria), Reino Unido (44 publicações em parceria) e Espanha (43 publicações em parceria). A colaboração de grupos



**Figura 2.** Distribuição percentual da contribuição de cada região do Brasil em publicações internacionais na área de Química Medicinal. (A) Distribuição das contribuições totais durante todo o período avaliado (1969-2017). (B) Distribuição das contribuições durante o período de 1969-2010 e (C) Distribuição das contribuições durante o período de 2011-2017

**Tabela 1.** Número total de grupos de pesquisa em Química Medicinal no Brasil, por regiões e suas representatividades (dados extraídos do Diretório de Grupos de Pesquisa, do CNPq)

Região	Grupos <sup>a</sup>	% do total
Sudeste	53	55,2
Sul	9	9,4
Centro-Oeste	9	9,4
Nordeste	17	17,7
Norte	8	8,3
Total	96	100

<sup>a</sup>Dados obtidos por busca parametrizada no Diretório de Grupos de Pesquisa do CNPq com a palavra-chave Química Medicinal, em 06/3/2017.

brasileiros com parceiros da América do Sul é relativamente menor, ou seja, o primeiro país latino-americano que aparece nesta pesquisa foi o Uruguai (com 30 publicações em parceria), seguido da Argentina (23 publicações em parceria).

**Tabela 2.** Principais doenças e desordens investigadas por grupos de pesquisa brasileiros e publicadas nos principais periódicos em Química Medicinal

Doenças/Desordens <sup>a</sup>	1969-2000		2001-2005		2006-2010		2011-2017		% total <sup>d</sup>
	absol. <sup>b</sup>	% <sup>b</sup>	absol. <sup>c</sup>	% <sup>b</sup>	absol. <sup>b</sup>	% <sup>c</sup>	absol. <sup>b</sup>	% <sup>c</sup>	
Câncer	3	10	13	13	71	25	196	27	19
Doença de Chagas	7	24	17	17	45	16	103	14	18
Malária	1	3	4	4	11	4	48	7	4
Leishmaniose	1	3	10	10	26	9	72	10	8
Infecções bacterianas e fúngicas	2	7	10	10	45	16	114	16	12
Víroses	3	10	3	3	22	8	36	5	7
Diabetes	0	0	4	4	3	1	16	2	2
Inflamação e dor	9	31	18	18	37	13	73	10	18
Cardiovascular	2	7	12	12	11	4	31	4	7
SNC	1	3	7	7	12	4	46	6	5
<b>Total</b>	<b>29</b>		<b>98</b>		<b>283</b>		<b>735</b>		

<sup>a</sup>Para cada doença foi realizada uma busca parametrizada por trabalhos brasileiros na base de dados Scopus (05/3/2017), utilizando as revistas previamente citadas e as seguintes palavras-chave: Câncer (*cancer* e *tumor*); Chagas (*cruzi* ou *chagas* ou *trypanossoma*); Malária (*malaria* ou *plasmodium*); Leishmaniose (*leishmania* ou *leishmaniasis*); Antimicrobianos (*antimicrobial* ou *bacteria* ou *antifungal* ou *antibiotic*); Víroses (*virus* ou *antiviral*); Diabetes (*diabetes*); Inflamação e dor (*inflammation* ou *pain* ou *analgesic* ou *inflammatory* ou *antinociceptive*); Cardiovascular (*cardiovascular* ou *heart* ou *platelet* ou *cardiac* ou *angine* ou *cholesterol*); SNC (*central nervous system* ou *CNS* ou *neuro*). <sup>b</sup>quantitativo absoluto dentro do período. <sup>c</sup>% relativo dentre os alvos ou classes quantificados no período. <sup>d</sup>% relativo ao total do período de 1969- 2017.

Dentre os periódicos internacionais utilizados na busca, o Brasil encontra-se na 14ª posição em termos de número absoluto de publicações, sendo responsável por cerca de 2,5% do conhecimento em Química Medicinal gerado no mundo, no período de 2011 a 2017 (Scopus 05/3/2017) (Figura 4). A importância da contribuição brasileira varia de acordo com cada periódico, sendo o *Chemical Biology and Drug Design* e o *European Journal of Medicinal Chemistry* aqueles nos quais o Brasil possui sua maior representatividade, estando na 6ª e 9ª posições, respectivamente. A análise do periódico de maior prestígio na área, o *Journal of Medicinal Chemistry*, mostra o Brasil em 22º lugar em termos de contribuição, atrás de países como Suíça, Taiwan, Áustria e República Tcheca.



