

Manuscrito Aceite

Título: Glossário de Termos Usados em Química Medicinal

Autores: Emília Sousa, Madalena Pinto, Jorge Salvador, M. Matilde Marques, Rui Moreira

Este manuscrito foi aceite após revisão por pares e aparece como um Manuscrito Aceite *online* antes de edição, provas e publicação formal da versão final (VF) no “QUÍMICA”. A VF será disponibilizada brevemente e pode ser ligeiramente diferente do Manuscrito Aceite como resultado de edição.

Os autores são responsáveis pelo conteúdo deste Manuscrito Aceite.

Disponível online: 28/10/2020



SOCIEDADE PORTUGUESA DE QUÍMICA

Glossário de Termos Usados em Química Medicinal^{i,ii}

Emília Sousa^{1*}, Madalena Pinto¹, Jorge Salvador², M. Matilde Marques³, Rui Moreira⁴

¹CIIMAR; Departamento de Ciências Químicas, Laboratório de Química Orgânica e Farmacêutica, Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto, Portugal

²CNC; Laboratório de Química Farmacêutica, Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra

³Centro de Química Estrutural, Instituto Superior Técnico, Universidade de Lisboa

⁴iMed.Ulisboa, Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa

*esousa@ff.up.pt, madalena@ff.up.pt, salvador@ci.uc.pt, matilde.marques@tecnico.ulisboa.pt, rmoreira@ff.ulisboa.pt

Abstract

Glossary of Terms Used in Medicinal Chemistry. *The terminology Medicinal Chemistry has been the target of several translations into Portuguese, as reflected in the designation of the courses that minister its contents in Portugal. The existence of a glossary in Portuguese resulting from the translation and adaptation of the glossaries of terms used in Medicinal Chemistry in accordance with IUPAC recommendations of 1998 [1] and 2013 [2] is crucial to harmonize emerging concepts in this field. The need for these glossaries and their updating was felt by IUPAC groups due to rapid changes in Medicinal Chemistry because of advances in genomics and molecular biology and also of the need to establish international standards of definitions. The purpose of translating these glossaries is to provide in a single document a terminology in Portuguese idiom consistent with concise definitions of terms covering the various aspects of Medicinal Chemistry.*

ⁱ Tradução adaptada das recomendações da *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) 1998, 2013 [1,2].

ⁱⁱ Notas dos tradutores: a) Quando os termos se encontram definidos no glossário de 1998 e no de 2013 optou-se pela terminologia do glossário de 2013; b) As palavras a negrito correspondem a entradas no glossário; c) Foram mantidas entradas em língua inglesa no glossário nos casos em que os termos são frequentemente usados nesta língua.

Resumo

A terminologia Medicinal Chemistry tem sido alvo de várias traduções para o português, como refletido nas diferentes designações das disciplinas que ministram o seu conteúdo em Instituições Portuguesas. A existência de um glossário em português, resultante da tradução e adaptação dos glossários de termos utilizados em Química Medicinal de acordo com as recomendações da IUPAC de 1998 [1] e 2013 [2] é importante para harmonizar conceitos emergentes neste campo. A necessidade dos glossários referidos e da sua atualização foi sentida pelos grupos IUPAC devido às rápidas mudanças na Química Medicinal como consequência dos avanços na genómica e biologia molecular e também pela necessidade de estabelecer padrões internacionais de definições. O objetivo de traduzir estes glossários é fornecer num documento único uma terminologia em português, consistente com definições concisas de termos abrangendo os vários aspetos da Química Medicinal.

Introdução

A **Química Medicinal**, do inglês **Medicinal Chemistry** é definida de acordo com a IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*) [1] como uma: “Disciplina baseada na química, envolvendo também aspetos da biologia, medicina, e ciências farmacêuticas. Engloba a invenção, descoberta, conceção, identificação e preparação de compostos biologicamente ativos, o estudo do seu **metabolismo**, a interpretação do seu modo de ação a nível molecular e o estabelecimento de **relações estrutura-atividade**.”

