

Artigo

As Longas Pernas do Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio®; <http://www.farmacia.ufrj.br/lassbio>): Histórico e Perspectivas

Barreiro, E. J.

Rev. Virtual Quim., 2013, 5 (2), 266-282. Data de publicação na Web: 19 de janeiro de 2013

<http://www.uff.br/rvq>

The Long Legs of the Laboratory for the Evaluation and Synthesis of Bioactive Substances (LASSBio®; <http://www.farmacia.ufrj.br/lassbio>): Historic and Perspectives

Abstract: This manuscript is a brief historical account of the trajectory of the Laboratory for the Evaluation and Synthesis of Bioactive Substances - LASSBio®, currently located at the Department of Drugs, Faculty of Pharmacy, Federal University of Rio de Janeiro from its establishment, in April 19, 1994, until now, narrated by its founder and current Scientific Coordinator.

Keywords: Laboratory for the Evaluation and Synthesis of Bioactive Substances; LASSBio; Medicinal Chemistry.

Resumo

Este manuscrito é um relato histórico da trajetória do Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas - LASSBio®, localizado atualmente no Departamento de Fármacos da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, de sua criação em 19 de abril de 1994 até o presente, narrado por seu fundador e atual Coordenador Científico.

Palavras-chave: Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas; LASSBio; Química Medicinal.

* Universidade Federal do Rio de Janeiro, Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio®), CCS, Cidade Universitária, CP 68006, CEP 21944-910, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

✉ ejbarreiro@ccsdecania.ufrj.br

DOI: [10.5935/1984-6835.20130026](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20130026)

As Longas Pernas do Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio®); <http://www.farmacia.ufrj.br/lassbio>): Histórico e Perspectivas

Eliezer J. Barreiro

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio®), CCS, Cidade Universitária, CP 68006, CEP 21944-910, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

* ejbarreiro@ccsdecania.ufrj.br

Recebido em 9 de janeiro de 2013. Aceito para publicação em 9 de janeiro de 2013

1. Preâmbulo
2. O início
3. A continuação
4. O desenho atual
5. Considerações finais

1. Preâmbulo

Em julho de 1974, inicia-se a construção do que viria a ser vinte anos depois o LASSBio®. A data de 19 de abril de 1994 é aquela da criação do LASSBio® no então Departamento de Tecnologia Farmacêutica (DTF) da Faculdade de Farmácia (FF) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). As condições que propiciaram esta criação, entretanto, não surgem do acaso, nem da mera decisão de fazê-lo. Muito pelo contrário! Iniciaram-se vinte anos antes, quando seu idealizador, este narrador, começa, na *Université Scientifique et Médicale* de Grenoble (USMG), França, sob a orientação científica do saudoso Professor Pierre Crabbé (Figura 1),¹ na condição de bolsista de doutoramento do então Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq)² - que alguns

poucos meses depois passaria a chamar-se Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico. Naquela universidade, nascida em 1339,³ tivemos aprendizado científico profícuo e intenso num cotidiano bastante construtivo e dinâmico.

Durante os quatro anos de treinamento doutoral que culminaram com a obtenção do título de *Docteur-Ès-Sciences d'État*, em 23 de junho de 1978, com a defesa da Tese intitulada *Synthèse de Nouvelles 11-Deoxy-Prostaglandines: Voie de l'alfa-tropolone*,⁴ que foi aprovada pela Banca Examinadora composta pelos Professores Pierre Crabbé, na condição de presidente, Charles Jeffort (Université de Genève, Suíça), Claude Béguin (USMG), Cuong Lu-Duc (USMG) e Francis Rouessac (Université de Le Mans). Durante este doutoramento, que viria a render nove publicações em revistas científicas

indexadas,^{5,6} forma-se a percepção das condições intelectuais e materiais necessárias e essenciais à realização da atividade de pesquisa científica ética e conduzida pela meritocracia, na área da Química Medicinal, principal vertente do *Centre d'Etudes et de*

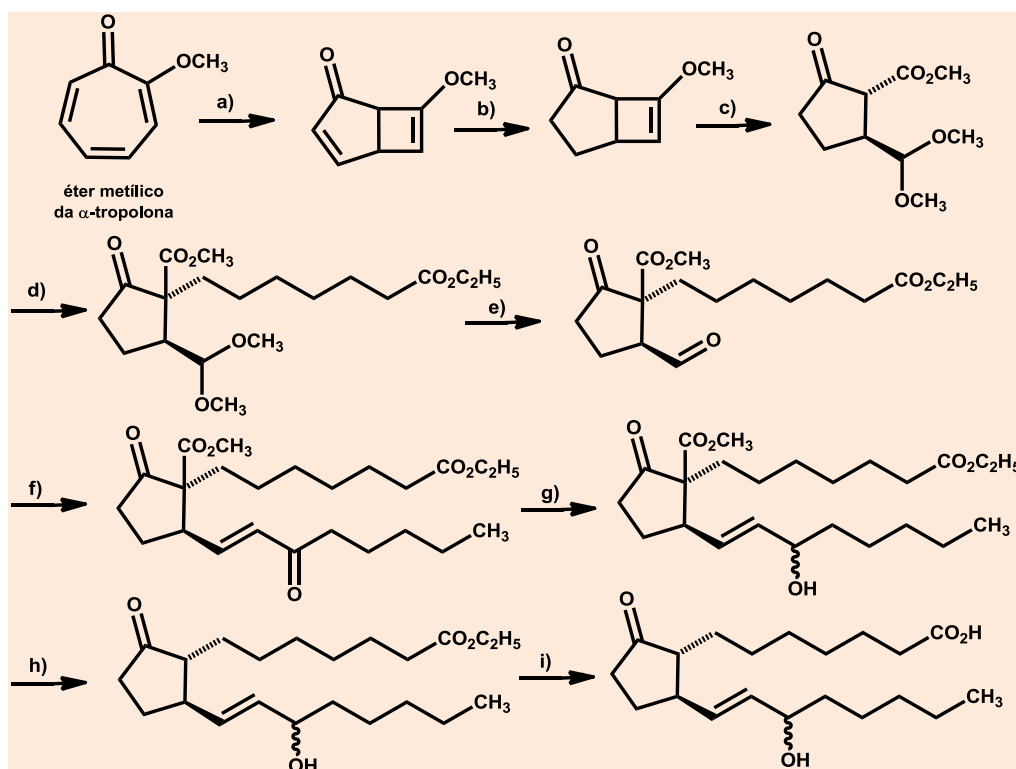
Recherches sur les Macromolécules Organisées (CERMO), onde atuava o Professor Crabbé, e que veio a inspirar e nortear as atividades do LASSBio®, anos depois.



Figura 1. O saudoso Professor Pierre Crabbé (1928-1987)

A Figura 2 ilustra a rota de síntese desenvolvida para os novos derivados da classe das 11-desóxi prostaglandinas, empregando o éter metílico da α -tropolona como substância de partida. Através desta metodologia, o narrador preparou uma série de novas substâncias prostanoídais, que foram bioensaiadas e apresentaram propriedades antitrombóticas (Figura 3).

A síntese dos novos compostos prostanoídais alênicos (Figura 4) envolveu a reação de organo-cupratos com ésteres propargílicos, originalmente desenvolvida pelo Professor Crabbé, em 1968, com a colaboração de Peter Rona⁷ e cujo mecanismo foi elucidado pelo narrador, tratando-se de uma reação do tipo SN_2 detalhado nas referências citadas.⁸



a) $h\nu$ Hanau TQ 150 (Quartz), CH_3OH (83%); b) H_2 , PtO_2 , AcOEt (68%); c) O_3 / O_2 , CH_2Cl_2 , piridina, CH_3OH , SO_2 (72%); d) KH , DMSO , $\text{I}(\text{CH}_2)_6\text{CO}_2\text{Et}$ (77%); e) Amberlite IR-120^R, $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$; f) $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{POCH}_2\text{COC}_5\text{H}_{11}$, NaH , DME (77%); g) L-Selectride^R, THF (95%); h) NaCN , HMPA (94%); i) K_2CO_3 , CH_3OH , H_2O (95%).