**Figura 3.** Quantitativo de publicações envolvendo países colaboradores no período de 1969-2016, obtido na base de dados Scopus (05/3/2017), nos periódicos indicados na Figura 1

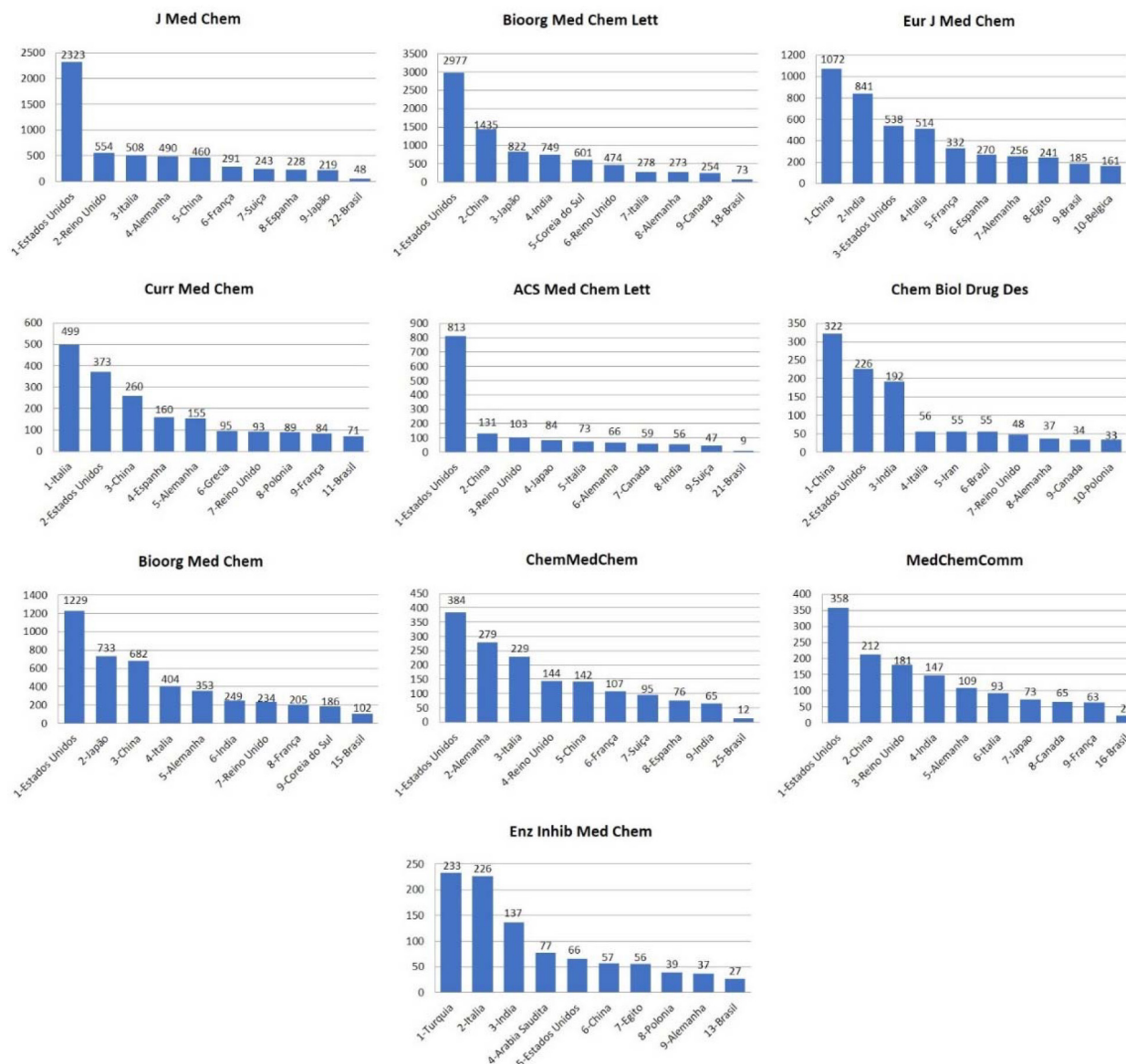
Entre os trabalhos publicados nestes periódicos, 12 apresentam mais de 150 citações e 23 possuem mais de 100 citações.<sup>18-40</sup> Esses dados sugerem a importância da contribuição brasileira para a Química Medicinal mundial. Dentre estes, o maior destaque é a revisão sobre bioisosterismo de autoria dos Profs. Eliezer J. Barreiro e Lidia M. Lima, publicado no *Current Medicinal Chemistry*, com

