

QUÍMICA

Editorial	2
Noticiário SPQ	3
Química On-line	12
Livros & Multimédia	13
Atracção Química	14
Opinião	
O ensino da Química aos jovens <i>Ana T. Sousa</i>	15
Química e Ensino	
Escola Secundária de Cantanhede <i>Carlos F. Simões</i>	17
Calculadoras gráficas no ensino da Química <i>Ana P. Carvalho, Abel J. Duarte, João M. Rocha, Elisete Beirão, M. João Ramalhosa, M. Eduarda Carona, Luís Reis, Cristina Delerue-Matos</i>	21
Química e Sociedade	
Teoria, Teatro e Unificação <i>Fernando M. S. S. Fernandes</i>	25
Entrevista	
Entrevista Prof. José A. G. Morais	33
Artigos	
A utilização de modelos membranares na avaliação da actividade de fármacos <i>Helena Ferreira, Marlene Lúcio, Christophe Siquet, Salette Reis</i>	39
Metodologias analíticas para o controle de produtos farmacêuticos <i>Rui C. de Campos Costa</i>	53
Quimioterapia da malária <i>Nuno Vale, Rui Moreira, Paula Gomes</i>	57
Folhas de Química	
Ânodos e cátodos <i>M. Filomena Camões</i>	70
Tomar Nota	73
Agenda	76

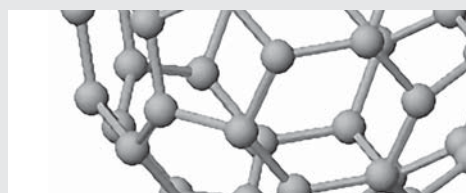
Calculadoras gráficas no ensino da Química

As calculadoras gráficas são poderosos computadores de palmo e meio, que ligadas a diferentes sensores, através de interfaces, se transformam em equipamentos de medida. O aluno possuidor de uma calculadora gráfica, pode assim contribuir para a montagem do laboratório de ensino ao ser portador do seu próprio equipamento.



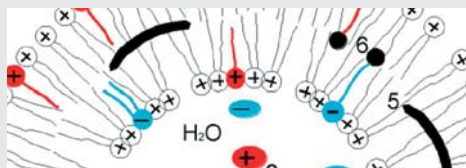
Teoria, Teatro e Unificação

As teorias procuram correlacionar os factos observados e compreendê-los... Teoria e Teatro? De facto, existe uma relação íntima entre a sintaxe e a semântica dessas palavras...

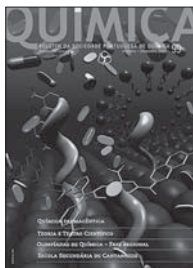


Modelos membranares

Metodologias para a avaliação das interações fármaco / matriz-lipídica, baseadas na avaliação da alteração das propriedades físico-químicas do fármaco, da própria membrana ou de uma sonda exógena.



**Boletim da
SOCIEDADE PORTUGUESA DE QUÍMICA**



Capa de Nuno Gonçalves

Propriedade de:
Sociedade Portuguesa de Química
ISSN 0870 - 1180
Registo na DGCS n.º 101 240 de 28/9/72
Depósito Legal n.º 51 420/91
Publicação Trimestral
N.º 99, Outubro - Dezembro 2005

Redacção e Administração
Av. da República, 37 - 4.º
1050-187 LISBOA
Tel.: 217 934 637
Fax: 217 952 349
E-mail: boletim@fe.up.pt
www.spq.pt

Editor
Joaquim Faria

Editores-Adjuntos
Carlos Folhadela
Helder Gomes
Jorge Morgado
Marcela Segundo

Comissão Editorial
Hugh Burrows
Maria José Calhorda
J. Ferreira Gomes
Ana Lobo
Irene Montenegro
João Rocha
M. N. Berberan e Santos
A. Nunes dos Santos

Publicidade
Helder Gomes
Tel.: 273 303 112
Fax: 273 313 051
htgomes@ipb.pt

Grafismo
sentido: designers / Nuno Gonçalves

Execução Gráfica
FACSIMILE,
Offset e Publicidade
Rua Vitor Bastos, 10-A
1070 - 285 LISBOA
Tel.: 213 829 792
Fax: 213 829 794
mail@facsimile.pt

Tiragem
2500 exemplares

Preço avulso
€ 12,50
Assinatura anual - quatro números
€ 45
(Continente, Açores e Madeira)
Distribuição Gratuita aos sócios da SPQ

As colaborações assinadas são da exclusiva responsabilidade dos seus autores, não vinculando de forma alguma a SPQ, nem a Direcção de "Química". São autorizadas e estimuladas todas as citações e transcrições, desde que seja indicada a fonte, sem prejuízo da necessária autorização por parte do(s) autor(es) quando se trate de colaborações assinadas. A Orientação Editorial e as Normas de Colaboração podem ser encontradas nas páginas interiores do primeiro fascículo de cada ano..

Publicação subsidiada pela

FCT Fundação para a Ciência e a Tecnologia
MINISTÉRIO DA CIÊNCIA E DA TECNOLOGIA

Apoio do Programa Operacional Ciência,
Tecnologia, Inovação do Quadro Comunitário de Apoio III



O fascículo do QUÍMICA que segura nas suas mãos foi organizado em torno da Química Farmacêutica. No entanto, à medida que os conteúdos iam moldando a sua forma, acabamos um pouco para além da química, mais na Indústria e nas Ciências Farmacêuticas. A origem da indústria farmacêutica moderna parece estar localizada na segunda metade do século XIX, com o início da produção em grande escala de fármacos como a morfina, o quinino e a estricnina, e com o aparecimento dos primeiros laboratórios de investigação para aplicações médicas dos produtos das empresas químicas e de corantes.

No fim do século XX assistiu-se ao aparecimento de pequenas empresas farmacêuticas e biofarmacêuticas, com um papel determinante no processo de I&D, de descoberta de novas substâncias com actividade terapêutica e de novas aplicações para substâncias activas farmacêuticas, que antigamente era levado a cabo pelas grandes companhias. Isto implica um aumento de risco e novos desafios de investimento em recursos científico-tecnológicos, como de certo modo é abordado nos artigos de Rui Costa (Bial) e de Helena Ferreira *et al* (FFUP).

Um outro artigo neste conjunto, mostra-nos os resultados nem sempre animadores de uma investigação químico-farmacêutica que envolve esforços e sinergias à escala global. O objecto do estudo é a malária que afecta centenas de milhões de indivíduos, a maioria deles em populações pobres e subdesenvolvidas, provocando mais de um milhão de mortes por ano. E porque a maioria dos afectados é pobre, não há grande motivação económica para desenvolver fármacos e vacinas. Além disso, é um problema de abordagem difícil devido à grande complexidade da interacção fármaco-parasi-

ta, como realçam os autores do artigo. Mais um exemplo de que as pressões económicas e as oportunidades do mercado, não constituem as únicas variáveis válidas para o investimento em investigação e inovação tecnológica. Por isso, é que a pesquisa neste domínio é rica em exemplos de cooperação internacional envolvendo indústrias, organizações governamentais e não governamentais, centros de pesquisa públicos e privados, universidades e institutos.

A terminar este editorial, uma referência interna. Em 2005 tiveram lugar os encontros sectoriais da Sociedade Portuguesa de Química, além de encontros especializados também apoiados pela Sociedade. Foram quase duas dezenas os encontros e reuniões que enriqueceram o património científico-cultural da SPQ. Na sua essência cada um deles constitui uma oportunidade de debate vivo e directo entre todos os actores desta aventura científica. No entanto, a pressão do dia-a-dia e a obrigação profissional para justificar a deslocação podem desvirtuar essas intenções, remetendo o objectivo à apresentação de um painel ou comunicação oral, entre uma passagem fugaz por algumas conversas de circunstância. Os programas com horários cada vez mais apertados e programas sociais altamente apelativos acabam por reduzir o espaço de discussão e debate, quase sempre limitados a um par de minutos no fim de cada comunicação oral, ou em frente a um painel. Conversar sobre ciência pode ser um dos mecanismos mais eficientes para a transmissão de conhecimento, não só pela informação que transita mas também pela motivação que pode transmitir.

Joaquim Faria
boletim@fe.up.pt
www.spq.pt

Um apontamento sobre a “5th International Conference on History of Chemistry”

Entre 6 e 10 de Setembro de 2005, realizou-se pela primeira vez em Portugal (Lisboa/Estoril), uma conferência internacional sobre história da química, sob a designação de “5th International Conference on History of Chemistry”. Esta conferência, sob a temática geral “Chemistry, Technology and Society”, onde foram discutidas as influências cultural e material da química e o seu impacto tecnológico e social, integrou ainda um *Workshop* sobre as histórias das sociedades químicas europeias, “*European chemical societies. Comparative analyses of demarcation*”. Organizada pelo *Working Party (WP) on History of Chemistry of the European Association for Chemical and Molecular Sciences (EuCheMS)*, sob a presidência do Professor Ernst Homburg (Universidade de Maastricht) e proposta pelas Sociedade Portuguesa de Química e Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, reuniu 105 participantes oriundos da Europa, da América e da Ásia, de-

monstrando, assim, o carácter internacional deste evento.

A sessão de abertura teve lugar na Academia das Ciências de Lisboa. Cerca de 90 pessoas de diversas formações, provenientes de universidades, de institutos técnicos, de instituições militares, de museus e da indústria, participaram diariamente nas sessões de trabalho que ocorreram no Museu da Farmácia, no Hotel Estoril Eden e na Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias. Foram apresentadas 82 comunicações em inglês, tendo sido 55 orais (incluindo três sessões plenárias) e 27 sob a forma de “poster”. As conferências plenárias estiveram a cargo dos Professores José Ferreira da Silva, Universidade do Porto (*The history of chemistry in Portugal*), David Knight, Durham University – Inglaterra (*Popularising chemistry: hands-on or hands-off?*) e John K. Smith, Lehigh University – USA (*No more miracles: the unfortunate decline in catalyst innovation*).

Para além das sessões dedicadas ao desenvolvimento da química portuguesa (1640-1910), os temas discutidos

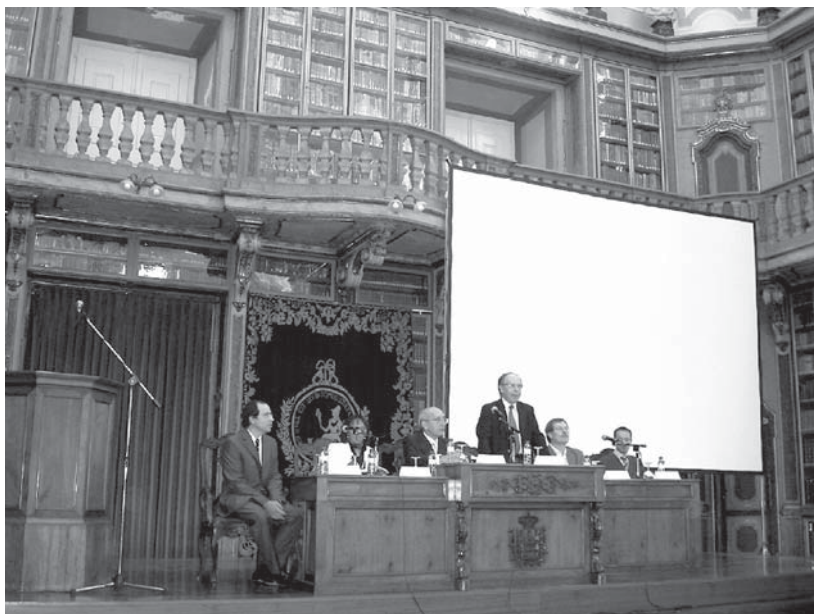
sob diversas abordagens giraram em redor de três tópicos gerais (*A cultura material da química: práticas de laboratório e instrumentos; Química aplicada: a indústria química, tecnologias militares, processos tecnológicos, química alimentar, agrícola e ambiental; Popularização da química: práticas, espaços, audiências*), traduzindo-se nas seguintes sessões: *Teoria e prática na química do século XX; Química aplicada através dos tempos; Contextos de popularização; Química aplicada no século XIX; Práticas instrumentais, 1910-1960; Entre indústria e academia, 1900-2000; Práticas laboratoriais no século XIX; Dos fertilizantes aos gases de nervos, 1830-1945; Comunicação entre o Reino Unido e o Continente, 1650-1850; Tecnologia química e biotecnologia após a II Guerra Mundial; Facês pública e privada da química, 1770-1900; A indústria química no período Inter Guerras; Prática e teoria antes de Lavoisier.*

Para o bom êxito desta conferência também contribuiu o programa social que passou por recepções e visitas, nomeadamente, ao Museu da Farmácia, ao Aqueduto das Águas Livres, ao Reservatório da Mãe d'Água das Amoreiras, ao Laboratório Chimico da Escola Politécnica de Lisboa, à Região de Turismo do Oeste (Solar dos Loidos, Vila d'Óbidos, Caldas da Rainha – Centro de Artes – Atelier Museu António Duarte, Atelier Museu Municipal João Fragoso, Núcleo Museológico Barata Feyo e Salinas de Rio Maior) e ao restaurante Sr Vinho.

A *5th International Conference on History of Chemistry* proporcionou um bom diálogo científico entre os participantes assim como a possibilidade de formas de comunicação e desafios futuros e pôde contar com o patrocínio de entidades portuguesas e estrangeiras que desde o primeiro momento se mostraram bastante sensíveis a esta iniciativa e sem o apoio das quais o evento dificilmente se poderia realizar (Anexo – Lista de Patrocinadores).

Patrocinadores

Academia das Ciências de Lisboa; Associação Nacional de Farmácias (ANF)



Momento da Sessão de Abertura na Academia das Ciências. Da direita para a esquerda: Prof. Doutor Eurico Cabrita (Tesoureiro da Sociedade Portuguesa de Química), Prof. Doutor Ernst Homburg (Presidente do (WP) on History of Chemistry of the European Association for Chemical and Molecular Sciences (EuCheMS)), Prof. Doutor José Toscano Rico (Presidente da Academia das Ciências de Lisboa), Prof. Doutor Fernando Ramôa Ribeiro (Presidente da Fundação para a Ciência e a Tecnologia), Prof. Doutora Maria Elvira Callapez (Presidente da Comissão de Organização Local) e Prof. Doutor Pedro Tavares (Secretário Geral Adjunto da Sociedade Portuguesa de Química)

– Museu da Farmácia; Baquelite Liz; BASF Portuguesa, Lda.; Caixa Geral de Depósitos; Câmara Municipal das Caldas da Rainha; Câmara Municipal de Óbidos; Câmara Municipal de Lisboa; Câmara Municipal de Rio Maior; Centro de Formação António Sérgio; CIRES – Companhia Industrial de Resinas Sintéticas; CTCV – Centro Tecnológico de Cerâmica e Vidro; Embaixada de Espanha; EuCheMS – European Association of Chemical and Molecular Sciences; FCT – Fundação para a Ciência e a Tecnologia; FLAD – Fundação Luso-Americana para o Desenvolvimento; Hovione; Junta de Turismo do Estoril; Laboratório Chimico da Universidade de Lisboa; Lisbon Welcome Centre; Museu da Água; Porto Editora; Região de Turismo do Oeste; Rodoviária Nacional; Selenis; Sociedade Portuguesa de



Prof. Doutora Maria Elvira Callapez a apresentar os convidados que proferiram plenárias. Da direita para a esquerda: Prof. Doutor John Smith (Lehigh University – USA), Prof. Doutor José Ferreira da Silva (Universidade do Porto) e Prof. Doutor David Knight (Durham University – Inglaterra)

Química; Société Française de Chimie; Sumol/Águas Serra da Estrela; Universidade de Aveiro; Universidade Lusó-

fona de Tecnologias e Humanidades; Viniportugal.

Maria Elvira Callapez

9th International Chemical Engineering Conference (CHEMPOR 2005)

Entre 21 e 23 de Setembro realizou-se em Coimbra a 9.ª edição da Chempor – International Chemical Engineering Conference, numa realização conjunta do Colégio de Engenharia Química da Ordem dos Engenheiros e do Departamento de Engenharia Química da Universidade de Coimbra. Esta iniciativa contou com o apoio da SPQ que, através da sua Divisão de Química Industrial, integrou a respectiva Comissão Organizadora, presidida pelas Professoras Margarida Figueiredo e Cristina Gaudêncio.

A exemplar actividade desenvolvida por estas distintas docentes, tanto na organização e preparação da Conferência, como na condução dos trabalhos, muito valorizou o bom nome da Química e da Engenharia Química em Portugal e tornou-as merecedoras da maior gratidão por parte de todos os químicos nacionais.

Ao longo de toda a Conferência gerou-se um ambiente muito agradável. Os

“da casa” foram de uma enorme cortesia para com os forasteiros, o que muito os ajudou a sentirem-se à vontade.

Também é importante referir os patrocinadores que quiseram apoiar a iniciativa, sem os quais, não teria sido possível concretizá-la. Para além de fundações como a FCT, a Gulbenkian e a Luso Americana e da Caixa Geral de Depósitos, encontramos indústrias tão importantes como a CIRES, a Galp Energia, os grupos CUF e Portucel Soporcel, a Resibrás, a Resiquímica, a Specialty Minerals, um laboratório de ensaios acreditado (Controlab), a Normax e a Praxair, bem como importantes representantes e distribuidores de equipamento científico e de controlo ambiental como a Ambicontrol, a Dias de Sousa, a Izasa, a José M. Vaz Pereira e a Paralab (alguns dos quais temos o prazer de contar entre os sócios institucionais da Sociedade Portuguesa de Química), para além da própria Universidade de Coimbra.

A importância e o reconhecimento que a Conferência granjeou explicam que, logo após a sua divulgação, fossem recebidos mais de 300 “abstracts”, que

resultaram em cerca de 50 comunicações orais e 250 “posters”. O programa científico ficou reforçado pelas contribuições de oito oradores convidados, cuja imediata adesão muito encorajou a Comissão Organizadora. Registaram-se 350 participantes, sendo impossível acolher mais interessados de última hora, por razões logísticas.

As lições plenárias decorreram no anfiteatro principal da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra. As outras apresentações orais foram apresentadas nesse e nos três outros anfiteatros. Estas excelentes instalações estavam servidas por sistemas de som e meios informáticos que funcionaram sem qualquer falha, o que, associado ao estrito cumprimento do programa, permitiu que as sessões decorressem de forma impecável e mais atestou o elevado mérito da organização.

Integrada na Conferência teve lugar uma tocante e muito participada homenagem à memória do Prof. José Almiro e Castro, que teria assumido a responsabilidade da organização, caso a morte não o tivesse levado tão prematuramente.

A parte social da Conferência levou os participantes ao esplendoroso Palácio de S. Marcos, onde decorreu o tradicional jantar e um memorável concerto pelos antigos orfeonistas da Universidade.

A fim de realçar a crescente contribuição da Engenharia Química (e consequentemente da química em geral) para a Sociedade, o destaque desta Conferência foi para a relação entre a Engenharia Química e a Qualidade de Vida. Trata-se de uma questão que assume agora especial importância, porque as indústrias que normalmente se associam com a química e com os engenheiros químicos, têm sido alvo do ataque de importantes grupos de pressão, o que gerou uma preocupação pública generalizada. Este assunto foi magistralmente equacionado pelo Doutor Trevor Evans, Presidente da IChemE, na primeira lição plenária da Conferência.

O papel da engenharia química na biotecnologia moderna foi desenvolvido pelo Prof. Jens Nielsen, a importância da perspetivação estratégica da indústria, com base no caso da refinação de petróleos e da petroquímica em

Portugal, foi abordado pelo Prof. Pedro Nunes, a saudável combinação entre as energias naturais e renováveis, a tecnologia e o "know-how" individual foram temas da comunicação do Eng.º Carlos Vieira, enquanto o Dr. Tim McKenna centrou a sua comunicação no desenvolvimento processual via experimentação baseada na modelação, tomando como exemplo os látexes com alto conteúdo sólido. O Prof. Jacob Moulijn falou sobre reactores catalíticos monolíticos em aplicações multifase. A Eng.ª Lubélia Penedo alertou para as implicações, por muitos perigosamente descuidadas, da regulamentação comunitária REACH.

Finalmente, o Prof. Robert Armstrong, Presidente do Departamento de Engenharia Química do MIT, abordou o tema das "Fronteiras no Ensino da Engenharia Química". Deu conta das discussões que decorreram nos EUA nos dois últimos anos, entre docentes universitários de mais de 53 universidades e representantes de 15 empresas. Daí resultou um inovador conjunto de orientações para o ensino pré-graduado da disciplina. Pretende-se que o curriculum seja

adaptável a diferentes estilos de aprendizagem e que inclua a prática da engenharia química, logo no 1.º ano. Haverá um larguíssimo uso de demonstrações recorrendo a exemplos relevantes, de que resultarão problemas em aberto e "case studies", dando aos alunos amplas oportunidades de participação. Espera-se que tal resulte na formação de engenheiros químicos mais versáteis, num melhor relacionamento deste grau de ensino com o esforço de investigação em curso e que abra caminho para a renovação contínua do curriculum.

Tal como outros ilustres oradores convidados, também o Prof. Robert Armstrong acompanhou a totalidade dos trabalhos da Conferência, manifestando-se encantado com a sua primeira visita a Portugal.

Os trabalhos foram encerrados depois de um animado fórum sobre o ensino da Engenharia Química em Portugal, no qual as intervenções de fundo estiveram a cargo dos Professores Sousa Lobo, Sebastião Feyo de Azevedo e Pedro Saraiva.

José Costa Reis

A Universidade de Aveiro acolhe professores do ensino secundário para participarem no 1.º Curso de "Trabalhos práticos do 12.º ano"

Depois do sucesso do Curso Satélite do 4.º Encontro da Divisão de Ensino e Divulgação da Química, dedicado aos trabalhos práticos do novo programa do 12.º ano e realizado no Departamento de Química da Universidade Nova de Lisboa, a 29 de Outubro, a SPQ tem tentado dinamizar a oferta de cursos semelhantes em outras universidades do país.

A primeira resposta positiva foi dada pelo Departamento de Química da Universidade de Aveiro, que no passado dia 12 de Novembro acolheu 24 professores do ensino secundário no

1.º Curso de "Trabalhos práticos do 12.º ano".

Este curso foi incluído num programa mais vasto de parceria entre o Departamento de Química da Universidade de Aveiro e as Escolas Secundárias, designado "Química nas Escolas" e que pretende ampliar e conjugar os esforços pela melhoria das condições de ensino da Química nas escolas secundárias. O processo foi iniciado com uma consulta a 20 escolas da região, para identificar os problemas que poderiam ser resolvidos através de parcerias com a Universidade. O apoio científico-pedagógico para realização dos trabalhos práticos do novo programa do 12.º ano foi uma das acções que mereceu maior aprovação entre os professores.

Numa sessão que decorreu das 10h00 às 17h00 – com almoço nas cantinas universitárias – foram abordados 5 trabalhos práticos: Um ciclo de cobre, A cor e a composição quantitativa de soluções com iões metálicos, Determinação do Ca^{2+} e Mg^{2+} em alimentos por formação de complexos, Catálise enzimática: efeito da temperatura e de um inibidor sobre uma reacção bioquímica, e Destilação fraccionada de uma mistura de três componentes.

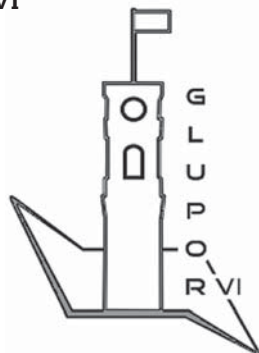
A segunda parte deste Curso, agora dedicada aos trabalhos práticos da segunda e terceiras unidades temáticas do programa, foi já marcada para o dia 14 de Janeiro de 2006.

Paulo Ribeiro Claro

6th International Meeting of the Portuguese Carbohydrate Chemistry Group

3rd Iberian Carbohydrate Meeting

Glupor VI



Realizou-se entre 11 e 15 de Setembro de 2005, no Hotel D. Luís em Coimbra, o 6.º Encontro Internacional do Grupo dos Glúcidos da Sociedade Portuguesa de Química (SPQ). Estes encontros realizam-se desde 1995 com frequência bienal, tendo os anteriores decorrido em Lisboa (1995), Porto (1997), Aveiro (1999), Lisboa (2001) e Covilhã (2003). Este ano, o encontro coincidiu com o 3.º Encontro Ibérico de Carbohidratos, cujas edições anteriores se realizaram em Aveiro (Portugal) em 1999 e em Ronda (Málaga, Espanha) em 2002.

O encontro reuniu mais de 150 cientistas de 12 países (Portugal, Espanha, França, Inglaterra, Áustria, Itália, Angola, Taiwan, Holanda, Polónia, Suíça e Estados Unidos), tendo sido



Fotografia de Grupo dos Participantes no 6.º Encontro Internacional do Grupo de Glúcidos da Sociedade Portuguesa de Química

apresentadas 14 lições plenárias, 12 lições convidadas, 20 comunicações orais e 72 comunicações em painel. As comunicações abordaram as diferentes áreas da química dos glúcidos, desde a síntese, às aplicações nas mais diversas áreas (saúde, alimentação, agricultura, ...), passando pelas metodologias de análise e caracterização.

Durante a sessão de abertura decorreu uma homenagem ao Prof. J. Defaye (Grenoble, França) por toda a sua contribuição para os conhecimentos actuais da química dos glúcidos, e também pela sua ajuda na

iniciação e continuidade da série de encontros **GLUPOR**.

Associado ao encontro, decorreu ainda um *workshop* que abordou o processo e as perspectivas de financiamento europeu para a investigação básica.

Na reunião do grupo dos Glúcidos da SPQ que decorreu no dia 14 de Setembro, foi eleita Presidente do grupo para o próximo biénio a Professora Helena Gil do Departamento de Engenharia Química da Universidade de Coimbra. Foi decidido ainda que o próximo encontro do Grupo, a realizar em 2007, decorrerá no ITQB, Oeiras.

Prémio Nobel da Paz 2005: Energia Atómica para a Paz

O Comité Norueguês do Nobel decidiu que o Prémio da Paz seria dividido em duas partes iguais entre a Agência Internacional de Energia Atómica (IAEA) e o seu Director Geral, Mohamed ElBaradei (n. 1942, Egipto), pelos seus esforços em evitar que a energia nuclear seja usada para fins bélicos e assegurar que quando

usada para fins pacíficos, o é da maneira mais segura possível.

Numa era em que a proliferação de armas nucleares volta a ganhar novo impulso, o Comité Norueguês do Nobel, faz questão de sublinhar, que esta ameaça tem de ser contida com a mais ampla cooperação internacional. Estes princípios encontram clara expressão no trabalho da IAEA e do seu actual director. A IAEA é uma or-

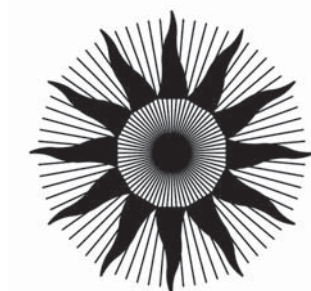
ganização intergovernamental debaixo da chancela organizativa das Nações Unidas. ElBaradei foi nomeado director em 1997 e iniciou o seu terceiro mandato em Setembro de 2005.

(Fonte: Nota de Imprensa da Real Academia Sueca de Ciências)

JLF

MAF 9**9th International Conference on Methods and Applications of Fluorescence: Spectroscopy, Imaging and Probes**

A Conferência MAF 9, organizada pelo Instituto Superior Técnico e com o apoio da Sociedade Portuguesa de Química, decorreu em Lisboa (Pavilhão Atlântico, Parque das Nações) entre 4 e 7 de Setembro de 2005. Com mais de 300 participantes, e uma representação portuguesa muito significativa, foi uma das maiores conferências da série. Durante o Encontro foram proferidas 26 comunicações sobre diversos temas, incluindo a fluorescência de nano-sistemas biológicos e artificiais, a fluorescência de moléculas individuais, de polímeros e de colóides, aplicações de sensores e outras técnicas analíticas, e desenvolvimentos em instrumentação (microscopia de fluorescência, espectroscopia de correlação de fluorescência, etc.). Dos oradores estrangeiros poderão mencionar-se, por mais conhecidos, os se-

**MAF 9****9th International Conference on Methods and Applications of Fluorescence**

SPECTROSCOPY, IMAGING AND PROBES

LISBON – PORTUGAL | SEPTEMBER 4-7, 2005

guintes: Ulises Acuña (Madrid), Bernard Valeur (Paris), Watt W. Webb (Ithaca), Michel Orrit (Leiden), Johan Hofkens (Lovaina), Mostafa El-Sayed (Atlanta), David Andrews (Norwich), Paul Barbara (Austin) e Villy Sundström (Lund). Ao nível científico excepcional das comunicações orais correspondeu uma sala sempre cheia. Foram ainda apresentados 214 *posters* de qualidade elevada, como foi declarado pelo júri do prémio do melhor *poster*, atribuído ao trabalho apresentado pelo Prof. Kenneth Ghigino (Melbourne). Um número especial do *Journal of Fluorescence* (início de

2006) será consagrado aos trabalhos dos participantes na conferência. Também a editora Springer publicará em 2006 um livro (vol. 4 da série sobre fluorescência), constituído por cerca de 20 capítulos baseados em comunicações orais e em outras contribuições seleccionadas pela Comissão Organizadora. O programa social foi constituído por um cruzeiro no rio Tejo e por um banquete no Convento do Beato, para além da recepção de boas vindas. A próxima conferência da série, MAF 10 (2007), será realizada em Salzburgo.

Mário Nuno Berberan e Santos

MATRIX 2005

Realizou-se no Funchal (Hotel Crowne Plaza Resort Madeira), entre 24 e 29 de Julho, o congresso internacional “MATRIX 2005 – Recent Progress and New Developments on the Physics and Chemistry of Matrix-Isolated Species”. O congresso foi organizado pelo Laboratório de Espectroscopia Molecular a Baixa Temperatura, do Centro de Química de Coimbra (Departamento

de Química, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade de Coimbra) – LTMS-FCTUC – e pelo Centro de Química da Universidade da Madeira, integrou a série de encontros bianuais da “World Community of Matrix Isolation Scientists” e recolheu o apoio das seguintes instituições: Universidades de Coimbra e da Madeira, Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra, Fundações para a Ciência e a Tecnologia, Calouste Gulbenkian, Luso-Ameri-

cana para o Desenvolvimento e Oriente, “British Council”, “United States Army” (EOARDS), Governo Regional da Madeira e Sociedade Portuguesa de Química. Além destas entidades, vários patrocinadores da Indústria aderiram ao congresso: Cryolab, MT-Brandão, Industrial Laborum e Banif.

O congresso incidiu sobre um conjunto muito vasto de técnicas de grande relevância, algumas delas muito recentes,



Jeanne Pimentel, viúva de George C. Pimentel, entrega o Prémio “George Pimentel for Achievements in the Field of Matrix Isolation” ao Prof. William Graham, representante da vencedora, a Dr.ª Marilyn Jacox (National Institute of Standards and Technology, Washington). O Prémio foi patrocinado pela Universidade de Coimbra (como patrocinador principal) e pela Sociedade Portuguesa de Química, e inclui a nomeação, pela vencedora, de um jovem cientista para permanecer no Laboratório de Espectroscopia Molecular a Baixa Temperatura do Departamento de Química da Universidade de Coimbra (responsável: Prof. Rui Fausto) durante um a dois meses

relacionadas com o método de isolamento em matrizes. Entre estas, podem referir-se a utilização de matrizes quânticas (por exemplo, matrizes de para-hidrogénio), exóticas (e.g., adamantano) e de micro-matrizes produzidas em expansões supersónicas, o uso hifenado das técnicas de isolamento em matrizes e vaporização por laser com selecção ponderal, e ainda métodos aparentados, como a espectroscopia em fluídos supercríticos, gases nobres liquefeitos e matrizes iónicas. Foram também apresentadas aplicações do método para o estudo de uma grande diversidade de sistemas, tais como, por exemplo, controle óptico de reacções fotoquímicas através da selecção conformacional por excitação vibracional (usando radiação NIR), sistemas de interesse em astroquímica e química do ambiente, análise conformacional e sua relevância para a fotoquímica de estado excitado electrónico.

Os progressos mais recentes alcançados nestes domínios científicos foram objecto de uma atenção particular durante o congresso, o qual teve também em conta a interdependência, cada vez mais importante, entre a experimentação e a teoria. O programa científico do congresso colocou uma ênfase muito especial naqueles fenómenos, teorias, técnicas experimentais e modelos interpretativos que se têm vindo a revelar especialmente importantes em múltiplos campos de investigação.

