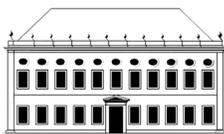




O RACÕES DE SAPIÊNCIA

DA FACULDADE DE FARMÁCIA

Francisco Veiga
Teresa Alcobia Martins
(Organização)



D O C U M E N T O S



EDIÇÃO

Imprensa da Universidade de Coimbra
Email: imprensa@uc.pt
URL: http://www.uc.pt/imprensa_uc
Vendas online: <http://livrariadaimprensa.uc.pt>

COORDENAÇÃO EDITORIAL

Imprensa da Universidade de Coimbra

CONCEÇÃO GRÁFICA

Imprensa da Universidade de Coimbra

IMAGEM DA CAPA

Imagem de Deniss Ignatjev por Pixabay

INFOGRAFIA

Raquel Aido

EXECUÇÃO GRÁFICA

KDP - Kindle Direct Publishing

ISBN

978-989-26-2049-7

ISBN DIGITAL

978-989-26-2050-3

DOI

<https://doi.org/10.14195/978-989-26-2050-3>

O RAÇÕES DE SAPIÊNCIA

DA FACULDADE DE FARMÁCIA

Francisco Veiga
Teresa Alcobia Martins
(Organização)

(Página deixada propositadamente em branco)

SUMÁRIO

Sumário	5
Nota Técnica	7
Introdução/Preâmbulo	11
Prof. Doutor JOSÉ CIPRIANO RODRIGUES DINIS	13
Oração de Sapiência na sessão solene de abertura da Universidade de Coimbra, 1925.	15
Prof. Doutor JOSÉ RAMOS BANDEIRA	37
Oração de Sapiência na sessão de abertura das aulas na Universidade de Coimbra, 1968.	39
Prof. Doutor ANDRÉ DA SILVA CAMPOS NEVES	79
Oração de Sapiência na abertura solene das aulas na Universidade de Coimbra, 1984.	81
Prof. Doutor ANTÓNIO PROENÇA MÁRIO AUGUSTO DA CUNHA	109
Oração de Sapiência na abertura solene das aulas na Universidade de Coimbra, 1991.	111
Prof. Doutora MARIA IRENE OLIVEIRA COSTA BETTENCOURT NORONHA DA SILVEIRA	133
Oração de Sapiência na abertura solene das aulas na Universidade de Coimbra, 1999.	135

Prof. Doutora MARIA LUÍSA CAMPEÃO FERNANDES VAZ DE SÁ E MELO	155
Oração de Sapiência na abertura solene das aulas na Universidade de Coimbra, 2008.	157
Prof. ^a Doutora LEONOR MARTINS DE ALMEIDA	175
Oração de Sapiência na abertura solene das aulas na Universidade de Coimbra, 2016.	177

NOTA TÉCNICA

Foi com verdadeiro entusiasmo que decidimos proceder à compilação destas sete Orações de Sapiência da Faculdade de Farmácia, proferidas pelos sucessivos Decanos desta Faculdade, «em louvor das Ciências», desde a sua origem, até à atualidade e que agora apresentamos e tornamos públicas, já que ilustram o percurso da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra ao longo da sua existência. De realçar que apenas foram proferidas estas sete orações, dada a tardia passagem do Ensino de Farmácia a Ensino Superior e ainda mais tardia passagem da Escola de Farmácia a Faculdade de Farmácia.

Em primeiro lugar, o que nos motivou foi entendermos que é da mais elementar justiça que esta obra se efetue, até porque é bem ilustrativa das atribuições e vicissitudes que, ao longo dos tempos, fazem a História desta Faculdade e do ensino de Farmácia ao longo dos tempos, em Portugal e não só, mas também da própria Classe Farmacêutica e da evolução dos medicamentos e da arte de curar.

O ensino da Farmácia em Portugal esteve durante muitos anos na dependência da Faculdade de Medicina, ensino esse que só passou a ser considerado ensino superior a partir de 1902, após a promulgação da Lei de Hintze Ribeiro, que criou a Escola Superior de Farmácia designação que manteve até esta passar a Faculdade em 1921.

Infelizmente durante muito pouco tempo, já que, por questões económicas, logo voltou à anterior designação de Escola de Farmácia, em

1928 e só em 1968 passou definitivamente a Faculdade, mas apenas em 2009 teve acesso a umas instalações expressamente construídas para o efeito.

Perto de atingir os 100 anos da primeira vez que surgiu a designação Faculdade de Farmácia e porque só após 2025 voltará esta Faculdade a ser chamada para na Sala Grande dos Atos proferir nova intervenção oratória, consideramos a altura oportuna para consolidar esta obra e dela dar conhecimento a toda a comunidade académica. Deve servir também para ficar como registo para as gerações vindouras dum passado que não pode ser ignorado.

Recuando ao início do século XX, verificamos que nem sempre a oração de sapiência foi proferida na sessão de Abertura Solene das Aulas. Houve até várias aberturas de aulas sem solenidades, principalmente por ocasião das Guerras, da crise académica de 1969 e no período inicial pós-25 de Abril.

Foi logo após a passagem a Faculdade de Farmácia, em 1925 que coube ao Prof. José Cipriano Rodrigues Dinis, Regente de Química Farmacêutica e Diretor da Escola de Farmácia, cuja nomeação (1926) coincidiu com a extinção da Faculdade de Farmácia, ser chamado a proferir a Oração com o título “A influência da Farmácia no desenvolvimento da Química – A Farmácia em Portugal.”

Depois, só em 1968, quando a Escola de Farmácia passou definitivamente a Faculdade, voltou a ser proferida uma Oração de Sapiência sob a responsabilidade de um Farmacêutico. Desta vez coube ao emérito Prof. José Ramos Bandeira, Diretor da Faculdade de Farmácia, que proferiu a Oração com o título “Universidade, Investigação e Medicamento.

Após um grande interregno sem solenidades, até 1980, foi, em 1984, incumbido desta missão o Prof. André da Silva Campos Neves, com a Oração “A evolução do Medicamento e suas perspectivas futuras” e em 1991, por impossibilidade do então Decano da Faculdade de Farmácia, António Pinho Brojo, foi incumbido dessa missão o Prof. António Proença da Cunha com a Oração “Farmacognosia: História, Presente e Futuro”.

No final do século, em 1999, coube ainda à Prof. Irene Silveira proferir a oração “Bromatologia: Uma ciência de Saúde”.

Já no século XXI, foram duas as Orações de Sapiência proferidas por decanos de Farmácia. Em 2008, pela Professora Maria Luísa Sá e Melo, foi proferida a Oração com o título “Medicamentos no início do 3º Milénio” e em 2016 coube a vez à Professora Leonor Martins de Almeida sob o título “A Bioquímica na descoberta de alvos terapêuticos na aterosclerose”.

Foi ainda nossa intenção manter a grafia e pontuação dos textos originais e as nomenclaturas, sinais gráficos e estilo ortográfico da época.

Coimbra, 18 de Abril 2020

Teresa Alcobia Martins

(Página deixada propositadamente em branco)

INTRODUÇÃO/PREÂMBULO

É certo que as pessoas passam e as instituições ficam. Não é, todavia, menos assertivo que são os homens e as mulheres que por lá passam que fazem as instituições, que as elevam na sua dignidade e que as perpetuam no tempo, sendo esta verdade razão mais do que suficiente para homenagear essa sua passagem.

A presente coletânea é o primeiro volume do que desejamos que venha a ser uma relevante e extensa obra dedicada às pessoas, homens e mulheres, Insignes Professores da Faculdade de Farmácia, que proferiram discursos inaugurais do ano académico da Universidade de Coimbra, homenageando também, através deles, todos os docentes daquela casa.

Não é, seguramente, (apenas) nas Orações de Sapiência que se evidencia o contributo meritório das pessoas para a missão que a Universidade prossegue, mas não podemos esquecer que estes discursos encerram temas representativos da contribuição dos seus autores para a evolução do conhecimento, onde a sua proficiência se notabilizou.

A qualidade científica, técnica e humanística destas sete orações e dos seus autores, conjugada com a diversidade das suas áreas de especialização, fazem deste compêndio uma obra particularmente interessante para os que estudam a História da Farmácia e para todos aqueles que têm (ou tiveram) a oportunidade de comungar a *Alma Mater Conimbrigensis*.

Esta coletânea constitui ainda um importante elemento no património histórico da nossa (ainda) jovem Faculdade, a breves momentos de completar o seu primeiro centenário, homenageando o trabalho científico, pedagógico e cultural dedicado à causa do ensino farmacêutico em Coimbra.

Orgulhamo-nos da expressiva representatividade feminina neste primeiro compêndio, inaugurado por mulheres singulares e particularmente marcantes nas suas áreas de especialidade.

Apraz-nos constatar a significativa expressão de algumas das muitas especialidades científicas do domínio das Ciências Farmacêuticas, demonstrativa da abrangência e multidisciplinariedade que caracterizam esta área do saber.

Compraz-nos ainda observar, através destas sete inspiradoras orações, uma clara tendência para a descomplexização do teor dos discursos, num claro sinal de mudança e adaptação aos novos tempos, rumo a uma maior democratização do conhecimento e a uma sociedade mais culta e igualitária.

Um Bem-Haja a todos os que permitiram a publicação desta obra.

Coimbra, 18 de abril 2020

O Diretor

Francisco Veiga



*Prof. Doutor JOSÉ CIPRIANO RODRIGUES DINIS
(08.08.1876 – 1954)*

JOSÉ CIPRIANO RODRIGUES DINIS

N.: Coimbra. 8 de Agosto de 1876 – F.: Coimbra, 1954.

Licenciado em Medicina em 1902; Doutor em Farmácia em 1921.

Professor Catedrático da Faculdade de Farmácia

Cadeiras: Farmácia Química, Química Orgânica, Análises Microscópicas e Químicas, Física Farmacêutica, Química Farmacêutica, Farmácia Química Inorgânica, Hidrologia Farmacêutica, Técnica Microbiológica, Farmácia Galénica, Farmacodinâmica, Higiene, Toxicologia e Análises Toxicológicas, Técnica Farmacêutica.

Regeu o curso paralelo de Hidrologia

Instituiu os Cursos de Férias na Escola de Farmácia

Clínico interino dos Hospitais da Universidade

Diretor dos Laboratórios de Toxicologia, Química Farmacêutica Inorgânica, Farmacognosia e Farmácia Química

Bibliotecário da Escola de Farmácia

Diretor da Escola de Farmácia

Delegado da Escola de Farmácia ao Senado Universitário

Colaborador da revista Notícias Farmacêuticas, e do Boletim da Escola de Farmácia, de que foi Diretor.

Nomeado em 1937 para o Conselho Municipal de Coimbra.

Grande Oficial da Ordem da Instrução Pública.

Sócio do Instituto de Coimbra.

Membro da Associação dos Médicos de Portugal, da Ordem dos Médicos, da Sociedade Farmacêutica Lusitana, da Real Academia de Farmácia de Espanha e da Sociedade de Geografia de Lisboa.

Sócio do Instituto de Coimbra

A sua viúva ofereceu em 1955 à Universidade as suas insígnias doutorais e condecorações, que se conservam no Arquivo da Universidade de Coimbra.

**ORAÇÃO DE SAPIÊNCIA NA SESSÃO SOLENE
DE ABERTURA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
A 1 DE DEZEMBRO DE 1925
PELO DOUTOR JOSÉ CIPRIANO RODRIGUES DINIS,**

INFLUÊNCIA DA FARMÁCIA
NO DESENVOLVIMENTO DA QUÍMICA – A FARMÁCIA EM PORTUGAL¹

SENHOR MINISTRO,
EX. MO SENHOR REITOR,
ILUSTRES E SÁBIOS PROFESSORES,
ESPERANÇOSA MOCIDADE ACADÉMICA,
MINHAS SENHORAS, MEUS SENHORES

Por deliberação judiciosa do Senado Universitário, foi resolvido que a inauguração dos trabalhos escolares se faça solenemente no dia 1º de Dezembro, embora de facto esses trabalhos estejam decorrendo, celebrando-se assim a abertura solene da Universidade, e comemorando-se ao mesmo tempo uma das datas mais gloriosas da História da nossa Pátria.

¹ Oração de Sapiência proferida na sessão solene de abertura da Universidade, realizada na Sala dos Capelos no dia 1 de Dezembro de 1925, com a assistência do Ex.mo Ministro da Instrução, Sr. Dr. JOÃO CAMOÊSAS e do Ex.mo Reitor, Sr. Dr. HENRIQUE DE VILHENA

Mantendo a velha tradição da nossa gloriosa e secular Universidade, determina o seu Estatuto que na sessão solene de abertura se faça a recitação da Oração de Sapiência por um dos professores das Faculdades Universitárias. Estas, pela sua ordem hierárquica, se vão desempenhando daquela missão, escolhendo os respectivos conselhos o professor que, como soldado disciplinado, aceita o encargo, procurando desempenhá-lo o melhor que as suas aptidões lho permitem.

Este ano tem pela primeira vez a Faculdade de Farmácia, a Faculdade de criação mais recente, a subida honra de cumprir esta missão, e quis o conselho confiá-la àquele dos seus professores mais desprovido de recursos para bem a desempenhar.

Evocando a recordação saudável do Passado, nós vemos ante o nosso espírito as figuras de muitas individualidades eminentes que honraram estes doutorais, que enriqueceram esta Sala Veneranda com os fulgores da sua eloquência, e que, ao serviço da Universidade, puzeram o seu talento e os dotes da sua inteligência.

Hoje, vemos ainda que os mesmos doutorais são honrados por professores que procuram igualmente levantar bem alto o prestígio da velha Universidade, como o douto e sábio mestre Doutor JÚLIO HENRIQUES, cuja reputação científica é mundialmente conhecida; o professor Doutor COSTA LOBO, que, com esforço titânico, consegue a realização do Congresso para o avanço das Ciências, que deixou maravilhados portugueses e estrangeiros e constituiu uma aura de glória para a nossa Universidade; a obra grandiosa e gigantesca do professor Doutor MENDES DOS REMÉDIOS com a criação dos cursos de férias, cujo êxito excedeu tôda a expectativa e contribuiu imenso para a propaganda da nossa Universidade e do nosso país. E, é dentro dêste velho Instituto Científico, por vezes tão mal apreciado e alcunhado de reacionário e retrógrado, que se realizam obras de tão grande valor social e patriótico, de que só resulta o engrandecimento do nome português!

A par de individualidades de tão grande destaque intelectual, mais falhos de recursos nos sentimos para bem levar a cabo o honroso mandato

que o dever impõe, ao qual não podemos emprestar os dotes de inteligência que nos falta, nem o brilho da palavra que a solenidade do acto exige.

SENHOR MINISTRO, EX. MO SENHOR REITOR, ILUSTRES E SÁBIOS PROFESSORES, ESPERANÇOSA MOCIDADE ACADÉMICA, MINHAS SENHORAS, MEUS SENHORES:

Desde os tempos mais remotos que a Farmácia era considerada como um dos ramos da arte médica, conservando-se até muito tarde em manifesto grau de inferioridade, sobretudo pela instrução deficiente e pela natureza complexa das suas atribuições. O boticário era confundido com o hervanário e o especieiro, da mesma forma que se não distinguia o cirurgião do barbeiro.

Durante muitos séculos a Farmácia se conservou na mais lamentável obscuridade, o que de resto sucedia com tôdas as profissões liberais, sujeitas como estavam ao domínio da ignorância e de todos os erros da idade média. Era enorme a confusão nos diversos ramos da arte de curar, pelas questões infindas que se debatiam entre os sábios e em que desempenhavam papel preponderante a Escolástica, a Astrologia e a Alquimia, embora no fundo essas questões assentassem antes no orgulho e na ambição do que no interêsse da sciência e dos doentes. Os boticários procuravam reagir contra a ignorância e libertar-se do jugo que os oprimia, de forma a dar uma orientação definida à arte farmacêutica; mas, a prática profissional continuava ainda vaga e indefinida pelos misteres diversos exercidos pelos boticários, que ao mesmo tempo eram cerieiros, hervanários, especieiros e confeiteiros. Isto justificava até certo ponto a arrogância dos doutores que procuravam sempre deprimir e humilhar a arte farmacêutica, de que jamais a arte médica poderia separar-se, e dava lugar ao desdém e ridículo do público, que foi aproveitado até nossos dias por poetas, dramaturgos e romancistas, que, sem escrúpulo algum, retratavam o farmacêutico de maneira sempre deprimente.

Não tem razão alguma de ser êste desdém inepto e irreflectido; nada mais revela do que a injustiça e ingratição para com uma classe modesta, que só procura ser útil e benemérita, pois a ela deve a humanidade a descoberta e conhecimento de muitas drogas utilizadas no tratamento das doenças.

Não se compreende mesmo que sejam alvo de insinuações desprimorosas certas profissões, fundadas em elevados conhecimentos científicos e numa prática hábil e inteligente; profissões que constituem intermediários valiosos entre a especulação e a prática, entre a teoria e a aplicação, que continuamente alargam o campo das investigações, das experiências e das descobertas.

Por outro lado, jámais devemos esquecer que muitos homens que se destacaram no mundo científico, saíram das profissões mais humildes e obscuras, e, dentre muitos, podemos-nos referir ao humilde oleiro que foi BERNARD DE PALISSY, ao modesto encadernador que foi WENZEL, ao obscuro farmacêutico que foi SCHEELE.

Nos fins do século XVII e princípios do século XVIII, alguns farmacêuticos de cultura intelectual superior, como CHARAS, LÉMERY; GEOFFROY, KUNCKEL; ROUELLE e tantos outros, baseados no progresso dos conhecimentos científicos reformaram por completo a farmácia prática. Durante o século XVIII muitos outros farmacêuticos, trabalhadores e inteligentes, se tornaram homens de ciência, que ocuparam as situações mais elevadas, e que a história não separou dos químicos e dos naturalistas mais ilustres.

Dentre estes sábios podemos contar SCHEELE, BAYEN, FOURCROY, PARMENTIER, CAVENTOU, VAUQUELIN, e muitos outros, que deram grande brilho à profissão com que iniciaram os seus estudos.

Foi devido à sua acção que nos fins do século XVIII foi separada em França a Farmácia da especiaria, banida a denominação de Mestre Boticário, que já se não usa em nação alguma da Europa, e substituída pela de Farmacêutico, que se tornou de uso corrente.

A Farmácia começou então a ter uma compreensão mais nítida dos seus fins, dos seus deveres e da sua importância, e a empregar todos os

esforços para se elevar ao nível das sciências que lhe servem de base, e para se manter á frente dos progressos e aperfeiçoamentos científicos. Continua a dignificar-se pelo trabalho e inteligência de farmacêuticos, que, até nossos dias, pela sua cultura e pelo seu estudo, contribuem para enriquecer a sciência. A Farmácia, é, pois, uma profissão digna e útil, de elevada importância social, e da mais alta benemerência para a Humanidade.

*

* *

Não há sciência alguma que não tenha a sua história, reveladora quasi sempre de energias intelectuais, que não raras vezes nos causam admiração e espanto, se atendermos à deficiência dos meios de observação em épocas passadas. Diz o grande químico OSTWALD: “Não há meio mais eficaz de reavivar e profundar o estudo de uma sciência, do que penetrar o seu passado histórico”. Ponderando êste admirável conceito, com o fim de alcançarmos o nosso objectivo – mostrar a acção da Farmácia no desenvolvimento da Química –, nos propuzemos desvendar, ainda que simples e resumidamente, o passado histórico daquela sciência.

*

* *

A origem da Farmácia confunde-se com as origens da Química. Limitada a princípio à applicação isolada de alguns vegetais a um pequeno número de doenças, confundida com a Medicina, e concentrada, como a arte química nas mãos dos sacerdotes, esta Sciência deve ter-se desenvolvido em silêncio antes que por qualquer forma se pudesse ter revelado a sua existência.

De todos os povos antigos foram sem dúvida os Egípcios que melhor conheceram várias indústrias químicas, e a êles se attribui a preparação de agentes conservadores obtidos por destilação da madeira. Foram os

primeiros que estabeleceram uma certa relação entre a arte química e a Farmácia, começando a usar de verdadeiros preparados químicos como medicamentos. Muito antes da nossa era se usavam diversos compostos metálicos como medicamentos, e numerosas receitas deixadas por aqueles povos mostram conhecimentos exactos sobre várias substâncias inorgânicas, vegetais e animais.

Causam uma certa admiração estes conhecimentos dos antigos, atendendo ao espírito da época.

O emprêgo quási exclusivo da especulação, o exame mais que superficial das substâncias e dos fenómenos da natureza, deram lugar à formação de opiniões insustentáveis, as mais erróneas, que, consideradas como de fonte autorizada, vieram atravessando os séculos como verdadeiros dogmas.

*

* *

Assim aconteceu com os fantásticos problemas da Alquimia, que durante séculos seguidos obcecaram os espíritos mais esclarecidos, como que paralisando a actividade científica, pois os sábios preocupavam-se unicamente com a sonhada transmutação dos metais.

No século XVI já se tinham difundido pela Europa os conhecimentos científicos que os árabes haviam trazido do Egipto para Espanha e Itália, principalmente, onde além de diversas academias, tinham também estabelecido Farmácias com as condições e regulamentos das Farmácias arábicas.

Desta forma se divulgaram muitos preparados químicos, já usados como Medicinas; e isto contribuiu para que TEOFRASTO PARACELSO (1493-1541), homem raro e original que viveu no século XVI, baseado na experiência, cuja prática êle considerava como a luz da natureza, estabelecesse os princípios da sua doutrina iatro-química, pela qual a Química não tinha outro fim senão a descoberta e preparação das medicinas.

As doutrinas de PARACELSO, que tiveram grande voga nos séculos XVI e XVII, produziram uma verdadeira revolução na Farmácia, contribuindo imenso para o seu desenvolvimento, e levando-a a um período florescente. De facto, as Farmácias até então não eram mais do que depósitos de raízes, ervas, xaropes e confeitos de vária espécie; mas, começando os médicos a usar em larga escala os preparados químicos com o fim de curar, os farmacêuticos viram-se obrigados a adquirir o necessário conhecimento dos factos e processos químicos, podendo dizer-se que neste período teve início o estudo da Química Farmacêutica, sendo por alguns apontado como seu criador o sábio iatro-químico, VAN HELMONT (1577-1644), que chegou a entrever o princípio da conservação da matéria.

O conhecimento dos fenómenos químicos alargava-se consideravelmente, o número dos compostos aumentava de uma maneira constante, e não havia laboratórios, tão preconizados por LIBAVIUS (1566-1616), onde se fizesse o ensino experimental. Era então nas farmácias que se fazia êsse ensino, e já no século XVII elas constituíam escolas, onde químicos activos e inteligentes receberam a sua ilustração e cultura científica. A Química e a Farmácia foram enriquecidas com a descoberta e a preparação de grande quantidade de corpos, sobretudo inorgânicos, a que foram atribuídas propriedades terapêuticas, e com o estudo e aperfeiçoamento dos processos de preparação de muitos já conhecidos, como os compostos de antimónio e de mercúrio, largamente preconizados por PARACELSO. Neste período foram estabelecidos princípios e conceitos importantes para melhor orientação e desenvolvimento das sciências médica e química, não contribuindo pouco com a sua larga experiencia o último iatro químico célebre OTTO TACHENIUS (segunda metade do século XVII), o farmacêutico e médico, que deixou notáveis observações sôbre a constituição dos corpos, o conceito de sal e ainda sôbre análise qualitativa e quantitativa.

*

* *

O fim do século XVII marca o início de uma nova era de esplendor para a Farmácia, durante a qual são grandiosos os trabalhos realizados por verdadeiros sábios, entre os quais se contam muitos farmacêuticos, que contribuíram imenso para determinar uma grande revolução na ciência química.

As doutrinas iatro-químicas começaram a decair, a Química, além da preparação dos medicamentos, começou a estudar factos novos colhidos pela indução, pela observação livre da natureza, com o fim de chegar ao conhecimento exacto da verdade.

As sociedades científicas que se fundaram nos fins do século XVII e primeira metade do século XVIII, estabelecendo relações entre os sábios dos diversos países, contribuíram poderosamente para o desenvolvimento da Química.

A-pesar-do domínio que nos espíritos mais cultos exerciam as erróneas ideias flogísticas de STAHL, notava-se grande interesse por tôdas as questões científicas, sendo êste período fértil em descobertas e em estudos importantes sobre diversos problemas, como o da combustão.

Procurava-se estabelecer uma certa precisão nos fenómenos químicos, aos quais, todavia, os sábios, obcecados pela teoria do flogisto, davam uma interpretação menos verdadeira.

O método experimental levou a Química a um grande desenvolvimento, alargando-se os meios de observação dos processos químicos e das propriedades das substâncias, já pelo aperfeiçoamento de alguns aparelhos, já pelo emprêgo de métodos físicos de investigação.

Esta ciência, atingindo o seu verdadeiro fim, o estudo da composição dos corpos e a determinação dos seus componentes, assume um carácter de independência, afasta-se da medicina e da farmácia, das quais se torna ciência subsidiária indispensável

Esta obra imensa é devida à actividade e intelligência de muitos químicos ilustres, entre os quais figuram os nomes de muitos farmacêuticos

que nas suas farmácias fundaram cursos de química, onde sábios de toda a parte iam colher novos conhecimentos daquela ciência.

*

* *

Foi LAVOISIER (1743-1794), possuidor de uma sólida educação científica, e dotado de uma inteligência viva e esclarecida, que não se subordinando a preconceitos, procurou a explicação exacta dos factos observados.

Possuindo a admirável qualidade de tirar sempre consequências seguras dos fenómenos que êle e outros sábios descobriam, repetiu experiências já feitas, fez outras de novo e, servindo-se da balança como instrumento indispensável, conseguiu estabelecer conclusões justas, a que os seus antecessores e contemporâneos nunca tinham chegado.

Deu ideas precisas e claras sobre os fenómenos da combustão, da respiração e da calcinação, estabeleceu o princípio inicial da conservação da matéria, fixou a verdadeira constituição dos sais, e assim concorreu para uma remodelação completa da Química, que, no último quartel do século XVIII começou a assentar em bases estruturalmente científicas. Como que, para compensar o larguíssimo período em que todas as sciências, pode dizer-se, jazeram na obscuridade, é assombroso o desenvolvimento que a Química teve desde LAVOISIER! Em meio século, apenas, ela avançou como nenhuma ciência o conseguiu durante muitos séculos seguidos!

Nos fins do século XVIII e primeira metade do século XIX é extraordinária a actividade em todos os ramos da Química; muitos sábios, de grande perspicácia e tenacidade, trabalham nos seus laboratórios, ensinando e difundindo os resultados das suas investigações.

É ainda a classe farmacêutica que no período anti-flogístico presta o seu concurso para o desenvolvimento extraordinário da Química. Muitos farmacêuticos ilustres, verdadeiros sábios, a ela têm sacrificado o melhor da sua inteligência, do seu trabalho e até da sua vida.

A grande maioria dos nomes que a cada passo encontramos nos livros de Química geral, e aplicada, como BAYEN, PROUST, BERZELIUS, LIEBIG,

DUMAS, pertence a farmacêuticos, ou a sábios que iniciaram os seus estudos em Farmácia. Muitos dêles, como alguns dos seus mestres do período flogístico, faziam das suas Farmácias laboratórios de ensino, verdadeiras escolas livres, largamente freqüentadas; outros exerciam a sua actividade na direcção de farmácias hospitalares; outros ainda, farmacêuticos militares, dirigiam serviços em que podiam entregar-se a pesquisas laboratoriais.

Alguns têm honrado diversas Escolas e Faculdades de Medicina e de Ciências, sendo elevado o número dos que têm contribuído para o engrandecimento da Escola Superior de Farmácia de Paris, hoje Faculdade, e de algumas outras. Impossível se torna, nos limites estreitos dêste trabalho, dar um esboço de tôda a obra científica dêste período realizada por farmacêuticos.

De entre muitos destacaremos ROBIQUET, SOUBEIRAN, VAUQUELIN, PELLETIER, GAVENTOU e tantos outros, que se dedicaram ao estudo químico das drogas medicamentosas, sobretudo de origem vegetal, extraindo-lhe os seus princípios activos no estado puro e cristalizado. Foram desta maneira os criadores da análise orgânica imediata, de que tinha sido precursor o notável médico e químico português, Dr. BERNARDINO ANTÓNIO GOMES, com a descoberta da *cinchonina*, em 1812.

A terapêutica foi assim enriquecida com novas ideas e novos medicamentos, como a teoria da produção da essência de amêndoas amargas e da essência de mostarda, devida a ROBIQUET e BOUTRON; o clorofórmio, descoberto por SOUBEIRAN; a codeína por ROBIQUET; a estriçnina, a brucina, a cafeína, a quinina, por PELLETIER e CAVENTOU. Estes dois sábios descreveram e divulgaram o processo de extracção dos alcaloides, tendo sido duas figuras proeminentes na sciência, que ilustraram a sua profissão tanto pela grandeza das suas descobertas como pelo desinterêsse e abnegação que sempre manifestaram.

A grande família farmacêutica perpetuou as qualidades brilhantes dêstes eminentes sábios, erigindo-lhes um monumento em que foi inscrito o maior elogio que se lhes podia prestar: «A PELLETIER E CAVENTOU, BEMFEITORES DA HUMANIDADE».

A Farmácia, que em seu seio teve homens célebres, que deram os primeiros passos para a renovação das ciências experimentais, que desfilaram os sonhos da Alquimia e prepararam a transformação da Química, tem orgulhosamente o direito de reivindicar para si a honra de ter sido o berço de diversas ciências e muito especialmente da Química.

A Farmácia e a Química têm relações tão íntimas e indissolúveis que, desde a origem, as vemos confundidas no mesmo ensino. Desde todos os tempos muitos corpos químicos constituíam as medicinas, e ainda durante o século XIX, são farmacêuticos de grande saber aliado a grande ilustração e cultura, que enriquecem os diversos ramos da Química com preciosas descobertas. Foram eles os criadores da análise orgânica imediata, erigida de tôdas as dificuldades que só uma elevada competência e uma persistência tenaz nas diversas e delicadas experiências, podiam remover.

A terapêutica foi enriquecida com numerosos princípios activos, alguns de efeitos seguros, que em muitos casos podem substituir a droga original.

Na história da Farmácia, pois, deve frizar-se com orgulho e com grande honra o facto brilhante, que só por si seria suficiente para levantar bem alto o nome desta ciência, tantas vezes esquecida e mal apreciada – *A influencia decisiva que teve na criação e desenvolvimento da Química* – sendo sempre oportuno recordar as belas palavras de DUMAS, quando põe em relêvo a dignidade da profissão e os serviços por ela prestados à Ciência e à Humanidade: - foi a Farmácia que criou e perpetuou o ensino da química, que lhe criou os métodos experimentais e os primeiros aparelhos, que lhe deu grande desenvolvimento com os trabalhos de SCHEELE, VAUQUELIN, DAVY, PELETIER e ROBIQUET, e que teve a honra insigne de dar a Lavoisier as primeiras lições, bem como, podemos nós acrescentar, ao grande sábio que foi Pasteur.

A FARMÁCIA EM PORTUGAL

SENHOR MINISTRO, EX. MO SENHOR REITOR, ILUSTRES E
SÁBIOS PROFESSORES, ESPERANÇOSA MOCIDADE ACADÉMICA,
MINHAS SENHORAS, MEUS SENHORES:

A Farmácia portuguesa apresenta na sua história homens inteligentes, activos e dedicados que têm empenhado todos os seus esforços no desenvolvimento e progresso da ciência farmacêutica. Assim, foi em laboratórios farmacêuticos que no século XVIII começou a ser cultivada a Química em Portugal, com a divulgação dos conhecimentos de LÉMERY. Mas, só depois da criação do Laboratório Químico na Universidade, onde professou o sábio italiano Dr. DOMINGOS VANDELLI, da Universidade de Pádua, é que aquela ciência principiou a ter mais desenvolvimento entre nós, sobretudo no século XIX.

A ela prestaram grande culto dois farmacêuticos portugueses, que muito nobilitaram os seus diplomas: JOAQUIM DOS SANTOS E SILVA (1842-1906), chefe dos trabalhos práticos do Laboratório Químico e professor de Química Toxicológica na Escola de Farmácia, que, tendo praticado nos laboratórios de WÖHLER em Göttingen e de KÉKULÉ em Bonn, cultivou os diversos ramos da Química aplicada, fazendo estudos importantes sobre Hidrologia Mineral e Toxicologia, sobre as quininas portuguesas de S. Tomé, tendo sido o primeiro que em Portugal escreveu sobre análise qualitativa; e ROBERTO DUARTE SILVA (1837-1889), que, depois de exercer a sua profissão em Macau e Hong-Kong, foi para Paris, onde se notabilizou na ciência química, a ponto de, a-pesar-de estrangeiro, ser nomeado professor em diversas escolas de aplicação, como a Escola Central das Artes e Manufacturas e a Escola Municipal de Física e Química, tendo sido colaborador do eminente sábio e seu dedicado amigo CH. FRIEDEL.

Alguns químicos do meio científico português, a-pesar-de não terem diploma de farmacêuticos, prestaram à Farmácia valiosíssimos serviços,

quer pugnando pela sua elevação e desenvolvimento, quer ilustrando os farmacêuticos na ciência química.

E entre estes, podemos citar:

- a) Dr. TOMÉ RODRIGUES SOBRAL, que se doutorou em 1783, falecendo em 1829, e a quem BALBI denominou o CHAPTAL e o LAVOISIER dos portugueses. Foi o primeiro professor português do Laboratório Químico, onde sucedeu a VANDELLI, tornando-se notável pelos seus inúmeros e valiosos trabalhos, e ainda pelas elevadas qualidades de abnegação e patriotismo que revelou durante a invasão francesa, transformando o laboratório numa verdadeira fábrica de munições de guerra;
- b) Dr. BERNARDINO ANTÓNIO GOMES (1768-1823), médico e professor de Farmacologia na Escola Médico-Cirúrgica de Lisboa, o precursor da análise orgânica imediata, com os seus notáveis trabalhos sobre as quinas;
- c) MOUSINHO DE ALBUQUERQUE (1792-1846), discípulo de VAUQUELIN, notável pelas brilhantes lições de Química no Laboratório da Casa da Moeda, que por assim dizer, constituíram o início da ilustração química para o farmacêutico.

São de nossos dias o professor Dr. FERREIRA DA SILVA, que deixou uma obra vastíssima em todos os ramos da Química e que à Farmácia prestou os serviços da sua valiosa colaboração, não deixando nunca de manifestar o seu muito apreço pela classe farmacêutica; os saudosos professores Drs. SOUSA GOMES e ÁLVARO BASTO que iniciaram muitos alunos farmacêuticos no estudo da Química e que à nossa Faculdade prestaram os honrosos serviços da sua colaboração e do muito interêsse que ela lhes merecia.

Por último não devemos esquecer a influencia salutar que nos últimos anos do século XIX e princípios do actual, exerceu na ilustração química de muitos médicos e farmacêuticos, o notável químico, Mr. CHARLES LEPIERRE, hoje distinto professor no Instituto Superior Técnico.

É desconhecida a história da Farmácia Portuguesa nos primeiros tempos da Monarquia. No entanto, por diversas leis e regimentos estabelecidos durante os reinados de D. AFONSO V, D. MANUEL e D. SEBASTIÃO, sabe-se que nos séculos XV e XVI as municipalidades exerciam tutela, por vezes rigorosa sobre os farmacêuticos.

A farmácia arábica predominou entre nós até aos fins do século XVII, começando a decair com a abolição do latim no receituário português (1656), sendo seguidos os textos árabes, especialmente o de MESÛE, considerado o evangelista dos farmacêuticos.

O ensino da Farmácia em Portugal data da primeira metade do século XVI, em que foi passada por D. MANUEL, em 1515, a primeira carta de farmacêutico a DIOGO VELHO, e em 1521, dado pelo mesmo monarca o regimento ao seu físico-mor, Dr. MESTRE AFONSO, ordenando que os boticários fôssem examinados.

Nesta época tinha a Farmácia Portuguesa elementos de ilustração e prosperidade, sendo pródigos os governos em prover à educação científica dos boticários e seus praticantes.

D. SEBASTIÃO, em 1568, determinou que na Universidade houvesse partidos para um certo número de estudantes cristãos velhos que estudassem Medicina e Cirurgia, e ainda para os da *Faculdade de Botica*, sendo restaurado e reformado o respectivo regimento dos médicos e boticários cristãos velhos por FILIPE I em 1585 e FILIPE II em 1604 e 1618, concedendo estes monarcas nos seus alvarás diversos privilégios aos boticários partidistas, formados na respectiva faculdade.

Em 1608, tirada à Fisicatura a liberdade de consentir o exercício da Medicina a indivíduos não graduados pela Universidade, começou o físico-mor a facilitar e simplificar tanto os exames para boticário que, no tempo de D. JOÃO V, encarregava os seus delegados de realizar esses exames nas diversas localidades do reino.

A forma irregular e nada escrupulosa como a Fisicatura formava boticários, determinou a decadência da instrução farmacêutica, e consequen-

temente o desprestígio da classe, ao contrário do que, ao tempo, sucedia em outros países.

Nos princípios do século XVIII ainda eram desconhecidos entre nós os estudos de Química, o que levou JOÃO VIGIER a introduzir na sua Farmacopeia Olyssiponense (1716), os preceitos daquela ciência, ensinados por LÉMERY. Mas, a-pesar disso, a instrução dos farmacêuticos portugueses continuou a decair por tal forma, que acabaria mesmo por desaparecer, se não fôsse a influencia benéfica exercida pelos mosteiros. De facto, havia em muitos conventos boticas regidas por farmacêuticos religiosos professos, de instrução superior, providas dos melhores e mais aperfeiçoados utensílios e aparelhos, e ainda dos melhores livros que se publicavam no estrangeiro. Estas farmácias constituíram até muito tarde verdadeiras escolas, onde se formaram farmacêuticos hábeis e instruídos, sendo a maior parte das obras sôbre Farmácia publicadas no século XVIII, como as de D. CAETANO DE SANTO ANTÓNIO, D. ANTÓNIO DOS MÁRTIRES e muitas outras, devidas a antigos administradores de boticas conventuais.

No reinado de D. JOSÉ, em 1772, o grande estadista MARQUÊS DE POMBAL, nos Estatutos com que dotou a Universidade, reformou os estudos farmacêuticos, estabelecendo uma Escola de Farmácia, o que contribuiu para elevar um pouco a instrução do farmacêutico.

Criados o Laboratório Químico na Faculdade de Filosofia e o Dispensatório Farmacêutico, junto ao Hospital, os alunos só podiam requerer exame ao fim de dois anos de prática naquele Laboratório e outros dois no Dispensatório, sendo estabelecidos partidos com algumas regalias para os estudantes farmacêuticos.

Todavia, a reforma não trouxe para a Farmácia as vantagens que era de esperar: a falta de instrução preparatória, de uma Farmacopeia legal, e ainda o predomínio da Fisicatura, que continuava a fazer exames sem habilitações algumas, deu lugar a que o ensino farmacêutico fôsse decaindo, tornando-se por êsse facto, excessivo o número de pseudo-farmacêuticos.

Alguns farmacêuticos, porém, procuravam ilustrar-se e, os da capital, tiveram ensejo de o fazer frequentando de 1823 a 1827 os cursos brilhantes de Física e Química professados na Casa da Moeda por MOUSINHO DE ALBUQUERQUE; mas, foi pouco duradouro, infelizmente, êste início de ilustração científica da classe farmacêutica.

Os mais estudiosos recorriam ao auxílio de livros diversos, como o compêndio de Física e Química de MOUSINHO; as obras de BROTERO; a *Flora Farmacêutica e Alimentar* de JERÓNIMO JOSÉ DE MELO; a *Farmacopeia Lusitana* (1704) de D. CAETANO DE SANTO ANTÓNIO, primeira obra sobre Farmácia, escrita em português; a *Farmacopeia Olyssiponense* (1716) de JOÃO VIGIER, primeiro livro português em que se estuda Química; a *Farmacopeia Tubalense*, de MANUEL RODRIGUES COELHO, e pouco mais, que constituíam o subsídio de então para a instrução farmacêutica.

Um facto importante na história da Farmácia nos últimos tempos, foi a fundação da Sociedade Farmacêutica Lusitana, em 24 de Julho de 1835, constituindo uma fôrça importante para se opor aos actos de prepotência da Fisicatura, e para levantar a classe a um nível intelectual e moral que a prestigiasse e equiparasse a outras profissões liberais mais consideradas.

Desde a sua fundação tem sido a sua ideia predilecta e persistente – a instrução do farmacêutico – que tem sempre advogado com carinho e dedicação. Nos fins de 1836 sobe ao poder PASSOS MANUEL que, propondo-se reformar a instrução, começa por satisfazer os desejos da classe farmacêutica, suspendendo os exames feitos pelo físico-mor e seus delegados.

Nos decretos de 5 e 29 de Dezembro de 1836, estabelece disposições importantes no que respeita ao ensino farmacêutico: no primeiro, obrigando os alunos que queiram ser admitidos a exame final, segundo o Estatuto Universitário, a apresentar certidões de frequência nas aulas de Zoologia, Botânica, Física e Mineralogia.

Pelo segundo, são criadas Escolas de Farmácia, anexas às Escolas Médico-Cirúrgicas, compreendendo cursos teóricos de - Botânica, História Natural dos Medicamentos, Química e Farmácia – e curso prático, consis-

tindo no exercício das operações farmacêuticas por espaço de dois anos no Dispensatório Farmacêutico da Escola.

Obriga os alunos a quási todo o curso dos Liceus, aos exames de Química e Botânica, depois do que se matriculam na aula de Matéria Médica e Farmácia no Dispensatório Farmacêutico, que freqüentam durante dois anos, ao fim dos quais fazem o seu exame de harmonia com o Estatuto Universitário. Este decreto facilita ainda o diploma de Farmacêutico aos aspirantes que, não cursando as Escolas, são submetidos a exame vago, com um certificado de 8 anos de prática ao qual, por decreto de 12 de Agosto de 1854, deviam juntar certidões dos exames de instrução primária, francês ou inglês, aritmética e geometria, física, química e introdução à história natural dos três reinos.

Esta reforma, estabelecia assim dois graus de ensino, a que correspondiam duas categorias de farmacêuticos, os quais na prática tinham todavia os mesmos direitos e regalias, motivo porque era bastante reduzida a frequência das Escolas.

*

* *

São dignas de honrosas referências algumas publicações de interêsse científico e moral para a classe, dentre as quais sobressai o *Jornal da Sociedade Farmaceutica Lusitana*, que, desde a sua origem em 1835, tem mantido a sua feição de sempre: a elevação da classe tanto sob o ponto de vista moral como científico.

Com o fim de ilustrar e engrandecer a classe, aparecem também publicações de iniciativa particular, como – *Os Elementos de Farmácia Teórica e Prática* (1859-1860), de XAVIER CORDEIRO, Administrador do Dispensatório Farmacêutico, livro ainda digno de ser consultado.

No entanto, é manifesto o desequilíbrio na instrução das profissões médicas; ao passo que a Medicina e a Cirurgia têm uma instrução elevada e progressiva, a da Farmácia é nula ou quási nula.

A Sociedade Farmacêutica Lusitana continua a pugnar com insistência pelo ensino regular de Farmácia, até que em 19 de Julho de 1902 o grande estadista que foi HINTZE RIBEIRO, publicou a lei que reformou êste ensino, pela qual foram criadas três Escolas de Farmácia anexas respectivamente à Faculdade de Medicina e às Escolas Médico-Cirúrgicas.