311 citações.<sup>28</sup> O grupo do Prof. Eliezer J. Barreiro possui mais 5 trabalhos na lista de artigos com mais de 100 citações.<sup>21,23-25,36</sup> O segundo artigo mais citado (249 citações) descreve a síntese de análogos da  $\alpha$ -melanotropina e é oriundo de uma colaboração entre a Profa. Ana Maria de Lauro Castrucci (USP) e o grupo do Prof. Victor Hruby, da Universidade do Arizona – EUA, publicado no *Journal of Medicinal Chemistry*.<sup>18</sup> Ainda nessa lista, menciona-se o trabalho que descreve a síntese e avaliação antitumoral de chalconas, flavanonas e flavonas publicado no *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, com 189 citações, por reunir grupos da América do Sul nos quais citam-se, o Prof. Eduardo E. Castellano da Universidade de São Paulo (Brasil), o Prof. Hugo Cerecetto da Universidade de la Republica (Uruguai) e o Prof. Oscar Piro da Universidade de la Plata (Argentina).<sup>37</sup>

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Química Medicinal avançou significativamente nos últimos 40 anos. Nesse período, vimos surgir novas doenças e descobrimos fármacos inovadores para o tratamento de enfermidades que até então causavam altas taxas de mortalidade ou debilitavam as populações, com graves consequências ao bem-estar e economia das nações. Os avanços nas áreas de Química Orgânica, Biologia Molecular e Estrutural, Bioinformática e Biotecnologia favoreceram significativamente a melhor compreensão dos processos fisiopatológicos bem como a descoberta de novos fármacos mais seguros e eficazes. Particularmente, as pesquisas em Química Medicinal no Brasil avançaram de modo exponencial a partir dos anos 2000 e têm reconhecido impacto nos principais periódicos internacionais da área, alcançando significativos números de citações.

Em âmbito nacional, diversos avanços foram obtidos nas últimas décadas, entre eles destacam-se: a consolidação de eventos importantes da área, como o Encontro Nacional de Professores de Química Farmacêutica (ENPQF), a Escola de Verão em Química Farmacêutica Medicinal (EVQFM) e o *Brazilian Symposium on Medicinal Chemistry* (BrazMedChem). Além disso, foram publicados novos livros cujo o tema central são os fundamentos e métodos em Química Medicinal. No que se refere à formação de recursos humanos, foram



**Figura 4.** Número de artigos publicados no período 1969-2017 e classificação dos países nos principais periódicos científicos especializados em Química Medicinal

criados no Brasil Programas de Pós-Graduação específicos da área de Química Medicinal, com destaque para o Programa de Pós-Graduação em Farmacologia e Química Medicinal, da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), que foi pioneiro da América Latina a integrar formalmente as disciplinas de Farmacologia e Química Medicinal. Por fim, é importante mencionar a criação da subárea de Química Farmacêutica Medicinal no comitê de assessoramento (CA) de Farmácia e da subárea de Química Medicinal no comitê de assessoramento (CA) de Química, ambos do Conselho Nacional de Ciência e Tecnologia (CNPq), que tem permitido o fortalecimento da Química Medicinal como uma subárea do conhecimento e não somente como uma disciplina dos cursos de graduação. Por último, mas não menos importante, destaca-se o papel da SBQ como de fundamental importância na aglutinação e cooperação entre pesquisadores da área de Química Medicinal.

#### AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo), ao CNPq (Conselho Nacional de

Desenvolvimento Científico e Tecnológico), à CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), à FAPERJ (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro) e à FAPEG (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás) pelo apoio a pesquisa na área de descoberta e desenvolvimento de fármacos. Aos Profs. Elizabeth Igne Ferreira, Etelvino José Henriques Bechara e Glaucius Oliva pela revisão crítica do texto e sugestões. Ao doutorando Arthur de Carvalho e Silva (UFG) pela edição dos gráficos. À Sociedade Brasileira de Química pela oportunidade de apresentar esta contribuição. A Divisão de Química Medicinal está no *Facebook* (Divisão de Química Medicinal - SBQ) e no *Twitter* (@MedChemSBQ). Siga-nos e acompanhe as novidades da área de Química Medicinal no Brasil e no mundo.

#### MATERIAL SUPLEMENTAR

As diretorias da Divisão de Química Ambiental (MED) estão disponíveis em <http://quimicanova.s bq.org.br>, na forma de arquivo PDF, com acesso livre.

## REFERÊNCIAS

1. Hughes, J.; Rees, S.; Kalindjian, S.; Philpott, K.; *Br. J. Pharmacol.* **2011**, *162*, 1239.
2. Swinney, D. C.; Anthony, J.; *Nat. Rev. Drug Discov.* **2011**, *10*, 507.
3. Wermuth, C. G.; *The Practice of Medicinal Chemistry*, Third. Wermuth, C. G., ed.; Elsevier Ltd., 2008.
4. Amaral, A. T. do; Montanari, C. A.; *Quim. Nova* **2002**, *25*, 39.
5. de Melo, S. J.; Galdino, S. L.; Pitta, I. da R.; Korolkovas, A.; *Quim. Nova* **1985**, *8*, 13.
6. Galdino, S. L.; Pitta, I. R.; Luu-Duc, C.; *Farmac. Sci.* **1986**, *41*, 59.
7. Pitta, I. R.; Galdino, S. L.; Korolkovas, A. J.; *Rev. farm. bioquim. Univ. São Paulo* **1982**, *18*, 99.
8. Hansch, C.; Fujita, T.; *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1616.
9. Rocha e Silva, M.; Beraldo, W. T.; Rosenfeld, G.; *Am. J. Physiol.* **1949**, *156*, 261.
10. Ferreira, S. H.; *Br. J. Pharmacol. Chemother.* **1965**, *24*, 163.
11. Smith, C. G.; Vane, J. R.; *FASEB J.* **2003**, *17*, 788.
12. Korolkovas, A.; Burckhalter, J. H.; *Química Farmaceutica* Guanabara Koogan: São Paulo, 1976.
13. Tominagua, M.; Paiva, A. C. M.; *J. Med. Chem.* **1969**, *12*, 693.
14. Paiva, T. B.; Paiva, A. C. M.; Freer, R. J.; Stewart, J. M.; *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 6.
15. Tominagua, M.; Stewart, J. M.; Paiva, T. B.; Paiva, A. C. M.; *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 130.
16. Korolkovas, A.; *Memoria do 1o Encontro Nacional de Professores de Química Farmaceutica* Ache: São Paulo, 1978.
17. Ferreira, E. I.; Barreiro, E. L.; Andrade, C. H.; *Brazilian J. Pharm. Sci.* **2013**, *49*, 1.
18. Hruby, V. J.; Wilkes, B. C.; Hadley, M. E.; Al-Obeidi, F.; Sawyer, T. K.; Staples, D. J.; DeVaux, A. E.; Dym, O.; Castrucci, A. M. de L.; *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 2126.
19. Al-Obeidi, F.; Castrucci, A. M. de L.; Hadley, M. E.; Hruby, V. J.; *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 2555-30.
20. Goulart, M. O. F.; Zani, C. L.; Tonholo, J.; Freitas, L. R.; de Abreu, F. C.; Oliveira, A. B.; Raslan, D. S.; Starling, S.; Chiari, E.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2043.
21. Todeschini, A. R.; de Miranda, A. L. P.; da Silva, K. C. M.; Parrini, S. C.; Barreiro, E. J.; *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, *33*, 189.
22. Rüngeler, P.; Castro, V.; Mora, G.; Gören, N.; Vichnewski, W.; Pahl, H. L.; Merfort, I.; Schmidt, T. J.; *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 2343.