Cerca de 100 especialistas de 21 países diferentes, dos Estados Unidos da América ao Japão, da Finlândia à Austrália, participaram no congresso e tiveram oportunidade de trocar experiências e de se debruçarem sobre algumas das mais

intrigantes questões ainda em aberto nestes domínios científicos. A lição de abertura, proferida pelo Professor Ian Dunkin, da Universidade de Strathclyde (Reino Unido), foi dedicada ao cientista que, há 50 anos, deu o nome à técnica de isolamento em matrizes, George C. Pimentel. Foram proferidas no congresso 13 Lições Plenárias principais, complementadas por 31 Lições Convidadas, mais curtas e com incidência sobre tópicos de carácter menos geral, e cerca de 50 pósteres. As lições foram organizadas por assuntos e cobriram os seguintes tópicos principais: astrofísica e astroquímica, micro-matrizes de hélio, matrizes quânticas, fluídos supercríticos e soluções criogénicas, matrizes iónicas, agregados e zeólitos, feixes moleculares, intermediários reactivos, novas espécies químicas e fotoquímica em matrizes criogénicas.

Elemento de particular destaque no congresso foi a atribuição, pela primeira vez, dos prémios George C. Pimentel “for Achievements in the Field of Matrix Isolation” e “for the Best Poster Presented at MATRIX 2005”. A instituição destes prémios foi possível graças ao apoio da Universidade de Coimbra (como patrocinador principal) e da Sociedade Portuguesa de Química. Os prémios pretendem afirmar-se como uma forma de reconhecimento do génio de um dos inventores do método de isolamento em matrizes, George Pimentel, e também como estímulo para os cientistas que actualmente desenvolvem a sua actividade neste domínio. A criação do prémio recolheu o apoio da viúva de George Pimentel, Jeanne Pimentel, que gentilmente aceitou efectuar pessoalmente a entrega do prémio mais

importante em cerimónia que teve lugar durante a realização do congresso. Com a atribuição deste prémio, a comunidade científica da especialidade distinguiu a excelência da investigação realizada pela Doutora Marilyn Jacox, do “National Institute of Standards and Technology”, Washington. A Doutora Marilyn Jacox nasceu em 1929, em Utica, obteve o seu doutoramento em 1956 pela Universidade de Cornell e passou a integrar, após os seus estudos de pós-doutoramento na Universidade da Carolina do Norte e no “Mellon Institute” de Pittsburgh, o “National Bureau of Standards”, em 1962, como investigadora sénior. Apesar da Doutora Jacox se ter já aposentado em 1996, continua a realizar trabalho de investigação até aos dias de hoje. O seu trabalho tem tido um impacto científico notável, e encontra-se compilado em mais de 175 artigos científicos e num livro.

Os textos integrais das principais lições proferidas durante o congresso estão compiladas em número especial da prestigiada revista científica “Journal of Molecular Structure”.

Informação adicional sobre o congresso, incluindo a composição das comissões científica e organizadora, oradores e títulos das lições, lista de participantes e lista dos pósteres apresentados, bem como fotografias alusivas ao evento e ligações aos endereços electrónicos dos patrocinadores do congresso, poderá ser encontrada na seguinte página web: www.qui.uc.pt/~rfausto/matrix2005.

Rui Fausto
Departamento de Química, Faculdade de
Ciências e Tecnologia, Universidade de
Coimbra

Sala de conferências, durante a Lição proferida pelo Prof. Austin Barnes (Salford, Reino Unido)





Momento da lição plenária proferida pelo Prof. Juan Cacho, Presidente da Sociedade Espanhola de Química Analítica

Analítica'05 – 5.º Encontro de Química Analítica da SPQ

O encontro bienal da Divisão de Química Analítica da Sociedade Portuguesa de Química, SPQ – Analítica'05, decorreu no Hotel D. Luís em Coimbra nos dias 27 e 28 de Outubro de 2005 e contou com perto de 100 participantes oriundos de todo o país e estrangeiro, com uma significativa presença de estudantes de licenciatura e doutoramento. O programa científico abarcou todos os temas da química analítica moderna, com especial ênfase em novas áreas e futuras metodologias.

As duas lições plenárias foram proferidas por especialistas internacionais convidados:

–*“Chemical sensors, biosensors and immunosensors for clinical, food, and environmental control”* pelo Prof. Giuseppe Palleschi, da Universidade Tor Vergata, Roma, Itália.

–*“Chemical and sensorial analysis: a necessary couple in (useful) flavor analysis”* pelo Prof. Juan Cacho, da Universidade de Zaragoza, Zaragoza, Espanha, e Presidente da Sociedade Espanhola de Química Analítica, inserida na colaboração entre as respectivas sociedades.

Foram apresentadas 24 comunicações orais e 48 comunicações em painel e discutidos trabalhos acerca dos desafios lançados pela quantificação de espécies no ambiente decorrentes da poluição assim como o desenvolvimento de sensores e novas estratégias de miniaturização para análises de alimentos, clínicas e controlo de qualidade.

A Assembleia Geral da Divisão de Química Analítica foi realizada no decorrer do Encontro e foram discutidas as actividades em curso e as iniciativas futuras da Divisão. Estas iniciativas incluem a cooperação nos Encontros Iberoamericanos de Química Analítica (EIQA) que irão ser realizados juntamente com os respectivos encontros nacionais de Química Analítica em rotação nos diferentes países. O primeiro (EIQA) foi realizado no Brasil em Setembro de 2005, tendo estado presente e representado a Divisão o Presidente passado, Prof. José Luis Costa Lima. Foi igualmente decidido que era mais conveniente para os membros a realização dos encontros da Divisão em Fevereiro/Março. A Prof. Margarida Maria Correia dos Santos (Universidade Técnica de Lisboa) tomou posse como Presidente da Divisão, sucedendo ao Prof. Christopher Brett (Universidade de Coimbra) e foi indigitado o Prof. António Rangel (Escola Superior de Biotecnologia, Universidade Católica Portuguesa, Porto) como Presidente futuro da Divisão para o biénio 2007/9.

Christopher Brett

Fase regional das Olimpíadas de Química em edição piloto

Depois de ter constatado que a localização geográfica surgia como um entrave à participação de algumas Escolas Secundárias nas Olimpíadas de Química – em particular as mais distantes dos centros onde se realizam as semifinais – a SPQ decidiu apostar na realização de

uma fase regional como forma de ultrapassar essa situação.

A ideia agradou aos colegas do Instituto Politécnico de Bragança (ESTiG – Departamento de Tecnologia Química) e da Universidade do Algarve (UAlg – Departamento de Química e Bioquímica), que vão assegurar a edição piloto de 2006 nas respectivas regiões.

Com esta fase regional, as Escolas das regiões de Bragança e do Algarve podem mais facilmente participar no evento sem grandes deslocações. Como aliciante suplementar, o prémio para as 3 Escolas vencedoras é a oferta da viagem das respectivas equipas até ao local da semifinal!

A prova regional não é uma prova selectiva – isto é, qualquer Escola pode

participar nas fases seguintes da prova, independentemente da classificação obtida – o que permite às Escolas usá-la também como prova de preparação para as suas equipas. No caso em que seja possível aceitar mais do que uma equipa por Escola – o que dependerá do número de inscritos – esta prova regional pode servir para escolher qual das equipas representará a Escola nas semifinais.

Com estes aliciantes, a SPQ espera conseguir uma boa adesão das Escolas – que assim terão mais uma oportunidade para estimular o estudo da Química.

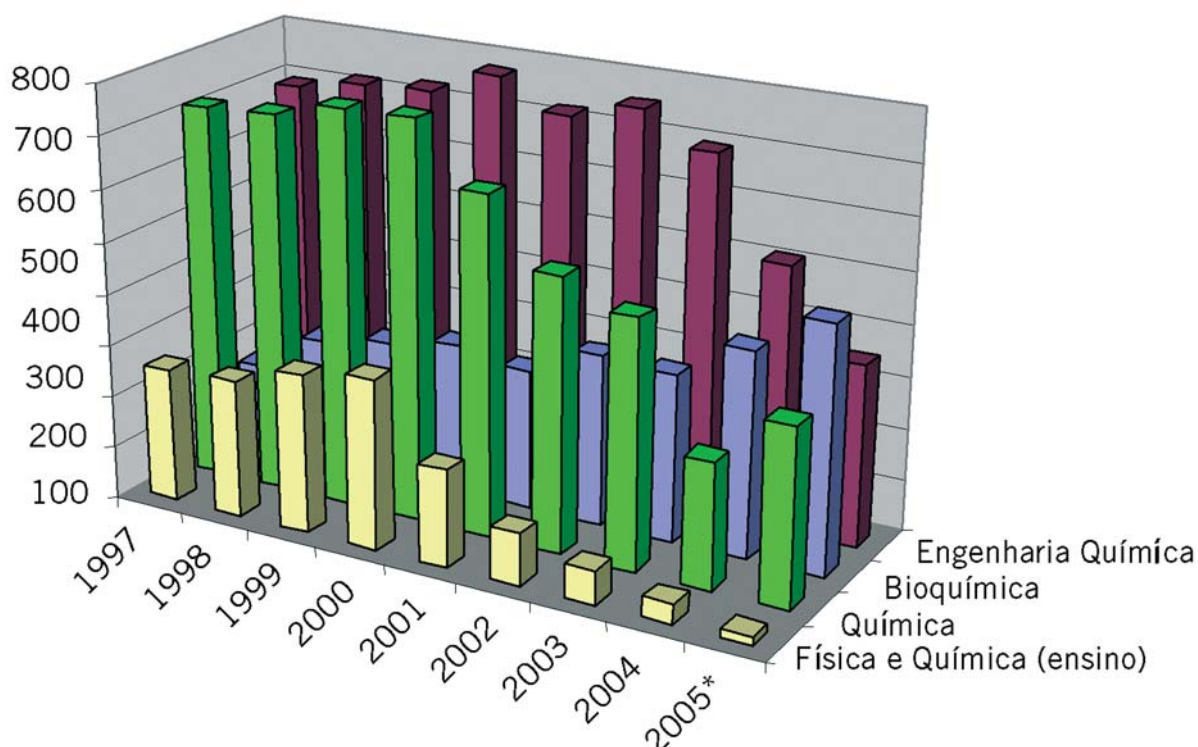
Contactos, datas e páginas dedicadas:

Bragança – Helder Gomes, ESTIG-IPB.
Tel.: 273 303 112; hgtomes@ipb.pt
16 de Janeiro de 2006
<http://dtq.estig.ipb.pt/olimpiadas/>

Algarve – Ana Garcia, DQ-FCT. Tel.: 289 800 905; argarcia@ualg.pt
13 de Janeiro de 2006
<http://www.ualg.pt/fct/dqb/olimpiadasq.html>

Paulo Ribeiro Claro,
Coordenador das Olimpíadas de Química

Aspecto do folheto promocional da prova regional de Bragança



Matrículas em cursos da área de Química

O ano de 2005 parece ter estancado a perda crescente dos alunos candidatos

a cursos da área de Química (Química, Bioquímica, Engenharia Química, Ensino de Física e Química), conforme foi oportunamente noticiado no portal da SPQ.

O comportamento das diversas licenciaturas na área da Química não é no entanto uniforme, conforme se pode observar no gráfico anexo, obtido a partir dos dados disponíveis na página do Ob-

servatório da Ciência e do Ensino Superior até 2004 e da extrapolação (*) dos valores de candidaturas em 1.ª e em 2.ª fase para o ano de 2005.

Este gráfico evidencia algumas tendências já conhecidas, como o aumento gradual das matrículas nos cursos de Bioquímica (a azul no gráfico) ou o quase desaparecimento dos cursos de Ensino de Física e Química (a amarelo).

Por outro lado, é possível observar que os cursos de Engenharia Química resis-

tiram melhor que os cursos de Química ao processo de perda de alunos iniciado em 2000, mas tiveram um decréscimo acentuado a partir de 2003 (a roxo), um efeito que se pode explicar parcialmente pela grande variação do número de vagas do ensino superior politécnico.

Os cursos de Química parece terem invertido a tendência de perda de alunos, estando previsto um significativo aumento do número de matrículas em 2005 relativamente a 2004 (a verde). A

quase paridade entre os cursos de Química/Engenharia Química que se registou até 2000 será agora recuperada em 2005.

Assim, o aumento global previsto para 2005 fica a dever-se ao aumento do número de candidatos aos cursos de Bioquímica e de Química, apesar das perdas nos cursos de Ensino de Física e Química e de Engenharia Química.

Paulo Ribeiro Claro

Prémio Nobel da Química 2005: Metátese – uma dança de troca de pares

Os Laureados do Prémio Nobel da Química deste ano foram reconhecidos por terem tornado a metátese numa das reacções mais importantes da química orgânica. Através da sua aplicação estão abertas as portas para a criação de inúmeras moléculas novas com aplicações nos mais diversos campos, como por exemplo no domínio da farmacêutica. O limite para a concepção de novas formulações começa a ser limitado apenas pela imaginação do seu criador!

O carbono está contido em todas as substâncias orgânicas. A vida na Terra assenta sobre estruturas compostas de carbono. Os átomos de carbono podem ligar-se entre si em cadeias mais ou menos longas, formar ligações com outros átomos (por exemplo, hidrogénio e oxigénio), formar ligações duplas, enfim toda uma multitudine de arquitecturas.

Com origens nas palavras gregas meta (mudança) e thesis (posição), a metátese consiste na troca de grupos de duas moléculas. Se pensarmos na reacção $AB + CD \rightarrow AC + BD$, o fragmento B, trocou de posição com C. No Esquema, está exemplificado o processo de metá-

tese para a reacção entre duas olefinas. Alegoricamente a metátese pode ser comparada a uma dança de troca de pares.

O desenvolvimento de catalisadores para metátese tem sido um dos contributos mais marcantes para o desenvolvimento de vias sintéticas eficazes para um grande número de moléculas de elevado potencial aplicado.

Em 1971 Yves Chauvin (n. 1930, França) proporcionou uma descrição detalhada das reacções de metátese (mecanismo de Chauvin) e indicou que tipos de compostos metálicos poderiam ser utilizados como catalisadores nessas reacções. Chauvin é actualmente director de pesquisa honorário do Instituto Francês do Petróleo.

Em 1990 Richard R. Schrock (n. 1945, EUA) foi o primeiro a produzir um catalisador metálico molecular de molibdénio para reacções de metátese, com elevada actividade. Este catalisador culminava uma série de contribuições bem sucedidas neste campo, mas apresentava uma eficiência sem precedentes, o que lhe garantiu distribuição comercial. Schrock é Professor de Química (Cátedra Frederick G. Keyes) no Instituto de Tecnologia de Massachusetts (MIT), EUA.

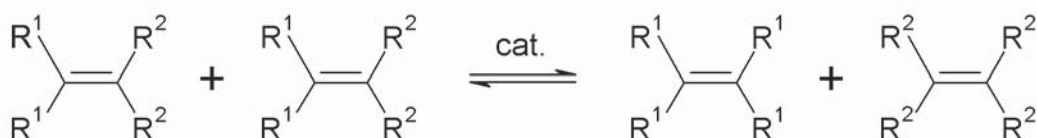
Em 1992 Robert H. Grubbs (n. 1942, EUA) desenvolveu um catalisador mais versátil, segundo um complexo de ruténio-carbeno, estável em solventes próticos, capaz de catalisar as mesmas reacções que o complexo de Schrock, mas com uma tolerância superior em manipulações orgânicas tradicionais. Grubbs é Professor de Química (Cátedra Victor e Elisabeth Atkins) no Instituto de Tecnologia Química (Caltech), EUA.

A metátese é utilizada correntemente em indústria química, especialmente na produção de princípios activos para medicamentos, e de materiais plásticos avançados. Graças ao trabalho dos laureados foram desenvolvidos métodos mais eficientes (menos passos reaccionais, melhor conversão), mais simples (capazes de operar em condições PTN e em atmosfera aberta) e ecológicos (solventes não agressivos e menos resíduos nocivos).

Este é um exemplo de como a investigação fundamental pode efectivamente contribuir para o benefício do Homem, da sociedade e do ambiente.

(Fonte: Nota de Imprensa da Real Academia Sueca de Ciências)

JLF



Infarmed

www.infarmed.pt

O Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (Infarmed) é o equivalente português da famosa FDA nos Estados Unidos da América (*U.S. Food and Drug Administration* – www.fda.gov). No entanto, já existe desde 1993 a Agência Europeia dos Medicamentos (www.emea.eu.int) que tenta centralizar, a nível europeu, o controlo dos produtos medicinais e veterinários.

O Infarmed – instrumento principal do Ministério da Saúde – tem de garantir o acesso dos cidadãos a medicamentos, produtos de saúde e tecnologias de saúde de qualidade, eficazes e seguros; avaliar e inspeccionar a actividade farmacêutica; promover e apoiar, em ligação com as universidades e outras instituições de investigação e desenvolvimento, nacionais ou estrangeiras, o estudo e a investigação nos domínios da ciência e tecnologias farmacêuticas, farmacologia, farmacoeconomia, farmacoeconomia e biotecnologia, etc.

O *site* do Infarmed propõe, além das diferentes notícias e alertas de segurança, vários instrumentos de apoio à decisão clínica e terapêutica para todos os profissionais da saúde tais como: o acesso ao Prontuário Terapêutico online (www.infarmed.pt/prontuario/index.php) e ao Infomed (www.infarmed.pt/infomed/inicio.php) que divulgam uma informação objectiva sobre todos os medicamentos, além do Guia dos Medicamentos Genéricos (www.infarmed.pt/genericos/index.html) que se assume como um conjunto de orientações para apoio à prescrição e ao uso dos medicamentos genéricos.

Adicionalmente, encontra-se também disponível uma lista de eventos, cursos, conferências e acções de formação.



Pubmed

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>

É muito comum perder a morada de um *site*, especialmente quando esta é longa e não contém uma palavra-chave que nos ajude a decorá-la. Pubmed faz parte destes sites muito úteis e complicados de encontrar na Web.

Qualquer investigador confirmará que um trabalho de investigação começa sempre com uma boa pesquisa bibliográfica. Os acessos às bases de dados importantes têm custos e estes são geralmente suportados pelas Universidades ou empresas interessadas. Infelizmente nem sempre é possível ter acesso a tudo, a qualquer momento ou sítio geográfico. Assim existem bases de dados – mais limitadas – que permitem pesquisar livremente temas variados. Pubmed é um motor de pesquisa bibliográfica de eleição para encontrar informações científicas relacionadas com a saúde na literatura biomédica. Este *site* foi desenvolvido pelo Centro Nacional para a Informação Biotecnológica (NCIB) na Biblioteca Nacional de Medicina situada no Instituto Nacional da Saúde (NIH) nos Estados Unidos da América (EUA). Pubmed permite executar consultas na famosa base de dados Medline que cobre campos como: medicina, enfermagem, medicina dentária, medicina veterinária, etc. Medline contém mais de 12 milhões de citações bibliográficas e resumos oriundos de mais de 4800 jornais da área biomédica publicados nos EUA e 70 outros países, a partir dos anos 60.



Pharmaceutical technology

<http://www.pharmaceutical-technology.com>

Necessita de informações actualizadas sobre o que se passa na indústria farmacêutica ou do contacto de uma empresa específica nesta área? Se for este o caso, é essencial consultar o *site* gerido pela SPG Media, onde é possível encontrar várias listas com contactos, incluindo empresas produtoras de fármacos (mais de 135) e organizações ligadas à indústria farmacêutica. Também é disponibilizada uma lista de empresas que fornecem produtos e serviços relacionados com as diferentes etapas encontradas na indústria farmacêutica, desde a construção de instalações adequadas e salas limpas até ao tratamento de efluentes.

Além dos contactos mencionados, uma das partes mais interessantes deste *site* é constituída pela informação que disponibiliza sobre projectos industriais actualmente em desenvolvimento, agrupados pela área geográfica onde estão inseridos.

Finalmente, é também possível aceder a uma lista extensa e detalhada de encontros agendados para o próximo ano relacionados com a área farmacêutica, incluindo vários na área da química.

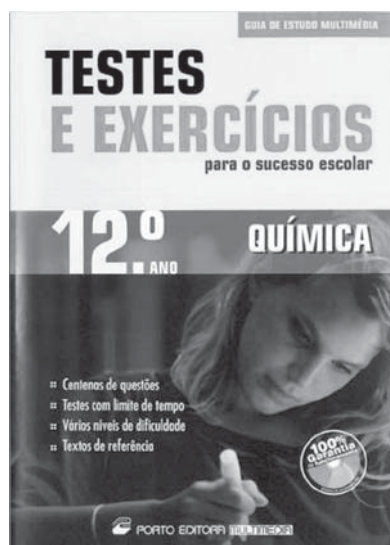
Christophe Siquet



Testes e Exercícios para o sucesso escolar – Química – 12.º ano

Porto Editora, Porto 2004. €19,99. ISBN 972-0-64024-3

MARTA PINHEIRO¹, JOÃO PAULO LEAL²



Este programa (ou guia de estudos multimédia), editado pela Porto Editora, destina-se aos alunos do 12.º ano de escolaridade do Ensino Secundário que frequentam a disciplina de Química, cuja aprovação na mesma depende da classificação obtida durante o ano e do resultado obtido no exame nacional da disciplina em questão. Assim, o programa de *software* educacional Testes e Exercícios – Química – 12.º ano tem como objectivo preparar os alunos do 12.º ano de escolaridade para os testes de avaliação da disciplina de Química e para o exame nacional de Química. Pode também ser utilizado por professores para enriquecerem as

suas aulas com imagens, animações e exercícios.

O programa permite, entre outras coisas, criar um perfil do utilizador (opção Utilizadores), testar os conhecimentos sem limite de tempo, seleccionando o tema e o nível de dificuldade das perguntas (opção Passo a Passo), simular um exame real (opção Testes), consultar textos que abordam conteúdos curriculares (opção Resumos) e aceder a exames, correcções e critérios de correcção das provas nacionais (opção Exames Nacionais).

A consulta de textos de referência, que abordam os conteúdos curriculares, está organizada por temas gerais divididos em sub-temas e secções. Existe ainda a hipótese do utilizador realizar uma Pesquisa cujo funcionamento é intuitivamente idêntico ao dos motores de pesquisa usuais. Um aspecto bastante importante nesta parte do programa consiste na possibilidade de imprimir os vários textos apresentados em cada tema, o que é extremamente vantajoso para o utilizador em termos de estudo.

A matéria correspondente ao programa do 12.º ano de escolaridade é apresentada em vários temas e sub-temas que incluem animações, algumas interactivas. Na opção Passo a Passo as questões postas pelo programa têm vários níveis de dificuldade podendo o utilizador escolher o grau de dificuldade pretendido (1, 2 ou 3).

Um aspecto bastante prático deste *software* consiste na barra de ferramentas que permite uma localização muito rápida das funcionalidades do programa pretendidas. Existem ainda determi-

nadas características que contribuem para enriquecer o conteúdo do programa, nomeadamente a possibilidade de aceder a uma Tabela Periódica bastante completa a nível de informação.

Na parte referente aos Exames Nacionais o utilizador pode aceder às provas, às propostas de correcção e aos critérios de classificação dos exames nacionais de anos anteriores (em formato PDF). Infelizmente o programa não tem disponíveis as propostas de correcção de todas as provas de exame apresentadas.

Está ainda prevista uma ligação através da internet ao endereço Edusurfa.pt que apresenta alguns tópicos relacionados com a educação, mas que é sobretudo um sítio com informações para jovens de idade correspondente à frequência do 12.º ano de escolaridade.

O manual que acompanha o *software*, e que pode ser consultado através da barra de ferramentas (de modo similar ao que acontece nos programas do Microsoft Office), é bastante acessível pois explica, em linguagem muito simples, a melhor forma para explorar cada uma das secções do *software*. Está bem adequado, já que explica os aspectos fundamentais para o utilizador poder ter acesso à generalidade das funções do programa.

Apesar de o programa apresentar algumas características que poderiam ser melhoradas, é bastante útil para utilização nas aulas por parte dos professores. É igualmente útil para os alunos que pretendam preparar testes de avaliação ou o Exame Nacional do 12.º ano.

¹ Escola Básica dos 2.º e 3.º Ciclos Quinta de Marrocos, Agrupamento de Escolas Quinta de Marrocos

² Departamento de Química, Instituto Tecnológico e Nuclear, Departamento de Química e Bioquímica e Centro de Química e Bioquímica, Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa

Atracção Química

PAULO RIBEIRO CLARO*

Os resultados da primeira fase de candidaturas ao ensino superior em 2005 revelam um número de candidatos aos cursos da área de química (Química, Bioquímica, Engenharia Química, Ensino de Física e Química), muito semelhante ao do ano anterior, interrompendo assim a tendência de queda acentuada dos últimos anos. As razões deste efeito são certamente muito variadas, e não há qualquer certeza de que seja sustentável, mas estes números encorajam todos os que se têm empenhado nas muitas actividades de Atracção Química.

No dia em que foram conhecidos os resultados da primeira fase do concurso geral de acesso ao ensino superior de 2005, a SPQ noticiou no seu sítio na *internet* um resultado surpreendente: os cursos da área de Química tinham preenchido mais vagas (1065) do que no ano anterior (1055). Em termos percentuais, em 2005 foram preenchidas 63,2% das vagas postas a concurso, contra 60,4% em 2004.

A importância deste resultado torna-se mais evidente por análise do gráfico da Figura 1, que mostra a evolução do número de candidatos colocados em 1.ª fase e do número de inscritos pela primeira vez a 31 de Dezembro de cada ano – sendo este último número o mais significativo, pois representa o número de alunos que efectivamente concretizaram a sua inscrição, após a 1.ª e 2.ª fases.

Como se pode observar, desde o ano 2000 que há uma tendência de perda

constante de alunos inscritos em cursos da área de química, com um valor médio de 240 alunos/ano. Esta tendência é paralela à perda de alunos candidatos em 1.ª fase, de acordo com os resultados disponíveis a partir de 2001. Este paralelismo permite fazer uma extrapolação para 31 de Dezembro de 2005: o ritmo de perda é claramente reduzido, havendo até a possibilidade de um pequeno ganho!

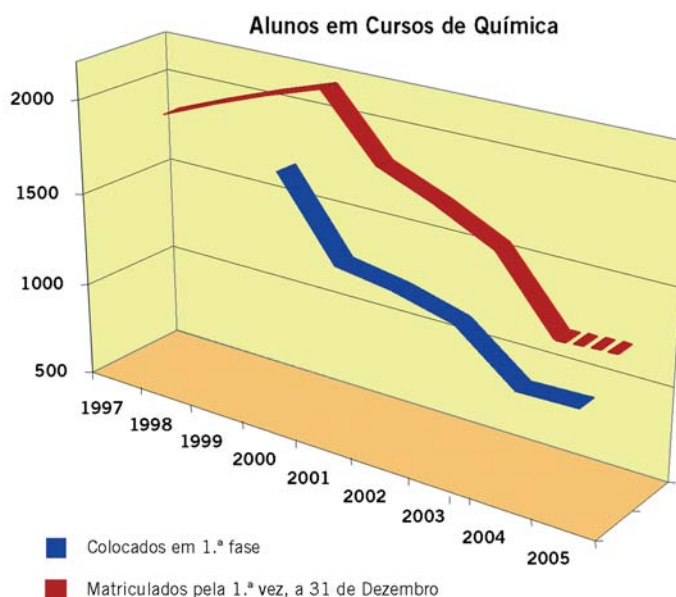
Evidentemente, não é possível saber se 2005 representa o início da recuperação da Química nas preferências dos alunos ou se estamos apenas perante um ano de excepção. Do mesmo modo, seria abusivo querer associar este resultado ao trabalho desenvolvido por todos nós no Programa “Atracção Química”...

Limitemo-nos aos factos: por um lado, a perda de alunos em 2005 é residual, o que contrasta fortemente com os anos anteriores; por outro, 2005 foi também um ano em que se verificou um número

significativo de actividades das universidades para (e com) os alunos do ensino básico e secundário (não apenas aquelas que resultaram de iniciativas da SPQ, mas também muitas outras que foram sendo desenvolvidas um pouco por todo o lado), actividades essas que acabaram por ter alguma divulgação a nível da Sociedade: em reportagens televisivas, em programas de rádio, em jornais nacionais, em jornais regionais, nas conversas entre alunos, pais e professores...

Estas actividades podem não ser determinantes, mas temos razões para acreditar que dão um contributo válido. E estes resultados devem encorajar todos aqueles que se têm empenhado não só no “Programa Atracção Química” mas em todos os programas de atracção química.

Fontes: Ministério da Ciência e Ensino Superior (OCES e DGES) e Imprensa.



*Coordenador das Olimpíadas de Química e Secretário-Geral Adjunto da SPQ

O ensino da química aos jovens

ANA TAVARES SOUSA *

Se fosse pai e o seu filho ao chegar a casa lhe mostrasse a síntese programática da componente de Química do 11.º ano e nela lesse [1]:

Tema: Produção e controlo – a síntese industrial do amoníaco

Subtemas:

- O amoníaco como matéria-prima;*
- O amoníaco, a saúde e o ambiente.*
- Síntese do amoníaco e balanço energético.*
- Produção industrial do amoníaco.*
- Controlo da produção industrial.*

Tema: Da atmosfera ao Oceano: soluções na Terra e para a Terra

Subtemas:

- Água da chuva, água destilada e água pura.*
- Águas minerais e de abastecimento público: a acidez e a basicidade das águas.*
- Chuva ácida.*
- Mineralização e desmineralização das águas.*

Se depois lhe pedisse a síntese da componente de Física do mesmo programa e fosse confrontado com os seguintes títulos:

Tema: Movimentos na Terra e no espaço

Subtemas:

- Viagens com GPS*
- Da Terra à Lua*

Tema: Comunicações

Subtemas:

- Comunicação de informação a curtas distâncias*
- Comunicação de informação a longas distâncias*

O que pensaria que o seu filho iria aprender de Química e de Física? Resposta difícil, não é?

Estes são títulos do programa de Física e Química A, do 11.º ano do Ensino Secundário.

Esta disciplina não pertence ao currículo de nenhum curso tecnológico, como se poderia ser levado a pensar ao ler tais títulos. É uma disciplina bienal estruturante, da formação específica, do Curso Geral de Ciências e Tecnologias. Está sujeita a Exame Nacional, cuja prova pode servir de ingresso para o Ensino Superior.

Mas não se assustem, caros colegas. Sob a alçada de tais títulos vamos leccionar os aspectos quantitativos das reacções químicas, com grau de pureza de componentes, rendimento de reacção, cálculos estequiométricos, equilíbrio químico, constante de equilíbrio, quociente de reacção, princípio de Le Chatelier, solubilidade e respectivo produto, produto iónico da água, ácido-base, redox, ligação química, tudo com os respectivos cálculos habituais. Ou seja, mais ou menos o que antes era leccionado nos 11.º e 12.º anos. Nos manuais vão aparecendo referências ao amoníaco, em geral forçadas.

Quanto à componente de Física, nela aprende-se a Física Clássica – forças e movimentos – aqui o programa encolheu em relação ao anterior: agora não se fala em impulso de uma força, nem em momento linear e não se abordam as molas elásticas. Na segunda unidade do programa – comunicações – os alunos vão aprender algumas coisas sobre sinais e propagação de ondas, vão tra-

balhar com o osciloscópio, vão estudar o som, a luz e o electromagnetismo. Mas atenção “electromagnetismo” é um grande “palavrão” para jovens de 16 anos, por isso o programa dá-lhe o subtítulo de “Microfone e altifalante”!

Curiosidade: até ao 11.º ano os alunos só deram algo sobre electricidade no 8.º ano, aprenderam as grandezas fundamentais e os conceitos básicos. No entanto o programa do secundário desde o 10.º ano [2] exige-lhes a realização de trabalhos práticos de física que pressupõem conhecimentos mais aprofundados de electricidade.

A componente experimental dos programas, de carácter obrigatório, e até agora tão defendida como pilar de uma sólida formação científica de base, tem sérios problemas na sua concretização. Falta de equipamento nas escolas, falta de laboratórios em número suficiente, falta de pessoal técnico de laboratório e a recente exigência da ministra de os professores permanecerem na escola ocupados com actividades que não são da sua área, são alguns dos factores que comprometem bastante a realização das componentes experimentais dos programas de ciências. O desaparecimento das Técnicas Laboratoriais de Química, Física, Biologia e Geologia, vem agravar esta situação, mas sobre tal já muito se reclamou em vão.