Estas Escolas eram constituídas por quatro cadeiras, História Natural das Drogas, Química Farmacêutica, Farmacotecnia e Química Toxicológica, e dois Laboratórios, não havendo instalações para o seu funcionamento. A Escola de Coimbra foi acolhida pela Faculdade de Filosofia, pondo os Directores do Jardim Botânico e Laboratório Químico, Srs. Dr. JÚLIO HENRIQUES e Dr. SOUSA GOMES, à sua disposição algumas dependências, onde foram instalados os respectivos serviços. Por tal motivo perdura na nossa Faculdade o preito do mais profundo reconhecimento e gratidão para com a antiga Faculdade de Filosofia, hoje Faculdade de Ciências, e para com aqueles professores, que tanto honraram e ilustraram a nossa Escola, com o seu ensino útil e proficiente.

A frequência dos alunos ordinários foi diminuta, o que bem se compreende se atendermos ao largo período transitório durante o qual se diplomaram muitas centenas de farmacêuticos pelo regímen anterior, e à falta de uma reforma acertada de exercício profissional.

Alguns farmacêuticos vieram ilustrar-se nas novas Escolas, e foi grande a frequência de praticantes, cuja matrícula era facultada pela lei, tendo alguns mostrado na vida prática, os benefícios produzidos pela reforma.

Esta conquista da classe marcou um avanço e não pequeno no ensino da Farmácia em Portugal, se bem que ficasse ainda longe do superior desenvolvimento que tinha em nações estrangeiras.

Eram grandes os progressos em todos os ramos da actividade científica; o desenvolvimento da Química dos medicamentos modificava e alargava consideravelmente os domínios da Farmácia, mas, o quadro restrito do ensino não podia abranger o estudo correspondente ao prodigioso avanço da ciência.

Em 1910, após a proclamação da República, veio a esperança de que a instrução, base do progresso dos povos, iria ser tratada com um critério justo e são, de forma a poder contribuir para o levantamento da Pátria.

Na verdade, torrentes de luz irradiaram do Govêrno provisório da República e dos que se lhe seguiram. A instrução portuguesa foi consideravelmente melhorada, tanto sob o ponto de vista pedagógico, como material: foram remodelados e ampliados os quadros das diversas Faculdades e Escolas, alargadas as diversas instalações e criados novos laboratórios e gabinetes. O ensino da Farmácia experimentou a mesma influência benéfica e salutar. Por decreto de 26 de Maio de 1911, o Govêrno provisório da República ampliou o reduzido quadro da reforma de 1902 com a criação dos cursos de Criptogamia, Hidrologia, Zoologia, Física, Análises bio-químicas e Bacteriologia, alguns laboratórios e um horto botânico, satisfazendo assim em grande parte as aspirações da classe farmacêutica, que bem manifestou o seu reconhecimento para com os poderes públicos, pelo interêsse dispensado ao ensino.

Em princípio de 1912, sendo Reitor o ilustre Professor Sr. Dr. MENDES DOS REMÉDIOS, a quem a Escola ficou sempre grata pelos altos serviços que lhe prestou, foi cedida a velha e desmantelada Casa dos Melos para a sua instalação. Transformada quási ùnicamente à custa das magras dotações dos laboratórios e biblioteca, em 14 de Janeiro de 1915, faz-se a sessão inaugural dos serviços escolares no novo edifício, sob a presidência do Reitor, o saúdoso professor Dr. GUILHERME MOREIRA, cujo nome ficou igualmente assinalado na história da nossa Escola.

A grande guerra determinou uma diminuição considerável na actividade intelectual, como que, paralisando as rasgadas iniciativas dos primeiros anos da República.

No entanto, em 1918, sendo Presidente da República SIDÓNIO PAIS, antigo Professor desta Universidade, uma aura de luz se derramou sùbre a instrução portuguesa.

Em 14 de Julho foi outorgado um novo Estatuto às Universidades, pelo qual todos os ramos de ensino são altamente beneficiados. O ensino far-

macêutico é mais uma vez melhorado com o desdobramento de algumas cadeiras, a que correspondeu o aumento do número de professores e de assistentes, sendo os alunos obrigados novamente, como pela reforma de 1902, ao curso complementar de ciências dos Liceus.

As Escolas Superiores de Farmácia ficam assim com uma organização correspondente às das diversas Escolas e Faculdades estrangeiras. E, com o grau de Licenciado obtido em 29 de Abril de 1919, para a sua conversão em Faculdades, nada mais foi preciso do que a sua mudança de título, o que se realizou por decreto de 13 de Janeiro de 1921. Desta forma conquistou a classe farmacêutica a sua legítima e suprema aspiração.

*

* *

O ensino na nossa Faculdade é feito duma maneira livre e progressiva, colocando o merecimento acima de preocupações mesquinhas e acanhadas. Assim, são convidados a colaborar connosco professores competentes, que vêm honrar e dignificar o ensino farmacêutico: a Química Biológica, foi primeiro ensinada com toda a proficiência pelo saudável professor da Faculdade de Medicina Dr. NOGUEIRA LOBO.

A Bacteriologia está a cargo do distinto professor da Faculdade de Medicina, Sr. Dr. LUÍS PEREIRA DA COSTA, que nos dá a honra da sua proficiente e sábia colaboração; a Farmácia Química Orgânica foi professada pelo saudável mestre que foi o Dr. ÁLVARO BASTO, cuja perda enorme ainda hoje lamentamos, que com tanto brilho honrou a nossa Faculdade, onde tão jubilosamente fôra recebido como professor ordinário. Pela organização do nosso ensino alguns professores da Faculdade de Ciências prestam-nos a sua valiosa colaboração, ministrando o ensino aos nossos alunos na sua Faculdade e organizando connosco os respectivos júris de exames.

A freqüência escolar aumenta de ano para ano, não sendo poucos os alunos licenciados na Faculdade de Ciências, ou seguindo a carreira militar, que à nossa Faculdade vêm adquirir os respectivos diplomas.

A organização actual do ensino farmacêutico, salvo pequenas modificações, satisfaz plenamente às exigências da ciência moderna. A Farmácia alarga o âmbito do seu labor profissional além dos limites estreitos do conteúdo das farmacopeias. O farmacêutico tem um campo de acção mais vasto do que o do simples estudo analítico dos medicamentos. A terapêutica, como de resto todos os ramos das ciências médicas, tem progredido extraordinariamente. O ensino farmacêutico vai acompanhando sempre o desenvolvimento da ciência, de modo que o farmacêutico adquire a instrução precisa, para constituir um auxiliar necessário e útil ao médico no exercício da sua profissão.

Os conhecimentos científicos do médico e do farmacêutico completam-se, tornando-se indispensável a colaboração destes representantes das ciências médicas para conseguirem o fim comum: o tratamento dos doentes – o benefício da Humanidade.

Sem instalações convenientes e material aperfeiçoado torna-se impossível fazer estudo útil e proveitoso. As instalações da Faculdade de Farmácia são deficientes, bastando dizer que os serviços de Química têm sido feitos em recinto acanhado e impróprio; o material é pouco e antiquado; a biblioteca não tem as obras necessárias para a instrução dos alunos e professores. Tudo isto resulta da exigüidade das dotações, que nunca foram actualizadas e ainda na sua maior parte absorvidas pelas obras de instalação.

Vemos, pois, que os serviços desta Faculdade enfermam do mesmo mal que todos os outros serviços universitários, para o que não pouco têm contribuído as agitações políticas dos últimos anos, tendentes, por vezes, a desviar da Universidade tôda a protecção e auxílio dos poderes públicos.

Hoje, porém, começamos a ver um pouco de esperança na reabilitação universitária; os governos da República mostram-se empenhados em a auxiliar, procurando manter a sua conservação e o seu desenvolvimento. A um Ministro da República ouvimos dizer: «se o déficit orçamental é bem pesado na balança do Estado, não o é menos o déficit mental, e por isso

todo o dinheiro gasto com a instrução é o melhor aplicado, pois resulta em benefício da Pátria!»

E o Governo, aqui tão distintamente representado pelo Senhor Ministro da Instrução, tem jus à gratidão da nossa Universidade, pois que à alta responsabilidade das palavras do seu Ministro, aliou a obra grandiosa de lhe fornecer alguns meios materiais para conservar e melhorar um pouco as suas instalações.

SENHOR MINISTRO: O Sr. Reitor da Universidade tem mostrado de sobejo quanto são merecedores da sua atenção os diversos serviços universitários, a que tem prestado a sua valiosa dedicação e carinho.

O governo de Sua Ex.^a na Universidade de Coimbra, dá-nos o direito de esperar que ela continue a merecer ao seu Reitor os esforços da sua esclarecida inteligência, da sua actividade e da sua dedicação. E, a V. Ex.^a, Sr. Ministro, como representante dos poderes constituídos, e como um dos vultos de maior destaque no meio intelectual e político da República, que à Instrução Portuguesa tem prestado aquela dedicação cheia de sinceridade e acendrado patriotismo que põe em todos os seus actos, ousamos pedir que continue a facilitar ao Ilustre Prelado Universitário o desempenho da sua espinhosa e delicada missão.

Disse.

Separata de O Instituto vol. 73, n.º 5



*Prof. Doutor JOSÉ RAMOS BANDEIRA
(18.08.1906-29.10.1991)*

JOSÉ RAMOS BANDEIRA

N.: Faro, 18 de Agosto de 1906 – F.: Coimbra, 29 de Outubro de 1991

Licenciado em Farmácia em 1927; Licenciado em Ciências em 1933;

Doutor em Farmácia em 1945.

*Cadeiras: Bacteriologia, Biologia e Bioquímica, Toxicologia e Análises Toxicológicas,
Criptogamia e Fermentações, Química Biológica, Análises Bioquímicas,
Farmácia Galénica, Higiene, Microbiologia Aplicada.*

Diretor dos Laboratórios de Farmácia Galénica e Criptogamia e Fermentações

Secretário da Escola de Farmácia

Bibliotecário da Escola de Farmácia

Diretor da Escola de Farmácia

Diretor da Faculdade de Farmácia

Editor da revista Notícias Farmacêuticas em 1934-1941

Editor do Boletim da Escola de Farmácia

Sócio efetivo do Instituto de Coimbra em 6.12.1943

*Vogal da Comissão Permanente da Farmacopeia Portuguesa
e do Formulário Galénico Nacional.*

Membro da comissão de honra de várias jornadas e congressos

Agraciado em 1972 com a Ordine al Merito da Itália

*Sócio da Sociedade Farmacêutica Lusitana, da Sociedade Broteriana,
da Academia Nacional de Farmácia do Brasil,*

da Associação dos Farmacêuticos Brasileiros, e de outras agremiações científicas.

**ORAÇÃO DE SAPIÊNCIA NA SESSÃO DE ABERTURA
DAS AULAS NA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
A 18 DE NOVEMBRO DE 1968
PELO DOUTOR JOSÉ RAMOS BANDEIRA**

UNIVERSIDADE, INVESTIGAÇÃO
E MEDICAMENTO¹

Como é notório Don JOÃO III «planta irradicavelmente» a Universidade em Coimbra no ano de 1537, estando já instalada, aqui, a 9 de Abril.

Descreve o Prof. Doutor MÁRIO BRANDÃO: «em 2 de Maio M.¹ FRANCISCO DE MONÇON, lente de *véspera* de teologia, que já ensinara em Lisboa, abriu solenemente o seu curso com a «lição de pompa», exemplo seguido nos dias imediatos pelos demais professores, conforme a ordem indicada pelo conselho universitário».

Os Estatutos de 1559 publicados no Reinado de Don SEBASTIÃO determinavam que no primeiro dia de Outubro, pela manhã, «o Reitor mandará ajuntar toda a Universidade na Capela das Escolas, onde haverá solene missa do Espírito Santo, dita pelo catedrático de *véspera* de Teologia (e no caso de impedimento será indicado outro doutor). Os capelães do estudo e

¹ Oração de Sapiência proferida em 18 de Novembro de 1968, na Sala dos Capelos da Universidade de Coimbra, sob a Presidência de Sua Excelência o Ministro da Educação Nacional Dr. JOSÉ HERMANO SARAIVA.

confraria a oficiarão e o mestre de música a mandarà oficiar solenemente. E acabada assim a missa, o Reitor com toda a Universidade sairá à Sala das Escolas, onde o catedrático de prima de Teologia, por si ou por outro, fará dar à cadeira um princípio, elegante oração, em louvor das ciências e d'El-Rei Don JOÃO o terceiro, de louvada memória, que transferiu esta Universidade da cidade de Lisboa para Coimbra...».

Os Estatutos Velhos, os oitavos, confirmados por Don JOÃO IV em 1653, mandados imprimir pelo Reitor Don MANUEL SALDANHA, também se referem às cerimónias de 1 de Outubro: missa cantada solenemente com o tanger do relógio antes e depois, e na véspera. Além da missa a pedir bom princípio, boa continuação nas lições e exercícios, os Lentos faziam profissão de fé e Juramento. Prescreviam ainda os mesmos Estatutos:

«O Reitor, & Lentos, com toda a solenidade acostumada, charamelas & trombetas diante, irão desta Capela para a sala: onde o Cathedratico de Prima de Theologia será obrigado por si, ou por hũa pessoa grave, & de talento, a fazer hũa oração que se chama Princípio, em louvor das Sciencias, & exortação dos ouvintes ao estudo dellas.»

Não restam dúvidas de que é prática antiquíssima exaltar a sabedoria, realçar o valor das ciências e das letras e excitar o brio da mocidade, – como disse o Professor SACADURA BOTTE, lente de Medicina e Farmácia.

Ressalta que era norma «louvar dignamente cada uma das ciências que se ensinam neste primeiro estabelecimento de instrução pública, ciências que a benemérita mocidade académica vem estudar» sob a direcção de professores experimentados no ensino, competindo-lhes indicar o eminente lugar que ocupam na sociedade, como proferiu o Prof. VENÂNCIO RODRIGUES. Recordou JÚLIO HENRIQUES que tão árdua tarefa passou a ser incumbência dos decanos pois pela sua idade e respeitabilidade podiam fazer ouvir a sua voz autorizada. Todavia isso constituía um embaraço para si, como aliás para nós.

Realmente perante auditório tão selecto, com tão talentosas individualidades, falar de todas as ciências tornava-se cada vez mais delicado com a evolução das mesmas e havia de ter as suas reacções. Assim afirmava o Prof. Doutor ANTÓNIO DOS SANTOS PEREIRA JARDIM, na sua oração de 1885-86:

«Fazer o elogio das ciências, ou antes dos ramos dos conhecimentos professados na nossa universidade foi o escopo da lei quando ordenou a oração de Sapiência, e foi ele seguido pelos sábios que me precederam neste lugar; um só preferiu ocupar-se da reforma da sua Faculdade, e fez muito bem...».

É bastante expressivo o Prof. Doutor LUÍS MARIA DA SILVA RAMOS, na sua oração de 1895-96:

«...Falarei da Faculdade a que tenho a glória de pertencer e tentarei mostrar que também ela (Teologia) merece a protecção dos poderes públicos...».

A escolha dos temas tem preocupado os oradores de todos os Países. Assim, o Professor LUCENA CONDE, em discurso inaugural da Universidade de Salamanca, acentuava que dada a heterogeneidade do auditório, procurara matéria que não se afastasse do interesse geral.

Mas, as orações de sapiência, na opinião de alguns oradores são fundamentalmente para estudantes, que neste dia recebiam os prémios conquistados no ano anterior. Afirmava o Prof. SACADURA BOTTE:

«As minhas palavras não se destinam aos professores e tantas pessoas de notável ilustração, que vêm abrilhantar com a sua presença esta grandiosa festa; são para os jovens académicos, que acudindo de todos os pontos do país em demanda da sabedoria, procuram realizar as suas aspirações, começando ou continuando os estudos superiores, que a Universidade lhes proporcionou».

Universidade
Ciência
Medicamento

EXCELENTÍSSIMO SENHOR MINISTRO DA EDUCAÇÃO NACIONAL
MAGNÍFICO-CANCELÁRIO REITOR
SENHOR REPRESENTANTE DE SUA EXCELÊNCIA REVERENDÍSSIMA
DIGNÍSSIMAS AUTORIDADES
SAPIENTÍSSIMOS DOUTORES
ESPERANÇOSA JUVENTUDE ACADÉMICA
MINHAS SENHORAS E MEUS SENHORES

A solenidade deste acto inaugural redivivo desde séculos, reveste-se, sempre, de sumptuosa pompa, não pela voz descolorida daquele a quem coube esta oração mas pelo ritual próprio, neste Claustro de magnificentes tradições e onde, numerosíssimas vezes, se têm galardoado os méritos de tantos luminares das ciências. Muitas das venerandas figuras que exornam as paredes da Sala assistiram em pessoa, ou em espírito, às mais luzentas cerimónias desta transecular Universidade e não raro interessando todo o País, como muito recentemente. Na nossa vida universitária temos vivido as suas esplendorosas Jornadas, que sempre exaltam, no nosso imo peito, o orgulho de pertencermos à alma *mater Conimbrigensis*. Ela tem pontificado nos destinos de Portugal de hoje e de sempre, assim como no grande país irmão, o Brasil. Sobre esta influência da Universidade de Coimbra em Terras de Vera Cruz, escrevia GILBERTO FREYRE:

«Foi aqui que se instruíram as leis e aqui se formaram as letras consagradas e aqui se graduaram em ciências naturais aqueles bacharéis, aqueles doutores, aqueles mestres, aqueles às vezes aristocratas de toga, rectos e bons, com os quais o Brasil cristianizou-se, latinizou-se, organizou-se, unificou-se, conheceu-se a si próprio, estabilizou-se, sempre luso-cristão nas suas bases, luso-cristão nas suas constantes».

Desta Tribuna tem ecoado a voz autorizada de talentosos oradores, de palavras fluentes, que foram – e são! – a glória da nossa Pátria. Pena que nos faltem dons naturais para manter as tradições.

Não deixaremos de recordar que elevada a Escola de Farmácia a Faculdade, em 1921, logo em 1924 lhe coube a Oração de Sapiência (2), e por rotação competia-lhe, de novo, essa subida distinção em 1929. Mas, ferida nas suas lídimas prerrogativas, pelo decreto da extinção, em 1928, perdeu-se o que parecia uma conquista duradoura. Por deliberação do nosso magnífico Reitor e do Senado, a Farmácia, depois de um interregno de 44 anos, volta a ocupar esta Tribuna. Como professor mais antigo, o Conselho da Escola delegou em nós a nobilitante incumbência mas duvidamos que nossa esmaecida fala possa justificar a escolha.

A cerimónia mantém o seu refulgente protocolo mas já não se consagra à empolgante entrega de prémios aos estudantes laureados, como no passado. E é pena, porque satisfaria melhor a missão da Universidade: corporação de professores e estudantes.

Universidade. Ensino

Em excelentes trabalhos de STEPHEN D'IRSAI, SILVESTRE RIBEIRO, TEÓFILO BRAGA, Professores MÁRIO BRANDÃO, LOPES DE ALMEIDA, BRAGA DA CRUZ e outros encontraríamos preciosos elementos sobre o tema aliciante Universidade, incluindo o caso particular do nosso País. Aí se foca a sua evolução, os seus fins ao longo da história e suas responsabilidades sociais.

Mas o que é a Universidade? No conceito de KARL JASPERS: «est une communauté de savants et d'étudiants voués à la recherche de la vérité». Pedem-se-lhe três cousas: formação profissional, educação e investigação,

² Prof. Dr. JOSÉ CYPRIANO RODRIGUES DINIS – *Influência da Farmácia no desenvolvimento da Química. A Farmácia em Portugal.*

pois é simultaneamente escola profissional, centro de cultura e instituição de investigação. Mas, como lemos numa publicação da «Association International des Universités» uma instituição universitária deve comportar, entre os seus fins, um elemento de *interesse público*. E mais: as instituições que pela sua estrutura não são integradas na vida pública, não têm o carácter universitário.

Como tantos autores actuais têm escrito, a Universidade deve orientar a sociedade e assim estará ao serviço da Nação. Deve iluminar os homens, prepará-los para os problemas da sociedade moderna, sabendo julgar com inteligência e objectividade. Por isso se advoga um ensino adaptado às ciências, às técnicas e às realidades sociais. Deve formar alunos para imediatamente serem utilizados na sua profissão, pois não há tempo a perder. Por isso os professores de certos sectores devem visitar periodicamente as indústrias e aí fazer estágios. Não admira que nas correntes hodiernas se admita que o professor, em alguns cursos, possa vir do mundo do trabalho.

O Ensino Universitário, hoje, já não está confinado aos dotes de oratória, a fácil elocução, mas antes a sistema que leve a um trabalho atractivo, estimulando o aluno, acompanhando-o dia-a-dia, removendo as suas dificuldades, estabelecendo um diálogo permanente e frutuoso. Mais simplesmente: aconselhando e dirigindo sem a preocupação da esclerose de programas nem fadiga intelectual, – como escrevia o Prof. KOURGANOFF, da Sorbonne. Para isso são indispensáveis docentes, em proporção conveniente para ser ministrado o ensino a pequeno número de alunos.

Estas as modernas correntes das Universidades alemãs, dispendo cada uma, no máximo, de 7 a 8 mil estudantes. Cada disciplina possui dois professores, dedicando-se num ano ao ensino e no outro à investigação.

Diz MAJALULT que os professores não são somente instrutores que vêm dar os seus cursos a horas certas, embora possuindo o clarão da inteligência, mas sobretudo educadores com a preocupação de ajudar a prestar toda a assistência possível ao estudante. Levar mesmo os bons alunos a

explicar aos restantes colegas de um grupo de trabalho, o que aprenderam, – como refere DUVERGER.

Pelo que se afere das novas Universidades Alemãs uma grande população académica não pode corresponder a um nível mais elevado do respectivo ensino. Uma frequência não excessiva permitirá uma maior camaradagem entre mestres e alunos e mesmo no próprio meio estudantil. Há Universidades em que nem os alunos da mesma disciplina se conhecem.

Coimbra, tem tradições culturais, e sempre foi um meio universitário por excelência, em que o docente sabe incutir ao estudante o indispensável afincamento à sua missão, e em que a maioria dos alunos, das diferentes disciplinas e várias Faculdades, estabelece um frutuoso convívio. Por isso se integra no que escreveu um ilustre professor desta casa:

«O que caracteriza uma Universidade é o tipo de homens que dela saem, o conjunto de caracteres comuns a todos os que a frequentaram, e não a formação de diversos tipos humanos que pouco ou nada de comum receberam dela. A Universidade não forma só profissionais, tem de formar também um tipo de homens...» «...Um somatório de escolas, mesmo notáveis nas respectivas especialidades não é uma Universidade».

E a Nação não pode esquecer ainda uma outra particularidade: o diplomado pela sua mais antiga Universidade, viveu em um meio sem o bulício das tentações das grandes cidades, e por isso está mentalizado para iniciar o exercício da sua profissão em todas as plagas, mesmo nos meios menos populosos. E isto é importantíssimo no sudário da hora presente, em que se verifica o êxodo para os grandes centros.

O mundo inteiro aguarda, impacientemente, a Reforma das Universidades. Ora, isto faz-nos pensar, reflectidamente, nas palavras de um antigo docente desta Universidade, hoje professor em Lisboa: devia criar-se em Coimbra uma Universidade-tipo. Salientava o Prof. PIZARRO BELEZA que os anos correm mais celeremente que as coisas e assim vão envelhecendo rapidamente as estruturas. Mas o que mais impressiona nas suas desassombradas afirmações é a necessidade de uma Universidade-tipo em Coimbra,

onde se procuraria experiência para as restantes. E assevera: «Coimbra tem excepcionais condições para se tentar uma Universidade-tipo. São débeis ou quase nenhuma as solicitações locais de empregos que desviem os professores da sua missão. A cidade, pela sua dimensão, tradição e costumes, é propícia ao estudo e reflexão». Refere-se ao tempo pleno a ensaiar em Coimbra e considera o caso de possíveis transferências de professores entre as Universidades para realização desse desiderato.

Mas, continuando no apostolado desta ideia, julgamos que a própria Universidade poderia oferecer serviços consultivos às empresas privadas, abrindo mesmo os seus laboratórios às unidades industriais, como se lê nalguns Relatórios da O C D E. Insistimos: oferecer serviços e não deslocar os professores para as empresas, evitando fazer do magistério uma ocupação fugidia. Parafraseando o citado Relatório, diremos que em Coimbra se poderiam fixar Institutos de grande importância nacional, comuns a várias Universidades. Não nos parece um dédalo difícil de solucionar.

A missão da Universidade não se pode confinar à ideia simplista de fazer diplomados em série: bacharéis ou licenciados, doutores e investigadores. Estará, antes, nas condições criadas para a indispensável formação, para a qualidade dos bacharéis, licenciados, doutores, investigadores. Essas condições estão dependentes do modo de ensino, do comportamento entre si de estudantes e professores, e ainda, como escreveu o Prof. FARNSWORTH, do bem-estar físico, mental e social. Dos seus conceitos dimana que só com um estado psíquico particular, de saúde mental apropriada, será possível o estudante participar, em toda a sua plenitude, na vida universitária. Portanto, além da forma de ensino, é preciso considerar Residências, alimentação, desporto, actividades culturais, assistência médico-farmacêutica convenientes. E a este último propósito, recordaremos que pelos Estatutos de 1959, o Boticário da Universidade era obrigado a dar as mezinhas necessárias aos estudantes pobres, em quantidade e das melhores. Se não cumprisse o contrato existente o Reitor obrigá-lo-ia. Coimbra começa a possuir alguma coisa neste campo, embora estejamos

ainda bem longe da ideia dominante de uma verdadeira Cidade Universitária. E há quanto tempo isso se arrasta!

Mas ela virá, certamente, e integrar-se-á no que é preciso esperar da Universidade. Levar mesmo a cultura, sob certos aspectos, aos meios não bafejados pela fortuna de possuir escolas de ensino médio e superior. Para isso, Sua Excelência o Ministro da Educação Nacional, Prof. Doutor JOSÉ HERMANO SARAIVA, denotando uma clarividência notável das novas correntes, apelou para o estudante universitário no sentido de fomentar a cultura das artes, criando certos anseios espirituais, ensinando as populações, por exemplo a compreender um quadro: uma pintura, um desenho. Sim, como é sabido, uma pintura, independentemente da Escola a que pertence, precisa de ser interpretada para ser compreendida. Isto, abstraído de um mais perfeito convívio social, poderia, como tantos têm escrito, contribuir para um melhor planejamento artístico das regiões. Quem diz um quadro, diz um trecho musical, etc. Não restam dúvidas, a arte pode ter grande influência formativa, além de aumentar o nível cultural das populações. Mas a colaboração do estudante, sobretudo de medicina e farmácia, pode estender-se à Educação Sanitária. Uma obra do maior alcance social!

Ciência. Investigação. Técnica

Preciosos elementos irrompem de trabalhos recentes de KOURGANOFF, BEN-DAVID e de relatórios de peritos diversos da O C D E sobre ciência, investigação e técnica. Servirão de base às breves considerações que vamos formular.

É bastante difícil dar uma definição geral sobre ciência. Dada a confusão sobre o assunto PELSENNER considera-a «uma actividade à qual se entregam sábios e os investigadores científicos». O seu fim é um melhor conhecimento e compreensão de tudo o que existe: criação de realidades novas, e muitas vezes visando o bem-estar material do homem, libertando-

-o da fome e sofrimento, lutando contra as doenças e a morte, combatendo a exploração, sob todas as suas formas.

Se, por um lado, procura verdades científicas, poderia, então, ser chamada ciência fundamental ou teórica ou acadêmica. Mas, decerto, nasce em seguida a ideia da sua aplicação aos problemas inerentes aos interesses da sociedade, à exploração da natureza e «contrôle» da vida. Pretende-se, assim, considerar a ciência aplicada e ei-la nos domínios industriais, agrícolas, médicos, etc. Assim, consideram alguns a ciência fundamental ou pura quando orientada para a explicação do real, e a aplicada como uma acção sobre o real. A primeira desinteressada, e a segunda dominada pela rentabilidade. Esta, uma forma racional da técnica e a outra uma filosofia da natureza.

Em séculos recuados dominava a filosofia científica, e só muito tarde os conhecimentos tiveram aplicação na Natureza. Aparentemente, muitas descobertas pareceram não ter grande importância, de início. Até mesmo quando elas começaram a ter possibilidades de aplicação, devido às incompreensões das individualidades preponderantes da época, dominadas por métodos inquisitoriais, sucedem-se as vítimas de uma pseudo-justiça. É o caso de certos génios, como LAVOISIER, MENDEL...

Reportando-nos aos nossos dias, diremos, segundo um dos autores citados, que os isótopos, mal recebidos em 1936, foram considerados, durante muito tempo, simples curiosidade de laboratório. Hoje, os radioisótopos são de emprego corrente em muitos domínios, incluindo a medicina e a farmácia. As Farmacopeias mais avançadas já incluem medicamentos radioactivos. Os *radioelementos marcadores* permitem agora seguir a distribuição dos medicamentos no organismo: rim, cérebro... tumores ...

Mas a hora que passa está também dominada pela investigação no sentido de aperfeiçoar a máquina, para maior rentabilidade da produção. E, assim, uma atenção particular se lhes dedica, incluindo os indispensáveis instrumentos modernos de exploração industrial e de cálculo. Como diz KOURGANOFF, a investigação não pode dispensar as máquinas de calcular

electrónicas, contadores de partículas, fotomultiplicadores ultra-sensíveis, microscópios electrónicos, etc.

As dificuldades interpretativas das descobertas revolucionárias, são cada vez mais delicadas e, como diz JEAN ROSTAND, à medida que a ciência progride os pormenores complicam-se mas as grandes linhas aperfeiçoam-se. Por isso se compreende o esforço conjugado de um grande número de investigadores, para tentar dominar a vastidão e complexidade dos problemas. Estamos, no dizer de OPPENHEIMER, perante o palácio inacabado da ciência. Sim, neste edifício pode haver compartimentos terminados mas com alas ainda em construção, como depois considerou KOURGANOFF.

Os reflexos que a ciência tem na vida dos Povos! No seu Progresso! São palavras de um dos citados autores de Relatórios da O C D E:

«As Nações que deixam a sua juventude desinteressar-se da ciência, condenam-se a rápida decadência cultural e material.

«Se a ciência exige investimentos na aparência improdutivos, trata-se, no entanto do mais rentável dos empreendimentos humanos.»

Compreende-se, assim, porque nos referidos relatórios se acentua que o bem-estar geral e a segurança dos povos exige o progresso rápido, baseado na actividade científica. A ciência, é um elemento dinâmico e um factor de progresso para a sociedade contemporânea. E na actualidade já não pensamos em produzir o que se encontrou, mas procurar o que é preciso produzir. Portanto, para isso, é preciso investigação, e redescobrir, mesmo, aquilo que os outros já tinham encontrado e com o qual conseguiram fazer erguer uma indústria rentável. Muitas vezes trata-se de um simples descortinar de pequenos pormenores, mas não raro um quebra-cabeças.

As Instituições Universitárias não podem dissociar-se dos interesses da Sociedade, antes devem integrar-se na vida real. Por isso, a O C D E preconiza o acréscimo do financiamento à investigação. Esse financiamento terá de ser realizado tanto pelo Estado como pela Indústria. Só assim um Ensino Universitário, digno deste nome, será baseado na criação e comu-

nicação de novos conhecimentos. Para isso, são precisas dotações, para instalações, equipamento e pessoal: docente, investigador, auxiliar qualificado. A instrução é um activo que dura toda a vida, segundo BOMBACH. E por isso afirma:

«...as despesas públicas da Instrução devem estar em concorrência com as da Defesa ou das infra-estruturas, para evitar o que no Relatório SVENNILSON, se denomina investimentos desequilibrados na educação».

Ensino de Farmácia. Faculdade-Tipo

O que será a Farmácia? Segundo o Prof. GUINARD:

«...uma colecção de ciências, uma arte e uma profissão. A sua história será simultaneamente a história das ciências físicas e naturais, e, acessoriamente das doutrinas médicas; será ainda a história de arte farmacêutica propriamente dita...»

FABRE E DILLERMANN, na sua história abreviada, dão-nos um sugestivo esboço da respectiva evolução.

Primitivamente, medicina e farmácia foram exercidas pela mesma pessoa. Era o exercício da arte de curar. E como teria sido? Dizem os referidos autores, que bastaria perscrutar o modo de vida e os costumes de tribos selvagens contemporâneos para termos uma ideia real dos tempos de antanho.

Nas épocas pré-históricas, um certo número de homens cuidava do seu semelhante. Feiticeiros, taumaturgos e sacerdotes procuravam restaurar a saúde, não raro da forma mais bizarra. Depois... algumas plantas passam a ser usadas pelos curadores, aproveitando as virtudes das mesmas ou a sua semelhança com certos órgãos... os feiticeiros conhecem, então, as plantas benéficas, curativas, sabendo distingui-las das nocivas. Plantas e certos produtos também de origem vegetal, procurados nos bosques e charnecas. Estamos assim na época dos herboristas. Mas a história refere-

-nos igualmente o emprego de produtos de origem animal: – a ingestão de certos órgãos. Os amuletos fizeram a sua época.

Dada a especulação dos «curadores», torna-se necessário disciplinar o emprego de tais remédios, e nascem as Farmacopeias, redigidas pelos melhores preparadores de medicamentos.

Podemos dizer que o exercício da arte de curar, precursora da medicina e da farmácia, continua a ser privativa da mesma pessoa através dos séculos VI, VII... XII. Neste último e princípios do imediato são já numerosas as oficinas, em Nápoles, Paris, Marselha, Avignon... Laicos e religiosos estabelecem concorrência. Os Conventos têm necessidade de conhecer as virtudes das drogas, diagnosticar as doenças e preparar e aplicar os medicamentos. Assim, desde o século V os frades se dedicam a tão importante empresa. Conhecem numerosas obras aplicadas, traduzem-nas e difundem-nas. Nos Jardins dos Mosteiros cultivam-se plantas com aplicações médicas. Dispõem de dispensários, salas de hospitalização, farmácias. Um monge podia ser simultaneamente médico e boticário. Tentados pelo dinheiro estendem a sua acção fora dos Conventos. E as coisas passaram a correr de tal forma que no século VI um Papa proibiu o exercício da arte de botica extra-Mosteiros. No século XII quatro Concílios interdizem esta prática pelos frades.

Auferir proventos pelo exercício simultâneo das duas artes, prestava-se a especulação e considerava-se imoral. Além disso os progressos começam a ser de considerar. Nasce a ideia da separação, aliás velha, porquanto no século VI houve a primeira tentativa. Sabemos que está consumada em 1076, na Escola de Salerno. Depois na de Nápoles. O mesmo deve ter sucedido em França.

Impõem-se a aprendizagem da arte de curar. Ela tem lugar nas Universidades. Começa agora o calvário da Farmácia, e diremos que durante certo tempo outro tanto sucedeu com a medicina. Estabelecem-se normas para os respectivos ensinamentos mas logo certos organismos, entre nós a Fisicatura-mor do Reino, procuram contrariar os melhores propósitos. Não se querem perder os chorudos proventos com a passagem de diplomas aos

práticos. Um simples exame de validação profissional fabrica, em série, os chamados *médicos idiotas* e *boticários idiotas*. A Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra luta denodadamente contra este abuso pois era prejudicada na sua frequência. Emancipa-se. O mesmo não sucedeu à inditosa Farmácia, que se vê cerceada nas suas virtualidades. Triste aberração que se metamorfoseou século após século, com a Fiscatura, Junta do Proto-medicato...

Deixam transparecer os documentos oficiais que no Reinado de Don SEBASTIÃO se votou um carinho particular ao ramo, até então abastardado, da arte de curar, – a farmácia –, instituindo-se a Faculdade de Botica. O documento que faz a referida menção foi publicado por FILIPE I, em 1585. Don SEBASTIÃO ordenara que na Universidade de Coimbra houvesse um certo número de Estudantes Cristãos-Velhos para estudar na Faculdade de Botica. Prometeu-lhes honras e mercês e determinou que se criassem partidos em algumas cidades e vilas.

Parecia ter-se encontrado o rumo do Ensino Farmacêutico na Universidade de Coimbra. Mas, infelizmente a Fiscatura continuava a entremeter-se concedendo diplomas, – vendidos é o termo. Subsistia o desinteresse pelo curso.

A Reforma Pombalina, tão revolucionária para a época, não concedeu ao Ensino de Farmácia o almejado nível, embora pretendesse criar «também Boticários de profissão com a inteligência necessária para exercitarem a Arte de um modo saudável à vida «dos Vassalos do Reino».

Os farmacêuticos conclamam enèrgicamente ano após ano. A própria Faculdade de Medicina de Coimbra, em 1899, sugeriu a instituição de duas Faculdades mais: Letras e Farmácia. Não poderemos esquecer esta manifestação de incondicional apoio.

Uma aragem bem-fazeja surge no Reinado de D. CARLOS, com a interferência decisiva do eminente estadista HINTZE RIBEIRO, no Parlamento. Não satisfaz ainda o Ensino de Farmácia mas é já organizado de molde a ser considerado, para todos os efeitos, superior. Todavia, a publicação da Carta de Lei de 19 de Julho de 1902 só foi possível depois dos farma-

cêuticos sugerirem uma fonte de receita. Assim nasceu o selo sobre as especialidades farmacêuticas. HINTZE RIBEIRO foi eleito Presidente Honorário da Sociedade Farmacêutica Lusitana. E que palavras enternecedoras, para a Classe Farmacêutica, proferiu no dia da respectiva Sessão Solene!

No limiar do Governo da República amplia-se, em 1911, o curso mas permanece enfeudado às Faculdades de Medicina. A autonomia resplandece com a Reforma de SIDÓNIO PAIS, em 1918. As Escolas concedem agora o título de Licenciado. Em 1921, com ANTÓNIO JOSÉ DE ALMEIDA elevam-se a Faculdades. Está consumada a grande aspiração de sempre. Procura-se recrutar o Corpo Docente nas condições das restantes faculdades, mediante o doutoramento prévio. Depois... 1928, – uma efeméride histórica... em sentido negativo, para a antiga Universidade. Uma vida de quatro séculos, embora com vicissitudes atribuladas, não foi respeitada.

Dois datas de interesse diametralmente oposto: podemos agora assinalar: 1928 e 1968. Após 40 anos de indivisível humilhação refulge uma nova era, com o restabelecimento da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra! Assinalamos o facto da forma mais eloquente. Daqui rendo as mais expressivas homenagens ao actual Governo, pela almejada medida legislativa aprovada no Conselho de Ministros do passado dia 12. Os nomes de MARCELO CAETANO e JOSÉ HERMANO SARAIVA ficam vinculados, de forma indelével, a esta nova restauração! Finalmente justiça foi prestada.

O facto de só tardiamente ter havido escolas autónomas de Ensino Farmacêutico, e paralelamente a carência de amparo ao respectivo exercício, acarretou os maiores prejuízos para o País. Se a Faculdade de Botica, criada no Reinado de D. SEBASTIÃO, tivesse sido estimulada e engrandecida através dos séculos, e alcançado os factos da sua irmã, a Medicina, como seria para desejar e veio a ser preconizada por LIMA DUQUE, mais tarde Ministro, isso teria revolucionado a profissão em Portugal. Em nada seria ofuscada comparativamente ao que veio a ter lugar em França, Alemanha, Suíça, Itália... Uma Faculdade autónoma e prestigiada teria chamado a si os vultos da farmácia nacionais, e alguns estrangeiros como sucedeu à Faculdade de Medicina. Bastaria evocar os nomes de TOMÉ

PIRES, ROBERTO DUARTE SILVA, SOUSA MARTINS, MARIANO DE CARVALHO, FIALHO DE ALMEIDA... O padrinho de ALEXANDRE HERCULANO tê-lo-ia orientado para o ensino farmacêutico pois com farmácia não o quis a cultivar a química. O mesmo se pode dizer de VIANA DA MOTA. Seu pai, farmacêutico, não o dirigiu para a sua profissão.

Se desde longa data, e não somente em 1918, usufruíssemos de Escolas de Farmácia independentes, autónomas, certamente a nossa indústria farmacêutica haveria progredido mais cedo. Há largos decénios poderíamos ver criar e desenvolver indústrias como a da quina, organoterápicos e insulina no Ultramar, com o seu rico manancial em espécies vegetais e animais. Depois, com o seu poder económico, evolucionariam para indústrias extractivas e mais recentemente síntese química. Tais unidades teriam fomentado as exportações, diminuindo as importações e incrementando numerosas indústrias subsidiárias.

Dissemos já que o Gabinete Internacional das Universidades considerava que uma «Instituição Universitária deve comportar, entre os seus fins, um elemento de interesse público. As que pela sua estrutura não são integradas na vida pública não têm carácter universitário». É partindo desta premissa que afluiremos, de maneira sucinta, uma possível Faculdade de Farmácia-tipo na Universidade de Coimbra. Somos de parecer que o Despacho ministerial que define o espírito e as intenções do Decreto n.º 44 813, de 27 de Dezembro de 1962, traz muita coisa de útil para as novas correntes de ensino e de julgamento da actividade do aluno, do seu aproveitamento. Há professores que se integraram perfeitamente nesse espírito, como por exemplo os de certo sector da Faculdade de Ciências da Universidade de Coimbra. Podemos dizer que com pleno êxito. Não falta o diálogo, o trabalho pessoal do aluno, quer proferindo lições, discutidas por um grupo de trabalho, quer iniciando-se na investigação. Este regime está agora em fase experimental na Farmácia. Afinal uma adaptação do que existiu, em parte, outrora, na Universidade de Coimbra, quando os cursos eram constituídos por meia dúzia de disciplinas e a frequência não era excessiva para o quadro docente.

Creemos que na Faculdade de Farmácia-tipo seria possível um modo de ensino em que se alternassem períodos de formação de base, visando conhecimentos gerais com outros de ensino mais profundo e de investigação, embora esta sem carácter muito especializado. Para desenvolvimento deste regime conviria que no segundo ciclo do curso o número de disciplinas fosse de três, no máximo. Nestas condições já o estudante teria a faculdade de formar grupos de trabalho e escolher assuntos da sua preferência para os aprofundar. É claro que a frequência nunca deveria ser apreciável banindo-se o critério estatístico, mas de harmonia com as possibilidades do quadro do Corpo Docente, as instalações e equipamento universitário. Os programas não deviam ser estáticos mas susceptíveis de modificar-se de ano para ano. Nas Universidades alemãs tem sido prática corrente proferir-se, anualmente, um certo número de conferências sobre determinadas questões, procurando o aluno transferir-se para aquela que versa temas que mais lhe interessa. Basta que sejam anunciadas com antecedência. Não deve presidir a ideia da quantidade da matéria a ensinar mas a qualidade e o modo de ministrar os conhecimentos.

O regime de exames finais de farmácia também evoluciona, nalgumas disciplinas, para quatro hipóteses de chamadas na época de Junho-Julho, das quais o estudante opta por duas, como preceitua a lei. Constituiu uma inovação na Universidade de Coimbra. Isto pode originar sobrecarga de trabalho para o professor mas beneficia bastante o aluno. Aliás está em vigor num Instituto Superior de outra Universidade.

Um estágio seria criado na Faculdade de Farmácia-tipo, e efectuado na sua Farmácia-modelo pois era de desejar que funcionasse como uma instituição de interesse público. Há quase 4 decénios que se advoga isso em Coimbra, e está hoje em vigor na Faculdade de Farmácia de Montpellier e numa Faculdade recentemente inaugurada no Brasil. O exercício profissional evoluciona para uma semi-indústria. A oficina é como que uma farmácia hospitalar, regida fundamentalmente pelo seu formulário. Assim já a profissão é exequível. Os estagiários mais evoluídos cooperariam no ensino, bem como os alunos do segundo ciclo ministrariam alguns trabalhos aos estudantes do primeiro ciclo.

