

# DROGAS: ESTRUTURA QUÍMICA E EFEITO FARMACOLÓGICO



Eduarda Rosa  
Faculdade de Farmácia  
LISBOA

## 1. — Introdução

Uma droga pode ser definida como qualquer substância que quando introduzida no organismo altera a estrutura ou a função desse organismo. Um medicamento é o tipo específico de droga que é tomado com o fim específico de curar ou prevenir uma doença. Associado ao uso de drogas aparece por vezes o abuso de drogas. Este pode ser considerado como a tomada repetida de uma droga com o fim de obter um efeito que a droga farmacologicamente não pode cumprir. Por exemplo a tomada de anfetaminas para se ser um melhor atleta ou a tomada de álcool para melhorar as capacidades de relacionamento social. Uma droga pode ainda ser usada para a satisfação da curiosidade em relação aos seus efeitos, para a obtenção de prazer esporádico ou associada a ritos religiosos.



Cultura do ópio na Tailândia

As drogas mais correntemente usadas, com o fim de alterar o estado psíquico e/ou físico normal, são a marijuana, os halucinógenos como por exemplo o LSD,

os narcóticos como os opiáceos e compostos de síntese relacionados, os barbitúricos e os tranquilizantes, os estimulantes como as anfetaminas e a cocaína e ainda as bebidas alcoólicas e cafeinadas e o tabaco.

Muitas destas drogas podem ser obtidas a partir de plantas, quando não são as próprias plantas a ser utilizadas, e o seu uso é conhecido desde há milénios. Como exemplo cita-se o ópio, exudado de certas espécies de papoilas, já usado 1500 anos antes de Cristo por exemplo para sossegar bebés que choravam. Também as folhas da coca, planta cujo princípio activo é a cocaína, eram mastigadas pelos índios peruvianos, já há centenas de anos, para os ajudar a suportar o trabalho e as longas caminhadas.

Desde a segunda metade do século XIX até agora, o desenvolvimento da Química permitiu o isolamento e identificação dos princípios activos dessas plantas e ainda a modificação de certas estruturas químicas para a obtenção de outros derivados activos ou a síntese de novas drogas.

Estas drogas têm em comum o facto de todas elas, em maior ou menor grau, poderem provocar dependência (habituação). Esta inclui três componentes distintas e independentes: tolerância, dependência física e dependência psicológica. A tolerância pode ser definida como um estado de resposta diminuída ao seu efeito farmacológico, resultando de exposição prévia a essa droga ou a outra relacionada, sendo portanto uma



Tomando cocaína

mudança quantitativa à sensibilidade a uma droga. A dependência física é um estado no qual a presença da droga é necessária para o funcionamento normal do organismo, sendo o estado patológico de ausência da droga o síndrome de abstinência. A dependência psicológica está relacionada com o desejo de repetição da experiência obtida com essa droga. Dizer que uma determinada droga provoca dependência psicológica pode ser controverso, pois esta é altamente variável com o indivíduo em questão.

As diferentes drogas em uso podem mostrar estas três características em vários graus. Assim, por exemplo, a marijuana não provoca tolerância ou dependência física, mas pode provocar dependência psicológica. A cocaína, nicotina e cafeína podem conduzir a uma leve tolerância e dependência física e a uma forte dependência física e a uma forte dependência psicológica. É conhecida a dificuldade que os fumadores de tabaco têm em deixar de fumar. As anfetaminas e o LSD provocam tolerância e dependência psicológica embora não provoquem dependência física. O álcool, barbitúricos e o ópio e seus derivados apresentam os três efeitos.

O presente artigo tem por fim apresentar as estruturas químicas e um resumo das propriedades farmacológicas destas drogas, exceptuando-se as drogas de uso comum sobre as quais não existem quaisquer restrições, como as bebidas alcoólicas e cafeinadas e o tabaco.

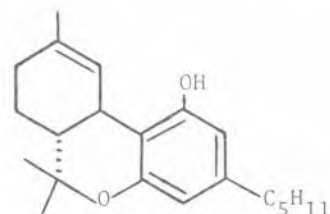
## 2. — Cânhamo indiano (marijuana, hashish)

A marijuana é constituída pelas folhas e flores secas da *Cannabis Sativa*, uma erva que cresce sem necessidade de cultivo especial, sobretudo em climas quentes. O hashish é uma resina obtida a partir dela mais concentrada em princípios activos. Ambos são geralmente fumados embora também sejam tomados oralmente. O seu uso data de 3000 anos antes de Cristo quando era usada medicinalmente em casos de insónia, dores, ansiedade e tensão. Desde o início deste século que o seu uso medicinal quase desapareceu devido ao facto de os extractos terem potência variável, alterarem-se com facilidade e não serem solúveis na água.