Mas para além das políticas ministeriais e de escola é assustador observar a forma como os próprios programas obrigam a ensinar ciência. Não só os títulos das unidades programáticas são descabidos, como grande parte dos trabalhos experimentais obrigatórios estão desajustados ao nível de ensino,

* (anatsousa@hotmail.com)

sendo incompreensíveis para os alunos, conduzindo a uma desmotivação para a aprendizagem das ciências. Não há transversalidade entre as componentes de Física e de Química, nos dois anos em que a disciplina é leccionada. São os professores que a fazem, gerindo os programas de modo a não se repetirem nas duas áreas. O grau de exigência a nível de cálculo e de precisão quase varia de capítulo para capítulo. Os manuais publicados contêm imensos erros. Tão depressa se tenta passar a mensagem do processo experimental ser a base do conhecimento científico e da precisão e exactidão dos resultados experimentais ser decisiva para a formulação de

teorias, como se soluciona o problema da má qualidade de um projecto experimental escrevendo no livro auxiliar do professor frases como: “Efectuaram-se várias determinações experimentais e seleccionaram-se os melhores valores obtidos.” [3] – a propósito de uma experiência mal concebida para a determinação da aceleração gravítica terrestre. Nesta experiência obtêm-se resultados como por exemplo 3,2 ou 5,7 ou 14,6 ou 9,6 ou 9,8... sendo então sugerido que se analisem os resultados de forma a obter o esperado!

Será que não deveríamos todos insurgir-nos contra o Ensino da Ciência que se está a fazer neste país?

Bibliografia

- 1 Isabel P. Martins, Helena Caldeira, *et al*, *Programa de Física e Química A, 11.º ano*, Ministério da Educação, DES, 2003.
- 2 Isabel P. Martins, Helena Caldeira, *et al*, *Programa de Física e Química A, 10.º ano*, Ministério da Educação, DES, 2001.
- 3 M. Margarida R. D. Rodrigues, Fernando Mourão Lopes Dias, *Guia de Exploração das Actividades Prático-Laboratoriais, Física na Nossa Vida, 11.º ano*, Porto Editora, 2004.

Os artigos de opinião são da exclusiva responsabilidade dos seus autores

Actualidades Científicas

Ataque em Massa

Um novo recorde foi estabelecido por investigadores do ETH Zurique no campo da espectrometria de massa (EM). A equipa liderada por Renato Zenobi detectou a maior razão massa/carga de sempre que atingiu um valor superior a 1 milhão de Dalton (MDa). Este feito abre novas possibilidades para o estudo de espécies macromoleculares, tais como proteínas e partículas virais.

Zenobi e os seus colaboradores tiveram de resolver dois problemas: como vaporizar e ionizar a amostra sem a desintegrar e como detectar uma partícula de tamanho tão elevado. Para tal, verificaram que poderiam utilizar métodos de ionização desenvolvidos recentemente, de forma a transferir as macromoléculas (como proteínas ou ácidos nucleicos) para a fase gasosa. Para tal, usaram técnicas de dessorção e ionização através da aplicação de um laser UV pulsante. Para separar os iões pela sua razão m/z , a equipa recorreu a um método de espectrometria de massa padrão – tempo de voo – que possibilita a separação dos iões pelas diferenças dos intervalos de tempo que estes necessitam para atravessar um tubo no interior da unidade de EM. Os iões com m/z superiores (em geral, os iões maiores) têm tempos de

voo superiores. No entanto, se os iões forem muito grandes, a sua detecção através de detectores convencionais, torna-se muito difícil, ou mesmo impossível, devido à sua velocidade muito reduzida.

Os investigadores sabiam que a produção de iões de carga múltipla tornaria a gama m/z mais acessível à detecção. No entanto, optaram por uma via mais directa, ao utilizar um instrumento desenvolvido pela Comet AG da Suíça, em colaboração com Damian Twerenbold, então da Universidade de Neuchatel, equipado com um detector designado por STJ (*superconducting tunnel junction detector*).

A técnica STJ corresponde a um princípio de detecção completamente diferente dos usados em detectores convencionais baseados no tempo de voo. De forma genérica, Zenobi explica que a STJ funciona mantendo um material a temperaturas dentro da gama de supercondução. Nestas condições, os electrões presentes em camadas de nióbio (que consiste na parte activa do material) agrupam-se nos designados “pares de Cooper”. No entanto, quando uma partícula (por exemplo um ião) colide com a estrutura, são geradas vibrações na rede molecular que quebram os pares de Co-

oper, libertando os electrões. Os electrões livres são direccionados para uma camada fina de óxido no topo do nióbio e podem assim ser detectados como um excesso de corrente. Esta corrente tem uma intensidade directamente proporcional à energia cinética da partícula que provocou o impacto original.

Utilizando esta técnica, a equipa conseguiu obter um espectro de massa simples e interpretável de imunoglobulina M (que tem um peso molecular de aproximadamente 1 MDa) e de um grupo de proteínas, designado por factor de von Willebrand, que representam um papel importante na coagulação sanguínea, e que apresentam sinais de 0.5, 1, 1.5 e 2 MDa.

Zenobi refere que uma promissora aplicação desta técnica seria na análise por espectrometria de massa directa de anticorpos (situados na gama dos 150000 Da) com uma ou duas ligações de antigénios. Deste modo, devido ao novo princípio de detecção, existe um enorme potencial para a substituição de métodos imunológicos por análises de EM, que são mais rápidas, mais precisas e mais quantitativas. (adaptado de *webzine Reactive Reports* (2005) 46).

Paulo Brito

Escola Secundária de Cantanhede

ENTREVISTA CONDUZIDA POR CARLOS FOLHADELA SIMÕES



A Escola Secundária de Cantanhede nasceu com o 25 de Abril de 1974, ocupando as instalações da então Escola Comercial e Industrial (a funcionar no velho edifício do Hospital da Misericórdia e actual Centro de Dia para a terceira idade) e ainda as instalações do antigo Colégio Infante de

Sagres (presentemente o Centro de Saúde concelhio). No início do ano lectivo de 1977/78, a Escola instalou-se no actual edifício e, desde 1997/98, deixou de leccionar o 3.º Ciclo do Ensino Básico, em regime diurno. Estivemos à conversa com o Eng.º Vítor Gomes (VG), Coordenador de Departamento e com o Dr. António José Ferreira (AJF), Professor de Química.

Eng.º Vítor Gomes, na impossibilidade de termos presente o Presidente do Conselho Executivo agradecia que nos apresentasse a escola

VG – A Escola está situada no concelho de Cantanhede que é composto por 168 povoações distribuídas por 19 freguesias. O Concelho é o centro do triângulo formado por Coimbra, Figueira da Foz e Aveiro.

Que cursos ministram?

VG – Temos cursos Científico-Humanísticos: Artes Visuais, Ciências Sociais e Humanas, Ciências e Tecnologias e Ciências Sócio-económicas. Temos ainda quatro cursos tecnológicos, um profissional e quatro cursos de educação e formação, um dos quais é o curso de Técnico de Análise Laboratorial. Temos no ensino nocturno cursos de módulos capitalizáveis e ensino recorrente.

Como definiria a escola que pretendem?

VG – Creio que poderá ser resumida pelo que temos no projecto educativo: "... Não queremos uma escola que se preocupe exclusivamente com o "aprender a conhecer" e com o "aprender a fazer" mas que também se empenhe, de forma sistemáti-

ca, a desenvolver o "aprender a viver em comum" e o "aprender a ser". A formação integral do aluno só será possível se a escola se assumir como comunidade de educação, relação e realização, isto é, se as famílias não deixarem de exercer o seu papel fundamental na educação e acompanhamento dos filhos, se os professores se empenharem na inovação educativa, se os funcionários privilegiarem, no seu trabalho, o desenvolvimento de atitudes formativas dos alunos e se estes entenderem, como finalidade da sua presença na escola, desenvolver aptidões para se transformarem em cidadãos intervenientes nas comunidades locais e no desenvolvimento do seu país. (...)"

Um dos temas da actualidade é o ressurgimento do Programa Ciência Viva. Como o entendem?

AJF – Essa notícia para nós é ótima. Foi um programa que serviu para desenvolver um importante conjunto de actividades. Como é óbvio, vejo esse ressurgimento com muito agrado. Gostaria de frisar que não só para nós como também para as escolas em geral.

Quais as vossas participações anteriores?

AJF – Estivemos no Ciência Viva I, através de uma participação em parceria...

VG – ...sim, com a Universidade de Coimbra (Departamento de Física)...

AJF – ...depois no II já participámos com projectos próprios. Creio que na altura em número de cinco. Foi uma oportunidade de dotar a escola com determinado tipo de equipamento e não poderíamos deixar fugir a oportunidade. O Departamento de Ciências Físico-Químicas não participou no III, embora a escola o tenha feito. No Ciência Viva IV apresentamos um projecto já com a preocupação de envolver entidades exteriores à escola e com uma muito maior preocupação com aspectos pedagógicos, isto é, desenvolver determinado tipo de capacidades e competências nos alunos que participavam nesses projectos. Para eles foi muito mais claro que estavam a participar no Ciência Viva e quais eram os objectivos dessa participação.

As parcerias que referiu foram efectuadas com que entidades?

AJF – Com a Câmara Municipal de Cantanhede, com a Adega Cooperativa de Cantanhede e com o Grupo Fiscal de Coimbra da Guarda Nacional Republicana.

Quais as temáticas dos vossos projectos...

AJF – Eram relacionados com análise química. Havia um determinado tipo de problemas da instituição parceira, que estava ligado à necessidade de fazer análises químicas e nós mostramos isso aos nossos alunos: que tipo de problemas se colocavam e como a análise química poderia ser utilizada para os ultrapassar.

VG – O objectivo básico era mesmo esse.

Qual a postura dos alunos face a esses projectos que normalmente são desenvolvidos para além do currículo?

VG – No nosso caso não foram. Tivemos, e temos, alguma dificuldade em conseguir isso. Os alunos não têm grande disponibilidade para além do horário escolar...

AJF – ...desenvolvemo-los nas aulas de TLQ (Técnicas Laboratoriais de Química). Esta é uma escola só do ensino secundário e temos algumas dificuldades em mobilizar os nossos alunos para actividades extra-curriculares, do género dos clubes, já que têm uma carga de trabalho considerável. Na altura, os projectos foram desenhados para as aulas de Técnicas Laboratoriais de Química e de Ciências Físico-Químicas. Foram quase sempre desenvolvidos como actividades curriculares.

Poderá a participação no Ciência Viva VI estar de algum modo comprometida com o desaparecimento das técnicas ou encontrarão outra forma de desenvolver as actividades?

AJF – Há que encontrar outra forma de fazer as coisas, pois teremos com certeza algumas dificuldades de fazer projectos baseados no modelo anterior.

Entendem que também por isso o desaparecimento das técnicas é negativo...

AJF – Acho que desapareceram as TLQ e não apareceu mais nada...pensou-se na implementação da Área de Projecto mas neste momento ela está confinada ao 12.º ano. A área de projecto poderia ser aproveitada para desenvolver projectos e trabalhos na área das ciências...

...tem um mestrado nessa área...

AJF – Sim, a minha dissertação foi nessa área: como aproveitar as Áreas de Projecto para trabalhar em ciência. A área de projecto seria uma forma razoável de ultrapassar o fim das TLQ mas também acabou por se ficar pela intenção. Neste momento resta-nos a disciplina de Física e Química e acredito que aí os alunos não tenham muito tempo para as actividades de projecto.

Contudo, no Ciência Viva VI, continuaremos a fazer projectos na área curricular...

VG – ...na área curricular, exactamente. Aproveitaremos quer as aulas do 12.º ano de Química e de Física, quer dos outros anos, para abordar alguns temas sob a forma de projecto. Claro que será complicado não contar com as técnicas, que era um espaço exclusivamente, ou quase exclusivamente, para a área experimental. Agora não. Temos a parte experimental intercalada com a teórica o que torna mais complicado conciliar as duas vertentes.

Têm problemas de espaços para permitir essa articulação de forma a que todos possam desenvolver trabalho experimental adequado?

VG – De certo modo não. Temos tido uma diminuição do número de alunos e temos dois laboratórios de química e duas salas que funcionam como laboratórios de física apesar de não estarem equipadas...

...como assim...

VG – ...temos salas normais que são transformáveis em laboratórios, onde colocamos o material sempre que precisamos...o que não se passa na química. Não temos tido, ainda, muito problema com os espaços...

AJF – ...será necessário referir que tem havido uma preocupação na elaboração dos horários para que tal seja possível...

VG – ...temos manifestado à comissão de horários a necessidade de colocar cada turma, pelo menos uma vez por semana, nos laboratórios...

AJF – ...temos também as turmas desdobradas o que é extremamente importante para a realização de aulas práticas.

E o Conselho Executivo tem-vos apoiado na aquisição de material, equipamentos, consumíveis...Dá-vos um apoio efectivo?

VG – Eu diria que muito positivo tendo em atenção o que se vai ouvindo relativamente a outras escolas do país...

AJF – ...o nosso Conselho Executivo tem sido atencioso, vendo o nosso trabalho e o nosso empenhamento, tem dado resposta eficaz. A verdade é que procura sempre que não nos falte nada.

VG – Consumíveis temos sempre. Equipamento é que ainda nos falta algum...

AJF – ...mas a escola faz o esforço para ir adquirindo algum e de ir colmatando as deficiências.

VG – Com a aquisição que tem sido feita e com articulação e cooperação conseguimos dar resposta ao que é pedido nos vários anos.

Participaram noutras actividades?

AJF – Sim, na sequência das participações anteriormente referidas, entrei com uma turma no concurso «Jovem Consumidor Europeu» e tivemos a felicidade de ganhar um primeiro prémio a nível nacional no respectivo escalão etário. É uma coisa que é...

...motivante...

AJF – ...sim, extremamente motivante. Para os alunos é uma coisa que lhes fica marcada no currículo e é bom que o comecem a construir desde cedo. Mas o mais importante é, de facto, a experiência adquirida.

E em que consistiu?

AJF – Era um trabalho sobre bebidas alcoólicas ou não estivéssemos nós na Bairrada...

...(risos)... Abordámos o tema em diversas dimensões: desde a que se relacionava com a saúde, decorrente da prática da ingestão de bebidas, até a parte laboratorial e às diversas análises que podem ser efectuadas. O que espero, como professor, é que este trabalho



António José Ferreira (à esquerda), Professor de Química e Vítor Gomes, Coordenador de Departamento (à direita).

torne esses alunos mais conscientes relativamente à ingestão deste tipo de bebidas.

É também por isso que estão sempre dispostos a aproveitar as oportunidades e desafios lançados?

AJF – Sim, mas tem de haver sempre um enquadramento. Esse projecto foi desenvolvido por uma turma nas aulas de TLQ. O problema que sentimos hoje (o Vítor também pode falar sobre isso) é que, com os novos programas há falta de tempo para realizar este tipo de actividades. Aqui na escola estamos todos de acordo num ponto: os programas são grandes e isso dificulta muito a gestão e a realização de actividades que envolvam mais os alunos como, por exemplo: a participação em projectos, a realização de trabalhos de componente prático-laboratorial, trabalhos de pesquisa, etc. Sentimos que isso fica, no conjunto, comprometido por um programa que é muito extenso...

...o que retira algum espaço de manobra...

AJF – ...sim, embora acredite que ainda se possa otimizar esta gestão. Mas, de facto, o detalhe de alguns conteúdos e objectivos induz o professor num caminho que é muito estreito. Se esse detalhe estivesse nas sugestões metodológicas, as ideias estavam presentes mas não tornava tão difícil para o professor cumprir o programa. Creio, aliás, que esta é uma marca do ensino secundário, os professores preocupam-se, julgo que

sobretudo por uma questão de profissionalismo, em cumprir os programas...

...pois, mas há exames no final...

AJF – ...também por haver exames, mas acho que mais pela cultura profissional. Os professores do secundário têm por hábito cumprir os programas e serem meticolosos na forma como o cumprem. Os programas actuais são tão detalhados que nos obrigam a seguir o tal caminho estreito a que me referi, o que retira oportunidade para abordagens mais inovadoras. Temos notado que, em abordagens que se preconizam mais activas e em que se possa envolver mais os alunos, o que acaba por faltar não são as ideias mas o tempo. Temos tido a preocupação de cumprir a componente laboratorial mas muitas vezes sentimos que corremos, corremos, corremos... fazemos a actividade, mas não quer dizer que os alunos estejam a aprender, que estejam a apreender, que estejam a aproveitar...não há tempo para maturar...

...para os alunos é uma mistura da teórica com a prática enquanto as técnicas eram claramente práticas...

AJF – Sim e há trabalhos práticos que envolvem muitos aspectos teóricos e alguns deles que não estão ligados à componente teórica. Digamos que há muitos aspectos teóricos da própria prática...

...claro...

AJF – ...é uma gestão bastante difícil sobretudo em termos de tempo. Conside-

ro, no entanto, que estes programas são mais motivadores, são mais adequados àquilo que se pretende hoje para o ensino secundário. São mais estimulantes para os alunos e para nós. Mas esbarram com um problema que é incontornável: para fazer o que se preconiza no programa precisamos de mais tempo.

VG – Parece-me que a nossa formação e os nossos hábitos, com estes programas, estão um bocado comprometidos. Nós também não tivemos tempo para fazer formação adequada a estes programas.

Temos tido, no departamento, todos os anos, acções promovidas pelo centro de formação, nomeadamente na área laboratorial dos novos programas. Mas sentimos que não temos ainda tempo de formação suficiente para dar o programa como ele é preconizado.

Creio que os programas foram implementados muito em cima, sem experimentação anterior. Foram implementados e agora nós é que temos de nos “desenrascar”.

Qual a preparação com que ingressam na escola os alunos provenientes do 3.º ciclo?

VG – ...muito mal...

AJF – ...não entendo que seja muito mal. Acho que é antes muito heterogénea...

VG – ...ah, sim, sim...

AJF – ...o que nos obriga a partir quase do zero. Se, numa turma de vinte cinco alunos, há cinco ou seis que nunca fizeram uma decantação ou uma filtração, isso obriga-nos a começar do zero. E outros há que afirmam já o ter feito mas que não se lembram. Como estamos numa escola só com secundário não podemos preparar os nossos alunos a partir do básico.

Mas têm contactos com as escolas de que são provenientes?

AJF – São várias escolas. Não temos tido nenhum contacto em especial. A escola não funciona como agrupamento e como tal não temos tido esses contactos.

Juntou-se a nós o Dr. Carlos Pedro (CP), um dos professores que leccionam o curso de Técnico de Análise Laboratorial. Dr. Carlos Pedro qual a importância destes cursos na área da química?

CP – Cada vez se fala mais na falta de técnicos intermédios. Tenho pouco conhecimento da realidade na área da indústria mas tenho a noção que há um défice de técnicos no patamar intermédio. O engenheiro ou o químico industrial acaba por fazer quase tudo, desde a preparação de soluções até à resolução de situações mais complexas. A preparação destes alunos vai nesse sentido: o de os habilitar a poderem preencher essa lacuna. Ainda há instantes lhes dizia: "...vocês têm de preparar soluções tão bem como respiram...". Creio que o facto de poderem ficar habilitados a preparar as coisas mais simples lhes abrirá várias portas no mundo do trabalho. Mas um aspecto interessante destes cursos é o facto de serem uma alternativa para a conclusão do 12.º ano.

VG – São miúdos com muitas dificuldades ao nível da Matemática e mesmo da Química. Este curso tipo VI vai-lhes permitir, de algum modo, colocá-los no mundo do trabalho.

CP – Ficam com equivalência ao 12.º e habilitados para o exercício de uma profissão...

VG – ...com diploma de nível 3.

É o primeiro ano que funciona?

VG – Sim, é.

AJF – Temos de ver o que irá acontecer a nível de estágio. Temos já contactos estabelecidos, mas ainda nada formalizado. O estágio será um momento importante de afirmação dos alunos e será com certeza uma porta de entrada no mercado de trabalho. Vamos ver se levamos a bom porto esta tarefa. Falta saber se o discurso de falta de técnicos, da necessidade da indústria relativamente a estes profissionais, é efectiva.

VG – Formar, formamos. Esperemos que haja resposta do exterior. Noutras áreas o mercado tem absorvido. Na química, como é a primeira vez, estamos na expectativa. A zona não tem muita indús-



Aspecto de uma aula técnico laboratorial

tria química mas esperemos que surjam outras situações...

CP – ...também não será forçoso que seja nessa área. Temos as celuloses, a cimenteira em Souselas, algumas pequenas indústrias que os podem absorver até no controle de qualidade.

São alunos que frequentaram, no ano transacto, o 12.º ano?

AJF – São alunos que têm de estar em condições de frequentar o 12.º ano...

CP – ...a maioria são alunos que já frequentaram o 12.º sem o concluírem. Só duas alunas é que procedem do 11.º. Temos dois alunos que procedem da área de economia...

Aí é formar de base. É idêntico ao que se passa com os alunos do 3.º ciclo. Temos de começar de início: escrita de fórmulas químicas, cálculos de massas molares...

...o que só se aborda no final do 10.º ano. Estará certo?

VG – Pois, fala-se no final do 10.º a correr e obrigam-se os alunos a dominar o cálculo estequiométrico no 11.º...

AJF – Não me escandaliza que se não dê no básico. Se o básico é formação geral e muitos deles não vão seguir cursos de ciências... Mas isso deve ser levado em consideração quando eles seguem estudos na área das ciências. Tem de haver tempo necessário para eles aprenderem esses conteúdos. Têm de ter tempo para maturar as coisas de outra forma. O que me escandaliza é ter meio bloco, ou um bloco, para trabalhar este conteúdo...

Que projectos têm para o futuro?

AJF – Levar este novo curso, de Técnico de Análise Laboratorial, a bom porto. De momento é o nosso maior desafio.

Sei que é co-autor de manuais, mas talvez mais relevante, que é autor de um kit para análise de plásticos, matéria abordada nos novos programas de 12.º. Como surgiu esta iniciativa?

AJF – Surgiu a partir de um concurso para *kits* experimentais de ciência do Exploratório Infante D. Henrique. Na altura, concorri com uma ideia que achava interessante: um *kit* de análise de plásticos. Foi desenvolvido e levado a concurso com outros trabalhos que, na altura, tiveram melhor sorte! Tive, de seguida, a preocupação de lhe dar um cunho mais profissional. Entrei em contacto com uma empresa que se disponibilizou a desenvolvê-lo de um ponto de vista comercial. É isso que está de momento disponível.

Devo realçar que a marcha de análise do *kit* não corresponde rigorosamente à que está no programa. É diferente mas não deixa de ser uma proposta de trabalho interessante. Espero que possa ser útil. É a minha expectativa...

E os interessados onde poderão obter mais informação?

AJF – Na minha página pessoal, chamada «Química na Web» (<http://quimica-na-web.planetaclix.pt>). Existe uma parte sobre análise de plásticos, com diversos trabalhos práticos e informações sobre o *kit*.

Uso de calculadoras gráficas no ensino da Química Experimental:

medição de valores de pH em misturas ácido-base

ANA P. CARVALHO¹, ABEL J. DUARTE^{2,3}, JOÃO M. ROCHA¹,
ELISETE BEIRÃO³, M. JOÃO RAMALHOSA^{2,3}, M. EDUARDA CARONA⁴,
LUÍS REIS⁴ E CRISTINA DELERUE-MATOS^{1,2,3*}

Introdução

As calculadoras gráficas estão essencialmente associadas a actividades matemáticas tais como a manipulação de expressões algébricas, cálculo de derivadas, integração, curvas de regressão e tratamento estatístico.

A partir do ano lectivo 1996/97 o Ministério da Educação aconselhou o uso destas calculadoras na disciplina de Matemática do ensino secundário. No ano seguinte, passaram a ser obrigatórias para o 10.º ano de escolaridade, podendo os exames nacionais, a partir de 2000, incluir questões específicas cuja resolução envolva este tipo de ferramentas. Com a revisão dos programas do ensino secundário, em vigor a partir de 2004/05, na disciplina de Físico-Química “advoga-se o uso de calculadoras gráficas” e afirma-se que “...muitas das experiências podem ser realizadas com equipamento alternativo, nomeadamente sensores e interfaces ligados a computadores ou a calculadoras gráficas”[1]. No entanto, apesar de nos últimos anos estas calculadoras se terem tornado material obrigatório a qualquer aluno que frequente um curso do domínio das Ciências, a maior parte desses alunos ignoram ou subestimam as suas enormes potencialidades, usando-as apenas para fazer pequenas operações

algébricas e aritméticas. As calculadoras gráficas são poderosos computadores de palmo e meio, que ligados a diferentes sensores, através de interfaces, transformam-se em equipamentos de medida. O aluno possuidor de uma calculadora gráfica, pode assim contribuir para a montagem do laboratório de ensino ao ser portador do seu próprio equipamento.

Neste trabalho apresentam-se os resultados obtidos com a utilização de calculadoras TI-83 Plus (Texas Instruments™) ligadas a sensores de pH através de uma interface CBL2 (Calculator-Based Laboratory), na determinação experimental de valores de pH de soluções [2, 3]. Os ensaios foram realizados em aulas laboratoriais de Química Geral, com alunos do 1.º ano dos Cursos de Engenharia Química (Instituto Superior de Engenharia do Porto) e Engenharia Alimentar, Engenharia do Ambiente, Microbiologia e Bioinformática (Escola Superior de Biotecnologia da Universidade Católica Portuguesa).

Actividade na sala de aula: medição do valor de pH em misturas aquosas de um ácido fraco com uma base forte usando um sensor de pH

Objectivos

- Usar calculadoras gráficas acopladas a sensores de pH como equipamento de medida do valor de pH de soluções aquosas
- Determinar a variação do valor de pH ao longo da adição de uma base forte a um ácido fraco

Procedimento experimental

Material:

- copo de 100 mL
- matraz de 200 mL
- pipeta volumétrica de 40,00 mL
- bureta de 25,00 mL
- esguicho com água desionizada

Reagentes:

- Soluções tampão de pH=4,0 e pH=7,0
- Solução padronizada de ácido acético 0,010 mol/L
- Solução padronizada de hidróxido de sódio 0,020 mol/L

Equipamento:

- Calculadora TI-83 Plus (ou versão superior) com a aplicação DataMate; este programa pode ser obtido por transferência do CBL2
- Interface de recolha de dados CBL2
- Cabo de ligação do CBL2 à calculadora
- Sensor de pH (Vernier™)

Ficha de identificação de riscos, medidas preventivas e correctivas:

Analisar as indicações dos rótulos das embalagens dos reagentes: símbolos, frases indicadoras de risco, recomendações de prudência e eliminação dos resíduos. Consultar a ficha de segurança dos reagentes utilizados existente noutras fontes [4]

A partir da informação recolhida proceder ao preenchimento da ficha (ver caixa)

¹ Escola Superior de Biotecnologia, Universidade Católica Portuguesa, Porto, Portugal

² REQUIMTE, Instituto Superior de Engenharia do Porto, Portugal

³ Instituto Superior de Engenharia do Porto, Instituto Politécnico do Porto, Portugal

⁴ Grupo de Trabalho T³ da Associação de Professores de Matemática

*Autor para contacto: cmm@isep.ipp.pt

Ao entrar no laboratório deverá usar bata, óculos de protecção e luvas

Montagem do equipamento (Figura 1):

Ligar o cabo do sistema CBL2 à calculadora e o sensor de pH ao canal 1 (CH1) do CBL2

Premir a tecla **APPS** da calculadora

Seleccionar a opção **DataMate** e premir **Enter** (ou a tecla correspondente à opção). No monitor da calculadora poder-se-á verificar o reconhecimento do sensor de pH e o respectivo canal (CH1) ao qual este se encontra ligado

Premir 1: **Setup** para aceder ao ecrã de configuração

Calibração do sensor de pH:

Premir 2: **Calibrate**

Seleccionar a opção **Calibrate Now** do ecrã **Calibration**, premindo novamente a tecla 2. Nesta altura pode já ser visualizado no ecrã o valor da diferença de potencial

Retirar a cápsula com a solução de acondicionamento do eléctrodo de pH, lavar com água desionizada e secar com papel absorvente macio

Introduzir o eléctrodo na solução tampão de pH=4,0, deixar estabilizar o valor da diferença de potencial e premir Enter. A calculadora pedirá o valor do pH ao qual correspondeu a diferença de potencial medida, pelo que se deverá registar o valor "4"

Retirar o eléctrodo da solução tampão pH=4,0, lavar abundantemente com água desionizada e secar com papel absorvente

Introduzir o eléctrodo na solução tampão de pH=7,0 e repetir o processo, registando o valor "7"

Premir 1: **OK** no ecrã **Calibration**

Antes de iniciar as leituras de pH, mantenha o eléctrodo mergulhado num copo com água desionizada. É importante evitar que o eléctrodo de pH esteja em contacto com o ar durante muito tempo

Medição do valor de pH das soluções:

Mover o cursor para a opção **Mode** e premir **Enter**

Premir 2: **Time graph**. Esta opção faz a recolha de pontos num período de tempo pré-seleccionado, sendo uma opção aconselhável para um primeiro contacto dos alunos com este sistema

Nota: Opcionalmente, poder-se-ia escolher, no mesmo ecrã, a opção Events with entry, seguida de OK e seleccionando Start para a recolha de dados. Neste caso, após a estabilização do valor do pH com o sensor mergulhado na solução, iniciar-se-ia o primeiro registo, premindo Enter e introduzir-se-ia o valor 0, correspondente ao volume de solução de hidróxido de sódio inicial. Este procedimento seria repetido para cada um dos restantes valores de volume de solução adicionados. No final premir-se-ia a tecla Sto

Premir 1: **OK**

Medir, com pipeta volumétrica, 40,00 mL da solução aquosa de ácido para o matraz

Encher a bureta com a solução aquosa de hidróxido de sódio

Retirar o eléctrodo de pH do copo com água desionizada, secá-lo cuidadosamente com papel absorven-

te macio e colocá-lo no matraz que contém a solução de ácido acético

Premir 2: **Start**

O pH da mistura vai ser determinado em 5 pontos, correspondentes à adição dos seguintes volumes finais de solução aquosa de hidróxido de sódio: 0 mL, 3 mL, 10 mL, 20 mL e 30 mL. Deste modo, após a adição de cada um dos volumes de solução aquosa de hidróxido de sódio acima definidos, deve-se agitar o matraz e registar manualmente o valor do pH obtido após estabilização do seu valor

Lavar e secar o eléctrodo de pH, re-colocando-o na solução de acondicionamento

Recolher os resíduos e colocá-los nos respectivos recipientes de recolha

Relatório

- Traçar um gráfico da variação do valor de pH da solução em função do volume de solução de hidróxido de sódio adicionado
- Calcular teoricamente o valor de pH da mistura para a adição de cada um dos volumes de solução aquosa de hidróxido de sódio indicados



Figura 1
Montagem do equipamento

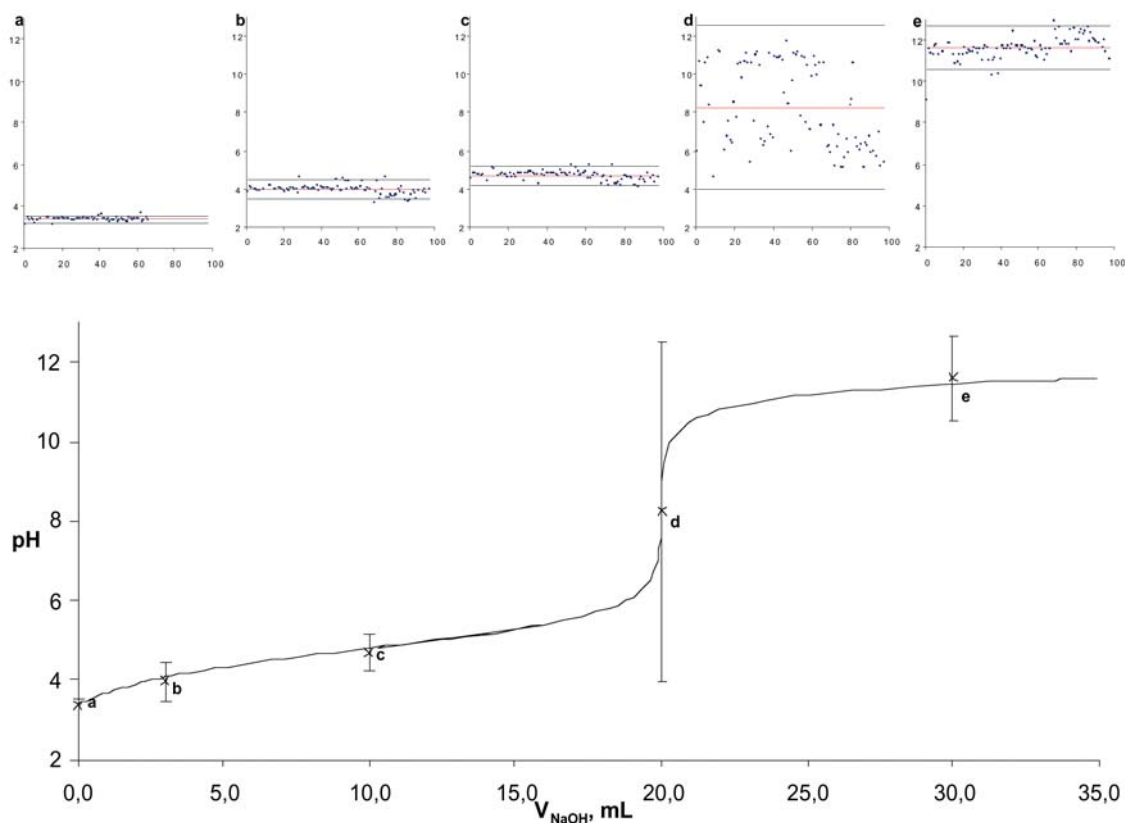


Figura 2 Variação nos valores de pH (teóricos e experimentais) das misturas resultantes da adição de soluções aquosas de hidróxido de sódio com ácido acético

- Comparar os valores de pH obtidos experimentalmente com os previstos teoricamente, sugerindo explicações para as possíveis diferenças observadas

Análise da actividade

Na actividade proposta estiveram envolvidos 230 alunos, organizados maioritariamente em pares, o que permitiu obter

cerca de 100 relatórios. O tratamento dos resultados está sintetizado na Figura 2. As cinco representações designadas por a, b, c, d e e identificam os valores de pH obtidos pelos vários grupos de alunos, para cada um dos 5 pontos acima mencionados: o gráfico a corresponde aos valores de pH da solução aquosa de ácido acético, e os gráficos b, c, d e e aos valores de pH da mistura de solução aquosa de ácido acético com 3,00, 10,00, 20,00 e 30,00 mL de solução aquosa de hidróxido de sódio, respectivamente. O valor médio de pH e o intervalo de ± 2 desvios padrão estão indicados pelas linhas horizontais.

