



-INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, hoje em dia, a malária é de longe a doença tropical e parasitária que mais causa problemas sociais e econômicos no mundo e só é superada em número de mortes pela AIDS. A malária ainda é uma das doenças que mais se desenvolvem no mundo (Fig. 1). *Plasmodium falciparum*, responsável pela malária mais grave, afeta severamente a população mundial, causando de 1-1,5 milhões de mortes a cada ano. Existem quatro membros do gênero *Plasmodium*: *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* e *Plasmodium falciparum*, os quais afetam os seres humanos. A malária é transmitida pela inoculação de esporozoítos durante a picada de fêmea do mosquito do gênero *Anopheles* infectado. O parasita invade e desenvolve-se dentro dos hepatócitos liberando merozoítos, os quais rapidamente invadem os eritrócitos e desenvolvem-se tornando-se trofozoítos maduros, em seguida tornam-se esquizontes e finalmente liberam merozoítos novamente, os quais invadem mais eritrócitos, dando seqüência a um ciclo (Fig. 2).



Figura 1: Áreas de incidência da malária.

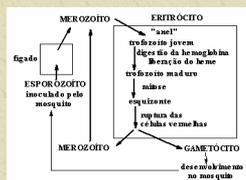


Figura 2: Ciclo do *P. falciparum* em humanos.

Em humanos, os parasitas da malária digerem mais de 70% da hemoglobina dentro das células vermelhas infectadas do sangue, formando como produtos uma porção protéica chamada globina e um complexo de ferro-porfirina chamado **heme**, onde o átomo de Fe da unidade **heme** está no estado de oxidação +2 (Fig. 3). Os parasitas estão se tornando resistentes contra as drogas já existentes, como por exemplo, a cloroquina, a quinina e a mefloquina. A artemisinina (Fig. 4), também conhecida como Qinghaosu (**QHS**), proveniente da *Artemisia annua*, é um potente agente antimalárico contra *Plasmodium falciparum* e foi isolada pela primeira vez em 1972 por pesquisadores chineses. A artemisinina é um sesquiterpeno que possui uma função endoperóxido, a qual tem se demonstrado essencial para a atividade antimalárica. Esta droga é um composto com uma estrutura química peculiar, alta estabilidade térmica, baixa toxicidade e alta eficiência contra *Plasmodium falciparum* resistentes a cloroquina. Ao contrário de drogas antimaláricas atuais, as quais têm um sistema anelar heterocíclico contendo nitrogênio, a artemisinina é uma lactona sesquiterpênica com uma ligação endoperóxido. Esta tem se mostrado uma potente droga na fase esquizonte do plasmódio, tanto nos testes realizados *in vitro* quanto *in vivo*. No entanto, nenhum efeito prático foi detectado contra a fase exoeritrocítica, os esporozoítos e os gametócitos.

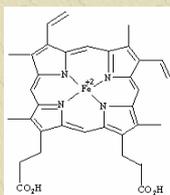


Figura 3: Estrutura do heme.

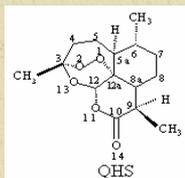


Figura 4: Estrutura da artemisinina (QHS).

-OBJETIVOS

A primeira parte deste trabalho consistiu em estudar teoricamente algumas rotas de reação da artemisinina (Fig. 5), segundo os mecanismos propostos por Posner e colaboradores [1], Jefford e colaboradores [2] e por Wu e colaboradores [3]. O objetivo é encontrar, através da análise das energias livres de Gibbs da artemisinina e de seus intermediários, qual é a rota preferencial do ponto de vista energético, pois ainda não se sabe realmente qual é a rota preferencial seguida pela droga em questão.

-MÉTODOS COMPUTACIONAIS

Inicialmente utilizou-se a estrutura da QHS disponível no banco de dados CSD e a seguir otimizou-se a geometria da artemisinina primeiramente com o método semi-empírico e depois com o método *ab initio* a nível Hartree-Fock (HF). Fez-se uma análise conformacional e obteve-se a estrutura otimizada da artemisinina com o método HF/6-31G**. Cálculos mecânico-quânticos empregando os programas Gaussian 98, SPARTAN e TITAN foram usados para determinar a geometria da artemisinina e de todos os seus intermediários de reação presentes na Fig. 5. Foram feitos cálculos para verificar efeitos de correlação eletrônica nas estruturas em estudo e o efeito da inclusão de funções difusas.

