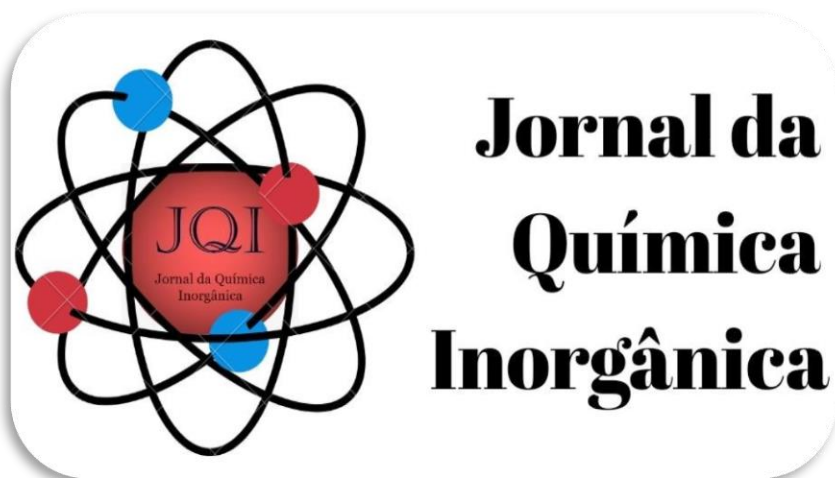


Nesta Edição



- A Química dos fármacos: o que são e por que precisamos de novos fármacos.
- Radiofármacos: usos, diagnóstico e terapêutico, na medicina.
- A Quiralidade dos fármacos.
- O uso racional dos fármacos.

FÁRMACOS NO SÉCULO XXI: avanços e impactos na saúde pública

Editorial

Nesta edição temática “FARMACOS NO SÉCULO XXI: avanços e impactos na saúde pública” a Equipe Editorial do JQI apresenta um breve discussão sobre a Química Medicinal no contexto da pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos e seus impactos na saúde da população mundial evidenciando: (i) A interface da farmacologia com a Química e outras áreas do conhecimento com destaque para a Ciência Nuclear no desenvolvimento de radiofármacos, para uso terapêutico e diagnóstico, e no controle da reprodução dos agentes transmissores de doenças. (ii) A quiralidade dos fármacos como um dos fatores importantes que afetam a atividade. Estas temáticas são de grande importância no contexto atual da nossa sociedade levando-se em conta as novas epidemias, como síndrome respiratória aguda grave (SARS em inglês) e a prática da automedicação na atualidade. Espera-se, a partir desta discussão, evidenciar a importância da pesquisa e da tecnologia para a saúde pública mundial além de refletir sobre a prática da automedicação.



“De geração Coca-Cola dos burgueses sem religião chegamos à geração dipirona de proletários que se acham camada média burguesa consumidores de plantão”.

Fonte: <https://apocryphusmagazine.wixsite.com/apocryphus/single-post/2017/03/03/Son%C3%ADfer-a-ilha-parte-I>

A Química dos fármacos



Fonte da imagem: <https://frontiersin.figshare.com/pharmacology>

Nesta seção da sua edição temática **“Fármacos no Século XXI: avanços e impactos na saúde pública o JQI** apresenta uma breve discussão sobre a Química dos fármacos tendo como referencia o livro de Gareth Thomas (2003): “Química Medicinal uma introdução”. De acordo com a IUPAC a Química Medicinal é uma subárea do conhecimento químico, envolvendo aspectos das ciências biológica, médica e farmacêutica, cuja missão é o planejamento, descoberta, invenção, identificação e preparação de compostos biologicamente ativos (protótipos), o estudo do metabolismo, a interpretação do mecanismo de ação a nível molecular e a construção das relações entre a estrutura química e a atividade farmacológica (SAR) [<https://www.qmul.ac.uk/sbcs/iupac/medchem/ix.html#m1>].

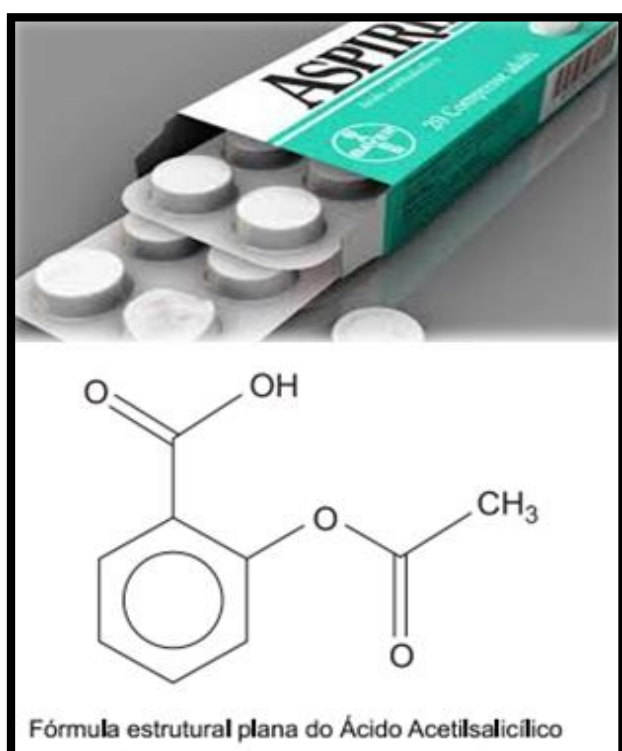
Segundo Gareth Thomas (2003, p.1) a Química Medicinal tem como “objetivo primário o desenho e a descoberta de novos compostos que sejam adequados ao uso como fármacos”. Ressaltando ainda o caráter interdisciplinar deste campo de pesquisa envolvendo a participação de especialistas nas diversas áreas do conhecimento, tais como: “Biologia, Bioquímica, Farmacologia, Matemática, Informática e Medicina, entre outras”.

Ainda de acordo com este referencial bibliográfico a descoberta de um novo fármaco requer as etapas de planejamento e de processos químicos além de exigir o desenvolvimento de testes e procedimentos que são necessários para estabelecer como uma dada substância age no corpo e a sua adequação para uso como fármaco. Estes testes são de importância fundamental e tem como finalidade definir como determinado fármaco pode ser administrado com segurança diferentemente daqueles realizados no controle de qualidade na linha de produção das indústrias farmacêuticas.

Mas, o que são fármacos e por que precisamos de novos fármacos?

Segundo Gareth Thomas (2003) fármacos são substâncias químicas usadas com a finalidade de impedir, ou para curar, doenças nos seres vivos – homens, animais e plantas. Considerando que estas substâncias agem interferindo nos processos biológicos dos seres vivos pode-se prever que o seu uso não é inteiramente seguro. Portanto, é importante que as pessoas sejam conscientes de que, além dos seus efeitos benéficos, a maioria dos fármacos apresenta efeitos biológicos indesejáveis, até mesmo aqueles fármacos que são vendidos nas farmácias, drogarias e supermercados, sem exigência de prescrição médica. Como exemplo citamos os efeitos biológicos indesejáveis dos seguintes fármacos: (i) **Paracetamol** ($C_8H_9NO_2$), que em doses excessivas pode causar o coma e a morte; (ii) **Aspirina** (ácido acetil salicílico) que é comumente usado para aliviar as dores mas pode causar irritação gástrica e sangramento em algumas pessoas.

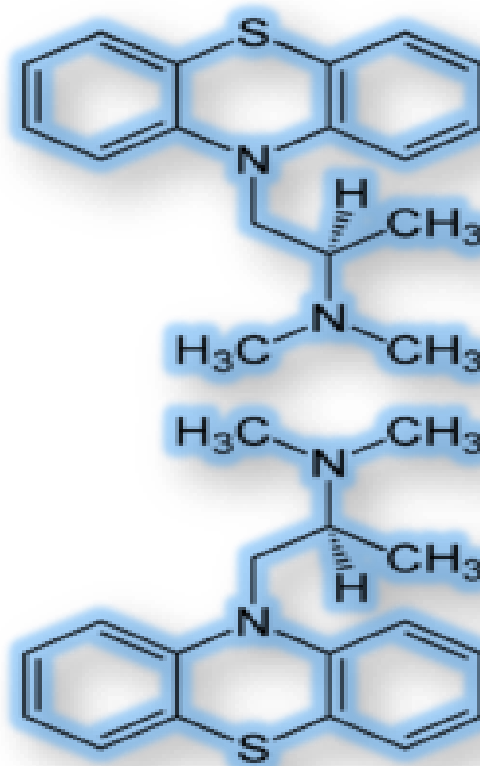
Figura 2: Embalagem comercial e fórmula estrutural da aspirina



Fonte: divulgação

Os efeitos indesejáveis dos fármacos, também são denominados de “efeitos colaterais”. A farmacologia utiliza esta terminologia com frequência para se referir aos efeitos inesperados dos fármacos que ocorrem dentro de limites terapêuticos. Mas, nem todo efeito colateral traz só malefícios para os humanos, podendo também estar associado com alguns benéficos. É o caso do fármaco **Prometazina** ($C_{17}H_{20}N_2S$), um anti-histamínico, cuja fórmula estrutural está representada na Figura 3. Mesmo sendo licenciado para uso terapêutico no tratamento de alergias este fármaco também induz sonolência nos pacientes, ajudando-os a dormir:

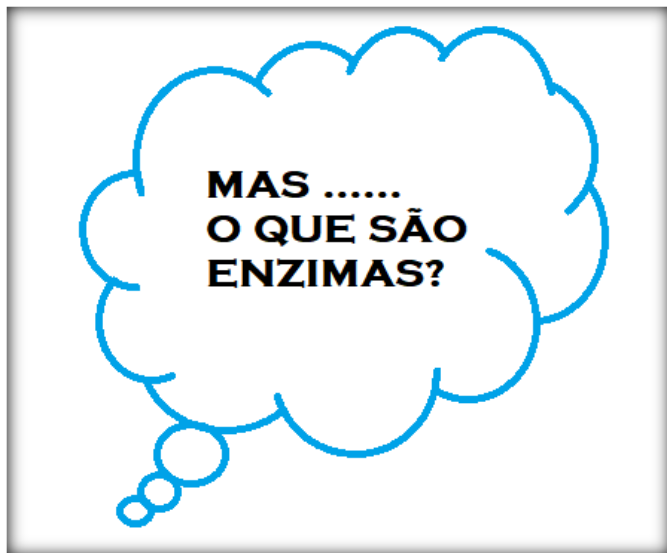
Figura 3: Prometazina



Fonte: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Prometazina>

O uso abusivo de medicamentos por pacientes pode ter como consequência a resistência, para determinado fármaco, contra os microrganismos e vírus que deveria combater, como no caso dos antibióticos. A resistência ocorre quando um fármaco não é mais eficaz no controle de uma condição médica.

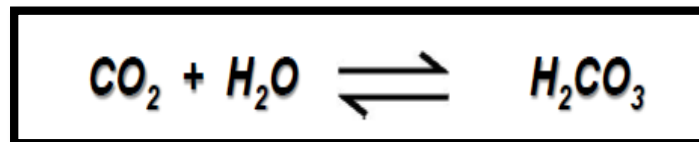
Ainda segundo Gareth Thomas (2003) a resistência, ou tolerância, a um determinado fármaco surge nas pessoas devido a fatores diversos destacando, entre eles, o aumento da taxa de produção de uma enzima que metaboliza o fármaco e que é relativamente comum.



Segundo o Prof. Dr. Júlio César Borges do Departamento de Química e Física Molecular do Instituto de Química de São Carlos (USP, 2019) as **enzimas são catalisadoras biológicas**, com alta eficiência e grande poder catalítico que atuam na conversão de diferentes tipos de energia e em condições reacionais brandas. São específicas quanto ao substrato/produto e/ou localização tecidual e podem catalisar um conjunto de reações específicas e relacionadas além de evitar reações competidoras. Ressalta ainda que estes catalisadores biológicos podem ser regulados por diferentes estratégias de ativação ou de inibição.

Ainda segundo este referencial as reações biológicas obedecem os mesmos princípios das reações químicas porém ocorrem com maior rapidez apresentando velocidades de reação até 10^{17} vezes mais elevadas, como pode ser verificado pela análise comparativa da reação apresentada na Figura 4:

Figura 4: Reação da síntese do ácido carbônico



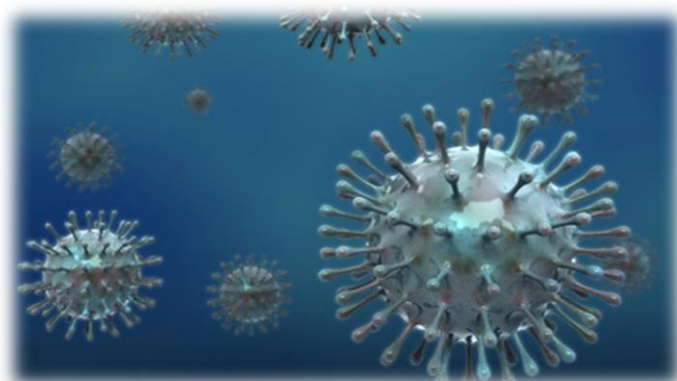
Fonte: USP, 2019

A velocidade da reação entre o dióxido de carbono (CO_2) e água (H_2O), na ausência de um catalisador, $V_r = 1,3 \times 10^{-1} \text{ (s}^{-1}\text{)}$, é sete ordens de grandeza maior quando catalisada pela enzima *Anidrase carbônica*, $V_r = 1,0 \times 10^{+6} \text{ (s}^{-1}\text{)}$.

A resistência farmacológica também pode estar relacionada com o surgimento de uma proporção relativamente elevada de cepas de microrganismos resistentes aos fármacos que aparecem naturalmente e podem multiplicar-se rapidamente tornando-se, num dado momento, a cepa predominante do microrganismo (GARETH THOMAS, 2003).

“Estirpe” ou “cepa” é um termo da biologia e da genética usado para se referir a um grupo de descendentes com um ancestral comum que compartilham semelhanças morfológicas ou fisiológicas. Quando uma espécie sofre mutações significativas ou conforme novas gerações se adaptam a novas condições ambientais, os descendentes podem ter formado uma nova estirpe. Por exemplo, o H1N1 é uma estirpe ou cepa do vírus da gripe que ficou famosa por causar sintomas mais fortes. (<https://pt.wikipedia.org/wiki/Estirpe>).

Figura 5: H1N1



Fonte: IOC/Fiocruz

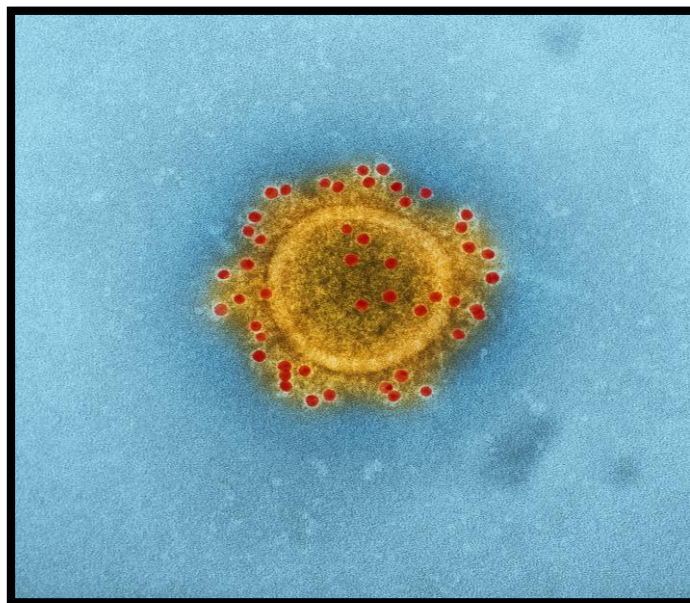
Mas... Qual a importância desta temática no contexto emergencial da Saúde Pública no âmbito Mundial?

O desenvolvimento de novos fármacos é uma necessidade constante no combate a resistência desenvolvida para determinado medicamento, mesmo que esta possa ser minimizada através do seu uso correto. Este desenvolvimento também é necessário para o aperfeiçoamento do tratamento das doenças – já existentes ou recém-identificadas – e na produção de fármacos mais seguros, através da redução ou da remoção dos efeitos colaterais adversos (GARETH THOMAS, 2003).

É justamente neste contexto que a Organização Mundial da Saúde (OMS) emitiu um alerta para que o mundo se prepare para uma possível transmissão entre humanos de uma nova cepa: o **coronavírus (CoV)**, cuja imagem microscópica está reproduzida na Figura 6. Essa família de vírus causa doenças respiratórias que podem ir de um simples resfriado à síndrome respiratória aguda grave (**SARS em inglês**) cujo foco é a cidade de Wuhan, na China. Os dados são preocupantes e tem mobilizado as autoridades mundiais na contenção e prevenção da epidemia, com comunidades acadêmicas, em todo mundo, desenvolvendo pesquisas para identificar e produzir a vacina para imunidade da população.

Dados da Agencia Brasil, publicados em 11 de fevereiro de 2020, dão conta de que uma equipe de pesquisadores britânicos anunciou a realização de testes em ratos com uma vacina contra o coronavírus, com expectativa de concluir a experiência até o final deste ano. Segundo estes pesquisadores a vacina foi desenvolvida a partir de bactérias com previsão de que nas próximas semanas seja conhecida a reação no sangue dos ratos e a resposta em termos de anticorpos contra o coronavírus.