Na parte inferior da Figura 2, pode-se observar a variação dos valores de pH teóricos em função do volume de solução aquosa de hidróxido de sódio. Ao longo da linha teórica estão assinalados os valores médios de pH, nos 5 pontos experimentais testados e os intervalos de variação correspondentes a ± 2 desvios padrão. A utilização destes intervalos não foi indicada com o propósito de delimitar um intervalo de precisão, uma vez que a esse intervalo, não está asso-



Figura 3 Aspecto de uma aula laboratorial

ciado nenhum grau de confiança; esta representação gráfica apenas permite visualizar melhor a dispersão ocorrida em cada um dos pontos seleccionados e comparar os resultados obtidos.

Os valores médios de pH são muito próximos dos valores teóricos (obtendo-se, respectivamente, de a para e, 0,9, 2,6, 2,1, 0,9 e 1,4% de desvio absoluto relativamente ao valor teórico). Da análise dos resultados obtidos pelos alunos, verifica-se que a menor dispersão (desvio padrão de 0,09) ocorre na medição de pH na solução aquosa de ácido acético, gráfico a, dispersão essa que reflecte essencialmente erros na preparação da solução (vários alunos e escolas diferentes).

A partir da adição de uma segunda solução (gráficos b, c, d e e) a dispersão aumenta devido à existência de erros não só na preparação dessa segunda solução, como também na medição dos diferentes volumes de base requeridos. Este efeito acentua-se com o aumento das sucessivas adições de solução aquosa de hidróxido de sódio: obteve-se um desvio padrão de 0,25, 0,24 e 0,55 respectivamente nas situações b, c e e.

A adição de 20,00 mL de solução aquosa de hidróxido de sódio corresponde ao ponto de neutralização da reacção ácido-base. Neste caso (gráfico d), o desvio padrão é de 2,14. Este incremento no desvio pode ser justificado pelo facto de, nesta situação particular, pequenas variações na medição dos volumes adicionados conduzirem a valores significativamente diferentes de pH, para além de continuar a reflectir-se o acumular de erros anteriormente descritos.

Considerações finais

A experiência desenvolvida comprova a capacidade do uso de calculadoras gráficas acopladas a sensores de pH em laboratórios de Química como equipamento de medição, aquisição e tratamento de dados. Um inquérito permitiu verificar que 71% dos alunos envolvidos nesta experiência não conheciam esta extensão das calculadoras gráficas; no entanto, após a realização experimental, 87% classificaram a utilização das calculadoras para este objectivo como sendo fácil.

A metodologia adoptada utilizou uma abordagem interdisciplinar, contribuindo

para a consolidação de conteúdos científicos apreendidos anteriormente de uma forma compartimentada e permitindo uma percepção da investigação de uma forma menos explorada em currículos de cursos superiores da área de ciências e engenharia, mas mais realista.

Agradecimentos

À TEXAS INSTRUMENTS, pelo empréstimo de todo o equipamento utilizado (<http://education.ti.com/portugal>). Aos técnicos envolvidos na preparação e apoio às aulas, Eng.^a Maria Rosa Silva e Eng.^o Amadeu Ricardo.

Bibliografia

- 1 Programa de Física e Química A, 10.º ou 11.º anos: http://www.iie.min-edu.pt/programs/prog_hom/fisica_quimica_a_10_homol_nova_ver.pdf
- 2 Donald L. Volz, Sandy Sapatka, Physical Science With CBLTM, Vernier Software, Portland, Oregon, 1997.
- 3 Materiais do Grupo de Trabalho T³ – APM
- 4 <http://www.pt.vwr.com/app/GenericPage? page?=/search/msds.jsp>

Ficha de identificação de riscos, medidas preventivas e correctivas

Actividade	Risco	Medida preventiva	Medida correctiva

Simulação Computacional Teoria, “Teatro” e Unificação

FERNANDO M. S. SILVA FERNANDES*

Este artigo é uma adaptação da conferência-debate, com o mesmo título, proferida na Reitoria da Universidade de Lisboa, em Maio de 2003, a convite da Cátedra “A Razão” do Departamento de Filosofia da Faculdade de Letras. Trata-se de um texto nas fronteiras da ciência,

da investigação e da filosofia. Traduz algumas das preocupações e interrogações do autor nas suas actividades docente e de investigação. Contém, porventura, polémica, “entropia” e contradições. Mas não são estes alguns dos ingredientes da ciência e da filosofia?

Introdução...

A cultura é um dos produtos da actividade intelectual humana. As suas múltiplas manifestações como a ciência, a arte, a literatura, a política, etc. expressam o esforço humano em compreender o universo, a sua harmonia e o seu todo. São aproximações diversas, modos de olhar diferentes para a realidade de que nós próprios, corpo biológico e consciência, somos parte integrante. Não há cultura sem consciência. Mas poderá haver consciência sem corpo biológico? O núcleo-duro da inteligência artificial parece responder afirmativamente [1].

Não deve identificar-se qualquer dos diferentes modos de olhar a realidade como a própria realidade. Esta é, em última instância, uma síntese, sinérgica, de todos esses pontos de vista.

Quando Maria João Pires interpreta Chopin ou Mozart, traduz o seu modo de olhar, a sua compreensão da realidade que os compositores pretenderam transmitir. Ela teoriza acerca de Chopin ou Mozart, executando “teatro musical”.

Ruy de Carvalho, ao desempenhar Shakespeare, expressa o seu sentimento pessoal sobre os aspectos humanos que o dramaturgo pretendeu analisar.

Ele teoriza acerca de Shakespeare, executando “teatro declamado”.

José Saramago, em *O Homem Duplicado*, transmite-nos a sua visão de ficcionista sobre uma das múltiplas facetas da clonagem, executando “teatro literário”.

Quando Júlio Pomar pintou Mário Soares certamente teorizou sobre a personalidade e transmitiu-nos a sua visão de pintor. Ele executou “teatro visual”.

Quando os governantes falam em democracia, ou outras formas de regime, teorizam sobre as melhores formas de organização e interacções sociais. Desempenham, então, “teatro político”.

Finalmente, quando os cientistas teorizam, eles transmitem-nos o seu modo de olhar para a realidade, convencionalmente designada por realidade física, executando “teatro científico”.

As teorias procuram correlacionar os factos observados e compreendê-los, isto é, descobrir a sua razão de ser e, especialmente em ciência, prever novos acontecimentos. A forma adequada para a explicação de um fenómeno depende fortemente do receptor. Para um teórico pode ser suficiente uma equação matemática. Um experimentalista exige, normalmente, uma explicação mais fenomenológica. Para um leigo, é indispensável uma excelente divulgação que evite a maioria dos aspectos técnicos.

A propósito, a divulgação cultural é de extrema importância, exigindo maturidade e capacidade inventiva. Os benefícios a colher de uma ligação entre o ensino/divulgação e a investigação são consideráveis. Não só para o ensino/divulgação que é encorajado pela investigação, mas inversamente, sublinhe-se, para a própria investigação

Os códigos de avaliação da produção nos diferentes vectores culturais também diferem substancialmente, mas todos eles têm um denominador comum: garantir a originalidade e a validade de cada contribuição.

Teoria e Teatro? De facto, existe uma relação íntima entre a sintaxe e a semântica dessas palavras, como David Bohm, um físico quântico, expressou em *Wholeness and the Implicate Order* [2]:

“The relationship between thought and reality that this thought is about is in fact far more complex than of a mere correspondence. Thus, in scientific research, a great deal of our thinking is in terms of theories. The word *theory* derives from the Greek *theatre*, in a word meaning *to view* or *to make a spectacle*. Thus, it might be said that a theory is *primarily* a form of *insight*, i.e. a way of looking at the world, and not a form of knowledge of how the world is.”

E, continua...

* Departamento de Química e Bioquímica, Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa; E-mail: fsilva@fc.ul.pt

“One might in fact go so far as to say that in the present state of society, and in the present general mode of teaching science, which is a manifestation of this state of society, a kind of prejudice in favour of a fragmentary self-world view is fostered and transmitted (to some extent explicitly and consciously, but mainly in an implicit and unconscious manner...)”.

Discordamos desta evidente “espécie de reducionismo”. Creemos que deve procurar-se a unificação que se manifesta, a cada passo, na harmonia do universo e nos diferentes aspectos da cultura. Ou seja, compreender como manifestações da realidade, aparentemente diferentes, podem ser vertentes do mesmo fenómeno. Não só no sentido de procurar traduzir o universo por um conjunto de equações matemáticas. Talvez que o universo seja demasiadamente complexo para que possa ser totalmente percebido por uma *theory of everything* (TOE). Mas, também, considerando a imensa diversidade, ou nas palavras do físico Freeman Dyson o “infinito em todas as direcções” [3], de modo a integrá-la numa visão tão abrangente quanto possível. Esta aproximação conduzirá a uma melhor compreensão da razão cosmológica e reforçará o valor da ciência bem como de todos os outros vectores da cultura. Isto não significa que se despreze o método reducionista, de extrema utilidade operacional em ciência, mas sempre com a noção de que, nem sempre, o todo é igual à soma das partes. E que temos de procurar as sinergias. De facto, “nada na unha humana prediz a existência do ser humano” segundo Buckminster Fuller [4] de quem falaremos adiante.

Neste contexto, parece-nos interessante referir o psicólogo Maslow, em *The Psychology of Science: A Reconnaissance* [5]:

“It is tempting, if the only tool you have is a hammer, to treat everything as if it were a nail”,

e o neuro-cirurgião Lobo Antunes:

“Um dos remédios para a depressão é a leitura dum livro de Mecânica Quântica ao som de Mozart” (citação de cor, de uma entrevista lida há alguns anos).

Embora necessitemos de peritos nas diferentes áreas do conhecimento, é curiosa a advertência que Wolfgang Pauli (o cientista que enunciou o *princípio da exclusão* relativamente aos estados quânticos dos electrões) fez a Victor Weisskopf (outro físico, ex-director do CERN): “Nunca se torne um perito, e isto por duas razões: em primeiro lugar, transformar-se-á num virtuoso do formalismo e esquecerá a verdadeira natureza; em segundo lugar, arrisca-se a nunca mais poder trabalhar em qualquer coisa verdadeiramente interessante” [6].

Weisskopf [6] aborda estas questões com uma clareza cristalina:

“Estou convencido de que o ensino da ciência deve, com toda a urgência, voltar a dar ênfase à sua unidade e à sua universalidade, evitando a tendência para produzir pequenos artifices especializados num ofício em particular. Não nego que precisamos de peritos competentes, mas devemos preocupar-nos constantemente com os laços existentes entre os diversos domínios científicos e levá-los ao conhecimento dos estudantes. Isidor Rabi soube dizê-lo em poucas palavras: «A própria ciência necessita de integração. A tendência aponta noutro sentido... Só o estudante das licenciaturas, como pobre animal de carga que é, pode pretender saber um pouco de tudo. Como o número de físicos não para de crescer, cada especialidade vai ficando cada vez mais fechada sobre si própria. Uma tal balcanização afasta a física, e, na verdade, todas as outras ciências, da filosofia da natureza que, intelectualmente, constitui o seu significado e o seu objectivo» “.

E, continua...

“No campo da música, o artista que interpreta é altamente considerado. Uma interpretação arrebatadora de Beethoven é considerada como um feito de maior relevância do que a composição de uma peça de segunda categoria. Não hesitarei em defender que a apresentação clara de um aspecto da ciência moderna tem mais valor do que um fragmento de pretensa investigação original, do género daquela que por aí se apresenta em certas teses de doutoramento, e

exige mais maturidade e capacidade inventiva.”

Copenhaga e Proof, uma prova de amor, peças já interpretadas em Portugal, são excelentes exemplos de tentativas da integração da ciência no teatro.

Algumas das obras de Lima de Freitas são inspiradas na geometria fractal, do matemático Benoit Mandelbrot [7], e o artista visualizou na arte manuelina reminiscências dessa geometria.

E o físico-químico-poeta Rómulo de Carvalho/António Gedeão? *Lágrima de Preta*, por exemplo, é leitura obrigatória, pelo menos para os químicos.

Um belo e apelativo ensaio sobre a integração da ciência, arte, tecnologia e consciência/percepção é a obra recente, *Histórias com Sentidos*, da química Raquel Gonçalves [8].

No âmbito da investigação científica algumas tentativas de unificação são histórias com sucesso. Que devem ser sempre contadas às novas gerações. No que se segue esboçamos alguns exemplos [9, 10].

No século XVII, Newton unificou a gravitação universal e a dinâmica dos corpos, com as suas leis e a invenção da análise infinitesimal (esta também inventada, independentemente, por Leibniz), e com base nas observações de Tycho Brahe, Kepler e Galileu. As consequências desta unificação estenderam-se à química, cosmologia e filosofia. A enorme influência das ideias de Newton transparece no poema, escrito após a sua morte, por Alexander Pope: “Nature and Nature’s laws lay hid in Night! / God said, *Let Newton be!* and all was Light.”

Nos séculos XVIII e XIX, Lavoisier, Dalton, Avogadro e Gay-Lussac, entre outros, iniciaram a unificação da química. Foram enunciadas as leis gerais da estequiometria, baseadas na análise quantitativa e na hipótese atómica. Adicionalmente, Mendeléef construiu a tabela periódica dos elementos químicos, uma expressão da estrutura electrónica dos átomos. Por outro lado, Maxwell unificou a electricidade e o magnetismo, a partir das experiências de Faraday e Ampère. Ao estabelecer as suas equações, Maxwell unificou também o electromagnetismo e

a óptica, dando origem à tecnologia das comunicações. O conhecimento das forças electromagnéticas, por sua vez, contribuiu para a unificação da química e da física. Ainda no século XIX, unificaram-se os conceitos de calor, trabalho e energia na síntese monumental da termodinâmica e da mecânica estatística realizada, fundamentalmente, por Carnot, Mayer, Helmholtz, Clausius, Joule, Lord Kelvin, Boltzmann, Maxwell e Gibbs. As limitações impostas pelo 2.º princípio da termodinâmica, por exemplo, são de enorme importância não só para a física, química, biologia e engenharia, mas também para a economia, política, sociologia e filosofia [11, 12]. Infelizmente, essas limitações são frequentemente desprezadas pelos economistas e políticos.

No século XX, Einstein considerou a equação de ondas de Maxwell e revolucionou a física com a teoria da relatividade restrita. Eliminou a hipótese da existência do éter assim como a do espaço, tempo e simultaneidade absolutas. Unificou a massa e a energia. Depois, Einstein unificou a mecânica, a geometria e a gravitação com a teoria da relatividade generalizada. E, sublinhe-se, mostrou que existe uma *verdade invariante*: as leis da física são absolutamente válidas, isto é, independentes do referencial do observador. Na relatividade universal, afinal, também existem invariantes, o que nem sempre é devidamente apreciado! A partir da comprovação experimental das suas ideias, com as observações astronómicas do grupo liderado por Eddington sobre o eclipse solar de 1919 e, posteriormente, com as realizações da energia nuclear, nada seria como antes na ciência e na filosofia. Mas um dos insucessos de Einstein foi não ter conseguido a unificação das forças electromagnética e da gravidade.

Simultaneamente, Planck descobriu que não só a matéria, mas também a energia é discreta, dando origem à mecânica quântica. Einstein serviu-se da discretização da energia para explicar o fenómeno fotoeléctrico. Mas tal era aparentemente incompatível com a continuidade da energia admitida pela teoria ondulatória que explicava os fenómenos da difracção e interferência. Sur-

giu, então, Louis de Broglie avançando a ideia de que não só a radiação electromagnética, mas também a matéria tem características ondulatórias podendo apresentar fenómenos de difracção e interferência. A comprovação experimental da sua ideia deu lugar, entre muitas outras aplicações, à microscopia electrónica.

Werner Heisenberg enunciou o princípio da incerteza, e Niels Bohr apresentou o princípio da complementaridade e a chamada interpretação de Copenhaga da mecânica quântica. As discordâncias entre Bohr e Einstein originaram o “debate do século XX”, cujo paradigma é o paradoxo EPR (de Einstein, Podolsky e Rosen) [13]. Já no presente século, o físico José Croca, da Universidade de Lisboa, mostrou que as relações de incerteza de Heisenberg não são válidas em todos os casos e deu passos significativos para a unificação das mecânicas clássica e quântica [14].

Glashow, Salam e Weinberg [15] unificaram a força electromagnética e a força fraca, esta responsável por algumas das emissões nucleares, contribuindo para o sonho de uma *theory of everything* (TOE).

Benoit Mandelbrot estabeleceu a geometria fractal [7], adequada para a descrição das estruturas complexas e que tem estreita relação com a teoria do caos. Complementou o conceito de dimensão inteira da geometria euclidiana com o de dimensão fractal expressa por números fraccionários. Como já referimos, a geometria fractal tem implicações na arte. O caos, por sua vez, atravessa as linhas de separação entre as diferentes disciplinas científicas. Tratando-se de uma ciência global dos sistemas, reúne pensadores provenientes de diferentes campos [16].

Watson, Crick e Wilkins [17] descobriram a estrutura em dupla hélice do ADN, a molécula da hereditariedade, contribuindo para a unificação da biologia molecular, bioquímica e medicina. Prigogine continuou os trabalhos de Onsager sobre a termodinâmica dos processos irreversíveis e deu contribuições para o esclarecimento dos processos de organização espontânea e das estrutu-

ras dissipativas, bem como para a filosofia da ciência [18, 19].

Entrou-se na era dos computadores, os quais implementaram muitas das ideias de John von Neumann sobre programas residentes, robótica e autómatos celulares [20]. Lofti Zadeh lançou a lógica difusa (*fuzzy logic*) que generaliza a lógica de Aristóteles, e desenvolveu o conceito de *computação com palavras*, realizações de grande importância no âmbito da inteligência artificial, química, física e tecnologia [21].

Finalmente, a simulação computacional passou a estar na ordem do dia nas mais diversas áreas. No campo molecular, a simulação permite “ver” as moléculas em movimento, confirmar princípios fundamentais, determinar propriedades físicas, esclarecer mecanismos moleculares, descobrir novos fenómenos [22, 23] e explorar aspectos tecnológicos. É tempo de lhe concedermos uma parte da nossa atenção.

Vamos simular...

Ilustraremos, agora, uma mistura de química, física, arte e simulação computacional, recorrendo a dois exemplos: os fulerenos e as transições de fase em microagregados de cloreto de potássio. O ubíquo computador, que consideramos como mais um instrumento laboratorial, é um elemento unificador não só em ciência, mas em todos os vectores da cultura. De facto, desde a escala atómica à galáctica, será difícil encontrar, presentemente, uma área que não utilize alguma forma de simulação computacional. Simular é imitar, com base num modelo da realidade que nos pareça poder reproduzir, virtualmente, os fenómenos observados. Em ciência, esses modelos traduzem-se normalmente por equações matemáticas. A matemática é, também, uma linguagem que permite integrar, de forma elegante e útil, descrições complexas. Assim, necessita de ser continuamente praticada tal como qualquer outra linguagem. Porquê, então, o “horror” da matemática? Mais adiante voltaremos ao problema das linguagens.

Os fulerenos constituem uma família de moléculas, cujo primeiro representante é o C₆₀. Esta substância, é uma forma

possível (designada por *forma alotrópica*) do elemento químico carbono. Outras formas alotrópicas do carbono, bem conhecidas de todos, são o diamante (das tão apreciadas jóias) e a grafite (dos modestos lápis ou dos eléctrodos das pilhas de bolso). O C_{60} foi descoberto em 1985, pelos químicos Harold Kroto (Reino Unido), Robert Curl (EUA) e Richard Smalley (EUA), laureados com o Prémio Nobel da Química em 1996. A história desta descoberta pode ler-se no artigo de Kroto [24].

Após a confirmação da existência da molécula com 60 átomos de carbono, por espectrometria de massa, faltava um passo essencial: descobrir a sua estrutura, isto é, como se ligam entre si os 60 átomos de carbono. Aqui, entra a arte em acção. Kroto recordou-se de uma visita à cúpula geodésica da Expo67 em Montreal, delineada pelo arquitecto americano Buckminster Fuller, que é considerado como o Leonardo da Vinci do século XX [4].

A bem conhecida estabilidade energética das estruturas geodésicas de Fuller, constituídas pela ligação de hexágonos e pentágonos; a consideração do teorema de Euler (que estabelece que uma caixa fechada, com um número par de vértices, pode construir-se utilizando 12 pentágonos e qualquer número de hexágonos, excepto um); as recordações de um modelo da abóbada celeste feito para os filhos, após a visita à Expo67, e as estruturas das carapaças da tartaruga e da *aulonia hexagona*, levaram Kroto a propor a estrutura da figura para o C_{60} e, em honra de Buckminster Fuller, a baptizá-lo com o nome de *buckminsterfulereno*.

Esta estrutura foi confirmada em 1990 pelas espectroscopias de ressonância magnética nuclear e de infravermelho.

Mas qual a estabilidade energética do C_{60} ? Esta, pode estimar-se determinando a temperatura à qual uma molécula se desintegra. Uma simulação, por exemplo, indica-nos essa temperatura. Temos o modelo. Depois, com uns condimentos de mecânica quântica e de mecânica molecular, embrulhados num programa computacional, pode produzir-se um filme. Veja-se:

<http://www.pa.msu.edu/cmp/csc/simul/C60melt.html>

O filme mostra que a temperatura de desintegração de uma molécula isolada de C_{60} é da ordem de 4500K.

E o que dizer das moléculas em conjunto? Quais os efeitos das suas interacções mútuas e eventuais impurezas? Neste caso a experiência parece sugerir que acima de 1200K o C_{60} sólido é instável formando estruturas amorfas ou poliméricas. Todos estes factos têm de ser compatibilizados. Este é o papel da investigação científica.

A importância dos fulerenos é considerável. Desde a produção de supercondutores e lubrificantes até à dos nanotubos, os quais se espera que irão revolucionar a tecnologia computacional, é um mundo que se abre a todos os interessados.

Vejamos, agora, alguns aspectos das transições de fase de microagregados (“clusters”) de cloreto de potássio. Os resultados experimentais indicam que esta substância apresenta uma transição de fase sólido-líquido à temperatura de 1045K e pressão normal. Contudo, a experiência é realizada com quantidades de cloreto de potássio que contêm um número de moléculas da ordem de 10^{23} (o número de Avogadro). Como se comportarão microcristais dessa substância (com 8, 64, 216, 512, etc. iões)? Também apresentarão transições de fase? E a que temperaturas? O cloreto de potássio pode formar vidros. E os

microagregados? Serão as leis no limite termodinâmico também aplicáveis a sistemas com um número muito pequeno de moléculas?

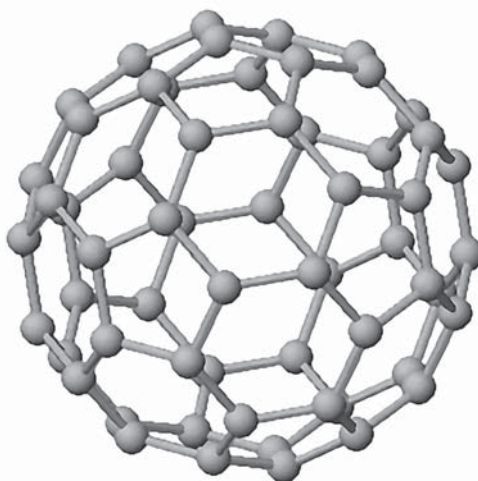
Estes aspectos são de crucial importância. Não esqueçamos, por exemplo, que a formação de qualquer material macroscópico começa por um microagregado. Embora existam técnicas experimentais para estudar microagregados, trata-se de um problema particularmente adequado para ser analisado por simulação computacional. Produzimos alguns filmes sobre o assunto, com base em simulações por Dinâmica Molecular. Podem ser vistos em:

<http://elixir.dqb.fc.ul.pt/clusters>

Aos leitores que consultem essas animações, sugerimos que as imaginem acompanhadas por uma banda sonora. Porque não por exertos do concerto n.º 5 para piano e orquestra do nosso célebre compositor Domingos Bomtempo conduzido, por exemplo, pelo jovem Maestro César Viana do grupo Sinfonia B? É um projecto que esperamos realizar brevemente com novos filmes actualmente em produção.

Para uma visão global...

Para que uma visão global, unificada, seja cada vez mais o ponto de ordem é imprescindível considerar o problema da consciência. O que é, afinal, a consciência? Podem a física e a química dar contribuições para o seu



estudo? Podem, no futuro, os robots ser conscientes, raciocinar, ter sentimentos, em resumo, ter uma mente, uma inteligência? Qual o papel da consciência, por exemplo, no colapso ou redução dos estados quânticos dos sistemas? [1, 25, 26].

Aqui, interliga-se o aspecto das linguagens dos observadores. Segundo Lee Whorf que foi, entre múltiplas actividades, um reputado engenheiro químico e especialista em linguística:

“We are thus introduced to a new principle of relativity, which holds that all observers are not led by the same physical evidence to the same picture of the universe, unless their linguistic backgrounds are similar, or can in some way be calibrated” (em *Language, Thought and Reality*, [27]).

Em “linguistic backgrounds”, Lee Whorf engloba as linguagens faladas e as expressões pictóricas.

O pensamento, a percepção e as linguagens naturais parecem estar, de facto, intimamente relacionadas. Os índios Hopi do deserto do Arizona [27], por exemplo, percebem o universo sem ter no seu vocabulário qualquer referência, explícita ou implícita, ao tempo. Isto é, o tempo não é observável para essa tribo. Usam outros meios para falar acerca do universo. A sua linguagem expressa a sua percepção, e esta não inclui o tempo!

Curiosamente, o matemático Kurt Gödel defendia que o tempo, ao contrário dos números, não existe em qualquer sentido objectivo, sendo um modo particular humano de perceber o universo [20]. Por outro lado, enunciou, em 1931, o famoso Teorema de Gödel demonstrando que, a partir dum sistema de axiomas e regras de inferência, nem sempre é possível decidir se uma proposição matemática é verdadeira ou falsa. Uma verdadeira “catástrofe” que frustrou o sonho de um grupo de matemáticos, liderados por David Hilbert, de erradicar todos os paradoxos da análise infinitesimal e da teoria dos conjuntos, e fundar a matemática numa base absolutamente certa e completa. A explicação do Teorema de Gödel e o seu significado

na arte, na música e na civilização ocidental pode ler-se em *Gödel, Escher, Bach* [28].

O físico Albert Einstein, por sua vez, discutiu com Jean Piaget, psicólogo, se a nossa compreensão do tempo é primitiva ou derivada e se existirá uma intuição da velocidade independente do tempo [29]. E também afirmou que “So far as the laws of mathematics refer to reality, they are not certain. And so far as they are certain, they do not refer to reality” (citado nas referências [21, 30]).

Os chineses, japoneses e outros povos têm, também, uma visão do universo e práticas diferentes das dos europeus que adoptam as chamadas linguagens indo-europeias. Veja-se *O Tao da Física* [31] do físico Fritjof Capra. É interessante anotar a seguinte passagem deste livro sobre o físico dinamarquês Niels Bohr:

“Niels Bohr estava bem ciente do paralelo existente entre o seu conceito de complementaridade e o pensamento chinês. Quando visitou a China em 1937, numa altura em que a sua interpretação da teoria quântica se encontrava já completamente desenvolvida, ficou profundamente impressionado com a antiga noção chinesa de opostos, e desde aí manifestou interesse pela cultura oriental. Dez anos mais tarde, Bohr foi agraciado com o reconhecimento pela sua importante contribuição para a ciência e para a vida cultural dinamarquesa; e quando teve de escolher um motivo para a sua cota-de-armas, o seu favor foi para o símbolo de *Ta-chi* representando a relação complementar que existe entre os arquétipos opostos de *yin* e *yang*. Ao escolher este tipo de simbologia para a sua cota-de-armas em conjugação com a inscrição *contraria sunt complementa* (os opostos são complementares), Niels Bohr reconheceu a profunda harmonia existente entre a antiga sabedoria oriental e a moderna ciência ocidental”.

É curioso notar, também, o interesse que Albert Einstein nutria pela cultura indiana, patente nas suas relações com o líder Mohanda Gandhi e o es-

critor-poeta Rabindranath Tagore com quem discutiu política, religião e filosofia. Veja-se, por exemplo, *Einstein Viveu Aqui* [32]. A propósito de religião, determinismo e livre arbítrio ouvamos Einstein (citado em [32]):

“Honestamente, não percebo o que querem as pessoas dizer quando falam sobre a liberdade da vontade humana. Tenho a sensação, por exemplo, de desejar uma coisa ou outra; mas não consigo compreender a relação que existe entre essa sensação e a liberdade. Tenho a sensação de desejar acender o meu cachimbo e faço-o; mas como posso relacionar esta vontade com a ideia de liberdade? O que está por trás do acto de *desejar* acender o meu cachimbo? Outro acto de vontade? Schopenhauer disse certa vez: «O homem pode fazer aquilo que quer, mas não pode querer o que quer»”.

Mas, voltando às linguagens, o que dizer da matemática? Esta é, também, uma linguagem, simultaneamente analítica e geométrica (pictórica), mais universal e mais adequada a uma calibração (no sentido de Lee Whorf) do que as linguagens naturais. Além de integrar, de forma elegante e útil, descrições complexas, também pode conduzir à descoberta de fenómenos físicos subtilmente escondidos da percepção imediata. Um belo exemplo é a dedução, puramente matemática, da existência de anti-matéria, realizada pelo físico Paul Dirac em 1928 [13], a qual veio a ser experimentalmente confirmada por Carl Anderson em 1932.

Mas será a matemática uma linguagem essencialmente primitiva e intrinsecamente ligada aos nossos actos de pensamento e percepção? Ou, pelo contrário, uma linguagem que tenta expressar factos percebidos, *a priori*, pelos observadores, mesmo nas realizações matemáticas mais abstractas? Como seria uma matemática avançada desenvolvida pelos índios Hopi? Consideraria, por exemplo, a equação de Schrödinger dependente do tempo?

Os problemas da consciência e da inteligência conduzem a mais simulação computacional. As aplicações que vimos anteriormente pressupõem,

de um modo geral, que os problemas estão exactamente definidos e que a sua resolução pode ser sempre realizada através de algoritmos convencionais, isto é, por um conjunto de operações elementares e sequenciais que processam dados completos e precisos e que, sem qualquer ambiguidade, conduzem a uma única resposta. Esses algoritmos baseiam-se em métodos numéricos sofisticados e recorrem ao cada vez maior poder de cálculo dos computadores.