Insistimos: Não seria de desejar uma grande frequência, para se poder prestar assistência periódica ao estudante, levando-o à referida tarefa pessoal, segundo as novas correntes de ensino, quer durante o período formativo, quer na investigação e em cursos de reciclagem.

Nalguns países, como na França, a licenciatura é completada com três certificados de estudos superiores, outros três de estudos especiais, dois certificados técnicos e cinco complementares. Julgamos que isso seria impraticável entre nós, de momento, dado o grande aumento de quadros implicaria dificuldades no recrutamento. Mas o problema poderia ser equacionado na Faculdade de Farmácia-tipo, tal como se processa no Curso Têxtil da Faculdade de Ciências desta Universidade. É praticamente orientado e quase realizado por um único professor, procurando-se, sobretudo, o trabalho pessoal do pós-graduado. Esse curso não excede seis alunos. Em muitas disciplinas da licenciatura em farmácia se poderiam criar cursos do mesmo género. Temos em mente uma dezena, abrangendo, sempre, a planificação, recolha de documentação e execução.

Outros cursos poderiam ser realizados em moldes mais especializados visando o grandes problemas da indústria, – por um lado problemas financeiros, económicos, contabilísticos, estatísticos, jurídicos, por outro a verificação físico-química, toxicológica, farmacodinâmica, microbiológica. Desenvolver mesmo as aplicações dos radioisótopos e da microscopia electrónica. O computador electrónico, além de facilitar o cálculo estatístico, pode, ainda, criar grandes possibilidades ao estudo de novos medicamentos. Devia ser considerado no âmbito de um ensino modernizado. Os serviços de documentação aplicada são hoje fundamentais. Estão excelentemente organizados na Faculdade de Farmácia de Montpellier, trabalhando em colaboração com o departamento mecanográfico da Reitoria da mesma Universidade. Serve a investigação da Faculdade e da Indústria Farmacêutica. Algumas destas ideias foram afloradas no I Curso Livre de Farmácia Industrial.

Para se aquilatar da importância desta indústria, – a que é preciso a Universidade conceder todo o seu apoio –, basta salientar que no tran-

sacto ano movimentou mais de dois milhões de contos. O aumento anual está a processar-se à razão de 250 mil contos. Para 1970 prevêem-se três milhões. Apreciável verba: três milhões de contos! Então o rendimento do selo estatístico de 0,5 % sobre as especialidades, destinado ao ensino farmacêutico por HINTZE RIBEIRO, passará dos 11 mil contos actuais para 15 mil. Quinze mil contos, que na totalidade deveriam ser investidos anualmente, nas Faculdades de Farmácia. E se fosse 1 %? Em 1967, pela primeira vez o valor das especialidades nacionais excedeu o das estrangeiras. Isto será da maior valia para o País, extremamente produtivo para a Nação. E se criássemos medicamentos não nos limitando a copiar, as nossas exportações atingiriam um índice elevado.

Montpellier é para nós um bom exemplo. Embora não seja uma cidade industrial aí se instalou, também, uma secção do Laboratório de verificação de medicamentos, dirigido pelo Decano da Faculdade de Farmácia. Podemos dizer que existe, ali, um ensino dinâmico, pleno de actualidade, e em Portugal esteve mais ou menos estático, vislumbrando-se, ultimamente, um raio de luz, com as melhores dotações através do Reapetrechamento e Planos de Fomento. Todavia, em Montpellier existem centenas e centenas de membros no Corpo Docente, técnico e auxiliar. O mesmo sucede já no Brasil. Em Portugal, em cada Faculdade duas a três dezenas, precisamente o número de cada um dos 10 a 12 serviços de além-fronteiras. A maior ou menor frequência pode condicionar, fundamentalmente, o número de assistentes ou chefes de trabalhos práticos, e pouco mais.

Pelo que já referimos, de um Relatório da O C D E, os cursos de actualização, periódicos, são indispensáveis. Por exemplo, teriam o maior interesse para a farmácia de oficina, mesmo com a simples duração de uma semana. Realizar-se-iam na Faculdade-tipo, para grupos de 10 a 20, repetindo-se tantas vezes quantas as necessárias. Calcule-se a infinidade de sessões, sabendo que existem mais de dois mil farmacêuticos! E com a publicação do Formulário Galénico Nacional, ainda mais estão indicados tais cursos.

O mesmo se pode dizer para cursos de pequena duração destinados a meia dúzia de análises de orientação clínica. Estas, efectuadas na farmá-

cia de oficina de França, permitem tornar menos angustiante a vida das populações nos meios rurais. E quantas vidas ajudariam a salvar! Como por exemplo de ureia, glicose, numeração de glóbulos brancos e eritrócitos e hemoglobina.

Ainda da França poderíamos e devíamos adoptar uma preciosa solução para incentivar a actividade da Faculdade de Farmácia-tipo e de todos os laboratórios universitários: de farmácia, medicina, veterinária, ciências, etc. Quero referir-me ao *Corpo de Peritos*, para referendar as Memórias descritivas para pedido de novas especialidades farmacêuticas. No citado País as respectivas análises e experimentações são, em grande parte, efectuadas pelo Corpo Docente das Universidades. Assim, muitos professores não precisariam de procurar réditos fora dos seus domínios académicos. Sentir-se-iam, até, compelidos a ter de receber estagiários para os seus múltiplos trabalhos.

Na Faculdade de Farmácia-tipo se tentaria o sistema criado em Agosto³ passado na vizinha Espanha. Aqui, os professores catedráticos e agrega-

³ MINISTERIO DE EDUCACION Y CIENCIA

DECRETO 207/1968, de 16 de Agosto, por el que se establece el régimen de dedicación del Profesorado en las Universidades creadas por el Decretoley 5/1968, de 6 de Junio.

Hasta tanto se promulguem los Estatutos singulares de los nuevos Centros docentes creados por Decreto-ley cinco/mil novecientos sesenta y ocho, de seis de junio, es necesario arbitrar un sistema para tender, sin perjuicio de lo que en el futuro dispongan dichos Estatutos, a la provisión de cátedras y puestos de trabajo docentes o académicos, así como a la adecuada remuneración de quienes hayan de desempeñarlos.

En su virtud, a propuesta del Ministro de Educación y Ciencia, y previa deliberación del Consejo de Ministros en su reunión del día catorce de agosto de mil novecientos sesenta y ocho.

DISPONGO:

Artículo primeiro. – Se autoriza al Ministerio de Educación y Ciencia para que, previo informe del Consejo Nacional de Educación, determine, en cada caso, las cátedras o puestos de trabajo docentes o académicos que, exigirán en los centros universitarios creados por Decreto-ley cinco/mil novecientos sesenta y ocho, de seis de junio, la exclusiva o la plena dedicación de sus titulares, así como las obligaciones docentes o académicas inherentes al desempeño de dichos puestos y las incompatibilidades con éstos.

Artículo segundo. – Los complementos de sueldo, incentivos y gratificaciones de quienes desempeñen los puestos de trabajo a que se refiere el artículo anterior, se determinarán por la Junta de Retribuciones y Tasas del Ministerio de Educación y Ciencia, conforme a la normativa vigente en materia de retribuciones.

Artículo tercero. – No será aplicable a los nuevos centros docentes creados por Decreto-ley cinco/mil novecientos sesenta y ocho, de seis de junio, el sistema establecido por el Decreto mil trescientos treinta y dos/mil novecientos cincuenta y nueve, de dieciséis de julio, y disposiciones complementarias.

En los demás centros universitarios serán respetados los derechos nacidos al amparo de la legislación actuamente en vigor. Los Catedráticos y Profesores de dichos centros podrán solicitar, previa renuncia al régimen establecido en el citado Decreto mil trescientos treinta y dos /mil novecientos cincuenta y nueve y disposiciones complementarias, les sea aplicado el sistema que se establece por el presente Decreto, siempre que se reúnan las condiciones que establezca el Ministerio de Educación y Ciencia en atención a los planos de enseñanza y necesidades del servicio.

Artículo cuarto. – Se autoriza al Ministerio de Educación y Ciencia para dictar las disposiciones que requiera la aplicación, desarrollo e interpretación del presente Decreto.

Artículo quinto. – Los gastos derivados del régimen de retribuciones a que se refiere el presente Decreto se atenderán con cargo a los créditos adstritos al Ministerio de Educación y Ciencia.

A sí lo dispongo por el presente Decreto, dado en La Coruña a dieciséis de agosto de mil novecientos sesenta y ocho.

Francisco Franco

JOSE LUIS VILLAR PALASI

Ministerio de Educación y Ciencia

ORDEN de 17 de agosto de 1968 por la que se desarrolla el Decreto de 16 de agosto de 1968 que establece el régimen de dedicación del Profesorado a las Universidades creadas por Decreto-ley 5 / 1968, de 6 de junio.

Ilustrísimo señor:

El Decreto 1332/1959, de 16 de julio, estableció en las Universidades españolas el régimen de dedicación exclusiva para los Catedráticos numerarios, régimen al que después se incorporaron los Profesores agregados. Por su parte, los Profesores adjuntos tienen establecido un sistema de dedicación preferente que cumple respecto a este Profesorado unas funciones análogas al determinado para los Catedráticos y Profesores agregados. El Profesorado ayudante no tiene reconocido ningún sistema que haga posible su plena dedicación a la Universidad, a pesar de lo cual son muchos los que en condiciones económicas realmente precarias cumplen esta dedicación.

De otro lado el Decreto 2826/1965, de 22 de septiembre, estableció con carácter general para los funcionarios civiles del estado una Reglamentación provisional de los complementos de destino, de dedicación especial e incentivos, si bien referido inclusivamente a quienes les es de aplicación la Ley de Funcionarios del Estado y no respecto a otro personal que, como algunos sectores de Profesorado universitario, no tienen todavía tal consideración.

Finalmente, la creación de los nuevos Centros docentes universitarios, en virtud del Decreto-ley 5/1968, de 6 de junio, que habrán de estar presididos por orientaciones distintas de las que actualmente regulan la Universidad española, aconsejaron establecer el nuevo

régimen de dedicación para su Profesorado, determinado por Decreto de 16 de agosto de 1968, régimen al que podrá incorporarse el Profesorado de las Universidades ya existentes una vez reunidas las condiciones que se fijan en el citado Decreto y en la presente Orden.

Por otra parte, es obvio que en las actuales Universidades, el incremento del número de alumnos en diversas enseñanzas exige su fraccionamiento en grupos que frecuentemente han de ser atendidos por el mismo Profesorado, pues no es posible, en muchas ocasiones, que el ritmo de crecimiento de este se adapte a la rápida expansión de nuestro alumnado universitario. Ello hace que, haya de tenerse en cuenta, para aquellos Centros, las exigencias derivadas de ese incremento en el número de alumnos.

Por todo lo anterior, y en uso de las atribuciones que le confiere el artículo cuarto de Decreto de 16 de agosto de 1968, este Ministerio tiene a bien disponer:

Artículo 1.º Los regímenes de exclusiva y de plena dedicación en las Universidades creadas por el Decreto-ley 5/1968, de 6 de junio, serán los siguientes:

- a) El de exclusiva dedicación supondrá la prestación a la Universidad como mínimo de cuarenta horas semanales de servicio en los locales de la Facultad o Centro, debiendo desarrollar en dicho tiempo las clases teóricas, prácticas, seminarios y trabajos de investigación y demás funciones que según los planes de enseñanza y número de alumnos se determine.
- b) El de plena dedicación, que supondrá la prestación de un mínimo de treinta horas semanales de servicio en las mismas condiciones que se determinan en el párrafo anterior.

Art. 2.º 1. La exclusiva dedicación implica que el funcionario no ejerza ninguna otra actividad lucrativa, ni en el sector público ni en el privado.

2. La plena dedicación será compatible con la prestación de servicios, de acuerdo con la legislación en vigor, siempre que se desarrolle en horario compatible con el que determine el Ministerio de Educación y Ciencia y cuando dicha actividad guarde similitud con la disciplina académica que profese el interesado, redunde en beneficio de su especialización, sirva un interés eminentemente social o prestigie la Ciencia española.

Art. 3.º La clasificación de las cátedras o puestos docentes en uno o otro de los regímenes de dedicación será efectuada por el Ministerio y podrá ser revisada cuando los planos de estudio, número de alumnos y necesidades del servicio así lo aconsejen, previo informe, en ambos casos, del Consejo Nacional de Educación.

Las Cátedras o puestos docentes que no sean clasificados en alguno de los regímenes citados, se entenderán sometidos al régimen ordinario de dedicación.

Art. 4.º El régimen de exclusiva dedicación será aplicado inicialmente a los Catedráticos numerarios y Profesores agregados.

Art. 5.º Los Catedráticos y Profesores de las Facultades universitarias establecidas con anterioridad a la promulgación del Decreto-ley 5/1968, de 6 de junio, podrán solicitar les sea de aplicación el régimen previsto en los artículos anteriores de esta Orden, someténdose expresamente a las condiciones determinadas en la misma y renunciando al régimen de dedicación que tuviesen reconocido, una vez que al respectiva cátedra haya sido clasificada por el Ministerio en uno o otro de los regímenes de dedicación.

Art 6.º 1. La Junta de Retribuciones y Tasas de Ministerio determinará los complementos de sueldo de quienes desempeñen los puestos de trabajo a que se refiere esta Orden, de conformidad con la normativa vigente en materia de retribuciones.

dos podem passar para os regimes de *exclusividade e plena dedicação*. E, claro, com remunerações diferentes. Na exclusiva dedicação consagram à Universidade 40 horas semanais e na plena 30 horas. Nestes tempos incluem-se as aulas teóricas ou práticas, seminários e trabalhos de investigação, e todas as funções inerentes ao cargo. O professor de dedicação exclusiva à Universidade não pode ter outra actividade lucrativa, nem no sector público nem no privado. O professor do regime de 30 horas, desde que o horário o permita, pode prestar outros serviços, contanto que tenham afinidade com a cadeira que professa. Mas é preciso que disso resulte benefício para a sua missão, para a sua especialização, satisfazendo um interesse eminentemente social e prestigie a ciência.

O tempo integral, correspondente à exclusiva dedicação do País vizinho, permitiria ao professor investigar e preparar convenientemente as suas lições. Acompanhar e esclarecer o aluno, dia-a-dia, como que num perfeito ambiente familiar. O diálogo seria, assim, intensificado. Quando se chegava ao exame o professor fazia já, uma ideia perfeita do aluno.

Portanto, na Faculdade de Farmácia-tipo, desde que não tivesse grande frequência, seria possível um ensino teórico, prático, dirigido, de investigação e de reciclagem, no sentido que deixámos antever. Ensino socrático, tanto quanto possível individual, e não escolástico, literário, filosófico, que no nosso campo técnico está ultrapassado. Seria possível, como dizia EINSTEIN, pensar nas coisas que não vêm nos livros.

2. La referida Junta establecerá asimismo incentivos para el Profesorado que haya de impartir sus enseñanzas a un número de alumnos superior al módulo que se fije por el Ministerio, de acuerdo con los créditos disponibles para tales atenciones, siempre que ello se haga mediante la constitución de grupos independientes que supongan como mínimo tres clases adicionales por semana.

Lo que comunico a V. I. A los efectos oportunos.

Dios guarde a V. I. Muchos años.

Madrid, 17 de agosto de 1968.

Villar Palasi

Vacinas e Antibióticos. Pasteur e Fleming

Elogiar ciência no campo da Farmácia é cair num *mare magnum* de problemas de diversa natureza, adstritos à História Natural (botânica e Zoologia aplicadas), química e física e seus métodos analíticos aplicados, microbiologia aplicada, tecnologia, etc. conduzindo ao mundo do medicamento.

Como tantos autores estrangeiros têm escrito (FOLCH JOU...) e até portugueses (RAUL DE CARVALHO...) os métodos de tratamento devem ter sido inspirados por certos actos dos animais. Estes procuravam diminuir a febre banhando-se em água; acalmavam a dor lambendo as feridas ou procurando, mesmo, determinadas ervas de acção neutralizante. Isto inspirou a medicina humana primitiva. Fundamentalmente nas plantas se encontrava o bálsamo para as doenças, nos primórdios da civilização.

O membro mais velho de cada família, com a sua experiência da vida, devia ser o orientador dos tratamentos. Depois, os chefes de seitas, tribos, etc., começam a procurar uma explicação para os males, tentando afugentá-los com rezas, danças, cânticos... Vivia-se uma época simultaneamente supersticiosa e curativa, assente em hábitos e costumes. Hoje, uma medicina científica: curativa e preventiva. Os seus recursos em medicamentos são, agora, desmedidos, pois, estes, sob várias facetas, caminham para o apogeu. Mas a época é também do *bom uso do medicamento*. Neste campo constitui um perigo a faculdade de cada um acumular embalagens de produtos farmacêuticos, organizando como que uma farmácia de família. Abstraindo do estado de conservação desses medicamentos, ao fim de certo tempo, reveste-se do maior perigo administrá-los sem o verdadeiro conhecimento do seu valor e indicação, no caso particular de cada doente. E só o médico o faz com proficiência. Para esclarecer as populações, menos evoluídas sobre estes tremendos riscos, temos a chamada Educação Sanitária e Social. Ela deve representar um papel importante, complementar, na obra necessária de evitar, como dissemos, o indevido uso do medicamento, sem a intervenção de quem de direito.

Marco importante para manter ou restabelecer a saúde, para prolongar a vida.

Numa comunicação à Academia Nacional de Medicina Francesa (27 de Junho de 1967), THEIL afirmava que na pré-história, na época do homem de *Néandertal* 55 % dos indivíduos morriam aos 20 anos, 40 % aos 24, e só 5 % passavam os 40.

Ho «Homo sapiens» 11 % já excedem os 40 anos. Hoje, a maioria da população ultrapassa esta idade.

Séculos atrás as medicações, que dominavam, eram constituídas por fármacos, e não raro suas associações às dezenas. Algumas reuniam mais de uma centena como certas Theriagas. Em seguida surge a extracção dos princípios desses mesmos fármacos e respectiva purificação. Da química extractiva de ontem passamos, com frequência, à de síntese. Isolam-se as substâncias medicamentosas no estado puro, determina-se a sua composição centesimal e por métodos sintéticos preparam-se muitas delas. Até mesmo alguns antibióticos são já assim obtidos.

Segundo THEIL, o grande passo no reinado dos medicamentos foi dado em 1640 quando JUAN de la VEJGA introduziu o emprego da quina, aliás, já ao serviço de certos Povos semi-selvagens. Depois... tantos outros. O farmacêutico está ligado a grande número de descobertas das substâncias medicamentosas. Pela do fluor, o farmacêutico francês MOISSAN conquistou um prémio NOBEL.

Mas, isolado o medicamento, efectuados os indispensáveis ensaios farmacológicos e fármaco dinâmicos, estabelecida a toxicologia e posologia, é preciso escolher a forma farmacêutica mais conveniente de aplicação. Impera a tecnologia. E a vida do medicamento? Sim, o medicamento tem uma vida média, mesmo bem preparado. Por equações químicas pode determinar-se, em muitos casos. A via de administração é também fundamental. Impõem-se a cooperação de químicos, biólogos, médicos, farmacêuticos, veterinários. Uma grande equipa ao serviço da humanidade sofredora. É preciso grande persistência no trabalho e verdadeiro espírito imaginativo para ser possível seguir a pista da investigação que condu-

zirá ao êxito de uma tarefa, à descoberta de um novo medicamento. E a juventude, com a viveza do seu entusiasmo, aperfeiçoando-se dia-a-dia, pode contribuir para os inventos de amanhã.

Destinando-se esta oração à mocidade, preferimos apontar os exemplos de PASTEUR e FLEMING, dois génios que marcaram lugar indelével na sua época e inscreveram os seus nomes nos fastos da história da Criptogamia e Fermentações, com as suas retumbantes descobertas: *vacinas* e *antibióticos*, – qual epopeia do mundo terapêutico, para fins curativos e profilácticos. Preferimos isso a descrever, neste lugar, a evolução da referida ciência na Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra, de interesse mais modesto, embora, dentro dos condicionalismos do País, apresente uma contribuição razoável nos domínios da investigação.

O emprego das vacinas remonta provavelmente ao século XI pois Chineses e Siameses depositavam as crostas variólicas nas narinas para evitar a tão conhecida doença: a *variola*. Igualmente os chamados «cirurgiões» de outrora, e o pessoal dos estabelecimentos de banhos da Pérsia, aplicavam as referidas crostas sobre escoriações cutâneas com o mesmo fim. Também chega até nós que Circassianos e Georgianos picavam a pele, em diferentes pontos, aplicando o vírus da variola, para proteger a beleza das suas filhas. Assim no-lo descreve o médico grego TIMONI que exerceu a profissão em Constantinopla, no século XIII.

Estes factos, durante certo tempo desconhecidos de muitos, são retomados pela Esposa de um Embaixador de Inglaterra, em Constantinopla. Conhecendo as práticas orientais resolve, de 1718 a 1721, variolizar os seus filhos.

Era preciso estabelecer as bases de um método experimental. Isso deve-se ao médico inglês JENNER. Os seus resultados foram divulgados em 1798 e deram lugar a grandes controvérsias. Em breve se difundiam em França. Estava encontrada uma solução para prevenir contra um mal de terríveis consequências, evitando tantas mortes e a deformação do rosto.

Quase um século depois (1880) o mundo é despertado pelo emprego accidental de uma cultura velha de bacilo da cólera das galinhas, que

conduziu PASTEUR à descoberta da vacina contra esta doença das aves. Seguidamente as célebres vacinas contra o carbúnculo e a raiva, do mesmo autor. E tantas outras se lhe seguiram.

Deixemos a adolescência do grande microbiologista, que aliás é um exemplo de esxtrénuo amor ao estudo. Grande perseverança, sem desfalecimentos, apesar das muitas dificuldades, até mesmo as materiais.

PASTEUR, diplomado em Ciências, seguiu na Sorbonne um curso dos célebre químico e farmacêutico da época DUMAS. Referiu que tais aulas tinham tanto interesse que meia hora antes do começo já lá estavam 600 a 700 pessoas para as ouvir. Aliás, PASTEUR foi discípulo de outro farmacêutico e químico de não menos nomeada: BALARD.

Começou por estar interessado em esclarecer certas dúvidas sobre o tártaro ou crostas dos tonéis de vinho. Retoma, assim, um assunto anteriormente abordado pelo farmacêutico de renome mundial: – o sueco SCHEELE.

Em 1949 envia à Academia das Ciências um trabalho intitulado «Recherches sur le dimorphisme.» Procura esclarecer certos pormenores sobre a cristalização dos tártaros: existem cristais que desviam o plano de polarização da luz para a direita e esquerda mas também é preciso considerar a forma racémica. Aparece, assim, dominado pela cristalografia. A sua tese começa a ter grandes contraditores. Um professor de farmácia, de Estrasburgo, vem em sua defesa. Muitos outros o acarinhos. A Sociedade de Farmácia de Paris institui um prémio de 1 500 francos para ele produzir artificialmente o ácido tartárico. Está em causa o *Penicillium glaucum*, que aparecia à superfície das cinzas do ácido paratartárico. Surge, desta forma, lançado no campo das fermentações. Os farmacêuticos estiveram na base dos seus estudos e incitaram-no a prosseguir.

Em 1856, já o Decano da Faculdade de Ciências de Lille, profere uma lição sobre a fermentação, que tanto eco teve, embora com muitas controvérsias. PASTEUR é apoiado por muitas individualidades, e nomeadamente por um grande farmacêutico e químico francês: – BALARD. Este pretende atirá-lo para sócio da Academia mas o paciente e novo investigador hesita

em aceitar. Dedicar-se em Lille ao estudo do leite azedo, aos artigos microscópicos mais pequenos que os glóbulos da levedura de cerveja. Envia nova Comunicação à Academia das Ciências de Paris (1857) publicada no ano imediato. Mas donde provinham estes seres microscópicos, transformadores? Isto domina, apaixonadamente, o espírito de PASTEUR (1859). A Academia vota-lhe, por unanimidade, o prémio de fisiologia experimental (1859), concedido em 30 de Janeiro de 1860.

Pasteur ameaça os conceitos de geração espontânea. Parece querer desafiar as ideias expressas de filósofos, matemáticos, poetas... desde as épocas mais remotas. Avalie-se o deslante...

Associa-se aos seus trabalhos um professor do Liceu: RAULIN aquele homem que tanto foi criticado por consumir energia para aquecer uma estufa de cultura de um simples fungo.

Promove o estudo microscópico do ar. Filtra-o por algodão. Verifica que são retidas poeiras diversas, contendo esporos e germes. Existem aí corpúsculos organizados. Demonstra-o. É claro que na época custava muito admitir tal existência no ar.

Em Novembro de 1860 estuda a fermentação butírica, causadora do ranço da manteiga. Descreve os vibriões e conclui que estes microrganismos, – os fermentos butíricos –, vivem na ausência de oxigénio livre. A pouco e pouco vai-se impondo.

A transformação do vinho em vinagre, pelo micoderma, e produção de ácido acético, é outro problema da carreira deste lutador. O seu nome começa a apaixonar o mundo. NAPOLEÃO quer conversar com ele. A entrevista tem lugar nas Tulherias, em março de 1863. Compromete-se a estudar as causas das doenças pútridas e contagiosas, embora os partidários da geração espontânea ainda estejam activos. Em 7 de Abril de 1864 a sua palavra ecoa na Sorbonne, sendo aplaudido por numerosa assistência.

A indústria do bicho da seda está em plena ascensão, existindo mais de 3 500 indivíduos sericícolas. Pedem-se providências para a epidemia que grassava desde 1845 e era um desastre a partir de 1849. O farmacêutico e grande químico DUMAS, que ele tanto admirava, insiste para que estude

o momentoso problema. As solicitações sucedem-se nos mais variados sentidos. Recebe um trabalho sobre a história do bicho da seda. Há mais de 4 mil anos que os Chineses empregavam a seda e condenavam à morte quem transportasse para fora do País os respectivos ovos. Mas a indústria tinha passado ao Japão, França, Itália, Espanha... no ano de 1965 estuda a pebrina, todavia os trabalhos não decorrem com celeridade pois tem o pai doente e morre. Doença e morte de uma filha. E não deixou PASTEUR em sossego. Pedem-lhe, também, para estufar a cólera, oriunda do Egipto.

Em 1867 considera a pebrina distinta dos vibrões encontrados por outros autores, no bicho da seda. Quando em 19 de Outubro de 1868 pretende apresentar, na Academia, um trabalho sobre a pebrina tem uma hemorragia cerebral e fica hemiplégico. O Imperador interessa-se pela sua saúde. Vai repousar. Os seus discípulos prosseguem e chegaram a improvisar um laboratório junto ao quarto onde se encontra, para seguir do leito as experiências.

Meio restabelecido volta ao trabalho. Institui as normas para evitar a propagação do mal do bicho da seda.

1877. A agricultura está em ruína com a dizimação em massa dos ovídeos, nos campos malditos. Grassa a epidemia do carbúnculo, sobretudo nos carneiros, mas também nos equídeos e bovídeos, embora em menor escala. A espécie humana está em perigo. Polémicas e mais polémicas. Informa o Ministério da Agricultura sobre a influência dos esporos nas forragens e feridas dos animais, sobretudo do aparelho digestivo. No ano de 1881 ficam célebres as experiências com os lotes de animais vacinados e não vacinados. Está descoberta a vacina contra o carbúnculo. Multiplicam-se as solicitações. Os problemas são muitos e os colaboradores em reduzido número.

A raiva. Outro flagelo. Apelo de uns neste sentido. Outros protestam pelo perigo público de um canil com animais infectados. Consegue instalar os seus estudos. Uma mãe aflita implora. A emoção do cientista é grande perante a tragédia que está prestes a desencadear-se. Uma medula canídea, com vírus atenuado, é preparada e o líquido injectado. No dia imediato o

pequeno MEISTER está melhor. Êxito. A Academia propõe a criação de um Instituto com o seu nome para tratamento da raiva. Abrem-se subscrições em França e no estrangeiro.

PASTEUR, mesmo hemiplégico, não abrandou a sua vida de trabalho insano, e sempre sem a preocupação de lucros, pensando exclusivamente no bem-estar da Humanidade, com o intuito de prolongar a vida dos outros. A Academia, para glorificar a obra deste génio, elege-o agora seu secretário perpétuo.

O Presidente da República inaugura o Instituto em 14 de Novembro de 1888. Aos 70 anos, a 27 de Dezembro de 1892, grandes homenagens na Sorbonne. Entra aqui com o Presidente da República, mas não consegue ler o seu discurso. Tem a voz trémula e embargada. Ovações estrondosas ao sábio. Mesmo neste estado angustiante de saúde é solicitado para uma solução à difteria. Está triste por ver fugirem-lhe as forças. Os seus colaboradores dedicam-se aos estudos da difteria, que progridem e vêm a ser coroados de êxito.

No limiar do ano de 1895 ALEXANDRE DUMAS visita e leva-lhe um lindo ramo de cravos. Sensibilizado leva-o ao Instituto para lhe mostrar o bacilo da peste. É a última visita a este centro de grande projecção. A sua saúde agrava-se dia-a-dia. Que momentos lancinantes de ternura pela família! Fina-se a 28 de Setembro de 1895.

Senhores estudantes, era esta uma das figuras que vos desejava evocar. O seu exemplo, de indomável pertinácia, é digno de ser venerado e, tanto quanto possível, seguido.

As *fermentações* que conduziram à importantíssima descoberta dos antibióticos, foram impulsionadas após uma observação de acaso, mas não desprezada. Deve-se a um inglês: FLEMING. A mocidade deste cientista é também difícil, como a de PASTEUR, por falta de recursos económicos. Os seus estudos foram interrompidos para se empregar. Depois de um interregno de 5 anos, toma lições com a preocupação de ingressar na Escola médica. Este estudante, troçado pelo seu sotaque escocês e nariz de pugilista, é, muitas vezes primeiro entre os primeiros, conquistando

prémios sobre prémios. É também um excelente desportista e isso valeu-lhe entrar para um grupo dirigido por WRIGHT. Da queda para o desporto veio a decidir-se a sua vida.

FLEMING queria seguir cirurgia, para o que tinha sido aprovado no respectivo exame, mas no Hospital para onde fora convidado, só havia uma vaga no serviço de inoculações. Aceitou-a. O laboratório era muito rudimentar, todavia o seu trabalho impõe-se logo de início, denotando ser possuidor de uma técnica admirável.

Quando fala excede todos em precisão de factos, embora de carácter tímido. Trabalha com WRIGHT em autovacinas. Publica uma tese sobre infecções bacterianas e forma de as combater. Conquista uma medalha de ouro. Em 1918 está oficial e bacteriologista num Hospital de fracturas do fémur, e consagrado ao estudo de septicemias e gangrenas gasosas. Desmobilizado em 1919, sua mulher, uma enfermeira católica, irlandesa e rica, incita-o a dedicar-se à investigação, – uma actividade que era a sua paixão.

Em 1921 é nomeado subdirector do laboratório de WRIGHT, na Escola médica de SAINT MARY. Certo dia rejeitava caixas de Petri, de várias das suas experiencias. Despertou-lhe a curiosidade o facto de em uma delas aparecer uma colónia pigmentada de amarelo e três zonas: uma grande sem micróbios, a segunda com microrganismos transparentes e a terceira, intermediária, vítrea. Recordava-se que nessa caixa tinha colocado muco nasal, que aliás ainda se encontrava na parte central da zona onde não havia colónias. Conclusão: devia haver nesse muco uma substância que dissolvia ou matava os micróbios da circunvizinhança. Esta substância deve difundir-se na gelose. O germe, não patogénico, era um coco amarelo, certamente oriundo da rua, através da janela. Repetiu a experiencia. Ensaiou igualmente as lágrimas, e verificou o mesmo fenómeno. Ei-lo pouco depois, com a sua equipa, a aplicar sumo de casca de limão nos olhos dos doentes e das visitas ao Hospital, para recolha de lágrimas. Certifica-se de que certos micróbios são dissolvidos e está assim na pista de uma substância análoga às enzimas. WRIGHT, apaixonado da língua grega, criou o termo de lisozima.

Importantes relatórios publicou de 1922 a 1927. Faltava-lhe a preparação química para isolamento da lizóxima, mas os estudos efectuados revelam ser esta um dissolvente das mucinas que rodeiam os micróbios. A indústria Russa aproveita o fenómeno para evitar a putrescência dos alimentos, nomeadamente na conservação do caviar.

O poder dos antissépticos sobre os micróbios absorve agora o paciente investigador inglês. O mercurocromo e o estafilococo são os seus companheiros diários. Amontoam-se as caixas de Petri sobre a mesa do seu minúsculo laboratório, junto a uma escada. Às vezes é preciso abrir uma janela. Estuda as mutações do estafilococo e em 1928 é convidado a escrever sobre o assunto. Tem de estudar colónias no microscópio. As caixas estão sujeitas a contaminação, por bolores veiculados pelo ar.

Como é do domínio geral, em 1929, numa dessas caixas apareceu um bolor e, em redor deste, as bactérias estavam lisadas. Em vez de massas opacas notavam-se como que gotículas de orvalho. FLEMING iniciou uma nova série de experiências mas sempre com a preocupação de conservar o fungo, pois estava firmemente convencido de que era importante o facto observado. Ensaiou outros micróbios e a lise verificava-se nalguns casos. Conseguem-se meios electivos para o fungo, estudado por micologistas e, depois de uma certa confusão inicial, é classificado como *Penicillium notatum*, – espécie pela primeira vez encontrada pelo farmacêutico sueco WESTLING, no hissopo.

Os filtrados de culturas líquidas, do fungo, são estudados, verificando-se a sua atoxicidade nos animais de laboratório e a possibilidade de emprego na espécie humana. O caldo é ensaiado com êxito em casos de sinusite e feridas infectadas. Reconhecia-se a necessidade de aplicar o produto antibiótico, já chamado penicilina, por via injectável, eliminando-se a acção de proteínas estranhas. Mas, para a extracção e concentração, impunha-se uma equipa de químicos e bioquímicos. Na de FLEMING, havia um amador RIDLEY, mas... não se registavam progressos, tal como sucedera com a lizozima. Elabora um relatório. Grande controvérsia. Os tratamentos saíam caríssimos. Não desanima. Luta. Por vezes desobedece

a WRIGHT, seu director. Encontra um meio sintético para desenvolvimento do fungo. São agora mais animadores os resultados dos caldos, quando aplicados localmente. A sua fé reafirma-se. Em 1938 está professor de bacteriologia em Londres. Não abandona a ideia de que descobriu um produto melhor do que as sulfamidas de FOURNEAU. Solicita colaboração mas não a consegue ainda.

Entretanto, no Instituto ROCKFELLER, descobre-se a tirotricina, obtida a partir do *Bacillus brevis*. Só satisfaz para aplicação local pois por outras vias é tóxica. FLEMING, em 1939, vai a um Congresso de Nova Iorque e procura o cientista da tirotricina. Nada feito. Um investigador que pretendia ajuda-lo é ameaçado de demissão. Regressa entristecido.

Declarada a grande guerra, o judeu CHAIN, filho de pai russo e mãe alemã, foge ao regime nazista e instala-se sucessivamente em Londres e Cambridge. É convidado para Oxford. Aceita. Ocupa-se inicialmente da bioquímica do veneno da serpente e da célebre lisozima. CHAIN e FLOREY estudam o antagonismo bacteriano. Interessam-se agora pela penicilina. Apresentam um programa à Fundação ROCKFELLER e recebem dinheiro. Os trabalhos estão em curso. Primeira contrariedade: verificam-se mutações no *Penicillium*. A liofilização resolve o assunto. A purificação é melhorada pelo metanol. Em 1940 as experiencias estão a atingir o maior êxito. A notícia veio nos jornais. Fleming rejubilou e deslocou-se a Oxford. O grupo ficou admirado com a sua presença pois julgavam-no morto. Tentou-se a industrialização mas o período de guerra não era propício. Além disso, os próceres da indústria farmacêutica receavam que descoberto um processo de síntese, este destronasse o de fermentação. Prosseguem os trabalhos simplesmente em escala laboratorial, com um ou outro tratamento, de harmonia com o escasso rendimento de produção.

Dois cientistas de Oxford vão aos E.U.A. com o seu *Penicillium*. Após várias diligências pensa-se na rentabilidade de uma indústria aproveitando os subprodutos do fabrico do amido, que são lançados ao rio por certas indústrias. Igualmente se pensa numa melhoria dos processos genéticos. O Exército Americano está encarregado de enviar, das mais variadas re-

giões, tudo que tivesse bolores. Uma determinada funcionária tem ordem para comprar os produtos com fungos, e chamam-lhe a MARIA BOLO-RENTA. Conseguem-se a exploração da penicilina e os ingleses recebem alguma, que foi utilizada pelos pilotos da RAF e soldados do Egipto. Aplainadas algumas divergências, no campo da exploração, surgidas entre inglês e americanos, passou-se a uma industrialização rentável. Multiplicaram-se as fábricas.

A partir de 1943 começam as homenagens a FLEMING, títulos honoríficos, condecorações, doutoramentos, até que em 1945 recebe o prémio NOBEL, dividido em partes iguais entre ele e FLOREY e CHAIN. Vida itinerante para receber tantas honrarias. Em 1951 está Reitor da Universidade de Edimburgo.

Pela história abreviadíssima deste cientista, que mereceu um estudo pormenorizado de ANDRÉ MAUROIS, verifica-se a sua grande fé na investigação, não deixando perder certos passos que a sua inteligência cintilante considerava da mais alta importância, para bem da sociedade. Grande exemplo de persistência, o de FLEMING.

Hoje, os antibióticos são às dezenas. Existem potentados industriais pelo mundo inteiro. Recolhem-se amostras de terras dos mais longínquos recantos para isolamento de fungos e bactérias, susceptíveis de originar substâncias com aplicação terapêutica. A sua história constituiria mais um marco imorredouro para elogio do medicamento. É maravilhosa. Trouxe incalculáveis benefícios à Humanidade, para glorificar

A missão do universitário: é uma tarefa sobremaneira delicada, mas a todos os títulos honrosa. Cabe-lhe irmanar-se nos seus princípios para o bom desempenho da profissão escolhida, aproveitando-se dos conhecimentos apreendidos, ou cultivar a ciência pura ou aplicada, – base tantas vezes do progresso da Humanidade. E todos estes conhecimentos, aperfeiçoados dia-a-dia, vão-se transmitindo de geração em geração, originando outros novos, dilatando os ramos da ciência, obrigando as Universidades a reestruturar-se, renovar e multiplicar os seus cursos, nestas as disciplinas e aqui arejar os programas e métodos formativos. Todos estes valores vão

obrigando a técnica a enveredar por novos caminhos, com o alvo expresso na maior rentabilidade, em todos os sentidos. E é do somatório de tudo isto e do critério de selecção, de oportunidade, que resultará o referido progresso da Humanidade, perpetuando-se no tempo.

A Juventude tem um fecundo papel a desempenhar na sociedade. Sirvam de exemplo, a abnegação, persistência e idealismo, diremos mesmo realismo, de PASTEUR e FLEMING. Desprovidos de recursos de toda a ordem e com minguadas equipas de trabalho, não se deixaram vencer pelos espíritos estáticos, decrépitos da época, que pretendiam considerar as novas ideias como utópicas. Dominou-os uma vontade férrea, sublime, de servir o seu semelhante. Iluminados por uma inteligência clarividente, nunca desertaram perante as contrariedades, embora muitas vezes tivessem de aguardar monção favorável. E tantas foram as adversidades desde a juventude! Mas o génio superou tudo! Deslumbraram até os vindouros com a imortalidade das suas descobertas! Podemos dizer que a sua investigação foi a dos sábios, do escol! E, como ainda disse um grande professor desta Universidade (PACHECO DE AMORIM), não deixa de ser necessária a investigação de cientistas, efectuada mesmo em laboratórios industriais.

Vós, esperançosa mocidade, sois a seiva arquejante, indispensável para vivificar a árvore da ciência, que há-de florir e dar os seus deliciosos frutos para alimentar, soerguer, esta sociedade, cada vez mais carecida de novas energias. Sim, compete-vos assegurar a continuidade do rejuvenescimento da Universidade, da ciência, caldeando esforços para uma cooperação activa em tudo que denote progresso, sobretudo no bom sentido. E dizemos sobretudo no bom sentido pois não podemos olvidar que as armas do mal, – se assim se podem chamar às armas militares –, também são imprescindíveis para conduzir os ambiciosos ao caminho do Bem, como lemos algures.

Juventude: esta desataviada oração foi-vos essencialmente dedicada. A vossa missão como universitários está traçada e deveis cumpri-la com o maior entusiasmo. Seja-nos permitido parafrasear um grande pensador: conquistai a verdade, ide a todos os cantos com os olhos bem abertos, os

ouvidos bem atentos e mão no coração e que em vez de se dizer quanto haveis lido e vivido para fruir a vida se afirme, antes, que haveis vivido muito e bem, vivido para a ciência, para a Humanidade.

Bibliografia

ABREU, José Maria ... – LEGISLAÇÃO ACADÉMICA, desde 1885 até 1863 e suplemento à legislação anterior. Coimbra, 1863.

AMORIM, Diogo Pacheco de ... – Da cultura geral da Universidade. Oração de Sapiência proferida em 21 de Novembro de 1951, in *Anuário da Universidade* (1951-1952), págs. 14-31.

Anais da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto (diversos tomos).

Aspectos économiques de l'enseignement supérieur. OCDE, 1964.

BANDEIRA, Prof. Dr. José Ramos... – Algumas palavras a propósito de estágio e de ensino de farmácia. Separata de *Notícias Farmacêuticas*, 1935.

– Alguns aspectos da crise do exercício farmacêutico. Edição da *Casa do Castelo*, 1938.

– A Farmácia e o Império Português. *Boletim Geral das Colónias*, 1939.

– A instituição da Criptogamia e Fermentações na Universidade de Coimbra e actividade científica do respectivo laboratório. Memória apresentada ao Congresso da Actividade Científica Portuguesa. *Notícias Farmacêuticas*, Coimbra, 1942.

– Prof. Dr. José Cipriano Rodrigues Diniz. Separata de *Notícias Farmacêuticas*, 1944.

– O papel das Universidades e algumas Instalações de Ensino Farmacêutico no Estrangeiro. Separata de *Notícias Farmacêuticas*, 1943.

– Exigência de uma Faculdade de Farmácia. Separata de *Notícias Farmacêuticas*, 1944.

– A Farmácia Portuguesa no post-Guerra. Separata de *Eco Farmacêutico*, 1945.

– Roberto Duarte Silva e a Faculdade de Filosofia de Coimbra. Separata do *Boletim da Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra*, 1946.

– As incompatibilidades medicamentosas na arte de curar. Separata de *Notícias Farmacêuticas*, 1947.

– Soares Poças e Silva Guardado, dois heróis de África. Separata do *Boletim da Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra*, 1947.

– Alguns factos da Farmácia Brasileira. Separata de *Brasília*, vol. IV, 1948.

– João António Cardoso Júnior, grande herborizador de Cabo-Verde. Separata do *Boletim da Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra*, 1948.

– Alguns Comentários à Farmacopeia Portuguesa. Separata do *Boletim da Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra*, 1949.

– Os Laboratórios Farmacêuticos e os ensaios analíticos de aplicação à clínica. Separata do *II Congresso Luso-Espanhol de Farmácia*, vol. I, 1952.

– Instalações de Ensino Farmacêutico na Cidade Universitária de Coimbra. Separata de *Notícias Farmacêuticas*, 1956.