Figura 2. Rota da α -tropolona para a síntese de novos 11-desoxiPGE₁^{7,9}

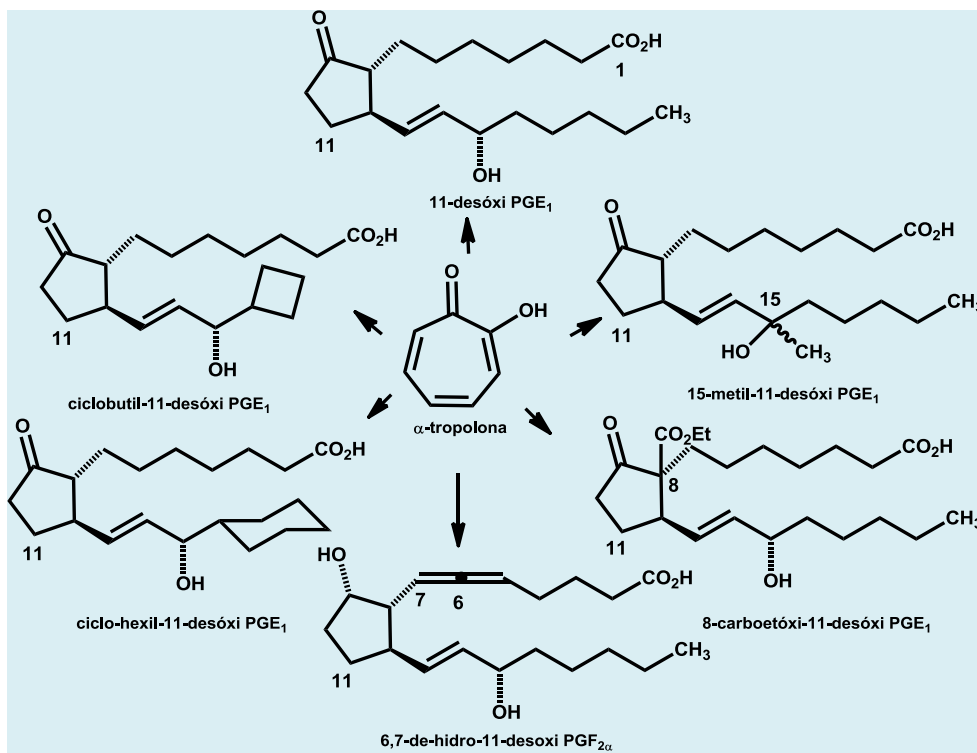


Figura 3. Novos análogos da PGE₁ sintetizados pela via da α -tropolona^{6,9}

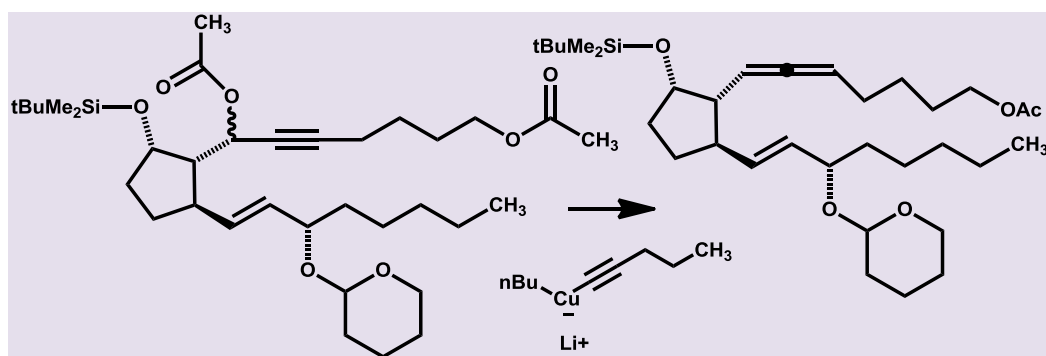


Figura 4. Reação de organocuprato misto com acetato propargílico, utilizada na síntese de PG's alênicas^{7,8,10,11}

2. O início

Ao retornar ao País em agosto de 1978 e depois de breve passagem, em 1979, pela UFRJ, como pesquisador-docente no Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais (NPPN), convidado pelo saudoso Professor Walter Mors, seu então diretor, tive a oportunidade de sugerir à alguns estudantes os nomes de laboratórios na França para estágios na área da Farmacologia. Nesta época, vimos a assumir o cargo de Professor Adjunto no Departamento de Química da Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP, onde permanecemos quatro anos, contribuindo para a criação do primeiro Programa de Pós-Graduação em Química daquela instituição.⁹ Ao retornar à UFRJ, em cargo equivalente, obtido por concurso público de provas e títulos, em 24 de maio de 1984, iniciamos a materialização do sonho da criação do **LASSBio**[®]. Almejávamos criar no Brasil um grupo de pesquisas de excelência, capaz de ter reconhecimento internacional em área totalmente incipiente das Ciências Farmacêuticas, como o era a Química Farmacêutica ou Química Medicinal ou ainda, como veio a ser denominada mais recentemente, Química Farmacêutica Medicinal. Cedo percebemos qual seria a condição essencial para a concretização e realização deste projeto: muito trabalho! Mais trabalho! E, finalmente, mais trabalho, ainda! Além do mais, estava óbvio que seria necessário o suporte e o apoio de parceiros

inteiramente comprometidos com o projeto, capazes de responderem ao desafio imposto com a força de trabalho suficiente, no tempo adequado, sem esmorecimento. Para tanto algumas qualidades e valores nos pareciam indispensáveis, além da ética: tenacidade e determinação, para perseguir o objetivo maior sem nenhuma concessão aos princípios do mérito científico, assim como a lealdade, valores inegociáveis e imprescindíveis à realização deste sonho. Assim, nos sentimos aptos a dar os primeiros passos, que deveriam ser largos, nesta longa e árdua caminhada.

Em agosto de 1986, fomos aprovados em primeiro lugar em concurso público de provas e títulos para o cargo de Professor Titular do Departamento de Tecnologia Farmacêutica (DTF) da Faculdade de Farmácia da UFRJ.¹⁰ A Banca Examinadora foi composta pelos professores Guilherme Suarez Kurtz (UFRJ), Elfrides Schapoval (UFRGS), Andrejus Korolkovas (USP), Fernando Stelle da Cruz (UFRJ) e Fernando Ubatuba (UnB). Ao responder a uma pergunta formulada pelo Prof. Kurtz, presidente da Banca, na prova de Memorial, sobre a ausência de resultados biológicos para as inúmeras substâncias bioativas descritas na Tese,¹¹⁻¹⁴ muitas análogas estruturais de fármacos anti-inflamatórios clássicos e outras tantas análogas às prostaglandinas modificadas, tromboxanas e prostaciclina, o narrador descreveu seus esforços iniciais para aproximação com farmacologistas. A maioria das substâncias

originais incluídas nesta Tese foram sintetizadas a partir de produtos naturais abundantes (Figura 5) como o ácido hidnocárpico, isolado do óleo de Sapucainha

e o safrol, isolado do óleo de Sassafrás. Cabe menção, o depósito de uma patente no INPI, em 1982, para o processo de síntese dos derivados prostanoídais obtidos.¹⁴