Nos últimos anos, contudo, tem-se identificado uma vasta série de problemas químicos de extrema complexidade, cuja resolução não pode ser realizada, de um modo eficiente, através daqueles algoritmos. Para estes problemas, o ponto essencial não é mais poder computacional e sofisticação matemática, mas uma aproximação inteiramente diferente.

Consideremos a determinação do número de isómeros do $C_{26}H_{54}O$ que são alcoóis, o reconhecimento de uma imagem distorcida que possa corresponder a um grande número de objectos, o planeamento de sínteses químicas com vista a novos medicamentos, drogas ou materiais, o projecto do genoma humano, a estereoquímica de proteínas, a selecção de parâmetros óptimos em análise instrumental, o controlo automático e inteligente de instrumentos numa unidade industrial de larga escala, o estudo da dispersão de poluentes, a cinética em fase gasosa, a análise orientada de bases de dados de estruturas moleculares, a determinação das conformações de energia mínima de moléculas complexas, etc. É claro que poderíamos pensar em algoritmos convencionais para resolver os problemas. Todavia, esses casos tipificam o que se denomina como *explosão combinatoria*, isto é, o número de hipóteses e detalhes a considerar é tão grande que dificilmente um método convencional produzirá uma resposta satisfatória em tempo útil, mesmo que se utilizem a força bruta de um supercomputador ou técnicas numéricas sofisticadas. Adicionalmente, quer os dados, quer os resultados associados a esses problemas possuem, geralmente, uma

incerteza intrínseca, a qual tem como consequência que a sequência de operações para a sua resolução seja frequentemente imprevisível e que a solução não seja única, existindo várias respostas, cada uma delas com um certo nível de confiança.

Actualmente, a abordagem de muitos desses problemas é realizada com base nos métodos da inteligência artificial. Esses métodos tentam simular o raciocínio inteligente num computador. A aproximação-chave é o reconhecimento de que o cérebro não funciona sequencialmente, mas possui uma rede massivamente paralela de neurónios. Os neurónios têm, individualmente, um funcionamento semelhante e porventura simples, mas quando dispostos em arquitecturas paralelas convenientes que permitam o processamento simultâneo e integrado, trocando entre eles a informação recebida do exterior ou processada internamente, manifestam, entre muitos outros, dois aspectos essenciais do raciocínio: os saltos intuitivos e a capacidade de aprendizagem com a experiência.

Os métodos de inteligência artificial reproduzem, num computador, essas características com notável sucesso. Permitem, também, manipular dados mal definidos ou mesmo errados. Adicionalmente, tornam possível o uso de uma área de grande e crescente interesse em química e física: a lógica difusa. A lógica difusa mostra que, afinal, as nossas regras formais de raciocínio, estabelecidas por Aristóteles, são demasiadamente rígidas e não permitem uma abordagem correcta de problemas complexos [21,30]. Todos sabemos que, em geral, a resposta a um problema complexo pode não ser exactamente “sim” ou “não”, mas “talvez”; que a cor de um objecto pode não ser exactamente “preto” ou “branco”, mas “cinzento”, e dentro deste existe uma infinidade de tonalidades.

Os progressos realizados mostram que as contribuições da inteligência artificial são cruciais em química computacional. As redes neuronais artificiais, os sistemas-perito (*expert systems*), os algoritmos genéticos, os autómatos celulares e a lógica difusa passarão a

ser ferramentas usuais para qualquer químico num futuro próximo [33, 34].

Pós-modernismo e heresia...

Nas últimas décadas cresceram as correntes pós-modernas [29, 35-37]. As suas versões mais fundamentalistas são caracterizadas por uma atitude anti-ciência, coberta pelo manto diáfano do humanismo: a ciência não é mais do que uma convenção social, é responsável por uma série de desastres, contribuí para a desumanização das sociedades e está eivada de subjectivismo. Anunciam, deste modo, o “fim da era moderna” e a “crise da objectividade”.

O certo é que esses movimentos pegaram o seu rastilho em todo o mundo, obstruindo projectos de investigação de grande alcance científico e influenciando os currículos de escolas e universidades. Como se as leis de Newton e da mecânica quântica, e os seus ensinamentos e aplicações fossem, de facto, convenções sociais. Isto é, como se a sua validade não fosse comprovada pelo “olho clínico” da evidência experimental.

Todo o progresso numa dada actividade cultural tem, naturalmente, o respectivo reverso da medalha. A ciência e a tecnologia não são, certamente, excepções. No entanto, somente a ciência e a tecnologia podem resolver, através dos seus conhecimentos, métodos e técnicas, os problemas menos positivos que elas possam eventualmente originar. Isto, não é, obviamente, uma convenção social.

A propagação das ideias anti-ciência de algumas facções mais extremistas do pós-modernismo tem contado, claramente, com a iliteracia científica das sociedades que, infelizmente, grassa em todo o mundo, incluindo os Estados Unidos da América [29, 38]. É particularmente preocupante que a ignorância científica seja frequente em alguns governantes influentes e órgãos de comunicação social. Acreditamos que um dos meios para combater a iliteracia científica é reforçar substancialmente a divulgação científica de forma correcta e apelativa. Esta é

uma das responsabilidades que cabe sobretudo aos cientistas.

A despeito das convicções desses movimentos, deve manter-se uma atitude de abertura intelectual perante novas ideias, novas questões e paradoxos que se desprezam, frequentemente, considerando-os como meras especulações metafísicas.

Contudo, atitudes de grande abertura e de quebra do “status quo” de cada vector da cultura, podem ter consequências imprevisíveis e ser consideradas heréticas pelas altas-autoridades das respectivas comunidades. Recordem-se, por exemplo, Sócrates, Jesus Cristo e Galileu. Mas não é necessário recuarmos tanto no tempo, pois pode parecer que se tratam de casos apenas com valor histórico, impensáveis nos tempos modernos da democracia e dos valores universais. Infelizmente, nada mais longe da verdade. Citamos, entre muitos outros, um exemplo actual: o caso de Harold Hillman, médico e especialista em fisiologia, bioquímica e microscopia electrónica. Até 1980 foi um reputado cientista, director do Centro de Neurobiologia Aplicada da Universidade de Surrey, Inglaterra. Um dia, ao entrar no laboratório, deparou-se com um frasco negro contendo ATP (AdenosineTriPhosphate, um composto químico fundamental na energética biológica), encomendado à empresa Sigma Corporation dos Estados Unidos da América, que dizia: “Deve ser guardado ao abrigo da luz”. Como até essa altura os frascos costumavam ser transparentes, Hillman desejou saber a razão da alteração e da advertência. O esclarecimento desse problema, aparentemente simples e sem qualquer importância para os altos desígnios da investigação científica, levou-o a realizar uma série de experiências sobre as células, e as técnicas de fixação, coloração e cortes afins, relativamente à preparação das amostras para a microscopia electrónica. A história é longa e pode ser lida em *O Génio Incompreendido* [39]. Resumidamente, após um intenso labor, Hillman sugeriu que a origem dos lentos progressos na cura do cancro, sida e doença de Alzheimer, por exemplo,

se radica nas estruturas e mecanismos celulares propostos pela biologia. Em sua opinião, muitos desses aspectos, como por exemplo o complexo de Golgi e o retículo endoplasmático, não existem nas células reais, sendo artefactos devidos a alterações provocadas nas células pelas técnicas da microscopia electrónica. Além disso, declarou que tal tem impedido a optimização da investigação em bioquímica, pois a interpretação biológica dos resultados bioquímicos tende a basear-se, em geral, nas imagens fictícias e estáticas propostas pela biologia. Em sequência, avançou a ideia de que os elevados investimentos na investigação biológica, com base na microscopia electrónica, deverão ser preferencialmente encaminhados para um reforço substancial da investigação bioquímica, esta real e dinâmica. Só assim, concluiu Hillman, “se poderá acelerar o progresso da investigação médica”. Enfim, uma “bomba” no seio dos biólogos e microscopistas electrónicos. O epílogo foi dramático. Hillman viu a sua carreira científica arruinada, o laboratório encerrado e recebeu a designação pública de “chalado”. A despeito disto, Hillman teve a seu lado reputados cientistas e ainda resta saber até que ponto as suas ideias são ou não plausíveis. O tempo dirá.

O código da Ciência...

O caso Hillman e outros semelhantes [39] podem sugerir que não existe ética na ciência e que se trata, afinal, de uma actividade cultural desumana, parecendo consubstanciar algumas das convicções do pós-modernismo. Cremos, no entanto, que esses casos demonstram, pelo contrário, que a ciência, como qualquer outra actividade cultural, é essencialmente humana, exprimindo paixões, pontos de vista diferentes e controvérsias. Além disso, possui um código de avaliação muito severo, porventura um dos mais exigentes da cultura.

Esse código tem como ponto essencial garantir a originalidade e a validade dos resultados através da sua submissão a avaliadores (“referees”) conceituados e independentes, desconhe-

cidos dos autores e escolhidos pelos corpos editoriais das revistas. Em princípio, os avaliadores submetem os trabalhos a uma análise exaustiva tentando encontrar provas e, sobretudo, contra-provas dos resultados apresentados sugerindo, então, a sua aceitação ou rejeição para publicação. É claro que os avaliadores são humanos e, como tal, também podem cometer erros ou serem parciais sobre a apreciação dos trabalhos submetidos. A eventual parcialidade é atenuada pela regra geral da escolha de vários avaliadores independentes. Adicionalmente, os autores têm sempre a possibilidade de rebater as críticas dos avaliadores ou de resubmeterem os trabalhos a outras revistas.

É gratificante constatar que as críticas dos avaliadores, num número substancial de casos, têm normalmente sugestões importantes que contribuem para o refinamento dos resultados e da sua interpretação. Mas nem sempre é assim e, frequentemente, os autores são obrigados a trabalhos e argumentações ciclópicas para demonstrar a validade das suas ideias. Veja-se, por exemplo, *Nos Bastidores da Ciência* do químico Sebastião Formosinho [40].

A propósito de avaliadores é interessante referir, em especial quando se comemora o centenário das célebres publicações de 1905 do físico Albert Einstein, um artigo recente [41] sobre a discussão, em 1936, entre Einstein e o editor da prestigiada revista *Physical Review*. O artigo relata a recusa de Einstein em considerar as críticas do especialista anónimo, escolhido pelo editor, para avaliar um trabalho sobre ondas gravitacionais. A partir daí, Einstein nunca mais submeteu qualquer artigo a essa revista. A ironia do facto é que o avaliador tinha razão e, mais tarde, Einstein acabou por corrigir o erro que o trabalho efectivamente continha.

Actualmente, existe um outro aspecto característico do incremento das redes internacionais de investigação. Por exemplo, segundo Holton [29], um artigo publicado na *Physical Review D*, em 1992, enumerava 365 autores

de 33 instituições diferentes espalhadas por três continentes [42]. Quem é quem e qual a estratégia de validação nestas situações é, certamente, um problema adicional. A necessidade das redes de investigação surge, sobretudo, em estudos complexos que exijam grandes infraestruturas humanas e técnicas. Os resultados parecem promissores o que poderá confirmar-se, mesmo nestes casos, o código da ciência funciona em geral.

Finalmente, é bom que se diga que a ciência também possui uma espécie de “feira das vaidades” o que, aliás, só reforça a sua face humana. Aten-te-se, por exemplo, na declaração do químico Gilbert Lewis [43]:

“Science has its cathedrals built by the efforts of a few architects and of many workers”

Resta saber como e em que grupo (dos arquitectos ou dos trabalhadores) se classificará cada um dos membros da extensa comunidade científica.

É tempo de terminar...

Durante esta digressão fomos, porventura, polémicos, “entrópicos” e contraditórios. Mas não são estes alguns dos ingredientes da ciência e da filosofia?

A nossa posição filosófico-científica é um misto de positivismo lógico e de realismo [13]. Cremos que existe uma certa realidade objectiva que flui “lá fora”, independente dos observadores. Mas também estamos conscientes de que é impossível observar um universo liberto de observadores.

Quanto à contradição, essa angústia inevitável, as palavras do poeta Walt Whitman (citadas em [44]) dão-nos algum alento:

“Do I contradict myself? Well then, I contradict myself. I am large. I contain multitudes”.

Agradecimentos

O autor agradece reconhecidamente as sugestões do avaliador, em especial a indicação do artigo sobre Einstein publi-

cado, em Setembro de 2005, na revista *Physics Today*.

Referências

- 1 R. Penrose, *The Emperor's New Mind*, Vintage, London, 1991.
- 2 D. Bohm, *Wholeness and the Implicate Order*, Ark Paperbacks, London, 1985.
- 3 F. Dyson, *Infinito em Todas as Direções*, Ciência Aberta, Gradiva, 1990.
- 4 B. Fuller, *Manual de Instruções para a Nave Espacial Terra*, Via Optima, Oficina Editorial, Lda., Porto, 1998.
- 5 A.H. Maslow, *The Psychology of Science: A Reconnaissance*, Harper & Row, New York, 1966.
- 6 V. Weisskopf, *A Revolução dos Quanta*, Terramar, Mem Martins, 1989.
- 7 B. Mandelbrot, *Objectos Fractais*, Ciência Aberta, Gradiva, 1991.
- 8 R. Gonçalves, *Histórias com Sentidos*, Terramar, Lisboa, 2002.
- 9 J. Simmons, *The Scientific 100. A Ranking of the Most Influential Scientists, Past and Present*, Citadel Press, New Jersey, USA, 1996.
- 10 W. Brock, *History of Chemistry*, Fontana Press, London, 1992.
- 11 J. Rosnay, *O Macroscópio. Para uma visão global*, Editora Arcádia, 1977.
- 12 J. Rifkin, *Entropia. Uma visão nova do Mundo*, Universidade do Algarve, 1987.
- 13 J. Baggott, *The Meaning of Quantum Theory*, Oxford University Press, 1992.
- 14 J. Croca, *Towards a Nonlinear Quantum Physics*, World Scientific Publishing, London, 2003.
- 15 A. Salam, P. Dirac, W. Heisenberg, *Em Busca da Unificação*, Ciência Aberta, Gradiva, 1991.
- 16 J. Gleick, *Caos. A construção de uma nova Ciência*, Ciência Aberta, Gradiva, 1989.
- 17 J. Watson, *A Dupla Hélice*, Ciência Aberta, Gradiva, 1994.
- 18 I. Prigogine, I. Stengers, *A Nova Aliança*, Ciência Aberta, Gradiva, 1987.
- 19 I. Prigogine, *O Fim das Certezas*, Ciência Aberta, Gradiva, n.º 84.
- 20 E. Regis, *Who Got Einstein's Office?*, Penguin Books, London, 1988.
- 21 *Fuzzy Logic in Chemistry*, edited by D.H. Rouvray, Academic Press, New York, 1997.
- 22 F. Fernandes, *Química – Bol. Soc. Port. Quím.*, **90** (2003) 39.
- 23 F. Fernandes, *Química – Bol. Soc. Port. Quím.*, **93** (2004) 49.
- 24 H. Kroto, *Colóquio/Ciências*, **15** (1994), 32.
- 25 E. Squires, *Conscious Mind in the Physical World*, Adam Hilger, Bristol, 1990.
- 26 E. Squires, *The Mystery of the Quantum World*, 2nded., Institute of Physics Publishing, Bristol, 1994.
- 27 B. Lee Whorf, *Language, Thought and Reality*, The MIT Press, Massachusetts, 1995.
- 28 D. Hofstadter, *Gödel, Escher, Bach: An Eternal Golden Braid*, Vintage Books, New York, 1980.
- 29 G. Holton, *A Cultura Científica e os seus Inimigos*, Ciência Aberta, Gradiva, 1998.
- 30 B. Kosko, *Fuzzy Thinking. The New Science of Fuzzy Logic*, Flamingo, London, 1994.
- 31 F. Capra, *O Tao da Física*, Editorial Presença, Lisboa, 1989.
- 32 A. Pais, *Einstein Viveu Aqui*, Ciência Aberta, Gradiva, 1996.
- 33 H.M. Cartwright, *Applications of Artificial Intelligence in Chemistry*, Oxford Chemistry Primers, n.º11, 1995.
- 34 J. Zupan; J. Gasteiger, *Neural Networks in Chemistry and Drug Design*, 2nded., VCH, Weinheim, 1999.
- 35 B.S. Santos, *Um Discurso sobre as Ciências*, Edições Afrontamento, 1987.
- 36 A.M. Baptista, *O Discurso Pós-Moderno contra a Ciência*, Ciência Aberta, Gradiva, 2002.
- 37 J.D. de Deus, *Da Crítica da Ciência à Negação da Ciência*, Ciência Aberta, Gradiva, 2003.
- 38 C. Sagan, *Um Mundo Infestado de Demónios*, Ciência Aberta, Gradiva, 1997.
- 39 F. Di Trocchio, *O Génio Incompreendido*, Dinalivro, Lisboa, 2002.
- 40 S. Formosinho, *Nos Bastidores da Ciência*, Ciência Aberta, Gradiva, 1988.
- 41 D. Kennefick, *Physics Today*, **58-9** (2005) 43. (<http://www.physicstoday.org/vol-58/iss-9/p43.html>)
- 42 F. Abe e outros, *Limit of the Top-Quark Mass from Proton-Antiproton Collision at $\sqrt{s} = 1.8$ TeV*, *Physical Review D*, **45** (1992) 3921.
- 43 G. Lewis; M. Randall, *Thermodynamics*, 2nded., McGraw-Hill, New York, 1961.
- 44 M. João Seixas, *Conversa com Vasco Pulido Valente*, Pública, n.º 227, 2000.

José A. Guimarães Morais

ENTREVISTA CONDUZIDA POR MARCELA SEGUNDO E JOAQUIM LUÍS FARIA

O Professor J. G. Morais é Catedrático da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, sendo presentemente presidente do Conselho Directivo da FFUL e pró-reitor da Universidade de Lisboa. É ainda o actual Presidente da Direcção da Sociedade Portuguesa de Ciências Farma-

cêuticas (SPCF), Editor da Revista Portuguesa de Farmácia e presidente da Comissão Técnica de Medicamentos do INFARMED. A entrevista decorreu na Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa a 17 de Novembro de 2005.

Tendo em conta a sua formação académica inicial no Instituto Superior Técnico, qual foi a importância da química no seu percurso profissional?

Penso que a química foi essencial tanto para a actividade que tenho neste momento, na área da farmacocinética, quanto quando comecei o meu trabalho como investigador em bioquímica. Penso que a química preenche a formação de qualquer pessoa que pretenda trabalhar numa área da biologia ou de farmácia. De facto, se não se conhecer as bases dos fenómenos da química não é possível ter uma abordagem suficientemente aprofundada. Por isso mesmo, nos cursos de Farmácia, a sua presença é significativa. Eu sou adepto de que ela deve manter-se, a par com a física e a matemática, sem as quais não é possível saber química.

Qual o papel da química na formação de um licenciado em Ciências Farmacêuticas? É semelhante ao de outros países da União Europeia?

Eu devo dizer que tradicionalmente os cursos de Farmácia eram cursos de Química com uma componente biológica muito pouco expressiva. Nos velhos tempos, quando eu fiz o curso, tinha uma componente biológica bastante limitada e tinha uma componente farmacêutica também relativamente limitada. Praticamente era quase todo orientado para a química e as suas aplicações,



sobretudo química de síntese e química analítica. Esta formação correspondia a um entendimento do que era o desenvolvimento da indústria farmacêutica e a necessidade que havia de sintetizar novas moléculas...

Quanto ao papel da química nos cursos ministrados nos outros países, tive ocasião de olhar para os currículos europeus pois pertenci a um comité de formação profissional de farmacêuticos, em que um dos objectivos era o estabelecimento da livre circulação de farmacêuticos. Tradicionalmente, por toda a Europa, o peso da Química na formação de um farmacêutico era bastante significativo, correspondendo a mais de 50% da carga curricular.

Posteriormente em Portugal, com a reforma que os cursos em ciências farmacêuticas sofreram em 1978, foi ainda contemplada uma forte componente de química, com introdução de algumas cadeiras biomédicas. Na reforma de 1988 houve uma tentativa de reduzir a componente de química porque entretanto a componente biológica começa a surgir como mais necessária. Também são introduzidas mais algumas disciplinas da área farmacêutica, como é o caso das farmacoterapias e das farmácias clínicas, que são disciplinas mais orientadas para a profissão. Esta mudança está relacionada com as saídas profissionais. A saída profissional foi em tempos a indústria, hoje já não há indústria, é a farmácia de "público", farmácia de oficina... Devo dizer que esta evolução das componentes do curso está relacionada com o que se passa com as saídas profissionais, mas de certa maneira sempre desfasada porque não conseguimos andar ao mesmo tempo, andamos sempre atrás...

Ao efectuar as reformas a reboque das saídas profissionais, corremos o perigo claro do que estava a dizer (estamos sempre atrasados) e por outro lado, a parte de investigação, que é a parte que acaba por dar frutos a longo prazo, acaba por sofrer. Não acha que estamos a tornar os cursos demasiadostecnológicos, demasiado virados para o mercado de trabalho, esquecendo que

a Universidade também tem uma outra função, que é ser garante do conhecimento e do acumular de Ciência?

Obviamente que estas são as preocupações que temos aqui. Também não podemos esquecer que nós preparamos profissionais e portanto o que nós procuramos é dar uma base efectiva de conhecimentos que lhes permitam depois, em formação avançada, pós-graduada, a aquisição dos conhecimentos necessários para a investigação. Não há dúvida que é necessário ter uma componente profissional relativamente forte.

Um dos factores que dificulta a organização dos nossos planos de estudo é a formação de base que vem do Ensino Secundário. A falta de preparação no secundário reflecte-se na necessidade de um 1.º ano extremamente sobrecarregado em matérias básicas, quando nós deveríamos entrar imediatamente em matérias mais avançadas e que são necessárias não só à formação profissional como à formação científica. Neste aspecto, o equilíbrio entre formação científica e profissional é uma preocupação constante que nós temos. Mas é claro que, como em todo o equilíbrio, umas vezes tende para um dos lados...

Se há um deficit claro do ensino secundário, e se Bolonha está completamente virada para o ensino superior, como é que nós vamos conjugar estas duas características?

Querem falar de Bolonha? Bolonha é um disparate... Bolonha é imposto por razões económicas. Não tem nada a ver com melhor preparação no ensino superior. Está relacionado com interesses de desinvestimento nas Universidades. Ponto final. E o disparate reside no seguinte: nós queremos fazer uma formação do 1.º ciclo de 3, 4 anos no máximo sobre um ensino secundário precário e insuficiente. Nós temos 12 anos de formação pré-universitária. Países com maior sucesso e que impuseram de certa maneira Bolonha, têm 13 anos de formação pré-universitária. Portanto, falta-nos aquele ano vestibular, que nós temos que ter nos nossos planos, na Universidade e que vão ocupar um ano da formação que seria necessária para o 1.º ciclo. Por outro lado, o 1.º ciclo

pretende ser um ciclo de formação básica para o prosseguimento de formação mais avançada mas, ao mesmo tempo, dar saídas profissionais. Eu gostaria de saber quem é que resolve esta quadratura do círculo... Nós já temos dificuldades com 5 anos de curso em conciliar a formação científica com a formação profissional. Com 3, 4 anos, não sei como é que se faz. Por outro lado, ainda há uma questão que fica por resolver. Nos últimos anos, quase todas as Universidades desenvolveram fortes programas de pós-graduação, tais como mestrados. Agora é uma questão de designação, pois sei que os outros países continuam a ter este "mestrado



pós-mestrado", que chamam mestrado científico. A situação na Holanda é um caso muito típico, pois um farmacêutico tem 5 anos de curso, e com 6 é mestre. Mas depois eles têm mestrados científicos em cima do mestrado que já tem. Portanto há aqui uma questão de designação. Eu não percebo, não entendo que modelo procuraram imitar... porque isto corresponde a uma mimetização de algo que outros fizeram com sucesso, como é o caso dos americanos. Mas este modelo não tem nada a ver com o modelo americano...

Quando referiu há pouco que actualmente a principal saída profissional para um licenciado em ciências farmacêuticas é a farmácia de oficina, o

que é que aconteceu com a indústria farmacêutica em Portugal?

A indústria farmacêutica em Portugal deslocalizou-se, como agora se diz... Deslocalizou-se para fora do país. Nós tínhamos cerca de 60, 80 fábricas, neste momento estamos reduzidos a umas 20 ou 30. As multinacionais tinham fábricas no nosso país porque nos anos 50, 60 o sistema de comparticipação beneficiava quem tivesse capacidade instalada no próprio país. Portanto, a diferenciação de comparticipação era muito acentuada entre a indústria que tinha fábricas em Portugal e a que não tinha. A maior parte das grandes multinacionais, eu posso mencionar a Pfizer, a Schering, as duas Merck, a Hoechst entre outras... Todas elas tinham fábricas em Portugal. A partir do 25 de Abril e mais recentemente, talvez nos anos 80, é que se assistiu a uma forte migração dessas fábricas para fora do país. Ficaram algumas multinacionais e ficaram as nacionais que existiam. E as nacionais na altura eram muitas mas com a liberalização do mercado e com a introdução de novas regras no que diz respeito à aprovação de novos medicamentos, muitas delas tiveram que fechar as portas. Na sua maioria, o que fabricavam eram medicamentos que deixaram de ter utilidade, que deixaram até de ser medicamentos. Portanto, muitas pequenas fábricas foram encerradas por falta de viabilidade económica. Restam neste momento umas 20, 30, não sei se se tanto, não tenho bem o número...

...que obviamente não tem a capacidade de absorção dos novos licenciados...

Não, não têm. Para os licenciados, a saída profissional que têm é sobretudo a chamada farmácia de oficina, e têm também a indústria, mas em outras funções, tais como a preparação de dossiers para registo de medicamentos, a monitorização de ensaios clínicos e o marketing. Ainda se mantém tradicionalmente a produção e o controlo nas poucas fábricas que resistem. Hoje em dia a formação de um farmacêutico para a indústria farmacêutica é claramente insuficiente apenas com licenciatura. E lá fora, um farmacêutico que queira ingressar na indústria tem de ter

pelo menos um mestrado ou doutoramento...

Também haviam aquelas empresas nacionais: Hovione, Cipan, como é que estas empresas estão actualmente?

A Hovione está de boa saúde porque ainda tem uma projecção internacional muito forte, mas a Hovione é sobretudo indústria de química farmacêutica, não é indústria farmacêutica. A Atral-Cipan tem uma componente forte da Biotecnologia, com base em fermentações e faz alguma síntese mas é sobretudo uma empresa farmacêutica, de produtos farmacêuticos. Neste momento temos mais meia dúzia de empresas que são, entre outras, a Bial, o grupo Tecnimed, a Medinfa, que têm alguma expressão. De resto temos empresas que fazem licenciamento e temos também as chamadas empresas de genéricos, algumas nacionais e outras internacionais que operam em Portugal. A capacidade instalada de fabrico é mais do que suficiente para o que o país consome, tendo em conta que uma grande parte dos medicamentos vem do resto da Europa, sobretudo de Espanha. Portanto, há uma limitação nas saídas profissionais para a indústria.

Por outro lado, há uma enorme expansão na farmácia de oficina porque hoje em dia praticamente em cada Farmácia há dois farmacêuticos e em algumas grandes farmácias mais do que isto. As análises clínicas, que eram uma outra grande saída, foram vítima de um quid pro quo. A reforma de 1978 tinha um ramo específico das Análises Clínicas. A reforma de 1988 fundiu os 3 ramos e criou uma pós-graduação para as Análises Clínicas, que eu acho que é onde ela deve estar. Ou seja, uma formação de 5 anos, mesmo com estágio, mesmo com dois anos dedicados para Análises Clínicas, não faz de nenhum farmacêutico um bom analista clínico. Lá fora os analistas clínicos são normalmente pessoas com uma formação avançada, quase ao nível do doutoramento e por isso devem ter uma intervenção significativa nessa área. Senão são apenas técnicos que operam um cromatógrafo ou um espectrofotómetro ou um analisador. Nós aqui temos um problema, sempre tivemos um problema que é a

questão da formação dos médicos na área, que são patologistas clínicos e além disso têm o monopólio da direcção dos laboratórios de análises clínicas nos hospitais. Portanto, um farmacêutico analista clínico tem que se limitar à actividade privada, que neste momento também está a sofrer uma transformação enorme porque quase todos os pequenos laboratórios de análises clínicas foram comprados por grandes multinacionais, que montam grandes centrais de análises e transformam estes laboratórios em postos de colheita. Hoje em dia o panorama nas análises clínicas é relativamente estrangulado como saída profissional. No entanto, nós aqui em



Lisboa mantemos um curso de Análises Clínicas que tem os seus fregueses, já formamos umas dezenas de analistas clínicos, que são reconhecidos pela Ordem. Como sabem, a Ordem dos Farmacêuticos tem um Colégio da especialidade de Análises Clínicas para a qual é necessária uma formação complementar e que confere a possibilidade de fazer contratos com o Serviço Nacional de Saúde pela prestação de serviços de análises clínicas. A situação está em transformação, nós vamos manter esta pós-graduação, porque acho que faz sentido, pois a formação implica as 4 grandes vertentes das análises clínicas: microbiologia, bioquímica, hematologia e imunologia. E portanto aprendem isto tudo em dois anos... porque os 5 anos

anteriores, mesmo com estágio, não lhes dão capacidade. E mesmo assim provavelmente teremos que especializar ainda mais esta formação... Mas, por enquanto, o analista clínico português é um polyvalente que tem que saber desta 4 áreas.

...um curso de banda larga...

Bom, continuamos com a velha polémica... O que é que interessa: um curso de banda larga ou um curso de banda estreita... Nós continuamos numa banda larga, dentro da banda estreita da Farmácia.

Além de formar pessoas para o mercado de trabalho, é também papel da Faculdade formar pessoas para continuar com a investigação. Qual é o panorama da investigação em Portugal? As companhias farmacêuticas, quer as instaladas, quer as nacionais colaboram com a Faculdade?

Se querem falar da química é uma coisa, se querem falar da farmácia, da indústria farmacêutica é outra... Se querem falar da componente biológica também é outro assunto... São três panoramas relativamente independentes e diferentes...

Faça-nos por favor uma visita guiada...

Química. A química de síntese, a química chamada medicinal ou química terapêutica... Nunca sei traduzir "medicinal chemistry". Em Portugal há quem diga que é química medicinal, eu chamo química terapêutica para distinguir da química farmacêutica, que tem uma conotação um bocadinho mais virada para a análise...

A designação "química medicinal" faz sentido em inglês porque "medicinal" quer dizer medicamentos. Talvez a forma mais correcta fosse "química medicamentosa", mas é um nome horrível... Nós aqui chamamos química farmacêutica e terapêutica, é uma solução que encontramos.

Eu não tenho uma grande noção do que é que se faz nesta área, mas a minha ideia é que há muito pouca indústria farmacêutica estabelecida em Portugal que solicite à nossa Faculdade trabalho

nessa área. Nós temos aqui um centro de estudos em ciências farmacêuticas que tem uma forte componente de química terapêutica, coordenado pelo Prof. Rui Moreira, cujos projectos são financiados publicamente (via Fundação para a Ciência e Tecnologia – FCT). Também existe uma pequena componente de financiamento proveniente de alguma indústria farmacêutica que procura resolver problemas pontuais. Este é o panorama que eu conheço e julgo que é uma área extremamente limitada, embora o grupo que nós temos aqui seja um grupo relativamente grande.

Mas mais uma vez sobrevive sobretudo do financiamento obtido através da Fundação...

Sim, financiamento público. Na área da farmácia propriamente dita, aí é o inverso. Poucos projectos aprovados na FCT, e alguns contratos com a indústria com diversos temas, como por exemplo, o desenvolvimento de formulações, o desenvolvimento de métodos de análise, métodos de controlo de qualidade, métodos de controlo de estabilidade, etc. É uma panóplia bastante diversa... Há alguns projectos que sobrevivem com fundos próprios, porque também há prestação de serviços à comunidade que nos geram algumas receitas que permitem que projectos que não foram financiados pela FCT sejam realizados.

O montante de financiamento de uma ou outra área é idêntico, apesar de vir de fontes diferentes? Ou seja, há mais dinheiro na parte química ou na parte farmacêutica?

Já houve mais dinheiro na parte farmacêutica... Infelizmente... E agora tem decrescido um pouco.

É uma investigação que requer fundos...