– Prof. Dr. José Cipriano Rodrigues Diniz – 1876-1954. *Boletim da Escola de Farmácia*, vol. 1.º fasc. 1, 1957.

- Guerra Biológica. Separata do *Boletim da Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra*, 1957.
 - Subsídios para uma nova organização do ensino farmacêutico. Separata do *Boletim da Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra*, vol. 17.º, Coimbra 1957.
 - Faculdade de Farmácia e Centros de Investigação. Separata da *Revista Portuguesa de Farmácia* (9, 14, 1959).
 - Importância de um formulário de medicamentos no futuro da Farmácia Portuguesa. Separata do *Boletim da Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra*, 1959.
 - Debatendo problemas farmacêuticos. Coimbra, 1959.
 - Novos Rumos da Farmácia Portuguesa, in volume 4.º de *Debatendo Problemas Farmacêuticos*, Coimbra 1961.
 - Exames de Laboratório destinados a facilitar o diagnóstico, o tratamento ou profilaxia das doenças humanas. Separata do *Boletim da Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra*, vol. 22.º, 1962.
 - O Farmacêutico no meio sanitário rural. Separata de *Notícias Farmacêuticas*, Coimbra, 1963.
 - Relatórios do Director da Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra.
 - Exposição sobre o restabelecimento da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. Separata do *Boletim da Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra*, vol. 24.º, 1964.
 - Sobre a verificação de medicamentos. *Boletim da Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra*, vol. 25.º, 1965.
 - Restauração da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. Separata do *Boletim da Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra*, vol. 25.º, 1965.
 - Alguns problemas da Farmácia Portuguesa. Separata do *Boletim da Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra*, vol. 26.º, 1966.
- BARROS E CUNHA, Guilherme de... – O ensino farmacêutico na Universidade de Coimbra. Sua criação e evolução até à reforma de Hintz Ribeiro (1902), in *Notícias Farmacêuticas*, vol. IV (1937-38), págs. 67 a 89.
- Sobre a data em que se iniciaram os exames de farmácia em Portugal, in *Notícias Farmacêuticas*, ano 2.º, págs. 94 e segs.
- BELEZA, Pizarro... – Desenvolvimento económico e evolução humana. Conferência, 1968.
- BEN-DAVID, Joseph... – La Recherche fondamentale et les Universités. OCDE. Paris, 1968.
- BODÉNÉS, Docteur Louis-Marie... – Réalisations extrapharmaceutiques de Pharmacies Français. Nantes, 1962.
- Boletim da Escola Superior de Farmácia da Universidade de Lisboa* (Diversos Tomos).
- BOMBARDA, Miguel... – Pasteur, in *Medicina Contemporânea*, de 6 de Outubro de 1895.
- BRAGA, Teófilo... – História da Universidade de Coimbra nas suas relações com a instrução pública portuguesa. Lisboa 1892-1902.
- BRAGA DA CRUZ, Prof. Guilherme... – Origem e evolução da Universidade. Ed. Logos. 1964.
- Relatórios diversos como Reitor da Universidade de Coimbra.
- BRANDÃO, Mário e Lopes de Almeida... – A Universidade de Coimbra, esboço da sua história. Coimbra, 1937.
- CAPELLE, Jean... – L'École de demain reste à faire. Ed. Presses Universitaires de France, 1966.

- CARRACIDO, José R. ... – Discurso leído en la Universidad Central en la solemne inauguración del curso académico de 1887 á 1888. Madrid, 1887.
- CARVALHO, Joaquim de... – Memórias da Universidade de Coimbra.
- CARVALHO, Raul de ... – Pasteur.
- Cent Cinquenaire des Facultés de Écoles de Pharmacie et de l'Académie de Pharmacie. 1803-1953.
- CHOAY, Maurice... – Rôle de l'Industrie biologique dans la recherche pharmaceutique. Conf. *Téchnique Pharmaceutique*, 1959.
- CORTESÃO, Armando Zuzarte... – Primeira embaixada europeia à China. O Boticário e embaixador Tomé Pires e sua Suma Oriental. Lisboa, 1945.
– The Suma Oriental and the Book of Francisco Rodrigues.\
- A propósito do ilustre boticário quinhentista Tomé Pires (Separata da *Revista Portuguesa de Farmácia*, 1963, 13, 298 e *Boletim da Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra*, 1963).
- DAMPIER, William Cecil... – História da Ciência.
- DARRÉ, J. ... – Évolution et Réalité Pharmaceutique. Ed. Maloine, 1967.
- DEBRÉ, Michel... – A La Jeunesse. Ed. Plon, 1968.
- DINIS, Prof. Dr. José Cipriano Rodrigues... – Influência da Farmácia no desenvolvimento da química. A Farmácia em Portugal (Oração de sapiência proferida na sala dos Capelos, em 1 de Dezembro de 1925) in *O Instituto*, vol. 73.º, n.º 5, pág. 758.
- Éducation, Ressources Humaines et Développement en Argentine. Organization de Coopération et de développement Économique, Paris, 1967.
- Estatutos da Universidade*. Edições de várias épocas.
- Estatutos da Universidade de Coimbra* (1959) – Prefácio de SERAFIM LEITE.
- FABRE, R. E. G. Dilleman... – Histoire de la Pharmacie. Ed. Presses Universitaires de France, 1963.
- Farmácia Portuguesa* (Revista do Grémio Nacional das Farmácias). Lisboa (vários fascículos).
- Figures Pharmaceutiques Françaises. Notes historiques et portraits. Paris, 1953.
- FLEMING, Sir Alexandre... – Chimiothérapie. Hier, Aujourd'hui et demain. Ed. Baillière.
- FOLCH JOU, Dr. D. Guillermo... – Historia de la Farmacia. Madrid, 1951
- FREYRE, Gilberto de Mello... – Discurso no Banquete do Paço das Escolas por ocasião do seu doutoramento solene (Honoris causa) pela Faculdade de Letras da Universidade de Coimbra, em 18 de Novembro de 1962, in *Biblos*, 1962, pág. 628.
- GUILLOT, Marcell... – Les études pharmaceutiques et la recherche. Conf. *Technique Pharmaceutique*, 1959.
- GOUVEIA, António Jorge de Andrade... – Relatórios diversos como Reitor da Universidade de Coimbra.
- GUIMARÃES, Prof. Dr. Feliciano e Prof. Dr. A. Da Rocha Brito... – História resumida da Universidade de Coimbra, in *Actas Ciba*, n.º 14, 1950, págs. 527 a 586.
- IRSAY, Stephen d'... – Histoire des Universités Françaises et Étrangères, des Origines à nous jours.
- JANOT, M. M... – La recherche pharmaceutique dans l'Université et dans l'Industrie. *Technique Pharmaceutique*, 1959.
- Jornal dos Farmacêuticos*. Revista do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos. Lisboa (vários fascículos).

- Jornal da Sociedade Farmacêutica Lusitana*. Lisboa (diversos tomos).
- KOURGANOFF, Vladimir... – La Recherche Scientifique. Ed. *Presses Universitaires de France*, 1965.
- LEMOS, Maximiano de... – História do ensino médico no Porto, 1925.
- LEMOS, Dr. Francisco de... – Relação Geral do Estado da Universidade de Coimbra desde o princípio da Nova Reforma até ao mês de Setembro de 1777.
- LIMA, Carlos... – História maravilhosa de Pasteur. Ed. *Argo*
- LUCENA CONDE, Felipe... – La investigación científica en la Universidad. Salamanca, 1962.
- MACHADO, Virgílio J... – Louis Pasteur.
- MAJAULT, Joseph... – La révolution de l'enseignement. Ed. *Robert Laffont*, 1967.
- MAUROIS, André... – Fleming. Ed. *Aster*.
- NÓBREGA, Vandick L. Da... – As novas Universidades Alemãs. Ed. *Freitas Bastos*. Notícias Farmacêuticas, 1937-38 (vários fascículos).
- OCA PASTOR, Dr. José... – Antibióticos naftacénicos. *El Monitor de la Farmácia*, Julho de 1968.
- ORTA, Garcia de ... – Colóquios dos simples.
- ORTEGA Y GASSET, José... – Missão da Universidade. Lisboa, 1946.
- OULMONT, Charles... – Pensée de Pasteur. Ed. *Instituto Pasteur de Lisboa*.
- PASTEUR, in *A Medicina Contemporânea*, 20 de Outubro de 1895.
- PHARMAKA. Órgão do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos e Grémio Nacional das Farmácias.
- Politiques Nationales de la Science. Japon, OCDE, 1967.
- POPPER, Karl R... – La lógica de la investigación científica. Ed. *Tecnos* (Estructura y función). Madrid, 1967.
- QUEVAUVILLER, André... – Trabalhos diversos.
- RALHA, Alberto... – A Universidade Portuguesa, em face dos diferentes tipos institucionais da Universidade. Lisboa 1968.
- RAMÓN Y CAJAL, S... – Reglas y consejos sobre investigación científica. Madris, 1940
- Revista Portuguesa de Farmácia*. Órgão do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos. Lisboa (diversos tomos).
- Revue de l'enseignement supérieur*. La Pharmacie: enseignement, recherche, industrie, 1961, N.º 2.
- RIBEIRO, Orlando... – Problemas da Universidade, 1964. Ed. *Sá da Costa*.
- ROCHA BRITO, A. da... – O Primeiro dia d'aula, a primeira casa, o primeiro lente, o primeiro livro, os primeiros alunos, as primeiras sebatas, o primeiro bacharel, o primeiro concurso, o primeiro licenciado, o primeiro doutor, o primeiro boticário... desde a última transferência da Universidade para Coimbra. Sep. do *Boletim da Biblioteca Geral da Universidade*, 1935.
- SEGISMUNDO, Fernando... – Do Jardim à Universidade, 1966. Ed. *Fundo de Cultura*.
- SILVA, J. Alves da... – Grandeza da Farmácia. Porto, 1940.
- SILVA, Pedro José da... – O ensino da Pharmacia em Portugal e outras nações da Europa, 1866.
- SILVESTRE RIBEIRO, José... – História dos estabelecimentos científicos, litterarios e artisticos de Portugal nos sucessivos reinados da monarchia. Lisboa, 1871-1893.

- SIMÕES, Nuno... – As Universidades Industriais no Brasil, 1968.
- Sousa Martins... – Pasteur, in *A Medicina Contemporânea Portuguesa*, 8 de Novembro de 1895.
- STAINIER, Carl... – Contrôle des médicaments et recherche. Conf. Technique Pharmaceutique, 1959.
- THEIL ... – Lo que la salud Publica debe a los Medicamentos, in *El Monitor de la Farmácia*. Fevereiro de 1968.
- UNAMUNO, Miguel de ... – Discurso leído en la solemne apertura del Curso Académico de 1900 à 1901 en la Universidad de Salamanca, 1900.
- VALLERY-RADOT, René ... – La vie de Pasteur. Ed. *Flammarion*.
- VILLA MAIOR, Visconde de ... – Exposição sucinta da organização actual da Universidade de Coimbra. Precedida de uma breve notícia histórica d'este estabelecimento. Coimbra, imprensa da Universidade, 1877.

Separata do Boletim da Faculdade de Farmácia
Vol. 28.º – 1968



*Prof. Doutor ANDRÉ DA SILVA CAMPOS NEVES
(12.03.1926-20.11.2014)*

ANDRÉ DA SILVA CAMPOS NEVES

N.: Cepos, Arganil, 12 de Março de 1926 – F.: Coimbra, 20 de Novembro de 2014
Licenciatura em Farmácia em 1950; Doutoramento em Química em Glasgow
e Farmácia pela Universidade do Porto
Professor da Faculdade de Farmácia
Cadeiras: Química Orgânica
Diretor do Laboratório de Química Farmacêutica da FFUC
Secretário (1965) e depois Vice-presidente do Núcleo de Química
da Sociedade Portuguesa de Física e Química
Investigador do Instituto de Alta Cultura
Presidente da Associação dos Farmacêuticos Católicos de Coimbra (1963)
Delegado em Coimbra da Direcção-Geral da Educação Física, Desportos
e Saúde Escolar (1964)
Delegado Parlamentar da IX Legislatura pelo Círculo de Coimbra das Comissões
de Educação Nacional, Cultura Popular e Interesses Espirituais e Morais

**ORAÇÃO DE SAPIÊNCIA NA ABERTURA SOLENE
DAS AULAS NA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
A 21 DE NOVEMBRO DE 1984
PELO DOUTOR ANDRÉ DA SILVA CAMPOS NEVES**

**A EVOLUÇÃO DO MEDICAMENTO
E SUAS PERSPECTIVAS FUTURAS**

SENHOR PRESIDENTE DA REPÚBLICA
MAGNÍFICO REITOR
SENHOR SECRETÁRIO DE ESTADO DO ENSINO SUPERIOR
SENHOR DIRECTOR GERAL DO ENSINO SUPERIOR
EXCELENTÍSSIMAS AUTORIDADES
SENHOR REITOR HONORÁRIO
SENHORES REITORES
SAPIENTÍSSIMOS DOUTORES
SENHOR PRESIDENTE DA ASSOCIAÇÃO ACADÉMICA
SENHORES ESTUDANTES
MINHAS SENHORAS E MEUS SENHORES

Como decano da minha Faculdade cabe-me o honroso encargo de, nesta sessão de abertura solene das aulas, falar em louvor das Ciências e exortar todos a que as cultivem e cultuem.

Reconhecendo muito embora que outros, na minha Escola, o fariam melhor, aceitei a incumbência tendo bem presente o conhecido pensamento do CARDEAL NEWMAN: «Se, para fazermos qualquer coisa, estivermos à espera de a fazer tão bem que ninguém lhe encontre defeitos, nunca faremos nada».

Não escondo, todavia, a viva emoção de que me encontro possuído ao subir pela primeira vez a esta Cátedra e ao falar para tão sapientíssimo Claustro.

E não me parecendo aconselhável, dada até a heterogeneidade da formação académica desta douta assembleia, tratar aqui de assunto específico da Cadeira que professo – a Química Orgânica – optei por um tema de âmbito mais geral e de flagrante oportunidade: «A EVOLUÇÃO DO MEDICAMENTO E SUAS PERSPECTIVAS FUTURAS».

Consiga eu, ao menos, despertar a condescendência de Vossas Excelências.

É hoje lugar comum afirmar-se que nunca, ao longo da história, houve tão vastas e tão profundas alterações como as que ocorreram nos últimos decénios e que, não obstante um conjunto preocupante de problemas sociais, políticos e económicos, jamais o Homem usufruiu, como agora, de tantos benefícios e comodidades e da consagração, nas leis e na prática, de relevantes regalias e de direitos como os da segurança social e do bem-estar.

E sabido é que, no tocante à saúde das populações, as grandes transformações ocorridas sempre estiveram profundamente associadas à evolução do próprio medicamento.

A Assistência Social e os cuidados médico-cirúrgicos são os responsáveis directos pelas melhores condições de saúde do Homem e pelo prolongamento da sua longevidade física e intelectual mas, na generalidade dos casos, é ao Medicamento, na sua tríplice função – profiláctica, curativa e diagnóstico – que se ficaram a dever, e se devem, tão importantes avanços ou conquistas.

Veneno do estado mórbido para uns, solução bárbara e provisória para outros, companheiro inseparável do Homem para outros ainda, suplemento de vida para todos, o medicamento moderno é – já o foi dito e nada se perde em o repetir – um sintoma e um factor de progresso.

A sua utilização prudente e racional proporciona benefícios enormes de natureza económica, social e humana, de que constituem exemplos indesmentíveis a diminuição impressionante dos períodos de internamento hospitalar, a reinserção social de inúmeros pacientes, a redução dos índices de mortalidade infantil e a esperança de uma vida mais prolongada.

De entre as várias formas de combater a doença a Farmacoterapia representa, sem dúvida, o método mais usado. Ela é, não apenas a mais frequentemente preferida e com mais larga gama de aplicações sobre a maior diversidade de situações patológicas, mas ainda e cada vez mais, a que se afirma como substituto natural de outras formas ou alternativas terapêuticas.

Nem sequer valerá muito a pena salientar o que a PENICILINA, acidentalmente descoberta por FLEMING, veio representar, a partir de 1943, no domínio da terapêutica ou recordar o número incontável de vidas poupadas a doenças como a septicémia, a febre reumática e a endocardite.

Não será menos expressivo, no campo da farmacoterapia da tuberculose, o acervo de medicamentos específicos que têm permitido controlar eficazmente a doença, encurtar o tempo de tratamento e dispensar, ou pelo menos reduzir, o período de hospitalização, com todo o benéfico cortejo de vantagens sociais, económicas e psicológicas para a comunidade e para os doentes e suas famílias.

No foro da neuropsiquiatria, e pondo de parte sérios erros e abusos que se terão cometido, variada e altamente positiva é a medicação moderna que tem trazido aos doentes curas espectaculares ou alívios sensíveis tornando possível, em muitos casos, o tratamento ambulatorio e insuflando, em muitos deles, novas perspectivas e esperanças de vida, reintegrando-os, tantas vezes, na família, na profissão, na colectividade.

Não oferece contestação, por outro lado, o facto de os modernos anestésicos, vasopressores, anti-hemorrágicos, anticoagulantes e imunossuppressores, em associação com outros métodos terapêuticos, terem tornado possíveis os sucessos espectaculares da cirurgia do nosso tempo.

Doenças que durante séculos estropiaram ou mataram um número elevadíssimo de pessoas em todo o mundo e que atingiram, em várias ocasiões, proporções epidémicas (febre tifóide, difteria, poliomielite, varíola, tosse convulsa, sarampo) são hoje desconhecidas em boa parte do globo graças ao recurso à Farmacoterapia Imunizante. O mesmo se poderá dizer em relação à malária, à peste bubónica, à cólera, à febre amarela, sendo hoje difícil imaginar a angústia, o desespero, o terror que, há apenas algumas gerações atrás, se apossavam das populações quando tais epidemias devastavam tragicamente países e continentes.

No século XIV, num curto período de oito anos, a peste bubónica atingiu 2/3 da população europeia e provocou cerca de 25 milhões de mortes. E, há apenas 65 anos, a «gripe pneumónica» assolou o mundo, causando perto de 20 milhões de vítimas.

O declínio da taxa de mortalidade em geral e o aumento consequente da esperança de vida da população mundial ao longo do presente século, e mesmo dos últimos decénios, são hoje perfeitamente evidentes. Os dados recolhidos sobre a população branca dos Estados Unidos da América do Norte no período que decorreu entre 1900 e 1970, mostram que a duração média de vida passou de 47,6 para 71,7 anos.

Ainda que a melhoria das condições de vida das populações tenha dado importante contributo para este acréscimo da longevidade média do Homem, não há dúvida de que o factor mais determinante na redução da mortalidade nos diversos níveis etários se encontra nos programas alcançados no terreno dos medicamentos. E não se trata apenas de os aplicar na «cura» ou na «prevenção» das doenças tradicionais...; eles são hoje também indispensáveis no controlo de estados patológicos cuja etiologia ancora no ritmo alucinante da vida do nosso tempo.

Na maioria dos países as populações encaram hoje os cuidados de saúde já não como um privilégio, mas como um direito, mostrando-se os cidadãos plenamente conscientes e muito atentos ao valor do seu bem-estar pessoal. Novidade não dirá, por certo, quem afirmar que o Homem de hoje não só vive mais como necessita e exige viver melhor do ponto de vista físico e psíquico; como não se trata já de dar mais anos à vida mas sim, ou também, de dar mais vida aos anos, proporcionando mais saúde e mais bem-estar a todos, em todas as idades, e em especial aos mais idosos, desgraçadamente ainda tão esquecidos e menosprezados quase por toda a parte, nos duros tempos que passam. E, neste domínio, são igualmente notáveis os recursos que o Medicamento tem posto e continua a pôr ao serviço do Homem.

Quando se fala da história dos fármacos e das formas farmacêuticas resulta muito claro que a descoberta da grande maioria dos medicamentos ocorreu no século XX. Antes de 1900 e para além da MORFINA (1806), ESTRICNINA (1818), QUININA (1820), CODEÍNA (1832), ATROPINA (1833), PAPAVERINA (1848), ÁCIDO ACETILSALICÍLICO (1853), TRINITRINA (1867) e DIGITALINA (1879), de muito poucos princípios activos, devidamente purificados, dispunha a terapêutica sendo quase insignificante, ao longo dos 4000 anos antecedentes, a evolução observada na quantidade e qualidade de fármacos e formas medicamentosas. Os médicos do Egipto Antigo descreveram e utilizaram 700 drogas em 14 formas farmacêuticas diferentes, desde as pílulas aos unguentos passando pelas cataplasmas e emplastros. Provinham esses fármacos de fontes naturais que se estendiam desde as teias de aranha aos excrementos de animais, desde a lama em cataplasmas às sementes de papoula. Entre os séculos VIII e XIII os alquimistas árabes fizeram avançar a arte farmacêutica introduzindo os processos de extracção e destilação para concentrar e purificar produtos naturais, progressos esses que a Europa só veio a conhecer nos últimos séculos da Idade Média. Mas a partir de então e até ao século XIX, muito pouco se avançou no nível de conhecimentos sobre princípios activos e formas farmacêuticas relativamente aos conceitos dos alquimistas.

Nas primeiras quatro décadas do nosso século o potencial terapêutico existente incluía, fundamentalmente, alguns analgésicos, anestésicos, barbitúricos e sulfonamidas, diversos alcalóides com acção sobre o sistema nervoso central e sobre o sistema nervoso autónomo, a INSULINA e a HEPARINA, certas vacinas e ainda múltiplas preparações galénicas derivadas de plantas. Só depois de 1940 se descobrem os antibióticos, o meprobamato como primeiro representante da classe dos tranquilizantes e os β -bloqueadores, surgindo enfim a quase totalidade dos fármacos que a terapêutica hoje aplica no combate, nem sempre bem sucedido, aos vários milhares de situações patológicas reconhecidas pela Organização Mundial de Saúde.

Mas imaginar que os medicamentos actuais satisfazem totalmente os requisitos mais severos de qualidade ou que a Farmacoterapia atingiu a plenitude das suas capacidades é admitir que a história do medicamento chegou ao fim; é ignorar, com ligeireza de ânimo, o que está realmente a passar-se hoje em dia no âmbito das Ciências Farmacêuticas.

Até ao início dos anos 60 a preocupação dominante na formulação e produção de medicamentos era a de garantir que o produto final, para além da sua elegância farmacêutica e de uma conveniente estabilidade físico-química e biológica no espaço e no tempo, contivesse a(s) dose(s) de princípio(s) activo(s) terapêuticamente adequado(s). Assim, uma vez estabelecidas as características farmacocinéticas, toxicológicas e pré-clínicas dos fármacos, a indústria dos medicamentos e os organismos oficiais da sua tutela punham especial empenho na fixação de normas e de métodos capazes de, a todo o momento, tornarem possível uma verificação segura das propriedades físicas, químicas e tecnológicas das respectivas formas farmacêuticas.

O extraordinário desenvolvimento da farmacoterapia nos últimos 30 anos tem vindo, entretanto, a revelar numerosos exemplos de inequivalência terapêutica entre medicamentos química e farmacêuticamente idênticos. Refira-se apenas o caso ocorrido em 1972, em Inglaterra, com

comprimidos de DIGOXINA, em que uma simples modificação de fórmula foi responsável por casos de intoxicação mortal, decorrentes de taxas sanguíneas duplas das obtidas com as preparações originais.

Assim, a ideia de que a qualidade de um medicamento resultaria simplesmente da sua obediência aos padrões clássicos de potência e pureza revelou-se totalmente irrealista, tornando-se claro que a resposta do organismo à administração de uma substância medicamentosa é condicionada mais ou menos significativamente pela fórmula e processo de fabrico.

Como afirmava recentemente PINHO DE BRÓJO «O medicamento deixa assim de constituir uma simples forma de apresentar e administrar um dado fármaco para se tornar essencialmente um sistema de cedência desse princípio, capaz de o pôr à disposição do organismo em condições de ser transportado aos locais de intervenção droga-receptor, com uma velocidade conveniente e na quantidade necessária e suficiente para desencadear a resposta terapêutica».

Surge deste modo o conceito de BIODISPONIBILIDADE como indicativo da velocidade e da extensão com que um dado fármaco é transferido do local de administração para a circulação sistémica e desta para a biofase.

Do conhecimento, cada vez mais amplo, dos factores com incidência na biodisponibilidade, três importantes consequências resultam imediatamente para os próprios aspectos epistemológicos ligados aos conceitos de QUALIDADE DO MEDICAMENTO e de FORMA FARMACÊUTICA.

A primeira consequência é a de que a real qualidade de um medicamento não é apenas função do cumprimento de determinados parâmetros físicos, químicos e tecnológicos, da garantia de um certo teor em princípios activos convenientemente estabilizados, da sua apresentação sob uma forma aceitável pelo doente e da sua facilidade de administração. É mister ainda uma correcta informação sobre a sua biodisponibilidade que passa assim a constituir um parâmetro fundamental para o «design» das formas farmacêuticas e para a programação da respectiva verificação da qualidade.

A segunda consequência é a de que não mais o medicamento deverá ser olhado como uma simples «conserva» de princípio(s) activo(s) conve-

nientemente estabilizada, doseada com adequado rigor e apresentada por forma a viabilizar determinada posologia.

Decorrendo ainda do conceito de biodisponibilidade mas imputável igualmente, e sobretudo, ao acréscimo espectacular registado nos últimos 20 anos dos nossos conhecimentos de FARMACOCINÉTICA ou, o que é o mesmo, dos diversos parâmetros que condicionam o destino dos medicamentos no organismo, uma terceira consequência está a evidenciar-se pelo aparecimento de formas farmacêuticas cujo «design» se apoia em novos conceitos galénicos e cujas fórmula e fabrico conferem ao medicamento um carácter predominantemente cinético, tornando possível a cedência do agente terapêutico a um débito devidamente programado.

O desenvolvimento de uma tal tecnologia traduzir-se-á, pois, num nítido progresso da Farmacoterapia, permitindo-lhe ultrapassar as limitações inerentes às formas tradicionais, tanto no respeitante à eficácia clínica e segurança terapêutica como no concernente à aceitabilidade pelo doente.

Foi como corolário lógico do desenvolvimento da Farmacocinética que surgiu, já em meados dos anos 60, a expressão SISTEMA DE LIBERTAÇÃO PROGRAMADA para designar a forma farmacêutica capaz de assegurar a manutenção de concentrações sanguíneas terapêuticamente efectivas durante períodos de tempo que melhor se ajustem ao regime posológico mais cómodo para o doente e que, ao mesmo tempo, garanta uma adequada segurança e biodisponibilidade. E é dentro do mesmo conceito que, no decurso dos anos 70, uma nova expressão é adoptada para traduzir um novo objectivo do «design» galénico, a de SISTEMA TERAPÊUTICO OPTIMIZADO ou seja, a do medicamento em que todos os parâmetros de qualidade (eficácia, inocuidade e segurança) se encontram equilibrados.

Embora a optimização conduza a um agravamento dos custos e a um aumento do trabalho de pesquisa ela constitui, indubitavelmente, um instrumento imprescindível para o progresso da Farmacoterapia, muito em especial nas situações em que se torne indispensável o estabelecimento de taxas sanguíneas situadas dentro de limites estreitos. Atente-se, a tal propósito, nos casos que exigem cuidados intensivos (traumas profundos,

occlusão das coronárias, alta cirurgia, etc.) ou requerem a utilização de drogas de elevada potência (HEPARINA, NOREPINEFRINA, DOPAMINA), ou ainda na hormonoterapia para cuja selectividade de acção se requiere também a manutenção de uma concentração sanguínea de hormonas dentro de limites adequados.

Se às reflexões que acabámos de fazer sobre as potencialidades dos sistemas optimizados juntarmos a espectacularidade do agravamento dos custos de pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos, que já hoje atingem cifras da ordem de um milhão e meio de contos por cada produto bem sucedido no plano científico e técnico, encontraremos, desde logo, as razões que conduziram sectores já muito significativos da indústria dos medicamentos, a nível mundial, a deixarem de concentrar, prioritariamente, os seus esforços na descoberta de novos agentes terapêuticos, para criarem, antes, uma estratégia de renovação nos domínios do «design» e fabrico de medicamentos que permitam um uso mais racional e inteligente das drogas já disponíveis.

Dentro desta estratégia fácil será caracterizar as tendências contemporâneas dominantes do «design» de fármacos e formas farmacêuticas:

- Recurso mais amplo a métodos físico-químicos na programação e controlo da velocidade e extensão da cedência de princípios activos.
- Aplicação dos conhecimentos disponíveis de biotransformação no «design» de novas moléculas farmacologicamente activas, ou bioactiváveis.
- Desenvolvimento de sistemas orientados para o «alvo» biológico.
- Uso mais alargado de vias não orais de administração sistémica.

Uma análise, ainda que necessariamente sumária, de cada uma destas tendências vai permitir-nos um rápido conhecimento dos tipos fundamentais de novos meios terapêuticos.

Como exemplos de concretização da primeira tendência citada referiremos os chamados SISTEMAS DE PROGRAMAÇÃO PASSIVA contendo

um «elemento lógico» de controlo de cedência da droga, tal como uma membrana ou um conjunto de membranas plásticas, constituindo um «reservatório» de configuração variável cuja permeabilidade ao fármaco nele incluído é estabelecida no momento do fabrico e que, idealmente, é independente dos processos físicos, químicos e biológicos ocorridos no organismo. Enquadram-se neste grupo os sistemas OCUSERT (acção local) e OROS (acção geral) desenvolvidos por uma das firmas pioneiras mais «agressivas» neste campo tecnológico.

Vejamos, de maneira sucinta, em que consiste e como funciona cada um destes sistemas.

O sistema OCUSERT corresponde a um dispositivo de implantação ocular, à base de PILOCARPINA. O seu lançamento no mercado norte-americano desde logo constituiu um êxito pela importante participação que trouxe à terapêutica oftalmológica, na medida em que requer dosagens muito menores, minimiza os efeitos laterais de miose e miopia que ocorrem com os tradicionais colírios de PILOCARPINA, e evita ainda a dor e a perturbação da visão devidas à alta concentração deste composto no colírio.

O sistema compõe-se, fundamentalmente, de um disco oval e achatado, suficientemente pequeno para se manter oculto sob a pálpebra inferior e constituído por duas finas membranas de um polímero conveniente que limitam um reservatório central contendo solução gelificada de PILOCARPINA. Colocado o sistema no saco lacrimal e, graças a um processo de difusão de membranas, esta substância é libertada a um fluxo contínuo durante uma semana, realizando uma redução constante da pressão ocular e assegurando assim uma terapêutica efectiva e cómoda no tratamento do glaucoma. A utilização deste sistema poderá, no futuro, vir a ser alargada à administração de compostos mais potentes que, de outro modo, não seriam aceitáveis para instilação tópica.

Os sistemas OROS, ou bombas osmóticas elementares, são dispositivos que asseguram osmose controlada através de membranas. Têm o aspecto de um comprimido convencional em que o núcleo é constituído pela

substância medicamentosa e o revestimento realizado por uma membrana semi-permeável provida de um pequeno orifício de libertação, aberto por raios Laser. Esta membrana permite a passagem selectiva de água do tracto gastro-intestinal, que atingirá o núcleo em virtude da actividade osmótica da droga.

Como a estrutura da membrana não deixa expandir o comprimido, o fluído terá de abandonar o interior deste último à mesma velocidade com que a água entra nele por osmose, o que ocorrerá através do pequeno orifício da membrana, durante todo o tempo em que o sistema se desloca ao longo do tracto gastro-intestinal e até à completa dissolução do fármaco do núcleo, altura em que a membrana é excretada intacta.

São múltiplas as vantagens deste sistema, que vão desde a possibilidade de aplicação a uma larga variedade de princípios activos com diferentes solubilidades, à independência do pH e da motilidade gástrica, ao isolamento dos agentes terapêuticos relativamente às mucosas e ao conteúdo intestinal, etc.

Assinale-se que, em Janeiro do corrente ano, surgiu no mercado um sistema OROS para a libertação controlada de INDOMETACINA.

Parece-me oportuno referir ainda os esforços que, muito recentemente, têm vindo a ser desenvolvidos no sentido da utilização de células do próprio organismo como transportadoras de substâncias activas.

A este respeito merecem especial destaque os trabalhos ultimamente divulgados de encapsulação de corticóides e outros fármacos em glóbulos vermelhos intactos, para administração endovenosa.

Em 1983 OFFORD e colaboradores descreveram técnicas especiais de encapsulação de drogas em eritrócitos que não serão removidos pelo sistema retículo-endotelial quando devolvidos à circulação, contrariamente ao que sucede quando se recorre a substâncias biodegradáveis, ou mesmo a outras células naturais, como vectores de transporte.

Muito provavelmente estes sistemas actuarão por libertação passiva e lenta dos fármacos *in vivo*.

Aguarda-se com alguma expectativa o futuro desenvolvimento da investigação nesta área.

Consideremos agora a segunda tendência referida: a aplicação dos conhecimentos disponíveis de biotransformação no «design» de novas moléculas farmacologicamente activas ou bioactiváveis.

Nas últimas décadas a obtenção de novas drogas tem sido realizada de acordo com um dos seguintes métodos:

- a) A síntese *a priori*, independente das substâncias naturais, baseada em directrizes hipotéticas e muita experiência e em que, frequentemente, a «boa estrela» tem sido companheira do êxito;
- b) A síntese baseada numa substância de referência, de origem natural ou de síntese, de estrutura e de acção biológica conhecidas na qual, por tentativas, se introduzem modificações ditadas por uma certa intuição química ou por considerações isostéricas até se obter um composto activo com um mínimo de efeitos secundários. Quando o número de compostos sintetizados e ensaiados atingir um valor significativo elaborar-se-à um esboço provável do receptor, o que permitirá tornar mais racional a posterior selecção de novos compostos.

Usando a segunda via tem sido possível não só uma antevisão das formas das moléculas dotadas de actividade biológica mas ainda tecer considerações especulativas sobre os tipos e posições dos grupos que originarão estereoquímica óptima para a determinação de uma dada acção farmacológica.

As relações entre a estrutura química e a actividade biológica que até aos primórdios dos anos 60 eram meramente qualitativas, começaram a orientar-se, a partir de então, no sentido quantitativo, graças sobretudo à metodologia de trabalho desenvolvida por HANSCH com o auxílio de computadores. A partir daí têm sido publicados numerosos trabalhos visando as relações entre a estrutura e a actividade. Pode mesmo dizer-se que tais

relações quantitativas trouxeram o «design» dos princípios activos para a época do computador.

Estes estudos quantitativos usam parâmetros vários (estereoquímicos, electrónicos, de solubilidade e até biológicos) que têm sido atribuídos a vários grupos químicos capazes de modificar a estrutura e a actividade de um fármaco. Num processo típico examina-se uma série de compostos relacionados e comparam-se os parâmetros relevantes dos grupos substituintes com a actividade desses compostos, após o que se prognosticam, matematicamente, as estruturas dos derivados mais promissores.

Actualmente estão já a estender-se ao «design» das drogas, técnicas matemáticas sofisticadas que visam levar o computador a propôr novas estruturas de moléculas activas.

Porém, desde que se tornou evidente que os parâmetros farmacocinéticos influenciam a eficácia terapêutica, a biotransformação, entendida como a transformação enzimática dos fármacos nos organismos animal e humano, tem constituído assunto de crescente interesse no «design» racional dos princípios medicamentosos. As enzimas que promovem essa transformação enzimática não podem, na sua acção, distinguir entre produtos úteis ou nocivos para o organismo. Alteram a estrutura dos substractos de acordo com os seus próprios mecanismos, modificando frequentemente a sua actividade. Sob o ponto de vista da acção farmacodinâmica, do referido metabolismo pode resultar:

- a transformação duma droga em metabolitos com actividade semelhante;
- a formação de metabolitos activos a partir de compostos inicialmente desprovidos de actividade;
- a conversão de uma substância activa em metabolitos inactivos;
- a transformação de um fármaco em metabolitos tóxicos.

Como veremos na sequência desta exposição, os três primeiros tipos de transformação referidos têm vindo a ser bastante aproveitados, ultimamente, na concepção de novas moléculas dotadas de acção terapêutica.

A elucidação dos fenómenos de biotransformação de numerosas drogas tem tornado possível a utilização de muitos dos seus metabolitos activos como fármacos novos, independentes, após ensaios farmacológicos e clínicos satisfatórios. Desta forma se evitam as reacções enzimáticas que lhes deram origem, pelo que a incidência de efeitos colaterais, por vezes sérios, deverá resultar diminuída.

Um exemplo bem conhecido de conversão dum metabolito de uma substância activa num novo produto com melhores qualidades é dado pelo PARACETAMOL, principal metabolito do analgésico FENACETINA, sobre o qual tem as vantagens de não produzir meta-hemoglobinémia nas crianças, não originar fenómenos de adição, nem provocar as disfunções renais características da administração prolongada da Fenacetina.

Uma referência ainda ao benzodiazepínico TEMAZEPAN cuja administração provoca menos habituação que o clássico DIAZEPAM, de que deriva por hidroxilação enzimática em C₃.

Tem-se tornado evidente nos últimos anos que os processos geralmente usados de cedência dos agentes terapêuticos nos locais da sua actuação no organismo, além de carecerem de crédito, são por via de regra pouco eficientes.

Não admira pois que as actividades de investigação nesta área tenham conhecido grande incremento de alguns anos a esta parte.

Uma via muito promissora, actualmente em grande desenvolvimento, para a obtenção de fármacos caracterizados por uma melhor cedência, consiste na transformação de substâncias activas em derivados convenientes, desprovidos de acção, mas que uma vez no organismo e graças às suas labilidades enzimáticas ou químicas, ou a ambas, revertem para os compostos activos precursores antes de exibirem as suas respectivas acções terapêuticas. Este tipo de derivados é referido na literatura pelas designações de PROFÁRMACOS ou PRODROGAS.

Como é óbvio, o «design» racional destes compostos biorreversíveis baseia-se no conhecimento perfeito não só das modificações estruturais que deverão operar-se na substância medicamentosa para se alcançar o efeito desejado, mas ainda das condições que os profármacos irão encontrar *in vivo* (enzimas, pH, etc.) que possibilitem a regeneração dos compostos progenitores.

Os múltiplos trabalhos de investigação realizados neste campo têm visado vários objectivos:

- o aumento da biodisponibilidade e da passagem de várias barreiras biológicas;
- o acréscimo da duração da acção farmacodinâmica;
- a redução, na incidência e grau, de efeitos indesejáveis;
- o aperfeiçoamento das propriedades organolépticas, da solubilidade ou da estabilidade;
- o incremento da especificidade local.

Os resultados até agora conseguidos com o recurso às prodrogas são verdadeiramente encorajadores e até, em muitos casos, espectaculares.

O princípio de formação dos profármacos encontrou impressionante confirmação na terapêutica do parkinsonismo, provocado pela falta de DOPAMINA em certas áreas do cérebro. A administração deste princípio activo, como possível forma terapêutica, não é viável na prática por se encontrar altamente ionizado a pH fisiológico, pelo que não é susceptível de passar a barreira hemato-encefálica. Quando no entanto se administra o aminoácido L-DOPA, prodroga que é aliás precursora natural da DOPAMINA, aquela barreira é ultrapassada sem dificuldade e a L-DOPA metabolizada pela dopa-descarboxilase nos gangliócitos do cérebro, pondo em liberdade a DOPAMINA.

Como porém a L-DOPA sofre também descarboxilação periférica e a DOPAMINA resultante provoca efeitos secundários nocivos sobre o sistema nervoso autónomo, administra-se, simultaneamente com a L-DOPA, um

bloqueador da descarboxilase periférica incapaz de atravessar a barreira hemato-encefálica, como a CARBIDOPA ou BENZERAZIDA. Para tornar eficiente a acção do profármacos associa-se-lhe, neste caso, um inibidor enzimático representante de uma outra importante categoria de agentes terapêuticos de larga utilização.

Uma referência especial deverá ser feita às prodrogas destinadas a ceder os correspondentes precursores em locais específicos.

No «design» dos profármacos deste tipo podem seguir-se dois caminhos distintos: pode conceber-se um derivado biorreversível que origine uma acumulação selectiva ou aumentada de princípio activo no local de acção, ou sintetizar uma prodroga que, embora distribuindo-se pelo organismo, apenas sofra bioactivação no local a que se destina.

São numerosos os exemplos de profármacos idealizados de acordo com o primeiro caminho referido que alcançaram verdadeiro êxito. Um exemplo elucidativo ocorre com a EPINEFRINA, substância há muito usada no tratamento do glaucoma, mas cuja absorção pela córnea é diminuta em virtude da sua elevada polaridade e rápida destruição metabólica. A síntese da DIPIVALILEPINEFRINA resultou num composto bioactivável muito mais lipofílico e absorvível pela córnea que a EPINEFRINA, conduzindo assim a um aumento da cedência desta hormona naquele órgão específico.

O segundo caminho referido, o do «design» de profármacos que uma vez administrados se espalhem pelo organismo mas que só sejam convertidos nas drogas activas correspondentes no local a que se destinam, tem sido objecto de inúmeros trabalhos de investigação, particularmente orientados para a produção de medicamentos mais activos no tratamento do cancro e cuja acção citotóxica se circunscreva aos tecidos neoplásicos.

A realização desta especificidade local sistémica representa um problema difícil para o químico farmacêutico, já que o princípio activo terá de ultrapassar várias barreiras complexas ao ser transportado pelo sangue ao local de acção.

A concepção de tais substâncias biorreversíveis assenta na presença, em certos tecidos patológicos, de enzimas que diferem, na sua natureza e/ou abundância, das que se encontram nos tecidos sãos, ou no facto de certas células neoplásicas possuírem um pH relativamente mais baixo que as células normais como consequência da aumentada produção de ácido láctico proveniente da maior glicólise nas células tumorais, possibilitando, em qualquer dos casos, a conversão das prodrogas nos fármacos correspondentes.

Apesar da dificuldade do problema conhecem-se já alguns exemplos de prodrogas sintetizadas com esse fim e cujos aumentos da actividade e da especificidade local sistémica nos permitem antever, com alguma esperança, evolução favorável no combate ao cancro.

Com efeito, TSOU e colaboradores descreveram, há alguns anos, a síntese de uma série de mostardas azotadas bioactiváveis concebidas para regenerar as moléculas activas precursoras em tecidos neoplásicos graças à diferença de actividade enzimática da amilase que se verifica entre as células neoplásicas e as células normais.

Os exemplos que aqui referimos representam uma pequeníssima parte dos que se podem recolher em literatura recente. Com eles cremos, porém, ter demonstrado a utilidade actual, e particularmente a futura, com os sempre crescentes conhecimentos em áreas que lhe respeitam, do recurso aos profármacos como forma de melhorar a biodisponibilidade das substâncias medicamentosas e, conseqüentemente, os seus efeitos terapêuticos, ou ainda de eliminar ou reduzir características indesejáveis que eventualmente possuam.

Até há muito pouco tempo não se incluíam no processo geral do «design» de moléculas activas considerações referentes aos respectivos processos de destruição metabólica, embora, em numerosos casos, tenha sido possível identificar «zonas vulneráveis» como as responsáveis pela sua biodegradação.

Ora, a formação, por alteração metabólica, de intermediários altamente reactivos, capazes de se ligarem a macromoléculas tissulares por ligações covalentes, constitui o primeiro passo na danificação das células.

Muitos destes intermediários resultam de metabolismos oxidativos, à custa, por exemplo, da oxigenase P-450 dos microsomas. Torna-se assim muito importante saber como se formam os metabolitos para se poderem prever os possíveis efeitos secundários dos fármacos.