Figura 6: Imagem microscópica do coronavírus MERS-CoV



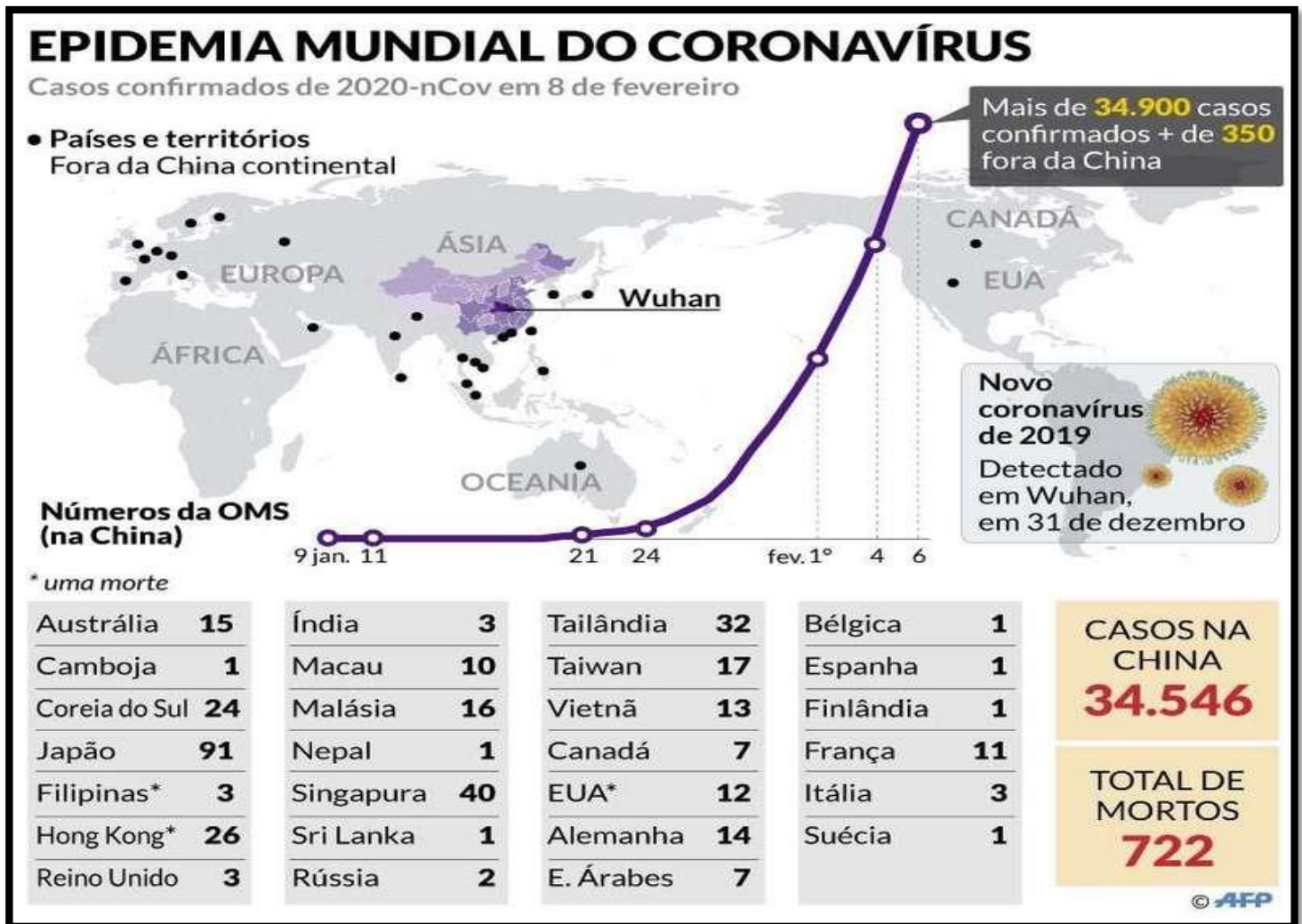
Fonte: <https://nacoesunidas.org/tire-suas-duvidas-sobre-o-novo-coronavirus/cdc-bbp7rqigb3c-unsplash/>

Esta equipe de pesquisadores, do Imperial College de Londres, acredita no pioneirismo na realização dos ensaios clínicos em animais, neste momento em que a comunidade científica mundial está empenhada no desenvolvimento de uma vacina eficaz, já que as atuais não protegem as pessoas contra este vírus (AGENCIA BRASIL, 2020).

Esta equipe de pesquisadores tem como meta ser a primeira a realizar os ensaios clínicos em humanos e a disponibilizar a vacina contra a nova epidemia viável até o final de 2020. No entanto, sabe-se que o desenvolvimento de uma vacina é um processo demorado e que pode se prolongar por vários anos até que se comprove ser efetivamente segura para uso da população.

Paul McKay, o cientista coordenador desta equipe de pesquisadores ingleses, reconhece a importância do trabalho cooperativo da comunidade científica de vários países para produzir a nova vacina. Os cientistas chineses, assim que sequenciaram o genoma deste vírus, compartilharam-no mundialmente (AGENCIA BRASIL, 2020).

Casos confirmados da epidemia publicados em 8/02/2020



Fonte: Estado de Minas-Internacional, 2020

Mas ... O que são vírus

Gareth Thomas (2003, p. 324) define vírus como agentes infecciosos que são consideravelmente menores que as bactérias. São, essencialmente, pacotes de reagentes (*víriões*) que invadem células hospedeiras. Não são independentes e só conseguem penetrar na célula hospedeira que possa satisfazer as necessidades específicas daquele vírus. O modo de penetração varia para cada tipo de vírus e quando estão dentro da célula hospedeira passam a dominar o seu mecanismo metabólico que é utilizado na produção de mais vírus. Frequentemente a replicação é letal para a célula hospedeira e em alguns casos pode integrar-se ao cromossomo humano tornando-se latente.

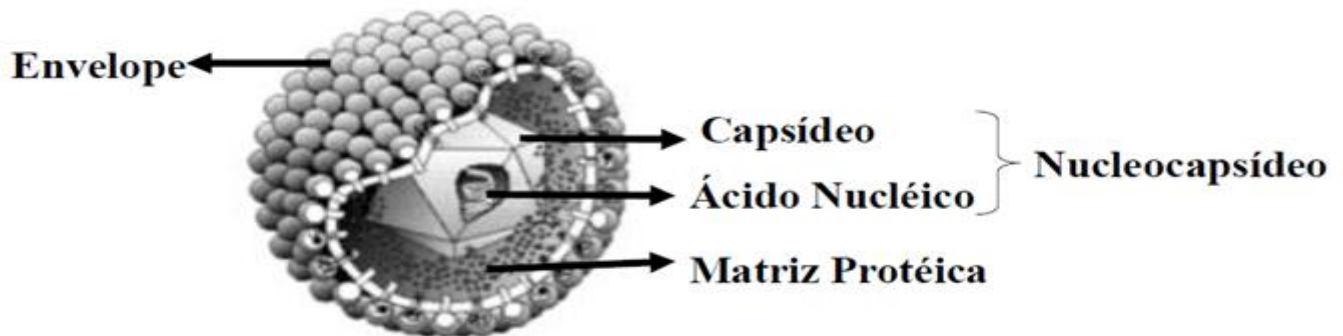
“A capacidade dos vírus de reproduzirem-se significa que eles podem ser considerados como estando no limiar dos seres vivos”

Gareth Thomas

☐ Qual a estrutura básica dos vírus?

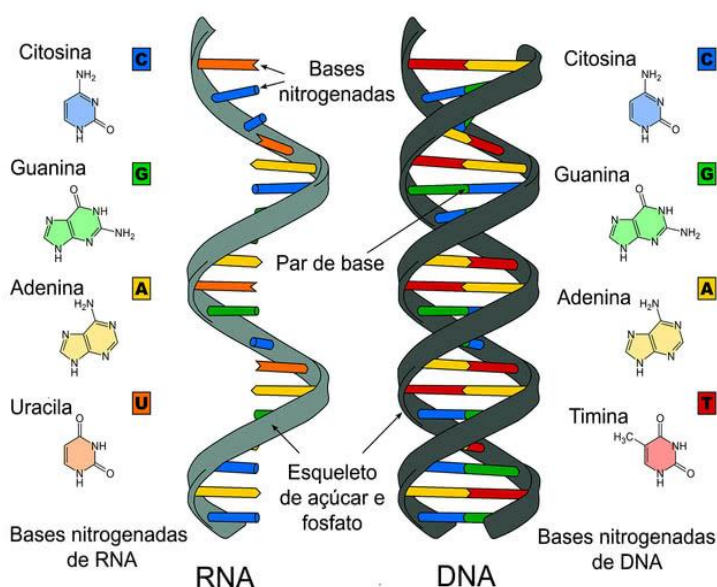
Estrutura Básica dos vírus

Vírião = partícula viral completa, ou seja, infecciosa



Fonte da imagem: <http://docente.ifsc.edu.br/melissa.kayser/MaterialDidatico/Microbiologia/Aula%209%20-%20V%c3%adrus.pdf>

Vírus (do latim *virus*, "veneno" ou "toxina"): são pequenos agentes infecciosos, causadores de infecções – no homem, em outros animais, vegetais e bactérias – a maioria com 20-300 nm de diâmetro, apesar de existir vírus gigantes de (0,6–1,5 µm). São desprovidos de organelas, sem metabolismo próprio e parasitas intracelulares obrigatórios ou seja, não se desenvolvem em ambientes extracelulares. As tipologias de vírus diferem quanto ao tipo de material genético (DNA ou RNA), ao tamanho e forma, à natureza do envoltório (com ou sem envelope) e ao genoma. O genoma é constituído de uma ou várias moléculas de ácido nucleico (DNA ou RNA), as quais possuem a forma de fita simples ou dupla. Os ácidos nucleicos dos vírus geralmente apresentam-se revestidos por um envoltório proteico formado por uma ou várias proteínas, o qual pode ainda ser revestido por um complexo envelope formado por uma bicamada lipídica (MELISSA.KAYSER, 2016).



DNA (Ácido desoxirribonucleico), são as moléculas que contêm as instruções genéticas que coordenam o desenvolvimento e funcionamento de todos os seres vivos e de alguns vírus. Pode ser encontrado no núcleo de uma célula (DNA nuclear) ou nas mitocôndrias (DNA mitocondrial). É estruturado por duas cadeias, na forma de uma dupla hélice, constituídas por um açúcar, um grupo fosfato e pelas bases nitrogenadas, que podem ser a Citosina, Guanina, Adenina e Timina. O RNA possui uma cadeia simples, constituída por uma ribose (açúcar), por um fosfato e bases nitrogenadas, que podem ser a Citosina, Guanina, Adenina e Uracila.

Fonte da imagem e dos dados: <https://www.diferenca.com/dna-e-rna/>

❑ O Brasil aplicará a técnica que esteriliza mosquito da dengue em 2020!

VOCÊ SABIA?

Figura 10: Mosquito *Aedes aegypti*



Fonte da imagem: Foto: IAEA

O Boletim ONU NEWS, publicado em 18 de novembro de 2018 (<https://news.un.org/pt/interview/2019/11/1694891>) traz uma entrevista com o entomólogo brasileiro Danilo Carvalho, da Agência Internacional de Energia Atômica (IAEA, em inglês), explicando que o Brasil irá usar, a partir de 2020, mosquitos estéreis da espécie *Aedes aegypti* para controlar a reprodução deste agente transmissor de doenças, tais como: Chikungunya, dengue e Zika. O método é usado pela IAEA em parceria com o Programa Especial de Pesquisa e Treinamento em Doenças Tropicais e a Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação (FAO).

A **Técnica do Inseto Estéril (SIT, em inglês)**, como é denominada, que já é utilizada há mais de 50 anos para o controle de diferentes pestes na agricultura (moscas e mariposas), permite controlar populações de insetos, como o mosquito *Aedes aegypti*, vetor do vírus Zika com a criação, em massa e em cativeiro, de insetos cujos machos são tornados estéreis por **exposição à radiação ionizante**. Após a esterilização, eles são liberados no meio ambiente, dificultando a reprodução da espécie. Esta tecnologia se apresenta como uma alternativa segura e sustentável aos métodos tradicionais, tais como o uso de inseticidas, aos quais os insetos estão cada vez mais resistentes.

Ouçá a entrevista de Danilo Carvalho falando sobre a técnica SIT no link:



<https://soundcloud.com/onunews/entrevista-brasileiro-explica-uso-de-radiacao-para-esterilizar-mosquito-da-dengue>

Radiofármacos



Fonte da imagem: <https://crfsc.gov.br/radiofarmacos/>

Nesta seção da sua edição temática **“Fármacos no Século XXI: avanços e impactos na saúde na saúde pública o JQI** apresenta, para seus leitores e leitoras, uma discussão sobre os Radiofármacos no contexto da ciência nuclear e farmacológico das aplicações de radionuclídeos na medicina, com fins diagnósticos e terapêuticos tendo como referencia as seguintes publicações: “Radiofármacos” de PRADO e colaboradores (2015); “Radiofármacos: uma Breve Revisão” de RÊGO e colaboradores (2017); “Preparações Radiofarmacêuticas e suas Aplicações” de OLIVEIRA e colaboradores (2006) além de outros referenciais que estão citados ao longo deste texto, com o objetivo de divulgar os benefícios da Ciência Nuclear e suas tecnologias para a sociedade fazendo esta divulgação articulada ao ensino de Química através da exploração das propriedades atômicas e radioativas dos núclídeos.

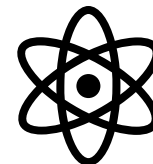
Radiofármacos: já ouviu falar deles?

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS 2004, apud PRADO et al, p.3, 2014) radiofármacos são substâncias marcadas com elementos radioativos, denominados de **radioisótopos ou radionuclídeos**, que são largamente utilizados na medicina nuclear e na oncologia, com finalidade diagnóstica e/ou terapêutica. Em sua composição incluem ainda compostos inorgânicos e orgânicos os quais são marcados com radionuclídeos. Os elementos radioativos, devido às suas características físico-químicas, apresentam afinidade e especificidade por diferentes órgãos, sistemas ou patologias. As características físicas determinam “o tipo de emissão nuclear, o tempo de meia-vida e a energia das partículas e/ou radiação eletromagnética emitida” (OLIVEIRA, et al, 2006, p.152 apud PRADO et al, 2014).

Nuclídeo: um tipo específico de átomo caracterizado pelo número atômico ($Z=p$), número de massa ($A=p+n$) e por seu estado de energia nuclear.

Você sabia?

Radionuclídeo: um nuclídeo radioativo.



Radioativo: nuclídeo que se transmuta emitindo radiação na forma de partículas ou ondas eletromagnéticas

p= próton
n= nêutron
(nucleons)

No glossário da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil, 2019) no capítulo sobre radiofármacos os leitores do JQI podem ter acesso aos conceitos que são complementares para a compreensão desta temática. Alguns destes conceitos. A maioria descritos nos livros textos do Ensino Médio de Química e Física, estão reproduzidos a seguir, por ordem alfabética:

- ❑ **Decaimento radiativo:** os núcleos dos elementos radioativos – radionuclídeos – sofrem perda de partículas e/ou energia segundo suas características próprias, incluindo: a velocidade de decaimento e o tipo de emissão. A emissão de partículas pelos núcleos resulta na modificação de seu **número de massa ($A=p+n$)**. Quando a partícula emitida é portadora de carga positiva ou negativa o núcleo sofre mudança de número atômico e, conseqüentemente, do número de elétrons na eletrosfera do átomo que lhe corresponde, determinando mudança nas propriedades químicas do átomo. A radioatividade decai em razão exponencial, que é característica para cada radionuclídeo. A atividade em qualquer tempo pode ser calculada pela expressão: $A=A_0e^{-\lambda t}$ em que: **A = atividade no tempo t**; **A_0 = atividade inicial**; **λ = constante de decaimento** – também denominada de constante de desintegração ou constante de transformação, i.e., a fração de átomos radiativos que sofrem transformações na unidade de tempo, desde que este tempo seja curto em comparação com a meia-vida física.
- ❑ **Desintegração:** transformação na qual o núcleo emite uma ou mais partículas.
- ❑ **Isótopos:** nuclídeos de um mesmo elemento químico cujos núcleos têm o mesmo número atômico ($Z=p$) e massa atômica diferente.
- ❑ **Meia-vida biológica:** tempo necessário para um organismo remover, por eliminação biológica, metade da quantidade de uma substância administrada.

- ❑ **Meia-vida efetiva:** tempo necessário para um radionuclídeo em um organismo diminuir sua atividade pela metade como um resultado combinado da eliminação biológica e do decaimento radioativo. A meia-vida efetiva é importante para o cálculo da dose ótima do radiofármaco a ser administrada e no monitoramento da quantidade de exposição à radiação.
- ❑ **Meia-vida física:** tempo necessário para metade de uma população de átomos de um radionuclídeo decair para outra forma nuclear. A meia-vida é relacionada à constante de decaimento (λ) pela equação:
$$T_{1/2} = \frac{0,693}{\lambda}$$
- ❑ **Radioisótopos ou radionuclídeos:** São isótopos instáveis os quais sofrem decaimento radioativo e transmutam-se em novo elemento. São átomos que se desintegram por emissão de radiação corpuscular (partícula) ou eletromagnética. Todo radioisótopo é caracterizado pelo seu tempo de meia-vida ($T_{1/2}$), expresso em unidades de tempo (segundos, minutos, horas, dias e anos) e pela natureza e energia de sua radiação. A energia pode ser expressa em eletronsvolts (eV), kilo-elétronsvolts (keV) ou mega-elétronsvolts (MeV).
- ❑ **Pureza química:** pode ser entendida como a razão, expressa em porcentagem, da massa da molécula do composto de interesse em seu estado químico indicado, em relação à massa total da preparação. As impurezas químicas relevantes estão listadas com seus limites nas monografias individuais.
- ❑ **Pureza radioquímica:** pode ser entendida como a razão expressa em porcentagem de radioatividade do radionuclídeo de interesse no seu estado químico indicado, em relação à radioatividade total da preparação radiofarmacêutica. As impurezas radioquímicas relevantes estão listadas, com seus limites, nas monografias individuais.