A terminologia *medicinal chemistry* tem sido alvo de diversas traduções para português, como é o reflexo da designação das unidades curriculares que ministram os seus conteúdos, sendo as mais frequentes **química medicinal**, química farmacêutica e química terapêutica. O termo, **química medicinal**, já expressa que a disciplina compreende três aspetos importantes: i) a conceção de novas moléculas (aspeto medicinal), ii) a síntese de novas substâncias (aspeto químico sintético) e iii) o estudo farmacêutico, farmacodinâmico e farmacocinético do composto biologicamente ativo e/ou potencial **fármaco** (aspeto farmacêutico).

Neste artigo, é incluído um glossário que constitui parte integrante do “Glossário De Termos Usados Em Química Medicinal” de acordo com as recomendações da IUPAC, publicadas nos glossários de 1998 [1] e 2013 [2]. O objetivo da tradução conjunta destes glossários é fornecer num documento único a terminologia em português consistente com definições concisas de termos, abrangendo os vários aspetos da **química medicinal** e que são utilizados ao longo do documento, cuja versão completa se encontra publicada online. O texto apresentado pretende

mostrar o início e o fim do glossário, contendo as entradas correspondentes às letras A e B e as últimas correspondentes às letras V e X. As restantes entradas podem ser consultadas como material suplementar no glossário de termos completo, disponível em [Material Suplementar](#).

Ordem Alfabética de Entrada

1. Ácido nucleico [1]

Macromolécula composta por sequências lineares de **nucleótidos** que desempenham várias funções nas células vivas, ex., armazenamento de informação genética e sua transferência de uma geração para a seguinte (ADN; ácido desoxirribonucleico), expressão desta informação na síntese proteica (ARNm, ARNt) e podem atuar como componentes funcionais de unidades subcelulares, como ribossomas (ARNr).

O ARN (ácido ribonucleico) contém D-ribose e o ADN contém 2-desoxi-D-ribose como açúcar constituinte.

2. Address-message concept [1]

Ver **mensagem-endereço**.

3. ADME [1]

Acrónimo de absorção, **distribuição**, **metabolismo**, excreção.

Ver também **disponibilidade de fármacos**, **farmacocinética**.

4. ADMET [2]

Acrónimo referente ao perfil ou processos de absorção, **distribuição**, **metabolismo**, excreção e toxicidade para um **xenobiótico** após a sua administração *in vivo*.

Nota: **ADME** também é usado para delinear esses parâmetros selecionados no contexto do perfil farmacocinético de um **xenobiótico**. Na medida em que qualquer uma das cinco características se pode tornar um obstáculo durante o desenvolvimento de **fármacos**, o perfil de **ADMET** é geralmente estudado e otimizado entre **análogos** eficazes numa etapa inicial do processo de **descoberta de fármacos** usando modelos *in vitro* para prever tais comportamentos em estudos clínicos.

Ver também **farmacocinética**, **distribuição de fármacos**.

5. Análise comparativa de campo molecular (*comparative molecular field analysis*, CoMFA)

[1]

Método de **3D-QSAR** que usa técnicas de correlação estatística para a análise da relação quantitativa entre a atividade biológica de um conjunto de compostos com um determinado alinhamento e as suas propriedades eletrônicas e estereoquímicas tridimensionais. Outras propriedades, como a **hidrofobia** e ligações de hidrogénio, podem também ser incorporadas na análise.

Ver também **relações quantitativas entre estrutura tridimensional e atividade (3D-QSAR)**.

6. Afinidade [1]

Tendência de uma molécula se associar a outra. A **afinidade** de um **fármaco** corresponde à sua capacidade para se ligar a um alvo biológico (**recetor**, **enzima**, sistema transportador, etc.). Para **recetores** farmacológicos pode ser vista como a frequência com que um **fármaco**, quando se aproxima de um **recetor** por difusão, permanecerá numa posição de energia livre mínima no campo de força desse **recetor**.

Para um **agonista** (ou para um **antagonista**), a representação numérica da **afinidade** é o inverso da constante de equilíbrio de dissociação do complexo **ligando-recetor** denotada como K_A e calculada como o quociente da constante de velocidade de dissociação (k_{-1}) dividida pela constante de velocidade de associação (k_1).

7. Agente biológico [2]

Produto farmacêutico baseado num biopolímero, como uma proteína, aplicável à prevenção, tratamento ou cura de doenças ou lesões em humanos.