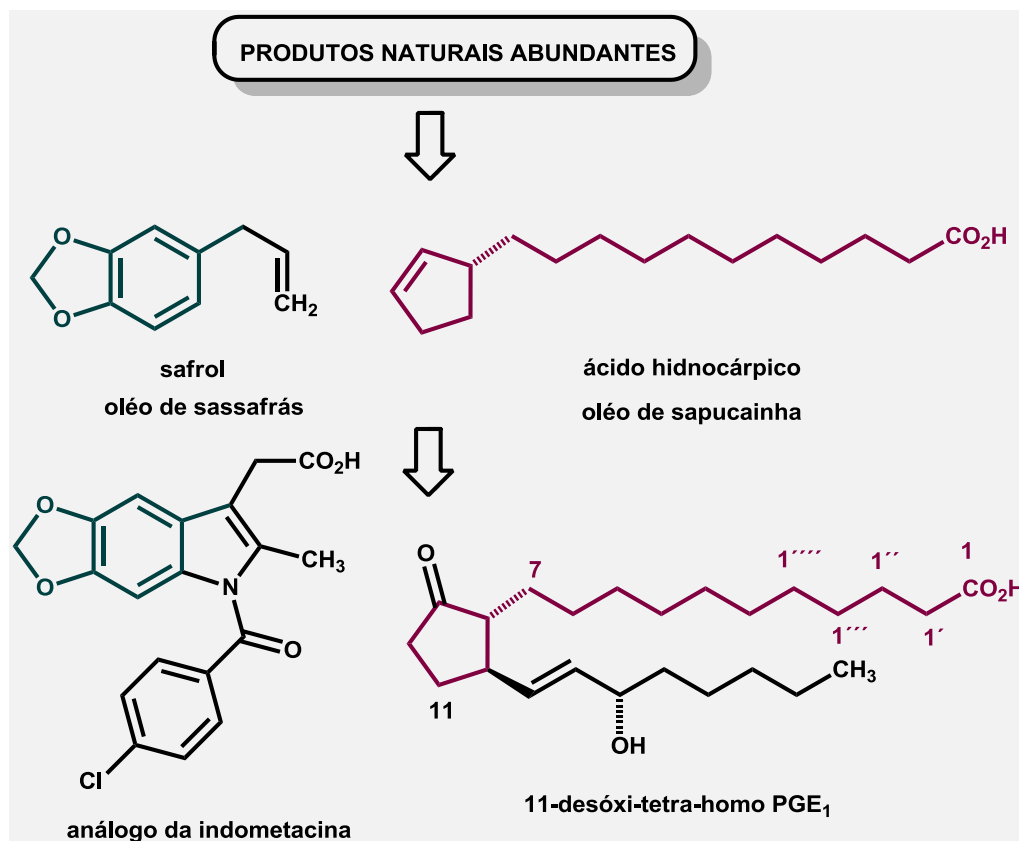


Figura 5. Produtos naturais brasileiros abundantes empregados na síntese de substâncias biotivas descritas na Tese de Titular do narrador

Os esforços de aproximação com os farmacologistas visando à realização dos bioensaios das substâncias obtidas foram iniciados em 1979, com colaborações científicas com os Professores Antonio José Lapa, então na equipe do Professor José Ribeiro do Vale na Escola Paulista de Medicina e João Batista Calixto, da Universidade Federal de Santa Catarina. Esta aproximação interdisciplinar foi bastante proveitosa, embora os resultados científicos não tivessem sido excelentes, pois as substâncias então ensaiadas mostraram-se pouco potentes, nas concentrações estudadas. A primeira lição importante aprendida e que denominamos "*efeito porta ao lado*", significava a necessidade da

proximidade física entre as equipes de pesquisas dos especialistas da Química Medicinal e da Farmacologia. A capacidade de diálogo ágil entre pesquisadores de áreas distintas e complementares, essenciais aos objetivos propostos para a atuação do LASSBio®, teria de ser um dos objetivos imediatos a ser alcançado para o sucesso de um laboratório de Química Medicinal.

Assumindo, em 1986, o cargo de Professor Titular da UFRJ, reiniciamos diversas orientações de pós-graduandos pelo, então, Programa de Química Orgânica do Instituto de Química (atual Programa de Pós-Graduação em Química), onde somos orientador credenciado, desde 1978. Cabe aqui menção a orientação do Professor

Antonio Carlos Carreira Freitas,¹⁵ que ocupava o cargo de Professor Assistente no DTF-FF, UFRJ e quem trabalhou, inicialmente, com a síntese de novas hidrazonas potencialmente bioativas. A partir de derivados *N*-fenilpirazólicos hidrazônicos (Figura 6), incluídos na tese de doutoramento do Dr. Freitas, foram sintetizadas nos primórdios do LASSBio®, as primeiras *N*-acilidrazonas (NAH) que vieram a ser avaliadas biologicamente (Figura 7).¹⁶ O planejamento estrutural destes derivados,

objetivou excluir a presença do grupamento toxicofórico nitro-azola, transportando a cadeia hidrazônica dos primeiros compostos ativos obtidos, da posição C-5 do núcleo *N*-fenilpirazola para o C-4, contendo agora a função carbonila, incluída na NAH, mimetizando o grupamento nitro do protótipo original (Figura 7). Vale ressaltar que a atual quimioteca do LASSBio, formada por 1825 compostos, têm ca. 50% de derivados NAH ativos.^{17,18}

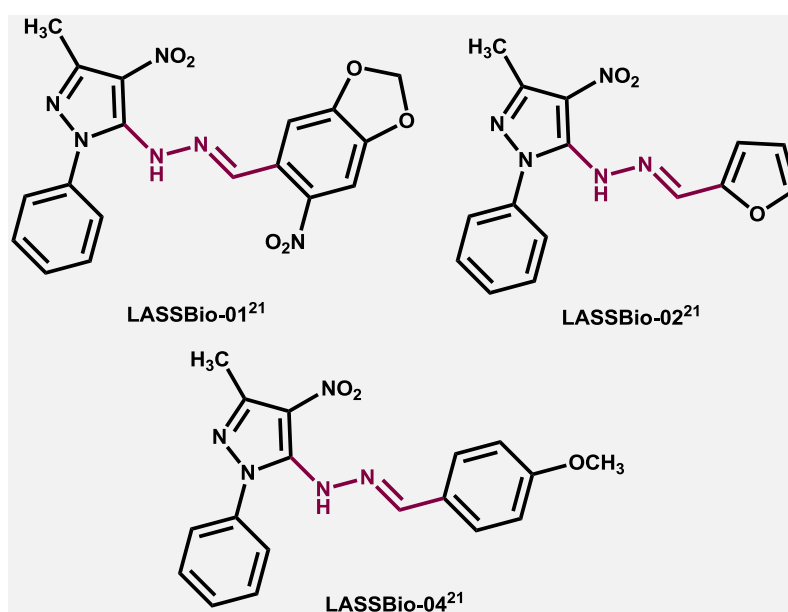


Figura 6. Derivados *N*-fenilpirazólicos sintetizados no LASSBio, precursores da série *N*-acilidrazônicos (NAH)

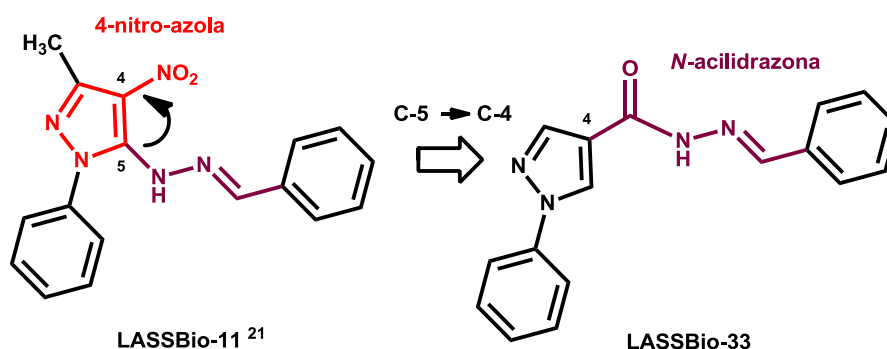


Figura 7. Primeiros derivados *N*-acilidrazônicos obtidos no LASSBio partir das nitro-hidrazonas pirazólicas