Folha de coca

Embora existam referidos estudos químicos desde 1821, só recentemente foi elucidada a estrutura do princípio activo da Cannabis. Na primeira metade deste século eram aceites como responsáveis pela sua acção farmacológica uma mistura de tetraidrocanabinóis isoméricos. Só o desenvolvimento de novas técnicas de separação tornou possível, nos anos sessenta o isolamento de um composto puro (Gaoni e Mechoulam, 1964, 1971) que se verificou ser o princípio activo: o  $\Delta^1$ -tetraidrocanabinol. Os outros canabinóis isolados mostraram ter pouca ou nenhuma actividade.



$\Delta^1$ -THC

No homem, embora sujeito a variações com a dose, indivíduo e via de administração, o efeito da marijuana é normalmente referido como começando por taquicardia, ataxia e confusão de pensamento, seguindo-se euforia, riso incontrolado e loquacidade. Refere-se ainda um aumento da acuidade visual, auditiva, olfativa e gustativa e alterações da percepção do tempo e da memória imediata. Efeitos secundários incluem congestão da conjuntiva e broncodilatação. O uso crónico pode provocar tosse crónica, bronquite e obstrução pulmonar. É interessante verificar que a resposta à marijuana depende da experiência prévia, podendo os iniciados por vezes não sentir os efeitos eufóricos mencionados pelos que a usam frequentemente.

Existe um grande número de estudos sobre os efeitos da marijuana. Estes apresentam muitas vezes resultados contraditórios. Não parece, no entanto, haver evidência de comportamento psiquiátrico anormal, lesões cerebrais, tolerância ou dependência física associados ao uso da marijuana.

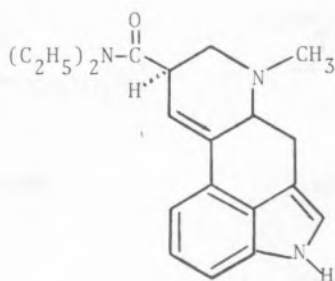
## 3. — Halucinogéneos

### 3.a — LSD

O LSD, dietilamida do ácido lisérgico, foi sintetizado pelo químico suíço A. Hoffman em 1938, a partir do ácido lisérgico que é um alcalóide extraído do fungo *Claviceps Purpurea* (ergot), uma doença do centeio (cravagem do centeio). O efeito psíquico do LSD foi descoberto acidentalmente por Hoffman, quando preparava a dietilamida do ácido lisérgico para efeitos de purificação, o que não é surpreendente considerando que doses de 100 a 150 microgramas de LSD são suficientes para alterar drasticamente a percepção do real.

O efeito psíquico do LSD é extremamente complexo e variável, sendo algumas das características mais notáveis a alteração da percepção do tempo e a intensificação da percepção visual podendo incluir ilusões e halucinações. Outros dos aspectos apontados incluem ideias

desorganizadas, ansiedade, depressão ou ecstasia, riso ou lágrimas incontrolláveis, discurso confuso, despersonalização, passividade.



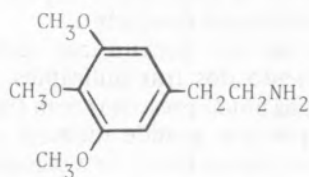
LSD

O LSD provoca muito rapidamente o desenvolvimento de tolerância, perdendo-se o efeito depois de administrações sucessivas durante poucos dias. No entanto não se conhecem casos de morte relacionados com doses excessivas de LSD. O LSD pode conduzir em certos casos a más experiências. Pessoas de personalidade incerta são susceptíveis a efeitos depressivos fortes. Outro perigo possível é a recorrência do efeito após ter passado o efeito inicial da droga em intervalos variáveis e por períodos variáveis.

### 3.b — Outros halucinogénios

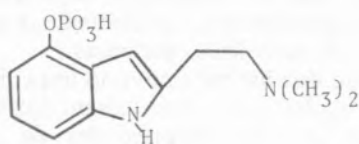
Incluem-se neste grupo drogas de estrutura variada mas que têm efeitos semelhantes ao LSD, e que podem provocar tolerância cruzada com este. A intensidade dos efeitos provocados é no entanto variável. Dois dos halucinogénios mais conhecidos incluídos neste grupo são a mescalina e a psilocibina.