Nota: os agentes biológicos podem ser quaisquer vírus, soro terapêutico, toxina, antitoxina, vacina, componente ou derivado do sangue, produto alergénico ou produtos análogos.

8. Agente carcinogénico [2]

Agente (químico, físico ou biológico) que é capaz de aumentar a incidência de neoplasmas malignos, causando cancro.

9. Agonista [1]

Substância endógena ou um **fármaco** que pode interatuar com um **recetor** e iniciar uma resposta fisiológica ou farmacológica característica desse **recetor** (contração, relaxamento, secreção, ativação enzimática, etc.).

10. Agonista inverso [1]

Fármaco que atua no mesmo **recetor** de um **agonista**, mas produz um efeito oposto. Também designado como **antagonista** negativo.

11. Agonista parcial [1]

Agonista que é incapaz de induzir a ativação máxima de uma população de **recetores**, independentemente da quantidade de **fármaco** aplicado.

Ver também **atividade intrínseca**.

12. Alerta estrutural [2]

Caraterísticas químicas presentes num composto **hit** ou **composto-líder**, indicativas de potencial toxicidade.

Nota: tipicamente, tais caraterísticas incluem funcionalidades quimicamente reativas e componentes conhecidos por serem metabolizados a entidades quimicamente reativas. Exemplos incluem anidridos, aminas aromáticas e epóxidos.

13. Alvo [2]

Ver **alvo molecular**.

14. Alvo molecular [2]

Proteína (ex. **recetor**, **enzima**, ou canal iónico), ARN ou ADN que está implicado num distúrbio clínico ou na propagação de qualquer evento indesejável.

Nota: geralmente estão disponíveis informações bioquímicas, farmacológicas ou genómicas que suportam o papel de tal alvo na doença.

15. Alvo terapêutico (*druggable target*) [2]

Ver **capacidade para alvo terapêutico**, *druggability*.

16. Análise de Hansch [1]

Investigação da relação quantitativa entre a atividade biológica de uma série de compostos e os parâmetros físico-químicos dos seus substituintes ou globais que representam efeitos hidrofóbicos, eletrônicos, estereoquímicos e outros, usando a metodologia de regressão e correlação múltipla.

17. Análogo [1,2]

Composto químico que possui semelhança estrutural com um composto de referência.

Nota: apesar da semelhança estrutural, um **análogo** pode apresentar propriedades químicas e/ou biológicas diferentes, como é muitas vezes intencionalmente o caso, durante a conceção e a síntese, para otimizar quer a **eficácia** quer as propriedades **ADMET** de uma dada série [2].

Ver também **descoberta de fármacos baseada em análogos, congénere, fármaco seguinte (follow-on drug)**.

18. Análogo do estado de transição [1]

Composto que mimetiza o estado de transição da reação entre um substrato e uma **enzima**.

19. Analogue-based drug discovery [2]

Ver **descoberta de fármacos baseada em análogos**.

20. Antagonista [1]

Fármaco ou composto que apresenta efeitos fisiológicos opostos aos de outro. Ao nível do **recetor**, é uma entidade química que se opõe às respostas associadas ao **recetor**, normalmente induzidas por outro agente bioativo.

21. Antagonista alostérico [2]

Composto que se liga a um **recetor** num local separado, mas acoplado ativamente ao do **agonista** endógeno, para reduzir ativamente os sinais do **recetor**.

Nota: Os termos “antagonista alostérico” e “antagonista não competitivo” são frequentemente usados como sinónimos, mas não é necessariamente o caso.

Ver também **antagonista não competitivo**.

22. Antagonista neutro (em farmacologia) [2]

Ligando que bloqueia as respostas de um **recetor** a **agonistas** e **agonistas inversos** com a mesma intensidade. Liga-se ao **recetor** sem provocar qualquer alteração de conformação ou mudança na razão das conformações ativadas para inativadas.

Nota: o antagonismo neutro ideal é difícil de atingir.

23. Antagonista não competitivo [2]

Antagonista funcional que se liga irreversivelmente a um **recetor** ou a um local distinto do local do **agonista** natural.