O reconhecimento do perigo potencial representado pela formação de intermediários tóxicos, por via metabólica, e a sempre crescente informação disponível sobre sistemas enzimáticos e processos metabólicos, permitindo não só prever mas mesmo dirigir e controlar o metabolismo, tem vindo a sensibilizar nos últimos anos numerosos estrategas do «design» das drogas para a necessidade da concepção de novas moléculas de cuja biodegradação não resultem compostos tóxicos.

ARIËNS sugeria, em 1977, que se sintetizassem compostos activos não metabolizáveis. Era a forma de se eliminar a toxicidade indesejável devida a intermediários reactivos. É, todavia, muito pouco provável que alguma vez se possam conseguir drogas não metabolizáveis, as chamadas «HARD DRUGS» na designação de BODOR. Com efeito, e para além de outras razões, reconhece-se que o organismo pode atacar e alterar estruturas muito estáveis e que, quanto mais difícil de metabolizar é um composto, mais probabilidades há de que origine intermediários com elevada reactividade.

É assim compreensível que a investigação de novos compostos com acção terapêutica tenha encontrado recentemente um novo rumo: a preparação de fármacos que, sob o ponto de vista estrutural, possam assemelhar-se a princípios activos conhecidos, ou que, em vez disso, correspondam a tipos de estruturas inteiramente novas, mas que sejam caracterizados, quer num caso quer no outro, por um metabolismo previsível e de velocidade controlável, conducente a metabolitos não tóxicos. Trata-se afinal da síntese de «SOFT DRUGS», de acordo ainda com a designação de BODOR.

No «design» destes compostos simplificam-se propositadamente os processos da sua degradação: em vez de múltiplos processos de activação-desactivação possíveis a desactivação metabólica ocorrerá num único

passo. Consegue-se assim separar a actividade desejada da toxicidade ou, por outras palavras, elevar o índice terapêutico.

Como se torna evidente, no «design» de tais drogas há que procurar evitar, o mais possível, metabolismos oxidativos preferindo-se, pelo contrário e sempre que se torne viável, o recurso a mecanismos hidrolíticos, por exemplo à acção de estearases.

De acordo com os vários caminhos seguidos nos últimos anos para o seu «design», este tipo de fármacos pode ser classificado em vários grupos distintos. Não pormenorizaremos este ponto mas, por nos parecer conveniente para uma melhor compreensão do assunto, apontaremos, sumariamente, um único exemplo: o CLORETO DE CETILPIRIDÍNIO, sal de amónio quaternário dotado de acção germicida de contacto, é um constituinte usualmente presente em fórmulas destinadas à higiene da boca apresentando, contudo, apreciável toxicidade mesmo quando administrado por via oral. A preparação de certos análogos isostéricos deste composto e bem assim a de alguns homólogos e análogos correspondentes, permitiu obter compostos dotados de igual acção terapêutica e praticamente desprovidos de toxicidade.

Num caso concreto, a substituição dos metilenos β e γ (em relação ao azoto quaternário) da cadeia alquílica do CLORETO DE CETILPIRIDÍNIO por um grupo $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{O}-$ leva a que o metabolismo multi-oxidativo daquele composto seja substituído, no produto resultante, por uma simples hidrólise enzimática de que apenas resultam produtos não tóxicos.

Com base neste facto foi possível sintetizar substâncias de actividade semelhante à do CLORETO DE CETILPIRIDÍNIO, e praticamente inócuas.

Esta via lógica de acesso a novas drogas está a afirmar-se, cada vez mais, como importante potencial a ter em conta no processo da concepção de novos agentes terapêuticos.

Abordemos seguidamente a terceira tendência apontada: o desenvolvimento de sistemas orientados para o «alvo» biológico.

Como é sabido, o método mais corrente, ainda hoje, de administração de medicamentos é o que recorre à via oral e às formas farmacêuticas comprimidos e cápsulas.

Uma vez absorvidos em determinado ponto do tracto gastro-intestinal os fármacos entram na corrente circulatória distribuindo-se, a partir dela, por todo o organismo, em proporções diversas. Dado que, na maioria das circunstâncias, apenas interessa que um certo órgão ou tecido seja atingido pelo princípio activo, a sua difusão indiscriminada redundará, obviamente, em puro desperdício e, o que é mais grave, poderá desencadear acções secundárias indesejáveis que seriam de todo evitáveis se ele fosse libertado exclusivamente no local de acção. É este o objectivo da preparação de pró-fármacos bioactiváveis em locais específicos a que atrás aludimos, e é essa ainda a finalidade que se procura atingir com os chamados medicamentos CITOTRÓPICOS ou CITOESPECÍFICOS. Trata-se de formas de dimensões sub-microscópicas, dispersas em meio aquoso e constituídas por um vector (macromolécula ou micropartícula) ligado físico-quimicamente ao princípio activo, destinando-se, em especial, à terapêutica endovenosa e capazes de libertar os fármacos nos lisossomas (quer por fusão com a membrana plasmática quer por endocitose) sem praticamente actuarem noutros sectores do organismo. Reportando-nos apenas ao segundo tipo de vectores (micropartículas ou microvesículas), que corresponde efectivamente à categoria de preparações citotrópicas mais estudadas e divulgadas nos últimos anos, merecem especial referencia os LIPOSOMAS.

Consistem estes essencialmente em microvesículas fosfolipídicas (25-130 $m\mu$), biodegradáveis, constituídas por camadas moleculares concêntricas alternando com compartimentos aquosos que podem conter, e portanto veicular, substâncias medicamentosas quer lipófilas quer hidrófilas, as primeiras inseridas nas suas paredes e as segundas solubilizadas na água das cavidades aquosas. Uma vez na corrente circulatória os lipossomas são selectivamente orientados para os tecidos dotados de alta actividade endocítica, como os do baço e do fígado. Atingidos os lisossomas o vector fosfolipídico é destruído pelas lipases e o princípio activo finalmente libertado.

Enquadram-se ainda nesta categoria as NANOCÁPSULAS, formadas por microvesículas (20-30 $m\mu$) não biodegradáveis de poliacrilamida, e as

NANOPARTÍCULAS, constituídas por microsferas (200 m μ) biodegradáveis de policianoacrilato de alquilo.

Ensaiaados já, por diferentes vias, com diversos tipos de material activo, é sobretudo na farmacoterapia do cancro que tais sistemas se revelam particularmente promissores, na medida em que permitem ultrapassar grande parte do perigo dos efeitos secundários de alto risco inerentes à administração dos agentes de maior poder antineoplásico já hoje disponíveis no armamentário terapêutico.

Existem sem dúvida algumas dificuldades de ordem técnica no fabrico de tais sistemas, mas os êxitos que têm vindo a ser conseguidos permitem-nos, sem utopia, crer num desenvolvimento rápido desta área tecnológica.

Constitui ainda exemplo dum sistema orientado para o alvo biológico, o dispositivo de PREPROGRAMAÇÃO PASSIVA, tipo «reservatório», desenvolvido por uma firma norte-americana sob a designação registada de PROGESTASERT. Destina-se a aplicação intra-uterina e a efectuar uma terapêutica contraceptiva contínua e controlada.

Possibilitando a absorção directa do fármaco pelo endométrio, sem passagem prévia pela corrente sanguínea, há boas razões para crer que estarão minimizados os acidentes laterais mais graves e, nomeadamente, as situações trombóticas.

E falemos enfim da quarta tendência dominante do actual «design» de fármacos e formas farmacêuticas: o uso mais alargado de vias não orais de administração sistémica.

Sem que a via oral tenha deixado de ser o método mais corrente, mais simples e mais cómodo para a administração de medicamentos de actuação sistémica, não há dúvida de que outras vias, e muito em especial a aplicação cutânea, poderão, em diversas circunstâncias, constituir uma alternativa muito vantajosa. Como primeiro exemplo elucidativo desta realidade atente-se no dispositivo desenvolvido no Estados Unidos da América sob a designação TRANSDERM-SCOPE, destinado a combater as náuseas e vômitos observados nos voos espaciais, mas susceptível de aplicação corrente na terapêutica percutânea do enjoo ao movimento. Trata-se, na essência, de

um disco adesivo com solução gelificada de ESCOPOLAMINA, para fixação atrás da orelha. Libertando a droga através da epiderme para o fluxo sanguíneo ao ritmo de 140 mcg nas 2 primeiras horas e de 5 mcg/hora nas 70 horas imediatas, este sistema mantém o indivíduo protegido durante 3 dias, sem os efeitos secundários (tonturas e visão turva) observáveis com as formas injectável e oral.

Com base em idênticos princípios físico-químicos, outra das firmas pioneiras dos novos rumos do «design» de medicamentos, da Flórida, concebeu um emplastro adesivo (NITRODUR) contendo TRINITROGLICERINA o qual, aplicado uma vez ao dia, proporciona alívio rápido e prolongado nas situações de *angina pectoris*.

Dentro ainda desta estratégia, uma outra empresa norte-americana, de New Jersey, desenvolveu um material laminado muito fino (FLEXATAPE) no qual se podem fixar diversas substâncias activas para serem difundidas através da pele, numa dose que será proporcional à superfície da zona em que a fita é aplicada.

Vários laboratórios e institutos de pesquisa têm vindo entretanto a estudar, como materiais de transporte e libertação de princípios activos, diversos polímeros bioadesivos e biodegradáveis capazes de aderir a determinadas mucosas e aí resistir durante semanas ou mesmo meses, assegurando a cedência gradual e controlada de fármacos.

Alguns destes sistemas, designados já na literatura da especialidade por SISTEMAS BIOADESIVOS, virão indubitavelmente ampliar o interesse e as possibilidades da administração pelas vias vaginal e rectal, proporcionando alternativas mais cómodas e mais viáveis que a aplicação parentérica, sobretudo em situações de emergência.

Se são já tão evidentes os progressos ultimamente alcançados no domínio da farmacoterapia, que perspectivas nos reservará o seu futuro?

Se está fora de questão o facto das novas tecnologias de libertação programada e controlada constituírem, já hoje, um instrumento imprescindível para um mais adequado esclarecimento e um melhor aproveitamento das potencialidades dos fármacos actualmente disponíveis, não há

dúvida que o seu maior impacto se verificará no âmbito da investigação de novos agentes terapêuticos e das possibilidades de utilização clínica daqueles compostos que, a par de uma alta potência e selectividade de acção, se caracterizem por uma reduzidíssima margem terapêutica e/ou uma vida média muito curta.

É evidente que um tal impacto será tanto mais significativo e estimulante para a nova farmacoterapia quanto mais rapidamente se desenvolverem tecnologias que hoje se encontram em fase de experimentação biofarmacêutica ou pré-clínica, ou que não passam ainda de projectos de pesquisa. Mencionem-se a tal propósito os sistemas de AUTOPROGRAMAÇÃO ACTIVA que incorporam um elemento o qual, dentro do organismo, modula a libertação do fármaco mercê da sua «sensibilidade» às concentrações sanguíneas deste último ou às respostas biológicas que dele decorrem. Entre os dispositivos deste tipo, que representam um desenvolvimento fascinante da electroquímica, figuram os chamados ELÉCTRODOS ENZIMÁTICOS cujo potencial é função da concentração do respectivo substracto no meio que os circunda; citem-se por fim os sistemas sensíveis a respostas farmacológicas quantificáveis, como a pressão arterial, o ritmo cardíaco e/ou respiratório e a temperatura cutânea, os quais se estão a revelar altamente promissores na monitorização dos anestésicos gerais.

Não deixa de ser curioso assinalar que o «design» destes novos sistemas está a contribuir para estimular a produção de novos princípios activos que muito dificilmente seriam utilizáveis através das formas de administração convencionais. É exemplo frizante deste contributo o aproveitamento clínico que desde 1981 está a ser ensaiado por CROWLEY com a G_{nRH} (Hormona Libertadora de Gonadotropina) através de um dispositivo capaz de libertar este composto biológico natural dentro de limites convenientemente próximos e numa sequência temporal que permita modular a secreção cíclica de gonadotropina e de estradiol, sem os efeitos de inibição profunda consequentes à administração clássica por via injectável.

Exemplo também interessante pode ainda ser encontrado nas PROSTACICLINAS que, não obstante revelarem as melhores perspectivas na profila-

xia e tratamento de diversas vasculopatias, como hipertensão e trombose, ainda há bem poucos anos (1981) eram considerados como insusceptíveis de aplicação nas situações clínicas: a existência de uma curva de dose-efeito demasiado íngreme e de uma margem terapêutica muito estreita impossibilitariam de facto, com as formas farmacêuticas tradicionais, o estabelecimento e a manutenção de níveis terapêuticos adequados.

Não constituindo de forma alguma qualquer panaceia capaz de tudo solucionar, não há dúvida que as novas aquisições da Tecnologia estão a abrir as portas da Farmacoterapia a uma vasta gama de compostos endógenos, como hormonas, neurotransmissores e outros bio-reguladores, polipeptídeos e anticorpos, cuja aplicação clínica tem sido praticamente inviabilizada quer pelo alto valor da «clearance» ou do metabolismo pré-sistémico quer pelo baixo grau de absorção revelado pelas suas formas convencionais de administração.

Compondo-se o arsenal terapêutico actual quase exclusivamente de fármacos que, uma vez atingida a corrente circulatória, indiscriminadamente se difundem por todo o organismo e não apenas pelos locais a que se destinam, não será difícil de compreender a multiplicidade de acções secundárias, de maior ou menor gravidade, mas sempre indesejáveis, que o seu uso acarreta.

Assim se justifica o empenho que desde há já alguns anos se vem pondo na síntese de moléculas próximas dos compostos biológicos naturais, dotadas de total especificidade para determinados receptores celulares e, por isso, capazes de se fixarem electivamente nos tecidos e órgãos que os contêm.

Para além das substâncias atrás citadas, tais como hormonas, anticorpos, neurotransmissores e outros bio-reguladores, queremos referir-nos também ao conjunto bioquímico das enzimas e antienzimas, cujo funcionamento equilibrado é condição indispensável para a auto-regulação e defesa do organismo humano contra o ataque microbiano e outras agressões externas.

É legítimo pensar que a Imunologia fará enormes progressos nesta direcção e que outras possibilidades de aplicação virão a surgir, para além da conhecida resposta das vacinas às agressões microbianas. Segundo

COURNAND... «podemos concebê-lo ou esperá-lo, mas os nossos conhecimentos são ainda muito rudimentares... Veja-se o caso do cancro... Os cientistas sabem perfeitamente – mas o grande público ignora-o – que somos todos, por assim dizer, e permanentemente, portadores «saudáveis» de células anormais, cancerosas, que são eliminadas por processos naturais de defesa. É possível reforçar e estimular estes processos? Eis a grande interrogação que, hoje em dia, se coloca à Imunologia...!»

Esta será por certo uma das vias mais promissoras, mas não universal, já que nem todas as afecções estão necessariamente ligadas à incursão de agentes externos.

Acredita-se, entretanto, que será cada vez mais importante o seu contributo para o desenvolvimento de uma Farmacoterapia específica e selectiva dotada de moléculas capazes de distinguir uma célula maligna de uma célula normal.

Tendo a Farmacoterapia e o Sistema Imunitário, como ponto comum, a presença de receptores na superfície das células, será uma fascinante tarefa de pesquisa para a Imunologia a completa caracterização e identificação dos respectivos antigénios, quais polos de orientação para as moléculas dos novos fármacos. Não é pois infundadamente que, em diversos quadrantes das Ciências Médicas, se considera a Imunologia como o instrumento mais promissor e avançado de abordagem e análise do problema do cancro e a via de acesso a meios reais de detecção mais precoce e de prevenção efectiva. Julga-se, enfim, viável desenvolver uma autêntica Imunoterapia do cancro que substitua integralmente as actuais «armas» que tantos rotulam já de bárbaras e brutais, como a quimioterapia e as radiações, elas próprias citotóxicas e cancerígenas!... E há profundas esperanças de que a Imunologia não só venha eliminar todas as terapêuticas mais agressivas mas também a fornecer meios farmacoterapêuticos eficazes no combate às vasculopatias, às doenças auto-imunes e às situações de perturbação do sistema imunitário.

Contribuição grandemente valiosa para um melhor esclarecimento do sistema imunitário, quer no que respeita à especificidade do seu desen-

volvimento e controlo quer ao conhecimento e técnicas de produção de anticorpos monoclonais (essenciais não apenas para certos diagnósticos mas também para tratamentos futuros em várias áreas em que se incluem as doenças virais e cancerosas), tem vindo a ser dada por NIELS JERVE (Dinamarca), GEORGE KOHLER (República Federal da Alemanha) e CESAR MILSTEIN (Argentina).

Estes investigadores, cujos trabalhos no domínio da Imunologia foram classificados de «revolucionários» pelo Presidente do Comité de Selecção dos Prémios Nobel – DAVID OTTOSON –, acabam de ser honrosamente distinguidos com a recente atribuição (15/10/84) do Prémio Nobel da Medicina de 1984.

Recorrendo às judiciosas considerações feitas recentemente por NOGUEIRA PRISTA acerca da Farmacoterapia actual, dir-se-á que aquilo que se faz hoje, fundamentalmente, é... «colocar no *puzle* que constitui o Homem, «pedras» que só se adaptam parcialmente e que usamos em tal quantidade que, se houver outro espaço vazio além daquele que pretendemos preencher, idêntica «pedra» se lhe fixa, determinando acções inesperadas. Quer isto dizer que há grande semelhança entre as «pedras verdadeiras» e as «pedras falsas» que são os fármacos actuais. Se dessa semelhança beneficia o Homem durante o tratamento, também certamente que é prejudicado, pois a «pedra falsa» completa mal e preenche qualquer outro espaço vazio que exista no *puzle*. O tratamento do Homem fará, por certo, não um *puzle* correcto, mas uma caricatura do *puzle*. Trabalhando com produtos biológicos idênticos aos naturais nunca se pode correr o risco de deformar o *puzle*, pois todas as «pedras» se adaptarão completa e totalmente, a não ser que o diagnóstico não esteja correcto ou que o produto se use em excessiva quantidade...»

Creemos que os progressos ultimamente observados na Biotecnologia e na Engenharia Genética são esperança e confirmação do que acaba de ser dito.

Ocupando um lugar de primeira linha entre os avanços científicos do nosso tempo a Biotecnologia tem sido até agora utilizada, fundamental-

mente, no fabrico de compostos cuja extracção ou síntese pelos meios clássicos seria, ainda quando possível, muito difícil e dispendiosa. Assim, já hoje se exploram as oportunidades criadas pelo ADN recombinante com vista à obtenção de quantidades ilimitadas de INSULINA e SOMATOSTATINA humanas, o que está a abrir novas perspectivas à hormonoterapia. E dentro ainda deste domínio, constitui um projecto do maior interesse, e aliás em vias de resolução prática a muito curto prazo, o da manipulação genética de bactérias em ordem à produção de quantidades importantes de INTERFERÃO humano que, deste modo, ficará disponível para um estudo mais amplo das suas potencialidades terapêuticas, nomeadamente no tratamento de diversas formas de cancro: osteossarcoma, melanoma, linfomas não hodgkianos e carcinomas broncopulmonares.

Idêntico relevo deve ser dado ao impacto da Engenharia Genética no desenvolvimento das vacinas de que é exemplo paradigmático a recente produção, pelo Instituto Pasteur de Paris, do antigénio de um vírus de hepatite B, que representou um passo relevante para a obtenção de uma vacina eficaz contra a hepatite viral.

No plano fundamental a Bioengenharia está a contribuir para a elucidação dos mecanismos reguladores das mensagens genéticas e, portanto, para uma melhor compreensão de numerosos processos patológicos.

Mas a implantação e progresso da Biotecnologia levantará, inevitavelmente, alguns problemas de monta, dos quais salientaremos a dificuldade de transposição da escala laboratorial para a escala industrial e as objecções várias que se espera virão a ser postas à autorização de lançamento deste tipo de medicamentos, pela total novidade que encerram.

Mesmo assim, admite-se que no decurso dos próximos 15 anos a Bioengenharia capte cerca de 5% do mercado dos medicamentos...

Até ao ano 2000, a aplicação directa no Homem de ADN exógeno normal, em células cujo material genético seja defeituoso, irá permitir a correcção de certas anomalias congénitas do metabolismo (estrutura anormal da hemoglobina na doença de COOLEY) e de deficiências nas enzimas de degradação específica.

Mas, daqui até poder inferir-se que a Bioengenharia vai transformar radicalmente a saúde e a espécie humana, vai uma enorme distância.

MINHAS SENHORAS E MEUS SENHORES:

Como disse MICHEL SALOMON... «a cura de todas as doenças, tal como o sonho faustiano da juventude eterna – o elixir de juventude – faz parte dos mitos mais enraizados no Homem, debaixo de todos os céus e em todos os tempos. Será que os progressos da Biomedicina os poderão realizar?»

Os cientistas que proclamam, já para o ano 2000, medicamentos capazes de controlar o afecto e a agressividade, melhorar a sociabilidade, desenvolver ou suprimir o comportamento maternal, suscitar o sentimento de culpabilidade, prolongar ou encurtar a memória, reduzir a necessidade de sono, etc., etc., e que anunciam também ...«as transplantações rotineiras de órgãos», ... «a conservação da virilidade, a placenta artificial, a vida prolongada sem insuficiências de monta até aos 120 anos» ... «são visionários, mercadores de ilusões, ou sábios loucos como o Dr. FRANKENSTEIN, Mr. HYDE e outras personagens de romances de terror?»

Vivemos porém em 1984 e não ainda em tão futuro risonho...

Tenhamos por isso plena consciência do bem que já possuímos e usemos entretanto com sabedoria, determinação e humildade também, esse preciosíssimo capital que a Farmacoterapia põe ao serviço dos homens, da sua saúde, do seu bem-estar, ... da sua felicidade!

Tenho dito.

Separata do Anuário da Universidade de Coimbra,
Ano 1984-1985



*Prof. Doutor ANTÓNIO PROENÇA MÁRIO AUGUSTO DA CUNHA
(1931-)*

ANTÓNIO PROENÇA MÁRIO AUGUSTO DA CUNHA

*N.: Caria – Castelo Branco, 10 de Dezembro de 1931 –
Doutor em Farmácia pela Universidade de Genebra (Suíça) em 1962
Doutor em Farmácia pela Universidade do Porto em 1964
Professor Catedrático da Faculdade de Farmácia de Coimbra desde 1977
Cadeiras: Farmacologia, Farmacognosia e Fitoterapia
Diretor do Laboratório de Farmacognosia da Faculdade de Farmácia de Coimbra
desde 1980 até à sua jubilação em Dezembro de 2001
Dirigiu vários Projetos de Investigação no âmbito das Plantas Medicinais
e Óleos Essenciais (Junta de Investigação do Ultramar, INIC e FCT)
e colaborou em programas ALFA da União Europeia e CYTED),
nas Redes Internacionais “MEDUSA” e “PLINE” que envolvem o estudo de plantas úteis
e plantas tóxicas da região Mediterrânica.
É membro da Comissão da Farmacopeia Portuguesa
e da Comissão Técnica de Normalização de Óleos Essenciais (CT-5)
Responsável desde 1969 a 1981 pelo Controlo Antidoping, feito no Laboratório
de Farmacognosia da Faculdade de Farmácia de Coimbra
aos ciclistas das Voltas a Portugal em Bicicleta
Presidente da Sociedade Portuguesa de Fitoquímica e Fitoterapia (SPFITO)
Organizou, recentemente, de colaboração os Cursos de:
“Curso de Fitoterapia por Internet”, “Curso de Plantas em Cosmética e em Dermatologia
por Internet”, “Curso de Plantas Aromáticas, Óleos Essenciais
e Aromaterapia por Internet”
Publicou como autor e coautor vários livros didáticos*

**ORAÇÃO DE SAPIÊNCIA NA ABERTURA SOLENE DAS
AULAS NA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
A 11 DE DEZEMBRO DE 1991
PELO DOUTOR ANTÓNIO PROENÇA MÁRIO AUGUS-
TO DA CUNHA**

FARMACOGNOSIA: HISTÓRIA, PRESENTE E FUTURO

MAGNIFICO REITOR DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
EXCELENTÍSSIMO SENHOR SECRETÁRIO DE ESTADO DO SISTEMA EDU-
CATIVO
EXCELENTÍSSIMO SENHOR SECRETÁRIO DA ADMINISTRAÇÃO PÚBLICA
EXCELENTÍSSIMAS AUTORIDADES CIVIS, MILITARES, RELIGIOSAS E ACA-
DÉMICAS
PREZADOS COLEGAS
SENHORES ASSISTENTES E INVESTIGADORES
SENHOR PRESIDENTE DA ASSOCIAÇÃO ACADÉMICA DE COIMBRA
SENHORES ESTUDANTES
SENHORES FUNCIONÁRIOS
MINHAS SENHORAS E MEUS SENHORES

Uma vez mais a Faculdade de Farmácia, em obediência à norma esta-
belecida pelo protocolo universitário, assume o encargo da feitura da

ORAÇÃO DE SAPIÊNCIA, sete anos depois do seu decano – DOUTOR ANDRÉ DA SILVA CAMPOS NEVES – a ter proferido, com todo o seu saber e inteligência, nesta Sala Grande dos Actos Solenes.

De harmonia com a ordem de antiguidade dos seus DOUTORES, caberia ao PROFESSOR ANTÓNIO PINHO DE BROJO a missão de aqui falar em louvor das Ciências e vos convidar a que as cultivem. Quis, porém, o destino que a confluência de motivos ponderosos de natureza pessoal e de responsabilidades inerentes ao alto cargo que hoje ocupa, obrigasse o DOUTOR PINHO DE BROJO a protelar a sua intervenção e a solicitar-me que, segundo a mesma ordem de antiguidade, o substituísse nesta sessão solene de abertura das aulas.

Não devendo nem podendo declinar tal pedido, vi-me compelido, quando menos o esperava, a subir a esta cátedra e a nela experimentar os sentimentos de profunda emoção de quem reconhece o privilégio e a responsabilidade de se encontrar perante tão sapientíssimo CLAUSTRO.

Relevar-me-eis que, na forma e no conteúdo, a minha dissertação não cumpra fielmente, o que está preceituado nos Estatutos Velhos outorgados, no ano de 1557, pelo rei D. SEBASTIÃO à Universidade de Coimbra.

Modesta será, decerto, a elegância do meu discurso, porque simples serão as minhas palavras e escassos os meus dotes oratórios... Tão pouco cometerei a estultícia de vos querer falar sobre todas as ciências, objectivo irrealista para a pequenez e especificidade dos meus conhecimentos face à vastidão e diversidade do saber científico neste final de século.

Fiel ao princípio de que cada um só deve falar sobre aquilo que sabe ou sobre o que julga saber, decidi tratar aqui de um tema situado no âmbito da disciplina que, desde há alguns anos, ensino na minha Escola – a Farmacognosia – procurando proporcionar-vos uma panorâmica histórica da sua evolução, seu posicionamento actual e, finalmente, suas perspectivas futuras.

Tenho a esperança, de que este assunto tão intimamente ligado à ciência do MEDICAMENTO e da SAÚDE do Homem leve a concitar, de algum

modo, o interesse de V. Exas.. Possa eu, ao menos, contar com a vossa benevolência.

Correspondendo a uma área científica, desde sempre qualificada como fundamental para a formação específica do farmacêutico e, por isso mesmo, com presença constante nos planos de estudo que, ao longo dos tempos, têm vindo a ser seguidos pelas Faculdades de Farmácia, começou a Farmacognosia por ser ministrada no âmbito de uma disciplina mais ampla – a Matéria Médica – que, até finais do século XVIII, fazia parte do ensino médico e farmacêutico, enquanto estudo de todos os produtos com interesse terapêutico.

Adquirindo, depois, o estatuto de disciplina farmacêutica autónoma, denominada “História Natural de Drogas”, cujo conteúdo programático passou a confinar-se ao estudo das matérias farmacologicamente activas de origem vegetal e animal, só em 1815 recebe a denominação que hoje possui e que corresponde ao termo proposto por SEYDLER, com base nos vocábulos gregos *pharmakon* – fármaco ou remédio e *gnósis* – conhecimento.

ALOÍSIO FERNANDES COSTA, que foi ilustre doutor da minha Faculdade, notável pela obra científica publicada, particularmente a que deixou no campo das plantas medicinais e aromáticas, referiu, textualmente, no seu manual didáctico, que a Farmacognosia tem como objectivo fundamental, o estudo dos fármacos provenientes dos dois reinos vivos da Natureza, mas, em particular do vegetal. Aponta, como aspectos mais salientes, os relacionados com origem, cultura, colheita, preparação e conservação dos fármacos, sua identificação pelos caracteres macroscópicos e microscópicos, pesquisa de falsificações, composição química, isolamento e análise dos seus constituintes farmacologicamente activos.

Ainda hoje todos estes aspectos continuam a ser considerados no âmbito da Farmacognosia, mas dada a evolução que os processos biotecnológicos têm alcançado, novas perspectivas se abrem no domínio desta ciência.

A Farmacognosia sempre tem acompanhado a evolução do homem através dos tempos. As primitivas civilizações cedo se aperceberam da

existência, ao lado das plantas comestíveis, de outras dotadas de maior ou menor toxicidade que, ao serem experimentadas no combate à doença, revelavam, embora empiricamente, o seu potencial curativo. Toda essa informação foi sendo, de início, transmitida oralmente às gerações posteriores, para depois, com o aparecimento da escrita, passar a ser compilada e guardada como um tesouro precioso.

Consideram-se como primeiros documentos escritos as placas de barro, actualmente conservadas no “British Museum”, onde se encontram copiados, em caracteres cuneiformes, por ordem do rei assírio ASHURBANIPAL, documentos suméricos e babilónicos, datando, alguns mais de 3000 anos antes da era cristã. No conhecido código de HAMURABI já se descreve o ópio, o gálbano, a assafétida, o meimendro e muitos outros produtos vegetais.

Num outro documento escrito, o famoso papiro decifrado em 1873 pelo egiptólogo alemão GEORG EBERS, somos surpreendidos com a seguinte afirmação introdutória: “Aqui começa o livro relativo à preparação dos remédios para todas as partes do corpo humano”. Provou-se que o papiro de EBERS representa o primeiro tratado médico egípcio conhecido, da primeira metade do século XVI antes da era cristã, referindo-se parte do seu texto ao tratamento das doenças internas e, contendo a outra, indicações sobre medicamentos.

Embora a medicina egípcia acentasse, predominantemente, em elementos mágicos e religiosos, sabe-se que já eram utilizados o sene, o zimbros, as sementes do linho, o funcho, o rícino e outros fármacos.

Este conhecimento, já bastante profundo, sobre plantas medicinais e tóxicas é revelado, também, ao serem estudadas outras antigas civilizações, como por exemplo, a chinesa e a indú. Na chinesa, é célebre a obra denominada PENT – SAO constituída por vários livros onde existem referências a numerosos fármacos, entre os quais a efedra, que entrou na terapêutica dos povos de cultura ocidental, só neste século.

Em relação a civilizações mais recentes, um contributo importante é dado pelos povos helénicos, que ao receberem dos persas muitos produtos

orientais, tiveram grandes médicos como HIPÓCRATES, “o pai da medicina”, GALENO a quem se ficou devendo algumas das formas farmacêuticas precursoras das que ainda hoje são usadas e TEOFRASTO que com a sua “História das plantas” deixa descrições botânicas muito precisas, acompanhadas de indicações sobre efeitos tóxicos e propriedades curativas. Contudo, quem claramente se destaca no campo das plantas medicinais é DIOSCÓRIDES, que, ao acompanhar os exércitos romanos na Península Ibérica, no Norte de África e na Síria, recolhe abundante informação sobre drogas dessas regiões. Escreve o tratado “*De Materia Medica*” que representa um marco histórico no conhecimento de numerosos fármacos, muitos dos quais ainda hoje são usados. Nele, se descrevem cerca de 600 produtos de origem vegetal, animal e mineral, com indicações sobre o seu uso médico.

Foi tal a projecção da obra de DIOSCÓRIDES que, tendo sido escrita no ano 78 da nossa era, passa a ser usada, como guia de ensino, no mundo romano e no árabe, continuando em vigor até finais da Idade Média, pois, ainda no século XV, são feitas cópias em latim.

Após a queda e o desmembramento do Império Romano, a Europa ocidental, principalmente entre o século V e o IX, caracteriza-se pelo obscurantismo, durante o qual a magia e a feitiçaria se impõem. Nesse período, a Idade Média tem uma paragem, e até mesmo um retrocesso na evolução da Arte de Curar. Preparam-se, misteriosamente, unguentos maravilhosos por meio de fórmulas mágicas. A colheita de muitas plantas que entravam na composição dessas preparações obedecia a um cerimonial próprio: teria de ser feita em certo dia de lua; cantando hinos; a uma determinada hora, quase sempre à meia-noite, com a mão esquerda, etc., etc. Se assim não sucedesse, as plantas perderiam a virtude e isso implicaria muitos insucessos terapêuticos. Eram considerados como produtos vegetais mágicos entre outros, o visco do castanheiro, a mandrâgora, a arruda e até o alho.

Esta situação, pouco a pouco, vai-se alterando com o esforço exercido, em prol da saúde, pelas Ordens Religiosas e por muitos dos seus mem-

bros, ao utilizarem os conhecimentos greco-latinos sobre o emprego das plantas medicinais, que cultivavam junto aos mosteiros.

A estagnação da terapêutica quanto ao uso de novos fármacos durante a Idade Média, foi de algum modo compensada pelos árabes. Estes, ao dominarem a partir do século VIII, o comércio do Oceano Índico e os caminhos das caravanas provenientes da Índia e da África, tiveram acesso a muitas das drogas dessas regiões, tais como o ruibarbo, a cânfora, o sândalo, a noz moscada, o tamarindo e o cravo da Índia. De destacar, no século XIII, o célebre médico árabe IBN AL-BAITAR, de Granada, que na sua enciclopédia médico-botânica “Corpus simplicium medicamentarium” incorpora os conhecimentos clássicos e a experiência árabe, caracterizando mais de 2000 produtos, dos quais cerca de 1700 são de origem vegetal.

Com o Renascimento, o charlatanismo e o empirismo da medicina e da farmácia na Idade Média, cedem lugar, pouco a pouco, à experimentação, ao mesmo tempo que vão sendo introduzidos na terapêutica novos fármacos, com a chegada dos nossos antepassados à África, à Índia e ao Brasil e, dos espanhóis, aos outros países da América do Sul.

É certo que a divulgação desses fármacos foi lenta, embora toda a Europa estivesse ansiosa de conhecer melhor as novas drogas. Nesse sentido, o contributo dos portugueses foi notável, pela variedade e abundância de conhecimentos que divulgaram.

Com a permanente preocupação de anotar tudo que de útil se descobria neste domínio, seguiam, por vezes, nas naus, físicos e boticários a quem se ficou devendo muito dessa informação. Infelizmente, muitas vezes esta, ao ser considerada segredo de Estado, não era divulgada. Isto aconteceu com o boticário TOMÉ PIRES, que tendo sido enviado à Índia em 1511, como “feitor e veador das drogarias”, remete uma carta, em 27 de Janeiro de 1516, ao rei D. MANUEL I, onde relata a origem geográfica e as aplicações de muitas drogas usadas nessas paragens, mas que só trezentos anos depois se vem a conhecer.

Quem, no entanto, destacadamente, se notabilizou foi GARCIA DE ORTA, que depois de estar na Índia mais de trinta anos, imprime em

Goa, em 1563, os “Colóquios dos Simples e Drogas e Cousas Medicinais da Índia”. Livro escrito em forma de diálogo entre o Doutor RUANO, que simboliza o médico da época e o Doutor ORTA, no qual GARCIA DE ORTA põe a sua própria opinião apoiada na observação e na sua experiência pessoal, esclarecendo certos pontos polêmicos de obras anteriormente publicadas, corrigindo e dando mesmo indicações, com invulgar exactidão, sobre certos fármacos até aí nunca descritos. Caso das referências dadas sobre a *Rauwolfphia serpentina*, espécie que, só vem entrar na terapêutica há poucos anos, e tem servido para a extracção do alcalóide reserpina.

A divulgação dos “Colóquios” de GARCIA DE ORTA acaba por ser feita pelo notável botânico francês CHARLES DE L’ÉCLUSE, também conhecido por CLÚSIO, que numa versão mais resumida, em latim, torna aquela obra acessível a toda a Europa culta nessa época.

Posteriormente, em 1581, quando se encontrava em Inglaterra, CLÚSIO conhece o “Tratado de las drogas y medicinas de las Indias Orientales”, publicado pelo português CRISTOVÃO DA COSTA, que se baseou nos “Colóquios” de GARCIA DE ORTA e que CHARLES DE L’ÉCLUSE, igualmente, acaba por traduzir para latim e publicar, pela primeira vez, em 1582.

As várias edições, que são feitas destas obras e das versões em francês e italiano, permitem que a informação sobre novos fármacos se processe mais rapidamente e sem o secretismo até então dominante.

Não se limitaram, evidentemente, à flora da África e da Índia as contribuições numerosas, que os portugueses trouxeram para o conhecimento das drogas. De destacar, também a que foi dada ainda, no século XVI pelos Jesuítas, na divulgação dos medicamentos usados pelas populações indígenas do Brasil. O padre JOSÉ DE ANCHIETA refere a acção emética da ipecacuanha e as propriedades antissépticas e cicatrizantes do bálsamo copaíba. Ao padre FERNÃO CARDIM se fica devendo a divulgação de outras plantas, como o jaborandi, a canafístula, a datura e o aloés.

A partir da publicação, em 1673, da “Histoire générale des Drogues” pelo farmacêutico PIERRE POMET, a Farmacognosia entra no período cien-

tífico ao adoptar, nessa obra e noutras que se seguiram, a descrição e a classificação sistemática dos fármacos, o que se traduziu numa identificação botânica mais precisa, ponto de partida essencial para esta disciplina. O método botânico, passa assim, a imprimir à Farmacognosia uma orientação mais perfeita e estável, resolvendo problemas da origem e da descrição dos caracteres das plantas ou dos órgãos utilizados.

Foi a partir dessa época que nas Universidades se encoraja o estudo dos fármacos vegetais, através da criação de jardins botânicos, alguns dos quais destinados exclusivamente, à cultura de plantas com aplicação no tratamento de doenças.

Depois deste período, outras plantas e produtos medicinais exóticos aparecem na Europa. A casca da quina começa a ser utilizada no combate ao paludismo entre 1640 e 1650; a ipecacuanha, que como vimos, foi primeiro referida, pelos portugueses, só em 1672 é usada na Europa; a baunilha, descoberta pelos espanhóis no México, apenas em 1721 é incluída na London Farmacopeia; as folhas de coca, tão conhecidas dos incas, só por volta de 1688, o seu uso é difundido; a sénéga, empregue pelos índios norte-americanos, entra na terapêutica, a partir de 1734.

No entanto, somente em finais do século XVIII, é que a Farmacognosia envereda por um novo caminho, ao procurar, de um modo sistemático, isolar e determinar a estrutura dos constituintes activos dos produtos de origem natural dotados de propriedades medicinais. Embora, já tivessem sido isolados o ácido benzoico, a sacarose, a cânfora, e o timol, foram os trabalhos do sueco SCHEELE (1742-1786), que deram início a esta nova etapa da Farmacognosia com a obtenção, na sua farmácia de Koping, de vários ácidos orgânicos e ainda os compostos lactose e glicerina, todos sempre obtidos a partir de produtos naturais.

Outros farmacêuticos e químicos já no século XIX se distinguem no isolamento de constituintes activos a partir de plantas ou de produtos vegetais. DEROSNE, em 1803, extrai do ópio a narcotina e uma mistura de alcalóides, da qual SERTURNER, em 1816, isola a morfina, PELLETIER e CAVENTOU, a estricnina, em 1818. Também, os primeiros heterósidos

foram obtidos nesta época: a salicilina do salgueiro por LEROUX, em 1830, a amigdalina das amêndoas amargas por ROBIQUET nesse mesmo ano, a digitalina cristalizada da dedaleira por NATIVELLE, em 1868, etc.

Em relação ao isolamento de alcalóides, não posso deixar de referir os primeiros trabalhos realizados, em Portugal, sobre quinas provenientes do Brasil, pelo Prof. TOMÉ RODRIGUES SOBRAL, director do Laboratório Químico desta Universidade, que acabara de ser instalado após a reforma Pombalina, e pelo médico naval BERNARDINO ANTÓNIO GOMES.

Infelizmente, dos trabalhos realizados pelo primeiro, nada se sabe, pois o exército francês comandado por MASSENA incendiou-lhe a residência, quando da sua passagem por Coimbra. Já, as experiencias químicas de BERNARDINO ANTÓNIO GOMES foram comunicadas à Academia Real de Ciências de Lisboa, na sessão de 7 de Agosto de 1810, onde refere o isolamento do alcaloide que denominou “chinchonino”. Torna-se, assim, o primeiro investigador a obter um dos alcalóides da quina e também a ter o mérito de ser o pioneiro, em Portugal, no isolamento de constituintes de fármacos vegetais.

De assinalar que o trabalho de BERNARDINO ANTÓNIO GOMES, publicado em 1811 no “Medical and Cirurgical Journal”, é referido nas publicações estrangeiras contemporâneas, tendo PELLETIER e CAVENTOU, dez anos depois, na memória onde descreve o isolamento da quinina, também citado a descoberta da chinchonina pelo nosso compatriota.

Assim, a partir dos finais do século passado, com o isolamento dos constituintes dotados de acção farmacológica, entra-se numa nova fase da utilização científica das plantas medicinais, com a substituição progressiva destas e dos seus extractos, pelos compostos reconhecidos como responsáveis pelas suas virtudes terapêuticas.

Para esta nova orientação contribuíram, decisivamente, os trabalhos de CLAUDE BERNARD (1813-1878), em Fisiologia, ao permitirem a verificação da actividade de muitos produtos naturais, ou dos seus constituintes habitualmente empregues em medicina, para além de se poder ter, um mais aprofundado conhecimento do seu modo de actuação.

As correlações entre a estrutura química dos constituintes activos e a acção fisiológica destes começa a fazer-se, dando origem à descoberta de novas moléculas naturais de elevada actividade farmacológica. Foi o caso da identificação de substâncias que existem em quantidades muito reduzidas, tais como as vitaminas, as hormonas e mais recentemente, os antibióticos.

Demarcam-se, assim, pouco a pouco, os âmbitos básicos da Farmacognosia moderna: a caracterização botânica das espécies vegetais farmacologicamente activas e o estudo da sua composição química com isolamento, identificação e dosagem dos seus constituintes.

Ainda hoje, a correcta caracterização botânica continua a ser fundamental para a Farmacognosia, pois sem esta não há estudos químicos e fisiológicos válidos para uma dada espécie vegetal.

Já o desenvolvimento da química analítica, designadamente, através dos modernos métodos cromatográficos, espectrométricos, e radioimunológicos, apoiados em aparelhos cada vez mais sofisticados, tem permitido um melhor conhecimento da composição química dos fármacos e da estrutura dos seus componentes activos. Consequentemente, um maior controlo de qualidade, com uma intervenção mais precisa nos aspectos relacionados com obtenção, cultura, colheita, preparação e armazenagem dos fármacos e também, sobre os processos industriais que envolvem o isolamento dos seus compostos activos.

Nos últimos trinta anos, graças aos progressos alcançados nos métodos analíticos, os conhecimentos sobre as plantas medicinais foram consideravelmente aumentados. Bastará consultar as revistas de extractos bibliográfico, para nos apercebermos do elevado número de novos constituintes isolados, dos estudos fisiológicos e das referências aos mecanismos que envolvem a bioformação desses constituintes no vegetal.

