



Não Quebrar
No Seu, Oito
XII SEMANA
UNIVERSITÁRIA

Diversidade,
Inclusão e
Transformação Social

QUÍMICA MEDICINAL DOS BENZODIAZEPÍNICOS: DA RELAÇÃO ESTRUTURA-ATIVIDADE À SELETIVIDADE FUNCIONAL NO RECEPTOR GABA-A

José Pinto André¹
Evandi Da Silva Lima De Sousa²
Quintas Mazailua³
Antonio Erileudo Lima Da Silva⁴
Jamerson Ferreira De Oliveira⁵

RESUMO

Apoio Financeiro: Não se aplica

Grande área do CNPq: Ciências da Saúde.

Os benzodiazepínicos atuam como moduladores alostéricos positivos do receptor GABA-A, potencializando a neurotransmissão inibitória mediada pelo GABA e produzindo efeitos ansiolíticos, sedativos, miorelaxantes e anticonvulsivantes. Entretanto, a modulação de diferentes subtipos do receptor pode contribuir para a sobreposição entre efeitos terapêuticos e adversos. O objetivo deste trabalho é analisar, sob a perspectiva da Química Medicinal, como características estruturais dos benzodiazepínicos e modificações no farmacóforo se relacionam à atividade no receptor GABA-A e à obtenção de seletividade funcional entre subtipos contendo as subunidades $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ e $\alpha 5$. Foi realizada revisão bibliográfica fundamentada em cinco artigos científicos selecionados por sua relevância para a relação estrutura-atividade, farmacóforo, seletividade de subtipos e seletividade de eficácia, complementada por conteúdo da disciplina de Química Farmacêutica sobre antipsicóticos e ansiolíticos do curso de Farmácia da Unilab. A análise da relação estrutura-atividade mostrou que o farmacóforo clássico apresenta anel aromático com características eletrônicas favoráveis, sendo particularmente relevante a presença de grupos eletronegativos na posição 7 do anel A, enquanto modificações nos anéis B e C, na posição 3, e a introdução de sistemas fundidos, como triazol e imidazol, podem alterar potência, propriedades farmacocinéticas e atividade farmacológica. A seletividade não depende exclusivamente da afinidade de ligação, já que o L-838417, derivado triazolopiridazínico, apresenta eficácia intrínseca em receptores contendo $\alpha 2$, $\alpha 3$ e $\alpha 5$, com pouca eficácia demonstrável em receptores contendo $\alpha 1$, evidenciando estratégia de seletividade funcional. De forma semelhante, o $\alpha 5$ IA apresentou afinidade subnanomolar comparável pelos principais subtipos, mas eficácia de agonismo inverso preferencial em receptores contendo $\alpha 5$, demonstrando que diferentes respostas funcionais podem ser obtidas sem elevada seletividade de afinidade. O MRK-016 reforça esse princípio, apresentando elevada afinidade pelos receptores contendo $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ e $\alpha 5$, mas eficácia de agonismo inverso seletiva para $\alpha 5$. A evolução da Química Medicinal dos benzodiazepínicos evidencia a transição da otimização baseada predominantemente em potência e características estruturais gerais para estratégias orientadas à modulação seletiva da resposta funcional dos subtipos do receptor. Conclui-se que a integração entre relação estrutura-atividade, farmacóforo e propriedades funcionais dos subtipos GABA-A constitui estratégia relevante para o desenho racional de moduladores com perfis farmacológicos mais específicos e potencialmente menor sobreposição entre efeitos terapêuticos e adversos.

Palavras-chave: benzodiazepínicos; receptor GABA-A; relação estrutura-atividade.

Indicação de propriedade intelectual: Não se aplica.

Agradecimentos: À Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira (UNILAB) e ao curso de Farmácia pelo apoio institucional e formativo.

Em que medida o meu trabalho contribui para "Diversidade, Inclusão e Transformação Social"?

Este trabalho contribui para a transformação social ao aproximar estudantes de graduação do interior do Ceará e de contextos lusófonos do conhecimento aplicado em Química Medicinal, fortalecendo a formação crítica e científica desde a graduação. Ao discutir estratégias racionais para o desenho de fármacos com menor sobreposição entre efeitos terapêuticos e adversos, o trabalho dialoga com a necessidade de tratamentos mais seguros e acessíveis à população atendida pelo sistema público de saúde, promovendo inclusão científica e redução de desigualdades no acesso a cuidados de qualidade.

Unilab, CE, Discente, mazailuaamilcar92@gmail.com³

Unilab, CE, Discente, herileudo@hotmail.com⁴

Unilab, CE, Discente, jamerson@unilab.edu.br⁵

Palavras-chave: benzodiazepínicos; receptor GABA-A; relação estrutura-atividade.



Não Ocupe
No Seu, Ocio
XI SEMANA
UNIVERSITÁRIA

**Diversidade,
Inclusão e
Transformação Social**

Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira (UNILAB), CE, Discente,
josepintoandre@aluno.unilab.edu.br¹

Unilab, CE, Discente, evandivds066@gmail.com²

Unilab, CE, Discente, mazailuaamilcar92@gmail.com³

Unilab, CE, Discente, herileudo@hotmail.com⁴

Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira (UNILAB), CE, Docente, jamerson@unilab.edu.br⁵