Sim, é cara. E sobretudo o grande problema desta investigação é que requer um grande investimento neste momento em equipamento, na componente analítica. Já ninguém faz nada sem um LC-MS-MS. Hoje é quase em dia obrigatório, como o espectrofotómetro era obrigatório nos anos 50, 60, o cromatógrafo gasoso a seguir, o cromatógrafo líquido mais tarde e agora LC-MS-MS...

Neste momento é a ausência deste investimento que está a impedir que nos lancemos noutros projectos.

Não se candidataram ao reequipamento?

Candidatamo-nos e vamos ter um HPLC-MS, mas só agora... E vamos fazer parte da rede de espectrometria de massa. Mas só agora... Deveriam ter vindo há 5 anos, no mínimo... Portanto, continuamos atrasados...

Retomando a questão do financiamento das diferentes áreas, na Farmacologia tenho conhecimento que conduzem alguns projectos e têm também alguns contratos com a indústria. Na minha área (farmacocinética) eu tenho projectos com os hospitais na farmacocinética clínica e tinha um laboratório que fazia ensaios de bioequivalência, necessários para a aprovação de genéricos. Com a implementação das diferentes normas de boas práticas (fabrico, laboratório, clínicas), nós de facto não temos condições logísticas para as implementar... Por isso abandonamos essa linha de trabalho... Dedicamo-nos mais agora a computadores, ou seja, fazemos mais trabalho de simulação e modelação.

Estes exemplos anteriores são apenas aqui de Lisboa... Por exemplo, em Coimbra, a investigação na área de novas formas farmacêutica, em termos de nanotecnologias está bastante avançada no grupo do Prof. Rogério Gaspar, que é agora liderado pelo Prof. Sérgio Simões.

Aqui, na área da Biologia, a linha de investigação é sobretudo na área da Microbiologia e, como tivemos a sorte de ter uma senhora que colaborou na descoberta do HIV2, temos tido um forte investimento... Fazem investigação não só na área da SIDA e na biologia molecular associada mas também na área das infecções associadas à SIDA, como é o caso da tuberculose, etc... Portanto, é um grupo com bastante projecção e tem bastante financiamento... Também há uma outra componente de genética humana, sobretudo no despiste de doenças metabólicas.

Creio que a maior parte, grande parte do investimento está na área da biologia,

biotecnologia. É muito fácil ter números dos EUA, e mais difícil obter números da Europa, mas parece-me que a tendência das indústrias é financiar projectos de base biotecnológica... mas com certeza nunca abandonaram nem nunca abandonarão, nem nunca deixará de ser proporcionalmente o maior investimento da indústria, a parte da química. Não tenho a menor dúvida.

Como presidente da SPCF (Sociedade Portuguesa de Ciências Farmacêuticas), qual é a sua opinião sobre o papel das sociedades na dinamização e na divulgação das Ciências? Qual o papel da SPCF na captação de jovens estudantes para as ciências, dado que neste momento estamos a assistir a um decréscimo do interesse dos estudantes nas áreas científico-tecnológicas?

Isso é uma realidade. Hoje em dia nós recrutamos mais facilmente jovens investigadores entre licenciados em química, bioquímica e biologia do que licenciados em farmácia porque obviamente o interesse deles é profissional, para não dizer económico... E portanto isso é uma realidade... A SPCF ainda não encontrou o seu caminho porque as pessoas que estão à frente e eu, no meu caso particular, tenho estado sempre na direcção da sociedade... São pessoas demasiado ocupadas para este trabalho. Eu devo dizer que assumi a presidência da SPCF porque estava convencido que neste momento tinha uma equipa que ia trabalhar... A experiência até agora não tem sido má nesta direcção. Temos um ciclo de simpósios, mas não conseguimos publicar a revista ainda.

Já existe uma “Revista Portuguesa de Farmácia”?

Já existiu, era publicada pela Ordem, passou para a Sociedade. A Sociedade publicou dois números apenas, com os resumos dos dois congressos que fizemos. O espaço que existe para a revista será mais na área da divulgação e na tentativa de captar alguns artigos que as boas vontades poderão enviar... De qualquer maneira a Sociedade não tem desempenhado a função a que se propôs. Ou seja, nós gostaríamos de ser um elemento dinamizador da oportunidade científica na área das ciências farma-

cêuticas de forma abrangente, incluindo também a química farmacêutica.

O Congresso é bianual?

Bianual, até agora fizemos só dois (2003 e 2005)... A Sociedade data de 1999, fizemos anteriormente umas reuniões científicas, mas sem a designação de congresso. Posso dizer que os objetivos são: publicar regularmente uma revista, ter um congresso regular e ter actividade, digamos, de reuniões científicas entre os congressos, que tem sido cumprida apenas parcialmente. Para já estamos satisfeitos. Há um ciclo de simpósios, neste momento há um a decorrer sobre lipossomas...

Qual a mensagem que gostaria de deixar para os jovens que estão neste momento a pôr entre as várias opções de escolha, a escolha de uma carreira em ciências farmacêuticas?

Bem, as ciências farmacêuticas, num conceito mais global, envolvem a investigação nas diferentes componentes do medicamento, desde a sua concepção, desenvolvimento (químico, farmacêutico, in vitro, animal, clínico), produção, avaliação e, finalmente, utilização. É uma área muito diversificada, tendo por isso mesmo o aliciante da possibilidade de escolha, mas por outro também tem o problema da dispersão. E portanto quem quiser fazer, não posso dizer

ciências farmacêuticas em geral, mas tenho que falar em farmacologia, em tecnologia, em química farmacêutica, em biologia aplicada ao desenvolvimento de medicamentos e ao diagnóstico estará bem encaminhado. No entanto, nas faculdades tal como elas ainda hoje estão estruturadas há oportunidade para fazer isto tudo. Esta oportunidade tem que ser agarrada por aqueles que se interessam por este ramo da ciência. Eu preferia que chamassem “ciências do medicamento” em vez de ciências farmacêuticas, dado que este é o elemento aglutinador deste conceito de Farmácia.

Perfil: Prof. José Guimarães Morais

José Guimarães Morais, nasceu a 14 de Setembro de 1942, é actualmente Professor Catedrático de Farmacologia da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa (FFUL), tendo obtido o grau de Doutor em Farmácia (Biofarmácia) pela Universidade de Lisboa em 1981, por equiparação ao grau de Ph.D. pela Universidade de Michigan, Ann Arbor, MI (College of Pharmacy).

Antes de frequentar a Licenciatura em Farmácia, passou pela Licenciatura em Engenharia Química no Instituto Superior Técnico, experiência que confessa muitas vezes ter condicionado opções posteriores, nomeadamente a escolha da Farmacocinética que se mantém actualmente como a sua área de maior interesse.

No seu percurso profissional passou pelo Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge de onde se transferiu, muito tarde (como costuma dizer) para a Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa.

Tem como funções docentes a regência e aulas teóricas das disciplinas de pré-graduação de Far-

macocinética e Biogénica (novo curriculum) e Farmacocinética Clínica (opção). Organizou e participou como coordenador e docente em mestrados e cursos de pós-graduação e de especialização nas mais diversas áreas nomeadamente, Farmacotecnia Avançada, Farmácia Comunitária e Hospitalar, Regulação e Avaliação do Medicamento, Biofarmácia e Farmacocinética e Avaliação Económica dos Medicamentos (ISEG/FFUL).

É coordenador científico da Unidade de Ciências e Tecnologia Farmacêutica da FFUL, integrada no programa de financiamento plurianual da FCT. Orientou(a) ou co-orientou(a) 10 teses de doutoramento e de mestrado. No seu curriculum constam 70 publicações e apresentou 80 conferências e 150 comunicações em reuniões científicas, tendo participado na organização de 35 destas reuniões.

Como Presidente do Conselho Directivo da Faculdade de Farmácia é um dos responsáveis pela dinâmica que nos últimos anos se tem verificado na Instituição a que preside quer a nível do ensino formal quer da investigação científica. Actualmente acumula estas funções com

as de pró-reitor da Universidade de Lisboa.

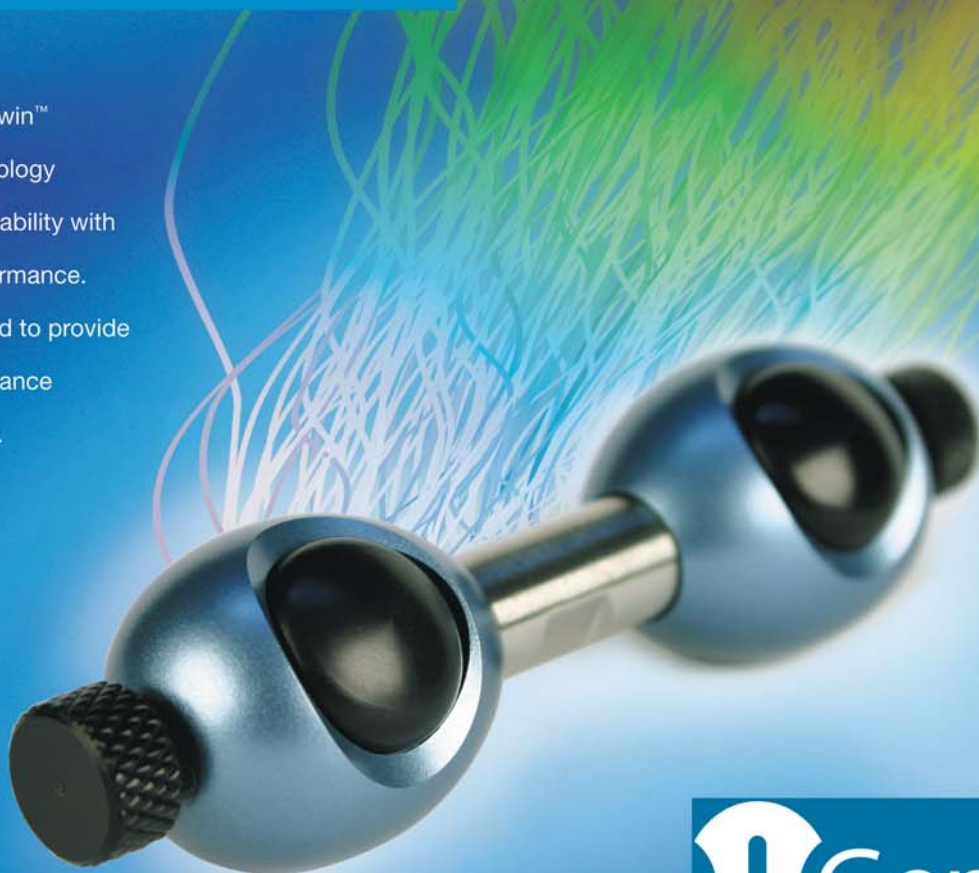
Apesar da sua significativa actividade académica não deixa de colaborar com vários organismos nacionais e internacionais, nomeadamente, como Presidente da Comissão Técnica de Medicamentos do INFARMED, membro do Comité de Especialidades Farmacêuticas (CPMP/CHMP) da EU (DG III) Bruxelas desde 1986 e, desde 1995, na EMEA – Agência Europeia para Avaliação de Medicamentos. Colabora ainda como relator e faz parte do grupo de redacção de Farmacocinética do CHMP e é membro do júri português do «Prix Galien» desde a sua instituição em Portugal.

É o actual Presidente da Direcção da Sociedade Portuguesa de Ciências Farmacêuticas (SPCF) que ajudou a criar em 1999, integrando a sua Comissão Instaladora e é também o Editor da Revista Portuguesa de Farmácia desde que a sua gestão passou da Ordem dos Farmacêuticos para a SPCF.

José Luís Costa Lima
Faculdade Farmácia, Universidade do
Porto

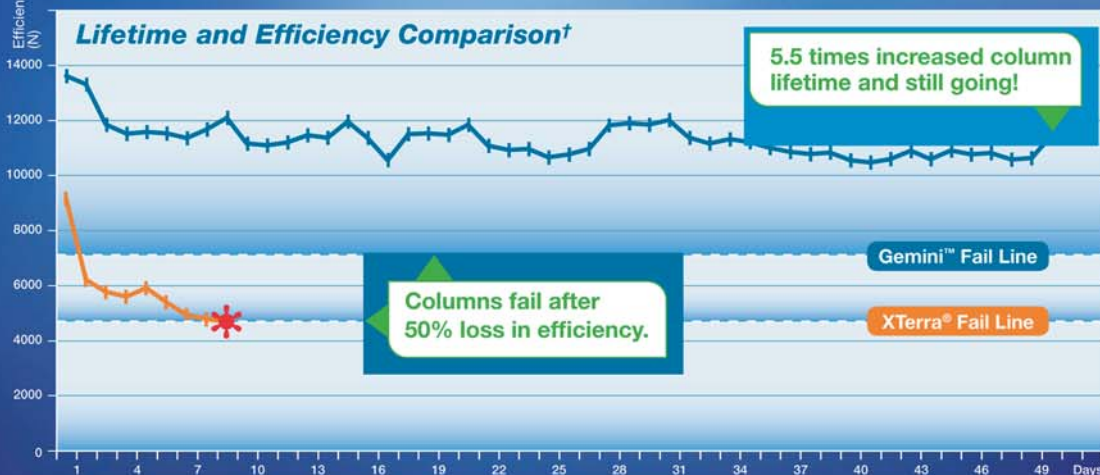
Mystery SOLVED

Gemini™ with new Twin™ (Two-In-One) Technology provides pH 1-12 stability with no sacrifice in performance. Gemini is engineered to provide unmatched performance and column lifetime.



Gemini™

Gemini™ C18 vs. Waters® XTerra® MS C18*



†Efficiency and lifetimes comparison based on average of two columns each run in parallel.

Columns: Gemini™ 5µ C18
 Waters® XTerra® 5µ MS C18

Dimensions: 150 x 4.6mm

Mobile Phase: Acetonitrile/50mM Methylpyrrolidine Buffer, pH 11.5 (50:50)

Flow Rate: 1 mL/min

Temperature: Ambient

Detection: UV @ 254nm

Sample Analyte: Diphenhydramine

Visit

www.phenomenex.com/gemini



www.phenomenex.com

Phenomenex products are available worldwide. For the distributor in your country, contact Phenomenex USA, International Department by telephone, fax or e-mail: international@phenomenex.com.

USA

tel.: (310) 212-0555
 email: info@phenomenex.com

Puerto Rico

(800) 541-HPLC
info@phenomenex.com

Canada

(800) 543-3681
info@phenomenex.com

United Kingdom

01625-501367
ukinfo@phenomenex.com

Germany

06021-58830-0
anfrage@phenomenex.com

New Zealand

09-4780951
info@phenomenex.co.nz

Australia

02-9428-6444
info@phenomenex.com.au

phenomenex®
 ...breaking with tradition™

*XTerra® is a registered trademark of Waters, Inc. Gemini™ is a trademark of Phenomenex. Phenomenex is in no way affiliated with Waters.

© 2004 Phenomenex Inc.

Utilização de modelos membranares na avaliação da actividade de fármacos

HELENA FERREIRA, MARLENE LÚCIO, CHRISTOPHE SIQUET, SALETTE REIS*

A importância do conhecimento das interacções de uma substância farmacologicamente activa com as membranas biológicas deve-se, principalmente, aos efeitos que estas podem exercer na sua eficácia terapêutica por condicionarem a sua biodisponibilidade ou por terem um papel primordial no seu mecanismo de acção.

Estas interacções dependem simultaneamente das propriedades das próprias membranas, determinadas pela respectiva composição, mas também das propriedades físico-químicas dos próprios fármacos. O conhecimento integral das interacções dos fármacos com as membranas lipídicas é assim de extrema relevância na elucidação do seu modo de acção, não só quando este está dependente da ligação a receptores membranares, mas também no caso da actividade dos fármacos ser inerente à sua entrada na célula. As relações que se possam estabelecer entre o mecanismo de acção de um fármaco e o seu comportamento face às membranas biológicas permitirá ainda estabelecer uma relação causa-efeito entre as características físico-químicas dos compostos e os respecti-

vos perfis farmacológicos, de tal modo que será possível desenvolver o conceito de relação estrutura-actividade de forma a criar novos compostos com maior eficácia terapêutica e com menores efeitos secundários indesejáveis.

Com base no exposto, pretende-se no presente trabalho apresentar, de uma forma geral, os efeitos que os fármacos podem exercer, directa ou indirectamente, ao nível das propriedades físico-químicas das membranas biológicas e a importância da avaliação desses efeitos no conhecimento dos respectivos mecanismos de acção. São descritas e discutidas as metodologias usualmente utilizadas na avaliação das interacções fármaco – matriz lipídica, baseadas na avaliação da alteração das propriedades físico-químicas do fármaco, da própria membrana ou de uma sonda exógena e que permitem a avaliação do coeficiente de partição do fármaco, a localização do fármaco na matriz lipídica, a avaliação do efeito da presença do fármaco na fluidez da membrana e na carga superficial da membrana e ainda na estabilidade dos fosfolípidos membranares.

Introdução

Um dos mais importantes aspectos estruturais da organização biológica é a presença de uma membrana delimitadora de tal modo que a própria unidade básica da vida – a célula – é definida física e funcionalmente por uma membrana celular. Compreender os sistemas biológicos, requer portanto uma familiaridade com a química e a física das membranas biológicas.

As membranas celulares constituem a primeira estrutura biológica encontrada pelos fármacos. De facto, durante o trajecto de uma substância activa desde

o seu local de absorção até aos locais onde a sua acção será exercida, é inevitável a passagem de variadas barreiras lipídicas formadas pelas membranas celulares, estruturalmente constituídas por uma bicamada de fosfolípidos onde se encontram incluídas proteínas, glicoproteínas e outros constituintes. As ligações ou interacções dos fármacos com os componentes lipídicos da membrana podem ser responsáveis pela sua acção tóxica ou podem igualmente explicar o seu modo de acção uma vez que estes fármacos podem actuar a um nível membranar ou podem ter que passar através de membranas antes de atingirem um alvo intracelular. Da interacção fármaco-membranas pode ainda resultar uma alteração das propriedades físico-químicas da própria membrana que,

por si só, pode contribuir de uma forma directa para o seu mecanismo de acção ou, conseqüentemente, originar uma alteração da actividade das enzimas membranares. O conhecimento exaustivo da interacção dos fármacos com as membranas lipídicas é crucial para a compreensão dos parâmetros de distribuição dessas moléculas no organismo, bem como para o estabelecimento das relações entre as suas propriedades físico-químicas e os parâmetros farmacológicos apresentados, relações importantes no estudo e desenho de novos compostos com maior eficácia terapêutica e com menores efeitos secundários, a maior parte das vezes indesejáveis.

A complexidade, o número e diversidade de factores envolvidos e operantes no mesmo fenómeno que ocorre na mem-

*REQUIMTE/Departamento de Química-Física, Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto, Rua Aníbal Cunha, 164, 4099-030 Porto, Portugal

brana celular, faz com que os estudos físico-químicos nem sempre possam ser realizados *in vivo* usando sistemas celulares. Assim, e numa primeira fase, podem utilizar-se sistemas *in vitro*, muito simples, que simulem pequenas partes desses sistemas complexos. A partir da informação retirada com estes sistemas podem usar-se sistemas de maior complexidade, numa contínua aproximação dos sistemas biológicos reais, de forma a obter dados que possam ser extrapolados para situações *in vivo*.

O conhecimento químico das estruturas membranares tem permitido, então, de uma forma progressiva, desenvolver e aperfeiçoar modelos cada vez mais harmonizados com as funções de mimetização dos processos mediados pelas membranas. Dos diversos modelos de biomembranas desenvolvidos os lipossomas e as micelas são as estruturas que mostram ser mais adequadas e que melhor ilustram a interação dos fármacos com as biomembranas, uma vez que, estes micro-agregados, e em especial os lipossomas, apresentam o ambiente químico e anisotrópico observado nas membranas biológicas. Para além disso, o seu manuseamento é mais fácil e mais reprodutível do que a utilização de células ou tecidos animais, já que as micelas e os lipossomas podem ser fácil e homogeneamente preparados, e as suas propriedades físicas bem caracterizadas.

Utilização de modelos de biomembranas no estudo da interação de fármacos

Tipos de modelos de biomembranas

Os surfactantes, geralmente designados por detergentes, são moléculas anfifílicas que possuem uma "cabeça" hidrofílica (polar) e uma "cauda" hidrofóbica (apolar) (Figura 1).

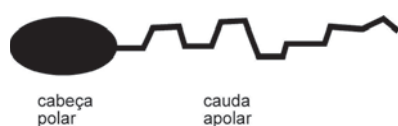


Figura 1 Composto anfifílico

Os monómeros livres de agentes anfifílicos têm a capacidade de se dissolver em água numa determinada concentração formando-se **monocamadas** de surfactante na interface solvente/ar (Figura 2). Acima dessa gama estreita de concentração há uma transição súbita nas propriedades físicas dos surfactantes. Esta transição corresponde à concentração a partir da qual se torna termodinamicamente favorável a formação de agregados e é definida como concentração micelar crítica ou **CMC**. A auto-agregação dos agentes anfifílicos em água leva à formação de estruturas que dependem da contribuição relativa das regiões hidrofóbicas e hidrofílicas da molécula. Agentes anfifílicos com uma só cadeia hidrocarbonada, ou duas cadeias curtas formam **micelas** em solução aquosa, organizando-se de forma a maximizarem a superfície de exposição dos seus grupos polares ao meio aquoso e evitando a existência de interfaces entre as suas partes hidrofóbicas e a água. De acordo com a ocupação espacial relativa dos grupos polares ou apolares das moléculas anfifílicas, assim os agregados resultantes apresentam formas diferentes (Figura 2). Quando as moléculas de surfactante exibem uma configuração cônica, possuindo uma área de "cabeça" elevada e uma "cauda" única, tendem a formar **micelas esféricas**. Se a área da "cabeça" diminuir em relação à "cauda", o agregado formado

assumirá a forma de **bastonete**. Agentes anfifílicos com dupla cadeia apolar e valores baixos de área polar tendem a formar micelas inversas especialmente em solvente apolar [1].

Por outro lado, agentes anfifílicos contendo duas cadeias hidrocarbonadas longas possuem a capacidade de, espontaneamente, formar agregados em bicamada, que assumem a forma de uma estrutura esférica e fechada (**vesícula**) quando dispersos em solução aquosa. As vesículas compostas de fosfolípidos são usualmente denominadas **lipossomas** (Figura 3), enquanto que o termo genérico vesícula é atribuído às estruturas formadas por outros agentes anfifílicos [2]. Estas estruturas fechadas envolvem um determinado volume de solução aquosa, variando o seu tamanho desde alguns nanómetros a micrómetros de diâmetro [3, 4]. Sem qualquer processamento adicional, a dispersão de fosfolípidos em água origina uma população polidispersa denominada MLV ("multilamellar vesicles" – vesículas multilamelares), cujos tamanhos estão geralmente compreendidos entre 0,4 e 3,5 µm de diâmetro (Figura 3B). Cada vesícula consiste em várias lamelas lipídicas (à volta de cinco ou mais) dispostas concêntricamente, entre as quais se dispõe uma fracção do meio aquoso interno. Os lipossomas formados por uma única camada são denominados LUV ("large unilamellar vesicles" – vesículas

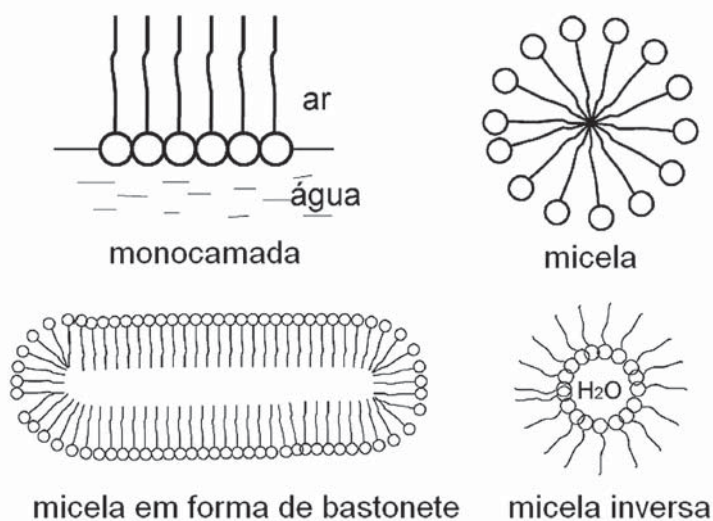


Figura 2 Agentes miméticos das membranas. Micelas

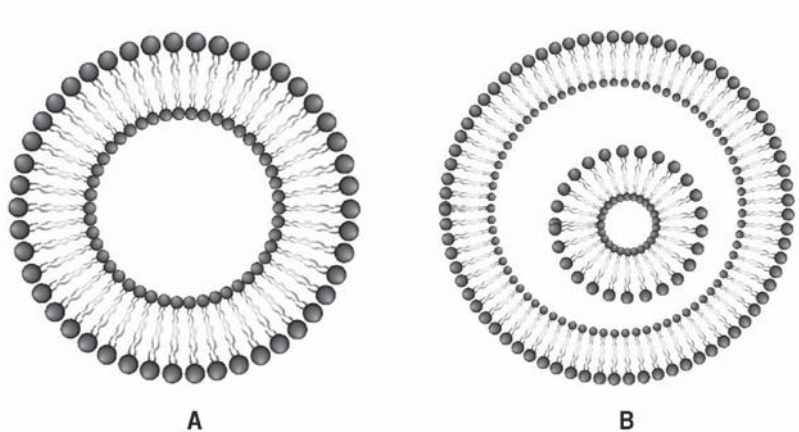


Figura 3 Agentes miméticos das membranas. Lipossomas. A: LUV, B: MLV

unilamelares) se o seu tamanho for superior a 50 nm segundo alguns autores [1, 3] (Figura 3A). Os SUV ("small unilamellar vesicles") são caracterizados por diâmetros aproximados de 25 a 50 nm e os IUV ("intermediate-sized unilamellar vesicles") por tamanhos intermédios [1, 3].

A carga da parte polar das moléculas anfífilicas determina grande parte das suas propriedades físico-químicas, pelo que é base da classificação mais usual dos agentes anfífilicos, que se dividem em aniônicos, catiónicos, *zwitteriônicos* e não iónicos. Os agregados são também caracterizados pela parte polar dos surfactantes que os constituem. As micelas são geralmente de origem sintética e a oferta extensa dos diferentes tipos de surfactantes permite usá-las

para mimetizar as interações físico-químicas como se fossem modelos de biomembranas extremamente simplificados, apresentando apenas dois compartimentos. Como exemplo de micelas iónicas apresenta-se as constituídas por brometo de cetiltrimetilamónio (CTAB), por dodecilsulfato de sódio (SDS) e por hexadecilfosfocolina (HDPC) (Figura 4) que formam, respectivamente, micelas aniónicas, catiónicas e *zwitteriónicas* [5]. Os surfactantes não-iónicos têm uma parte polar, sem carga associada, formada por grupos com uma grande afinidade para a água tais como álcool nos glicerídeos ou açúcar nos glicolípidos.

As micelas de HDPC devido à presença do grupo fosfocolina *zwitteriónico*, exibem uma evidente similaridade estrutural

com os fosfolípidos presentes nas membranas biológicas. As micelas têm a vantagem de serem agregados estáveis, fáceis de preparar, muito homogéneos e apresentando menos interferências nas medidas, nomeadamente espectroscópicas, devido ao seu tamanho. Têm vindo, assim, a ser utilizados como modelos para estudos de interações de moléculas e iões com membranas lipídicas, constituindo um modelo prático e facilmente manipulável.

A escolha dos surfactantes que formam os lipossomas é mais restrita, pois, embora se usem fosfolípidos sintéticos, a preferência vai para os compostos de origem natural. Os fosfolípidos contendo colina (fosfatidilcolina), geralmente denominados lecitinas (Figura 5), são os mais abundantes na natureza (encontram-se na gema dos ovos e na soja) e constituem o maior componente das membranas naturais, sendo portanto bastante utilizados na formação de lipossomas para as mais variadas aplicações. As lecitinas são moléculas *zwitteriónicas* a pH fisiológico e possuem a vantagem de se poder manusear à temperatura ambiente sendo relativamente inertes quimicamente e passíveis de serem obtidas a baixo custo. Exigem apenas alguns cuidados na preparação das vesículas como sejam a preparação na ausência de luz e de oxigénio, uma vez que os fosfolípidos são sensíveis à temperatura, ao oxigénio/luz e aos agentes oxidantes.

Mais ainda do que as micelas que, apesar de serem modelos simples, apresentam relativa falta de semelhança estrutural com os sistemas que pretendem mimetizar, os lipossomas constituem modelos valiosos das membranas biológicas pois, sendo compostos pelos mesmos constituintes das membranas naturais, formam uma estrutura idêntica a estas.

Tendo em conta que as interações dos fármacos com as biomembranas dependem da composição química das próprias membranas, é frequente preparar lipossomas introduzindo na sua estrutura diferentes constituintes, para além dos fosfolípidos, nomeadamente colesterol ou mesmo enzimas membranares, mantendo a actividade destas

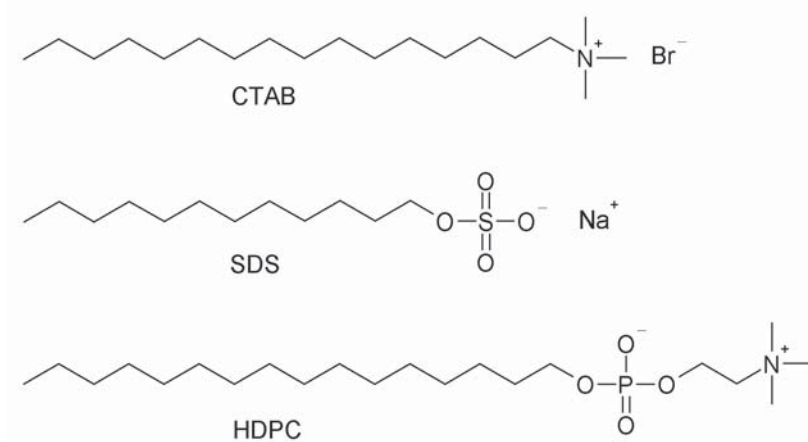


Figura 4 Surfactantes iónicos

em microambientes muito semelhantes aos reais. Estes lipossomas constituem sistemas de maior complexidade, numa contínua aproximação dos sistemas biológicos reais.

As interações dos fármacos com as biomembranas dependem ainda das propriedades físico-químicas dos próprios fármacos. Assim sendo, a interação de um fármaco com a membrana depende da sua lipofilia que condiciona igualmente a sua localização. Na Figura 6 apresenta-se de uma forma esquematizada estes dois aspectos que influenciam o tipo de interações fármaco-membrana. Por um lado mostra-se como diferentes constituintes inseridos na estrutura lipídica (como os surfactantes aniônicos) vêem acrescentar a possibilidade de interação com diferentes compostos (neste caso estende a possibilidade de interação com compostos catiónicos). Por outro lado, ilustra-se a relevância das características físico-químicas dos fármacos na localização na matriz lipídica de lipossomas, apresentando os fármacos localizações diferentes conforme a sua carga e lipofilia.

Preparação dos modelos de biomembranas

Preparação de micelas – As soluções micelares são preparadas por pesagem do surfactante, seguida de diluição em água ou tampão apropriado.

Preparação de lipossomas – Os lipossomas podem ser preparados pelo método clássico de hidratação do filme lipídico [4]. Segundo este método, a quantidade necessária de lípido dissolvida num solvente orgânico, é evaporada à secura sob corrente de um gás inerte. O filme lipídico preparado é posteriormente hidratado com tampão apropriado. Após agitação da mistura em vórtice, forma-se uma população de vesículas lipossômicas heterogénea no que respeita ao tamanho e número de bicamadas lipídicas. Os lipossomas assim preparados são denominados por lipossomas multilamelares (MLVs) e são usados sem qualquer processamento adicional nos estudos com este tipo de estruturas. No entanto, a utilização de lipossomas como simuladores de sistemas naturais implica, muitas vezes, o uso de vesículas com propriedades bem definidas com vista à

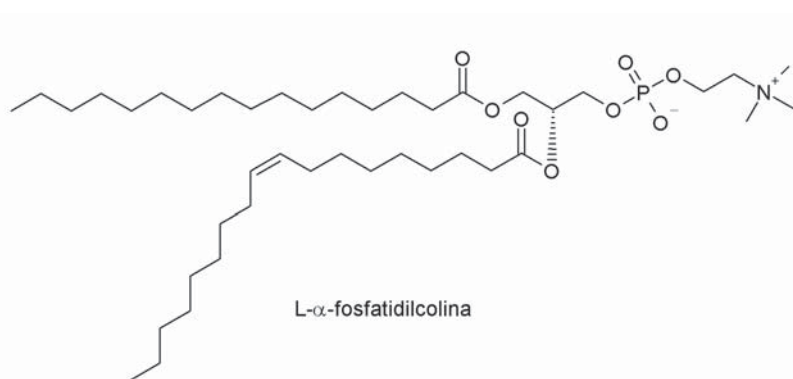


Figura 5 Lecitina

compreensão do impacto de cada factor na membrana. Neste sentido, os LUVs, apresentando uma única membrana e um volume de solução aquosa razoavelmente grande no seu interior, têm maior interesse prático. Para a obtenção de LUVs a partir de MLVs é necessário recorrer a processos adequados como por exemplo a sonicação ou extrusão. De acordo com o método de extrusão (Figura 7), as dispersões de MLVs passam sob pressão através de filtros de policar-

bonato, de diâmetro de poro bem definido. Após várias passagens consecutivas pelo filtro, em ambiente de gás inerte e a uma temperatura superior à transição de fase dos lípidos constituintes, obtêm-se os lipossomas unilamelares (LUVs) (Figura 3A).