Os títulos dos projetos de pesquisa e das dissertações e teses orientadas àquela época mencionavam, não raramente, o adjetivo "potencialmente ativos", pois não havíamos ainda encontrado, de forma adequada, a maneira de sensibilizarmos os colegas farmacologistas a se integrarem aos projetos de pesquisa em andamento, viabilizando a aproximação da Química Medicinal e da Farmacologia. Nesta época, aparece o Professor Anibal de Lima Pereira, farmacêutico formado na FF-UFRJ e ex-orientado de mestrado do narrador, pelo NPPN, e que se tornara Professor Assistente de Química Farmacêutica no DTF-FF. O Professor Aníbal realizava seu doutoramento pelo mesmo NPPN-UFRJ, sob a orientação do Professor Roderick Barnes. Foi com a ajuda do saudoso Anibal que convencemos o Corpo Deliberativo do então DTF a ceder o laboratório que havia sido utilizado pela Professora Iolanda Rovigatti da Silva Jardim, que se aposentara. Lá, passamos a realizar, nas próprias dependências daquele Departamento e não mais nos laboratórios do NPPN, nossas atividades de pesquisa. Nasce assim o primeiro cm^2 do que viria a ser

o LASSBio® (Figura 8). No laboratório havia apenas um aparelho de ponto de fusão Kofler defeituoso. Com o trabalho dedicado e tenaz do leal Anibal e de duas estudantes de Farmácia (Ana Paola Lo Surdo e Rosângela de Almeida Epifânio), que aceitaram estagiar no laboratório naquelas condições, foram criadas as condições mínimas de trabalho em síntese orgânica. Todo o material de consumo e pequenos equipamentos foram adquiridos pelo narrador em projetos aprovados pelo CNPq quando de sua permanência na UFSCar e que foram trazidos à UFRJ, em viatura particular, com a anuência do DQ daquela Universidade. Implantaram-se, assim, as atividades de pesquisa científica no DTF. Vários relatos poderiam ilustrar a nova fase do DTF da FF a partir desta iniciativa, que culminou com a criação do LASSBio®. A título de ilustração cabe mencionar que foram nas paredes do DTF no bloco B, subsolo, que se iniciou a tradição de afixar os painéis após apresentação em congressos científicos, numa forma de relatório mural das atividades de pesquisa ali realizadas.



Figura 8. Imagens das dependências do LASSBio em março de 1985 (à esquerda) e em setembro de 2012 (à direita) no subsolo do bloco B do CCS da UFRJ

3. A continuação

À época, tinha o DTF, assim como outros

Departamentos da Unidade, salas no segundo andar do bloco A do CCS, destinadas às suas secretarias, o que não havia sido concretizado até aquele momento. Com a

anuência e o apoio da Professora Alice Pereira Matos (Chefe do DTF) transformamos em gabinete parte da sala ociosa do Bloco A. Esta sala (A2-055) era utilizada apenas para a guarda de material didático e bibliográfico, antigo, herdado pelo DTF de outros docentes, e que estavam sob a guarda do Professor Levi Gomes Ferreira, então Diretor da Unidade. A sala do segundo andar do Bloco A do CCS, foi adaptada para ser o gabinete de trabalho do narrador que depois ganhou a configuração atual, num outro local do mesmo corredor no mesmo Bloco A. Àquela época, o DTF adotava uma ampla sala como “sala de professores”, compartilhada por todos os docentes de suas disciplinas. Este era o formato adotado para as salas de professores nas escolas de segundo grau como a Escola Normal, por exemplo.

Em reunião com os professores Antonio Carlos e Anibal decidiu-se convidar o farmacologista Ézio Tavares Iff, professor recém-aposentado, da Escola de Medicina Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, para que ele implantasse no DTF, alguns bioensaios em animais. O Professor Iff estruturou seu laboratório e um pequeno biotério, em área física ociosa da disciplina de Controle Químico de Qualidade. Esta iniciativa foi a precursora da implantação dos bioensaios *in vivo* no futuro **LASSBio**[®]. As dificuldades eram enormes, mas Ézio aceitou o desafio e graças a estes três personagens, autênticos pioneiros, surgiram as condições que viabilizaram a criação do **LASSBio**[®], após alguns poucos anos. Data desta época, a percepção da necessidade de implantar-se no DTF, espaço dedicado a criação de animais de laboratório. Gestões feitas pelo narrador junto ao, então, Departamento de Anatomia, viabilizou o espaço, do que era o elevador de cadáveres, então desativado, para a implantação do biotério do futuro **LASSBio**[®], no final do corredor do subsolo do Bloco B do CCS da UFRJ. Quando na Chefia do DTF, mais ou menos nesta época, com apoio do Corpo Deliberativo Departamental, o narrador empenhou-se para a criação de vaga de concurso público de provas e títulos, e a direcionou para a disciplina de Controle

Biológico e Microbiológico. Isto viabilizou o ingresso da Professora Ana Luisa Miranda, a quem já havia convidado para associar-se ao DTF, enquanto ela validava na UFRJ seu diploma de doutoramento, obtido em Toulouse pelo *Institut National Polytechnique*, em 1986, onde foi orientada pelo Professor Pham Huu Chanh, indicado, anos antes, pelo narrador.

4. O desenho atual

Em várias reuniões do CD do DTF foram debatidas as necessidades de se organizar a força de trabalho de todos os docentes com interesse afins de maneira mais convergente e racional, para melhorar a competitividade na captação de recursos nos editais das agências de financiamento. Após numerosas reuniões específicas, e muito estimulados pelos mesmos personagens mencionados antes, decidimos pela criação do **LASSBio**[®], com uma conformação de pessoal docente ampla, pois a maioria dos docentes do DTF, de áreas distintas daquela do Controle Químico de Qualidade, com interesse comuns em atividades de pesquisa, foram convidados a participarem e passaram a integrar o **LASSBio**[®]. Nesta época, detectou-se a necessidade de termos uma logomarca e com o apoio de um estudante de mestrado, André Luis de Almeida Reis, e de desenhista de seu conhecimento, após árdua seleção foi escolhido o logo do **LASSBio**[®], que hoje é uma marca registrada, por iniciativa do narrador. Naquela época, de recursos escassos, os custos foram integralmente assumidos pelo narrador. Estava criado o **LASSBio**[®] e a data deste início é aquela mencionada: 19 de abril de 1994, dez anos depois do retorno do narrador à UFRJ.

Há de ser registrado que nesta época já havia sido publicado o primeiro trabalho conjugando os esforços de pesquisa em Química Medicinal, tal qual concebida no **LASSBio**[®]. Esta publicação pioneira datada de 1989, envolveu uma mestranda orientada pelo Professor Nuno Álvares Pereira, no

então Departamento de Farmacologia Básica e Clínica (DFBC) do ICB, Edna de Fátima Rezende Pereira, que estudou algumas substâncias sintetizadas no futuro LASSBio, pelo mestrando Marco Edilson Freire de Lima, orientado pelo narrador pelo programa de pós-graduação em Química Orgânica da UFRJ, que utilizou o safrol, produto natural abundante no óleo de Sassafrás (*Ocotea pretiososa*), como matéria-prima e sintetizou análogos do fármaco anti-inflamatório sulindaco (Figura 9).²⁰ Esta publicação no *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*²¹ descrevia os resultados

farmacológicos obtidos por Edna e representa o marco zero do sucesso na aproximação da Química Medicinal e da Farmacologia, que caracterizavam o **LASSBio**® desde seu início e que, anos após, promoveu a reformulação do programa de pós-graduação do Departamento de Farmacologia Básica e Clínica, transformando um programa da área da Farmacologia no primeiro programa de pós-graduação multidisciplinar em Farmacologia e Química Medicinal da América Latina, reconhecido em 2006 pela CAPES.