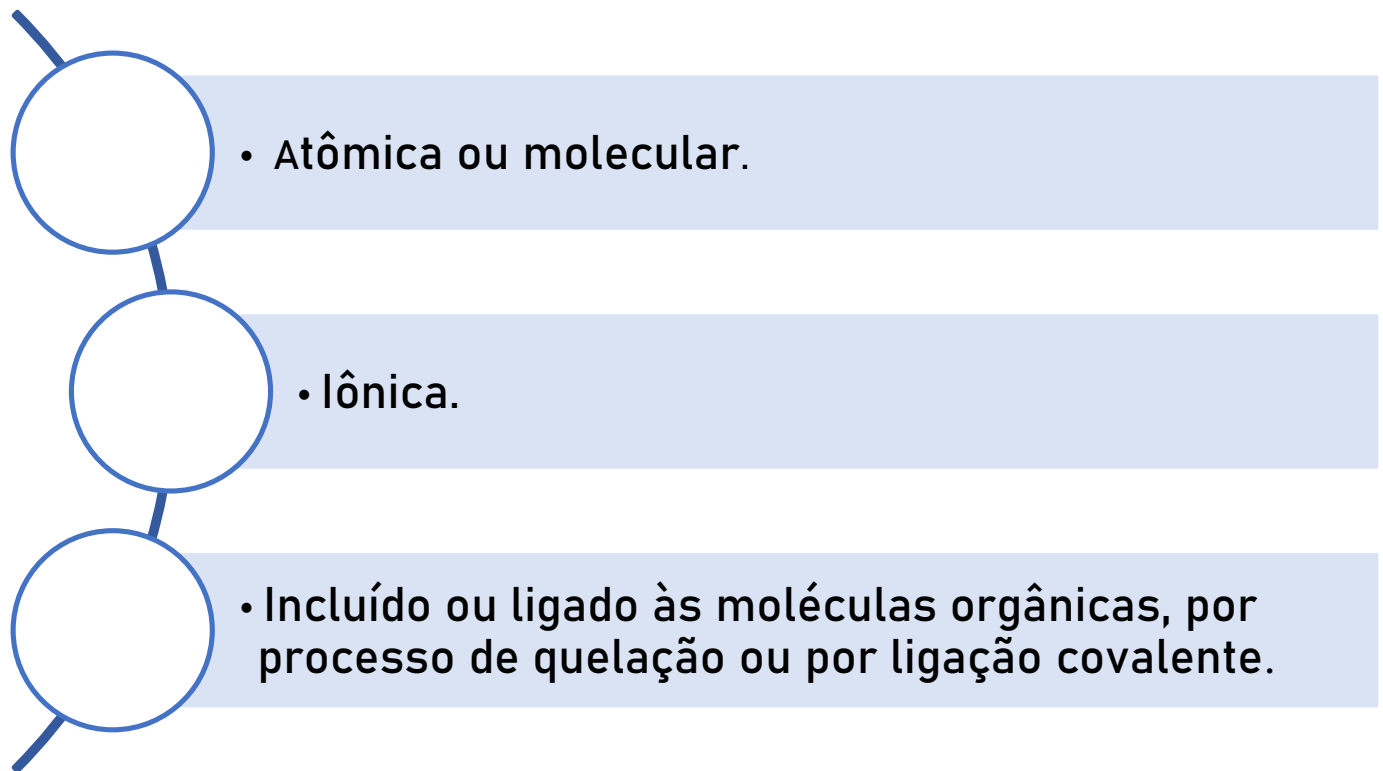
Ainda de acordo com este referencial os radiofármacos – preparações farmacêuticas com finalidade diagnóstica ou terapêutica que, quando prontas para o uso, contêm um ou mais radionuclídeos. Compreendem os componentes não-radioativos para marcação e os radionuclídeos, incluindo os componentes extraídos dos geradores de radionuclídeos. A produção dos radiofármacos deverá atender aos requisitos das Boas Práticas de Fabricação (BPF), além das especificações farmacopeicas. A produção, suprimento, estocagem, uso e despejo dos radiofármacos são regulamentados pela legislação nacional vigente.

Você sabia que?

A **Farmacopeia Brasileira** é o Código Oficial farmacêutico do País, onde se estabelecem, dentre outras coisas, os requisitos mínimos de qualidade para fármacos, insumos, drogas vegetais, medicamentos e produtos para a saúde. Tem por finalidade promover a saúde da população, estabelecendo requisitos de qualidade e segurança dos insumos para a saúde, especialmente dos medicamentos, apoiando as ações de regulação sanitária e induzindo ao desenvolvimento científico e tecnológico nacional. A Anvisa publicou, 14/8/2019 a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 298/2019, que aprova a 6ª edição da Farmacopeia Brasileira (FB).

<http://portal.anvisa.gov.br/farmacopeia-brasileira>

- ❑ O radiofármaco contém o radionuclídeo numa das seguintes formas:



As formas de obtenção de radionuclídeos, usados na produção de radiofármacos são:

- ❑ Bombardeamento de nêutrons em reatores nucleares;
- ❑ Bombardeamento com partículas carregadas em aceleradores de partículas;
- ❑ Fissão nuclear de nuclídeos pesados após bombardeamento com nêutrons ou com partículas;
- ❑ Sistemas geradores de radionuclídeos que envolvem a separação física ou química de um radionuclídeo filho, de meia-vida mais curta do que o radionuclídeo pai.

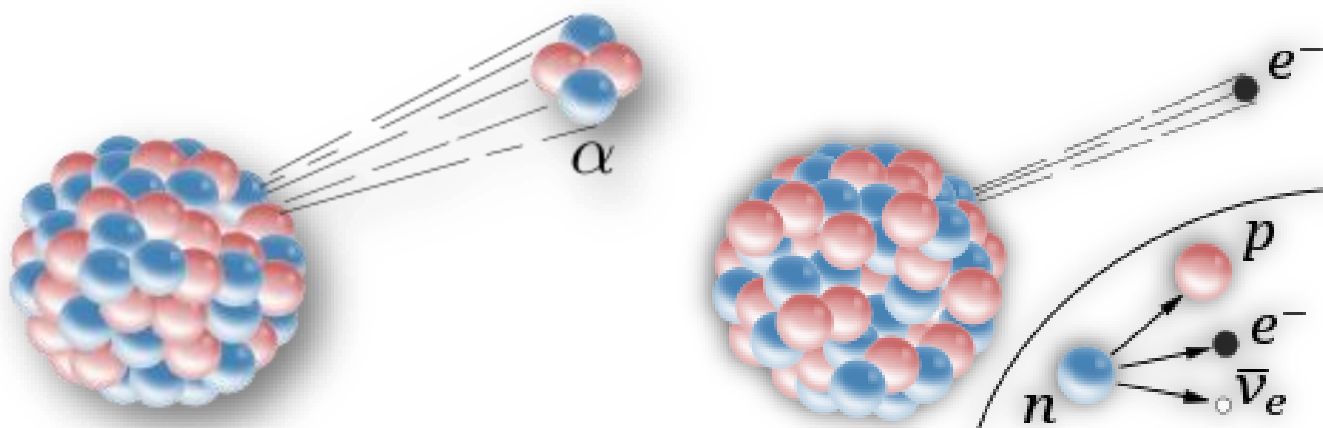
Você sabia que?

Os geradores de radionuclídeos consistem num sistema no qual um radionuclídeo “filho” (que possui tempo de meia-vida curto) é separado de um radionuclídeo “pai” pelo processo de eluição (separação, fracionamento de uma mistura de partículas), ou por outro meio, e, posteriormente, é utilizado na preparação de radiofármacos (PRADO et al, 2014, p.2).

Os geradores são constituídos por uma coluna de alumina, ou por uma resina de troca iônica, na qual se fixa o radionuclídeo “pai” de tempo de meia-vida longo. Por decaimento deste último, forma-se o radionuclídeo “filho”, que é separado por eluição, com um eluente adequado. O eluído pode ser utilizado diretamente em aplicações clínicas, constituindo, neste caso, a substância radiofarmacêutica, ou pode servir para preparar radiofármacos mais complexos. O eluído deve ser obtido na forma estéril e isenta de pirogênios (metabólitos, como bactérias e fungos, que podem causar febre).

Os radiofármacos são utilizados pela Medicina Nuclear no tratamento de diversas doenças consideradas radiosensíveis, especificamente, na terapia. Portanto incluem, na sua composição, um radionuclídeo – nuclídeo emissor de **partículas ionizantes** (α , β^- ou **elétrons Auger**) pois a sua ação se baseia na destruição seletiva de tecidos. O radionuclídeo deve possuir tempo de meia vida física adequado e apresentar atividade específica elevada (da ordem de GBq/ μ g). Na Figura 2 tem-se uma representação esquemática das desintegrações com emissão das partículas α (núcleos de ^4He) e β^- (elétron liberado pela transformação de um nêutron em um próton no núcleo atômico):

Figura 2: Emissões alfa e beta



Fonte: <https://techlinkcenter.org/technologies/14832367/>

Fonte: https://pt.wikipedia.org/wiki/Part%C3%ADcula_beta

Os radiofármacos emissores de radiação alfa são utilizados em tumores ósseos e do sangue, ditos de fácil acesso, visto que estas partículas têm baixo alcance. Já aqueles emissores de radiação beta possuem uma maior capacidade de penetração no tecido biológico, como por exemplo, o radioisótopo Ítrio-90 empregado em terapias contra o câncer (PRADO et al., 2015). Além disso o tipo de emissão radioativa ou seja, do radionuclídeo a ser utilizado irá depender “do tamanho do tumor, da distribuição intratumoral e da farmacocinética do radiofármaco”, sendo importante sua afinidade de ligação com o tecido alvo, sem que os tecidos não afetados pelo tumor o absorvam (OLIVEIRA, et al, 2006, p. 157).

O Quadro 1 mostra os radiofármacos mais utilizados para tratamentos específicos. Para cada caso há um tempo de exposição e uma dose que varia de fração de segundos a horas (TAUAHTA, et al, 2001 apud PRADO et al. 2015):

Quadro 1: Radiofármacos específicos para tratamento

RADIOFÁRMACO	TRATAMENTO
ÍODO (^{131}I)	Tumores de tireoide, fígado e rins.
CROMO (^{51}Cr)	Trato de patologias intestinais.
GÁLIO (^{67}Ga)	Tumores em tecidos moles.
TECNÉSIO ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)	Tumores de cérebro, glândulas salivares, coração, estômago, sistema ósseo, fígado, rins, pulmão.
GADOLÍNIO (^{159}Gd)	

Figura 3: Vista arquitetônica dos edifícios associados ao reator nuclear do Projeto RMB.



Fonte: https://www.ipen.br/portal_por/portal/interna.php?secao_id=2773

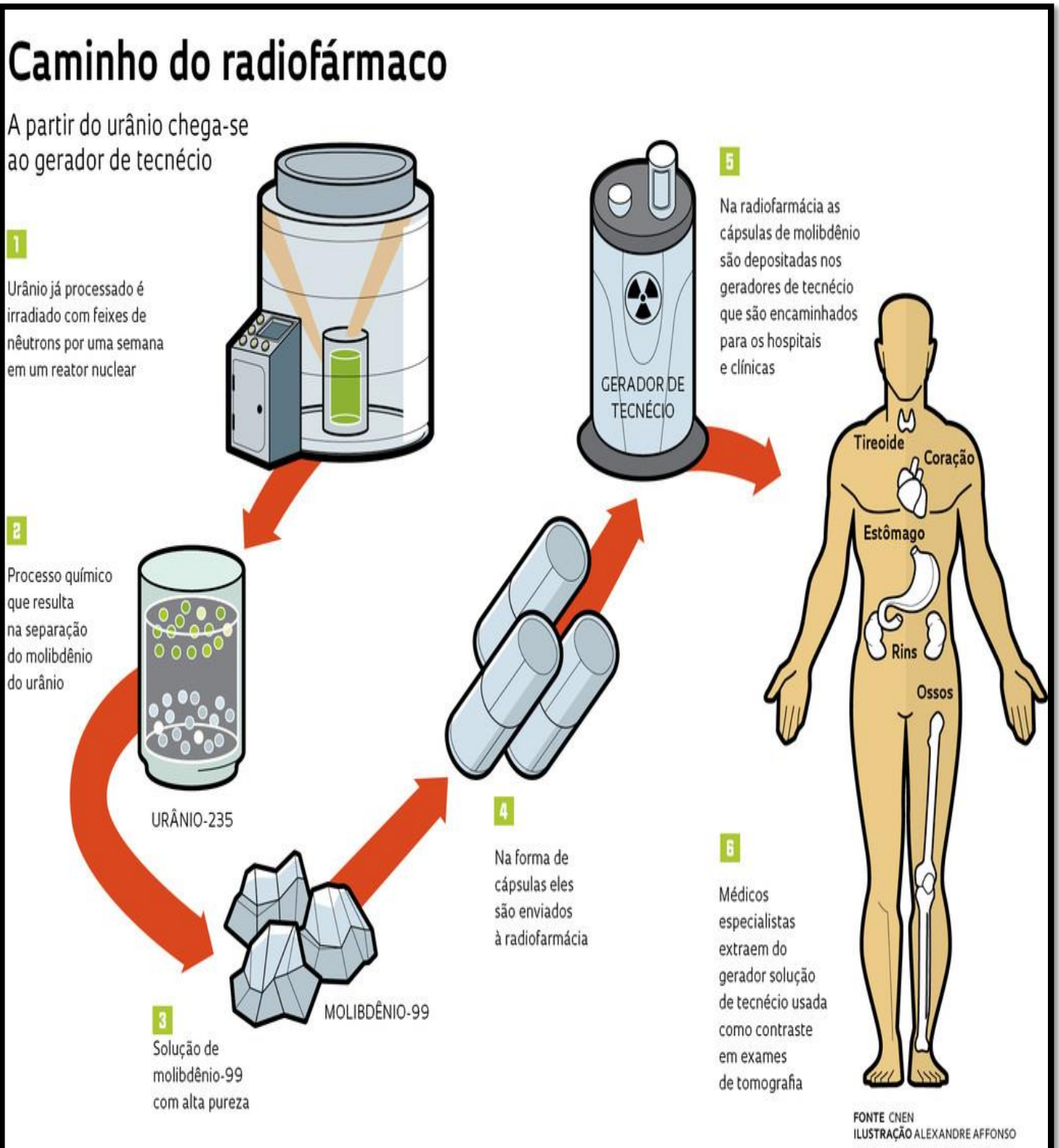
No Brasil o projeto do **Reator Multipropósito Brasileiro (RMB)**, cuja pedra fundamental para construção foi lançada junho de 08/06/2018, vai aumentar a produção de radioisótopos e ampliar a capacidade de atendimento da medicina nuclear no País. Trata-se de um reator nuclear de pesquisa e produção de radioisótopos (elementos ativos dos radiofármacos) usados no diagnóstico e tratamento de câncer e outras doenças (IPEN, 2020).

O empreendimento, a cargo da **Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN)**, será construído em Iperó (SP) ao lado do Centro Experimental de Aramar, da Marinha, onde se desenvolve o protótipo do submarino nuclear brasileiro. Com a construção deste reator o Brasil terá autonomia na produção de radioisótopos e poderá ampliar a capacidade nacional em pesquisa de técnicas nucleares, além de gerar recursos econômicos para o Governo Federal. As aplicações dos radioisótopos também serão estendidas à agricultura, à indústria e ao meio ambiente com realização de testes e qualificação de materiais e combustíveis nucleares. O complexo em que o RMB será instalado terá, além do reator nuclear de pesquisa, um conjunto de laboratórios. Essa infraestrutura será a base para um grande centro nacional de pesquisa de aplicações de radiação nuclear para benefício da sociedade (IPEN, 2020).

O Reator Nuclear RMB será do tipo piscina aberta com potência máxima de 30 MW e terá como referência o Reator Nuclear OPAL de 20 MW, construído na Austrália, e projetado pela empresa argentina INVAP, a qual também participou do projeto básico e dos sistemas do reator. Os principais objetivos do RMB e das instalações nucleares e radioativas associadas são: (i) Produção de radioisótopos e radiofármacos visando suprir toda a demanda nacional, inclusive do molibdênio-99 gerador do tecnécio-99m, que é o radioisótopo mais utilizado na medicina nuclear, e que não é produzido no País. (ii) Irradiação e teste de combustíveis nucleares e materiais estruturais visando avaliar a integridade estrutural destes quando submetidos a altas doses de radiação, o que não existe ainda no Brasil. (iii) Desenvolvimento de pesquisas científicas e tecnológicas utilizando feixe de nêutrons (IPEN, 2020).