23. Lima, P. C.; Lima, L. M.; da Silva, K. C. M.; Léda, P. H. O.; de Miranda, A. L. P.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 187.
24. Lima, L. M.; Castro, P.; Machado, A. L.; Fraga, C. A. M.; Lugnier, C.; de Moraes, V. L. G.; Barreiro, E. J.; *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3067.
25. Cunha, A. C.; Figueiredo, J. M.; Tributino, J. L. M.; Miranda, A. L. P.; Castro, H. C.; Zingali, R. B.; Fraga, C. A. M.; de Souza, M. C. B. V.; Ferreira, V. F.; Barreiro, E. J.; *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 2051.
26. de Andrade-Neto, V. F.; Goulart, M. O.; da Silva Filho, J. F.; da Silva, M. J.; Pinto, M. do C. F.; Pinto, A. V.; Zalis, M. G.; Carvalho, L. H.; Krettli, A. U.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1145.
27. Siedle, B.; García-Piñeres, A. J.; Murillo, R.; Schulte-Mönting, J.; Castro, V.; Rüngeler, P.; Klaas, C. A.; Da Costa, F. B.; Kisiel, W.; Merfort, I.; *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6042.
28. Lima, L. M.; Barreiro, E. J.; *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 23.
29. Soares, A.; Ticli, F.; Marcussi, S.; Lourenco, M.; Januario, A.; Sampaio, S.; Giglio, J.; Lomonte, B.; Pereira, P.; *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 2625.
30. Krystof, V.; Cankar, P.; Frysová, I.; Slouka, J.; Kontopidis, G.; Dzubák, P.; Hajdúch, M.; Srovnal, J.; de Azevedo, W. F. Jr.; Orság, M.; Paprskárová, M.; Rolcík, J.; Látr, A.; Fischer, P. M.; Strnad, M. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6500.
31. Stefani, H. A.; Oliveira, C. B.; Almeida, R. B.; Pereira, C. M. P.; Braga, R. C.; Cella, R.; Borges, V. C.; Savegnago, L.; Nogueira, C. W.; *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 513.
32. Otero, L.; Vieites, M.; Boiani, L.; Denicola, A.; Rigol, C.; Opazo, L.; Olea-Azar, C.; Maya, J. D.; Morello, A.; Krauth-Siegel, R. L.; Piro, O. E.; Castellano, E.; González, M.; Gambino, D.; Cerecetto, H. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3322.
33. Boeck, P.; Bandeira Falcão, C. A.; Leal, P. C.; Yunes, R. A.; Filho, V. C.; Torres-Santos, E. C.; Rossi-Bergmann, B.; *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 1538.
34. Costa, M. S.; Boechat, N.; Rangel, É. A.; da Silva, F. de C.; de Souza, A. M. T.; Rodrigues, C. R.; Castro, H. C.; Junior, I. N.; Lourenço, M. C. S.; Wardell, S. M. S. V.; Ferreira, V. F.; *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 8644.
35. Masunari, A.; Tavares, L. C.; *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 4229.
36. Claudio Viegas-Junior, B. S. P.; Amanda Danuello, B. S. P.; Vanderlan da Silva Bolzani, B. S. P.; Eliezer J. Barreiro, B. S. P.; Carlos Alberto Manssour Fraga, B. S. P.; *Curr. Med. Chem.* **2007**, *14*, 1829.
37. Cabrera, M.; Simoens, M.; Falchi, G.; Lavaggi, M. L.; Piro, O. E.; Castellano, E. E.; Vidal, A.; Azqueta, A.; Monge, A.; de Ceráin, A. L.; Sagrera, G.; Seoane, G.; Cerecetto, H.; González, M.; *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 3356.
38. Guido, R. V. C.; Oliva, G.; Andricopulo, A. D.; *Curr. Med. Chem.* **2008**, *15*, 37.
39. Ferreira, S. B.; Sodero, A. C. R.; Cardoso, M. F. C.; Lima, E. S.; Kaiser, C. R.; Silva, F. P.; Ferreira, V. F.; *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 2364.
40. Pavan, F. R.; Maia, P. I. d. S.; Leite, S. R. A.; Deflon, V. M.; Batista, A. A.; Sato, D. N.; Franzblau, S. G.; Leite, C. Q. F.; *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 1998.