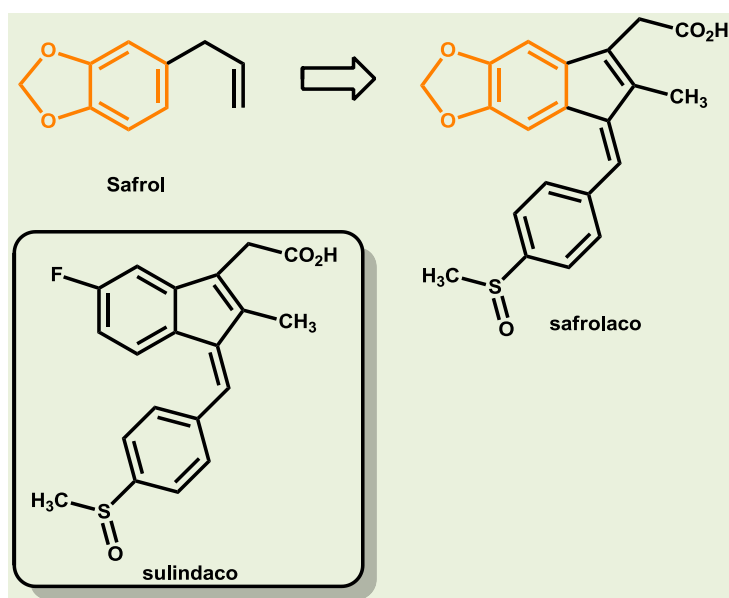


Figura 9. Utilização do safrol na síntese de análogo do sulindaco²⁰

A disciplina de Química Farmacêutica oferecida pelo DTF da FF, nos idos de 1990, contava com a participação do docente Joaquim Fernando Mendes da Silva, aprovado em concurso público de provas e títulos para o cargo de Professor Assistente de Química Farmacêutica. Ele superou seu concorrente, o Sr Carlos Alberto Manssour Fraga, orientado de mestrado do narrador, em 1991. Manssour permaneceu no DTF desenvolvendo projeto de pesquisa que viria a ser sua tese de Doutorado, defendida pelo IQ-UFRJ, em 1994.²² Algum tempo após, foi aprovado em concurso público de provas e títulos e tornou-se Professor Adjunto da

disciplina de Química Farmacêutica do DTF, atuando no **LASSBio**®. Até tomar posse na vaga para a qual foi aprovado, Manssour foi obrigado a aguardar que cessasse a proibição de contratação de servidores públicos de todas as categorias, impostas pelo governo do então Presidente Collor de Mello. Ele foi ser bolsista de pós-doutoramento da FAPERJ e desenvolveu projeto de pesquisa em associação com a Faculdade de Farmácia da UFF, coordenado pelo Dr. Antonio Carlos C. Freitas, também docente naquela IFES.

Na época, dispunha o DTF, no subsolo do Bloco B do CCS, de uma ampla sala de

professores, já mencionada, que tinha como anexo um espaço de copa, onde trabalhava a saudosa Dona Otília. Com a posterior reformulação departamental da Faculdade de Farmácia que resulta na divisão do DTF, em DeFar e DeMed, e consequente remanejamento do espaço físico das áreas comuns, o narrador reivindica para o **LASSBio**[®], o espaço correspondente à antiga copa do DTF para implantar a sala do professor Manssour, recém concursado e que até então compartilhava, por absoluta falta de espaço físico no **LASSBio**[®], a sala dos estudantes. Nesta área viemos a acomodar, também, o setor de modelagem computacional do **LASSBio**[®], que se iniciava à época e onde foram desenvolvidos vários projetos referentes a dissertações, teses e estágios pós-doutorais de vários estudantes que se pós-graduaram, nesta temática, por diferentes programas de pós-graduação da UFRJ.

Cabe menção o papel pioneiro do então futuro doutor Carlos Maurício Rabello de Sant'Anna, atualmente Professor Associado do Departamento de Química (Dequim) do ICE da UFRJ que, orientado pelo Professor Ricardo Bicca de Alencastro do IQ da UFRJ, realizou os primeiros estudos de modelagem molecular do **LASSBio**[®] trabalhando em projeto com análogos do fator de ativação plaquetária (PAF), tema de interesse do **LASSBio**[®]. Foi Maurício que, na qualidade de doutorando, co-orientado pelo narrador, implantou, na prática, os trabalhos de modelagem do **LASSBio**[®],²³ sempre com o apoio irrestrito do Professor Bicca e também do Professor Cláudio Costa Neto, que viabilizou o uso de equipamentos sob sua responsabilidade, para a execução de vários dos projetos iniciais do **LASSBio**[®], nesta área. Algum tempo depois, a modelagem molecular do **LASSBio**[®] foi transferida para uma sala no primeiro piso do Bloco B do CCS. Esta sala originou-se do redimensionamento de salas de aula do Bloco B do CCS e foi cedida pela Decania do Centro na gestão do saudoso Professor João Ferreira da Rocha, sensível às limitações de espaço físico do **LASSBio**[®]. Por esta época, havíamos adquirido, com recursos obtidos no primeiro

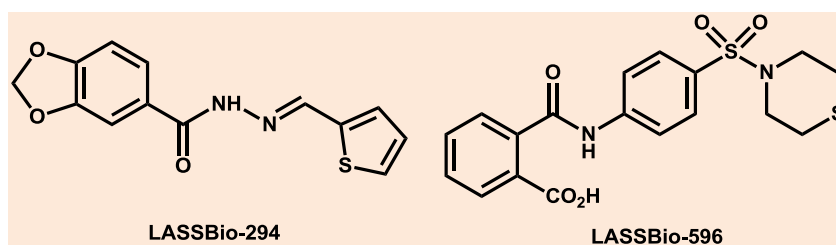
edital do projeto Pronex, coordenado pelo Professor Édson Xavier Albuquerque do Departamento de Farmacologia Básica e Clínica (DFBC) do Instituto de Ciências Biomédicas (ICB) e tendo o narrador como vice-coordenador, algumas estações de trabalho da *Silicon Graphics* que propiciaram a consolidação das atividades de modelagem molecular no **LASSBio**[®]. Inúmeras publicações resultaram dos esforços de pesquisas nesta área, assim como vários foram os doutores e mestres formados. A questão da carência crônica de espaço físico no **LASSBio**[®] foi bastante agravada pela chegada de novo docente aprovado em concurso público de provas e títulos para professor adjunto do DTF. Tratava-se da Dra Lidia Moreira Lima, ex-orientada de doutoramento do narrador, que tendo concluído sua tese pelo IQ da UFRJ em 2001,²⁴ passa a atuar na disciplina de Química Farmacêutica. Assim que, a então sala de modelagem molecular e também gabinete do Professor Manssour, localizada no sub-solo do Bloco B do CCS (sala 22), foi redesenhada para acomodar os docentes atuantes no **LASSBio**[®], viabilizando os gabinetes de trabalho dos professores.