Ver **antagonista alostérico**.

24. Antimetabolito [1]

Análogo estrutural de um intermediário (substrato ou **coenzima**) de uma via metabólica fisiológica que atua substituindo o substrato natural e, deste modo, bloqueia ou desvia a biossíntese de substâncias fisiologicamente importantes.

25. Área de superfície polar (*polar surface area, PSA*), área de superfície polar topológica [2]

Área da superfície de uma molécula abrangendo todos os átomos polares (geralmente oxigénio e nitrogénio) e incluindo quaisquer átomos de hidrogénio que lhes estejam ligados.

Nota: a **área de superfície polar** é um parâmetro frequentemente utilizado (*cf.* **descritor molecular**) para a otimização da permeabilidade celular. Moléculas com uma **PSA** superior a 1,4 nm² são geralmente ineficientes a permear membranas celulares. Para que as moléculas penetrem a **barreira hematoencefálica**, a **área de superfície polar** deve ser normalmente menor do que 0,6 nm², embora possam ser tolerados valores até 0,9 nm².

Ver também **barreira hematoencefálica**.

26. ARNi [2]

Ver **Interferência por ARN** (**ARNi**, *ARN interference*, **RNAi**).

27. ARNsi [2]

Ver **pequeno ARN interferente** (*small inhibitory double-stranded RNA*, *small interfering double-stranded RNA*, **siRNA**).

28. Árvore de Topliss [1]

Esquema operacional para o desenho de **análogos**.

29. Atividade constitutiva [2]

Efeito de um **recetor** ou **enzima** exibido na ausência de um **agonista** ou ativador, respetivamente.

30. Atividade intrínseca [1]

Resposta estimuladora máxima induzida por um composto em relação à de um composto de referência.

Ver também **agonista parcial**.

Este termo evoluiu com o uso generalizado. Foi introduzido por Ariëns como um fator de proporcionalidade entre a resposta do tecido alvo e a ocupação do **recetor**. O valor numérico da **atividade intrínseca** (alfa) pode variar entre a unidade (para **agonistas** totais, isto é, **agonistas** induzindo a resposta máxima do tecido alvo) e zero (para **antagonistas**); os valores dentro desse intervalo evidenciam **agonistas** parciais. Na definição original de Ariëns a natureza molecular de alfa só equivale à resposta máxima quando a resposta é uma função linear de ocupação do **recetor**. Esta função tem sido verificada. Assim, a **atividade intrínseca**, que é um parâmetro do fármaco e do tecido alvo, não pode ser usada como um parâmetro característico do **fármaco** para a classificação de **fármacos** ou **recetores de fármacos**. Para esse fim deverá ser utilizada a eficácia relativa, ou seja, um fator de proporcionalidade derivado de métodos nulos. Finalmente, a "**atividade intrínseca**" não deve ser usada em vez de "**eficácia intrínseca**". Um "**agonista parcial**" deve ser denominado de "**agonista com eficácia intrínseca intermedia**" num determinado tecido alvo.

31. Atropoisómero [2]

Estereoisómero resultante da rotação impedida em torno de uma ligação simples em que o impedimento estereoquímico a essa rotação é suficiente para permitir o isolamento de isómeros individuais.

32. Autacoide [1]

Substância biológica segregada por várias células cuja atividade fisiológica está localizada na vizinhança do seu local de libertação; muitas vezes é referido como **hormona** local.

33. Autoindução [2]

Capacidade de um **fármaco** para induzir **enzimas** que medeiam o seu próprio **metabolismo**.

Nota: geralmente resulta numa menor exposição ao **fármaco**, muitas vezes em doses subterapêuticas, em tomas prolongadas ou múltiplas.

34. Autorreceptor [1]

Recetor presente numa terminação nervosa que regula, através de processos de *feedback* positivo ou negativo, a síntese e/ou libertação do seu próprio **ligando** fisiológico.

Ver também **heterorreceptor**.

35. Back-up compound [2]

Ver **composto de reserva**.

36. Barreira hematoencefálica (BHE) [2]

Camada de células endoteliais que revestem os pequenos vasos sanguíneos do cérebro.