A mescalina é um dos alcalóides do peiote (*Lophophora Williamsii*) que é um cacto ainda hoje usado por índios norte-americanos em cerimónias religiosas. Para a produção de efeitos semelhantes aos do LSD são necessárias doses de 400 a 800 miligramas de mescalina, sendo portanto muito menos activa.



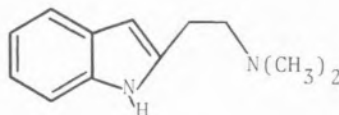
Mescalina

A psilocibina foi isolada por Hoffman em 1958 a partir da *Psilocybe Mexicana*, um pequeno cogumelo. Este cogumelo também tem sido usado desde há séculos em ritos religiosos. Os Aztecas usavam-no como um sacramento e para produzir visões.

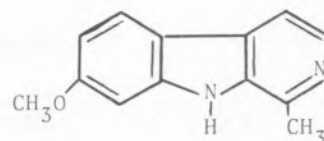


Psilocibina

É interessante notar que esta droga possui um núcleo indólico como o LSD, estrutura que parece ser frequente em drogas halucinogénias. Outros exemplos incluem as triptaminas e os alcalóides da *Peganum Harmala* que é uma planta típica do Médio Oriente.



Dimetiltryptamina



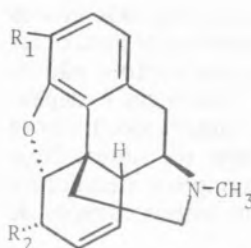
Harmina

### 4. — Opiácios e compostos de síntese relacionados

Este grupo de drogas compreende os alcalóides naturais do ópio, os compostos semisintéticos obtidos por alteração da estrutura dos alcalóides do ópio e compostos de síntese com propriedades semelhantes.

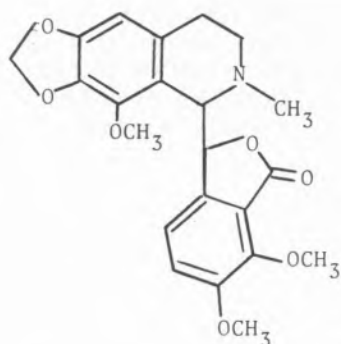
O ópio é constituído pelo latex seco obtido por incisão das cápsulas ainda verdes de diversas variedades da *Papaver Somniferum*. O seu princípio activo é a morfina, acompanhada por outros alcalóides como por exemplo a narcotina, a codeína e a papaverina. O seu uso em medicina data de 3500 anos antes de Cristo, quando era usado pelos sumérios no tratamento da desinteria. Posteriormente o seu uso estendeu-se ao Egipto, Pérsia, Índia e China e mais recentemente aos países da Europa e à América. O abuso do ópio em larga escala parece ter começado na Índia durante o século XVII, quando o uso do álcool foi proibido e em sua substituição o ópio começou a ser fumado. Este hábito estendeu-se à China que em 1790 importava 400 toneladas de ópio por ano. À medida que se tomou consciência nos perigos envolvidos no uso do ópio, restrições foram sucessivamente impostas pelos vários países, sendo hoje apenas usado legalmente em medicina.

O estudo da química destes alcalóides começou nos princípios do século XIX com o seu isolamento, embora as suas estruturas só fossem determinadas neste século. A síntese total da morfina foi conseguida em 1952 (Gates) e representou um problema de difícil resolução dados os seus vários centros assimétricos e diferentes grupos funcionais.

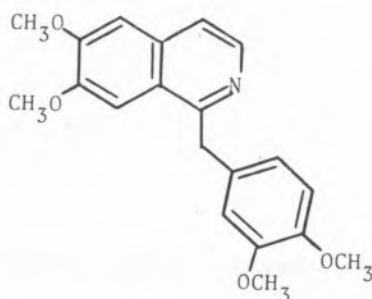


	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
Morfina	-OH	-OH
Codeína	-OCH <sub>3</sub>	-OH
Heroína	-O <sub>2</sub> CCH <sub>3</sub>	-O <sub>2</sub> CCH <sub>3</sub>