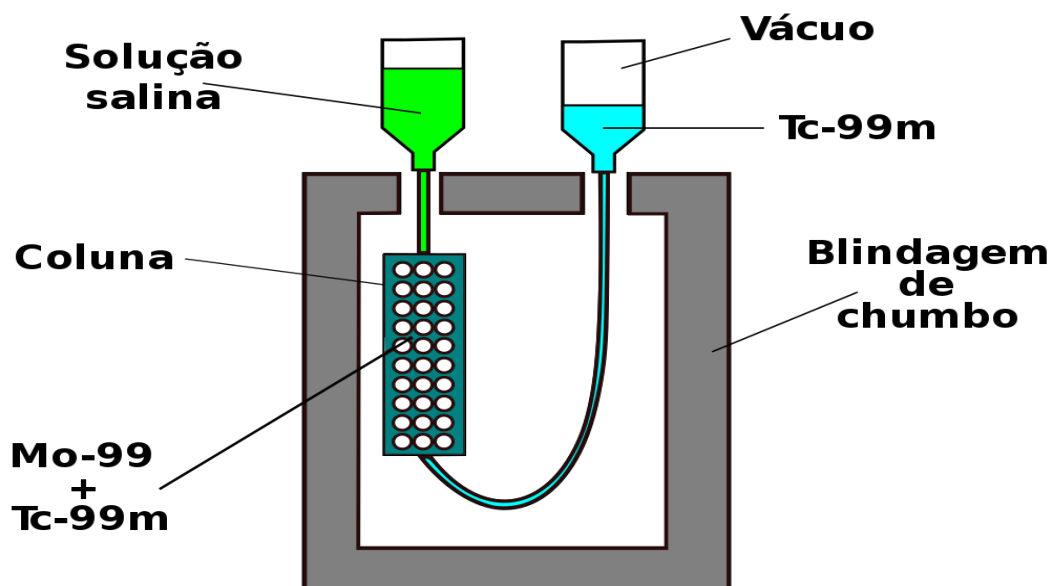
Um dos produtos mais importantes do novo reator de pesquisa brasileiro será o radionuclídeo molibdênio-99 (^{99}Mo), que é produzido a partir da fissão do urânio-235 (^{235}U). A partir deste radionuclídeo é construído um dispositivo denominado “gerador de tecnécio”. O tecnécio-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$, m de metaestável) é um radioisótopo que é a base dos radiofármacos que são utilizados em cerca de 80% dos procedimentos de diagnósticos na medicina nuclear. Na Figura 4 tem-se uma representação esquemática do caminho do radiofármaco desde a fissão do U-235 até o uso médico.

Figura 4: Representação esquemática do caminho do radiofármaco.

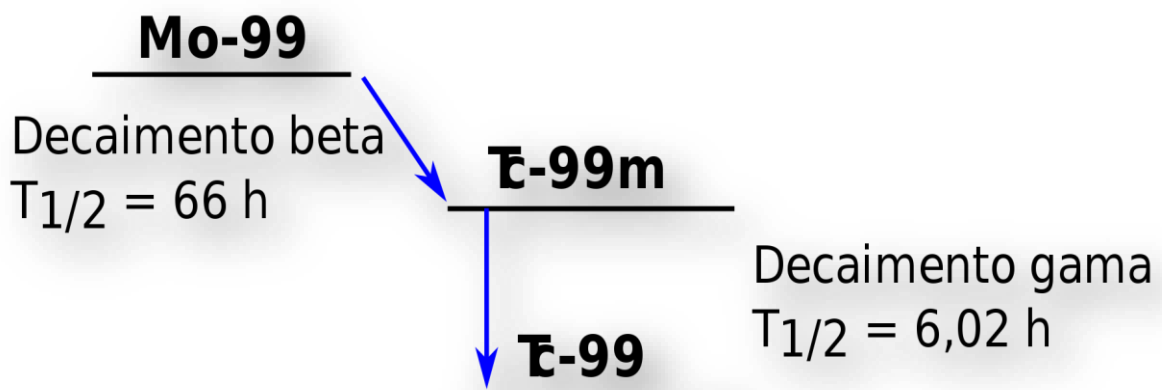


No caso do gerador $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, a atividade do radionuclídeo “filho” ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) vai aumentando à medida que o radionuclídeo “pai” (^{99}Mo) vai decaindo. O ^{99}Mo , na forma química do ânion molibdato ($^{99}\text{MoO}_4^{2-}$) encontra-se adsorvido numa coluna cromatográfica empacotada com alumina (Al_2O_3). Quando o Mo-99 decai para Tc-99m, forma-se o ânion composto pertecnetato ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$) que tem baixa afinidade pela alumina sendo posteriormente extraído na forma química de pertecnetato de sódio (NaTcO_4), a partir da injeção de uma solução salina (NaCl 0,9%) no gerador enquanto o molibdato fica retido na coluna (OLIVEIRA et al., p.153, 2006). A coluna é fechada em ambas as extremidades e possui duas agulhas que permitem a entrada e saída do eluente (NaCl). O frasco do eluente é então conectado à agulha de entrada e o frasco coletor (estéril) que está, inicialmente, em vácuo é conectado à agulha de saída. Dessa forma, a diferença de pressão, empurra o eluente pela coluna de alumina, sendo, posteriormente, recolhido no frasco coletor. O gerador, é blindado com chumbo para evitar exposições acidentais e proteger o operador.

□ Figura 5: Diagrama típico de um gerador de tecnécio-99m.



□ Figura 6: Esquema do decaimento radioativo do Mo-99 para o Tc-99m.

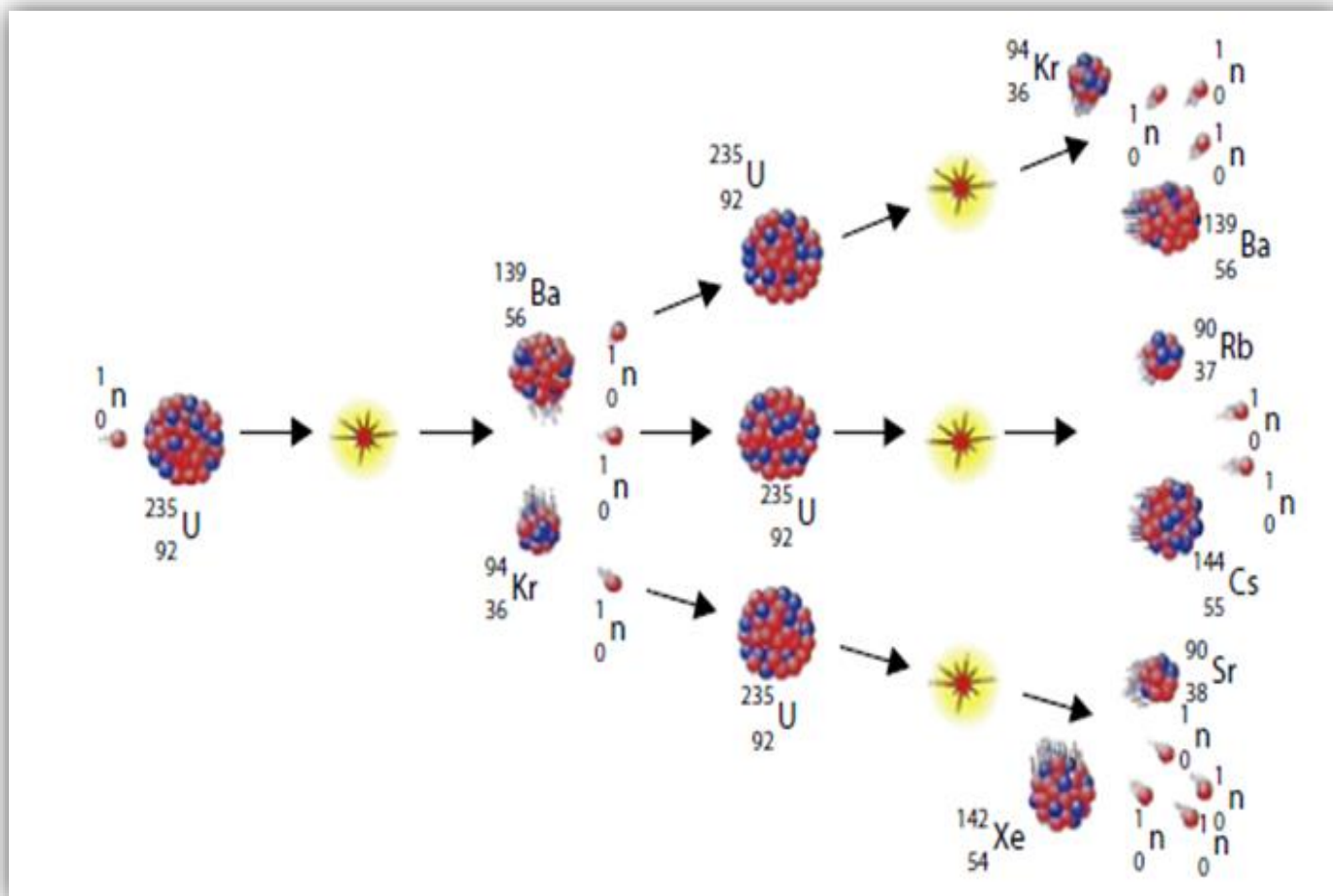


O glossário da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil, 2019) no capítulo sobre radiofármacos apresenta a seguinte definição para **gerador**: “um sistema que incorpora um radionuclídeo pai que, por decaimento, produz um radionuclídeo filho que pode ser removido por eluição – deslocamento de um soluto de uma fase estacionária por um solvente, nota da redação do JQI – ou por algum outro método para ser utilizado como parte integrante de um radiofármaco”.

A **fissão (ou cisão) nuclear** consiste numa reação em que um núcleo pesado (peso atômico relativo > 200) é dividido em dois ou mais núclídeos, com massas da mesma ordem de grandeza, habitualmente acompanhadas pela emissão de nêutrons, radiação gama e, raramente, pequenos fragmentos nucleares eletricamente carregados. No caso da fissão nuclear do U-235, induzida por nêutron, tem-se uma reação em cadeia como descrito e por Ribeiro (2014) e representado esquematicamente na Figura 7, transcrita deste mesmo referencial :

- “Quando um nêutron com suficiente energia cinética se choca com um núcleo de urânio-235 ocorre a cisão do núcleo. Este processo liberta novos nêutrons que poderão colidir com outros núcleos de urânio-235 e provocar cisões idênticas ou até mesmo novas fissões nucleares. Este fenómeno é designado por fissão nuclear em cadeia” (RIBEIRO, 2014).

□ Figura 7: Representação da fissão do U-235 induzida por nêutron



A seguir está reproduzida uma Tabela, referenciada por Oliveira e colaboradores (2006), com os métodos mais utilizados de produção dos radionuclídeos destacando: o radionuclídeo filho de interesse na medicina nuclear e os processos nucleares envolvidos na sua obtenção usando a notação científica das reações nucleares:

TABELA I – Métodos de produção e/ou obtenção de radionuclídeos

Fonte	Radionuclídeo	Reação nuclear
Reator	^{131}I	$^{235}\text{U}(\text{n},\text{f})^{131}\text{I}$ $^{130}\text{Te}(\text{n},\gamma)^{131}\text{Te} \xrightarrow{\beta^-} ^{131}\text{I}$
	^{32}P	$^{31}\text{P}(\text{n},\gamma)^{32}\text{P} / ^{32}\text{S}(\text{n},\text{p})^{32}\text{P}$
	^{67}Cu	$^{67}\text{Zn}(\text{n},\text{p})^{67}\text{Cu}$
	^{177}Lu	$^{176}\text{Lu}(\text{n},\gamma)^{177}\text{Lu}$
	^{89}Sr	$^{88}\text{Sr}(\text{n},\gamma)^{89}\text{Sr}$
	^{186}Re	$^{185}\text{Re}(\text{n},\gamma)^{186}\text{Re}$
	^{153}Sm	$^{152}\text{Sm}(\text{n},\gamma)^{153}\text{Sm}$
	^{99}Mo	$^{235}\text{U}(\text{n},\text{f})^{99}\text{Mo} / ^{98}\text{Mo}(\text{n},\gamma)^{99}\text{Mo}$
Acelerador/ ciclotron	^{123}I	$^{121}\text{Sb}(\alpha,2\text{n})^{123}\text{I}$
	^{67}Ga	$^{68}\text{Zn}(\text{p},2\text{n})^{67}\text{Ga}$
	^{111}In	$^{111}\text{Cd}(\text{p},\text{n})^{111}\text{In}$
	^{201}Tl	$^{203}\text{Tl}(\text{p},3\text{n})^{201}\text{Pb} \rightarrow ^{201}\text{Tl}$
	^{11}C	$^{14}\text{N}(\text{p},\alpha)^{11}\text{C}$
	^{13}N	$^{16}\text{O}(\text{p},\alpha)^{13}\text{N} / ^{13}\text{C}(\text{p},\text{n})^{13}\text{N}$
	^{15}O	$^{14}\text{N}(\text{d},\text{n})^{15}\text{O} / ^{15}\text{N}(\text{p},\text{n})^{15}\text{O}$
	^{18}F	$^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$
	^{124}I	$^{124}\text{Te}(\text{d},2\text{n})^{124}\text{I}$
	^{211}At	$^{207}\text{Bi}(\alpha,2\text{n})^{211}\text{At}$
^{64}Cu	$^{64}\text{Ni}(\text{p},\text{n})^{64}\text{Cu}$	
Gerador	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	$^{99}\text{Mo} \xrightarrow{\beta^-} ^{99\text{m}}\text{Tc}$
	^{68}Ga	$^{68}\text{Ge} \xrightarrow{\text{CE}} ^{68}\text{Ga}$
	^{90}Y	$^{235}\text{U}(\text{n},\text{f})^{90}\text{Sr} \xrightarrow{\beta^-} ^{90}\text{Y}$
	^{188}Re	$^{187}\text{W}(\text{n},\gamma)^{188}\text{W} \xrightarrow{\beta^-} ^{188}\text{Re}$
	^{212}Bi	$^{228}\text{Th} \rightarrow \dots \rightarrow ^{224}\text{Ra} \rightarrow ^{212}\text{Pb} \xrightarrow{\beta^-} ^{212}\text{Bi}$
	^{213}Bi	$^{229}\text{Th} \rightarrow \dots \rightarrow ^{225}\text{Ac} \xrightarrow{\alpha} ^{221}\text{Fr} \xrightarrow{\alpha} ^{217}\text{At} \xrightarrow{\alpha} ^{213}\text{Bi}$

NOTA: TI – transição isomérica; CE – captura eletrônica; f – fissão; d – dêuteron; n – neutron; p – próton.



Na simbologia simplificada das reações nucleares consta o símbolo do nuclídeo pai (^{235}U), entre parênteses os modos de desintegração (fissão induzida por nêutron) seguido do símbolo do nuclídeo filho (^{131}I).

Como já mencionado anteriormente, a maioria dos procedimentos realizados atualmente na área da Medicina Nuclear, utilizando radiofármacos, tem finalidade diagnóstica e terapêutica (OLIVEIRA et al., 2006). Os elementos radioativos, devido às suas características físico-químicas, apresentam afinidade e especificidade por diferentes órgãos, sistemas ou patologias. As características físicas determinam “o tipo de emissão nuclear, o tempo de meia-vida e a energia das partículas e/ou radiação eletromagnética emitida” (OLIVEIRA et al., 2006, p.152). O quadro I, reproduzido a seguir, apresenta alguns radionuclídeos utilizados para diagnóstico e suas características físicas transcrito de (PRADO et al., 2015, p.3) verificando-se entre eles a transição isomérica (TI) e a captura eletrônica (CE):

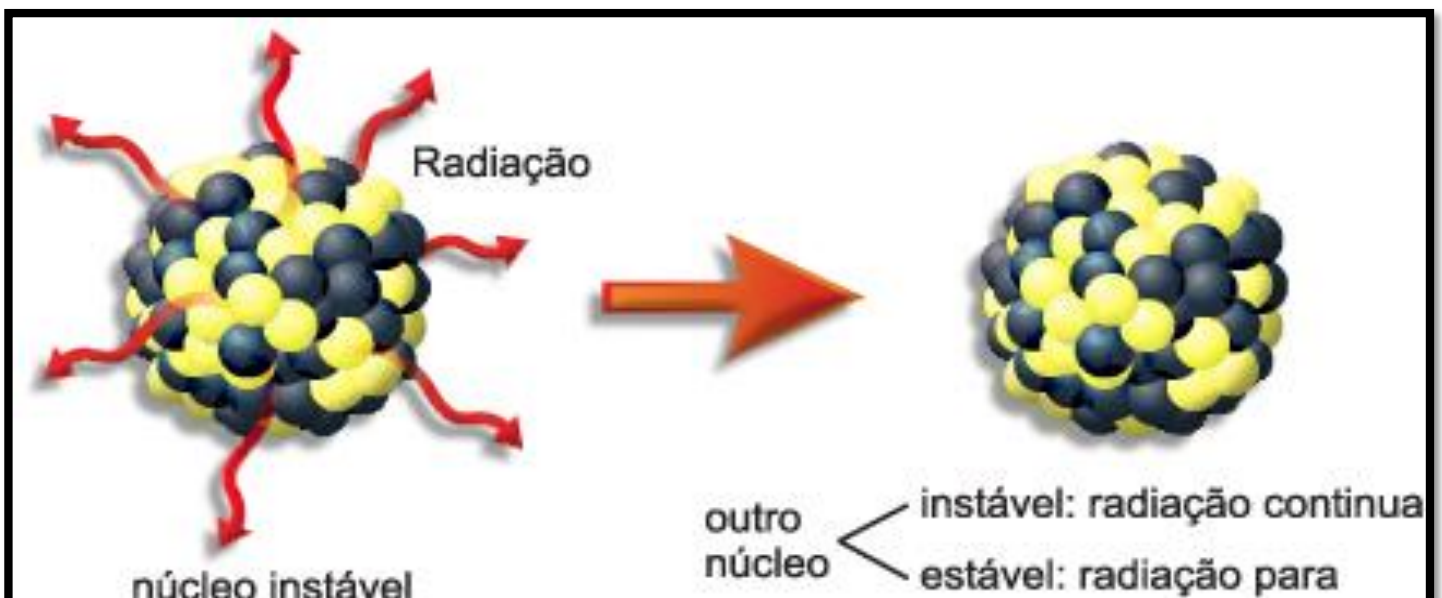
▣ Quadro 1: Radionuclídeos para diagnóstico

RADIONUCLÍDEO	TEMPO DE MEIA-VIDA	MODO DE DECAIMENTO	ENERGIA RAIOS γ (Kev)	ABUNDÂNCIA DA EMISSÃO γ (%)
^{99m}Tc	6h	TI	140	89
^{131}I	193h	β^- , g	364	81
^{123}I	13h	CE	159	83
^{67}Ga	78h	CE	93, 185, 300, 394	37, 20, 17, 5
^{111}In	67h	CE	171, 245	90, 94
^{201}Tl	73h	CE	135, 167	3, 20
^{11}C	20,4 min	β^+	511	99,8
^{13}N	10 min	β^+	511	100
^{15}O	2,07 min	β^+	511	99,9
^{18}F	110 min	β^+	511	96,9
^{124}I	4,2 dias	β^+	511	25
^{64}Cu	13h	β^+	511	38

Fonte: Saha (2010); Anderson, Welch (1999). NOTA: TI – transição isomérica; CE – captura eletrônica.