O projeto Pronex²⁵ trouxe excelentes benefícios ao **LASSBio**[®], pois, se de um lado viabilizou a implantação do setor de modelagem molecular, também contribuiu de forma marcante para a efetiva aproximação de docentes do **LASSBio**[®] com vários colegas, produtivos, do então DFBC do ICB. Esta aproximação veio, posteriormente, compor a equipe interdisciplinar que caracteriza o trabalho de pesquisa feito no **LASSBio**[®], agregando a Química Medicinal e a Farmacologia. Sem sombra de dúvida este caráter interdisciplinar dos projetos de pesquisas realizados, representou, além da excelente produção científica de seus integrantes, fator decisivo na conquista de importante projeto pelo **Instituto do Milênio em Fármacos e Medicamentos (IM-INO FAR)**,²⁶ coordenado pelo narrador, que incluiu o **Instituto Virtual de Fármacos do Rio de Janeiro (IVFRJ)**, apoiado pela FAPERJ,²⁷ e veio a constituir-se o embrião do atual **Portal dos Fármacos**.²⁸ Ambos, **IM-INO FAR** e **IVFRJ**

representavam projetos de destaque nos interesses de pesquisa do **LASSBio**[®], à época. O **IM-INO FAR** foi o precursor do atual **Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Fármacos e Medicamentos (INCT-INO FAR)**^{29,30} do qual o **LASSBio**[®]- CCS - UFRJ é a sede e que por sua natureza transversal no âmbito do CCS, teve sua administração instalada no Bloco K do CCS.³¹ Este projeto representa uma rede nacional/internacional de pesquisa dedicada à inovação radical e incremental em fármacos e medicamentos, contribuindo para a capacitação nacional

neste importante setor econômico, essencial às políticas públicas de saúde.³²

No âmbito dos subprojetos de pesquisa em estudo no INCT-INO FAR foram descobertos importantes compostos-protótipos³³ de novos fármacos cardioativos (**LASSBio-294**)^{34,35} e antiasmáticos, **LASSBio-596**,³⁶ entre outros. Uma súmula dos principais resultados obtidos pelo **INCT-INO FAR** consta de número especial desta *Revista Virtual de Química*, editada pela Sociedade Brasileira de Química, regional Rio de Janeiro.³⁷



5. Considerações finais

Pela trajetória percorrida nestes quase 20 anos de existência, documentada brevemente aqui, tornou-se o **LASSBio**[®] importante referência nacional e internacional da pesquisa científica em Química Medicinal, formando quadros qualificados de mais de uma centena de pós-graduados, doutores e mestres, além de outros tantos alunos de iniciação científica (IC's). Seus egressos, pós-graduados, em sua esmagadora maioria, ocupam hoje posições científicas de destaque em diversas instituições de ensino e pesquisa no País e no exterior. O **LASSBio**[®] mantém cooperações científicas com vários laboratórios de distintas instituições estrangeiras, seja no âmbito de colaborações formais estabelecidas como aquela existente com o Centro Interdisciplinar de Farmacogenômica e Pesquisa Farmacêutica (ICEPHA) da Universidade de Tübingen, Alemanha, com a Universidade de Ferrara, Itália, e com a Universidade da Republica (Udelar), Uruguai.

Em 2012, realizou-se a XX Reunião Anual de Avaliação do **LASSBio**[®] (Figura 10).³⁸ Em 1992, foi feita sua primeira edição, no então Departamento de Tecnologia Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Esta reunião compreende a apresentação dos resultados pelos estudantes que irão concluir, no período letivo seguinte, suas dissertações e teses, realizada, ano após ano, ininterruptamente, até culminar com a vigésima edição, que foi feita em Barra Nova, Saquarema, RJ e contou com a participação de estudantes de iniciação científica, mestrados, doutorandos, pós-doutores e dos professores do **LASSBio**[®] (vide infra), além de avaliadores externos (Professores Angelo da Cunha Pinto, Gisele Zapata Sudo, Nelilma Correia Romeiro, Roberto Takashi Sudo). Atingir esta marca histórica têm grande significado para o **LASSBio**[®], pois ilustra a tenacidade e perseverança com que realiza-se o trabalho de pesquisa no laboratório.



Figura 10. Participantes da XX Reunião Anual de Avaliação do **LASSBio**[®], realizada em Saquarema, R. J., em 18 e 19 de dezembro de 2012

6. Perspectivas

O sucesso do **LASSBio**[®] não foi alcançado de graça. Muito pelo contrário! Foi conquistado com muito esforço, tenacidade e trabalho árduo de muitos, em diversos momentos e níveis, sendo cada um, artífice responsável pelo que representa o **LASSBio**[®] hoje no panorama da Ciência do Estado do Rio de Janeiro e do Brasil.

A composição docente atual do **LASSBio**[®]:³⁷

Prof. Eliezer J. Barreiro (Coordenador Científico;
<http://lattes.cnpq.br/5942068988379022>)

Prof. Carlos Alberto M Fraga
<http://lattes.cnpq.br/9782159937151139>)

Profa. Dra Lidia Moreira Lima

(<http://lattes.cnpq.br/3986190995983234>)

Prof. Carlos Maurício Rabello de Sant'Anna

(<http://lattes.cnpq.br/2087099684752643>)

Prof. Hélio de Mattos Alves
(<http://lattes.cnpq.br/4628603485418322>)

Profa. Aloa Machado de Souza
(<http://lattes.cnpq.br/9178624520736756>)

Considerando o papel de liderança alcançado na Química Medicinal brasileira, o **LASSBio**[®] deverá perseverar na formação de pessoal qualificada nesta área, atuando ao nível de graduação e pós-graduação, acumulando, dentre suas principais vocações, também a produção de conhecimento de ponta acompanhando a evolução continua da Química Medicinal moderna, através de produção científica qualificada além de promover ações de extensão universitária,

representadas pela realização anual da Escola de Verão em Química Farmacêutica Medicinal.

Agradecimentos

O autor expressa seus agradecimentos à editoria da *Revista Virtual de Química* pelas valiosas sugestões, a todos os parceiros desta longa caminhada, em especial aqueles mais próximos que contribuíram, contribuem e continuarão a contribuir para a consolidação do LASSBio® como um ambiente de excelência na Química Medicinal brasileira e mundial: Carlos Alberto Manssour Fraga, Lidia Moreira Lima e Carlos Maurício Rabello de Sant'Anna.

Aos órgãos de fomento (e.g. FAPERJ, CNPq, CAPES) que apoiaram e apoiam os projetos de pesquisa que o LASSBio® investiga, registro meu reconhecimento. Aos estudantes de graduação e pós-graduação, além dos pós-doutores, que contribuíram na execução dos projetos de pesquisa realizados no LASSBio® meus sinceros reconhecimentos.

Referências Bibliográficas

¹ Para uma biografia resumida do Professor Pierre Crabbé (1928-1987) veja: Matlin, S. A.; *The Pierre Crabbé Memorial Oration*, First Asian and Oceanic Congress of Andrology, November 1992, Nanjung, China. Disponível em: <www.iocd.org/v2_PDF/Crabb%C3%A9-Memorial-Oration1992p.pdf>. Acesso em: 18 dezembro 2012.

² O narrador foi bolsista de doutoramento do CNPq de agosto de 1974 até julho de 1978.

³ Université de Grenoble. Disponível em: <http://www.grenoble-univ.fr/jsp/fiche_article.jsp?CODE=1208162235512&LANGUE=0&RF=GUGIPFR_HIST>.

Acesso em 02/20/2012.

⁴ Barreiro, E. J.; *Thèse de Docteur-ès-Sciences d'État*, Université Scientifique et Médicale de Grenoble, França, 1978.