Nota 1: estas células formam "junções apertadas" que restringem a troca livre de substâncias entre o sangue e o cérebro. Estas células são ricas em **glicoproteína-P**, que promove o efluxo de substratos de volta ao lado periférico da vasculatura.

Nota 2: a difusão passiva através da BHE é altamente dependente da **lipofilia** dos **fármacos** e muito poucos agentes ativos oralmente atuando no sistema nervoso central têm uma **área de superfície polar** maior do que 0,9 nm².

37. Barril beta [2]

Estrutura secundária tridimensional de proteínas contendo uma grande **folha beta** que se torce e enrola para formar uma estrutura fechada na qual a primeira fita se liga à última por ligações de hidrogénio.

38. Base de dados químicos, banco de dados químicos [2]

Repositório eletrónico específico para armazenamento e recuperação de informação química.

Nota 1: as informações estruturais químicas são por vezes armazenadas como cadeias de caracteres ASCII, tais como as notações **InChI** ou **SMILES**.

Nota 2: estas bases de dados podem ser pesquisadas para obter informação estrutural e dados sobre moléculas específicas ou moléculas relacionadas entre si.

Nota 3: uma base de dados gratuita de estruturas químicas de pequenas moléculas orgânicas contendo informação sobre a sua atividade biológica está disponível no repositório *PubChem*.

39. Biblioteca combinatória [1]

Conjunto de compostos preparados por **síntese combinatória**.

40. Biblioteca química, biblioteca de compostos, coleção de compostos [2]

1. Coleção de amostras (ex. compostos químicos, produtos naturais, biblioteca de sobre-expressão de um micróbio) disponível para rastreio biológico.
2. Conjunto de compostos produzidos através de **química combinatória** ou outras abordagens e que se expandem a partir de uma **estrutura-base** (*scaffold*) ou esqueleto único.

41. Biblioteca química virtual [2]

Coleção de estruturas químicas construídas exclusivamente em formato eletrónico ou em papel.

Nota: os blocos de construção necessários para tal biblioteca podem não existir, e as vias de síntese para essa biblioteca podem não ter sido investigadas. Estas coleções são usadas na conceção e avaliação de possíveis bibliotecas.

Ver **rastreio virtual**.

42. Bioensaio [1]

Procedimento para determinar a concentração, pureza e/ou atividade biológica de uma substância (ex. vitamina, **hormona**, fator de crescimento vegetal, antibiótico, **enzima**) através da determinação do seu efeito num organismo, tecido, células, **enzima** ou **recetor**, comparativamente com uma preparação de referência.

43. Bioinformática [2]

Disciplina abrangendo o desenvolvimento e utilização de ferramentas computacionais para armazenar, analisar e interpretar dados biológicos.

Nota: tipicamente, uma proteína ou sequência de ADN ou informação tridimensional.

44. Bioisótero [1]

Composto resultante da troca de um átomo ou grupo de átomos por outro átomo ou grupo de átomos, com características similares. O objetivo de uma substituição bioisostérica é o de criar

um novo composto com propriedades biológicas semelhantes às do composto original. A substituição bioisotérica pode ser baseada em propriedades físico-químicas ou topológicas. Ver também **isótero**.

45. Biologia de sistemas [2]

Integração de medidas de biologia de alta eficiência com modelos computacionais que estudam a projeção das características mecanísticas de vias metabólicas e de sinalização em características fisiológicas e fenótipos patológicos.

46. Biologia química [2]

Aplicação da química ao estudo de eventos moleculares em sistemas biológicos, muitas vezes usando compostos como compostos-ferramenta (*tool compounds*).

Nota: Distingue-se da **química medicinal**, que se foca na concepção e otimização de compostos para alvos moleculares específicos.

Nota dos Tradutores: Compostos-ferramenta (*tool compounds*) são (bio)moléculas pequenas, por exemplo ARNsi ou anticorpos, que se sabe afetarem uma biomolécula (ex. um alvo terapêutico) mas cuja utilidade como fármacos é improvável, embora possam constituir pontos de partida no processo de descoberta de fármacos.

47. Biomarcador [2]

Indicador de sinalização de um evento ou condição num sistema ou amostra biológico(a) e fornecendo uma medida de exposição, efeito ou suscetibilidade.