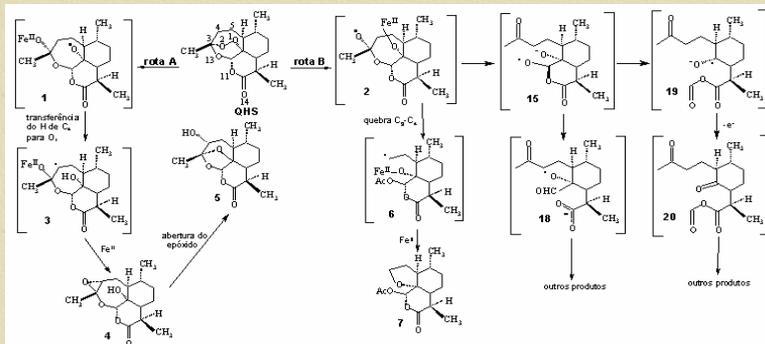


Figura 5: Mecanismos de ação da artemisinina propostos por Posner [1], por Jefford [2] e por Wu [3].

-RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os parâmetros geométricos da artemisinina otimizada com o método *ab initio* HF/6-31G** bem como os resultados experimentais foram comparados. Para verificar o efeito da correlação eletrônica nos cálculos de otimização de geometria dos intermediários em estudo, fez-se um teste para os intermediários 1/2 e 3 (Tabela 1). Fez-se também alguns cálculos para verificar o efeito da inclusão de funções difusas (Tabela 2).

Tabela 1: Cálculos "single point".

Método	ΔE_e^* / kcal mol ⁻¹
HF/6-31G**	11,15
B3LYP/6-31G**	12,62

Tabela 2: Diferença de energia.

Método	ΔE_e^* / kcal mol ⁻¹
HF/6-31G**	11,11
HF/6-31+G**	11,51

Após estes testes realizados, usando como referência os ânions 1/2 e 3, observou-se que para a otimização dos intermediários não serão necessários a inclusão de correlação eletrônica e nem de funções difusas. Com isso, os cálculos de otimização de geometria de todas as estruturas em estudo foram executados usando o método HF/6-31G**. Mudanças estruturais foram observadas durante a passagem de QHS para 1/2.

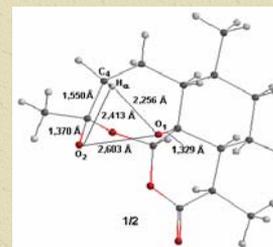
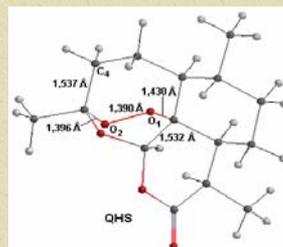


Figura 6: Comprimentos de ligação da QHS e do intermediário 1/2.

Na Tabela 3 estão representadas as energias livres totais de cada uma das 4 rotas de estudo (Figura 5).

Tabela 3: Diferença de energia livre total de cada rota em estudo.

Rotas	ΔG Total/kcal mol ⁻¹
Rota A	-70,59
Rota B → 7	-69,45
Rota B → 18	-61,62
Rota B → 20	-82,24

-CONCLUSÕES

Conclui-se, através da análise das energias eletrônicas e livres, que a Rota B que leva ao intermediário 20 é a mais favorável.

-BIBLIOGRAFIA

1) Posner, G. H.; Cummings, J. N.; Ploypradith, P.; Oh, C. H., *J.A.C.S.*, 117, 5885, 1995. / 2) Jefford, C. W.; Vicente, M. G. H.; Jacquier, Y. Favarger, F.; Mareda, J.; Millasson-Schmidt, P.; Brunner, G.; Burger, U., *Helv. Chim. Acta*, 79, 1475, 1996. 3) Wu, W.-M.; Wu, Y.; Wu, Y.-L.; Yao, Z.-J.; Zhou, C.-M.; Li, Y.; Shan, F., *J.A.C.S.*, 120, 3316, 1998.

-AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao CENAPAD-SP por todo o suporte computacional fornecido durante este trabalho.