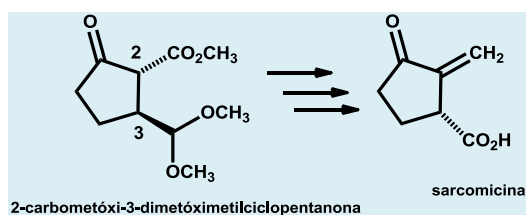
⁵ Publicações descrevendo os resultados dos estudos mecanísticos da reação de organocupratos com éstres propargílicos, oriundas da Tese de Doutorado: a) Barreiro, E. J.; Luche, J. L.; Zweig, J.; Crabbé, P. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2353; [CrossRef] b) Zwaig, J. S.; Luche, J. L.; Barreiro, E.; Crabbé, P. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2355; [CrossRef] c) Luche, J. L.; Barreiro, E.; Dollat, J. M.; Crabbé, P. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4615; [CrossRef] d) Crabbe, P.; Barreiro, E. J.; Dollat, J. M.; Luche, J. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 183. [CrossRef].

⁶ Publicações descrevendo os resultados da síntese de novos análogos de PGE₁, oriundas da Tese de Doutorado: a) Crabbé, P.; Barreiro, E. J.; Cruz, A.; Deprès, J.-P.; Meana, M. C.; Greene, A. E. *Heterocycles* **1976**, *5*, 725; [CrossRef] b) Crabbé, P.; Barreiro, E.; Sook Choi, H.; Cruz, A.; Deprès, J. P.; Gagnaire, G.; Greene, A. E.; Meana, M. C.; Padilla, A.; Williams, L. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1977**, *86*, 109; [CrossRef] c) Greene, A. E.; Crabbé, P.; Barreiro, E. J.; Baudouy, R.; Cruz, A.; Deprès, J.-P.; Drian, C. le.; Nagano, H.; Orr, A. F. *Acta Pharm. Suec. (Supl.)* **1977**, *14*, 26; d) Baret, P.; Barreiro, E. J.; Greene, A. E.; Luché, J.-L.; Teixeira, M.-A.; Crabbé, P. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 2931; [CrossRef] e) Greene, A. E.; Teixeira, M. A.; Barreiro, E.; Cruz, A.; Crabbé, P. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2553. [CrossRef]

⁷ a) Rona, P.; Crabbé, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 3289; [CrossRef] b) Rona, P.; Crabbé, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4733. [CrossRef]

⁸ March, J.; Smith, M. B.; *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5a ed., John Wiley & Sons, Inc.: New York, 2001.

⁹ Durante a permanência na UFSCar concluímos a síntese da sarcomicina, antibiótico natural de estrutura singela, empregando intermediário oriundo da via do α-tropolona. Vide: Barreiro, E. J. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3605. [CrossRef]



¹⁰ Barreiro, E. J. Tese de Titular, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil, 1986.

¹¹ *Inter-alia*: a) Barreiro, E. J. *Rev. Bras. Farm.* **1983**, *64*, 113. b) de Farias, F. M. C.; Barreiro, E. J.; Coelho, F. A. S.; Costa, P. R. R. *Quim. Nova* **1984**, *7*, 111. [\[Link\]](#) c) Coelho, F. A. S.; Costa, P. R. R.; de Farias, F. M. C.; Barreiro, E. J. *Quim. Nova* **1984**, *7*, 113. [\[Link\]](#) d) Barreiro, E. J.; Gomes, L. N. L. F. *Quim. Nova* **1984**, *7*, 127. [\[Link\]](#) e) de Farias, F. M. C.; Costa, P. R. R.; Barreiro, E. J. *Quim. Nova* **1987**, *10*, 154. [\[Link\]](#)

¹² Barreiro, E. J.; Costa, P. R. R.; Gomes, L. N. L. F.; Pereira, A. L. *An. Acad. Bras. Ciênc.* **1981**, *53*, 61.; Gomes, L. N. L. F.; Barreiro, E. J. *J. Chem. Res. (S)* **1983**, 2701.

¹³ a) Barreiro, E. J.; Costa, P. R. R.; Barros, P. R. V. R.; de Mello, R. T. *An. Acad. Bras. Ciênc.* **1981**, *53*, 65; Barreiro, E. J.; Costa, P. R. R.; Barros, P. R. V. R.; Queiroz, W. M. *J. Chem. Res. (S)* **1982**, 1142; Barreiro, E. J.; Costa, P. R. R.; Coelho, F. A. S.; de Farias, F. M. C. *J. Chem. Res. (S)* **1985**, 2301.

¹⁴ Barreiro, E. J.; Gomes, L. N. L. F.; Patente Brasil, **27**, **1983**. (PI BR 8201868)

¹⁵ Parte dos resultados constam na Tese de ACC Freitas, intitulada "Síntese e Avaliação Farmacológica de Novos Bioisómeros de Inibidores Seletivos de Enzimas da Cascata do ácido Araquidônico", descritos em: Barreiro, E. J.; Freitas, A. C. C. *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, *29*, 407. [\[CrossRef\]](#)

¹⁶ Matheus, M. E.; Oliveira, L. F.; Freitas, A. C. C.; Carvalho, A. M. A. S. P.; Barreiro, E. J. *Braz. J. Biol. Med. Res.* **1991**, *24*, 1219.

¹⁷ Em 30 de outubro de 2012.

¹⁸ Fraga, C. A.; Barreiro, E. J. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 167. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

¹⁹ Pham Huu, C.; Lasserre, B.; Pham Huu Chanh, A.; Palhares de Miranda, A. L.; Tronche, P.; Couquelet, J.; Rubat, C. *Prostag. Leukotr. E. S. S.* **1988**, *33*, 143. [\[CrossRef\]](#)

²⁰ Barreiro, E. J.; Lima, M. E. F. *J. Pharm. Sci.* **1992**, *81*, 1219. [\[CrossRef\]](#)

²¹ Pereira, E. F.; Pereira, N. A.; Lima, M. E.; Coelho, F. A.; Barreiro, E. J. *Braz. J. Med. Biol. Res.* **1989**, *22*, 1415. [\[PubMed\]](#)

²² Os resultados descritos em sua Tese de Doutorado defendida em 1994 pelo IQ-UFRJ, intitulada "Síntese e Avaliação Farmacológica de Novos Derivados Prostaciclina-Miméticos", estão descritos em: a) Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 1133; [\[CrossRef\]](#) b) de Sant'Anna, C. M. R.; de Alencastro, R. B.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **1995**, *340*, 193; [\[CrossRef\]](#) c) Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J. *Chirality* **1996**, *8*, 305; [\[CrossRef\]](#) d) Fraga, C. A. M.; Miranda, A. L. P.; Barreiro, E. J. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1996**, *44*, 2157; [\[CrossRef\]](#) e) Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; da Silva, E. F.; dos Santos, A. R.; Ramos, M. d. C. K. V.; de Aquino Neto, F. R. *Chirality* **1997**, *9*, 321. [\[CrossRef\]](#)

²³ O doutorado de Carlos Maurício foi pioneiro na área de modelagem molecular no LASSBio® e veio incentivar sua implantação. Parte do trabalho realizado pelo Professor Sant'Anna em sua Tese de Doutorado defendida em maio de 1997 pelo IQ-UFRJ, intitulada , "Estudos de Modelagem Molecular de Novos Agentes Planejados como Antagonistas do Fator de Ativação Plaquetária", está sumarizado em: De Sant'anna, C. M. R.; De Alencastro, R. B.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; Da Motta Neto, J. D. *Int. J. Quant. Chem.* **1996**, *60*, 1069; [\[CrossRef\]](#) de Sant'Anna, C. M. R.; Bicca de Alencastro, R.; Barreiro, E. J. *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **1999**, *490*, 167. [\[CrossRef\]](#)