Mesmo tendo em conta toda a investigação até agora realizada, esta acaba por ser uma pequena parte do que, até ao momento, ainda está por fazer, já que é grande o número de plantas ainda não estudadas, tanto no sentido de uma utilização directa, como da obtenção de novos

constituintes activos, ou, muito simplesmente, de novas moléculas que possam servir para preparar por hemissíntese, compostos farmacologicamente activos. Por exemplo, o Brasil, com cerca de 10 por cento de toda a flora mundial, apesar de ter proporcionado à humanidade produtos com propriedades extraordinárias como os curares, a emetina, a pilocarpina, e outros, continua a ser um país com muitas potencialidades, também neste campo. Segundo a opinião do distinto fitoquímico Prof. OTTO GOTTLIEB da Universidade de São Paulo, são menos de 1 por cento as espécies vegetais brasileiras que foram analisadas sob o ponto de vista químico.

É certo que, a nível mundial, algumas das espécies ainda não investigadas, química e farmacologicamente, pertencem ao arsenal fitoterapêutico, que o homem utilizou, muitas vezes, com bons resultados. Tais medicamentos de uso popular variam, como é lógico, de acordo com a flora existente numa determinada região climática, e cujo estudo é possível fazer-se, ainda hoje, nas sociedades contemporâneas mais ou menos primitivas. Tem de se pensar, que essas colecções de plantas e de produtos vegetais tradicionalmente experimentados no homem, hão-de conter seguramente, algum aspecto digno de posterior investigação, não devendo, por isso, ser postas de lado como inúteis. Interrogámo-nos, também, se os efeitos adversos – um dos principais problemas, sempre presente na introdução de novos fármacos – não terão sido em parte minimizados, graças aos modos de preparação e de administração seguidos com esses produtos vegetais.

Enquadradas nesta problemática, equipas ligadas à grande indústria dos medicamentos e constituídas por botânicos, farmacognosistas e farmacologistas, procedem, em muitas regiões do globo, mas, sobretudo, nas tropicais e sub-tropicais, a um esforço sistemático de recolha e estudo de espécies empregues em medicina popular.

Também com o propósito de obter todas as informações possíveis sobre plantas usadas com fins medicinais por povos primitivos, etnofarmacognosistas estão actualmente empenhados nesses estudos em várias zonas do

mundo, publicando-se resultados em revistas especializadas e fomentando-se, a nível internacional, reuniões científicas sobre esta matéria.

A ocidentalização de muitas destas populações e o risco eminente da perda total de tais conhecimentos empíricos, conferem ao seu registo o estatuto de necessidade urgente. Veja-se o que se está a passar em diversas regiões do globo, onde a rápida mudança do modo de vida de sociedades primitivas está a fazer desaparecer a sua medicina popular, que se apoia, quase sempre, em floras muito importantes.

Países, como a China, a Coreia do Norte, o Japão e outros, têm feito um esforço significativo, na investigação de fármacos de uso tradicional, o que tem conduzido a resultados de alto interesse sob o ponto de vista terapêutico e evitado a perda dessa informação.

Por outro lado, a forma alarmante como se processa, em certas regiões, o extermínio de espécies vegetais, mesmo antes de serem investigadas química e farmacologicamente, justifica que se conceda prioridade a tais estudos. Constitui exemplo desse esforço de recolha, o trabalho de ALTSCHUL, que apresenta cerca de 7500 referências sobre o uso medicinal e efeitos tóxicos de plantas, por populações não ocidentalizadas. HARTWELL, numa série de artigos publicados na conceituada revista *Lloydia*, recompilou uma extensa relação de plantas usadas em medicina popular no combate ao cancro. Importante é, também, o trabalho de prospecção sobre milhares de extractos vegetais, em relação a uma possível actividade antineoplásica e citotóxica, que está a ser levado a efeito pelo "U.S. National Cancer Institute".

Ainda que a Farmacognosia, esteja, essencialmente, orientada para a medicina alopática, há outros sistemas terapêuticos, de importância mundial, que empregam também, plantas no tratamento das doenças. Na maior parte dos casos, a filosofia geral em que os ditos sistemas se baseiam, difere, significativamente, do sistema alopático, ao fazerem apelo a outros efeitos não considerados na medicina clássica.

Também, há já algum tempo, que a Organização Mundial de Saúde (OMS) se tem mostrado muito interessada nos sistemas terapêuticos indí-

genas, especialmente nos que usam medicamentos vegetais. É um facto, que aproximadamente 80 por cento da população mundial ainda utiliza medicamentos desse tipo pelo que, com o adequado estudo e desenvolvimento destes sistemas, procura, a OMS, que melhores cuidados de saúde possam ser alargados a todos, no século XXI que se aproxima.

Neste sentido, um contributo valioso, tem sido dado pela Farmacognosia ao estudar a composição e normas de qualidade de muitos produtos vegetais usados, tradicionalmente, em povos de cultura diferente da europeia, em especial nos países do Oriente como a Coreia, a China, a Índia, etc.. Destes produtos, merecem destaque os denominados medicamentos adaptogénicos, que se têm mostrado activos em grande número de síndromes do nosso século atribuíveis ao ritmo vertiginoso da vida moderna, tais como, o nervosismo, a angústia, a insónia e outros.

Também no mundo ocidental, principalmente na última década, se tem vindo a assistir a um crescente interesse pelo uso das plantas medicinais na terapêutica, constituindo, em certas circunstâncias, uma ajuda nos cuidados primários de saúde e um excelente complemento terapêutico, compatível com a medicina clássica. Pena é que, em Portugal, a maioria desses medicamentos com produtos vegetais, não cumprindo o que está legislado, não sejam registados na Direcção-Geral de Assuntos Farmacêuticos, nem submetidos a controlo de qualidade apropriado. Sendo verdadeiros medicamentos, quase sempre são vendidos como produtos dietéticos, para os quais praticamente não existe qualquer verificação. Para além de que, ao se qualificarem como “produtos naturais” induzem o doente a pensar, que podem ser usados indiscriminadamente e sem qualquer efeito tóxico ou adverso.

Vejam, seguidamente, outros tipos de estudos com importância em Farmacognosia, que estão a ser objecto de investigação.

Destes, têm um interesse particular, os que são orientados no sentido de determinar as vias biossintéticas de compostos elaborados pelas plantas. São estudos que também permitem conhecer as circunstâncias que determinam a formação de constituintes activos e que sendo

satisfeitas, pela administração de produtos intermediários da sua síntese, concorrem para o enriquecimento das espécies medicinais nesses constituintes. Empregam-se, quase sempre, precursores marcados em dois ou três pontos diferentes, para mais facilmente se evidenciar a natureza da sua incorporação bioquímica. De preferência, estes estudos devem ser realizados em culturas de tecidos ou em células isoladas, para que assim se possa dispor de um material mais uniforme, disponível em qualquer momento e que pode ser manipulado em condições reprodutíveis, pois estes requisitos, são difíceis de obter em plantas vivas inteiras.

A cultura de células vegetais como fonte de metabolitos com actividade farmacológica, representa, já hoje, uma outra promissora realidade.

A potencialidade deste processo biotecnológico na produção de metabolitos secundários, deriva de que a informação genética para a sua elaboração por parte das células indiferenciadas em cultura, continuar a estar presente nesse tipo de células.

Assinale-se a tal propósito, ter sido o Prof. STABA e respectiva equipa da Universidade de Minnesota, a obterem os primeiros resultados indicadores da validade do processo de cultura de células provenientes de plantas medicinais, ainda que neles fosse pouco significativo o rendimento de produção de metabolitos. Contudo, o intenso estudo que tem vindo a ser feito na composição dos meios de cultura, no uso de indutores apropriados e na escolha de variedades químicas de elevado rendimento, tem permitido, em muitos casos, ultrapassar este inconveniente, proporcionando um peso de massa celular seca, de cinco a dez vezes superior à que é obtida a partir da própria planta.

A cultura de células vegetais pode, assim tornar-se útil para as indústrias farmacêuticas que ao pretenderem obter um determinado composto activo, têm de recorrer a matérias primas provenientes de plantas espontâneas ou de cultura, dado que nessas circunstâncias são diversas as dificuldades que se deparam a este sector de produção de medicamentos. Destacam-se pela sua importância, as seguintes:

- A impossibilidade de obter a matéria prima em quantidade suficiente. Certas plantas, ainda que constituindo uma importante fonte de determinado composto, nem sempre podem ser obtidas em quantidade economicamente viável, para satisfazer a procura. Foi o caso, das sementes de *Strophantus sarmentosus*, que, por conterem sarmentogenina, poderiam servir para a hemissíntese de corticosteróides. No entanto, estas lianas tropicais são pouco abundantes e de difícil cultura.
- Também, a existência de flutuações nos abastecimentos e na qualidade podem originar dificuldades. A produção de matéria prima vegetal está dependente de condições climáticas, de doenças nas plantações, variações dos métodos de recolha e de secagem, etc., pelo que pode haver quebras de produção e alterações na qualidade, devido a estes factores.
- Finalmente, considerações de ordem política. Quando um novo fármaco foi patenteado com êxito, o país de origem da matéria prima, pode tentar explorar essa situação, criando dificuldades na exportação das plantas ou aumentando o seu preço ao fazer certos processamentos no seu próprio país. Isto já ocorreu com a *Rauwolfia serpentina* na Índia e com certas espécies de *Dioscorea*, como a *Dioscorea mexicana* e a *Dioscorea composita* existentes no México e que eram fornecedoras da diosgenina necessária para o fabrico de esteróides.

Como consequência destas dificuldades, não surpreende que a indústria farmacêutica se esteja a interessar vivamente pela cultura de células vegetais em condições muito semelhante, às usadas na obtenção de antibióticos, pois deixando de ter os inconvenientes, atrás citados, pode sempre ajustar-se às necessidades e assegurar um produto de qualidade uniforme.

Em escala-piloto, os resultados já alcançados com heterósidos cardiotónicos, antraquinonas, alguns saponósidos como os ginsenósidos e alcalóides diversos, justificam as expectativas que estão a ser postas neste processo.

A possibilidade de células vegetais, em cultura, desenvolverem conversões bioquímicas, já está a ser aproveitada para transformar moléculas sem actividade farmacológica em compostos activos. Até certo ponto, da mesma forma como culturas de microrganismos podem efectuar modificações de um dado substracto, também, alterações do mesmo tipo, podem ser realizadas em culturas de células vegetais, tanto em suspensão como pela técnica, mais recente, de imobilização.

Para que sejam desenvolvidos processos industriais viáveis comercialmente neste campo, é necessário que o substracto seja acessível e de baixo custo e que o composto a obter não fique por preço superior, ao originado quando se usam conversões bioquímicas por microrganismos ou, por processos que envolvam sínteses químicas.

A capacidade de culturas celulares de *Digitalis lanata* efectuarem glucosilações, hidroxilações e acetilações, permitiu, já à indústria farmacêutica, transformar em digoxina a digitoxina que fica como sub-produto, a quando, da extracção daquele heterósido a partir das folhas da dedaleira.

Também, nos compostos monoterpénicos, existentes nos óleos essenciais, são conhecidas as bioconversões por intermédio de certas linhas celulares. Assim, a partir de culturas celulares de *Mentha*, pode-se transformar a pulegona em isomentona e a mentona em mentol.

De especial importância se pode revestir, também, a aplicação desta técnica, à obtenção de aditivos alimentares, como por exemplo, aromatizantes e conservantes, capazes de ser alternativa aos produtos provenientes da síntese química, cuja toxicidade constitui, em regra, obstáculo sério à sua utilização pela indústria alimentar. Condição é, que se desenvolvam processos industriais conducentes a preços de produção não superiores aos dos compostos de origem natural.

Um outro campo que tem tido, ultimamente, um grande desenvolvimento, diz respeito à aplicação dos estudos genéticos nas plantas medicinais.

Quando, a partir de 1973, se tornou viável, mediante as técnicas de engenharia genética, transferir certos fragmentos de ADN, surgiu a possi-

bilidade de se conseguir, artificialmente, a passagem de um determinado carácter de organismo para um outro. É o que sucede, por exemplo, com a insulina humana, com a hormona do crescimento e com outras hormonas polipeptídicas que hoje podem ser preparadas a mais baixo custo, mediante cultura de bactérias ou de células animais que receberam o gene, que codifica a síntese dessas hormonas.

Se bem que não tenham sido tão espectaculares, em células vegetais, os processos que visam directamente a obtenção de medicamentos, já o aproveitamento industrial de muitos outros efeitos genéticos são garantia do valor desta via de investigação. São aspectos que estão a ter presentemente grande interesse:

- A poliploidia.
- A indução de sínteses bioquímicas anormais com vista à produção de moléculas activas.
- A hibridação somática.
- A obtenção de variedades químicas ou de quimiótipos.

Uma das alterações na estrutura genética, mais vulgar dentro das mutações, é sem dúvida a poliploidia. Esta, pode ser observada na natureza em diversas espécies, revestindo-se de interesse industrial, designadamente, nas mentas e na valeriana.

Algumas mentas correspondem a poliploides resultantes da multiplicação de cromossomas através de uma hibridação entre duas espécies. Assim, uma das mais cultivadas, conhecida por *Mentha piperita*, é considerada como um híbrido da *Mentha aquática* e da *Mentha spicata*.

Já na valeriana, a poliploidia deriva da multiplicação de cromossomas da mesma espécie, aparecendo formas diplóides, tetraplóides e octaplóides, o que pode explicar a grande variabilidade na acção farmacológica das raízes desta planta medicinal.

A poliploidia induzida artificialmente, muito empregue não só em plantas medicinais mas, também em floricultura, pode ser feita à custa

de radiações ou de produtos químicos. De entre estes, o alcaloide colquicina é o mais utilizado, podendo originar plantas cujo constituinte activo aumenta em mais de 50 por cento, em relação à espécie não tratada. São exemplos disso, o que se passa com a *Atropa belladonna*, a *Datura stramonium*, a *Lobelia inflata*, e com muitas outras espécies.

O aparecimento frequente, nas culturas de células vegetais de compostos não detectados na planta original, levou que hoje se esteja a investigar no sentido de se induzir à formação de novas vias metabólicas que conduzam à obtenção de moléculas farmacologicamente activas. É o que sucede nas culturas de células de *Catharanthus roseus* que originam dímeros da vimblastina e da vincristina, importantes alcalóides antineoplásicos. A este respeito, um trabalho do Prof. ALASTAIR SCOTT, ilustre doutor *honoris causa* da minha Faculdade, refere serem certas geninas, conhecidas por induzirem em plantas a formação de terpenoides, capazes de aumentar em 50 por cento, aproximadamente, a produção dos dois alcaloides, e não a desses dímeros.

Também a origem do “callus” ser a partir de meristemas do talo, da raiz ou de outras partes da planta pode influenciar o tipo de via metabólica produtora de metabolitos secundários, situação que é sempre explorada quando da pesquisa de novos compostos activos.

Uma outra linha de investigação, relativamente recente, no domínio da genética, é a da hibridação somática. Nesta, isolam-se em primeiro lugar, os protoplastos, isto é, as células vegetais em que as suas paredes foram eliminadas por métodos enzimáticos. Obtidos os protoplastos, estes podem ser mantidos em cultura e depois induzido a fundirem-se com outros da mesma ou de espécie diferente. Os trabalhos realizados pelo Prof. COCKING da Universidade de Nottingham, na fusão somática de espécies medicinais, do género *Datura*, *Nicotiana*, *Petunia* e outras, têm aberto caminho a várias experiências, encontrando-nos, assim, em presença de mais um campo de investigação com excelentes perspectivas de utilização industrial, num futuro próximo.

Finalmente, uma referência, a uma outra área de investigação, não menos relevante, que se relaciona com a variabilidade apresentada pelas

plantas medicinais. Com efeito, o intenso estudo a que os fármacos vegetais têm sido submetidos, com vista à determinação do tipo e da quantidade dos seus constituintes activos, rapidamente levou à verificação da existência de variedades químicas ou de quimiótipos. Estes correspondem a populações quimicamente diferentes dentro de uma dada espécie vegetal, o que indica a presença de fenótipos semelhantes, mas de diferentes genótipos, pelo que são idênticos na aparência externa, mas diferentes quanto à sua composição química. Assim, a selecção de um determinado quimiótipo originará, quando cultivado, material vegetal que deixa de ter variabilidade, o que é muito importante para a terapêutica e para as indústrias farmacêuticas, interessadas no isolamento de moléculas activas ou de compostos a serem utilizados na hemissíntese de medicamentos.

A selecção de quimiótipos é, normalmente, orientada no sentido da obtenção quer daquele que contém em elevada quantidade o constituinte que nos interessa, quer do que origina um maior rendimento global de um dado grupo de constituintes.

Assim, a *Datura sanguinea*, importante fonte comercial para a extracção do alcalóide tropânico, hioscina, é uma espécie, que apresenta uma grande variabilidade, não dependente de factores ambientais. Por isso dela se seleccionou um quimiótipo com muito interesse industrial, pelo alto teor naquele alcaloide.

Um outro exemplo é o da *Cassia augustifolia*, que tem sido submetida a programas, tendo em vista obter plantas com alto teor em senósido B, o heterósido antraquinónico com maior importância na terapêutica.

Também, em espécies produtoras de óleos essenciais, os estudos que têm sido efectuados revelaram a existência de um marcado polimorfismo químico, pelo que se conhecem variedades químicas, em, pelo menos, 36 famílias das Briófitas, das Gimospérmicas e das Angiospérmicas, muitas delas usadas na indústria farmacêutica e na de perfumes.

No Laboratório de Farmacognosia da Faculdade de Farmácia desta Universidade, desenvolve-se presentemente neste campo, um Projecto de Investigação sobre tomilhos, espécie espontânea, muito difundidas em

Portugal, que se caracterizam por apresentarem um polimorfismo químico muito acentuado. A identificação das diferentes variedades químicas irá permitir seleccionar as que oferecem melhores perspectivas de aproveitamento industrial.

A propósito da investigação que decorre no Laboratório de Farmacognosia da minha Escola, seja-me permitido referir, aqui, alguns dos factos mais relevantes que o marcaram nas últimas décadas e os pioneiros que, pela sua dedicação e com escassos recursos, foram capazes de criar o embrião de uma linha de pesquisa que acabou por alcançar assinalável prestígio.

Recordo, em primeiro lugar, o Prof. A. FERNANDES COSTA que ao receber do Senado Universitário, em 1938, um subsídio do fundo SÁ PINTO, pôde adquirir algum equipamento que lhe permitiu iniciar os estudos analíticos de fármacos aromáticos e de seus óleos essenciais. Tais subsídios mantiveram-se durante alguns anos, o que contribuiu para a publicação dos primeiros trabalhos sobre a flora aromática portuguesa.

Em 1954, o banqueiro SOTTO-MAYOR, oferece, à Universidade de Coimbra, uma verba importante da qual, o Laboratório comprou um espectrofotómetro Beckmann DU com a quota-parte que recebe, o que correspondeu, nessa altura, a uma aquisição que se tornava imprescindível e que de outro modo seria difícil de conseguir.

A partir de 1959, é institucionalizado no mesmo Laboratório, um Núcleo do Agrupamento Científico de Farmacognosia da Junta de Investigações Científicas do Ministério do Ultramar, tendo como objectivo o estudo das plantas medicinais da flora ultramarina. Para além do respectivo Director, Prof. A. FERNANDES COSTA, colaborou, nesses Núcleo, o insigne docente e investigador, Prof. JOSÉ CARDOSO DO VALE, hoje já jubilado, mas que continua a prestar a sua valiosa orientação, e com o qual, tive a honra de participar no trabalho laboratorial.

Em 1966, a Fundação Calouste Gulbenkian ao oferecer a este Laboratório, um cromatógrafo gás-líquido e outro material considerado indispensável, veio criar novas possibilidades à investigação em curso.

Ao serem incentivados, em 1975, projectos de investigação subsidiados pelo Instituto de Alta Cultura, é dinamizado um projecto para o estudo de óleos essenciais, da responsabilidade do Prof. J. CARDOSO DO VALE.

Mais recentemente, ao ser criada em 1978, a Linha de Acção n.º 2 “Estudo de Plantas Medicinais e Óleos Essenciais” do Centro de Estudos Farmacêuticos do I.N.I.C., a funcionar nesta Faculdade, damos continuidade aos estudos fitoquímicos iniciados há já 53 anos e cujos resultados se traduzem, até ao momento, em mais de 140 publicações em revistas nacionais e estrangeiras. Para além das relações estreitas, que o Laboratório de Farmacognosia mantém no campo das plantas aromáticas, com Laboratórios congéneres das Faculdades de Farmácia de Nantes, de Granada e de Sassari e com Departamentos do Instituto Nacional de Investigaciones Agrárias de Madrid, do Centre d’Expérimentation Agricole Montagne Séche de Avignon e do Laboratório Nacional de Engenharia e Tecnologia Industrial de Lisboa.

MINHAS SENHORAS E MEUS SENHORES

Espero ter conseguido demonstrar o contributo que a Farmacognosia tem dado à pesquisa e ao estudo de novos fármacos de origem natural, ao isolamento, identificação e dosagem dos seus constituintes activos, à caracterização e controlo de matérias primas naturais, usadas não só na indústria farmacêutica, como na alimentar, na perfumaria e na cosmética.

Considerada, embora, como ciência aplicada, a Farmacognosia tem desempenhado um papel importante no desenvolvimento de ciências puras como a Botânica Descritiva, a Taxonomia Vegetal e a Fitoquímica.

A cultura artificial de células vegetais com vista à obtenção de metabolitos activos ou à biotransformação de compostos e a aplicação dos estudos genéticos às plantas medicinais, nomeadamente, a poliploidia, a indução de sínteses anormais e a obtenção de variedades químicas, são linhas de investigação viradas para o futuro. Estas, estão a interessar um número

cada vez mais vasto de farmacognosistas, que dominando tanto a botânica como a química, estão em condições de contribuir para o progresso de campos tão úteis na obtenção de compostos, susceptíveis de alargar os horizontes do actual arsenal terapêutico e de melhorar as condições da Saúde do Homem.

Tenho dito

Separata do Anuário da Universidade de Coimbra,
Ano 1991-1992.



*Prof. Doutora MARIA IRENE OLIVEIRA COSTA BETTENCOURT NORONHA DA SILVEIRA
(27.09.1944 – 16.11.2013)*

MARIA IRENE OLIVEIRA COSTA BETTENCOURT NORONHA DA SILVEIRA

(N.: Leiria, 27 de Setembro de 1944 – F.; 16 de Novembro de 2013)

Doutora em Farmácia na Universidade Complutense de Madrid em 1977

Agregação em Farmácia Sub-Grupo de Química Analítica do 1.º Grupo em 1994

Professora Catedrática da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Vice-Reitora da Universidade de Coimbra

*Cadeiras: Bromatologia e Análises Bromatológicas I e II, Hidrologia
e Análises Hidrológicas, Nutrição e Dietética, Higiene e Saúde Pública,*

Tecnologia dos Alimentos e Controlo de Medicamentos em Alimentos

Presidente dos Conselhos Científico e Pedagógico e da Assembleia de Representantes

Vice-presidente dos Conselhos Diretivo e Científico

Diretora do Laboratório de Bromatologia

Coordenadora do Grupo de Investigação de Bromatologia

do Centro de Estudos Farmacêuticos

Membro do senado da mesma Universidade e vogal da Secção de Investigação

Bastonária da Ordem dos Farmacêuticos

Medalha de Honra da Ordem dos Farmacêuticos

**ORAÇÃO DE SAPIÊNCIA NA ABERTURA SOLENE
DAS AULAS NA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
A 20 DE OUTUBRO DE 1999
PELA DOUTORA MARIA IRENE DE OLIVEIRA COSTA
BETTENCOURT NORONHA DA SILVEIRA**

BROMATOLOGIA
UMA CIÊNCIA DE SAÚDE

MAGNÍFICO REITOR DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
SENHOR PRESIDENTE DA ASSEMBLEIA DA REPÚBLICA
SENHOR VICE-PRESIDENTE DO SUPREMO TRIBUNAL DE JUSTIÇA EM
REPRESENTAÇÃO DO SENHOR PROCURADOR-GERAL DA REPÚBLICA
EXCELÊNCIA REVERENDÍSSIMA SENHOR BISPO COADJUTOR DE COIMBRA
EXCELENTÍSSIMAS AUTORIDADES CIVIS E MILITARES
SENHOR REITOR HONORÁRIO DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
SENHOR PRESIDENTE DO CONSELHO DE REITORES DAS UNIVERSIDADES
PORTUGUESAS
SENHORES REITORES, VICE-REITORES E PRÓ-REITORES
SENHORA VICE-REITORA EM REPRESENTAÇÃO DO SENHOR REITOR DA
UNIVERSIDADE COMPLUTENSE DE MADRID
PREZADOS COLEGAS DOUTORES DESTA UNIVERSIDADE
SENHORES ASSISTENTES E SENHORES INVESTIGADORES

SENHOR PRESIDENTE DA ASSOCIAÇÃO ACADÉMICA DE COIMBRA
CAROS ESTUDANTES
PREZADOS FUNCIONÁRIOS
MINHAS SENHORAS E MEUS SENHORES

Cumprindo-se o ritual, que é este, de ser proferida uma Oração de Sapiência, perante o Claustro por ocasião da abertura solene das aulas e no âmbito dos Estatutos Velhos outorgados por El-Rei D. SEBASTIÃO em 1557 à Universidade de Coimbra, coube-me a mim, desta feita, o encargo de realizar tal missão, sendo certo que, se difícil é por um lado, é-o também, por outro e para mim, muito honrosa tal distinção e privilégio.

A todos os que se dignaram assistir a este acto as minhas sinceras homenagens. Permitam-me em especial agradecer a presença que muito nos honra e sensibiliza do Ex. mo Senhor Presidente da Assembleia da República e cumprimentar em particular a Senhora Vice-Reitora da Universidade Complutense de Madrid a quem nos unem laços estreitos de cooperação e amizade e bem assim das Ex. mas Autoridades Cívicas, Militares e Académicas.

A história humana confunde-se, em grande parte, com a história da procura dos alimentos. O homem tem necessidade de se alimentar para sobreviver. A fome, que é a sensação consciente dessa necessidade, é, por consequência, um dos mais importantes motores da humanidade. A obsessão da fome anula todo o sentido social e, em casos extremos, todo o senso humano.

O papel da alimentação humana na saúde das populações constitui, actualmente, uma das grandes áreas da investigação e da política sanitária nos países desenvolvidos e, provavelmente, tal situação estender-se-á ao longo das próximas décadas.

A ciência da alimentação é uma disciplina do séc. XX, não obstante o interesse pelos alimentos, pela dieta e pela saúde ser bastante antigo e as primeiras tentativas para regularizar os conceitos dietético pertencerem mais à história da religião e do direito do que à da medicina.

A associação entre alimento e saúde, implícita nas prescrições religiosas, tornou-se explícita ao longo da história das civilizações.

HERÓDOTO, no séc. V AC, relatava que os egípcios acreditavam que os alimentos constituíam a origem de todas as doenças e, concretamente, que a quantidade de alimentos consumidos estava relacionada com a preservação da saúde.

SÓCRATES recomendou ponderação na comida e na bebida, considerando que uma pessoa deve comer só quando tiver fome e beber quando tiver sede.

HIPÓCRATES opinava que uma alimentação escassa era mais perigosa que uma alimentação generosa. Também postulou “que o teu alimento seja o teu melhor medicamento” e que todos os alimentos contêm o mesmo princípio básico.

GALENO considerava que uma eleição adequada de alimentos era fundamental para uma vida longa e saudável. Esta ideia constituiu o tema central dos escritos durante a idade média e dos primeiros textos científicos.

A convicção de que a alimentação adequada era um elemento fundamental na saúde e na longevidade, originou vários estudos a partir do séc. XIII. Sir FRANCIS BACON, acreditava que, enquanto que a medicina servia para curar uma doença, só uma dieta adequada podia prolongar a vida.

Que os alimentos são fundamentais para a sobrevivência humana é uma constatação e, desde há milhares de anos, a raça humana tem feito uso dos seres vivos, não só como fonte de alimentação mas também como agentes modificadores de alimentos.

A história das civilizações humanas esteve influenciada, numa parte significativa, pela obtenção de alimentos suficientes, não só para a sua sobrevivência, mas também para evitar deficiências, encontrando-se todavia nesta situação uma grande parte da população mundial actual.

Há, ainda, relação entre a diversidade da alimentação nas distintas sociedades e as grandes diferenças no desenvolvimento antropológico, demográfico, cultural e tecnológico das mesmas, em todas as épocas da história.

Esta analogia do homem com o alimento, atravessou uma série de etapas histórico-culturais. A conduta inicial alimentar do homem seguiu os ditados dos apetites naturais e foi-se modificando em função de factores sócio-culturais, em que se interaccionaram condicionamentos naturais, fisiológicos, políticos, sociológicos e económicos.

A alimentação vegetariana era a base quase exclusiva dos homínídeos. A descoberta do fogo e a domesticação dos animais, foram fundamentais e decisivas para a evolução da espécie humana, ao possibilitar uma melhoria substancial na diversidade, qualidade e conservação dos alimentos.

A extensão da agricultura e da pecuária constituiu um ponto de inflexão significativo no mitigamento da dependência do homem frente a um meio ambiente imprevisível, à mercê das calamidades naturais, passando do tentar adaptar-se à Natureza, a procurar que esta se adaptasse a ele.

À medida que o homem se liberta da preocupação exclusiva do alimento, vão-se implementando as actividades como as técnicas, as artes, as ciências, as religiões, a política ou a filosofia.

Mas, se aumentou a quantidade global de reservas alimentares, simultaneamente restringiu-se a gama qualitativa dos alimentos, o que se traduziu numa alimentação baseada em produtos ricos em hidratos de carbono, enriquecidos com algum alimento de complemento.

As crises de produção do produto base, desencadearam vagas de fome e a conseqüente má nutrição quantitativa, e as crises na produção dos alimentos de complemento, originaram as más nutrições qualitativas, se não mesmo de deficiências.

No âmbito europeu começaram por se distinguir duas identidades alimentares claramente diferenciadas na produção e no consumo de alimento.

Na área de influência greco-romana, o trigo, a videira e a oliveira formavam a tríade de recursos básicos a que se acrescentavam, complementarmente, a pecuária, nomeadamente a ovina e caprina. Nas regiões

costeiras, a pesca teve também acentuada importância. Estabeleceu-se um sistema de alimentação, com uma marcada tendência vegetariana, que posteriormente conheceríamos com o nome de mediterrânea. O pão, o vinho, o azeite e as verduras eram os alimentos básicos e a eles se incorporavam, ocasionalmente, em pequenas quantidades, fruta, carne e, sobretudo, o queijo (de ovelha e de cabra).

As tribos ibéricas, célticas e germânicas, praticaram uma economia silvo-pastoril que deu lugar a uma alimentação baseada na caça, na pesca, na recolha de frutos silvestres e numa pecuária de floresta (suínos sobretudo, mas também equinos e bovinos). A cultura mais importante era a hortícola. A cerealicultura era esporádica, tinha como finalidade a obtenção de cerveja e, só secundariamente, a de produtos farináceos. As bebidas tradicionalmente mais frequentes eram o leite de burra e os diversos líquidos ácidos obtidos a partir deste; enquanto que a cerveja e a sidra eram conseguidas a partir de diversos frutos silvestres. Esta alimentação, a bárbara, era acentuadamente carnívora, à volta do que se poderia chamar o animal da civilização: o suíno, entendido quase como a mesma essência de alimentação, representada pelo Grande Porco da mitologia germânica, prometido aos heróis mortos na batalha, como inesgotável fonte de alimento do paraíso ultraterreno.

A interpenetração dos povos com o seu sistema alimentar, articulando os produtos vegetais com os animais deu, como resultado, o entrecruzamento sistemático dos dois modelos de alimentação e é como consequência lógica desta conjugação, que no sul europeu passou a consumir-se mais carne e no norte, o pão tornou-se num alimento cada vez mais habitual.

A diferenciação social emerge no consumo de carne: para os ricos, carne fresca; para os pobres, carne em conserva, fumada ou salgada e, eventualmente, caça. No consumo de cereais, os ricos alimentavam-se com pão branco e os pobres com pães escuros.

Entretanto, sucedem-se crises alimentares com fomes generalizadas. As descrições sobre as práticas de coprofagia e antropofagia, nas zonas atingidas pela fome, fazem-nos ver bem as condições extremas que o

Homem suportou. Para numerosas regiões do Continente Europeu, um em cada dois anos foi de fome. A peste encontrou a população num estado de desnutrição generalizada, o meio ideal para progredir. Um quarto da população europeia e noutras zonas um terço ou, inclusivé mais, foi o tributo da sua visita.

Outra terrível doença já conhecida desde a mais remota antiguidade mas sem que ninguém suspeitasse da origem deste mal misterioso, era o escorbuto. Constituiu um flagelo que fazia razias cada vez que grassava uma crise de fome e que continuou, durante séculos, a fazer centenas de milhar de vítimas.

Uma das respostas face às crescentes necessidades alimentares da população, foi a expansão dos espaços cultivados. Outras, foram as técnicas de conservação dos alimentos por secagem, fumagem, salga e as conservas em azeite ou vinagre que, embora já conhecidas desde antigamente, só viriam a atingir o seu aperfeiçoamento como resposta à crescente procura, tanto dos peixes de mar, como os de água doce e, nomeadamente, com a descoberta nos enormes bancos da Terranova, do bacalhau, o que se traduziu na efectiva integração do pescado na alimentação.

Um reflexo fiel da integração cultural da alternância entre a carne e o pescado surge na literatura, a partir do século XIII com a divisão de papéis entre *dom Carnal e dona Quaresma*.

O comércio das tão cobiçadas especiarias, forçou o estabelecimento de rotas comerciais e, como resultado das viagens às Índias, surgem no Velho Continente alimentos novos: milho e batata, ainda que esta, não tenha adquirido de imediato relevância significativa na alimentação humana.

O arroz, chegado à Europa com os Árabes na Idade Média, como produto exótico, só no século XVI a sua cultura se estendeu por todo o continente.

As novas bebidas, o café e o chá, constituíram um símbolo à medida e, possivelmente um aliado para a consolidação da burguesia e do nascente capitalismo e, porventura um parceiro do desenvolvimento e da produtividade. Estimulavam e fomentavam o rendimento e a racionalidade.

O chocolate, difundido já muito antes do café, nunca gozou da auréola de bebida estimulante, antes pelo contrário, ficou bem associado com o lazer e prazer, embora sempre se tenha destacado o seu poder nutritivo.

A reforma luterana, em especial a negação da legitimidade das normas alimentares eclesiásticas, tais como o estabelecimento da prática do jejum, sobretudo da carne e as numerosas bulas expendidas nos países católicos, franquearam o caminho para uma mudança no gosto dos Europeus.

Naquela época, o predomínio das gorduras foi acompanhado por um aumento da apetência pelo doce, traduzido no considerável incremento do uso do açúcar, conhecido desde a antiguidade, embora com um uso limitado ao campo medicinal. O açúcar adquiriu, então, um carácter de alimento substituindo, em parte, o mel que era o meio tradicional de adoçar os alimentos. No contexto desta atracção pelo doce emerge a moda dos licores.

A questão do aumento significativo da população europeia, conjuntamente com o problema das frequentes épocas de fome carenciais, terão sido resolvidos, em parte, pelas culturas de arroz, milho e batata, atento o seu grau de produtividade, substituindo os cereais tradicionais, tendo aquelas culturas sido denominadas de milagrosas.

As fomes continuaram periodicamente a assolar as populações. Já no séc. XVIII, conhecido como o século da fome, as condições de vida e as crises alimentares eram tais, que a população morria não só de fome, mas também por estados de desnutrição permanentes e agravados pela violência que provoca e, como diz Tain, “exacerbou até à loucura todas as paixões populares”.

A dieta alimentar baseada exclusivamente em milho, que hoje se sabe que é deficitário em niacina, teve como consequência a pelagra, que deixou as suas terríveis sequelas de chagas, loucura e morte por toda a Europa.

Os riscos da monofagia ficaram também a descoberto, pateticamente, com a catástrofe irlandesa de 1845 – 1846. A chegada do míldio à Irlanda, ocasionou que mais de um terço da população morresse de fome, de

doenças infecciosas, ou se visse forçada a emigrar. A mortalidade causada pela fome da batata foi terrível. Estima-se que, um em cada oito Irlandeses, percesse.

O crescimento demográfico global, pese as calamidades, progrediu.

Historiografada a evolução do Homem relacionada com os alimentos, e sintetizadas as catástrofes evolucionais da população, pela sua dependência dos alimentos, eis-nos pois chegados a uma época em que a importância da ciência dos alimentos é reconhecida, embora as suas origens, bem como a da química dos alimentos, se percam na história da humanidade.

As bases necessárias para a evolução da alimentação, desenvolveram-se com o aparecimento do método científico. Entre os seus precursores figuram BACON, séc. XIII, PARACELSO séc. XVI, R. BOYLE, ISAAC NEWTON Séc. XVII. A descoberta do anidrido carbónico, do hidrogénio, do azoto e do oxigénio por J. BACK, H. CAVENDISH, D. RUTHERFORD e C.W. SCHELE, durante a segunda metade do século XVIII, foi essencial para que posteriormente fosse possível analisar a composição dos alimentos.

Mas, é só nos finais do séc. XIX que o desenvolvimento científico e tecnológico incluiu a selecção de espécies vegetais e animais mais produtivas, que a instauração de novos métodos de conservação, com as descobertas de APPERT e DONKIN, e culminando na invenção da pasteurização por PASTEUR, que ocorreu uma revolução na produção alimentar, a que levou a uma produção substancial de alimentos até então nunca verificada. Para tal concorreu, concomitantemente, a revolução nos transportes que conduziu à criação de redes ferroviárias e ao desenvolvimento dos transportes marítimos.

É efectivamente fruto da evolução científica e, concretamente, com a consolidação da química como ciência, nas últimas décadas do século XIX e primeiras do século XX, que se aprofundam os conhecimentos sobre os alimentos numa base científica.

A circunstância de cientistas como LAVOISIER, A. FOURCROY, CLAUDE BERNARD e F. MAGENDIE, GAY-LUSSAC, VON LIEBIG e W. PROUT convergi-rem nas suas linhas de investigação, deram a conhecer cientificamente os

componentes maioritários dos alimentos, e classificaram os três princípios imediatos: hidratos de carbono, lípidos e proteínas.

As pesquisas prosseguiram com KIRCHHOFF, SHMIDT, CHEVREUL, que, para além da composição dos alimentos e nutrientes, estudaram a sua absorção e inclusivé a sua síntese.

MULDER e BERZELIUS dedicaram-se a estudar as proteínas e seus componentes, completando mais tarde MASKE, DENIS e MEHUS a separação, purificação das proteínas a descoberta dos aminoácidos e a FISHER a teoria peptídica das proteínas.

A noção de metabolismo por GMELIN, entretanto desenvolvida, levou anos a consolidar-se. Muitos foram os cientistas – de variadas formações, tais como bioquímicos, químicos, físicos, entre eles BOUSSINGAULT, RUBNER, LUSKE, PETTENKOFER, C. VOIT e W. ATWATER – cujas experiências provaram que os nutrientes dos alimentos são fundamentalmente energéticos, quanta energia produzem, como se oxidam e quais os produtos finais dessa oxidação. As experiências efectuadas com animais por MENDEL e OSBORNE, levaram à noção da essencialidade dos nutrientes e, para além da sua actividade energética, cumpriam uma função plástica, por formarem parte das estruturas corporais.

Tinha-se avançado, até então, num nível de conhecimentos científicos sobretudo acerca dos principais nutrientes dos alimentos. A necessidade de conhecer os alimentos sob o ponto de vista qualitativo, fez com que fossem empreendidos estudos sobre outras hipotéticas substâncias existentes nos alimentos, para além dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas.

As experiências então levadas a cabo, iniciaram o caminho para provar que os alimentos cediam não só os princípios imediatos, mas também uma série de oligoelementos. Desde há muito se conhecia a existência de substâncias minerais no organismo. A necessidade dessas substâncias inorgânicas, foi uma das hipóteses a demonstrar. J. FOSTER, LUNIN, BUNGE, HART, KIMBALL, MCCOLLUM ORENT e MARTIN, em ensaios com animais, provaram a imprescindibilidade do ferro, do cobre, do iodo, do magnésio e do cálcio.

Sucessivos investigadores entre os quais PASQUALIS, PEKELHARING e HOPKINS, realizaram inumeráveis ensaios com animais. Tais trabalhos culminaram com a atribuição do Prémio Nobel a HOPKINS, por descobrir que substâncias desconhecidas nos alimentos “accessory food factors”, exerciam a sua acção em quantidades muito pequenas e que o organismo humano não as podia sintetizar.

FUNK, químico polaco, postulou, baseado nas observações experimentais anteriores de GRINGS, HOST, FROÖLICH e EIJKMAN, a hipótese que pelo menos quatro patologias – escorbuto, bériberi, pelagra e raquitismo – não tinham etiologia infecciosa nem tóxica, mas sim que eram doenças carenciais originadas por um regime alimentar deficiente e causadas por ausências de factores acessórios das dietas, a que chamou vitaminas. O raquitismo era tão vulgar na Grã-Bretanha que o designavam por doença dos Ingleses.

Segue-se um progressivo interesse no domínio dos diferentes aspectos qualitativos dos alimentos, e dos seus constituintes.

As inovações provenientes da revolução na química e na biologia, conduziram a um dos avanços mais significativos, com um vertiginoso desenvolvimento nesta área do saber, com uma notável eficácia no conhecimento dos nutrientes essenciais, e condicionalmente essenciais, e das suas funções biológicas, quer no homem são, quer em situações patológicas, e relevam a importância e relação dos alimentos e da alimentação com a saúde.

Os desenvolvimentos científicos sempre trazem consigo vantagens e inconvenientes. A ciência dos alimentos não é excepção. É impossível saber exactamente sobre as adulterações dos alimentos operadas ao longo dos tempos, mas atrevemo-nos a afirmar que as adulterações graves foram paralelas às grandes descobertas da química dos alimentos. Os significativos progressos no campo da química analítica e métodos instrumentais de análise permitiram, entretanto, ir de encontro à necessidade de detectar essas falsificações e solucionar as alterações a que os alimentos estão sujeitos durante a sua manipulação, distribuição e armazenamento.

Neste período de afirmação científica e técnica, o farmacêutico teve um papel relevante, tanto no âmbito da descoberta de novas substâncias activas para formular novos medicamentos, como na farmácia e em laboratórios. No contexto das profissões sanitárias, numa época já de actuação como agente de saúde pública e de afirmação sócio-profissional, o farmacêutico era também analista de interesse sanitário público, no âmbito das análises microbiológicas e químicas, relacionando o seu desempenho com as necessidades e realidades sociais.

Já no século XIX, o farmacêutico desenvolvia actividades analíticas no campo do medicamento, da água e dos alimentos. É interessante constatar que, já o Congresso Farmacêutico Internacional, realizado em Bruxelas em 1885, incluía, no seu programa, temas como “Falsificação das Substâncias Alimentícias” e “Águas Alimentares: os seus caracteres”.

Não será, pois, de estranhar nem terá sido por acaso que na reforma do ensino farmacêutico em 1902 é introduzida, e passa a ser ministrada, a disciplina de “Análises Toxicológicas, Química Legal, Alterações e Falsificações de Alimentos”. Mais, em 1911, esta disciplina é desdobrada em “Análise Toxicológica e Química Legal” e “Análise Bromatológica e Falsificação de Alimentos”.

Em 1918, surge a disciplina de “Bromatologia e Análises Bromatológicas” que, dada a etimologia da palavra, do grego *Bromatos*, quer dizer alimentos, e *Logos*, ciência, ou seja Ciência dos Alimentos e Análise dos Alimentos.