48. Biotransformação [1]

Modificação química de substâncias por organismos vivos ou preparações enzimáticas.

49. Boas práticas de laboratório (*good laboratory practice, GLP*) [2]

Conjunto de princípios que fornece um enquadramento segundo o qual os estudos de laboratório são planeados, realizados, monitorizados, registados, reportados e arquivados.

Nota: estes estudos são realizados para gerar dados com os quais podem ser avaliados os riscos para os utilizadores, consumidores e terceiros, incluindo o meio ambiente, associados a produtos farmacêuticos (apenas estudos pré-clínicos), agroquímicos, cosméticos, aditivos alimentares, aditivos para alimentação animal e seus contaminantes, novos alimentos, biocidas,

detergentes, etc. As **GLP** ajudam a garantir às autoridades reguladoras que os dados apresentados são um verdadeiro reflexo dos resultados obtidos durante o estudo e são, portanto, confiáveis para avaliações de risco/segurança.

50. Boas práticas de fabrico (*good manufacturing practice*, GMP) [2]

Processo de garantia de qualidade que assegura que os medicamentos são consistentemente produzidos e controlados com os padrões adequados ao uso pretendido.

Nota: os padrões de qualidade são os exigidos para autorização de comercialização ou pela especificação do produto. As **GMP** estão relacionadas tanto com a produção como com o controlo de qualidade.

51. Bomba de efluxo [2]

Proteína transportadora localizada na membrana celular e que utiliza o transporte ativo para mover um composto do ambiente interno para o externo.

Ver também **ATP binding cassette, glicoproteína-P**.

As entradas 52. a 305. podem ser consultadas em material suplementar, glossário de termos completo, disponível em [Material Suplementar](#).

306. Validação do alvo [2]

Processo pelo qual uma proteína, o ARN ou o ADN são implicados numa via biológica considerada relevante para uma doença ou uma patologia adversa.

Nota: normalmente, a validação envolverá a localização do **alvo molecular** em células, órgãos ou tecidos relevantes, evidências da sua regulação ascendente/ativação na patologia, e a capacidade para atenuar as respostas adversas provocadas por agentes conhecidos por interferir com o alvo.

307. Validação do composto-líder ou protótipo [2]

Processo pelo qual um **composto-líder** ou **protótipo** é autenticado pela confirmação das suas propriedades farmacológicas previstas.

Nota: geralmente, um conjunto de compostos estruturalmente semelhantes mostrando uma **relação estrutura-atividade** perceptível reforçará o processo de validação.

308. *Virtual screening* [2]

Ver **rastreio virtual**.

309. Volume de distribuição (V_d) [2]

Volume aparente (hipotético) de fluido necessário para conter a quantidade total de uma substância no corpo na mesma concentração em que está presente no plasma assumindo que o equilíbrio foi alcançado.

310. Xenobiótico [1]

Composto estranho a um organismo (*xenos* [grego]= estranho).

Agradecimentos

Os autores agradecem aos representantes da IUPAC e SPQ pelo valioso apoio, comentários ou sugestões: Amélia Rauter (Universidade de Lisboa), Artur Silvaⁱⁱⁱ (Universidade de Aveiro), Augusto Tomé (Universidade de Aveiro) e Paula Gomes^{iv} (Universidade do Porto).

Referências

- [1] C.G. Wermuth, C.R. Ganellin, P. Lindberg, L.A. Mitscher. Glossary of terms used in Medicinal Chemistry (IUPAC Recommendations 1998), *Pure Appl. Chem.* **1998**, 70, 1129–1143.
- [2] D.R. Buckle, P.W. Erhardt, C.R. Ganellin, T. Kobayashi, T.J. Perun, J. Proudfoot, J. Senn-Bilfinger, Glossary of terms used in Medicinal Chemistry. Part II (IUPAC Recommendations 2013). *Pure Appl. Chem.* **2013**, 85, 1725–1758.

ⁱⁱⁱ Presidente da Sociedade Portuguesa de Química (SPQ) no período em que este trabalho foi preparado.

^{iv} Representante da IUPAC (Division: VII Chemistry & Human Health) no período em que este trabalho foi preparado