²⁴ Os resultados descritos na sua Tese de doutorado, defendida em 2001 pelo IQ-UFRJ, intitulada , "Planejamento, Síntese e Avaliação Farmacológica de Novos Candidatos a Protótipos de Antagonistas de Receptores de Leucotrienos Peptídicos", estão contidos em: a) Lima, L. d. M.; Ormelli, C. B.; Brito, F. F.; Miranda, A. L. P.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J. *Pharm. Acta Helv.* **1999**, *73*, 281; [\[CrossRef\]](#) b) Lima, L. M.; Ormelli, C. B.; Fraga, C. A. M.; Miranda, A. L. P.; Barreiro, E. J. *J. Braz. Chem. Soc.* **1999**, *10*, 421; [\[CrossRef\]](#) c) Lima, P. C.; Lima, L. M.; da Silva, K. C. M.; Léda, P. H. O.; de Miranda, A. L. P.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J. *Eur. J. Med.*

- Chem.* **2000**, *35*, 187; [CrossRef] d) Lima, L. M.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 3291; [CrossRef] e) Lima, L. M.; de Brito, F. C. F.; de Souza, S. D.; Miranda, A. L. P.; Rodrigues, C. R.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1533; [CrossRef] f) Lima, L. M.; Castro, P.; Machado, A. L.; Fraga, C. A. M.; Lugnier, C.; de Moraes, V. L. G.; Barreiro, E. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3067; [CrossRef] g) Lima, L. M.; Frattani, F. S.; dos Santos, J. L.; Castro, H. C.; Fraga, C. A. M.; Zingali, R. B.; Barreiro, E. J. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 348. [CrossRef]
- ²⁵ Projeto FINEP 21.0888/1996 (1997/2003).
- ²⁶ Projeto CNPq 420.015/2005-1 (2006-2008).
- ²⁷ Projeto FAPERJ E-26/171.005/2003 (2004 a 2007).
- ²⁸ Projeto FAPERJ E-26/110.099/2007 (2008 a 2010).
- ²⁹ Projeto 573.564/2008-6 e FAPERJ E-26/170.020/2008 (2009 a 2013).
- ³⁰ O número 1 do volume 2 da *Revista Virtual de Química* foi dedicado ao **INCT-INOFAR**, vide: Barreiro, E. J.; Lima, L. M. *Rev. Virtual Quim.* **2010**, *2*, 1. [Link]
- ³¹ Endereço **INCT-INOFAR**: [Link]
- ³² Para uma cópia *on-line* dos relatórios anuais de atividades veja: **2009**: [Link]; **2010**: [Link]; **2011**: [Link]
- ³³ Barreiro, E. J. *Rev. Virtual Quim.* **2009**, *1*, 26. [Link].
- ³⁴ Publicações relativas ao composto-protótipo **LASSBio-294**, *inter-alia*: a) Lima, P. C.; Lima, L. M.; da Silva, K. C. M.; Léda, P. H. O.; de Miranda, A. L. P.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 187; [CrossRef] b) Gonzalez-Serratos, H.; Chang, R.; Pereira, E. F.; Castro, N. G.; Aracava, Y.; Melo, P. A.; Lima, P. C.; Fraga, C. A.; Barreiro, E. J.; Albuquerque, E. X. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2001**, *299*, 558; [PubMed] c) Sudo, R. T.; Zapata-Sudo, G.; Barreiro, E. J. *Br. J. Pharmacol.* **2001**, *134*, 603; [CrossRef] [PubMed] d) Barreiro, E. J. *Quím. Nova* **2002**, *25*, 1172; [CrossRef] e) Silva, C. L. M.; Noël, F.; Barreiro, E. J. *Br. J. Pharmacol.* **2002**, *135*, 293; [CrossRef] [PubMed] f) Zapata-Sudo, G.; Sudo, R. T.; Maronas, P. A.; Silva, G. L. M.; Moreira, O. R.; Aguiar, M. I. S.; Barreiro, E. J. *Eur. J. Pharmacol.* **2003**, *470*, 79; [CrossRef] g) Silva, A. G.; Zapata-Sudo, G.; Kummerle, A. E.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; Sudo, R. T. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 3431; [CrossRef] [PubMed] h) Kümmerle, A. E.; Raimundo, J. M.; Leal, C. M.; da Silva, G. S.; Balliano, T. L.; Pereira, M. A.; de Simone, C. A.; Sudo, R. T.; Zapata-Sudo, G.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 4004; [CrossRef] [PubMed] i) Kümmerle, A. E.; Vieira, M. M.; Schmitt, M.; Miranda, A. L. P.; Fraga, C. A. M.; Bourguignon, J.-J.; Barreiro, E. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4963; [CrossRef] [PubMed] j) Pol-Fachin, L.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; Verli, H. J. *Mol. Graph. Mod.* **2010**, *28*, 446; [CrossRef] [PubMed] k) Brito, F. C. F.; Kummerle, A. E.; Lugnier, C.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; Miranda, A. L. P. *Eur. J. Pharmacol.* **2010**, *638*, 5; [CrossRef] [PubMed] l) Carneiro, E. O.; Andrade, C. H.; Braga, R. C.; Tôrres, A. C. B.; Alves, R. O.; Lião, L. M.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; Oliveira, V. d. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 3734; [CrossRef] [PubMed] m) Zapata-Sudo, G.; Pereira, S. L.; Beiral, H. J.; Kummerle, A. E.; Raimundo, J. M.; Antunes, F.; Sudo, R. T.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. *Am. J. Hypertens.* **2010**, *23*, 135; [PubMed] n) Fraga, A. G.; da Silva, L. L.; Fraga, C. A.; Barreiro, E. J. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 349; [CrossRef] [PubMed] o) Braga, R. C.; Torres, A. C.; Persiano, C. B.; Alves, R. O.; Fraga, C. A.; Barreiro, E. J.; de Oliveira, V. J. *Pharm. Biomed. Anal.* **2011**, *55*, 1024; [CrossRef] [PubMed] p) Braga, R. C.; Alves, V. M.; Fraga, C. A.; Barreiro, E. J.; de Oliveira, V.; Andrade, C. H. *J. Mol. Model.* **2012**, *18*, 2065. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁵ Este composto-protótipo é objeto de uma patente concedida pelo USPTO: Sudo, R. T.; Albuquerque, E. X.; Barreiro, E. J.; Aracava, Y.; Cintra, W. M.; Melo, P. A.; Noel, F. G.; Sudo, G. Z.; da Silva, C. L. M.; de Castro, N. G.; Fernandes, P. D.; Fraga, C. A. M.; de Miranda, A. L. P.; *United States Patent 7.091.238* **2006**. (WO - 0078754). [Link] [Link] *European Patent EP1532140* [Link]
- ³⁶ a) Rocco, P. R. M.; Xisto, D. G.; Diniz, M. F. F. M.; Almeida, R. N.; Luciano, M. N.;

Medeiros, I. A.; Cavalcanti, B. C.; Ferreira, J. R. O.; de Moraes, M. O.; Costa-Lotufo, L. V.; Pessoa, C.; Costa, T. D.; Cattani, V. B.; Barreiro, E. J.; Lima, L. M. *Rev. Virtual Quim.* **2010**, *2*, 10; [\[Link\]](#) b) Casquilho, N. V.; Carvalho, G. M. C.; Alves, J. L. C. R.; Machado, M. N.; Soares, R. M.; Azevedo, S. M. F. O.; Lima, L. M.; Barreiro, E. J.; Valença, S. S.; Carvalho, A. R.; Faffe, D. S.; Zin, W. A. *Toxicon* **2011**, *58*, 195. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

³⁷ Em janeiro de 2013.

³⁸ Nota de esclarecimento: desde 1992, realizam-se as reuniões anuais de avaliação das atividades, no âmbito do programa de seminários de pesquisa, iniciado em 1990, período que antecedeu e permitiu a criação do **LASSBio**.