Fonte: (PRADO et al., 2015, p.3)

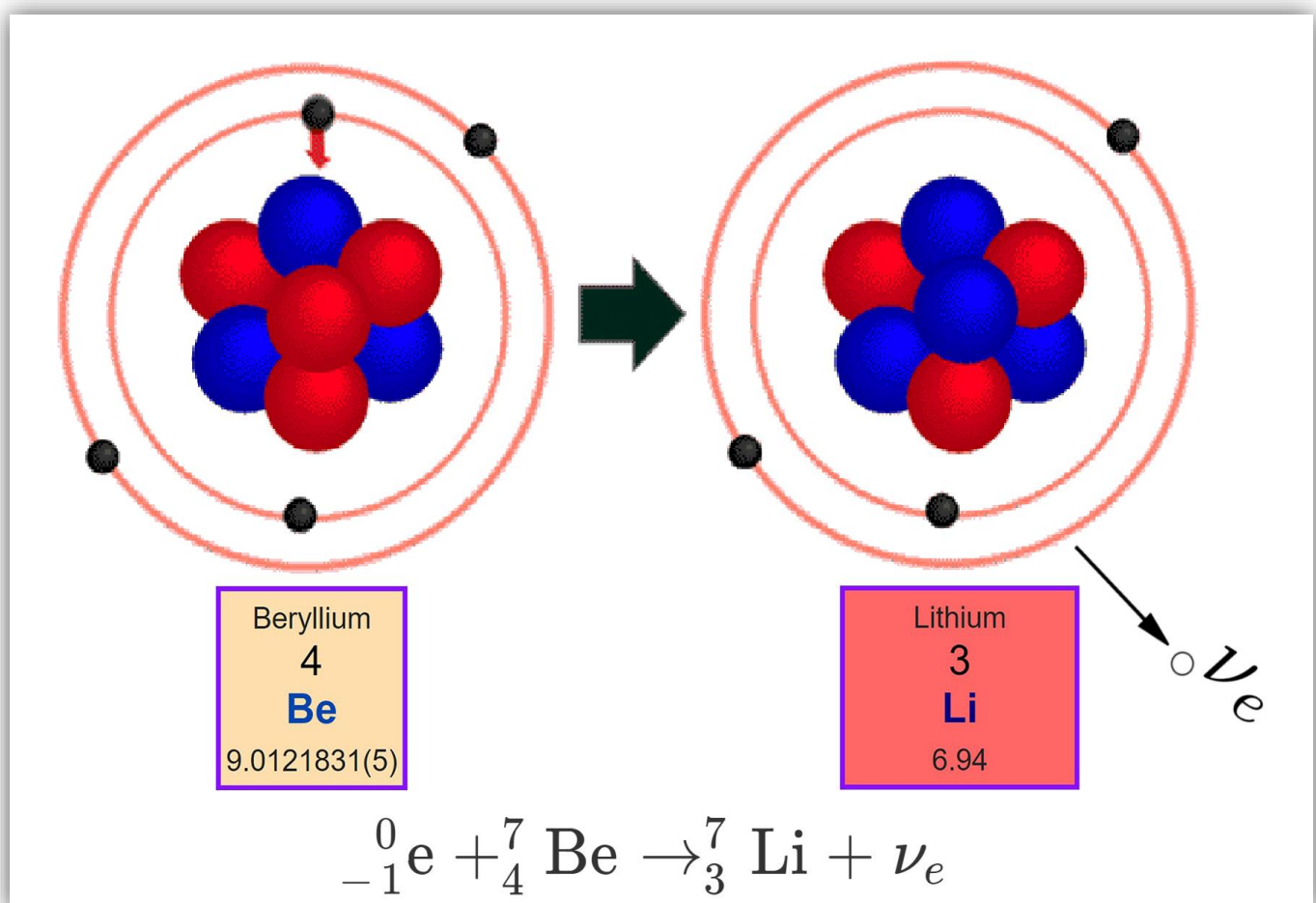
▣ Figura 8: transição isomérica com emissão de radiação gama



Fonte da imagem: <http://tomdafisica.blogspot.com/2011/04/as-radiacoes-naturais.html>

□ **CAPTURA ELETRÔNICA:** Uma transformação nuclear na qual um núcleo captura um elétron orbital e emite um neutrino. O nuclídeo filho, no estado excitado, decai por emissão de radiação gama. Na Figura 9 tem-se uma representação esquemática da captura eletrônica do nuclídeo ${}^4\text{Be}$. No núcleo ocorre a reação do elétron com um próton formando um nêutron e liberando um neutrino. Neste processo o nuclídeo filho tem o mesmo número de massa ($A = p + n$) e número atômico reduzido em uma unidade com relação ao nuclídeo pai, neste caso o ${}^3\text{Li}$. Nesta representação o símbolo ν_e se refere ao neutrino do elétron. Também está representado, nesta imagem, este processo de transmutação nuclear na linguagem da Ciência Nuclear, podendo-se verificar a conservação nas cargas e nas quantidades de nucleons na reação.

□ Figura 9: Captura eletrônica do isótopo ${}^4\text{Be}$



Fonte da imagem: <https://digitash.com/science/physics/how-neutrinos-are-formed-and-detected-quantum-mechanics/>

Na composição de radiofármacos usados com finalidade diagnóstica na Medicina Nuclear, utilizam-se radionuclídeos emissores de **radiação gama (γ)** ou **emissores de pósitrons (β^+)**. A radiação gama apresenta grande penetrabilidade nos tecidos e baixo poder de ionização quando comparada às radiações de partículas alfa (α) ou de elétrons de origem nuclear (β^-). O decaimento destes “radionuclídeos” emissores gama (γ) dá origem a radiação eletromagnética penetrante, que consegue atravessar os tecidos e pode ser detectada externamente” (OLIVEIRA et al., 2006, p.154). O menor poder de ionização da radiação gama minimiza a dose de radiação absorvida pelo paciente que se submete ao tratamento.

Os radiofármacos são eliminados do organismo através da excreção renal, biliar e o seu desaparecimento ocorre pelo decaimento físico do radionuclídeo. Sendo assim, procura-se sempre um radionuclídeo com tempo de meia-vida o mais curto possível de forma a minimizar a exposição do paciente à radiação, mas suficientemente longo para a aquisição e processamento das imagens.

De acordo com Prado e colaboradores (2015), referenciando outros autores, o radionuclídeo mais utilizado, nos dias atuais, em radiofármacos com finalidade diagnóstica é o tecnécio-99m, em função das seguintes propriedades e facilidades que estão descritas a seguir:

Tempo de meia vida ($T_{1/2} = 6$ horas) suficiente para a preparação e administração

dos radiofármacos e aquisição das imagens, bem como considerado curto para diminuir a dose de radiação ministrada no paciente.

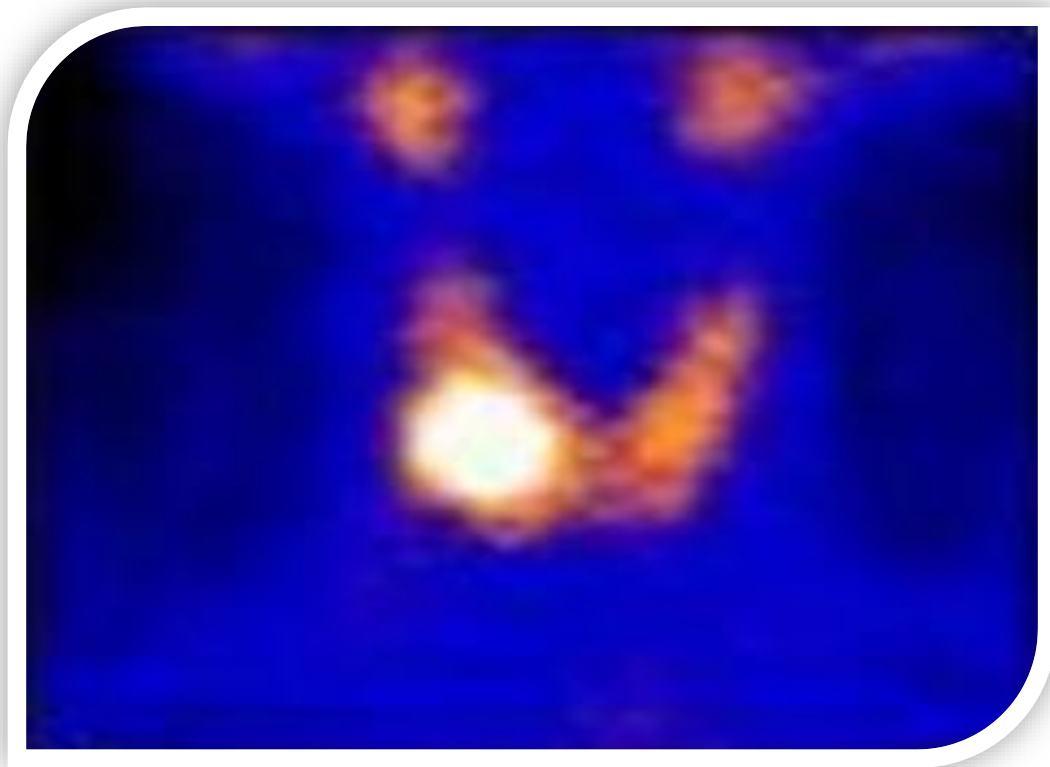
Emissão de radiação gama com energia adequada ao detector (140 keV).

Disponível em gerador de baixo custo.

Ainda segundo Prado e colaboradores (2015), citando outros autores, as técnicas utilizadas para a aquisição de imagens são a **tomografia** e a **cintilografia**. As imagens são obtidas através de sistemas de detecção sensíveis à radiação gama emitida pelos radiofármacos, que se concentram nos órgãos ou tecidos de interesse, permitindo o estudo metabólico e funcional de tais órgãos.

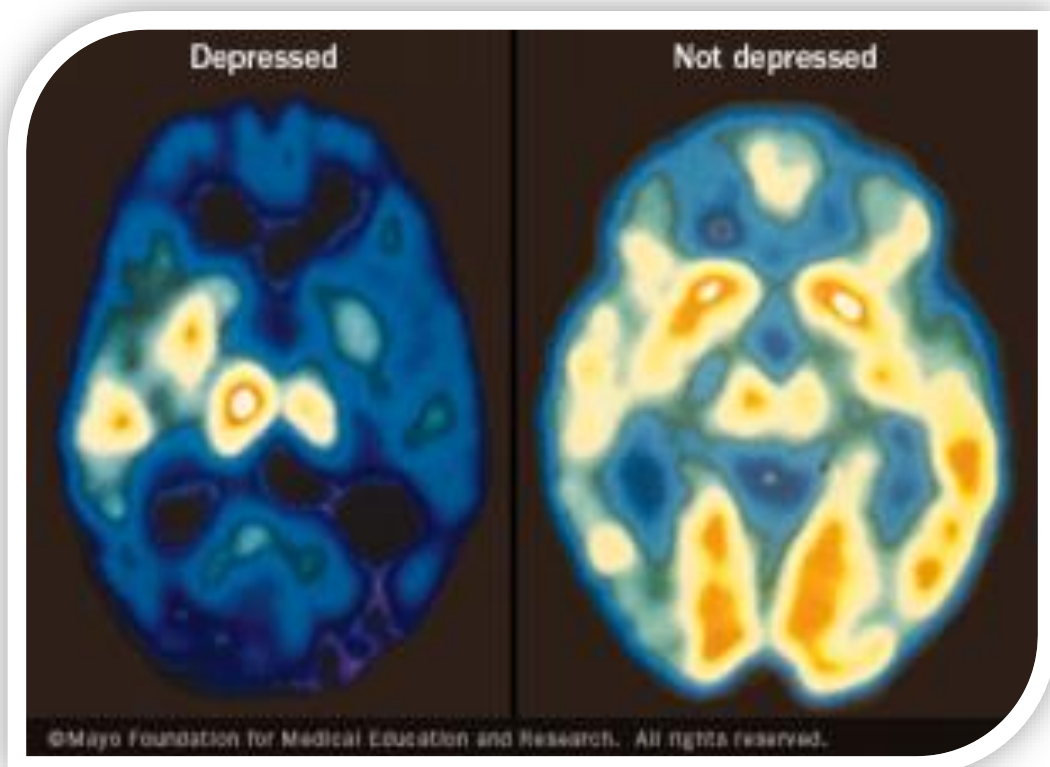
A tomografia permite a aquisição de imagens em cortes, possibilitando a avaliação de um órgão em toda a sua profundidade. De acordo com Oliveira et al. (2006) existem dois métodos tomográficos para aquisição de imagens em Medicina Nuclear: o SPECT (Tomografia Computarizada de Emissão de Fóton Único), que utiliza radionuclídeos emissores γ (^{99m}Tc , ^{123}I , ^{67}Ga , ^{201}Tl) e o PET (Tomografia por Emissão de Pósitrons), que usa radionuclídeos emissores de pósitrons (^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F). Para se obter as imagens, é necessário administrar um radiofármaco marcado aos pacientes, com um emissor de pósitrons para PET ou com um emissor de fóton simples no caso de SPECT.

- Figura 10: Imagem de um nódulo na tireoide detectado por cintilografia



Fonte: http://www.tecnologiaradiologica.com/materia_citireoide.htm

- Figura 11: Imagens de PET scan de um cérebro "deprimido" (à esquerda) comparado a um cérebro não deprimido (à direita) produzidas pela Clínica Mayo nos EUA (Crédito: Fundação Mayo para Educação e Pesquisa Médica)

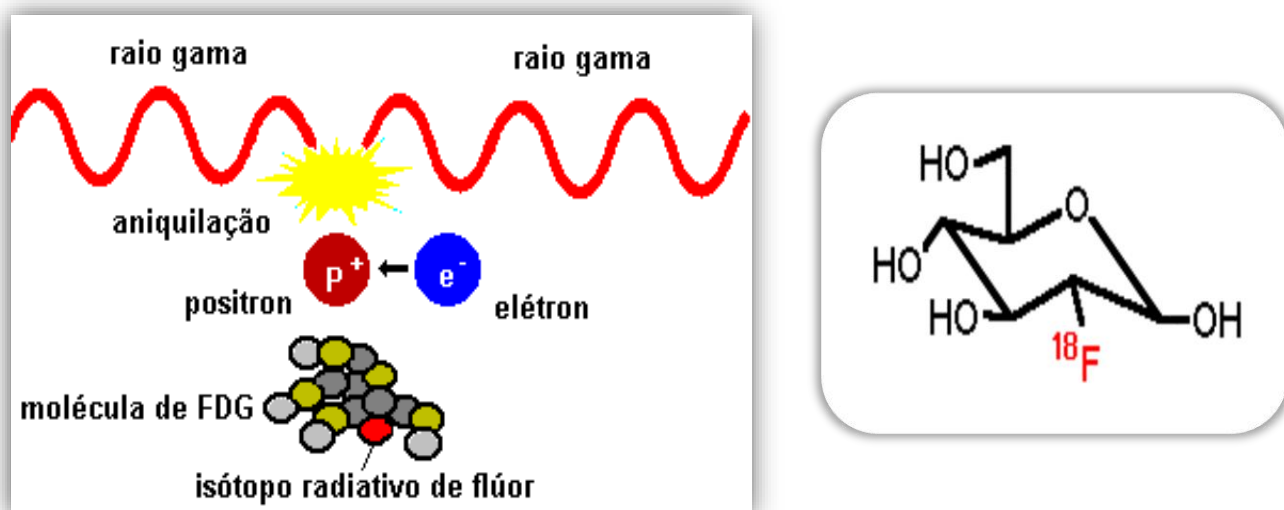


Fonte: <https://sciencespinning.com/2011/12/13/brain-scan-and-mental-illness/>

Apesar da eficiência de detecção do sinal radioativo no PET ser muito maior com relação ao do SPECT, seu uso é limitado pelo fato dos radioisótopos emissores de pósitrons terem uma meia-vida radioativa muito curta e serem produzidos num ciclotron (ARAÚJO et al., 2006), cuja disponibilidade se restringe a alguns centros de investigação científica. Há um interesse crescente pela técnica SPECT devido à melhor resolução e melhor eficiência de detecção das câmaras gama, juntamente com o desenvolvimento de novos radiofármacos. Com a técnica SPECT é possível a obtenção de imagens nos diversos planos anatômicos.