A concentração final de fosfolípido pode ser determinada pelo método do fosfomolibdato modificado [6]. Este método baseia-se na mineralização do fósforo presente nos fosfolípidos a fosfato inor-

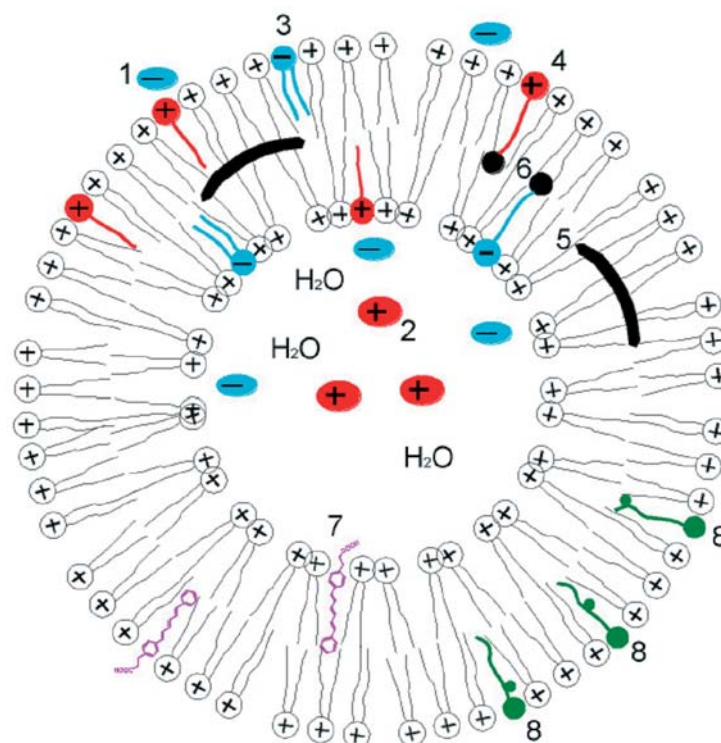


Figura 6 Lipossoma composto por surfactantes catiónicos e interações possíveis de vários tipos de compostos: 1. composto aniônico, 2. composto catiónico, 3. surfactante aniônico incluído, 4. composto catiónico possuindo uma parte apolar, 5. composto lipofílico, 6. composto aniônico possuindo uma parte apolar, 7. DPH-PA, 8. sondas fluorescentes (n-AS)

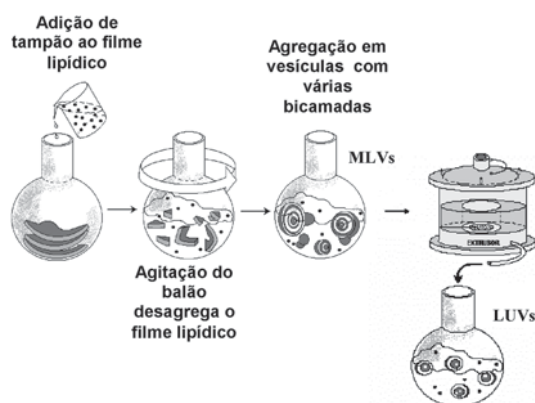


Figura 7 Preparação de lipossomas

gânico. O fosfato é depois convertido em ácido fosfomolibdico por adição de uma solução de molibdato de amônio e posteriormente reduzido pelo reagente de Fiske & Subbarow a azul de molibdênio. A intensidade da cor azul das soluções é, então, medida espectrofotometricamente.

Caracterização dos lipossomas

As características físicas e químicas dos lipossomas, tais como o tamanho,

número de lamelas, potencial de membrana e estabilidade são dependentes da composição e do método utilizado na sua preparação, pelo que é importante proceder à sua caracterização.

Determinação do diâmetro dos lipossomas – A granulometria dos lipossomas, assim como a sua homogeneidade, pode ser determinada por espectroscopia de correlação fotônica. Segundo este método, os diâmetros são determinados através da medição da dispersão pro-

vocada numa radiação laser incidente por parte das vesículas em suspensão. Uma vez que estas não são estáticas, a difracção da luz ao longo do tempo varia em função do coeficiente de difusão (D) do meio de dispersão. Assim, as variações da intensidade da difracção da luz são tanto mais rápidas quanto menores forem as vesículas em suspensão. O coeficiente de difusão (D) pode ser determinado analisando dados a diferentes tempos de amostragem. A partir destes dados e, juntamente com os da temperatura absoluta (T) e da viscosidade do meio (μ), é possível determinar o raio hidrodinâmico (R) das vesículas, através da equação de Stokes-Einstein:

$$D = KT / 6\pi\mu R \quad (1)$$

em que K é a constante de Boltzmann.

Como os lipossomas obtidos por hidratação do filme lipídico (MLV) constituem uma população irregular e polidispersa, cujo tamanho pode variar entre alguns nanómetros a vários micrómetros, constituídos na sua maioria por várias camadas de fosfolípidos concêntricas e aglomerados de vesículas, havendo também fosfolípidos não incluídos nas membranas [4] o seu diâmetro é difícil de medir por espectroscopia de correlação fotônica. Os LUV são o tipo de amostra que proporciona bons resultados com esta técnica de determinação de raio de partículas, devido à sua homogeneidade de tamanhos e à sua esfericidade, sendo a espectroscopia de correlação fotônica uma técnica muito difundida para análise destas vesículas [7].

Determinação do potencial-zeta dos lipossomas – Outros métodos de caracterização dos lipossomas baseiam-se na determinação do potencial-zeta a partir do qual se obtém informação acerca do potencial de membrana das vesículas lipossômicas. O potencial de superfície dos lipossomas pode ser determinado usando o mesmo equipamento descrito no estudo da granulometria. Este estudo baseia-se na medição da mobilidade electroforética das vesículas fosfolipídicas, a partir da qual é possível calcular o potencial-zeta (Figura 8).

Para a medição da mobilidade electroforética recorre-se à utilização de uma célula munida de dois eléctrodos que criam

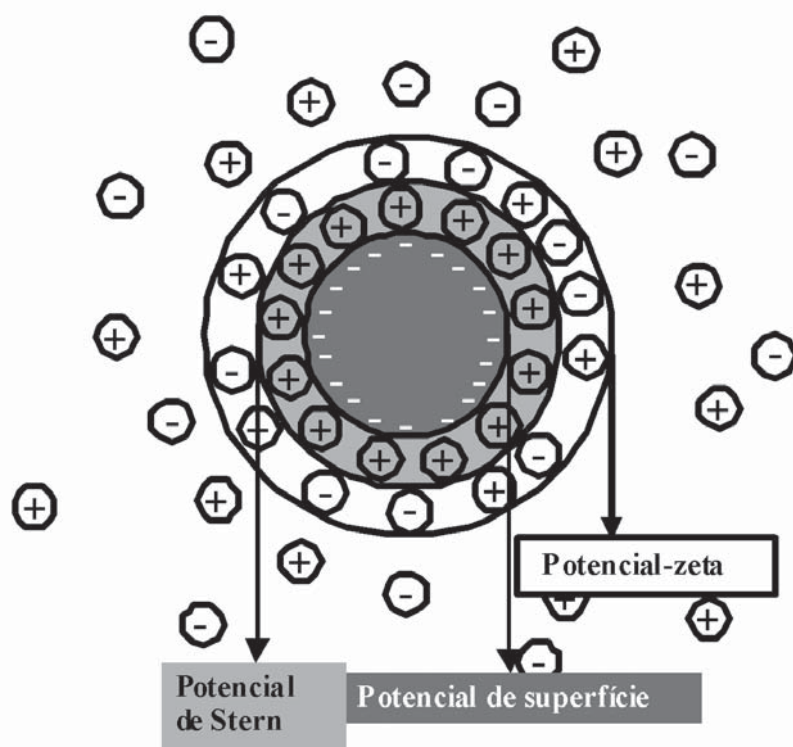


Figura 8 Representação esquemática da dupla camada de cargas à superfície de uma partícula aniônica (membrana biológica, modelos de membrana)

uma diferença de potencial, na qual se movimentam as partículas em suspensão. A velocidade de deslocamento das partículas depende da respectiva carga (Figura 9). A medição efectuada por este equipamento é baseada no efeito de Doppler (“Laser Doppler Electrophoresis”), ou seja, na alteração da frequência sofrida pela luz dispersa por uma partícula em movimento. Como a frequência da luz é demasiado elevada, a alteração desta, pode ser medida recorrendo ao uso de barras de interferência causadas pelo cruzamento de dois raios laser originados de uma mesma fonte. Assim, as partículas em movimento interagem com as barras, causando a dispersão da luz que é medida por um fotomultiplicador focado para o ponto de confluência dos lasers. A contagem dos fótons permite a elaboração de um espectro de frequência, a partir do qual o potencial-zeta das partículas pode ser calculado.

Verificação da estabilidade dos lipossomas – Os lipossomas podem sofrer agregação, fusão e ruptura membranar, com o decorrer do tempo e dependendo da constituição lipídica, bem como do meio envolvente. A verificação da estabilidade física dos lipossomas pode efectuar-se através da avaliação do diâmetro médio das vesículas ao longo do tempo.

Estudos realizados com diversas amostras de lipossomas (MLVs e LUVs) guardadas ao longo de vários dias a 4°C e a 25°C, permitiram verificar que os MLVs são pouco estáveis, sofrendo rapidamente (ao fim de 3 dias) alteração por aglomeração, originando aumento no diâmetro médio das partículas. Por sua vez, os LUVs são muito estáveis fisicamente: quando mantidos à temperatura de 4°C não apresentam alteração do diâmetro médio ao fim de 5 dias; quando armazenados à temperatura ambiente apresentam aumento de diâmetro médio de 10% ao fim do mesmo tempo.

Quimicamente, os fosfolípidos que constituem os lipossomas podem sofrer dois grandes processos degenerativos: hidrólise e oxidação [4]. A oxidação dos fosfolípidos acontece preferencialmente com os fosfolípidos poli-insaturados, como é o caso da fosfatidilcolina. Essa oxidação dá-se, na ausência de oxidantes específicos, via um mecanismo de



Figura 9 Representação esquemática de uma célula pertencente ao equipamento de espectroscopia de correlação fotónica com dois eléctrodos e uma amostra de um lipossoma carregado negativamente

radicais livres. A presença de oxigénio, luz e elevadas temperaturas intensifica o processo, pelo que é importante a protecção dos lipossomas contra estes factores. Os produtos da degeneração lipídica podem ser detectados experimentalmente através de diversas metodologias descritas na literatura [8-10].

Metodologias usadas na avaliação das interacções fármaco/membrana

A acção dos fármacos divide-se geralmente em duas fases: fase farmacocinética e fase farmacodinâmica. A primeira compreende os processos de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação. A fase farmacodinâmica inclui os processos biológicos envolvidos na interacção dos fármacos com os seus alvos de acção (receptores, enzimas, etc). Antes de exercer o seu efeito e para que seja produzida uma resposta terapêutica, os fármacos têm que atravessar as membranas e atingir os locais alvo numa concentração suficiente para permitir actividade biológica. Com efeito, resultados obtidos em diversos estudos permitem apontar para a hipótese de que a interacção não específica de certos fármacos com a membrana faz parte do seu processo de acção, por permitir que os fármacos atinjam receptores proteicos específicos.

Neste sentido é evidente a importância da extensão da interacção fármaco/membrana lipídica, fenómeno quantificado pelo **coeficiente de partição** (Kp) [11], quer a **localização** adequada do fármaco na membrana [12]. Valores de Kp elevados (>100) aumentam a probabilidade de o fármaco interagir com o receptor por uma via transmembranar ou a possibilidade de penetrar a uma profundidade adequada na membrana lipídica, de modo a que se possa

difundir até ao local activo. A orientação com que o fármaco se localiza na membrana é também crucial, uma vez que deverá interagir na posição adequada com o local activo do receptor.

Para além de estudos de partição e localização, é ainda fundamental, que a interacção de fármacos com as membranas, seja avaliada pela determinação do **potencial de membrana** [13]. De facto, as membranas celulares apresentam carga, devida à presença de componentes ionizados (lípidos, glicolípidos e glicoproteínas) na sua constituição. A interacção dos fármacos com as membranas e a consequente alteração do potencial de superfície resultante pode afectar diversos processos regulatórios, nomeadamente a condução de estímulos eléctricos, assim como, a conformação e actividade de enzimas membranares [14, 15]. Neste contexto, além deste estudo permitir a quantificação de fármacos possuidores de carga eléctrica ligado à membrana, também possibilita a caracterização das propriedades electrostáticas da membrana induzidas por essa ligação, a qual constitui um parâmetro fundamental dada a relevância biológica das propriedades de superfície da bicamada lipídica.

Para além dos aspectos químicos da interacção dos fármacos com as membranas biológicas é também necessário atender aos aspectos físicos dessa interacção. As membranas biológicas exibem uma estrutura global comum, altamente dinâmica e fluida com as moléculas de fosfolípidos orientadas de modo a formar uma dupla camada na qual se inserem as proteínas membranares. Os lípidos nas membranas das células à temperatura corporal estão no estado fluido o que permite movimentos laterais. A microviscosidade em cada fo-

lheto da bicamada lipídica pode assim determinar o grau de penetração e a taxa de difusão lateral de proteínas da membrana. Deste modo, a região hidrocarbonada da bicamada lipídica pode ter um papel significantemente determinando interações de proteína-lípido além de apenas constituir a matriz hidrofóbica na qual proteínas de membrana se inserem. Assim, qualquer modificação da estrutura lipídica da membrana alterará as propriedades da membrana e poderá afectar o funcionamento da célula. Os fármacos capazes de provocar alterações na fluidez da membrana poderão ser responsáveis por mudanças nas propriedades catalíticas observadas em enzimas ligadas à membrana [16].

A estrutura da membrana parece então ser importante não só para as características de permeabilidade da membrana e interacção de moléculas exógenas, como também para a acção de moléculas endógenas acopladas à membrana (proteínas, receptores, canais) e nos mecanismos moleculares envolvidos nos efeitos farmacológicos exibidos por uma variedade de fármacos, pelo que é fundamental a avaliação dos efeitos dos fármacos na **fluidez** da membrana.

Os lipossomas devido à sua semelhança estrutural com as membranas celulares têm demonstrado fornecer uma boa correlação relativamente à interacção de fármacos com biomembranas possibilitando realizar vários e diferentes estudos sem a complexidade verificada nos ensaios *in vivo* e com a aplicação de metodologias analíticas simples descritas seguidamente.

Quantificação da interacção do fármaco com a membrana – A lipofilia dos fármacos tem sido, desde há muito tempo, associada a fenómenos biológicos, como o transporte através de membranas, aos efeitos tóxicos e terapêuticos apresentados e a fenómenos de bioacumulação em tecidos. O parâmetro mais largamente usado para descrever a lipofilia de um composto é o coeficiente de partição octanol/água ($K_{o/a}$) que corresponde à razão entre a concentração na fase orgânica e a concentração

na fase aquosa¹. No entanto, enquanto que para fármacos relativamente hidrofóbicos este modelo mimetiza razoavelmente a partição solvente-membrana, para substâncias com grupos polares nem sempre se obtém uma boa correlação. Isto porque as membranas biológicas, constituídas por uma bicamada de fosfolípidos, apresentam uma zona interna de natureza apolar e duas zonas externas de natureza polar, pelo que as interações das membranas com os fármacos são mais complexas do que é sugerido pelo modelo simplista de cálculo do $K_{o/a}$. Os lipossomas e as micelas têm vindo a substituir vantajosamente os sistemas octanol/água, devido principalmente ao seu arranjo molecular ordenado, semelhante ao das membranas naturais, mas também pela possibilidade de estudar as influências electrostáticas durante os fenómenos de partição. Assim, a determinação do coeficiente de partição lipossomas ou micelas/água (K_p) fornece indicações mais fiáveis sobre o grau de interacção de um fármaco com as biomembranas sendo estes modelos biomiméticos capazes de mimetizar os variados ambientes membranares, desde a superfície polarizada até ao seu interior lipofílico. Por outro lado, o facto do *n*-octanol ser relativamente tóxico e poluidor (duas vertentes opostas à ideia de química verde) ditam a sua cada vez maior inaplicabilidade neste tipo de estudos.

A determinação experimental do valor do K_p em modelos membranares pode ser efectuada com base em dois tipos de técnicas distintas. No primeiro grupo incluem-se métodos que recorrem a uma **separação de fases**, envolvendo por exemplo, processos de filtração, de centrifugação e de diálise, seguidos da determinação quantitativa do soluto numa e noutra fase por técnicas habitualmente usadas em análise quantitativa como a absorção de UV/Vis, fluorescência ou outros. O segundo grupo engloba as metodologias que **não recorrem à separação de fases**. Neste conjunto de métodos a determinação do coeficiente de partição é efectuada directamente nas soluções, nas quais o soluto na mem-

brana se encontra em equilíbrio com o soluto livre em solução. A vantagem destes métodos é que a medida é efectuada sem alteração das condições de equilíbrio. A determinação do K_p é efectuada por avaliação da modificação das propriedades de um dos componentes do sistema: a) propriedades do **soluto** após interacção com o lípido tais como as suas propriedades espectroscópicas ou características ácido/base de acidez, b) propriedades do **lípido** por acção do soluto, como a permeabilidade, fluidez, tensão superficial, temperatura de transição de fase, carga superficial, entre outras, c) ou, finalmente, de uma propriedade de uma terceira molécula que pode ser incorporada no sistema e funcionar como **sonda** e cuja variação das propriedades em função da interacção molecular é usada para avaliar a extensão da interacção.

Dos métodos apresentados para a determinação de K_p serão apenas descritos aqueles que se baseiam em procedimentos analíticos simples e comuns em qualquer laboratório e que englobam a determinação do K_p por espectrofotometria derivativa; por desactivação de fluorescência e por determinação do potencial-zeta.

A determinação do K_p usando a espectrofotometria UV-Vis baseia-se na variação das características espectrais (absortividade molar e/ou comprimento de onda de absorção máximo, $\lambda_{m\acute{a}x}$) do soluto, quando este se localiza em meios com características polares distintas [11]. O recurso à espectrofotometria UV-Vis apresenta bastantes vantagens, pois não só a maioria dos compostos possui propriedades espectroscópicas facilmente mensuráveis, que dependem da natureza química do meio e são proporcionais à concentração do composto em cada uma das fases, como, por outro lado, a sua sensibilidade permite o uso de concentrações semelhantes às encontradas em sistemas naturais. No entanto, especialmente no caso do uso de lipossomas como modelos membranares, a presença de estruturas micro-heterogéneas de tamanhos não

¹ O coeficiente de partição é definido pela IUPAC em termos de actividades e a correspondência para concentrações é denominada por razão de partição, mas dada a prática comum em literatura biológica do coeficiente de partição, neste artigo adoptou-se esta nomenclatura.

negligenciáveis causa dispersão da luz, principalmente a comprimentos de onda inferiores a 300 nm o que resulta na diminuição da quantidade de luz que atinge o detector. Estas interferências espectroscópicas, bem como a absorvância das próprias microestruturas, dificultam grandemente a análise das variações da absorvância do soluto. A subtração de um branco é sempre uma primeira operação para reduzir este efeito, no entanto ele só é geralmente eliminado após a aplicação da segunda derivada aos sinais registados. Neste contexto, os métodos de espectrofotometria derivativa apresentam vantagens pois permitem a eliminação de interferências causadas pelos sistemas organizados, difíceis de anular em espectrofotometria de ordem zero, sem a necessidade de se recorrer a técnicas de separação de fases. As medidas são, assim, efectuadas sem interferência nos equilíbrios estabelecidos obtendo-se uma melhor resolução das bandas sobrepostas e a eliminação de interferências espectrais (dispersão de luz).

Atendendo à definição de constante de partição e nas condições em que é válida a lei de Lambert-Beer, a absorvância de uma solução contendo uma determinada concentração de fármaco (Abs) que é partilhado entre as fases membra-

nar (m) e aquosa (a) pode relacionar-se com Kp segundo a equação (2):

$$Abs_T = Abs_a + \frac{(Abs_m - Abs_a)K_p[L]V_\phi}{1 + K_p[L]V_\phi} \quad (2)$$

sendo Abs_T , Abs_m e Abs_a a absorvância do composto total, em lípido e em água, respectivamente; K_p o coeficiente de partição, $[L]$ a concentração lipídica e V_ϕ o volume molar lipídico.

Tal como as absorvâncias, também as intensidades obtidas após derivação dos espectros são proporcionais à concentração de fármaco, desde que os fenómenos de dispersão de luz sejam eliminados. Como tal, uma expressão formalmente idêntica pode ser usada para a determinação do K_p após a derivação dos espectros, substituindo Abs pela sua derivada $D=(d^n Abs)/(d\lambda^n)$ [17- 19].

Assim, na prática para a determinação do K_p de um fármaco num sistema modelo membrana/água por espectrofotometria derivativa, procede-se à leitura de absorvâncias de uma dada solução de fármaco de concentração conhecida em diversas suspensões lipídicas de concentrações crescentes (Figura 10A). Após subtração das absorvâncias de soluções de brancos com concentrações lipídicas idênticas procede-se ao cálculo

da derivada (Figura 10B). Representando graficamente as absorvâncias máximas obtidas no espectro da derivada (onde as interferências espectrais são totalmente eliminadas – Figura 11) em função das concentrações do lípido utilizado e ajustando a equação (2) a estes valores experimentais, obtém-se uma regressão não linear cujo parâmetro K_p pode ser calculado (Figura 10C).

A desactivação de fluorescência (“quenching”) é outro método que permite caracterizar quantitativamente a interacção fármaco/membrana. Neste caso, a determinação do coeficiente de partição recorre às propriedades fluorescentes de uma terceira molécula, sonda, que é incorporada no sistema. O uso de moléculas lipofílicas que apresentam uma elevada intensidade de fluorescência, permite, no caso de interacção entre a sonda fluorescente (fluoróforo) e o soluto em análise (fármaco), quantificar o soluto presente no meio lipídico. Para cada uma das concentrações de lípido faz-se variar as concentrações do fármaco e com base na equação de Stern-Volmer [19], ajustando-se graficamente os valores das intensidades de fluorescência em função da concentração de fármaco, obtém-se relações lineares em que a ordenada na origem é igual a zero

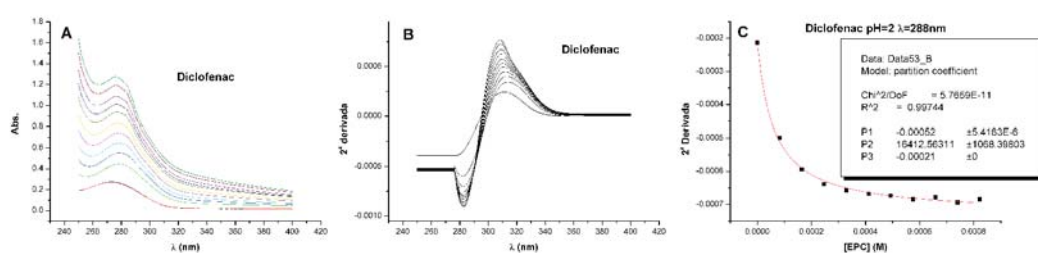


Figura 10 A. Espectros de UV/Vis do diclofenac com concentrações crescentes de lípido. B. Segunda derivada dos espectros após subtração de brancos. C. Ajuste da curva teórica aos pontos experimentais com determinação do K_p

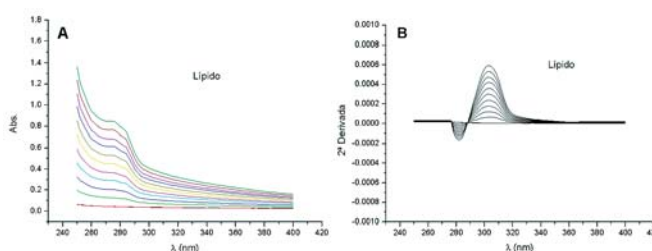


Figura 11 A Espectros de UV/Vis de concentrações crescentes de lípido. B. Segunda derivada de A

e o declive igual à constante aparente de Stern-Volmer (K_{SV}^{app}).

Os valores de K_{SV}^{app} dependem não só da eficácia de desactivação de fluorescência pela presença do fármaco desactivador, mas também do coeficiente de partição (K_p) entre as fases aquosa e lipídica, e esta dependência é descrita pela equação (3):

$$K_{sv}^{app} = K_{sv} \frac{K_p}{K_p V_m + 1} \quad (3)$$

Sendo K_{SV} a constante de Stern-Volmer e V_m o volume molar de lípido (relacionado com a concentração lipídica).

Através da equação (3), representando os valores de K_{SV}^{app} obtidos para as diferentes concentrações de lípido em função de V_m obtém-se um gráfico que por ajuste não linear permite determinar o K_p [17-19].

No caso do estudo da partição de fármacos ionizáveis com a membrana, um factor importante deve ser tomado em consideração: o equilíbrio de ionização do fármaco a determinado valor de pH. Compostos que se encontram ionizados ao pH de trabalho, geram cargas à superfície das membranas quando as partilham. Este potencial (zeta) pode ser determinado a diferentes concentrações de fármaco para avaliar o coeficiente de partição do composto na membrana. Este método extensivamente descrito por Matos *et al.* [13], sendo menos intuitivo que os dos dois outros supracitados, não será aqui desenvolvido.

Localização do fármaco na membrana

– O conhecimento da localização membranar dos fármacos e a sua orientação possui grande importância, especialmente quando estes actuam directamente nas membranas ou interactivam com moléculas aí localizadas, tais como enzimas ou receptores. Este estudo permite assim, um conhecimento mais aprofundado do modo de acção dos fármacos, contribuindo para o desenvolvimento de novas formas farmacêuticas mais potentes, mais selectivas e detentoras de menores efeitos secundários.

A localização membranar dos fármacos pode efectuar-se, fundamentalmente, através de dois tipos de métodos distin-

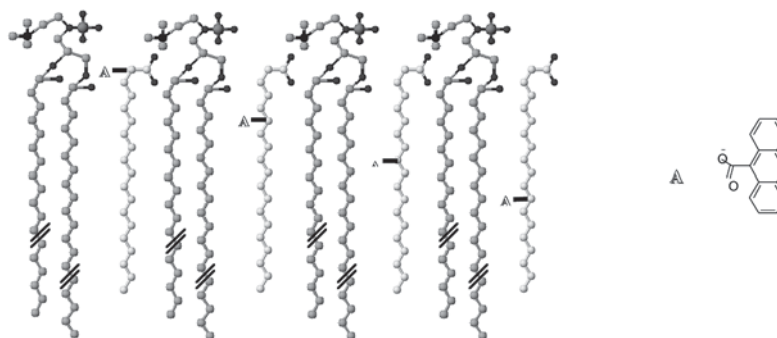


Figura 12 Estrutura química das sondas n -AS ($n = 2, 6, 9$ e 12) e sua localização na membrana. (A) corresponde ao grupo antracénico

tos: directos e indirectos. Nos métodos directos a localização é avaliada por técnicas como a difracção de raios-X, RMN, entre outros. Nos métodos indirectos, mede-se uma determinada propriedade que depois é relacionada com a localização dos solutos, por exemplo, propriedades de sondas de localização membranar conhecida, cuja alteração diferencial por acção do fármaco permite inferir acerca da localização deste na membrana.

Um método indirecto muito usado em estudos de localização em modelos membranares, membranas naturais e células, é a **desactivação de fluorescência**. Esta metodologia baseia-se no conhecimento rigoroso da localização das sondas (fluoróforos) na membrana lipídica. A fluorescência emitida por um determinado fluoróforo contém informações relacionadas não apenas com o fluoróforo, mas também acerca das moléculas que o rodeiam. O fundamento do método de desactivação de fluorescência em estruturas organizadas envolve assim um fluoróforo solubilizado no interior da estrutura ou adsorvido à sua superfície, cuja fluorescência é desactivada pela presença do soluto (fármaco) que pode estar partilhado entre a fase organizada e o solvente. A velocidade e/ou extensão com que o fármaco penetra na estrutura, bem como a velocidade de difusão do fluoróforo vão determinar a cinética do processo de desactivação, sendo que a extensão da desactivação de fluorescência é inversamente proporcional à distância entre o fluoróforo e o fármaco desactivador.

Uma indicação de quão profundamente o fármaco se situa na bicamada lipídica, pode ser fornecida pela comparação da eficácia de desactivação da fluorescência de uma série de sondas estruturalmente semelhantes, contendo o mesmo grupo fluorescente ligado a diferentes posições de um esqueleto hidrocarbonado ácido (+) n -(9-antróiloxi)-esteárico (n -AS), $n = 2, 6, 9$ e 12 (Figura 12). As sondas n -AS (a cinza claro na figura) inserem-se na membrana com a cadeia estearoil paralela às cadeias de fosfolípidos (representadas a cinza escuro), e o grupo antracénico perpendicular ao plano da membrana, localizando-se a sonda 2-AS perto da parte polar da bicamada, a 12-AS mais profundamente e as restantes sondas em posição intermédia. Como a desactivação de fluorescência requer um contacto próximo entre o fluoróforo e o desactivador, a eficácia relativa da desactivação das sondas pode ser usada para prever a localização relativa de um fármaco na bicamada lipídica. Assim, se a desactivação da fluorescência pelo fármaco é maior para as sondas 2 e 6-AS, tal sugere que o fármaco possua uma localização mais superficial junto às cabeças polares da membrana. Se o oposto se verifica e o fármaco provoca uma desactivação mais forte para as sondas 9 e 12-AS então tudo indica que o fármaco terá uma localização mais profunda junto às cadeias hidrocarbonadas apolares da bicamada.

Modificação da fluidez e permeabilidade da membrana – As biomembranas exibem uma estrutura altamente dinâmica e fluida, a qual permite a preservação de

todas as suas funções biológicas. No entanto, a interacção de moléculas com as membranas pode induzir perturbações no seu estado físico. Estas modificações podem ser observadas por estudos de fluidez da membrana, os quais mostraram ser importantes para o esclarecimento quer de mecanismos biológicos quer de condições patológicas, como inflamação crónica, cancro e doenças cardiovasculares [16, 20-26]. Adicionalmente, tem sido sugerida uma relação entre a capacidade dos fármacos em alterar a fluidez da membrana e a sua actividade antioxidante [26-28].

A fluidez da membrana pode ser avaliada por diferentes métodos, como calorimetria diferencial (*differential scanning calorimetry*), anisotropia de fluorescência, polarização generalizada de Laurdan (*Laurdan generalized polarization*) e estudos de perda da carboxifluoresceína (*carboxyfluorescein leakage*). Uma das técnicas mais utilizadas para determinar a fluidez membranar é a calorimetria diferencial, dado não necessitar de sondas. No entanto, a técnica mais largamente utilizada é a anisotropia de fluorescência "steady-state", uma vez que os fluorímetros são actualmente instrumentos muito mais comuns nos laboratórios que os calorímetros. De facto, existem numerosos estudos na literatura científica acerca da influência dos fármacos na fluidez membranar por determinações de anisotropia de fluorescência.

A anisotropia de fluorescência fundamenta-se na determinação do grau e da extensão da rotação difusional do fluoróforo (sonda) durante o tempo de vida do estado excitado. Pequenas alterações na rigidez da matriz envolvente da sonda, produzem alterações no movimento rotacional da sonda e, como tal, provocam alterações na anisotropia.