A disciplina de Bromatologia e Análise Bromatológicas, da Universidade de Coimbra nas sucessivas reformas do ensino farmacêutico na Escola e na Faculdade de Farmácia, a partir de 1921, tem tido a incumbência de proporcionar conhecimentos aos futuros licenciados em Farmácia e em Ciências Farmacêuticas sobre a problemática dos alimentos e da alimentação: aspectos como a sua composição, propriedades e comportamento com os processos tecnológicos; as suas alterações e a prevenção destas; a sua contaminação biótica ou abiótica; tudo na perspectiva de saber avaliar a qualidade dos alimentos nos distintos aspectos nutricionais,

toxicológicos e a sua ligação com a saúde humana. Estes conhecimentos ministrados são, logicamente, sustentados nos desmedidos desenvolvimentos acumulados ao longo do século XX e particularmente nas últimas décadas em matérias básicas, como a química, a química analítica, química orgânica, métodos instrumentais de análise, física, biologia, farmacologia, botânica e toxicologia e tem como último objectivo contribuir para uma formação qualificada e flexível aos futuros licenciados para lidarem com os desafios e oportunidades do mercado de trabalho.

O Laboratório De Bromatologia da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, fundado em 1967, aquando da passagem de Escola a Faculdade de Farmácia, pelo Sr. Professor Doutor JOSÉ CARDOSO DO VALE, iniciou os estudos de investigação na avaliação de nutrientes relacionados com os processamentos tecnológicos.

Posteriormente, desde 1977, o Grupo de Bromatologia tem-se dedicado ao aprofundamento do conhecimento dos constituintes dos alimentos, naturais e xenobióticos, numa perspectiva de prevenção da saúde pública e em interface com a indústria agro-alimentar e, desde então, assumimos essa responsabilidade e a ela nos temos dedicado com o interesse e a paixão que ela suscita.

Num mundo actual, em que os alimentos se produzem mais ou menos longe do consumidor que, por sua vez, quer dispor de alimentos em quantidade, variedade e segurança em qualquer época do ano, há que recorrer à ciência e tecnologia, numa perspectiva de ser e dever ser um valor acrescentado à qualidade dos alimentos.

Podem ainda, nos alimentos, ocorrer alterações de natureza química, física e microbiológica. Há que entender certas reacções químicas, bioquímicas e enzimáticas, umas devidas a factores intrínsecos, outras a factores extrínsecos e até no presente, modificações biológicas estão a ser aproveitadas e direccionadas no sentido de obter maior produtividade ou aperfeiçoar características que visam o seu melhor rendimento qualitativo ou quantitativo.

Os métodos de conservação e os aditivos alimentares, constituem um dos recursos com o objectivo fundamental de garantir a qualidade dos alimentos, nas vertentes de os estabilizar, facilitar ou melhorar o seu processo de elaboração e/ou conservação, ou adequar a sua composição aos fins a que estão destinados e disponibilizar alimentos no espaço e no tempo, de acordo com o aumento da população e as novas exigências da sociedade. Incorporam-se para tal, intencionalmente nos alimentos, aditivos alimentares, substâncias químicas naturais ou sintéticas, ou obtidas por processos biotecnológicos.

A desconfiança emocional frente aos aditivos alimentares deve-se essencialmente a que são substâncias estranhas ao alimento e à suspeição de que possam provocar efeitos nocivos para a saúde, face aos eventuais benefícios que proporcionam aos alimentos.

Nunca podemos ter uma segurança absoluta, mas sim podemos e devemos aspirar ao máximo de segurança, e esta cumprir-se-á se, dos aditivos alimentares autorizados pelos Comités Científicos da Alimentação e Toxicologia da União Europeia, se fizer o uso correcto, seguindo as orientações científicas e reguladoras. Estão definidos, quer para os alimentos destinados à alimentação humana, quer para os alimentos reservados à alimentação animal, os critérios de garantia de qualidade, as doses a adicionar e estabelecidas as normas de uso e as de controlo.

Esta é uma das áreas onde o Grupo de Bromatologia da Faculdade de Farmácia desta Universidade tem realizado esforços de investigação para atinar metodologias analíticas que correspondem às necessidades e aspirações da garantia de qualidade dos alimentos. Metodologias que incluem procedimentos de extracção, purificação e detecção inovadoras realizadas e em colaboração com outros centros de investigação nacionais e estrangeiros. Tudo no propósito de estar apto a disponibilizar os seus resultados científicos de forma a corresponder às necessidades e aspirações da garantia de qualidade dos alimentos e a cooperar com a indústria agro-alimentar preocupada com a qualidade dos seus produtos, bem como colaborar com os poderes públicos, numa perspectiva de defesa da saúde pública.

A segurança alimentar implica a ausência de riscos para a saúde do consumidor. No entanto, nunca chega a ser máxima ou total, mas devemos, sempre, tentar atingir o máximo.

Os alimentos podem ser perigosos para os consumidores quando se alteram, se adulteram e/ou se contaminam.

A contaminação dos alimentos é normalmente accidental, mas também pode ser intencional como é o caso de utilização de aditivos não autorizados. A origem dos contaminantes é tão diversa que pode, inclusive, formar-se no processo digestivo, no aparelho gastro-intestinal humano, por combinação de alguns constituintes e/ou aditivos como é o caso de nitritos com aminas secundárias com formação de nitrosaminas cancerígenas.

Quando a origem da contaminação é de ordem biológica por bactérias, fungos, parasitas – infelizmente ainda é muito frequente este tipo de contaminação – manifesta-se de uma forma aguda e muitas vezes com consequências graves (infecções e toxi-infecções alimentares). Continua, ainda hoje, a ser uma grande preocupação em Saúde pública e os mecanismos de prevenção e de controlo são imprescindíveis.

O facto de alguns fungos, com condições favoráveis nos alimentos, produzirem micotoxinas e de estas serem contaminantes, tem consequências a longo prazo, nomeadamente, o seu potencial carcinogénico, constituem uma das grandes inquietações e uma das áreas de investigação prioritária na área dos contaminantes, em que o nosso Grupo de Investigação também se tem empenhado.

A necessidade de alimentar uma população em acelerado crescimento, incita a realizar uma agricultura intensiva, que produza grandes rendimentos, pelo que vai a utilização de uma grande quantidade de produtos químicos, muitos deles tóxicos para o homem e para o meio ambiente.

Entre as substâncias utilizadas nesse processo de produção dos alimentos, quer de origem vegetal, quer de origem animal, são os agroquímicos e os fitofarmacêuticos. Uns, actuam de modo a intervir directamente no rendimento produtivo como os compostos nitrados e hormonas. Outros,

actua indirectamente na protecção das culturas contra agentes bióticos como é o caso dos pesticidas, fungicidas e herbicidas.

Mas, o reverso da utilização destes produtos, quando não utilizados de acordo com as normas reguladoras estabelecidas por Comités Científicos Toxicológicos, cifra-se na presença de resíduos nos alimentos, constituindo-se em contaminantes dos mesmos. Também podem dar origem a resíduos que se convertem em contaminantes os fármacos de uso veterinário, lícitos ou ilícitos, usados para promover um maior rendimento da massa muscular no animal e na produção de leite e ovos.

É esta uma área de grande impacto, sanitário e económico, que utiliza sulfonamidas, antibióticos de várias gerações, desde as tetraciclina até às quinolonas, antiparasitários, anabolizantes, como hormonas e agonistas β_2 adrenérgicos, corticosteróides, tranquilizantes, entre outros e, aditivos para a alimentação animal, introduzidos de modo negligente ou intencional.

Os componentes dos materiais de embalagem de uso corrente em contacto com os alimentos como os plastificantes, bifenilos policlorados, monómeros, estabilizantes de polímeros, agentes de limpeza, desinfetantes, actua como contaminantes que podem acompanhar diversos alimentos.

Temos, ainda, a considerar os contaminantes ambientais, por si só, ou como resíduos de outros contaminantes. Nestes, existe uma panóplia que vai desde os metais pesados, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, trialometas, dioxinas e furanos, entre outros, de origens diversas, provenientes de processos industriais, caso dos efluentes líquidos, resíduos sólidos e emissões gasosas e ainda os radionucleídos que entram na cadeia alimentar por diferentes vias.

A investigação de toda esta diversidade de substâncias químicas e, concretamente dos seus resíduos, com estruturas tão diferentes, que subsistem nos alimentos em quantidades tão pequenas (partes por bilião e até partes por trilião), exige por parte dos investigadores, para além de saberes, o domínio de procedimentos analíticos eficazes e seguros na detecção destes analitos, recorrendo aos meios técnicos actuais que asse-

gurem a sensibilidade e a selectividade reclamada. As exigências desta área científica só são alcançadas com o recurso à cromatografia líquida e gasosa com distintos tipos de detectores como ultravioleta/visível, díodo array, fluorescência, electroquímico, índice de refração e de ionização de chama, captura de electrões, azoto-fósforo, bem como de espectrometria de massa, utilizando instrumentação analítica actual. Meios analíticos de que o grupo de Bromatologia da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra é detentor na busca contínua da excelência e sempre com o sentido de serviço público, numa área tão sensível como é a Saúde Pública. Mais ainda, quando são do conhecimento científico os efeitos perniciosos destes contaminantes.

Nas últimas décadas muitos investigadores, Biólogos, Químicos, Bioquímicos, Médicos, Toxicologistas, Farmacêuticos, têm dedicado os seus estudos de pesquisa científica nesta área, não só na sua detecção e quantificação, mas também no seu potencial toxicológico em estudos *in vitro* e *in vivo*, e bem assim como estudos epidemiológicos, de modo a poderem constatar os potenciais efeitos mutagénicos e teratogénicos e como promotores da carcinogénese.

Na nossa Universidade esta constitui, também, uma das grandes preocupações de vários grupos de investigação pois, pese os efeitos nefastos destes contaminantes não se manifestarem de um modo agudo, a sua acção nociva vai-se exercendo ao longo do tempo devido à sua elevada lipossolubilidade, pelo que, como consequência, faz com que permaneçam em tecidos alvo humanos onde vão intervir com os mecanismos celulares a vários níveis, o que constitui uma grande preocupação para a saúde pública.

A ciência evolui constantemente e o conceito de segurança e risco de certas substâncias presentes nos alimentos pode variar, o que implica a necessidade de atenta vigilância e uma activa investigação.

No momento actual, a prevalência de patologias relacionadas com a alimentação na Europa, com fundamento na qualidade dos alimentos e dos hábitos alimentares, é considerada como causa de metade das mortes

prematuras de mulheres e homens com idade inferior a sessenta e cinco anos. Acidentes cerebrovasculares, cardiopatia isquêmica, muitos tipos de cancro, anemia, bócio, cirrose hepática, diabetes, litíase biliar, obesidade, hipertensão arterial, osteoporose, cárie dentária são patologias em que a prevenção passa pela qualidade alimentar.

Estudos experimentais e dados epidemiológicos, legitimaram o “National Cancer Institute” recentemente, a considerar que se pode avaliar que uma em cada três mortes por cancro está relacionada com a dieta alimentar e que oito de dez cancros estão em conexão com a alimentação.

Mais, na 3ª Conferência Internacional sobre “Food and Cancer Prevention”, realizada em Norwich, em Setembro passado, foi afirmado que 30 a 50% dos cancros têm etiologia alimentar.

A “World Cancer Research Fund” predica que mudanças na dieta alimentar podem prevenir: metade de todos os casos de cancro da mama; três de quatro casos de cancro do estômago; e três de quatro casos de cancros rectal e do colon.

Na actualidade, a nossa sociedade apresenta uma preocupação cada vez mais acentuada pelas possíveis relações entre os alimentos que ingere e a saúde.

Aceita-se, sem reparos, que a saúde é um bem controlável através da alimentação e o consumidor manifesta claras preferências pelos alimentos que lhe podem trazer uma mais valia para a sua saúde.

Às portas do século XXI, a citação de HIPÓCRATES “Que o alimento seja o teu medicamento”, tem de novo acuidade. Surge um novo conceito de alimento com características e um papel potencial benéfico para a prevenção e tratamento das doenças. Dado que se vislumbra um futuro prometededor, algumas indústrias farmacêuticas, químicas e agro-alimentares, estão a dirigir a sua investigação e produção de uma nova gama de alimentos – os alimentos saudáveis – os quais segundo a área geográfica da sua produção têm recebido denominações diferentes, tais como: alimentos funcionais, nutracêuticos, farmalimento (pharmfood), “designer food”, agente quimiopreventivo e “produtos fitoquímicos”.

Não obstante, qualquer que seja o significado dos mesmos, sempre têm em comum o admitir que estes alimentos, ou seus componentes, podem desempenhar um papel benéfico na prevenção e tratamento de doenças.

Alimento saudável ou nutracêutico será todo aquele, que poderá conseguir um impacto positivo sobre a saúde de quem o ingere, sem referência ao seu valor nutricional.

De um modo geral, as condições indispensáveis para definir o caráter saudável de um alimento são: enaltecer os mecanismos biológicos de defesa; prevenir alguma doença específica; controlar as condições físicas e mentais; atrasar os processos de envelhecimento e facilitar a recuperação de alguma patologia concreta.

Em princípio, todo o alimento, bem como os seus componentes, desempenha uma função saudável: nutre, administra energia e contribui para a prevenção de patologias carenciais.

A inovação desta emergente gama de alimentos consiste no impacto positivo que parecem conseguir na saúde do homem. Ou seja, a fronteira do alimento convencional e o alimento com função preventiva ou terapêutica vai-se definindo e aclarando.

São numerosos os estudos científicos que se têm vindo a desenvolver em torno de diversos constituintes alimentares na prevenção e/ou tratamento das patologias líderes da mortalidade, concretamente cardiovasculares, diabetes, hipertensão e cancro.

Entre as substâncias promotoras da saúde que se consideram na composição e na formulação dos alimentos saudáveis, nutracêuticos, podemos contar: fibra alimentar ou dietética, oligossacáridos (rafinose, estaquiase, verbascose, fruto-oligossacáridos), açúcares-álcool (sorbitol, laticol, maltitol), peptídeos e proteínas, carotenoides, polifenóis, vitaminas, lecitinas, colina, minerais (cálcio, magnésio, ferro, zinco e selénio), ácidos gordos polinsaturados, bactérias ácido lácticas, alguns fitoestrogénios, glucosinolatos, sulfuretos de alilo, licopeno e outros componentes dos alimentos que podem estar presentes nas sementes, legumes, vegetais, frutos e bebidas, como o vinho e o chá.

Nas recentes conferências “Food and Cancer Prevention” em Norwich, e “Annual Research Conference” do “American Institute for Cancer Research”, sobre o tema “Nutrition and Cancer Prevention” em Washington, foram reiteradas as constatações científicas atribuídas às substâncias com actividade biológica, em particular antioxidante, dos constituintes minoritários em frutos, vegetais e sementes que actuarão como protectores nas doenças crónicas com uma evidência marcada no combate ao cancro, e que esses efeitos são potenciados quando há uma complementaridade entre eles.

Muito há ainda que investigar. Mas existem muitas similitudes entre os alimentos actualmente recomendados, a que se atribuem benefícios para a saúde e a composição da ancestral dieta mediterrânica.

Mais, foram unânimes em reconhecer que componentes dos alimentos correntes na vida de todos os dias serão eficazes no combate ao cancro.

Os alimentos saudáveis, nutracêuticos ou alimentos funcionais constituirão as vitaminas e minerais do século XXI?

MARK MESSINA referiu “Pensamos estar na 2ª época do ouro da Alimentação”, considerando a 1ª época dourada a 1ª metade deste século, quando a maior parte das vitaminas e minerais foram descobertos, classificados e relacionados com a saúde.

O problema da produção de alimentos no Continente Europeu, é hoje mais qualitativo que quantitativo e inclui, para além de aspectos produtivos e económicos, aspectos relativos à saúde. O desafio que se apresenta, consiste em formular e discutir estratégias alternativas na produção e transformação de alimentos e, ainda, considerar que a alimentação e a nutrição devem ser reconhecidas num contexto mais amplo, ou seja, intervir em programas que assegurem uma ampla disponibilidade em alimentos seguros e saudáveis.

Muito há que estudar nos alimentos e na sua relação com a saúde.

São necessários fundamentos científicos sólidos que justifiquem os efeitos saudáveis recentemente atribuídos para além dos até agora reconhecidos.

O nosso conhecimento dos alimentos não se pode limitar aos nutrientes clássicos, mas também às modificações a que podem estar sujeitos tecnológicas e genéticas e, outrossim, aos múltiplos microcomponentes que podem neles existir, coabitar e influir negativamente na saúde. Igualmente devemos avaliar, positivamente, os alimentos e discernir se alguns dos seus princípios podem ser considerados como nova esperança na promoção da saúde pela prevenção da doença, pelas suas propriedades benéficas.

Todos os que na Universidade trabalham nestas tarefas científicas, estão a cumprir uma nobre missão e a ir de encontro a uma das metas preconizadas pela Organização Mundial de Saúde para o ano 2000 que definiu a necessidade de se contribuir para a promoção de um comportamento salutar por via de uma alimentação segura, inteligente e saudável. Isto é, servir a Humanidade como também é preceito de um Universitário.

Muito obrigada

Tenho dito

Discursos de abertura solene das aulas
na Universidade de Coimbra: 20 de Outubro de
1999; Coimbra: Serviço de Documentação
e Publicações da Universidade de Coimbra,
1998



*Prof. Doutora MARIA LUÍSA CAMPEÃO FERNANDES VAZ DE SÁ E MELO
(04.01.1945 –)*

MARIA LUÍSA CAMPEÃO FERNANDES VAZ DE SÁ E MELO

(N.: Tomar, 4 de Janeiro DE 1945 –)

Doutora em Química pela Universidade de Londres em 1979

Doutora em Farmácia, na especialidade de Química Farmacêutica,
pela Universidade de Coimbra em 1979

Agregação do 1.º Grupo – Ciências Químicas e Físico-químicas em 1999

Professora Catedrática de Química Farmacêutica da Faculdade de Farmácia
da Universidade de Coimbra

Cadeiras: Química Farmacêutica Inorgânica, Toxicologia e Análises Toxicológicas,
Química Farmacêutica Orgânica, Síntese Química Orgânica e Química Terapêutica

Diretora do Laboratório de Química Farmacêutica

Coordenadora Científica do Centro de Estudos Farmacêuticos da FFUC

Presidente do Conselho Científico

Integrou a Assembleia de Representantes, a Assembleia da Universidade,
o Senado da Universidade, o Conselho Pedagógico, o Conselho Diretivo,
a Comissão Interuniversitária da Reforma do Ensino Farmacêutico

Liderou o Grupo de Química Medicinal e Descoberta de Fármacos, do
– Centro de Neurociências e Biologia Celular (CNC) de Coimbra,
focado na terapêutica do cancro e em doenças infecciosas.

Impulsionou a criação do Grupo de Química Terapêutica da Sociedade Portuguesa de
Química (SPQ), do qual foi a primeira presidente

Membro da Ordem dos Farmacêuticos, da Sociedade Portuguesa de Química
e da Sociedade Portuguesa de Ciências Farmacêuticas

Membro da International Pharmaceutical Federation, da European Society of
Sonochemistry e da American Chemical Society

**ORAÇÃO DE SAPIÊNCIA NA ABERTURA SOLENE
DAS AULAS NA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
A 17 DE SETEMBRO DE 2008
PELA DOUTORA MARIA LUÍSA CAMPEÃO
FERNANDES VAZ DE SÁ E MELO**

A DESCOBERTA E O DESENVOLVIMENTO DE
MEDICAMENTOS NO INÍCIO
DO 3.º MILÉNIO

MAGNÍFICO REITOR DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
SENHOR VICE-PRESIDENTE DO SUPREMO TRIBUNAL DE JUSTIÇA, EM
REPRESENTAÇÃO DO PRESIDENTE DO SUPREMO TRIBUNAL DE JUSTIÇA
SENHOR EMBAIXADOR DOS PAÍSES BAIXOS
SENHOR MINISTRO CONSELHEIRO DA EMBAIXADA DE ESPANHA, EM
REPRESENTAÇÃO DO EMBAIXADOR DE ESPANHA
SENHORA ADIDA CULTURAL DA EMBAIXADA DA REPÚBLICA CHECA, EM
REPRESENTAÇÃO DO EMBAIXADOR DA REPÚBLICA CHECA
SENHOR DIRECTOR-GERAL DO ENSINO SUPERIOR
SENHORES REITORES, VICE-REITORES E PRÓ-REITORES
DIGNÍSSIMAS AUTORIDADES CIVIS, MILITARES E RELIGIOSAS
SENHORES DOUTORES
SENHOR PRESIDENTE DA ASSOCIAÇÃO ACADÉMICA DE COIMBRA

CAROS ESTUDANTES
PREZADOS FUNCIONÁRIOS
MINHAS SENHORAS E MEUS SENHORES

Na abertura solene das aulas, ordenam os regulamentos e as praxes académicas que se louvem as ciências cultivadas em todas as Faculdades da nossa Universidade.

Na roda centenária, em que um voto agregador na *universitas facultatum* imperou, cabe-me a subida honra de proferir a Oração de Sapiência, nesta secular “Casa da Sabedoria”, que por dever de turno recai sobre a Faculdade de Farmácia.

À Universidade de Coimbra e à Faculdade de Farmácia, ligam-me largos anos de investigação e de docência, os quais se entrelaçam no grato sentimento do dever cumprido; em suma de uma vida académica em que daquilo que temos realmente feito e investigado tem valido a pena ensinar.

Ao subir a esta tribuna, não posso deixar de recordar os que nela me precederam, até onde a minha memória alcança, JOSÉ RAMOS BANDEIRA, ANDRÉ DA SILVA CAMPOS NEVES, ANTÓNIO PROENÇA MÁRIO AUGUSTO DA CUNHA e M. IRENE BETTENCOURT NORONHA DA SILVEIRA, ilustres mestres e distinta colega que mereceram e merecem todo o meu respeito e consideração pelo seu saber, pelo seu carácter e profícuos ensinamentos.

Estes Professores pertencem à história próxima e actual da Faculdade de Farmácia e neles reconheço elevadas capacidades, como a tantos outros seus contemporâneos, que dignificaram o Ensino e a Investigação Farmacêutica na Universidade de Coimbra.

Cada um no seu lugar foi, e será insubstituível, consumando-se um espírito de corpo, em que renovar não significa substituir.

Na tradição do “louvor das ciências e exortação dos ouvintes ao estudo delas”, neste momento alto, de proferir a oração de sapiência, procurarei fazer o elogio breve da Ciência e do Saber em geral, tratando de um tema da minha área de conhecimento.

Irei expôr o estado da arte e os mais recentes progressos sobre o tema que escolhi:

“A Descoberta e o Desenvolvimento de Medicamentos no Início do 3.º Milénio”.

Pretendo abordar este assunto em tão distinta ocasião por múltiplas razões;

- porque assume extrema relevância na saúde e bem-estar da humanidade;
- porque permite focar a importância da investigação multidisciplinar no avanço da Ciência e
- porque ao situar-me no âmbito das Ciências Farmacêuticas e Biomédicas não poderia deixar de considerar um tema que tivesse as suas raízes na área científica da Química Farmacêutica Orgânica, cátedra em que tive o privilégio de receber de meu mestre ANDRÉ DA SILVA CAMPOS NEVES a formação profissional e intelectual que me tem acompanhado ao longo da vida académica. A ele me ligam os mais profundos laços de amizade e elevada estima.

A “Química Farmacêutica” de hoje, comparada com a de então, dos anos 60 e 70 do século passado, tem uma abrangência, que a designação actual de Química Terapêutica ou Química Medicinal, pretende identificar. Trata-se de uma área científica na intersecção da química e da farmacologia, envolvendo o design, a síntese e o desenvolvimento de novos fármacos.

A Química Terapêutica é uma área intensamente multidisciplinar que ao visar a descoberta e o desenvolvimento de novos fármacos, tem como objectivo último o enriquecimento do arsenal terapêutico com novos medicamentos de forma a proporcionar o bem estar e a saúde do Homem.

Para tal desiderato, concorrem novos conhecimentos e saberes, usam-se tecnologias emergentes, reúnem-se num esforço concertado a Química,

a Biologia, a Bioquímica, a Química Computacional e a Biologia Computacional, a Farmacologia e a Toxicologia, citando apenas algumas das valências presentes nas equipas pluridisciplinares, de investigação na matéria.

É nesta vertente, da Química Terapêutica ou Química Medicinal, mais precisamente, que como referi se insere o tema que aqui abordo:

“A DESCOBERTA E O DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS NO INÍCIO DO 3.º MILÉNIO”.

E em que a Descoberta de Medicamentos, que aqui se explanar, se prende com a descoberta do fármaco ou princípio activo, da entidade química ou biológica à qual se associa a actividade terapêutica no medicamento.

Introdução

A Descoberta de Medicamentos, um processo complexo e desafiador, envolve uma conjugação de esforços multidisciplinares de investigação e desenvolvimento.

A dificuldade fundamental deste processo reflecte a complexidade do corpo humano, que apesar dos esforços efectuados para a sua compreensão, ainda dele temos um conhecimento relativo e insuficiente.

Na fase da descoberta, o objectivo primordial é alcançar compostos líder e optimizar as suas propriedades para que se identifiquem os melhores candidatos a fármacos, os quais serão posteriormente seleccionados para a fase de desenvolvimento.

Esta fase tem por objectivo desenvolver e colocar no mercado agentes terapêuticos seguros e com eficácia comprovada para o tratamento de uma determinada doença.

Por outro lado, desde o início de um projecto terapêutico até à prescrição médica de um novo fármaco, decorrem entre 12 a 20 anos. Quanto

aos custos para desenvolver um medicamento, estes têm crescido exponencialmente, situando-se entre 300 a 800 milhões de dólares.

Para aquilatar das dificuldades deste processo de descoberta de novos fármacos, os dados seguintes são elucidativos. No início dos anos 90, de 10.000 novas moléculas investigadas, apenas uma atingia o mercado. Actualmente, para que uma molécula atinja o mercado, o número de moléculas a investigar encontra-se próximo de um milhão.

Na realidade, é durante a fase de desenvolvimento que muitos projectos terminam, por falta de eficácia dos fármacos, por problemas de farmacocinética, como fraca biodisponibilidade ou semividas de acção muito curtas, ou de efeitos secundários indesejáveis, de toxicidade ou por razões comerciais. Mesmo quando se encontram lançados no mercado, o sucesso do medicamento não está assegurado.

Encontrar a molécula certa, candidata a fármaco, é na maior parte dos casos, o grande desafio deste processo em que o mais importante é que as suas propriedades reflectam um balanço correcto entre eficácia, a qual se deve traduzir em potência e selectividade, e características fundamentais no âmbito da farmacocinética, características estas que envolvem aspectos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção de um fármaco pelo organismo.

Em todo este processo de descoberta, numa fase inicial, a pequena molécula candidata a fármaco, para o ser de uma forma sustentável, deve satisfazer um conjunto de critérios, pelo que terá de se sujeitar a um rol de ensaios e validações.

Deve mostrar a nível molecular, uma elevada complementaridade para com o local activo, para se atingir um efeito farmacológico eficaz.

Deve sofrer alterações estruturais progressivas, através da síntese química, guiadas por dados biológicos, para que o seu efeito seja potenciado, fazendo-se assim um estudo comparativo de relações estrutura – actividade.

Deve apresentar uma reactividade moderada, para que a sua estabilidade *in vivo*, seja uma realidade.

Estratégias

As estratégias para o design de moléculas candidatas a fármacos tem-se alterado de forma significativa nos últimos tempos.

Tradicionalmente, a química de produtos naturais e a síntese orgânica foram as forças motoras da descoberta de fármacos, para inúmeros tratamentos. No seu período áureo do século passado, durante os anos 60, 70 e 80, a química, os estudos biológicos e as experiências com animais foram preponderantes na investigação de novos fármacos.

Nos últimos 20 anos, o desenvolvimento de um elevado número de novas tecnologias utilizou a automatização de forma efectiva, quer na síntese de grandes números de moléculas, através da química combinatoria, quer nos ensaios de screening rápido, HTS, de grandes bibliotecas de compostos, ensaios esses orientados para determinadas propriedades biológicas. Estas bibliotecas, são sobretudo provenientes de colecções de compostos naturais e sintéticos, e da própria química combinatoria.

Destes processos inovadores, mais dispendiosos e laboriosos, quando comparados com os do passado, esperar-se-ia um grande aumento do número de novos fármacos, no entanto, poucos medicamentos têm surgido no mercado, provenientes destas tecnologias. De facto, há um contraste marcado entre o aumento de custos na investigação e desenvolvimento de novos fármacos, e, o declínio no número de novas entidades químicas na terapêutica.

Actualmente, para além do screening rápido de novas moléculas, a descoberta de fármacos também explora a química computacional e a biologia computacional. A modelização molecular, o design baseado na estrutura do bioalvo, o screening virtual de novas moléculas e o design destas, baseado em fragmentos moleculares, são técnicas *in silico*, que suportam o design racional de novos fármacos.

Todas estas aproximações, envolvem a identificação de novos compostos activos, designados “hits”. Destes deve surgir um líder, uma molécula que produza uma actividade promissora *in vivo*, quer em células como

em órgãos isolados ou em animais, confirmando a actividade encontrada nos ensaios de screening biológico. Da optimização destes líderes surgem os candidatos a fármacos, os quais para um determinado modelo de doença, devem demonstrar propriedades favoráveis para mais de uma espécie animal. A passagem destes a candidatos clínicos dirige-os para uma avaliação em humanos. E finalmente as moléculas que entram na terapêutica designam-se fármacos. Esta é, a pirâmide da descoberta de fármacos.

E um dos objectivos últimos da Química Terapêutica, durante a fase de descoberta é diminuir ao máximo o atrito neste processo, e terminar com o número máximo possível de moléculas no topo da pirâmide.

Neste contexto, é igualmente reconhecido que as propriedades farmacocinéticas são extremamente importantes, e embora complexas de analisar nesta fase, as aproximações mais recentes apontam para que as colecções de compostos a serem avaliadas neste âmbito, quer *in silico* quer *in vivo*, possuam à partida propriedades farmacocinéticas apropriadas, por outras palavras, que sejam moléculas intrinsecamente tipo fármaco ou “druglike”.

Para ilustrar esta ideia, vale a pena recordar um acontecimento marcante.

Há cerca de 10 anos, verificou-se que a qualidade do “out-put” destas novas tecnologias estava aquém da esperada. Numa conhecida multinacional farmacêutica, CHRISTOPHER LIPINSKI, um químico medicinal, investigou as propriedades de uma grande base de dados de moléculas candidatas a fármacos em fase clínica e verificou que as moléculas líder provenientes das pesquisas de screening, tendiam a possuir pesos moleculares muito elevados e graus de lipofilia incorrectos, o que não acontecia na pré-era dos screenings em larga escala.

Desta extensiva análise chegou à conclusão que um grande número de moléculas deveria ter sido rejeitado na fase de desenvolvimento, e publicou em 1997, um conjunto de parâmetros, apelidado Regra dos 5, que permite prever se uma molécula está em risco de apresentar uma fraca absorção com base nas suas propriedades físico-químicas.

O impacto desta publicação, com mais de 1.000 citações, foi imenso. A importância que esta regra incorpora, traduziu-se numa reavaliação global das bibliotecas de compostos e tem levado a uma monitorização cuidadosa de novas adições. O sucesso na melhoria da qualidade daquelas e a extraordinária facilidade de aplicação da Regra dos 5, tornou-a igualmente no filtro mais usado em programas computacionais de design dessas bibliotecas.

Apesar de séculos de investigação em química de síntese e de produtos naturais, bem como de notáveis progressos recentes na matéria, o nosso conhecimento do espaço químico, conjunto de todas as possíveis estruturas moleculares, é limitado.

A enorme diferença entre o universo químico conhecido e o desconhecido sugere que um tremendo número de pequenas moléculas com propriedades biológicas e concerteza actividade terapêutica, permanecem por descobrir.

Mas sem dúvida que um marco científico importante na volta do milénio foi o conhecimento do genoma humano.

Para além de ter conduzido a uma explosão de tecnologias “ómicas”, permitiu clarificar duas questões chave na descoberta de fármacos.

A primeira relaciona-se com a extensão em que determinados genes humanos são responsáveis por doenças, e a segunda relaciona-se com o número e a natureza dos alvos relevantes para investigar terapêuticas para essas doenças.

A assimilação da resultante informação e a correlação dos potenciais alvos terapêuticos com as doenças apresenta um tremendo desafio para a investigação de fármacos, tendo a descoberta clássica de fármacos vindo a ser substituída gradualmente por uma descoberta baseada no alvo molecular.

Estamos assim perante um “espaço biológico”, e de novo, perante uma alteração de paradigma na descoberta de fármacos.

E é na intersecção do “espaço biológico” com o “espaço químico” que se situa actualmente a área de trabalho do químico medicinal.

Na realidade a complexidade fundamental deste mundo micro dos alvos moleculares, reflecte a complexidade do corpo humano. E apesar de todos os esforços para compreender a base molecular da acção dos fármacos, não devemos cair na tentação do reducionismo.

A este propósito, passo a citar RONALD HOFFMAN, prémio Nobel da Química, que em 1981, no banquete em honra dos laureados, no seu discurso, referiu:

“A Química quando reduzida à sua forma mais simples, não é Física.

Nem a Medicina é Química...,

...nem o conhecimento de uma sequência de fenómenos fisiológicos e, eventualmente moleculares, nos ajuda propriamente a compreender o que um poeta tem para nos dizer.“

Todos os avanços tecnológicos tem proporcionado a exploração de múltiplas aproximações da Química Terapêutica ou Química Medicinal, para identificar “hits” e líderes, e otimizar candidatos a fármacos.

Estes avanços incluem melhorias no design baseado na estrutura, integrando técnicas de cristalografia de raios-X, química computacional e espectroscopia de ressonância magnética nuclear, síntese paralela e a definição precoce do perfil farmacêutico de uma molécula candidata a fármaco.

Para além disso, a aplicação destas técnicas, combinadas com o crescimento da biotecnologia, de plataformas automatizadas e muito precisas de síntese orgânica, incluindo microreactores para a descoberta e desenvolvimento de novos fármacos e, do uso de ferramentas analíticas de alta resolução, têm estimulado um interesse renovado na investigação baseada em produtos naturais.

Consequentemente, a descoberta de fármacos baseada no alvo molecular tem avançado de forma segura e constante, com o contínuo melhoramento na qualidade e diversidade das bibliotecas de compostos orgânicos.

Dentro desta linha de orientação, de uma química moderna de produtos naturais e de bibliotecas focadas de compostos de síntese, têm surgido estruturas líder, assumindo-se como poderosas ferramentas para a descoberta de fármacos sofisticados.

No entanto, como foi dito anteriormente é inegável o contraste entre o aumento de custos da investigação e desenvolvimento de fármacos, e o declínio do número de novas moléculas na terapêutica.

Em 1996, a “Food and Drug Administration”, FDA, agência americana para o medicamento, aprovou 53 novas moléculas químicas e em 2006, apenas 18, tendência esta que teve o seu início na volta do século e se tem mantido.

Como se poderá justificar este declínio?

HUGO KUBINYI, professor emérito da Universidade de Heidelberg e distinguido com o prémio Nauta de Farmacoquímica no presente ano, colocou recentemente algumas questões de ordem científica, relativas a esta falta de produtividade:

- será que o foco da investigação no alvo molecular é sempre uma boa estratégia?
- estaremos a usar as ferramentas de screening virtual correctamente?
- será uma fraca farmacocinética, ADME, a principal barreira no desenvolvimento clínico?
- quais serão os principais problemas nos estudos clínicos?
- será a farmacogenómica uma esperança para o futuro?

Como vemos não parece haver uma resposta simples para tal facto.

Procurando um ponto de vista, que se situe para além do fenómeno em causa, passo a referir os comentários do editor de uma revista americana de negócios de nomeada, que dizia recentemente, em Novembro de 2007,

numa conferência de imprensa em Londres, que existem 4 desafios importantes para o estado actual da descoberta e desenvolvimento de fármacos.

- O primeiro é a rapidez; rapidez a apreciar a inovação, rapidez a tomar decisões eficazes. Decisões estas que devem passar sobretudo pela capacidade dos cientistas explorarem todas as hipóteses e resultados da sua investigação, proporcionando-lhes para isso um ambiente de trabalho estimulante.
- O segundo é o poder do consumidor no processo. Uma indústria que adquire investigação inovadora nas instituições académicas, beneficiando de tal facto, tem uma forte ressonância no público. Sobretudo num processo complexo como este, o da descoberta e desenvolvimento de fármacos, em que para se colocar um novo agente terapêutico no mercado são necessários muitos anos de uma investigação multidisciplinar.
- Uma competição a baixos preços é o terceiro desafio, que segue o paradigma geral dos nossos tempos. A subcontratação ou “out-sourcing” da investigação e desenvolvimento na indústria é uma estratégia que tem ganho adeptos e que se está a revelar de extrema importância neste mundo de uma competição de baixos custos.
- O último dos desafios é a capacidade de tomar decisões num ambiente de incerteza. A incerteza é uma constante na descoberta de fármacos, mas a somar a este aspecto intrínseco ao processo, há que contar por vezes, com outros aspectos, como ambientes regulamentares em mudança.

Gostaria ainda de dar uma última perspectiva, a de PAUL JANSSEN, fundador da Janssen Pharmaceutica e reconhecido como um dos mais proeminentes “descobridores de fármacos”.

Numa reunião científica em Londres, há 5 anos atrás, o tópico era:

“Existe uma melhor estratégia para a descoberta de fármacos?”

PAUL JANSSEN, presente na reunião, argumentava “que criar novos fármacos dependia de fomentar a motivação e a capacidade de sonhar”. O que convenhamos, nos tempos de hoje, em que uma pesada realidade económica nos invade, o sonho não será realmente um luxo?

Interessantes foram igualmente as suas respostas relativas a um dos tópicos da reunião, que dizia respeito às taxas de descontinuação de moléculas em desenvolvimento ou “attrition rates” e às estatísticas alarmantes que os projectos de descoberta de fármacos apresentavam à data. Quando no painel de discussão P. JANSSEN foi interpelado sobre o assunto, a resposta imediata, foi que “não tinha o hábito de eliminar projectos”.

Estas respostas revelam uma atitude completamente diferente daquela que governa hoje a investigação. Um dos argumentos deste cientista, foi o de que a descoberta de fármacos para ter sucesso requer persistência, tendo acrescentado, “se um projecto é iniciado para responder a uma real necessidade médica, seguramente que o projecto deve prosseguir até que se encontre a solução”.

Mas o que mais impressionou a audiência foi a sua chamada às armas, a todos os descobridores de novos fármacos, quando disse nessa mesma reunião de 5 anos atrás: “Declaremos a 3ª Guerra Mundial às graves doenças que afligem a humanidade”.

Esta é, sem dúvida, a afirmação de uma nobre missão.

O futuro em perspectiva

E quantos de nós não gostaríamos de levantar o véu, atrás do qual o futuro se esconde e, num relance, olhar para os próximos avanços da ciência e para os segredos do seu desenvolvimento nos próximos séculos?

Dada a elevada natureza interdisciplinar da Química Terapêutica e o seu potencial de interpenetração numa miríade de actividades das Ciências da Vida do futuro, gostaria de apontar algumas das possibilidades que se podem visionar, dentro das tendências mais proeminentes.

Ao debruçarmo-nos sobre algumas das mais excitantes oportunidades que sentimos existirem à medida que avançamos no novo milénio, elas só serão possíveis com o evoluir da Química Terapêutica, como uma ciência básica.

Partindo do seu conhecimento, que como já vimos explora os princípios orgânicos fundamentais na compreensão das interacções das pequenas moléculas com o mundo biológico, e usando uma grande variedade de dados, o *design* e escolha de novos candidatos a fármacos, continuará a ser uma das suas aplicações mais representativas.

E tal como é reconhecido para várias disciplinas, também aqui “a ciência avança de acordo com o que ela pode medir”, e, sem dúvida que existem numerosos avanços promissores entre várias técnicas analíticas que podem ser usadas para estudar as interacções fármaco-receptor. Os actuais avanços da ressonância magnética nuclear, da espectrometria de massa e da microcalorimetria, são exemplos do potencial impacto na Química Terapêutica do futuro.

Para além destes avanços, como já referi, destaca-se a Biotecnologia, que tem tido uma preponderância marcada na descoberta e desenvolvimento de fármacos. Desde a genómica e proteómica que tem conduzido a uma plétora de novos e bem definidos mecanismos para usar como alvos terapêuticos, passando pela mutagénese dirigida do receptor, que permite a exploração inversa de relações estrutura – actividade de novas moléculas.

Posteriores exemplos igualmente marcantes nesta área do saber e com aplicação na descoberta e desenvolvimento de fármacos, são as espécies transgénicas, que permitem obter modelos animais modificados com genes de metabolismo humano, de forma a providenciar dados mais precisos de farmacocinética e de avaliação de risco de novos potenciais fármacos.

Por fim destaco a farmacogenética, um campo em evolução que irá permitir o refinamento de estudos clínicos e o sub-agrupamento de populações para otimizar os regimes terapêuticos, e eventualmente os de tratamentos profilácticos.

Que acontecimentos se podem pois prever na descoberta e desenvolvimento de novos fármacos para este milénio?

- A genómica, e especialmente a proteómica, continuarão a revelar uma miríade de novos biomecanismos com particular ganho terapêutico.
- A cristalização de bioalvos, seguida de difracção de raios-X será explorada pelo *design* de fármacos baseado na sua estrutura.
- A Biotecnologia continuará a desenvolver metodologias de *screening* rápido e ultrarrápido para testar mecanismos terapêuticos e aceder às propriedades farmacocinéticas como uma iniciativa de 1ª linha.
- Nos casos onde o *design* de fármacos baseado na estrutura não é possível, bibliotecas de várias origens providenciarão “hits” iniciais, ao que se seguirá um *design* de fármacos baseado em ligandos.
- A quimioinformática desenvolver-se-á, conduzindo a uma linguagem comum para integrar a informação de todas as bases de dados, incluindo, em particular, as que envolvem um nível elevado de sofisticação, como as tridimensionais.
- À medida que a informação de farmacocinética de modelos pré-clínicos se acumula, após validação em humanos, será usada de forma preditiva durante a fase de *design* de fármacos.
- Combinações sinérgicas, que envolvam mais do que uma molécula, serão reveladas a partir de *screenings* ultra-rápidos de bibliotecas organizadas de compostos e da análise directa de misturas de compostos naturais, combinadas com os determinantes estruturais elaborados a partir de dados farmacocinéticos.
- Para cada estudo de *design* de fármacos, o somatório de conhecimentos, desde o grau de eficácia, às características farmacocinéticas e ao potencial sinérgico irão guiar o perfil de um candidato clínico a fármaco ou a uma combinação de fármacos.
- À medida que os sucessos clínicos surgirem, ocorrerá um movimento gradual de deslocação do *screening* experimental para o vir-

tual. Embora esta aproximação já seja feita na fase de descoberta de moléculas líder, os métodos virtuais poderão vir, eventualmente, a substituir todos os testes pré-clínicos.