Narcotina



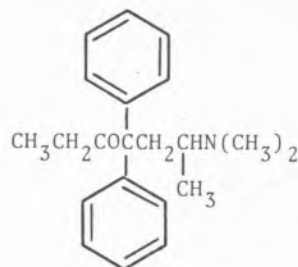
Papaverina

Estas drogas são sedativas e narcóticas e exercem o seu efeito por depressão do sistema nervoso central. Esta acção depressora induz o alívio da dor e em doses grandes produz o sono. Doses excessivas causam a morte por paralização do centro respiratório. Paralelamente à acção analgésica verifica-se um efeito eufórico e de bem estar que justifica o seu uso não médico. Estas drogas causam ainda obstipação, constrição pupilar, hipotensão ortostática, supressão da libido, libertação de histamina e vômitos.

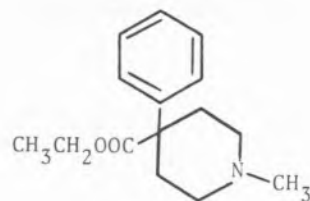
A heroína é um derivado semisintético da morfina obtido por acetilação desta. Em consequência de ser melhor e mais rapidamente absorvido pelo organismo é activa em menores quantidades do que a morfina. Tanto a heroína como a morfina são eliminadas pelo rim sob a forma de morfina.

Estas drogas causam fenómenos de tolerância e dependência física particularmente intensos. Depois de algumas semanas de uso contínuo podem ser necessárias doses 20 a 40 vezes maiores para obter o mesmo efeito que a dose normal (8-16 mg de morfina, 300-600 mg de ópio). O síndrome de abstinência é também intenso e começa por nervosismo e forte desejo da droga, seguindo-se rinorreia, lacrimação, perspiração, arrepios, febre, vômitos, perda do apetite, insónia, hipertensão, dores e perda de peso. As pupilas dilatam e há sinais associados de hiperactividade do sistema nervoso simpático.

Em consequência da grande utilidade dos efeitos analgésicos destas drogas fizeram-se esforços para obter compostos que possuíssem apenas essa acção e não tivessem os efeitos secundários de tolerância e dependência física. Tal objectivo não foi conseguido. Embora tenham aparecido muitos compostos de síntese hoje usados em terapêutica, como por exemplo a metadona e a meperidina, todos eles apresentam ambos os tipos de propriedades.



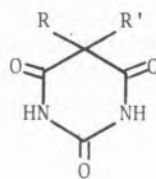
metadona



meperidina

## 5. — Barbitúricos

Estes compostos, derivados 5,5-disubstituídos do ácido barbitúrico, são usados em medicina desde o princípio do século. Em pequenas doses reduzem a tensão e a ansiedade e em doses moderadas induzem o sono. São ainda usados como anticonvulsivantes.



	R	R'
ácido barbitúrico	H	H
veronal	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
luminal	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
amital	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>

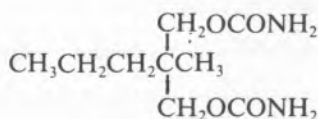
Os barbitúricos actuam causando a depressão do sistema nervoso central. Não há evidência para uma acção selectiva e é possível que o efeito que provocam seja apenas devido a uma acção depressora geral do metabolismo e actividade do cérebro.

Embora o uso dos barbitúricos tenha decrescido com o aparecimento dos tranquilizantes nos anos cinquenta, são drogas ainda prescritas com frequência e são as responsáveis por um grande número de suicídios e mortes acidentais. Parece haver uma pequena margem de segurança entre a dose normal e a dose letal. E a dose letal é ainda reduzida quando há ingestão simultânea de álcool, que também é um depressor. Na verdade os barbitúricos causam uma intoxicação semelhante à causada pelo álcool, com a alteração da coordenação motora que torna perigoso o uso de máquinas complicadas como por exemplo o automóvel.

Além dos perigos acima mencionados associados ao uso dos barbitúricos há ainda a considerar o facto de o seu uso poder provocar tolerância, dependência física e psicológica, e um síndrome de abstinência que pode ser acompanhado de convulsões perigosas.

O exemplo dos barbitúricos não impediu que novas drogas com acção deste tipo fossem introduzidas no mercado sem as suas propriedades de dependência estarem convenientemente estudadas. Um outro caso foi o meprobamato, droga usada como tranquilizante e

relaxante muscular, que só foi declarada aditiva depois de já ser largamente usada. Na verdade causa um síndrome de abstinência intenso semelhante ao dos barbitúricos.