A técnica PET produz imagens tridimensionais e tomográficas da distribuição no organismo de radioisótopos emissores de pósitrons. Os pósitrons emitidos são aniquilados ao chocarem com os elétrons das nuvens eletrônicas das moléculas formadoras dos tecidos. O primeiro passo para se realizar imagens PET do cérebro humano é injetar no paciente uma dose de radiofármaco com uma molécula normal de glicose (Fluorodesoxiglicose - FDG), o combustível básico de energia das células, marcada com um átomo de flúor radioativo ligado artificialmente (^{18}F -FDG). Este radioisótopo de flúor pode ser produzido por um aparelho chamado ciclotron, que também tem uma unidade para sintetizar a molécula de FDG. As células no cérebro que são mais ativas em determinado período do tempo após a injeção, irão ter maior capacidade de absorção da FDG, porque elas tem um metabolismo mais alto e necessitam de mais energia. O átomo de flúor na molécula FDG sofre um decaimento radioativo, emitindo um pósitron (antipartícula do elétron, com carga elétrica positiva). Quando o pósitron colide com o elétron ocorre uma aniquilação liberando radiação eletromagnética em forma de dois raios gama, orientados em direção oposta (180 graus) e isto então será mostrado pelo aparelho PET (Positron Emission Tomography).

□ Figura 12: Aniquilação matéria/antimatéria e formula estrutural da molécula de FDG



Fonte: http://www.cerebromente.org.br/n01/pet/petworks_port.htm

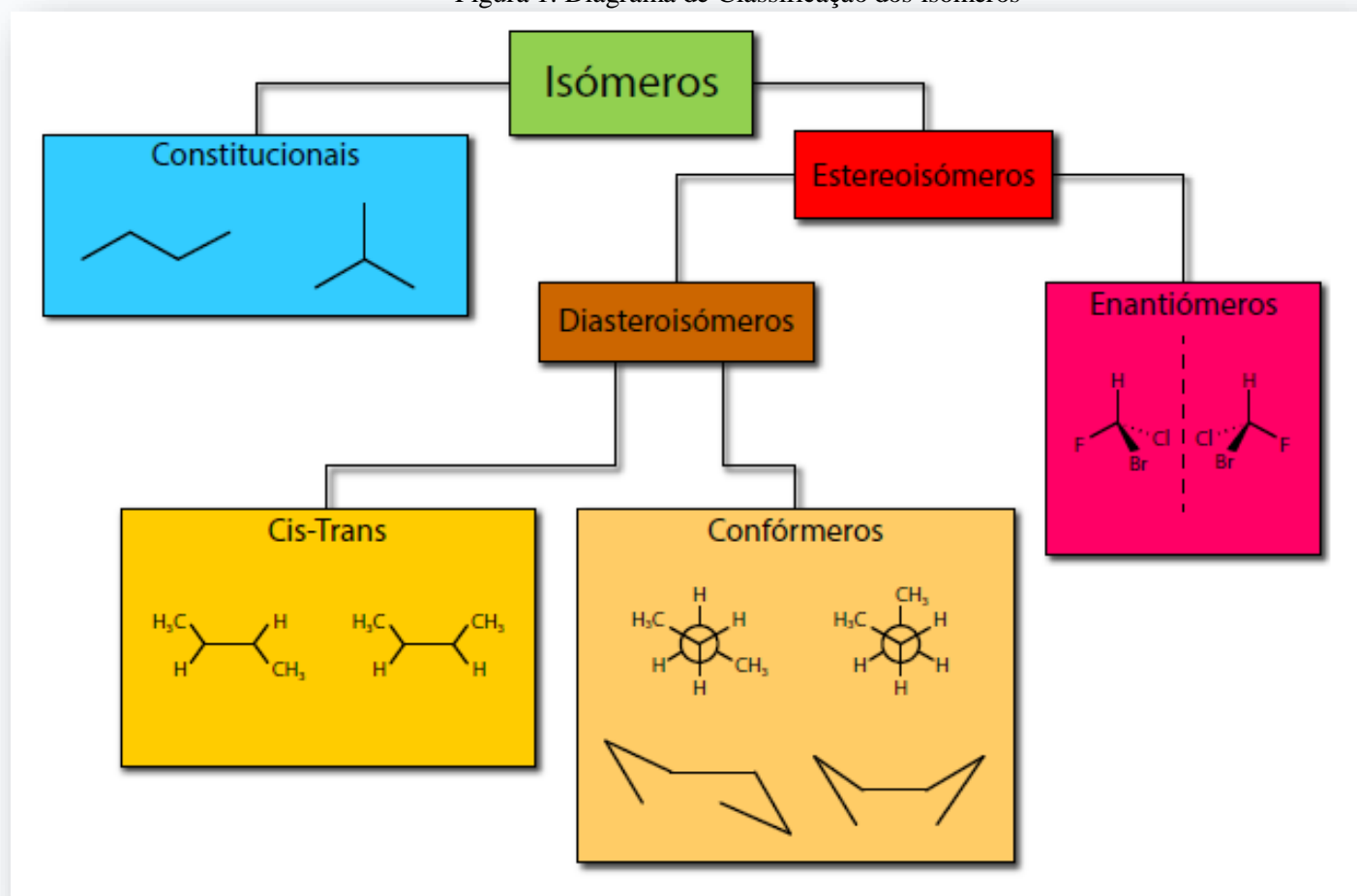
Avanços científicos e tecnológicos da Ciência Nuclear tem contribuído para a utilização de radiofármacos na Medicina Nuclear, no diagnóstico e nas terapias, resultando em impactos positivos na saúde pública. Estes e novos avanços são possibilitados pela ação conjunta de diversas áreas do conhecimento – Física, Química, Engenharia e Medicina – e de forma interdisciplinar.

A Quiralidade dos fármacos

Nesta seção da sua edição temática “Fármacos no Século XXI: avanços e impactos na saúde na saúde pública o JQI apresenta, para seus leitores e leitoras, uma discussão sobre a Química e a quiralidade dos fármacos tendo como referência as seguintes publicações: “Isômeros e isomerismo” de Ferreira Fernandes (2014); “Substâncias Enantiomericamente Puras (SEP): A Questão dos Fármacos Quirais” de Eliezer J. Barreiro e colaboradores; “Fármacos e Quiralidade” de Fernando A. S. Coelho (2001) além do livro de Gareth Thomas (2003) intitulado “Química Medicinal uma introdução”, fazendo uma articulação entre a Química dos fármacos e a Química Orgânica através da exploração da Estereoquímica – o ramo da ciência Química que estuda aspectos tridimensionais dos átomos ou grupos de átomos nas moléculas.

ESTEREOQUÍMICA: é o ramo da Química que estuda os arranjos tridimensionais das substâncias, utilizando como base de análise o fenômeno da **isomeria**. Este fenômeno ocorre quando duas ou mais substâncias, denominadas de isômeros, apresentam a mesma fórmula molecular mas diferem nas fórmulas estrutural ou estereoquímica. Na Figura 1 tem-se uma reprodução esquemática da classificação dos isômeros proposta por Ferreira Fernandes (2014):

Figura 1: Diagrama de Classificação dos isômeros



Conforme o diagrama da Figura 1, os isômeros se classificam em **constitucionais** ou **estereoisômeros**, de acordo com os diferentes arranjos estruturais ou espaciais, respectivamente (FERREIRA FERNANDES, 2014).

Os isômeros que diferem na fórmula estrutural são designados por isômeros constitucionais. Os que diferem na fórmula estereoquímica, ou seja na disposição espacial dos átomos, são designados como isômeros estereoquímicos (estereoisômeros).

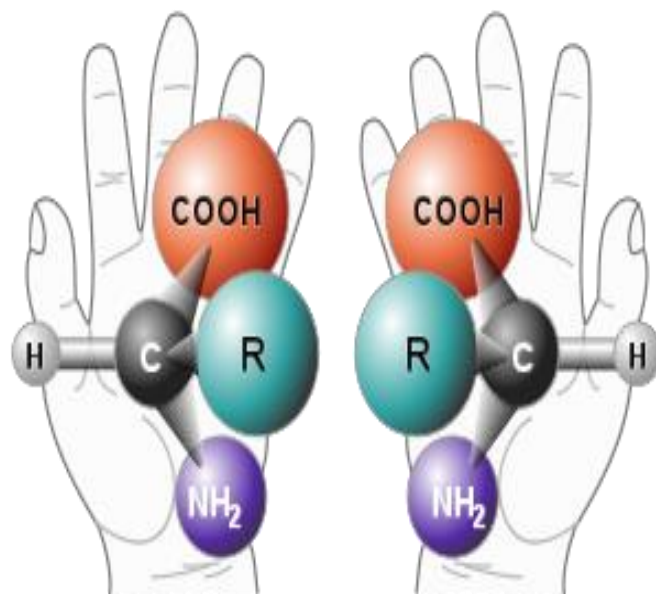
Os estereoisômeros se classificam em: (i) **Diastereoisômeros** (conformeros e cis-trans) cujas estruturas isoméricas que não são arranjos espelhados uma da outra. (ii) **Enantiômeros** cujas estruturas moleculares são imagens no espelho uma da outra e não são sobreponíveis, nem por rotação, nem por translação. A mistura de enantiômeros numa solução denomina-se de **mistura racêmica**.

O termo **quiralidade** é aplicado na Química Orgânica para definir um objeto que não pode ser sobreposto à sua imagem especular (espelhada), ou seja, um **quiral**. Já um objeto **aquiral** a sua imagem especular pode ser sobreposta a sua imagem original. Para determinar se uma substância possui ou não características quirais, é necessário analisar, primeiramente, sua estrutura. O conceito de quiral é adjunto do átomo ligado a quatro substituintes diferentes formando um arranjo tetraédrico.

Dados empíricos indicam que dois enantiômeros possuem propriedades físicas idênticas, exceto a rotação da luz polarizada, que é feita com o mesmo ângulo mas em direções opostas. No caso de uma mistura racêmica não ocorre mudança no plano de luz polarizada pois os desvios de cada enantiômero se cancelam.

A Figura 2 mostra a estrutura dos enantiômeros num aminoácido com o átomo de carbono tetraédrico assimétrico ligados a quatro ligantes diferentes.

Figura 2: Quiralidade de dois aminoácidos



Fonte: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Quiralidade>

Segundo Coelho (2001) um dos assuntos mais fascinantes para um estudante ou alguém interessado na farmacologia é saber como uma substância química, utilizada como fármaco, exerce a sua atividade dentro do corpo humano. Mas, a resposta para essa questão nem sempre é muito simples e envolve estudos de elevada complexidade e custo.

Entre os fármacos que estão à venda nas farmácias brasileiras, existem aqueles que apresentam uma particularidade estrutural que é de importância fundamental para a sua atividade biológica, entre eles os fármacos quirais, ou seja, que têm estruturas um ou mais átomos (na maioria das vezes o carbono) com orientação tridimensional muito bem definida. A modificação dessa orientação pode levar: à diminuição do efeito biológico, à total supressão desse efeito ou ao aparecimento de um efeito biológico adverso. A quiralidade não é condição para que uma substância apresente efeito farmacológico, entretanto se a estrutura tiver um centro quiral é importante saber qual a orientação espacial responsável pela atividade (COELHO, p. 23, 2001).

Estereoquímica e o desenho dos fármacos

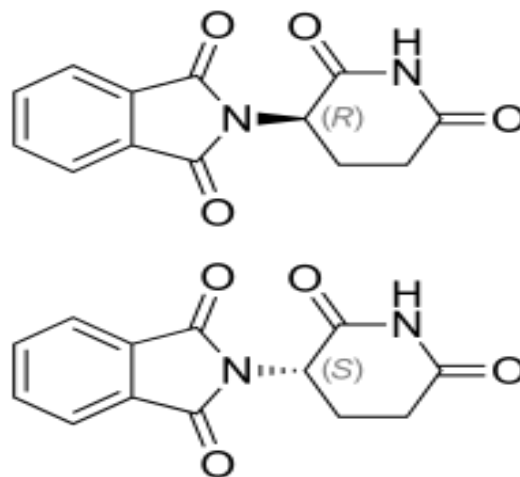
Já está bem estabelecido que, normalmente, a conformação de uma molécula é um dos fatores mais importante que afetam a atividade de um fármaco. Em consequência, a conformação global da estrutura de uma molécula é uma consideração importante ao desenhar um análogo. Algumas características estruturais impõem um grau de rigidez considerável na estrutura ao passo que outros tornam a estrutura mais flexível. Portanto, na indústria farmacêutica a característica de quiralidade é importante na ação do medicamento já que a estrutura molecular pode determinar se o fármaco irá reagir ou não, e também como será essa reação. (GARETH THOMAS, 2003, p.24).

Dessa forma, moléculas com a mesma estrutura, mas com arranjos espaciais diferentes podem agir de forma diferenciada sob determinadas condições. Centros de configuração impõem uma conformação rígida em porções da estrutura molecular dando origem à isomeria geométrica e ótica. Visto que estes estereoisômeros possuem conformações diferentes, em geral, aqueles biologicamente ativos exibem diferenças em suas potências e/ou atividades. Estas variações farmacológicas são particularmente prováveis quando um centro quiral localiza-se numa posição crítica da estrutura da molécula. A consequência destas diferenças é a necessidade de preparar e testar separadamente todos os estereoisômeros individuais de um fármaco (GARETH THOMAS, 2003, p.27).

Ainda segundo este referencial, também podem ocorrer alterações em outras propriedades físico-químicas, tais como: absorção, metabolismo, eliminação. Por exemplo: a vida média plasmática do isômero **S-Indacrinona** varia na faixa de 2 a 5 horas ao passo que esta valor para o isômero **R-Indacrinona** varia entre 10 e 12 horas.

O isômero-**S** da talidomida, é um sedativo e possui efeitos colaterais teratogênicos. O isômero-**R** também é um sedativo, mas não tem atividade teratogênica:

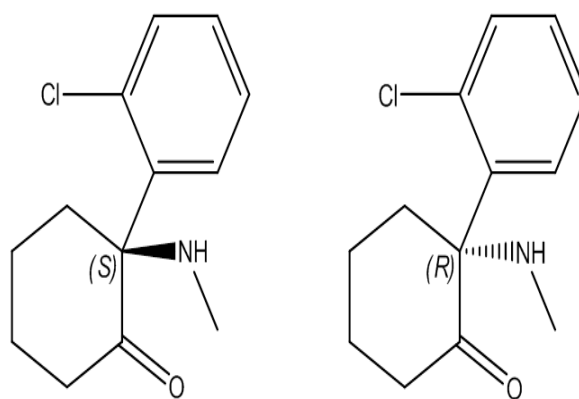
Figura 2: Estruturas quirais da talidomida



Fonte: <https://en.wikipedia.org/wiki/Thalidomide>

O isômero **S-Cetamina** é um anestésico enquanto que o isômero **R-Cetamina** não é um anestésico, mas um psicotrópico.

Figura 2: Estereoisômeros da Cetamina



Fonte: <http://toxicologiainta.blogspot.com/2016/06/cetamina-ketamina.html>

Na indústria farmacêutica atual, a maioria dos fármacos com atividade quiral é comercializada em sua forma racêmica, ou seja, (mistura equivalente dos enantiômeros gerados), o que diminui sua ação no organismo, já que um enantiômero pode amenizar ou anular o efeito do outro.

Esta opção pela comercialização da mistura racêmica é porque a separação industrial com isolamento de apenas um dos enantiômeros é um processo difícil, demorado e, conseqüentemente, de custo elevado. Mesmo com essas “limitações”, já se tem muitas pesquisas em andamento para se conseguir comercializar fármacos a base de enantiômeros puros que possam prover uma função terapêutica mais potencializada.

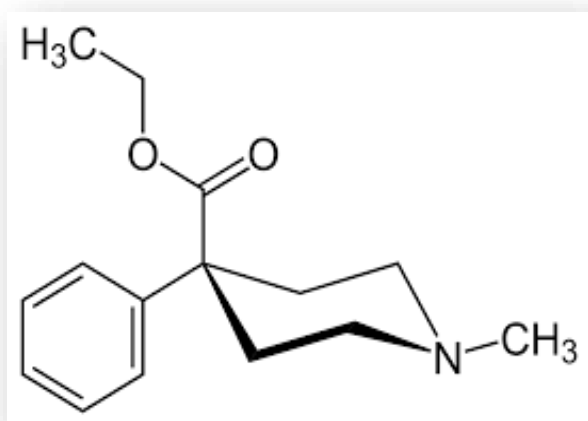
❑ Fatores Biológicos que afetam o Metabolismo

Os fármacos são metabolizados tanto por enzimas mais específicas, que são encontradas no corpo, como por enzimas não específicas que formam parte da sua defesa contra xenobióticos – são compostos químicos estranhos a um organismo ou sistema biológico. As enzimas mais específicas catalisam o metabolismo dos fármacos que possuem estruturas relacionadas àquelas dos substratos normais das enzimas e, neste caso são até certo ponto estereoespecíficas. Esta natureza estereoespecífica de algumas enzimas significa que os enantiômeros podem ser metabolizados por vias diferentes, e neste caso eles podem produzir metabólitos diferentes (GARETH THOMAS, p.259, 2003).

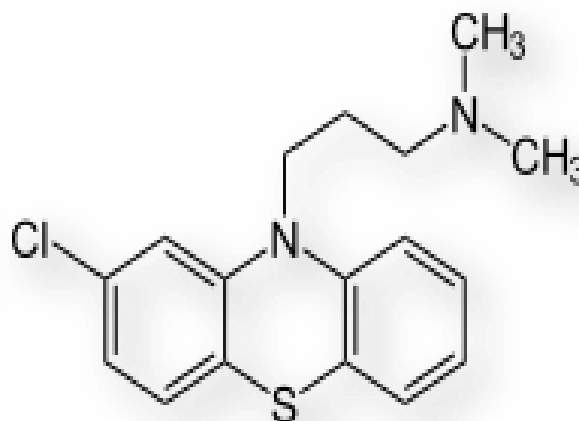
Ainda segundo este referencial, uma consequência direta da natureza estereoespecífica de muitos processos metabólicos é que as modificações racêmicas devem ser tratadas como se contivessem dois fármacos diferentes, cada um com suas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas próprias. Portanto a investigação destas propriedades também inclui a investigação dos metabólitos de cada um dos enantiômeros dos fármacos.

