

-ORAÇÃO DE SAPIÊNCIA-

Doutora

Maria Luísa Campeão Fernandes Vaz  
de Sá e Melo

2008

•

***A Descoberta e o Desenvolvimento de Medicamentos no Início  
do 3º Milénio***

UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**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 3º 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 3º 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 otimizar 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 combinatória, 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 combinatória.

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 gostariam 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 mutagénesis 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 transgênicas, 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 destaque 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 profiláticos.

#### 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 ultra-rápido para testar mecanismos terapêuticos e aceder às propriedades farmacocinéticas como uma iniciativa de 1<sup>a</sup> 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 virtual. 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 profilácticos, 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 quimioinformática, 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