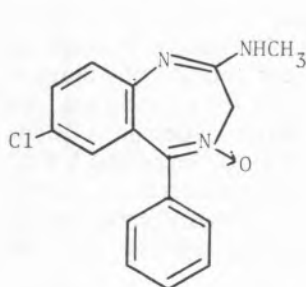
meprobamato

## 6. — Tranquilizantes

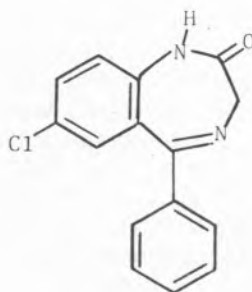
Apenas os tranquilizantes menores parecem estar associados a abuso. E dentro destes, aqueles cujo uso está mais difundido, são as benzodiazepinas. O consumo destas aumentou drasticamente desde a sua introdução no mercado. Nos Estados Unidos da América, em 1968, escreveram-se 40 milhões de receitas médicas para a sua aquisição e em 1976 esse número tinha aumentado para 90 milhões.

O seu efeito farmacológico, além de aliviar a tensão e ansiedade sem provocar o sono, provoca um efeito psico-estimulante melhorando o comportamento social. Tem ainda um efeito anticonvulsivante.

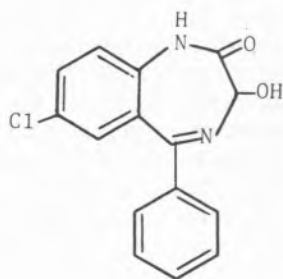
As drogas mais usadas hoje são o clorodiazepóxido (Librium), diazepam (Valium) e oxazepam (Serax).



Librium



Valium

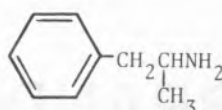


Serax

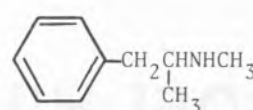
As benzodiazepinas têm uma margem de segurança entre a dose normal e a dose letal muito maior do que a dos barbitúricos. Contrariamente ao que a princípio se supunha, estes compostos produzem dependência física e psicológica com um sério síndrome de abstinência.

## 7. — Estimulantes: anfetaminas e cocaína

A anfetamina foi sintetizada em 1972 por G. A. Alles e rapidamente introduzida no mercado, sendo largamente prescrita para casos de depressão menor, narcolepsia, na supressão do apetite e para impedir o sono em pessoas com necessidade de estar acordadas por longos períodos de tempo. Contudo verificou-se que o seu uso causava fenómenos de dependência e tolerância, o que causou uma mudança de atitude médica, pondo-se mesmo hoje em dia em dúvida a sua eficácia nos casos em que era usada, como a depressão e a obesidade.



Anfetamina

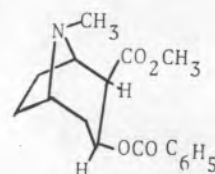


N-metilanfetamina  
(metanfetamina, «speed»)

Os efeitos farmacológicos das anfetaminas são os efeitos típicos de um sistema simpático activado, nomeadamente constrição dos vasos sanguíneos, aumento das pulsações e da pressão sanguínea, dilatação dos brônquios, relaxação do músculo intestinal e midríase. Estas reacções combinam-se produzindo um estado de alerta, atenção, euforia, redução do apetite, loquacidade, hiperactividade e um sentimento de aumento das capacidades físicas e intelectuais. Se este estado hiperativo é prolongado por muitas horas, a actividade torna-se compulsiva e desorganizada, podendo-se gerar agressividade e reacções psicóticas agudas. O abuso destas drogas encontra-se relacionado sobretudo com problemas de controlo de peso e para aumentar a capacidade física de atletas.

A cocaína é um estimulante poderoso obtido das folhas da coca, *Erythroxylon Coca*, planta originária da América do Sul. Como já foi referido, o seu uso é muito antigo. Os Incas usavam-na em cerimónias religiosas. Os índios americanos mastigavam as suas folhas para suportar a fadiga e os esforços. A coca foi introduzida na Europa no século XVI, mas passou despercebida até ao fim do século XIX quando os seus efeitos começaram a ser estudados. Foi então usada como anestésico local, na depressão e fadiga crónica, e pensou-se poder curar a adição à morfina. Descobriu-se eventualmente que o seu uso pode causar dependência psicológica forte.