Diferenças metabólicas são encontradas dentro de uma espécie, acreditando-se que a causa fundamental para tais diferenças em humanos esteja relacionada às **variações de idade, sexo e genética**. As doenças também podem afetar o metabolismo dos fármacos, principalmente aquelas que afetam o fígado (sítio principal do metabolismo) causando, assim, um grande efeito no metabolismo. Doenças de outros órgãos, tais como os rins e pulmões, que são centros menos importantes do metabolismo também afetam a excreção dos produtos metabólicos resultantes. Portanto ao se testar novos fármacos é essencial desenhar estudos que cubram todos estes aspectos do metabolismo. Visto ainda que o uso de remédios sem receita é muito amplo, pode ser difícil avaliar os resultados de alguns testes clínicos em larga escala. (GARETH THOMAS, p.259, 2003).

Como exemplo pode-se citar a redução do metabolismo do **analgésico petidina** e do **antipsicótico clorpromazina** nas mulheres grávidas durante a gestação:



Fonte: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Petidina>



Fonte: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Clorpromazina>

O metabolismo de um fármaco também é afetado pelo estilo de vida. Por exemplo, uma dieta precária, bebidas alcoólicas, tabagismo, automedicação e abuso de drogas podem influenciar a taxa de metabolismo. Em consequência, o uso de medicamentos vendidos sem prescrição pode afetar a taxa de metabolismo de um ligante endógeno ou de um fármaco prescrito.

A síntese orgânica aplica os conhecimentos da Química Orgânica, visando, entre outras coisas, o desenvolvimento de moléculas, novas ou já conhecidas, possibilitando a preparação, na indústria farmacêutica, das substâncias que são utilizadas como fármacos. O enorme desenvolvimento dessa área do conhecimento, nas últimas décadas, resultou em avanços na Química Medicinal e, principalmente, na preparação de novos fármacos (COELHO, 2001).

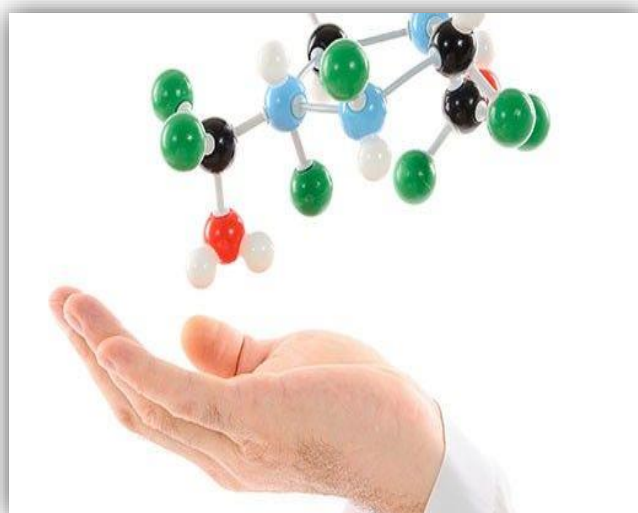
A síntese orgânica de moléculas que contêm centros assimétricos pode ser classificada como racêmica ou assimétrica. O produto de uma síntese racêmica será um fármaco composto de uma mistura de seus possíveis estereoisômeros em partes iguais.

- Na Tabela 2, transcrita do referencial Coelho (2001) estão relacionados alguns exemplos de fármacos opticamente puros:

Tabela 2: Exemplos de fármacos comercializados opticamente puros^a.

Fármaco	Nome na farmácia ^b	Classe terapêutica	Vendas mundiais (milhões, US\$)
Amoxicilina	Amoxil®, Novocilin®	antibiótico	2000
Ampicilina	Binotal®	antibiótico	1800
Captopril	Capoten®	controle de pressão	1520
Enalapril	Renitec®	controle de pressão	1500
Ibuprofeno	Motrin®	antiinflamatório	1400
Cefaclor	Ceclor®	antibiótico	1040
Naproxen	Naprosyn®	antiinflamatório	950
Cefalexina	Keflex®	antibiótico	900
Lovastatina	Lovastatina®	controle de colesterol	750

^aDicionário de Medicamentos Genéricos Zanini-Oga, 1999.



Fonte da imagem:

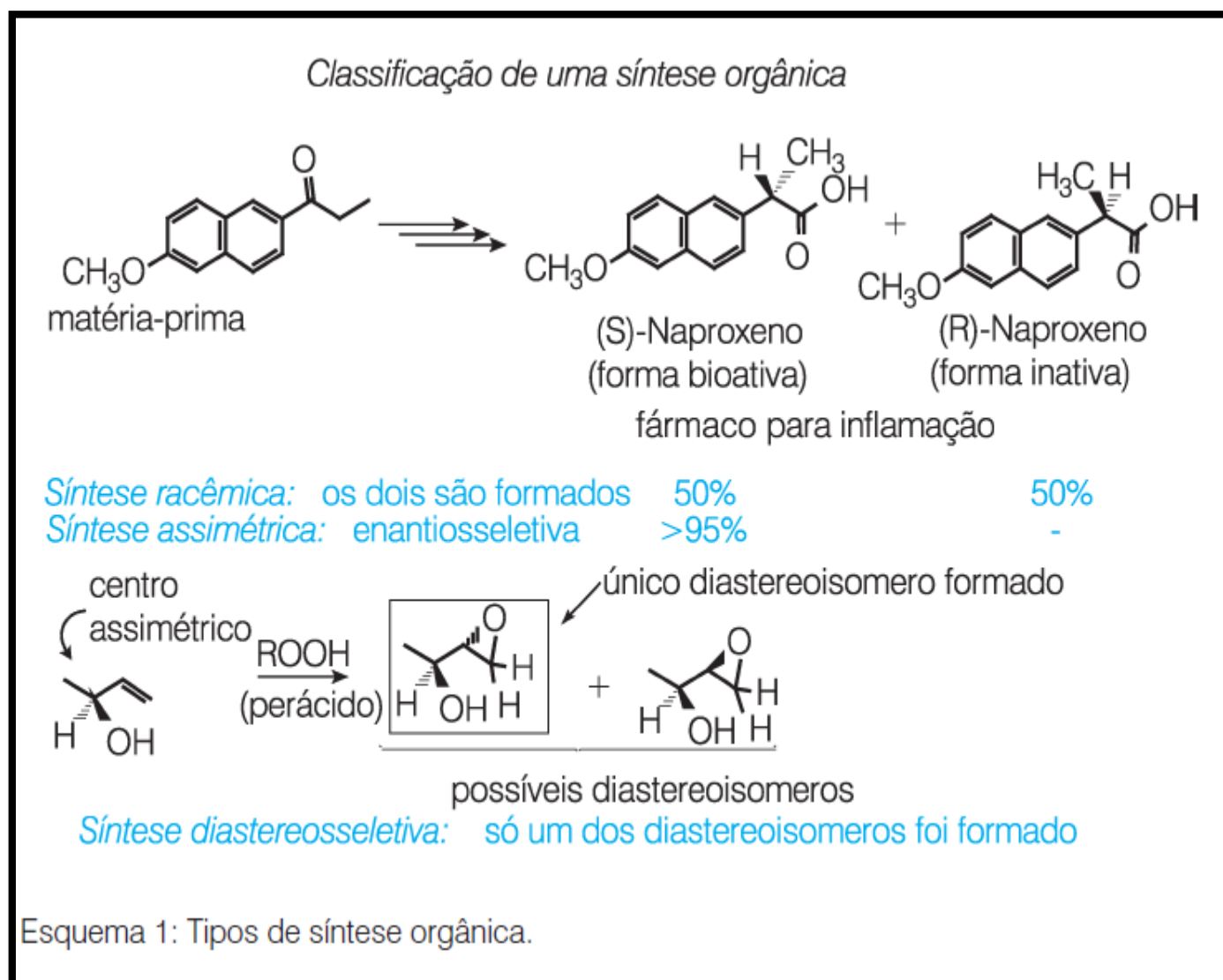
https://www.mt.com/br/pt/home/applications/L1_AutoChem_Applications/L2_ReactionAnalysis.html

Por outro lado, o produto de uma síntese assimétrica será considerado um fármaco com elevado grau de pureza óptica, se estiver contaminado com o outro estereoisômeros em quantidades inferiores a 5%. No mercado mundial existem vários fármacos que já são vendidos nas farmácias em suas formas opticamente puras, ou seja, sem a mistura com o outro isômero. (COELHO, 2001), como os relacionados na Tabela 2.

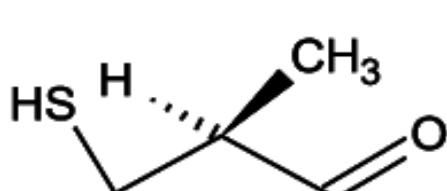
A venda de fármacos na forma de mistura racêmica pode ocorrer. Entretanto, é necessário saber qual é o estereoisômero responsável pela atividade e ter certeza absoluta que o estereoisômero inativo, presente na mistura, não tem nenhuma atividade biológica adversa. Do ponto de vista do consumidor, a administração de um fármaco em sua mistura racêmica tem algumas desvantagens (COELHO, 2001):

- ❑ A dose a ser utilizada deve ser aumentada, pois somente metade dela tem o efeito farmacológico desejado.
- ❑ O paciente ingere, a cada dose do fármaco, 50% de uma substância química desnecessária.

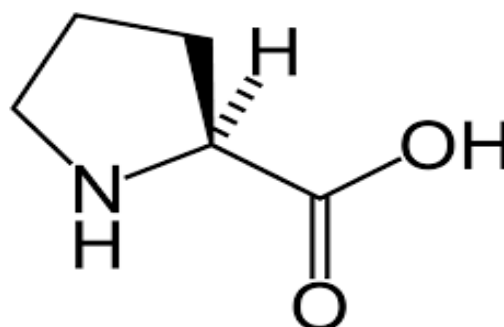
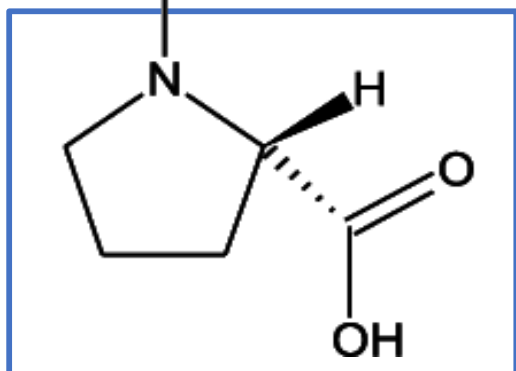
Ainda de acordo com este referencial o único fator que dificulta a venda de fármacos quirais em sua forma opticamente pura é o custo elevado de uma síntese assimétrica. Normalmente, os métodos usados são caros, elevando o preço final do fármaco para o consumidor. Entretanto, esse fator limitante tende a desaparecer, principalmente devido às exigências legais. Uma síntese assimétrica, por sua vez, pode ser enantiosseletiva ou diastereosseletiva. No primeiro caso é formado, com grande preferência, um dos possíveis enantiômeros de um fármaco. Uma síntese diastereosseletiva formará preferencialmente um dos diastereoisômeros de um fármaco (Esquema 1, apud COELHO, 2001).



O Captopril, fármaco lançado no mercado por Bristol-Myers Squibb, é vendido nas farmácias em sua forma opticamente pura. Esse fármaco apresenta em sua estrutura dois carbonos assimétricos sendo composto por um aminoácido natural, a prolina, e uma parte com um átomo de enxofre. Todos os métodos utilizados na fabricação industrial deste fármaco baseiam-se no uso da prolina, que por ser um aminoácido natural é vendida normalmente com o centro assimétrico controlado. Em geral, a fabricação do captopril é dividida em duas partes: (i) Na primeira prepara-se o resíduo onde será incorporado o átomo de enxofre. (ii) Na segunda, esse resíduo é condensado à prolina. O controle da estereoquímica absoluta do fármaco é feito apenas na parte da estrutura com o átomo de enxofre, uma vez que a prolina, por ser um aminoácido quiral, já tem o arranjo espacial do seu carbono assimétrico sob controle (COELHO, 2001).

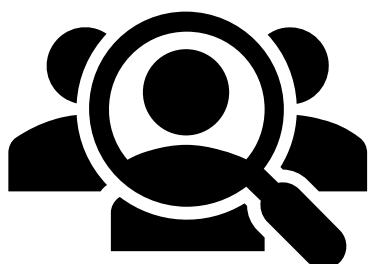


Identifique estes dois C assimétricos!



Fonte da imagem: https://www.researchgate.net/figure/Figura-1-Estrutura-quimica-do-captopril_fig1_262670945

Fonte da imagem: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Prolina>



A partir desta discussão pode-se ter uma noção da complexidade do objetivo primário da Química Medicinal: o desenho e a descobertas de novos compostos que sejam adequados ao uso como fármacos com este trabalho envolvendo especialistas de diversas áreas do conhecimento com a Química desempenhando um papel de destaque.

Uso Racional de Medicamentos



Fonte: <https://espacorafah.com.br/os-perigos-da-automedicacao -2/>

Finalizamos esta edição temática do JQI “**Fármacos no Século XXI: avanços e impactos na saúde na saúde pública** com uma reflexão sobre a necessidade do uso racional dos fármacos pela sociedade baseando-se nos referenciais citados ao longo deste texto e nas discussões apresentadas nas temáticas das seções estruturantes desta edição. Esperamos, assim, estar contribuindo para uma reflexão dos nossos leitores sobre a prática da automedicação, tão comum no contexto atual da nossa sociedade, e dos efeitos associados, de forma a contribuir para o fortalecimento de uma cultura de uso racional e responsável de medicamentos.

Na atualidade os fármacos vêm sendo utilizados mundialmente como principal recurso terapêutico para melhorar a qualidade e a expectativa de vida da população. No entanto o uso deste recurso terapêutico não é isento de riscos, mesmo se usados de forma racional, podendo provocar a ocorrência de eventos indesejáveis. As reações adversas a medicamentos (RAM) constituem um problema grave de saúde pública, causando grande impacto nos sistemas de saúde, decorrentes do aumento da morbidade e da mortalidade dos pacientes e dos custos (Brasil, 2019).

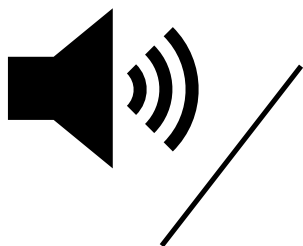
Neste cenário da saúde pública se inserem os sistemas nacionais de farmacovigilância que dependem, principalmente, das notificações voluntárias de suspeitas. A Organização Mundial de Saúde (OMS) define a farmacovigilância como “a ciência e as atividades relativas à identificação, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou de quaisquer problemas relacionados ao uso de medicamentos”. No nosso País tem como finalidades identificar, avaliar e monitorar a ocorrência dos eventos adversos relacionados ao uso dos medicamentos comercializados no mercado brasileiro, com o objetivo de garantir que os benefícios relacionados ao uso desses produtos sejam maiores que os riscos por eles causados (Brasil, 2020).

Além das reações adversas aos medicamentos são também questões relevantes na farmacovigilância: os eventos adversos causados por desvios na qualidade dos medicamentos, a inefetividade terapêutica, os erros de medicação, o uso abusivo de medicamentos, intoxicações e interações medicamentosas, o uso de medicamentos para indicações não aprovadas no registro (Brasil, 2020).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define a RAM como uma reação nociva ou indesejada que se apresenta após a administração de um medicamento, em doses normalmente utilizadas em humanos, para prevenir, diagnosticar ou tratar uma doença ou para modificar alguma função biológica. Portanto, a ocorrência de uma RAM possui uma relação causal com o uso do medicamento. Estima-se que as RAM sejam responsáveis, em média, por aproximadamente 6% das hospitalizações.

A automedicação e o uso irracional de medicamentos pode agravar doenças, já que a utilização de fármacos sem a informação adequada pode esconder determinados sintomas. Além disso, há o risco da combinação errada de substâncias, que pode anular ou potencializar o efeito da outra. Mesmo os medicamentos naturais, podem ser perigosos, pois as plantas possuem várias substâncias que agem no corpo, promovendo ações que também podem ser tóxicas.

Para orientar os pacientes, o Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde lançou durante a Conferência Nacional da Saúde, a Cartilha Para a Promoção do Uso Racional de Medicamentos. Esta cartilha foi elaborada pelo Comitê Nacional para a Promoção do Uso Racional de Medicamentos, com uma linguagem simples e acessível. O material informa ao cidadão os cuidados associados ao consumo de medicamentos.



Conheça a cartilha acessando o link

http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cartilha_promocao_uso_racional_medicamentos.pdf

❑ Mas Quais as consequências do uso incorreto de medicamentos?

CONSEQUÊNCIAS DO USO INCORRETO DE MEDICAMENTOS

- Agravamento de doenças.
- Intoxicação.
- Aparecimento de reações adversas graves.
- Resistência a medicamentos.
- Eventuais interações entre os produtos utilizados, anulando ou aumentando seus efeitos.