- Os alvos curativos permanecerão particularmente importantes para combater as populações de microorganismos e vírus, sempre em evolução. Os alvos preventivos destinar-se-ão a manter a qualidade de vida e bem estar, à medida que a esperança de vida humana continua a aumentar. Como os paradigmas dos tratamentos preventivos e profiláticos terão cada vez mais significado, neles residirá a prioridade máxima da investigação, não só da Química Terapêutica, como das Ciências da Vida.
- Para todos os tratamentos, e em especial para os profiláticos, a farmacogenética definirá subgrupos de populações que receberão protocolos de tratamentos otimizados, dentro de um determinado tratamento. O perfil farmacogenético de um indivíduo definir-se-á no momento do nascimento e será periodicamente actualizado ao longo da vida, para uma acção efectiva de protocolos preventivos.
- A combinação das nanotecnologias com a biotecnologia e a bio-engenharia permitirão no futuro, instilar dispositivos não só para efeito de diagnóstico, mas também como portais programáveis para a administração de fármacos, de uma forma amigável e como alternativa à tradicional via oral. O mesmo tipo de tecnologias poderá vir a ser usado na excreção controlada dos fármacos. Com estes desenvolvimentos, a descoberta de fármacos preocupar-se-á sobretudo com aspectos de eficácia e toxicidade.
- Durante estas previsíveis alterações profundas na melhoria da saúde, as ciências sociais, as humanidades, a religião e as opiniões e políticas públicas deverão providenciar o debate e as decisões necessárias, para que a investigação nas Ciências da Vida prossiga nas suas descobertas de uma forma continuada e correcta.

Após estas considerações abrangentes sobre o futuro da descoberta e desenvolvimento de fármacos, uma focagem na Química Terapêutica, mostra-nos a necessidade de se avançar na compreensão de grandes quantidades de informação existente para que esta seja aplicada correctamente ao desenvolvimento de novos fármacos.

Um esforço cooperativo entre químicos medicinais, investigadores de ciências bioquímicas e biológicas e peritos de bioinformática e quimio-informática, já iniciado, deverá proporcionar a solução de tão grande problema interdisciplinar. Esta organização do conhecimento permitindo interligar dados provenientes de estudos *in vitro*, deverá originar uma previsão de resultados *in vivo* e em última instância, resultados no âmbito da clínica.

Em face das recentes alterações de paradigma na descoberta de fármacos:

COMO DEVEMOS PREPARAR OS NOSSOS INVESTIGADORES PARA QUE CONTRIBUAM PARA TAL DESIDERATO NESTE NOVO MILÉNIO?

Antes de mais, deverá manter-se a ênfase na Química, da síntese à química orgânica, de forma a permitir a produção, o isolamento e a caracterização de materiais puros, bem como o conhecimento dos princípios associados com a reactividade química, para que se possa definir o comportamento das entidades químicas nos mais diversos cenários, quer *in vitro* quer *in vivo*.

Uma larga exposição às Ciências da Vida é uma componente fundamental na educação continuada de um químico medicinal, o que lhe irá permitir interagir e colaborar de forma significativa com peritos de outros campos do conhecimento.

Esta integração de conhecimentos, de vários campos científicos, é absolutamente chave para o sucesso deste tipo de investigação e é fundamental que surja o mais cedo possível no processo educacional. Só assim a investigação nesta área poderá dirigir-se a questões fundamentais interdisciplinares.

No epílogo destes desenvolvimentos sobre a Química Terapêutica e da sua contribuição para a descoberta de fármacos, independentemente do conhecimento e da sorte que possa guiar os investigadores, gostaria de citar o físico ISAAC NEWTON:

“SE NÓS CONSEGUIMOS IR TÃO LONGE É PORQUE NOS COLOCÁMOS AOS OMBROS DE GIGANTES”

Esta lição de sapiência pretendeu ilustrar a investigação em Ciências Farmacêuticas e Ciências Biomédicas, as quais assumem um impacto relevante nas Ciências da Saúde e da Vida.

A política de investigação, para além de se direccionar para a produção do saber e gerar inovação, deve passar igualmente por um investimento na qualidade do seu capital humano, para sermos competitivos não só na investigação como no ensino.

Não esqueçamos que a Universidade deve garantir a qualidade desse ensino de forma eficaz e consistente.

Para além do mais, na Faculdade de Farmácia, temos a responsabilidade de formar farmacêuticos, que de acordo com as suas competências académicas desempenham actividades diversificadas. No meio profissional são reconhecidos pelo trabalho de qualidade que prestam nas farmácias comunitárias e hospitalares, na indústria farmacêutica, nas análises clínicas, no ensino e na investigação.

MAGNÍFICO REITOR

No momento que se avizinha tão importante para a Faculdade de Farmácia, em que iremos ver realizado um SONHO, de nos reunirmos num edifício único, o que será a vez primeira na vida da nossa Escola.

E em que vislumbramos um ambiente propiciador para o nosso desenvolvimento, no novo Pólo da Saúde, que saibamos todos assumir um projecto comum, de forma unida e consonante.

Só assim prestaremos o nosso melhor contributo à Universidade e ao País.

Tenho dito.

M. Luisa Sá e Melo



*Prof.ª Doutora LEONOR MARTINS DE ALMEIDA
(16-10-1949 -)*

LEONOR MARTINS DE ALMEIDA

(N: Rocas do Vouga, 16 de outubro de 1949)

*Doutora em Farmácia, especialidade de Bioquímica,
pela Universidade de Coimbra (UC), 1988*

*Título de Agregação em Ciências Biológicas, pela Universidade de Coimbra, 1999
Professora Catedrática de Bioquímica da Faculdade de Farmácia
da Universidade de Coimbra*

*Unidades curriculares: Química Biológica e Análises Bioquímicas, Bioquímica,
Bioquímica Clínica, Bioquímica Analítica, Tecnologia Bioquímica,
Lípidos e Membranas.*

Diretora do Laboratório de Bioquímica (1991-2009)

Vice-Presidente do Conselho Científico (2001-2004)

Presidente da Assembleia de Faculdade (2012-2014)

*Integrou a Assembleia de Representantes da Faculdade,
a Assembleia da Universidade e a Assembleia de Faculdade*

Coordenadora do Grupo das Ciências Biológicas e Bioanalíticas (2009-2014)

Coordenadora do Laboratório de Bioquímica e Biologia (2016-2018)

Vice-Presidente do Centro de Neurociências e Biologia Celular (CNC), UC (2003-2011)

Coordenadora da área científica do CNC, Cell and Molecular Toxicology (2003-2011)

Representante de Portugal na Ação COST B35

Lipid peroxidation associated disorders (2006-10)

Responsável científica por diversos projetos financiados, objeto de contrato

Secretária Geral da Sociedade Portuguesa de Bioquímica (1997-2000)

*Membro da Sociedade Portuguesa de Bioquímica e da Society
for Free Radical Research International*

**ORAÇÃO DE SAPIÊNCIA NA ABERTURA SOLENE
DAS AULAS NA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
A 21 DE SETEMBRO DE 2016
PELA DOUTORA LEONOR MARTINS DE ALMEIDA**

A BIOQUÍMICA NA DESCOBERTA
DE ALVOS TERAPÊUTICOS NA ATEROSCLEROSE

MAGNÍFICO REITOR DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
SENHOR PRESIDENTE DO CONSELHO GERAL DA UNIVERSIDADE DE
COIMBRA
SENHORAS E SENHORES VICE-REITORES
DIGNÍSSIMAS AUTORIDADES CIVIS, JUDICIAIS E MILITARES
SENHORES MEMBROS DO CONSELHO GERAL
SENHORES MEMBROS DO SENADO
SENHORES DOUTORES
SENHOR PRESIDENTE DA DIREÇÃO GERAL DA ASSOCIAÇÃO ACADÉMICA
DE COIMBRA
SENHOR PRESIDENTE DA ASSOCIAÇÃO DOS ANTIGOS ESTUDANTES DA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA
CAROS ESTUDANTES
PREZADOS FUNCIONÁRIOS
MINHAS SENHORAS E MEUS SENHORES

Manda a tradição secular desta Universidade que neste acto solene da abertura solene das aulas se faça um ritual simbólico, uma Oração de Sapiência, que rotativamente todos os anos as diferentes Faculdades vão assumindo, dirigida ao louvor das ciências e à exortação dos ouvintes ao estudo delas, e que este ano recai na Faculdade de Farmácia.

O correr dos séculos consagrou a fórmula que atribui ao decano de cada Faculdade, por turno, a incumbência da Oração, consagrando assim, como escreveu QUARESMA LOBO, um princípio de responsabilização dos mais antigos na dignidade formal do saber e um princípio da igualdade da importância das diversas Ciências.

Foi para mim inesperada a atribuição desta honrosa tarefa que o Conselho Científico da Faculdade de Farmácia me atribuiu e à qual tive dificuldade em recusar. Embora consciente das limitações dos meus dotes oratórios e avessa a qualquer tipo de exposição pública, tenho por princípio não fugir às minhas responsabilidades. Já muitos e longos anos de docência e investigação me ligam a esta Universidade e à Faculdade de Farmácia, onde tenho passado a maior parte da minha vida no labor das múltiplas tarefas intrínsecas à carreira académica.

Ora, a Oração de Sapiência, naturalmente, reflectirá de algum modo a área de investigação e de ensino que o professor, dela encarregado, foi desenvolvendo na sua Escola.

Eu tive a sorte e o privilégio de desenvolver toda a minha actividade pedagógica e científica na área fascinante da Bioquímica, no âmbito da Saúde. Ao longo do meu percurso académico de mais de 4 décadas na Faculdade de Farmácia pude acompanhar o desenvolvimento extraordinário que ocorreu durante este período nesta área científica, não só a nível internacional, como também na nossa Universidade e, em particular, na Faculdade de Farmácia e acompanhar a estratificação do conhecimento e a imposição da Bioquímica como uma disciplina independente fundamental, basilar, do currículo dos alunos da Faculdade de Farmácia.

Esta área científica durante este período cresceu para um patamar de uma tal dimensão que quase se poderá dizer que abrange o todo da Biologia.

De facto, ainda no início dos anos 70, a disciplina incluída no plano de estudo da Licenciatura em Farmácia era designada como Química Biológica e Análises Bioquímicas, com uma vertente muito dirigida às determinações de parâmetros analíticos associados ao diagnóstico laboratorial e só com a implementação da reforma do ensino farmacêutico em 1978, a Bioquímica, com a sua designação própria, passou a ser incluída nos três ramos da Licenciatura em Ciências Farmacêuticas então criados, Farmácia Industrial, Farmácia de Oficina e Hospitalar e Análises Químico-Biológicas, tendo sido ainda incluída neste último, a Bioquímica Clínica, disciplina então inovadora nos planos de estudos universitários. Ambas se mantêm na actual estrutura curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Poderemos afirmar que a escola de Bioquímica na Faculdade de Farmácia sofreu a influência dinamizada, na década de 70, pelo Professor Doutor ARSÉLIO PATO DE CARVALHO e pelo Prof. Dr. VÍTOR MADEIRA, que foram ilustres professores e uma força motriz do desenvolvimento desta área científica na Universidade de Coimbra.

A nossa inclusão, enquanto grupo de investigação na área da Bioquímica, primeiro no Centro de Biologia Celular e, mais tarde, no Centro de Neurociências e Biologia Celular desta Universidade, permitiu-nos participar num ambiente científico moderno, no âmbito do qual a nossa investigação foi sendo desenvolvida o que, naturalmente, se reflectiu no ensino desta disciplina na nossa Faculdade.

Mas qual a relevância da Bioquímica neste curso?

Apesar das carências em recursos humanos e materiais com que se tem debatido, a Faculdade de Farmácia tem procurado cumprir, ao longo dos anos, os seus objectivos científico-pedagógicos institucionais. A sua missão mais relevante prende-se com a formação técnico-científica de profissionais competentes nas suas múltiplas vertentes profissionais, onde se incluem a Farmácia Comunitária, a Farmácia Hospitalar, a Indústria Farmacêutica e outras, com destaque para as Análises Clínicas, Análises Toxicológicas e Análises de Alimentos, a Biotecnologia e os Assuntos Regulamentares.

Assim, o principal objectivo do ensino no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas é promover uma formação fortemente multidisciplinar, conferindo competências para acesso a áreas de investigação e desenvolvimento nos diversos sectores referidos de actividade profissional, o que constitui um desafio contínuo da Faculdade de Farmácia e do seu corpo docente.

O conhecimento dos mecanismos moleculares subjacentes às doenças, a compreensão dos mecanismos da acção e da toxicidade de fármacos, o desenvolvimento e a produção de fármacos, são objectivos gerais a destacar.

Os pilares desta formação englobam nos três primeiros anos um conjunto de unidades curriculares troncais que procuram assegurar os conhecimentos científicos básicos requeridos, com destaque para a Física, a Matemática, a Química, a Biologia Celular e Molecular, a Imunologia, sobressaindo com um carácter agregador de algumas destas disciplinas, a Bioquímica.

A Bioquímica que, de um modo simplista, estuda os processos químicos nos organismos vivos, tem sido uma das áreas das Ciências Biológicas em que se verificou talvez o maior e o mais rápido desenvolvimento no último século. É longa a lista de Bioquímicos que ganharam e partilharam prémios Nobel, em particular de Medicina/Fisiologia, pelas suas descobertas seminais. O nosso bem-estar e saúde têm sido amplamente melhorados pela compreensão dos processos bioquímicos no organismo humano. Na verdade, é constante a publicação de novos conhecimentos no âmbito da Biomedicina que nos trazem benefícios a curto, médio ou longo prazo.

Mas qual o tema específico a abordar nesta Oração de Sapiência?

Embora desde logo definido, de modo lato, como sendo no âmbito da Bioquímica na área das Ciências Farmacêuticas, a sua escolha não foi fácil, face à diversidade de opções.

Mas sendo o fármaco, nas suas múltiplas vertentes, o foco principal do ensino ministrado na Faculdade de Farmácia e sendo a área de lípidos e

lipoproteínas aquela em que trabalhei grande parte da minha carreira de investigação, optei por expor o estado da arte e os progressos recentes sobre o seguinte tema:

“A Bioquímica na descoberta de alvos terapêuticos na aterosclerose”

A descoberta e o desenvolvimento de novos fármacos é um processo longo que engloba múltiplas áreas do conhecimento e múltiplas competências. É iniciada com a identificação de um novo alvo biológico, envolvido no processo da doença e termina com o lançamento de uma nova entidade molecular que a procura tratar, eficientemente, através da modulação desse mesmo alvo. Assim, este processo requer a compreensão dos mecanismos bioquímicos detalhados envolvidos no processo de doença e a identificação de pontos relevantes, alvos moleculares, que poderão ser o foco do desenvolvimento de novos agentes terapêuticos.

Não tenho aqui a pretensão de abordar a temática complexa do desenvolvimento de novos fármacos, para a qual não tenho competências.

Com o tema que escolhi procuro apenas, a título de exemplo, evidenciar, como o avanço do conhecimento na área específica da bioquímica dos lípidos e lipoproteínas se tem reflectido no conhecimento dos mecanismos responsáveis pelo desencadear de uma patologia, a aterosclerose, tornando-se crucial na descoberta de alvos terapêuticos a atingir para a sua prevenção e tratamento.

A aterosclerose é, de um modo simplista, uma doença das grandes e médias artérias, cujas sequelas clínicas principais são o enfarte do miocárdio e o acidente vascular cerebral, que representam, ainda hoje, a causa principal de morte ou morbidez no mundo industrializado. Segundo a Organização Mundial de Saúde, o n.º de mortes com doença cardiovascular é de cerca de 17,5 milhões/ano e, em 2015, cerca de 31% das mortes foram atribuídas globalmente à doença cardiovascular.

Não se trata de uma doença apenas dos séculos 20 e 21. Lesões arteriais calcificadas foram já encontradas em múmias do Egipto Antigo, mas

o progresso na compreensão da sua etiologia e patogénese foi muito lenta e só se intensificou nas últimas décadas.

De facto, os desenvolvimentos da Bioquímica, da Biologia Molecular e da Genética e o uso de animais geneticamente modificados permitiram novas perspectivas mecanísticas desta patologia e definir alvos terapêuticos diversos e o desenvolvimento de novos fármacos destinados a impedir a progressão e até a regressão deste processo patológico.

Embora a aterosclerose seja uma patologia multifactorial, estando identificados inúmeros factores envolvidos, tais como a hipertensão, o tabagismo, a obesidade e factores genéticos, múltiplas evidências foram indicando que a acumulação de colesterol na parede da artéria, associada ao seu aumento na corrente sanguínea, desempenhava um papel crítico no início e na progressão do processo aterosclerótico.

Assim:

1. A diminuição da concentração de colesterol no sangue tornou-se um alvo a atingir há já um século atrás.

Mas como conseguir tal desiderato?

Quais os alvos biológicos susceptíveis de serem modulados?

Nos recuados anos do desenvolvimento da Bioquímica, os lípidos eram um pouco como a “Cinderela” dos componentes celulares, sendo vistos como moléculas sem grande interesse, por vezes quase como contaminantes dos componentes então considerados relevantes, como os ácidos aminados, as proteínas e os hidratos de carbono.

No entanto, o colesterol, um dos lípidos mais carismáticos, é com certeza a biomolécula de pequena massa molecular mais investigada e mais condecorada em toda a História da Ciência.

O colesterol é uma molécula de 2 faces: é essencial ao organismo humano mas, devido à sua insolubilidade em água, não é fácil de eliminar e quando se acumula no local errado, como na parede da artéria, então torna-se nocivo.

Olhando retrospectivamente na história da investigação à volta do colesterol e das lipoproteínas que o transportam, no contexto das ciências médicas, somos confrontados com um dos tópicos de maior interesse científico, alvo de muitos sucessos e insucessos e acima de tudo, muita controvérsia.

Podem contar-se 14 prémios nobel atribuídos a cientistas que dedicaram muito do seu trabalho a esta molécula. Desde que foi isolado a partir de cálculos biliares em 1784, há mais de 200 anos, o colesterol exerceu um certo fascínio entre cientistas de diferentes domínios científicos, desde Químicos Orgânicos, Bioquímicos, Fisiologistas, Biólogos Celulares a Médicos, que procuraram esclarecer a sua estrutura química, muito complexa, a cascata de reacções envolvidas na sua biossíntese, as suas funções essenciais no organismo e o seu envolvimento na aterosclerose.

Mas poderemos afirmar, com convicção, que foi o seu envolvimento nesta patologia a grande força motriz de tanta investigação. De facto, foi há cerca de 170 anos que KARL VOGEL, um dos primeiros patologistas celulares, demonstrou a presença de colesterol em placas ateroscleróticas em artérias, mas só 64 anos depois, em 1913, começou verdadeiramente a saga do colesterol como um agente aterogénico, com o trabalho de NIKOLAY ANITSCHKOW, em São Petersburgo, que demonstrou que a alimentação forçada de coelhos com alimentos ricos em colesterol induzia a formação de lesões da parede de artérias onde eram encontradas grandes quantidades de colesterol. Embora muito controverso, instalou-se o conceito de que tais lesões, que levavam por vezes à obstrução da artéria, eram uma consequência da infiltração de lípidos pelo simples facto de estes aumentarem no sangue, devido à dieta.

De facto, ainda nos anos 30 prevalecia o conceito de que o colesterol não era produzido no organismo humano e que os aumentos da concentração deste lípido no sangue eram apenas uma mera consequência da dieta. Mas, efectivamente, o controlo desse processo através da dieta revelou-se um autêntico fracasso, em particular, em algumas situações.

Então, qual a estratégia para diminuir, com eficácia, a concentração de colesterol no sangue?

Esta questão manteve-se pendente durante décadas...

De facto, na 1ª metade do século 20, a área da química dos lípidos foi avançando, mas de forma bastante lenta. A estrutura do colesterol só foi conhecida em 1919, uma descoberta contemplada com o prémio Nobel da Química em 1928, atribuído a ADOLF WINDAUS e HEINRICH WIELAND.

Mas ao falar-se em lípidos no sangue, obrigatoriamente teremos de falar em lipoproteínas, aquelas partículas fascinantes que circulam e transportam lípidos no plasma sanguíneo. O século 20 foi extraordinário nos avanços que trouxe para a compreensão da estrutura e função das diversas lipoproteínas.

Os triglicéridos, o colesterol, os fosfolípidos, as vitaminas lipossolúveis fazem parte destas estruturas esféricas, muito bem organizadas, que incluem ainda proteínas diversas, as apoproteínas, que ajudam a manter a estabilidade e a solubilidade de tais partículas em meio aquoso.

O avanço da Ciência Laboratorial, com o desenvolvimento da ultracentrífuga e de metodologias quantitativas seguras e precisas, permitiu esclarecer quais as classes de lipoproteínas, a sua composição e o seu metabolismo. A separação e o isolamento das lipoproteínas principais, por ultracentrifugação, foram conseguidos apenas em 1940 por JOHN GOFMAN, o cientista americano considerado o “pai da Lipidologia Clínica”. Passaram a ser conhecidas as lipoproteínas que transportam maioritariamente o colesterol, as LDL, lipoproteínas de baixa densidade e as HDL, lipoproteínas de alta densidade, cada classe com as suas especificidades e a sua composição própria que as tornam tão diferentes, não só quimicamente como funcionalmente. Identificaram-se ainda as lipoproteínas que transportam maioritariamente os triglicéridos no sangue, as VLDL, lipoproteínas de muito baixa densidade e os Quilomicron.

No entanto, foi no período pós-Segunda Guerra Mundial, marcado por alterações profundas, económicas, sociais e científicas que mudaram o

Mundo, que a Bioquímica progrediu de forma tremenda, tendo sido atingidos então marcos importantes no conhecimento.

Várias descobertas relacionadas com a bioquímica do colesterol e das lipoproteínas que o transportam foram cruciais, com destaque para duas:

i) A primeira tem a ver com a biossíntese do colesterol. Tornou-se evidente que afinal, o colesterol é sintetizado no organismo humano segundo um processo muito complexo que envolve trinta reacções enzimáticas. Uma destas é catalisada por uma enzima chave da regulação da via de síntese, a hidroximetil-glutaril CoA redutase. Por estas descobertas, quatro Bioquímicos receberam o prémio Nobel: KONRAD BLOCH e Feodor LYNEN, o prémio nobel da Fisiologia/Medicina, em 1964, e JOHN CORNFORTH e VLADIMIR PRELOG, o prémio Nobel da Química, em 1975.

ii) A segunda diz respeito à descoberta por MICHAEL BROWN e JOSEPH GOLDSTEIN, em 1974, de receptores próprios das LDL à superfície das células, através dos quais o colesterol associado a estas lipoproteínas passa do sangue para o seu interior. Mas estes investigadores demonstraram não só a existência de tais receptores, mas também uma forte interligação entre a função do receptor e a actividade da enzima descoberta anteriormente por BLOCH, i.e., se a síntese do colesterol fosse inibida dentro das células hepáticas, aumentava a produção dos receptores LDL à sua superfície e, conseqüentemente, aumentava a entrada destas lipoproteínas nas células e, assim, a concentração do colesterol associado às LDL diminuía no sangue.

Estava assim encontrado o mecanismo alvo potencial da acção de fármacos dirigidos ao abaixamento do colesterol associado às LDL – a inibição do processo de síntese do colesterol dentro das células.

Estas descobertas foram tão importantes e tiveram tal impacto na Medicina e no desenvolvimento de fármacos, que deram origem também a outro prémio nobel em Fisiologia/Medicina atribuído a BROWN e GOLDSTEIN, em 1985.

Então colocou-se a questão:

Como conseguir tal inibição?

Sem dúvida que o acaso e o acidente podem desempenhar um papel crucial na História da Ciência, como aconteceu no Japão, onde o bioquímico AKIRA ENDO com MASAO KURODA, verificaram, ocasionalmente, que certos fungos inibiam aquela mesma enzima, a hidroximetilglutaril-CoA redutase. Acabaram por descobrir um composto inibidor desta, que se veio a chamar mevastatina, a primeira estatina reportada em 1976. Foi o primeiro fármaco que se mostrou eficaz na diminuição da concentração do colesterol associado às LDL do sangue.

Apesar dos efeitos secundários verificados, rapidamente outros inibidores naturais, outros semi-sintéticos e sintéticos foram sendo desenvolvidos e lançados no mercado pela indústria farmacêutica. A classe de fármacos, com a designação genérica de Estatinas, que inclui a lovastatina e a simvastatina e a nova geração de estatinas sintetizadas, tais como a fluvastatina (1994), atorvastatina (1997), rosuvastatina (2003) e a pitavastatina (2003), todas inibidores dirigidos ao mesmo alvo biológico, a enzima-chave da síntese do colesterol, rapidamente se tornou a mais prescrita para uso crónico, tanto nos Estados Unidos da América como na Europa, não havendo, para já, alternativas competitivas. As Estatinas revolucionaram a forma de fazer a prevenção da aterosclerose.

Mas apesar do uso em grande escala das Estatinas e da sua eficácia na redução do colesterol das LDL no sangue e na redução do risco das DCV, passadas já quase quatro décadas, estas doenças permanecem ainda como a principal causa de morte/morbilidade em muitas partes do Mundo. Alguns doentes, particularmente com hipercolesterolemia familiar, não respondem à terapêutica, a intolerância às Estatinas ocorre com alguma frequência e o risco residual permanece elevado, muito em particular em alguns tipos de doentes, como diabéticos e obesos.

Assim, embora as Estatinas sejam actualmente a pedra angular da prevenção das doenças cardiovasculares ateroscleróticas, não são a panaceia para a sua erradicação, o que tem mantido a investigação fortemente activa focada na procura de outros alvos biológicos alternativos no combate à aterosclerose.

Mas quais são esses outros alvos?

O avanço no conhecimento das vias bioquímicas das lipoproteínas permitiu, recentemente, o desenvolvimento de novos fármacos com um mecanismo diferente do das Estatinas, dirigido a outros alvos que não a síntese do colesterol, mas que levam também à diminuição do colesterol associado às LDL.

Das novas estratégias em estudo, destacam-se:

– Os inibidores do PCSK9

Mas o que é o PCSK9? A investigação centrada no funcionamento do receptor das LDL levou à descoberta da pró-proteína PCSK9, uma protease produzida nas células do fígado e lançada para a corrente sanguínea, que se liga aos receptores LDL e promove a sua degradação, tendo uma acção reguladora do número de receptores LDL expressos pelas células.

Então, surgiu a hipótese: se a produção desta molécula fosse reprimida, seria possível aumentar o número de receptores LDL e diminuir o colesterol no sangue?

A investigação à volta desta molécula foi muito intensa nos últimos anos, como o provam os cerca de 800 artigos registados desde 2014 na PUBMED, que têm o termo PCSK9 no Título/Resumo. Muitos resultados confirmaram aquela hipótese e experiências em ratos deficientes em PCSK9 evidenciaram uma redução extraordinária do colesterol no sangue.

Todo o conhecimento produzido gerou, por parte de empresas farmacêuticas, uma corrida à produção de diversos inibidores do PCSK9, tendo sido já aprovados, em 2015, pela Food and Drug Administration, nos Estados Unidos da América, e comercializados, anticorpos monoclonais que têm como alvo a inibição do PCSK9, com resultados muito promissores em ensaios clínicos de pequena escala.

Assim, os inibidores do PCSK9 representam, para já, uma das terapêuticas mais potentes e promissoras para diminuir a concentração das LDL, em particular nos casos graves de hipercolesterolemia familiar, em associação com Estatinas.

– Inibidores dirigidos a outros novos alvos

Por limitação de tempo, refiro apenas outros dois novos tipos de inibidores, também em estudo, que vão inibir a formação de VLDL e, consequentemente, de LDL, dirigidos a dois alvos biológicos diferentes: i) à Apolipoproteína B e ii) à Proteína Microsossomal Transferidora de Triglicéridos (MTTP).

Dois destes inibidores, o Mipomersen e o Lomitapide, foram aprovados em 2013 pela Food and Drug Administration, como Fármacos Órfãos, destinados à terapêutica da Hipercolesterolemia Familiar grave, homozigótica.

2. Mas o colesterol-LDL, o chamado “mau colesterol”, não é o único lípido alvo na terapêutica da aterosclerose – O que dizer do colesterol-HDL?

Para além das LDL, as HDL foram as lipoproteínas mais estudadas, a partir do momento em que ocasionalmente se verificou que estas exerciam um efeito protector da citotoxicidade das LDL modificadas.

Foi já na década de 90 que o National Cholesterol Education Program, nos Estados Unidos da América, trouxe as HDL, através da quantificação do seu colesterol, para a ribalta da atenção pública, passando a ser um outro biomarcador do risco cardiovascular.

Assim, as HDL são há várias décadas um foco de intensa investigação, sendo-lhes atribuída uma miríade de funções benéficas, que vão desde o seu papel-chave no transporte reverso do colesterol relacionado, em particular, com a remoção do colesterol acumulado nas células que originam a placa aterosclerótica, transportando-o para o fígado, onde é metabolizado e eliminado, até às propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, antiplaquetárias, etc...

Por estes aspectos benéficos, o colesterol-HDL é chamado o “bom colesterol”, em contraposição ao vilão, ao “mau colesterol” ou colesterol-LDL. No entanto, o “bom” e o “mau colesterol” são exactamente a mesma molécula, o que difere é a estrutura lipídica em que elas se inserem...

Devido a estes aspectos benéficos e à correlação inversa entre os teores do Colesterol-HDL no sangue e o risco de doença cardiovascular, repor-

tada em diversos estudos epidemiológicos, as HDL são, há várias décadas, um foco de interesse como um potencial alvo terapêutico.

Como aumentar as HDL no plasma? Ou como criar um fármaco que mimetize as HDL?

As respostas não têm sido fáceis...

O sucesso das terapêuticas mais antigas, dirigidas simultaneamente ao abaixamento dos triglicéridos no sangue, como o ácido nicotínico ou niacina e os fibratos, tem sido bastante limitado devido, em particular, aos efeitos secundários. Mas nas últimas décadas, a intensa investigação gerada nesta área teve um enorme impacto na descoberta de diversos alvos biológicos que poderão ser modulados no sentido de aumentar a quantidade do “bom colesterol”, ou seja, de HDL no plasma.

De facto, surgiram diversos agentes dirigidos especificamente ao seu aumento, a maioria dos quais ainda se encontra em fase de ensaios pré-clínicos ou clínicos. Apenas refiro, muito sucintamente, alguns destes ainda em estudo:

- Agentes dirigidos ao aumento da ApoAI, a proteína maioritária das HDL, quer agentes indutores da sua produção, quer infusões directas de ApoAI sob a forma de sistemas recombinantes, que procuram mimetizar as HDL.
- Inibidores do receptor SRB1, que vão inibir a ligação das HDL ao seu receptor próprio, impedindo o seu catabolismo.
- Activadores da maquinaria da saída de colesterol das células pelos transportadores ABC, através da utilização de inibidores de microRNAs, uma terapêutica potencial atractiva, actualmente, um foco de investigação.

Apesar de toda esta dinâmica, alguns estudos clínicos têm sido controversos, indicando que tais estratégias terapêuticas, embora levem ao aumento da quantidade de colesterol-HDL, não se traduzem sempre numa redução dos eventos cardiovasculares.

De relevar, ainda, que nos últimos anos se avolumou uma quantidade de resultados que está a originar uma mudança de paradigma em relação às HDL. O papel global, benéfico, destas lipoproteínas não é indicado apenas pelos teores de colesterol-HDL, mas pela sua funcionalidade, i.e. a hipótese do colesterol-HDL mudou para a hipótese da função-HDL.

De facto, a investigação actual está maioritariamente focada na perspectiva da funcionalidade das HDL que passou a ser um novo alvo... Não basta que as HDL estejam aumentadas, o mais importante é que elas sejam funcionais.

Assim, aguardam-se com expectativa fármacos dirigidos, por exemplo, ao aumento da capacidade das HDL fazerem o transporte reverso do colesterol.

Para além da diminuição do Colesterol-LDL e do aumento do Colesterol-HDL como alvos a atingir, chamo agora a Vossa atenção para outros alvos, também relacionados com as LDL.

3. A modificação das LDL, por oxidação, na parede da artéria e o processo inflamatório subjacente à aterogénese, como alvos.

Quando surgiu a 1ª estatina, em 1976, os mecanismos moleculares subjacentes à aterosclerose não estavam esclarecidos.

Mais uma vez, o acaso desempenhou um papel importante na História da Ciência, em 1979, nos Estados Unidos da América, onde vários grupos de investigadores obtiveram mais ou menos ao mesmo tempo um conjunto de resultados que, embora não directamente relacionados, convergiram para estabelecer as bases para a hipótese de que a modificação das LDL, por oxidação, poderia ser importante no processo aterogénico.

Vários investigadores, como STEINBERG, WITZTUM, CHISOLM, HENRIKSEN e GOLDSTEIN ficarão na história da Ciência associados a esta hipótese que veio revolucionar a visão clássica da deposição de colesterol na parede arterial.

O conceito de que a modificação oxidativa das LDL na parede da artéria era essencial para a converter numa forma tóxica para as célu-

las dessa parede, capaz de desencadear aí uma cadeia de reacções bioquímicas e celulares que originavam a disfunção celular e a formação, no interior da parede, de células espumosas, cheias de colesterol, que originavam as estrias gordas, a lesão inicial da aterosclerose, foi suportado por uma explosão de trabalhos científicos nas décadas de 80-90.

Assim, nesse período, a oxidação das LDL tornou-se um alvo potencialmente relevante para a prevenção da aterosclerose e o possível uso de antioxidantes para impedir este processo parecia lógico. Compostos antioxidantes veiculados na dieta, tais como os polifenóis que fazem parte dos frutos, vegetais e vinho tinto passaram a ser encarados como potenciais nutracêuticos atractivos.

O nosso grupo de investigação, tal como muitos outros, dirigiu muita da sua actividade na década de 90 ao esclarecimento dos mecanismos moleculares envolvidos na oxidação das LDL e na sua antioxição mediada por polifenóis da dieta. No entanto, a transposição de todo esse trabalho para a situação *in vivo*, no Homem, ficou bastante aquém do esperado, em parte devido à baixa biodisponibilidade destes compostos e às baixas concentrações atingidas no sangue....

No entanto, inúmeros trabalhos, alguns dos quais do nosso grupo, mostram os benefícios destes compostos que fazem parte da dieta mediterrânica, na melhoria da função vascular, mas por mecanismos diferentes da actividade antioxidante, através da modulação de vias de sinalização celulares críticas, em particular, relacionadas com o processo inflamatório associado à aterosclerose.

Ácidos gordos ω -3, presentes nos peixes, flavonóides diversos, presentes em maiores quantidades no chá verde, vinho tinto, frutos e vegetais são exemplos de compostos que têm vários mecanismos de acção benéfica a nível vascular, dirigidos a múltiplos alvos, alguns dos quais foram estudados pelo nosso grupo, tendo dado origem a diversos trabalhos publicados em revistas internacionais que são um contributo válido para o conhecimento nesta área científica.

No entanto, tais compostos não devem ser encarados como terapias correntes para a aterosclerose, mas antes como uma estratégia complementar, adicional, mais para assegurar a prevenção e coadjuvar a terapêutica.

A constatação de que as LDL modificadas, para além de citotóxicas, desencadeavam uma reacção imunológica na parede da artéria gerando, aí, um quadro de inflamação crónica, não resolvida, veio modificar o paradigma da aterosclerose que passou a ser encarada como uma doença inflamatória crónica, de baixo nível.

O número de trabalhos recentemente publicados, direccionados ao processo inflamatório vascular e aos mecanismos de acção de fármacos potenciais dirigidos a diversos alvos é muito elevado. Nos últimos 5 anos, o número de artigos publicados na PUBMED, com os termos “Atherosclerosis and Inflammation” no título/resumo é cerca de 6200, sendo nos 2 últimos anos cerca de 4000.

Mas quais as causas deste processo inflamatório?

A entrada de LDL na parede das artérias em maior quantidade e a sua acumulação no espaço subendotelial, facilitam a sua modificação oxidativa, nitrosativa ou glicação, como no caso específico dos diabéticos e, uma vez modificadas, vão originar uma cascata de reacções que levam à entrada para esse local de células do sistema imunológico que circulam no sangue. Deste modo, é gerado um quadro inflamatório vascular que é acompanhado pela formação de células espumosas, que são macrófagos cheios de colesterol derivado das LDL modificadas que foram captadas e internalizadas de modo descontrolado, células essas que constituem a base das placas ateroscleróticas.

Durante todo o decurso do processo aterogénico há a produção, nesse local da parede arterial, de uma miríade de compostos químicos que medeiam a inflamação e que mantêm um estado inflamatório crónico. De facto, hoje há um consenso generalizado de que a aterosclerose é caracterizada não apenas pela acumulação progressiva de lípidos no interior

da parede, mas é, acima de tudo, uma doença associada a um processo inflamatório desregulado da parede arterial, não resolvido, que se tornou crônico.

Esta é apenas uma visão esquemática, simplificada, dos mecanismos gerais envolvidos, em particular no início do processo, apenas para chamar a atenção que muitos esforços têm sido feitos no sentido de identificar novos alvos envolvidos na inflamação da parede arterial, que possam criar oportunidades para o desenho de novos agentes capazes de impedir o início e a progressão da aterosclerose.

Diversas moléculas de adesão produzidas pelas células endoteliais vasculares, diversos mediadores do processo inflamatório e mediadores de resolução deste processo têm sido explorados como alvos biológicos.

Embora não estejam ainda estabelecidas terapêuticas eficientes para tratar a componente inflamatória da doença, os próximos anos assistirão, seguramente, à publicação dos resultados de muitos ensaios clínicos massivos ainda em curso, que procuram testar directamente a hipótese inflamatória da aterosclerose, através da administração, em doses muito baixas, de inibidores dirigidos a vias de sinalização inflamatórias cruciais como alvos, tais como, Interleucina-6 (IL-6) e Interleucina-1beta (IL-1 β).

Há uma grande expectativa nos resultados finais que darão suporte ou não à possível utilização das terapias anti-inflamatórias, de baixa dosagem, na redução do risco cardiovascular.

Por outro lado, a descoberta de mediadores especializados na resolução da inflamação, como as Resolvinas, que são metabolitos dos ácidos gordos ω -3, poderão constituir também novas oportunidades terapêuticas. O papel conjunto destes mediadores com Estatinas está também a ser explorado.

Assim, a hipótese do processo inflamatório subjacente à aterosclerose como alvo terapêutico potencial pode abrir uma nova via para a redução do risco da doença cardiovascular.

4. E o que dizer ainda do colesterol das lipoproteínas residuais, o chamado “colesterol feio” (do termo “ugly”)?

Paralelamente aos conceitos do “Mau Colesterol” (LDL) e do “Bom Colesterol” (HDL), recentemente surgiu o termo “Colesterol Feio” (do termo “ugly”), ou “Colesterol Residual” que tem a ver com o colesterol associado às lipoproteínas residuais, resultantes do catabolismo das lipoproteínas ricas em triglicéridos, as VLDL e/ou Quilomicron, que são hoje consideradas fortemente aterogénicas.

De facto, diversos estudos indicam uma forte correlação entre os teores de colesterol associado às lipoproteínas residuais e o risco cardiovascular. Tal como as LDL, estas lipoproteínas residuais atravessam a parede da artéria e, quando acumuladas no sangue, entram em maiores quantidades para o interior da parede, onde contribuem também para a formação de células espumosas. São lipoproteínas de maiores dimensões que as LDL e transportam, por partícula, maiores quantidades de colesterol e possuem ApoB.

Trabalhos recentes evidenciam que o aumento de triglicéridos no sangue pode indicar o aumento das lipoproteínas residuais que, para além de contribuírem para a deposição de colesterol na parede da artéria, estão envolvidas na activação de vias pró-inflamatórias e pró-coagulantes.

No entanto, a diminuição dos triglicéridos e das lipoproteínas que o transportam, através das terapêuticas tradicionais com fibratos e niacina, trazem diversos efeitos secundários, o que tem estimulado a procura de novos alvos.

O “colesterol feio” passou também a ser um novo alvo potencial – Como diminuí-lo?

A diminuição da síntese da Apolipoproteína CIII, que faz parte das lipoproteínas residuais, é a estratégia mais promissora. A chamada terapia anti-sense, baseada na utilização de oligonucleótidos anti-sense é, actualmente, uma terapia inovadora para a diminuição do colesterol feio no sangue, através da diminuição da síntese da Apolipoproteína CIII, o que vai diminuir as lipoproteínas residuais.

Em conclusão, e parafraseando SHAPIRO e FAZO num excelente artigo no “Circulation Research”, em 2016, após um longo período “seco”, na sequência da introdução das Estatinas, “a área da terapêutica dirigida aos lípidos no contexto da aterosclerose parece ter renascido”.

De facto, a tremenda evolução do conhecimento da bioquímica das lipoproteínas e das bases bioquímicas e celulares do processo aterogénico nas últimas décadas oferece uma perspectiva excitante de identificação de múltiplos novos alvos biológicos promissores, que vão para além do colesterol-LDL e que poderão originar terapias efectivas para prevenir e tratar a aterosclerose e as doenças cardiovasculares no futuro.

Muitos dos novos fármacos referidos são ainda fármacos experimentais. É necessário esperar pelos resultados de diversos ensaios clínicos para a certificação de que irão fazer parte do arsenal terapêutico do século 21.

MAGNÍFICO REITOR

MINHAS SENHORAS E MEUS SENHORES

Procurei aqui evidenciar, através do exemplo tratado, como o progresso do conhecimento gerado numa área científica básica, como a Bioquímica e, no seu sentido aglutinador mais lato, na área das Biociências Moleculares, se traduziu na descoberta de alvos terapêuticos e no desenvolvimento de novos fármacos dirigidos a uma patologia que persiste em ser um flagelo no século 21.

Trata-se de um exemplo de como a investigação básica pode ser transposta para a prática clínica.

No entanto, é de relevar que o desenvolvimento de novos fármacos é um trabalho fortemente multidisciplinar para o qual contribuem diversas áreas científicas e diversos intervenientes, da bancada até à clínica. Após a descoberta de um novo alvo, o caminho a percorrer para a obtenção de um novo fármaco é longo e por vezes bastante árduo e envolve o esforço cooperativo entre Químicos Medicinais, Bioquímicos, Biólogos, Farmaco-

logistas, Tecnologistas Farmacêuticos, Médicos, etc., traduzido no avanço e na organização do conhecimento resultante de muitos, muitos estudos *in vitro*, *in vivo* e clínicos.

De relevar, ainda, que apenas 1/10 dos alvos terapêuticos potenciais são transpostos do Laboratório para a Clínica, reflexo da dificuldade em encontrar um fármaco seguro, eficaz e de acção específica.

Actualmente, há uma certa tendência para o financiamento preferencial de projectos, ditos de Ciência Aplicada, ou de Ciência Estratégica, com exclusão de projectos de Ciência Básica. No entanto são estes, muitas vezes, focos de grande criatividade científica.

Muitas histórias se poderão contar sobre um investimento em Ciência Básica que deu origem a uma aplicação directa à Medicina e à Tecnologia.

Cito RANDY SCHEKMAN, no seu discurso do prémio Nobel da Fisiologia/Medicina 2013, onde refere que não tinha a noção de qualquer aplicação prática do seu trabalho sobre as bases moleculares da secreção de proteínas em células de leveduras, mas após a constatação de que as leveduras usavam a mesma via das células humanas, a indústria biotecnológica aplicou esse conhecimento à produção comercial de proteínas humanas. Como consequência, a título de exemplo, 1/3 do fornecimento mundial de insulina humana recombinante passou a ter origem em leveduras.

Já LOUIS PASTEUR escreveu, numa tradução à letra, “que não existe uma categoria de Ciência para a qual damos o nome de Ciência Aplicada... Há Ciência e há as aplicações da Ciência, unidas como o fruto e a árvore que o gera”.

Agradeço a atenção

Tenho dito

Leonor Almeida

Série Documentos

Imprensa da Universidade de Coimbra

Coimbra University Press

2020