A cocaína foi sintetizada por Willstätter em 1923, embora nessa altura a configuração dos seus centros quirais não fosse conhecida.



O efeito farmacológico da cocaína é de estimulação do sistema nervoso central. Reduz a fome e a fadiga e estimula a actividade muscular, causa euforia e um sentimento de excitação, energia e optimismo. Verifica-se ainda aumento das pulsações, ritmo respiratório e pressão sanguínea, aumento da temperatura do corpo e di-

latação da pupila. Causa uma forte dependência psicológica mas a tolerância e dependência física não parecem ser graves.

## BIBLIOGRAFIA

S. D. Iversen, L. L. Inversen, «Behavioural Pharmacology», Oxford University Press, Oxford, 1975.

W. O. Foye, «Principles of Medicinal Chemistry», Lea and Febiger, Philadelphia, 1974.

A. Golstein, L. Aronow, S. M. Kalman, «Principles of Drug Action: the basis of pharmacology», 2.º ed., Wiley, London, 1974.

Meyler's Side Effects of Drugs, Vol. VIII, 1972-75, American Elsevier Pubs. Co. Inc., New York, 1975.

D. Duseck, D. A. Girdano. «Drugs. A Factual Account», 3.º ed., Addison-Wesley Pubs. Co., London, 1980.

S. Cohen, «Drugs of Hallucination», Paladin, St. Albans, 1970.

R. Mechoulam, «Marijuana, Chemistry, Pharmacology, Metabolism and Clinical Effects», Academic Press, New York, 1973.

# JOEL HILDEBRAND: 100 ANOS DE VIDA 80 ANOS DE CIÊNCIA

Edmundo J. S. Gomes de Azevedo  
Department of Chemical Engineering  
University of California  
Berkeley CA 94720  
Estados Unidos da América

Joel Hildebrand, um dos químicos mais eminentes dos Estados Unidos da América, comemorou no passado dia 16 de Novembro o seu centésimo aniversário, em Berkeley, Califórnia, em cuja Universidade ensinou e investigou durante 68 anos.

Hildebrand é um dos exemplos mais notáveis de longa e profíqua actividade científica que tem mantido até à presente data. Uma das suas preocupações actuais, segundo confessou, é a revisão do seu livro «Regular and Related Solutions». Embora já não pratique ski (desistiu aos 75 anos a pedido da sua mulher Emily, que fez 95 anos no Verão passado), a sua condição física é excelente.



Com uma variada actividade científica, Hildebrand obteve o seu doutoramento em 1906 na Universidade da Pensilvânia com a Tese «The Determination of Anions in the Electrolytic Way». Depois de ter passado um ano num pós-doutoramento em Berlim, Alemanha, onde contactou com Van't Hoff e Nernst, regressou à Universidade da Pensilvânia onde permaneceu até 1913. Neste ano foi convidado por G.N. Lewis a fazer parte do Departamento de Química da Universidade da Califórnia, Berkeley.

Nesse tempo, o interesse científico de Hildebrand centrava-se no estudo de soluções líquidas e o seu desvio em relação à lei de Raoult. A análise do comportamento de soluções de iodo em diversos solventes levaram-no à formulação da teoria das «soluções regulares», que envolve sistemas que não há solvatação ou associação específicas e em que a mistura das moléculas dos componentes é essencialmente aleatória. Os fundamentos desta teoria encontram-se expressos no seu livro «Regular Solutions» publicado em 1962, cujas ideias são de grande utilidade tanto para os engenheiros químicos como para os químicos-físicos. É especialmente importante o resultado da equação que desenvolveu para traduzir o relacionamento em relação à lei de Raoult (soluções ideais) com o quociente  $\Delta E/V$  dos componentes (onde  $\Delta E$  é a energia de vaporização para um determinado volume  $V$  de líquido puro). Mais concretamente, estabeleceu que é a quantidade  $[(\Delta E_1/V_1)^{1/2} - (\Delta E_2/V_2)^{1/2}]^2$  que determina o afastamento em relação à idealidade. A quantidade  $(\Delta E/V)^{1/2}$ , que se costuma representar por  $\delta$ , designa-se por «parâmetro de solubilidade» e o seu conhecimento tem grande interesse prático. Por exemplo, de acordo com o significado de  $\delta$ , é de prever que o poliisobutileno (para o qual  $\delta = 8.1 \text{ (cal cm}^3)^{1/2}$ ) se