É extremamente importante a identificação e o conhecimento das reações adversas a cada medicamento. Os profissionais de saúde são os mais aptos a identificar essas reações.



blog.saude.gov.br



/minsaude

Fonte: <https://www.facebook.com/minsaude/photos/a.205936522758305/1192463217438959/?type=1&theater>

Dados do Blog da Saúde (<http://www.blog.saude.gov.br/>) indicam que alguns grupos precisam ter atenção especial na ingestão dos medicamentos com as seguintes recomendações:

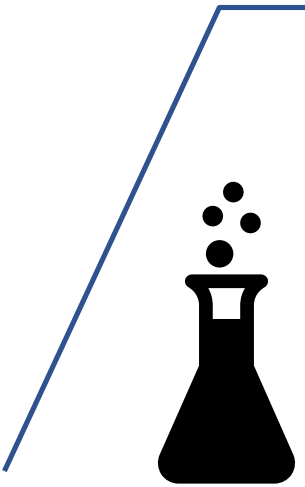
- ❑ **Gestantes e Lactantes** - só devem utilizar medicamentos, (incluindo fitoterápicos e homeopáticos) sob prescrição de profissional habilitado, pois muitos deles podem ser prejudiciais à sua saúde e à saúde do bebê. Lembre-se de que muitos medicamentos usados pela mãe passam para o bebê através do leite materno, podendo causar problemas à criança.
- ❑ **Crianças** - Nem todo medicamento para adultos pode ser utilizado por crianças. É importante orientar as crianças quanto ao perigo do uso de medicamentos e para a necessidade de perguntar a um adulto no caso de dúvida, evitando que possam confundir medicamentos com doces ou balas, por exemplo.

- ❑ **Idosos** - Os medicamentos atuam de forma diferenciada nos idosos, aumentando os riscos de intoxicação e de efeitos indesejados. Preste atenção nas queixas e nos desconfortos, principalmente aquelas que são diferentes dos sintomas ou sinais da doença tratada. Em pessoas idosas com problemas de visão e de memória, são frequentes as confusões com medicamentos, principalmente os que têm forma ou aspecto semelhante e embalagens parecidas. Ajude o idoso colocando informações sobre os medicamentos que ele está utilizando (as doses, os horários de administração e o modo de usar) em local visível, de maneira simples, clara e de fácil leitura.
- ❑ Além destes cuidados também é importantes o descarte adequado dos medicamentos em postos de coleta existentes em farmácias e drogarias:

Você sabia que...

- Quando jogamos medicamentos no lixo comum, eles podem ser utilizados por pessoas que trabalham em lixões, ocasionando intoxicações e até morte.
- Muitas vezes, após o uso, as pessoas jogam as sobras dos medicamentos no lixo comum, na pia ou no vaso sanitário. Isso é incorreto, pois os resíduos de medicamentos podem contaminar o solo e a água quando descartados no lixo ou na rede de esgoto comum.
- Para jogar fora o medicamento, você deverá encaminhá-lo para um posto de coleta. Muitas farmácias e drogarias oferecem o serviço de coleta.





“Todo medicamento é um produto químico que se usado corretamente trás benefícios, mas se usado incorretamente ele pode levar até a morte. O medicamento pode ter sido bem produzido, armazenado, prescrito corretamente, mas se for consumido de forma errada pode prejudicar a saúde. Desde mascarar os sintomas de outra doença, ou em casos mais sérios perder seu efeito. Como foi o que aconteceu com os antibióticos, que foi necessário endurecer a legislação de prescrição, já que vários poderiam não ter mais efetividade”.

Marco Pereira, Coordenador do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos.

<http://www.blog.saude.gov.br/>

NA SOCIEDADE é comum as pessoas se automedicarem consumindo medicamentos por conta própria além de recomendar as pessoas do seu convívio social o uso de determinado fármaco, sendo este cenário comum no País. Ambas situações fazem com que as pessoas se automediquem, sem a prescrição dos fármacos por profissionais habilitados como recomendado e, conseqüentemente, estando sujeitas a ocorrência dos efeitos adversos com riscos à saúde. No Brasil os dados são preocupantes:

- ❑ De acordo com levantamento realizado pelo Instituto de Pesquisa e Pós-Graduação para o Mercado Farmacêutico (ICTQ, 2018) cerca de 79% das pessoas com mais de 16 anos admitiam tomar medicamentos sem prescrição médica ou farmacêutica. Este percentual cresceu desde 2014, quando os números indicavam que cerca de 76,2% se automedicavam, enquanto em 2016 este porcentual era cerca de 72%. Ainda de acordo com este estudo, o imediatismo e o maior acesso à internet estão entre os motivos para o aumento nos números.
- ❑ Levantamento realizado pelo Conselho Federal de Farmácia (CFF), corrobora com esses dados , com o estudo mostrando que os medicamentos são a principal causa de intoxicação no Brasil. No período de 2012 e 2017, foram registrados 241.967 casos de intoxicação por medicamentos, ou seja, 40% do total de 590.594. Isso significa que há, pelo menos, três vítimas a cada hora, sendo as crianças as mais afetadas.

Segundo Rosany Bochner, doutora em Saúde Pública e coordenadora do Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (Sinitox), em recente entrevista ao Portal do ICTQ “A automedicação, por exemplo, fica em quinto lugar entre as principais circunstâncias de intoxicação por medicamentos. É importante observar que as pessoas têm vergonha em admitir que sua intoxicação foi decorrente de tomar medicamento sem orientação”. Já o coordenador de saúde da Coordenadoria de Assistência Farmacêutica do Estado de São Paulo, Victor Hugo Costa Travassos da Rosa, reforça que o paciente deve sempre procurar uma orientação antes de tomar qualquer medicação.

❑ DADOS DA PESQUISA – AUTOMEDICAÇÃO NO BRASIL (2018) POR ADMIN ICTQ. POSTADO EM PESQUISAS DO ICTQ - 17359

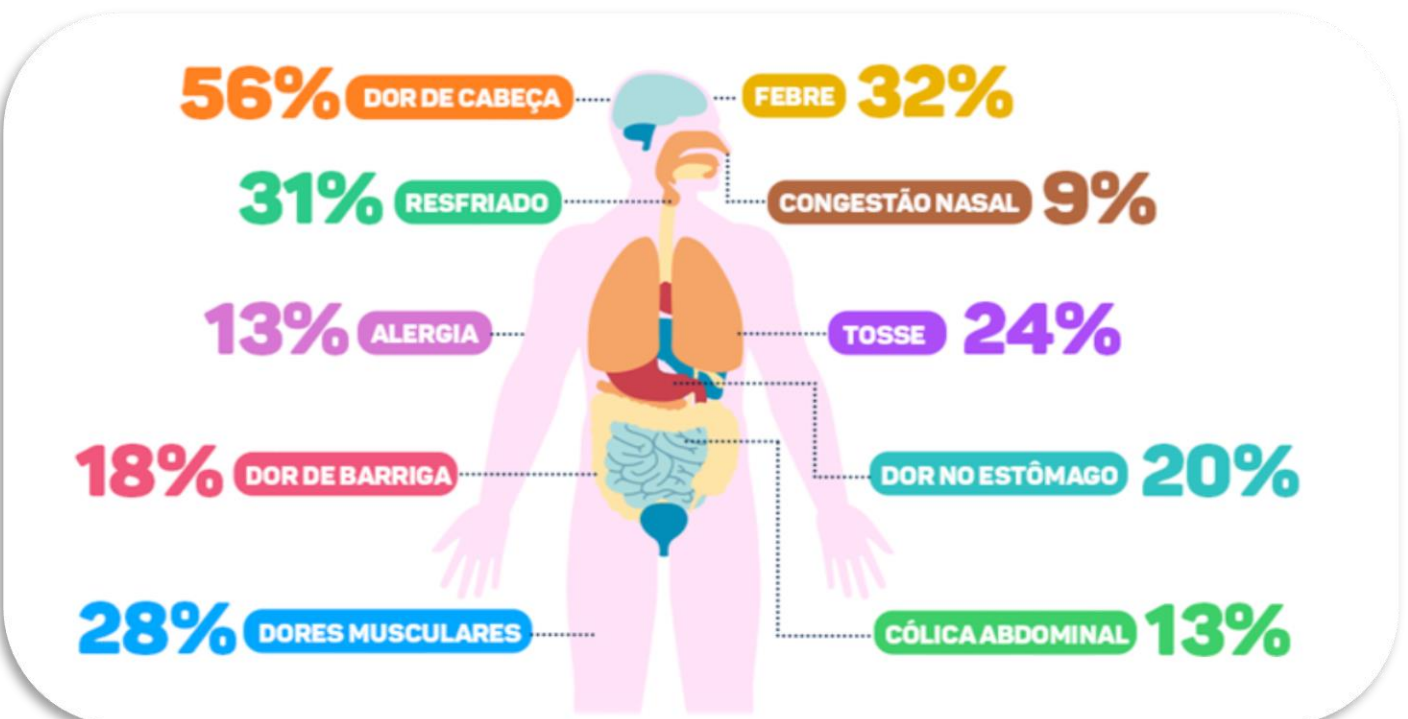
1. Os principais prescritores leigos e informais no Brasil

<https://www.ictq.com.br/pesquisa-do-ictq/871-pesquisa-automedicacao-no-brasil-2018>

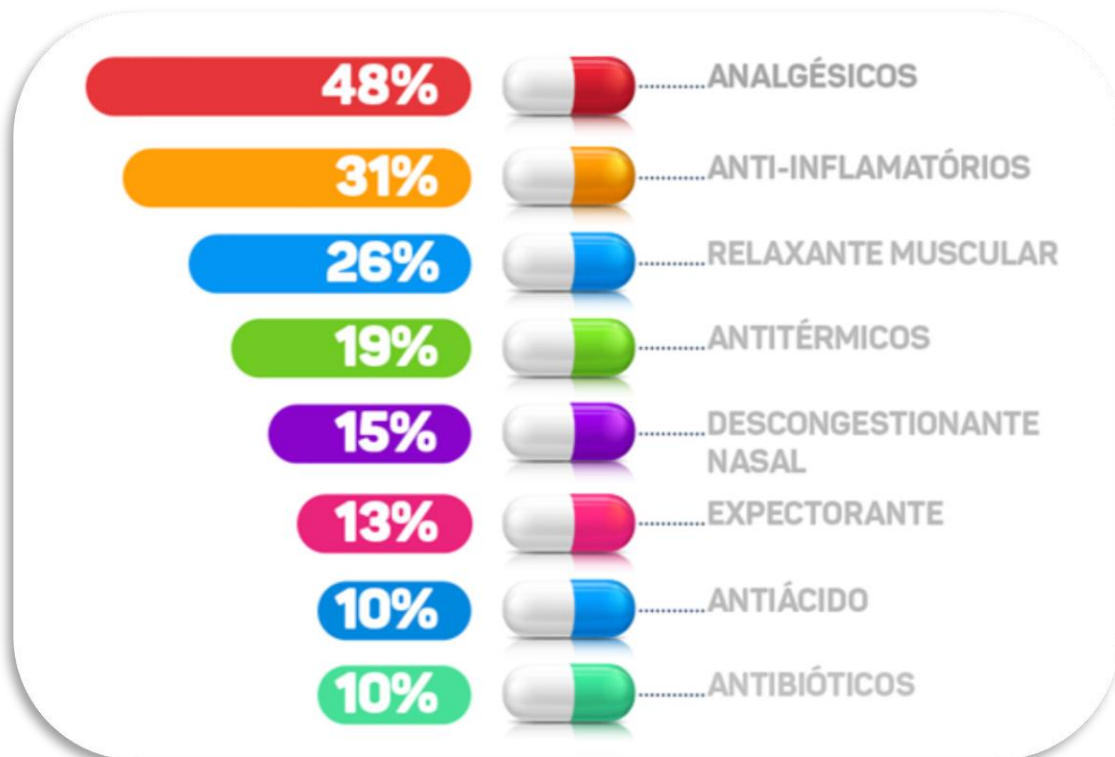


2. Dor de cabeça, febre e resfriado lideram entre os sintomas que levam as pessoas a tomar remédios por conta própria:

<https://www.ictq.com.br/pesquisa-do-ictq/871-pesquisa-automedicacao-no-brasil-2018>



3. Os medicamentos mais consumidos por conta própria pelos brasileiros: <https://www.ictq.com.br/pesquisa-do-ictq/871-pesquisa-automedicacao-no-brasil-2018>



De acordo com os dados deste estudo o ato de tomar medicamentos por conta própria, e sem orientação médica, parece ser visto pela população como uma solução para o alívio imediato de alguns sintomas. No entanto devemos ter em mente o uso de medicamentos de forma incorreta pode acarretar o agravamento de uma doença, uma vez que sua utilização inadequada pode mascarar determinados sintomas. No caso de antibióticos, a atenção deve ser sempre redobrada, pois o uso abusivo destes produtos pode facilitar o aumento da resistência de microrganismos, comprometendo a eficácia dos tratamentos. Outra preocupação refere-se à combinação inadequada de fármacos, com o uso de um medicamento podendo anular ou potencializar o efeito do outro, além das consequências já descritas anteriormente incluído as reações alérgicas, a dependência e até a morte.

A prática da automedicação é favorecida pela variedade de produtos farmacêuticos e facilidade de comercialização de remédios além da própria cultura e comodidade assimilada pela sociedade que vê na farmácia um local onde se vende de tudo. A grande variedade de informações médicas disponíveis, sobretudo em sites, blogs e redes sociais, também está entre os fatores que contribuem para a automedicação.

Na sociedade as pessoas tomam medicamentos por conta própria e também recomendam o uso para as pessoas do seu convívio social. Ambas situações podem colocar em risco a saúde das mesma. O JQI quer saber: “Você se automedica”?
“Costuma recomendar medicamentos para as pessoas do seu convívio social?”



Edição própria.

Também é importante destacar que os conteúdos da Química tais como: os grupos funcionais e a nomenclatura dos compostos **orgânicos**, estruturas moleculares, isomeria, catálise, reações de síntese entre outros assuntos podem ser abordados de forma contextualizada com a farmacologia e a prática social da automedicação possibilitando, além do conhecimento adquirido, fazer um consumo mais consciente dos medicamentos.

Mas.... Como está a corrida dos cientistas em todo o Mundo em busca de uma vacina para o Coronavírus? Quais as informações disponíveis? O que se sabe até agora?



O Jornal da Química Inorgânica recomenda para seus leitores e leitoras:

- ❑ Baixar no seu celular o aplicativo “Coronavírus-SUS” do Ministério da Saúde para ajudar a população no trabalho de informação e prevenção em relação ao novo coronavírus. O programa está disponível para celulares com sistema Android e IOs em:

<https://t.co/aM0McTcsIW?amp=1>

<https://apps.apple.com/br/app/coronav%C3%ADrus-sus/id1408008382>

- ❑ O vídeo no Canal YouTube da BBC News Brasil. Neste vídeo, o repórter Matheus Magenta responde às principais perguntas sobre o surto que pode ser acessado em:

<https://www.youtube.com/watch?v=2MLHcuPORW4>

Referências

- AGÊNCIA BRASIL, 2020. Coronavírus: cientistas britânicos começam a testar vacina em ratos. Disponível em <http://agenciabrasil.ebc.com.br/internacional/noticia/2020-02/coronavirus-cientistas-britanicos-comecam-testar-vacina>.
- BARREIRO, E. J.; FERREIRA, V. F.; COSTA, P. R. R. Substâncias Enantiomericamente Puras (SEP): **A Questão dos fármacos quirais**. Química Nova, vol. 20, n. 6, p. 647-656, 1997.
- BORGES, Júlio César. **Enzimas**. Departamento de Química e Física Molecular do Instituto de Química de São Carlos (USP, 2019). Disponível em https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/3173462/mod_resource/content/1/Aula06BioqAvanEnzimas.pdf.
- BRASIL (2019). **Boletim de Farmacovigilância**. Nº 7, Ano 2019. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/2894786/Boletim+de+Farmacovigil%C3%A2ncia+n%C2%BA+07/c179fb08-f29a-41ee-889d-f53dcd0f58de>.
- BRASIL (2019). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 298/2019**, que aprova a 6ª edição da Farmacopeia Brasileira (FB): <http://portal.anvisa.gov.br/farmacopeia-brasileira>.
- BRASIL (2019). **9 Radiofármacos**. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2954708/Cap%C3%ADulos+do+Volume+1+-+9+Radiof%C3%A1rmacos.pdf/2581355c-797b-4d51-b4cd-9d9341022c4d>.
- BRASIL (2020). **Farmacovigilância**. Disponível em Portal ANVISA: <http://portal.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/saiba-mais>.
- COELHO (2001). **Fármacos e Quiralidade**. Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola. Nº 3 – Maio 2001.
- FERREIRA FERNANDES, R.. **Isômeros e isomerismo**. Revista de Ciência Elementar, 2(01):0056, 2014.
- GARETH THOMAS. **Química Medicinal uma introdução**. Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro-RJ, 2003.
- IPEN 2020. **Reator Multipropósito Brasileiro**. Disponível em https://www.ipen.br/portal_por/portal/interna.php?secao_id=2773.
- ICTQ 2018. Instituto de Pesquisa e Pós-Graduação para o Mercado Farmacêutico (ICTQ) acesso em <https://www.ictq.com.br/pesquisa-do-ictq/871-pesquisa-automedicacao-no-brasil-2018>.
- MELISSA.KAYSER. **Aula 9 Vírus**. IFSC (2016). Disponível em <http://docente.ifsc.edu.br/melissa.kayser/MaterialDidatico/Microbiologia/Aula%209%20-%20V%C3%ADrus.pdf>.
- OLIVEIRA et al. **Preparações radiofarmacêuticas e suas aplicações**. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 42, n. 2, abr./jun., 2006, p.153, 2006).
- ONU NEWS, boletim publicado em 18 de novembro de 2018, Disponível em <https://news.un.org/pt/interview/2019/11/1694891>.
- PRADO et al. (2015). **Radiofármacos**. Programa de Pós Graduação em Engenharia Clínica e Engenharia Biomédica do INATEL, 2014-2015.
- RÊGO et al. **Radiofármacos: uma Breve Revisão**. In anais do II CONBRACIS (2017).
- RIBEIRO (2014). **Fissão Nuclear**. Revista de Ciência Elementar, v. 2, nº4: 0108, 2014