Os estudos com sondas de fluorescência para avaliar as propriedades físicas das membranas sintéticas e biológicas apresentam algumas vantagens relativamente a outras técnicas: a) permitem obter informação sobre a polaridade e microviscosidade da matriz em estudo, b) existe uma variedade de sondas diferentes que permitem monitorizar regiões específicas da membrana, e c) as son-

das podem ser usadas em baixas concentrações, minimizando as perturbações que possam ocorrer na membrana por inclusão da sonda [29-31]. Como tal, os estudos de anisotropia com sondas fluorescentes têm sido amplamente usados para avaliar a fluidez da membrana [30]. A validade deste parâmetro tem sido, no entanto, questionada. As sondas de fluorescência permitem avaliar qualitativamente as alterações globais da fluidez da bicamada, mas é aconselhável algum cuidado na interpretação directa dos resultados experimentais, uma vez que alterações na fluidez devidas a agentes que as perturbem não são uniformes em todos os segmentos das cadeias de ácidos gordos e a própria sonda pode ter influência nos resultados obtidos. De forma a poder interpretar claramente os resultados experimentais obtidos é necessário considerar correcções apropriadas aos dados experimentais e definir algumas condições para o estudo. Primeiro, as sondas de fluorescência usadas devem possuir um comportamento ao nível da emissão bem caracterizado e o seu local de solubilização (ou afinidade da sonda para uma determinada localização na membrana) ser conhecido com alguma certeza (sondas da série *n*-AS, DPH), para que as alterações de anisotropia detectadas sejam resultado de uma verdadeira alteração da estrutura da membrana e não de uma mera alteração da posição da sonda [32]. Assim, a escolha do fluoróforo deverá recair sobre sondas largamente descritas e estudadas tais como as sondas *n*-AS, ou qualquer outra série de sondas estruturalmente semelhante com o mesmo grupo fluorescente posicionado a diferentes profundidades na bicamada (Figura 12), possibilitando o estudo do "gradiente de fluidez" em modelos membranares ou biomembranas [33]. Outra dificuldade encontrada no estudo da fluidez por esta metodologia, é o impedimento dos movimentos rotacionais das sondas quando estas estão inseridas nas membranas. Isto porque, o ambiente anisotrópico das membranas impede a livre rotação do fluoróforo e a anisotropia decai para um valor finito, não podendo a despolarização ser descrita como em meios isotrópicos e homogéneos. No entanto, este problema

pode ser ultrapassado, já que estudos prévios nas membranas mostraram que sob certas condições, como a selecção de um comprimento de onda de excitação adequado e o uso de temperaturas em que a membrana esteja na fase fluida [34], é possível obter uma rotação das sondas praticamente desimpedida.

Finalmente, para além da limitação na rotação da sonda existente num meio anisotrópico há também o problema dos resultados experimentais poderem ser influenciados pela própria sonda. Com efeito, é possível que as alterações de anisotropia observadas sejam causadas não só por alterações na microviscosidade da membrana, mas também por variações no tempo de vida do estado excitado do fluoróforo [34]. Para evitar interpretações ambíguas, é necessário considerar correcções apropriadas aos dados experimentais e as medidas de anisotropia devem ser corrigidas para a variação do tempo de vida do estado excitado do fluoróforo [35, 36].

Efeitos dos fármacos no potencial de superfície da membrana – Como já foi referido anteriormente, dada a relevância biológica das propriedades da superfície da membrana lipídica, nomeadamente das suas propriedades electrostáticas, evidenciada em estudos de condução de estímulos eléctricos, de funcionamento de enzimas e de integridade estrutural dos componentes da membrana [14, 15], é desejável obter uma compreensão quantitativa dessas propriedades, e de como elas são influenciadas pela ligação dos fármacos. Assim, a combinação do coeficiente de partição e constantes de acidez para estabelecer possíveis contribuições electrostáticas da interacção de fármacos com lipossomas ou micelas constitui uma útil abordagem nos estudos das interacções dos fármacos com as membranas (Figura 13).

Com efeito, alguns fármacos, alteram significativamente o estado eléctrico da membrana, podendo esta alteração acarretar diferenças no comportamento das membranas *in vivo* quanto a fenómenos de permeabilidade, condução de estímulos, como a dor, ou alteração da actividade de enzimas ligadas à membrana. Estas alterações podem trazer consequências ao nível da acção

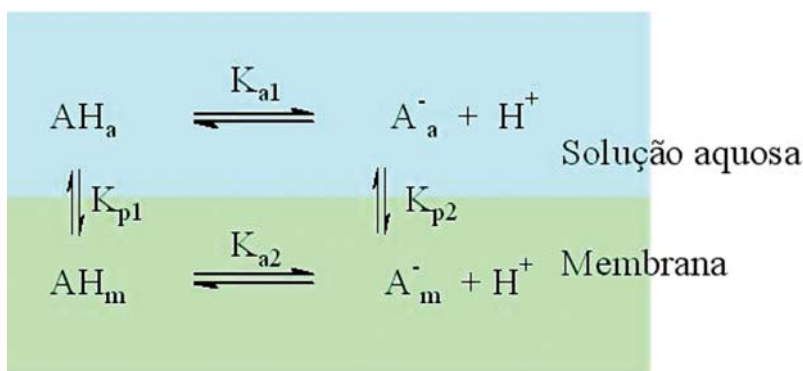


Figura 13 Esquema da partição solução aquosa/membrana de um fármaco com características de ácido fraco (AH)

dos fármacos, podendo explicar, pelos menos parcialmente, os seus efeitos ao nível da fisiologia da dor e da inflamação. Pode compreender-se assim, que as alterações eléctricas consequentes da ligação do fármaco à membrana poderão conduzir à inibição de determinados processos referentes à sua actividade terapêutica, e à indução de outros, como os efeitos colaterais.

A actividade biológica dos fármacos é então muitas vezes condicionada pelas suas propriedades ácido-base, já que o grau de ionização das moléculas está intimamente ligado à lipossolubilidade [37]. Dependendo do carácter hidrolipofílico dos fármacos, estes podem estar distribuídos em maior ou menor extensão entre a membrana e a fase aquosa. Essa distribuição condiciona a concentração dos mesmos em cada fase, e controla a sua penetração na membrana e/ou as suas interações com os fosfolípidos ou outros componentes membranares [20].

Por estudos de microelectroforese, pode ser determinado o efeito dos fármacos nas propriedades electrostáticas de lipossomas. É de prever que um fármaco que exista predominantemente na forma neutra em determinado pH, não altere o potencial de membrana nesse mesmo valor de pH [17, 18]. Pelo contrário, a interacção de moléculas de fármaco, carregadas negativamente, com a membrana lipídica, vai conferir um potencial de superfície mais negativo à membrana. Em alguns dos estudos realizados, verifica-se que os valores de potencial-zeta de lipossomas de EPC obtidos crescem à medida que a concentração

de fármaco aumenta na fase aquosa, e mais fármaco está disponível para estabelecer a interacção [13, 18, 19]. O conhecimento das propriedades ácido-base e da hidrofobicidade dos fármacos permitem, então, descrever o efeito da ligação destes nas propriedades eléctricas da bicamada fosfolipídica e com isto fornecem mais uma pista para a compreensão do seu mecanismo de acção e efeitos adversos.

Efeito dos fármacos na estabilidade dos fosfolípidos membranares – Um dos paradoxos da vida neste planeta é que a molécula que sustenta a vida aeróbia, o oxigénio, não só é fundamentalmente essencial para o metabolismo e respiração, como é também implicado em muitas doenças e condições degenerativas. Um elemento comum em desordens humanas tão diversas como envelhecimento, artrite, cancro e muitas outras é o envolvimento de formas parcialmente reduzidas de oxigénio – os radicais livres. Os radicais livres são espécies químicas extremamente reactivas que podem induzir uma grande variedade de danos ao nível celular, por exemplo, podem inactivar a síntese de DNA ou danificar as biomembranas atacando as proteínas envolvidas no transporte de iões ou induzindo alterações na sua composição e propriedades físicas. Com efeito, um dos componentes da célula que é particularmente susceptível ao ataque oxidativo é a membrana, devido à presença de lípidos que contêm ácidos gordos poli-insaturados e que podem ser prontamente peroxidados através do ataque às ligações duplas dos fosfolípidos com resultante aumento da rigidez da mem-

brana e, muitas vezes, morte celular [24].

Antioxidantes que ajudam as células a resistir ao stress oxidativo pela sua capacidade de extinguir efectivamente os radicais livres de oxigénio e azoto (ROS/RNS), têm sido associados à prevenção de doenças. Há por isso uma necessidade crescente de saber a capacidade antioxidante de fármacos, com vista a utilizá-los na terapia de doenças como o cancro. Os fármacos presentes nas membranas (ou extra-membranares) podem actuar contra o processo de oxidação (os antioxidantes) ou estimulá-lo (os pro-oxidantes). Alguns investigadores recorrem à modelização de estruturas membranares para estudar a oxidação dos fosfolípidos dos sistemas biológicos e a acção antioxidante dos fármacos ou outros compostos. Outros referem o uso de sistemas lipossómicos, mono ou plurilamelares. Efectivamente, o uso de lipossomas, tem mostrado ser o mais apropriado para avaliar os benefícios potenciais de vários antioxidantes em relação à peroxidação lipídica e entender os mecanismos da acção antioxidante. A semelhança entre os lipossomas e a membrana biológica faz dos primeiros uma ferramenta muito útil para investigar a significância das interações antioxidante-lípido de uma forma prática e sem a interferência da presença de antioxidantes naturais da célula que poderiam introduzir dúvidas nos resultados [24].

A avaliação da actividade antioxidante dos fármacos em lipossomas é feita geralmente através de um conjunto de testes de inibição destinados à avaliação da capacidade “scavenger” (de captura) de radicais livres gerados *in vitro*. Os diversos métodos propostos na literatura variam quanto ao tipo de radicais livres gerados, ao indicador de oxidação escolhido e ao método usado para a sua detecção e quantificação. Na maioria dos casos recorre-se à formação de radicais instáveis, pela decomposição térmica de azo iniciadores (e.g. ABAP, AMVN, AAPH), os quais reagem rapidamente com o oxigénio originando radicais peróxido [38, 39]. Estes actuam sobre um substrato lipídico (e.g. ácido linoleico ou um dos seus ésteres) desencadeando

um processo de lipoperoxidação, em relação ao qual se escolhe um determinado indicador (e.g. consumo de oxigénio, desaparecimento do substrato lipídico, aparecimento de produtos de oxidação) que se observa e quantifica antes e após a adição de um composto antioxidante (avaliação da actividade "scavenger").

Alguns autores propõem um outro tipo de testes que não recorrem à oxidação de substratos lipídicos, mas à redução de radicais livres estáveis gerados *in vitro*, como resultado da actividade "scavenger" de compostos antioxidantes. A capacidade "scavenging" de fármacos pode ser determinada espectrofotometricamente pela diminuição da absorbância no visível de radicais tais como o ABTS⁺• (ácido 2,2'-azino-bis-(3-etilbenzotiazolona)-6-sulfónico) e DPPH• (2,2'-difeníl-1-picrilhidrazilo) [40]. Existem também ensaios conduzidos utilizando uma sonda fluorescente que perderá a sua fluorescência após oxidação por radicais livres [38]. Esta sonda pode-se encontrar dentro da membrana ou fora dessa, no meio aquoso. Quanto maior a capacidade antioxidante de um fármaco, mais lentamente se dará o abaixamento de fluorescência da sonda (Figura 14). O perfil do decréscimo da fluorescência obtido para um determinado composto é geralmente comparado com os resultados obtidos com moléculas aceites

como antioxidantes oficiais (trolox, vitamina E). Deste modo, pode ser estabelecida uma escala de poder antioxidante para diferentes compostos de interesse nas condições experimentais utilizadas.

Considerações finais

Temos vindo a assistir ao desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas que proporcionam uma combinação das características farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos agentes bioactivos, com vista a maximizar o seu potencial terapêutico e minimizar a sua toxicidade, uma vez que tanto as acções desejáveis como as acções colaterais, na maioria das vezes indesejáveis, estão dependentes da concentração e persistência dos fármacos nos vários compartimentos do organismo. As grandes transformações na área da saúde têm estado ainda associadas ao desenvolvimento de técnicas capazes de permitir um estudo aprofundado do mecanismo de acção dos fármacos. Este último aspecto está intimamente dependente da estrutura química dos fármacos e da sua capacidade de interacção com sistemas biológicos, nomeadamente com as membranas celulares.

Do exposto se depreende a importância do estudo da interacção ao nível molecular, dos fármacos com os lipossomas

e micelas, determinante para a compreensão dos parâmetros de distribuição dessas moléculas no organismo, bem como para o estabelecimento de relações estrutura-actividade, fundamentais ao desenvolvimento de fármacos cada vez mais eficazes.

Neste contexto pretende-se que este trabalho contribua com a descrição de metodologias analíticas relativamente simples e exequíveis na maioria dos laboratórios, que permitam um conhecimento exaustivo da interacção entre os fármacos e as membranas lipídicas, caracterizada quantitativamente pela determinação de coeficientes de partição e qualitativamente pela elucidação da natureza da referida interacção e da localização dos fármacos nas membranas lipídicas.

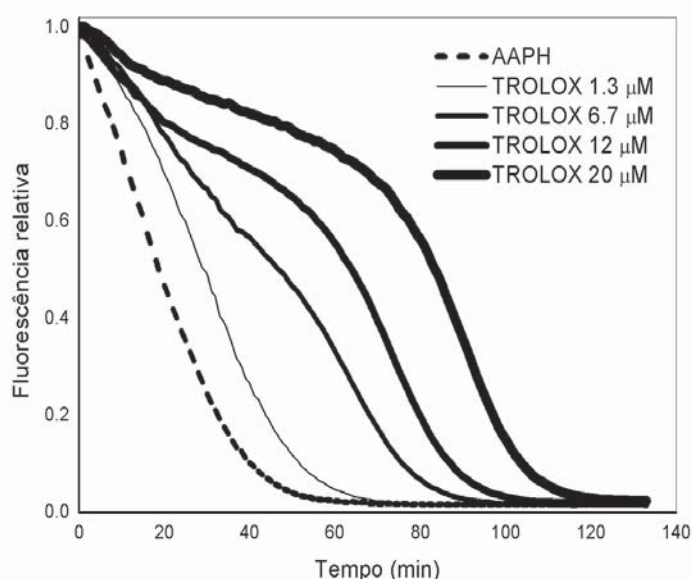
Agradecimentos

Agradece-se à Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT) o suporte financeiro através do projecto POCTI/FCB/47186/2002 e das bolsas de doutoramento de H.F. (BD 6829/01), de M.L. (BD 21667/99) e de C.S. (SFRH/BD/7005/2001).

Referências

- 1 M. N. Jones e D. Chapman, *Micelles, Monolayers and Biomembranes*, Wiley-Liss Inc., New York, 1995.
- 2 E. Pramauro e E. Pelizzetti, *Surfactants in Analytical Chemistry. Applications of Organized Amphiphilic Media*, Elsevier, New York, 1996.
- 3 R. R. New, *Liposomes – a practical approach*, Oxford University Press, New York, 1990.
- 4 D. D. Lasic, *Liposomes – from Physics to Applications*, Elsevier, New York, 1993.
- 5 B. Jonsson, B. Lindman, K. Holmberg e B. Kronberg, *Surfactants and Polymers in Aqueous Solution*, John Wiley & Sons, Chichester, 1998.
- 6 C. W. F. Mc Clare, *Anal. Biochem.*, **39** (1971) 527.
- 7 M. T. Montero, I. Carrera e J. Hernández-Borrell, *J. Microencapsulation*, **11** (1994) 423.
- 8 R. W. Browne e D. Armstrong, *Clin. Chem.*, **46** (2000) 829.

Figura 14 Decréscimo da fluorescência de DPH-PA em lipossomas em função do tempo para diferentes concentrações de antioxidante (trolox)



- 9 J. Lang, C. Celotto e H. Esterbauer, *Anal. Biochem.*, **150** (1985) 369.
- 10 H. Esterbauer e K. H. Cheeseman, *Methods Enzymol.*, **186** (1990) 407.
- 11 K. Kitamura, N. Imayoshi, T. Goto, H. Shiro, T. Mano e Y. Nakai, *Anal. Chim. Acta*, **304** (1995) 101.
- 12 J. R. Lacowicz, *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, 2ed, Kluwer Academic/Plenum Press, New York, 1999.
- 13 C. Matos, B. Castro, P. Gameiro, J. L. F. C. Lima e S. Reis, *Langmuir*, **20** (2004) 369.
- 14 A. J. Russel e A. R. Fersht, *Nature*, **328** (1987) 496.
- 15 J. J. Volwerk, P. C. Jost, G. H. de Haas e O. H. Griffith, *Biochemistry*, **25** (1986) 1726.
- 16 R. A. Knazek, S. C. Liu, J. R. Dave, R. J. Christy e J. A. Keller, *Prostaglandins and Medicine*, **6** (1981) 403.
- 17 H. Ferreira, M. Lucio, B. Castro, P. Gameiro, J. L. F. C. Lima e S. Reis, *Anal. Bioanal. Chem.*, **377** (2003) 293.
- 18 H. Ferreira, M. Lucio, J. L. F. C. Lima, C. Matos e S. Reis, *Anal. Bioanal. Chem.*, **382** (2005) 1256.
- 19 H. Ferreira, M. Lucio, J. L. F. C. Lima, C. Matos e S. Reis, *J. Pharm. Sci.*, **94** (2005) 1277.
- 20 O. Simonetti, G. Ferretti, A. M. Offidani, P. Gervasi, G. Curantola e G. Bossi, *Arc. Dermatol. Res.*, **377** (1996) 293.
- 21 E. Beccerica, G. Ferretti, G. Curatola e C. Cervini, *Pharmacol. Res.*, **22** (1990) 277.
- 22 E. Beccerica, G. Piergiacomi, G. Curatola e G. Ferretti, *Pharmacology*, **38** (1989) 16.
- 23 H. A. Lehr, J. P. Zimmer, C. Hubner, E. C. Reisinger, A. Kohlschutter e H. Schmitz, *J. Antimicrob. Chemother.*, **28** (1991) 677.
- 24 R. Clarke, H. W. vanden Berg e R. F. Murphy, *J. Natl. Cancer Inst.*, **82** (1990) 1702.
- 25 G. Taraboletti, L. Perin e B. Bottazzi, *Int. J. Cancer*, **44** (1989) 707.
- 26 H. Wiseman, M. Cannon, H. R. V. Arnesstein e D. J. Barlow, *Biochim. Biophys. Acta*, **1138** (1992) 197.
- 27 K. L. Horan, B. S. Lutzke, A. R. Cazars, J. M. McCall e D. E. Epps, *Free Radic. Biol. Med.*, **17** (1994) 587.
- 28 G. Cervato, P. Viani, M. Masserini, C. di Iorio e B. Cestaro, *Chem. Phys. Lipids*, **49** (1988) 135.
- 29 M. K. Jain e N. M. Wu, *J. Membr. Biol.*, **34** (1977) 157.
- 30 M. Shinitzky e Y. Barenholz, *Biochim. Biophys. Acta*, **515** (1978) 367.
- 31 B. Lentz, E. Freire e R. L. Biltonen, *Biochemistry*, **17** (1978) 4475.
- 32 B. Lentz, Y. Barenholz e T. E. Thompson, *Biochemistry*, **15** (1976) 4521.
- 33 K. R. Thulborn e W. H. Sawyer, *Biochim. Biophys. Acta*, **511** (1978) 125.
- 34 M. Vincent, B. de Foresta, J. Gallay e A. Alfsen, *Biochemistry*, **21** (1982) 708.
- 35 M. Lúcio, H. Ferreira, J. L. F. C. Lima, C. Matos, B. Castro e S. Reis, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **6** (2004) 1493.
- 36 H. Ferreira, M. Lucio, J. L. F. C. Lima, A. Cordeiro-da-Silva, J. Tavares e S. Reis, *Anal. Biochem.*, **399** (2005) 144.
- 37 S. Schreier, J. W. A. Frezzatti, P. S. Araújo, H. Chaimovitch e I. M. Cuccovia, *Biochim. Biophys. Acta*, **769** (1984) 231.
- 38 A. Arora, M. G. Nair e G. M. Strasburg, *Free Radic. Biol. Med.*, **24** (1998) 1355.
- 39 F. Castelli, D. Trombetta, A. Tomaino, F. Bonina, G. Romeo, N. Uccella e A. Saija, *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, **37** (1997) 135.
- 40 W. Brand-Williams, M. E. Cuvelier e C. Berset, *LWT-Food Sci. Technol.*, **28** (1995) 25.

Actualidades Científicas

Nano Surpresa

Um mecanismo surpreendente através do qual polímeros condicionam a formação de partículas nanométricas pode proporcionar uma nova ferramenta para o controlo do crescimento destes materiais.

As propriedades das nanopartículas dependem criticamente de diversos factores como o tamanho, a distribuição de tamanhos e a morfologia. Por isso, o desenvolvimento de técnicas que possibilitem o controlo do crescimento destas pequenas partículas assume um considerável interesse para os investigadores da área dos materiais.

De acordo com investigadores do Instituto de Tecnologia da Georgia e da Universidade de Drexel, o crescimento de nanopartículas confinada ao interior de uma estrutura de polímero é uma técnica

vulgar para o controlo dos tamanhos das partículas. Posteriormente, a matriz de polímero é simplesmente removida, e os nanocompósitos resultantes podem ser usados numa grande variedade de aplicações.

No decorrer dos seus trabalhos de investigação, Rina Tannenbaum e os seus colegas constataram uma forte relação entre a reactividade química do polímero e o tamanho e forma das partículas sintetizadas. Por outro lado, a influência nestes parâmetros de outros factores como o peso molecular do polímero ou a temperatura da síntese, revelaram-se relativamente insignificantes.

Os investigadores prepararam nanopartículas de óxido de ferro, usando filmes poliméricos de diferentes tipos, nomeadamente, de poliestireno, polimetilmetacrilato, polisulfona, entre outros. A utilização destes polímeros possibilitou

o estudo da natureza e intensidade das interações entre uma grande variedade de grupos funcionais e as partículas de óxido de ferro. A caracterização das partículas sintetizadas por microscopia electrónica de transmissão, permitiu concluir que o tamanho característico das nanopartículas diminui com uma crescente afinidade ou intensidade da interacção entre o polímero e as partículas de óxido de ferro.

A relação entre o tamanho médio das partículas e a reactividade da interface polimérica pode ajudar outros investigadores na tentativa de controlar o crescimento das nanopartículas através da regulação da reactividade da matriz polimérica, sendo provável que esta técnica possa ser estendida a outros tipos de nanopartículas. (adaptado de webzine Reactive Reports (2005) 48).

Paulo Brito

LIDER MUNDIAL EM REOLOGIA

A TA INSTRUMENTS é líder mundial em reologia com uma focagem sem paralelo na indústria e investigação.

O compromisso com a inovação é comprovado; o desejo de fazer medidas reológicas melhor do que os seus concorrentes comprova-se pelos contínuos avanços nos seus diferentes produtos. A aquisição da firma Rheometrics permite a oferta de todos os tipos de sistemas existentes no mercado, desde sistemas operando a tensão controlada como sistemas operando a deslocamento controlado. O modelo AR 2000 é o equipamento mais vendido no mercado. Esta unidade possui capacidades de medição sem comparação e um conjunto de acessórios único. Entre outras, podem citar-se:

- Motor de arrastamento, modelado permitindo uma vasta gama linear de torções
- Inércia de baixo valor para o melhor controle de tensão e deslocamento
- Controle directo da tensão e oscilação em toda a gama de trabalho do equipamento
- Desenho ultra robusto do corpo do equipamento
- Transdutor de força manual separado
- Electrónica isolada do resto do equipamento
- Sistemas periféricos de troca rápida e identificação automática (Smart Swap)
- Representação em tempo real da forma de onda em oscilação
- O único sistema de tensão controlada disponível num corpo único de alumínio



UM NÍVEL SUPERIOR EM CALORIMETRIA

A TA Instruments fabrica diversos tipos de equipamentos na área da calorimetria. Para além dos calorímetros de varrimento, fornece também equipamento de análise termogravimétrica, equipamentos combinados de DSC/TG, DMA e TMA. O DMA Q800 é o estado da arte em análise dinâmico/mecânica.

A unidade utiliza uma tecnologia semelhante à dos reómetros, de atrito reduzido. O deslocamento é medido utilizando um decodificador óptico que proporciona elevada sensibilidade e resolução. A unidade é utilizada na caracterização de propriedades viscoelásticas de vários tipos de materiais sólidos e é ideal para aplicações em materiais de forte resistência incluindo compósitos.



TECNOLOGIA T₀ PARA CALORIMETRIA DIFERENCIAL DE VARRIMENTO (DSC)

Um desenho superior para desempenhos de alto nível. O novo sensor T₀ melhora a resolução em 300% comparativamente aos sistemas tradicionais.

A estabilidade da linha de base e a sensibilidade melhoram de uma ordem de magnitude em relação também aqueles sistemas.

A possibilidade de automação dá ao utilizador resultados rápidos, reprodutíveis e exactos.

A utilização do chamado DSC modulado, torna a análise dos dados, ainda mais simples, trazendo mais luz à análise de alguns eventos de difícil interpretação.



T A I N S T R U M E N T S

ELNOR – Equipamentos Técnico e de Laboratório, S.A.

B R.D.Frei Jerónimo de Brito e Melo Nº 835 • 4465-642 LEÇA DO BALIO • PORTUGAL

✉ P.O.Box 1019 • 4470 MAIA CODEX • PORTUGAL

• Phone: (351 22) 90 50 400

• Fax : (351 22) 90 50 499

Metodologias Analíticas para o controlo de produtos farmacêuticos

RUI CERDEIRA DE CAMPOS COSTA*

A investigação de novas substâncias com actividade terapêutica, bem como de novas aplicações para substâncias activas em circuito comercial, é guiada entre outros factores pela natureza das técnicas analíticas que são utilizadas ao longo deste processo. Na verdade, quanto maior e mais diversificado for o número de recursos analíticos ao dispor das equipas que conduzem os projectos de investigação e desenvolvimento farmacêutico, menor será o tempo necessário para evidenciar as qualidades das substâncias para dar corpo a novas soluções terapêuticas.

Contudo, nem sempre um número elevado ou diversidade de meios analíticos traz sucesso aos projectos. Por vezes, o insucesso é descoberto já numa fase avançada dos projectos, representando para todos quantos neles intervêm uma enorme desilusão. Este artigo procurará, por isso, mostrar de forma mais ou menos sucinta a aplicação dos recursos analíticos ao longo do processo que conduz à descoberta de uma nova substância activa ou de uma nova aplicação para substâncias activas já aprovadas por entidades regulamentares para fins humanos.

Introdução

O processo que conduz ao aparecimento de uma nova substância com actividade terapêutica (substância activa) é altamente complexo, demorado, dispendioso e frequentemente infrutuoso. A quantidade de informação que é gerada ao longo deste processo depende em larga medida da natureza dos recursos analíticos que estão ao seu dispor.

O desenvolvimento de uma nova substância activa procura na essência processos de síntese capazes de proporcionar matérias-primas virtualmente puras. Infelizmente, tal desiderato não é possível; na verdade, o mais comum é encontrar um conjunto de impurezas que acompanham a substância activa, cuja natureza e quantidade depende fundamentalmente quer das condições reaccionais que se utilizam durante o processo de síntese, quer da estabilidade do produto final face a factores como sejam a temperatura, a humidade, a luz, ou o poder oxidante do meio envolvente.

Segundo a *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*, vulgo ICH, as impurezas que habitualmente podem acompanhar uma substância activa dividem-se em três grupos [1]:

- impurezas inorgânicas;
- solventes residuais;
- impurezas orgânicas.

As impurezas inorgânicas resultam exclusivamente do processo de síntese seleccionado e estão normalmente identificadas; entre elas é possível encontrar reagentes, catalisadores, metais residuais, sais inorgânicos e outros materiais como sejam, *e.g.*, materiais de apoio a processos separativos.

Quanto aos solventes residuais, dado que as reacções que compõem o processo de síntese de uma dada substância activa ocorrem em meio fundamentalmente líquido, é comum no decurso do processo de síntese seleccionado, o recurso a diferentes tipos de líquidos orgânicos ou inorgânicos cuja presença no produto final dificilmente pode ser evitada.

No que diz respeito às impurezas orgânicas, dado que a sua presença no produto final pode resultar quer do processo de síntese, quer da estabilidade da própria substância activa durante a fase de armazenamento, é comum designá-las como impurezas relacionadas quer com o produto final quer com o processo. Estas impurezas podem estar ou não identificadas, podem ser ou não voláteis e podem incluir:

- reagentes de partida;
- intermediários;
- reagentes intermédios, *e.g.*, catalisadores;
- produtos secundários;
- produtos de degradação.

Metodologias para o controlo da substância activa

Para cada tipo de impureza é necessário estabelecer limites tendo por base considerações de natureza toxicológica. Para algumas das impurezas anteriormente descritas, nomeadamente metais pesados e solventes residuais, a definição desses limites é relativamente mais simples de se estabelecer na medida

* Laboratório de Desenvolvimento Farmacêutico, Laboratórios Bial, À Avenida Siderurgia Nacional, 4745-457 S. Mamede do Coronado, Portugal

em que existem documentos que, apesar de cariz normativo, propõem limites, que quando cumpridos pelas entidades proponentes de novas substâncias activas, não carecem de justificações adicionais aquando do pedido de autorização para a sua comercialização.

No caso concreto dos solventes residuais, a ICH através da sua *guideline* Q3C [2-4], agrupa os solventes em três classes, tendo em conta o seu grau de toxicidade; num extremo a classe 1 que inclui os solventes mais tóxicos e para os quais estão definidos limites mais estreitos e cuja utilização deve ser evitada (e.g., benzeno), e no outro a classe 3 que inclui os solventes menos tóxicos e cujos limites são mais largos (e.g., ácido acético). O controlo deste tipo de impurezas é realizado habitualmente por cromatografia gasosa (GC) utilizando diferentes tipos de detectores, sendo os mais comuns, o de ionização de chama (FID) e a espectrometria de massa (MS). Para alguns solventes residuais, especialmente quando evidenciam na sua estrutura grupos com propriedades ácido/base (e.g., ácido acético), é comum o recurso a procedimentos titrimétricos com detecção potenciométrica.

Em relação aos metais, existem igualmente documentos normativos [5] que auxiliam na definição dos limites a impor ao produto final. Para o seu controlo recorre-se com alguma frequência a técnicas colorimétricas e a técnicas de espectroscopia de emissão/absorção atómica (AAS/EAS). O recurso à espectrometria de massa com fonte de plasma (ICP-MS) ou à fluorescência de raios X é considerado quando as espécies podem apresentar teores no produto final que não são passíveis de doseamento pelas outras técnicas anteriormente descritas.

O desenvolvimento das metodologias analíticas a utilizar no controlo de solventes residuais e metais dependem, entre outros factores, da selecção de procedimentos de extracção eficazes destas impurezas. No caso dos solventes residuais, este problema pode ser relativamente obviado através do recurso aos injectores do tipo *Headspace*, enquanto no caso dos metais a digestão das amostras é um bom procedimento para reduzir a influência da matriz.

A tarefa de estabelecimento de limites máximos para os teores de impurezas orgânicas admissíveis no produto final é relativamente mais complexa, uma vez que depende quer do desempenho do processo sintético em termos de eficácia de purificação da substância activa, quer das características de toxicidade das potenciais impurezas. Por essa razão, a ICH considera que, sempre que uma impureza apareça na matéria-prima em quantidade superior a 0,15 % deverá ser qualificada, *i.e.*, deverá avaliar-se o seu potencial toxicológico [1]. Assim, se for estabelecida, por exemplo, uma especificação de 0,30 % para uma determinada impureza na substância activa, com base na informação disponível sobre o desempenho do processo de purificação, visível através dos resultados obtidos para as primeiras produções, será necessário qualificar essa impureza antes de utilizar-se a substância activa em consideração em ensaios clínicos.

Para além do limite de qualificação, a ICH define outros limites cuja utilização é bastante útil durante o desenvolvimento de uma nova substância activa [1]:

- teores < 0,05 %; limite abaixo do qual uma impureza não é considerada para efeitos de cálculo, salvo se a dose diária máxima admissível for superior a 2 g; neste caso o limite a seguir é de 0,03 %;
- teores \leq 0,10 %; as impurezas devem ser quantificadas, embora não estejam necessariamente identificadas; quando tal acontece, o doseamento destas impurezas é realizado através do método do padrão externo sendo essa função desempenhada por um padrão da substância activa, ou pelo método da percentagem de área no caso de procedimentos baseados na técnica de cromatografia líquida (HPLC) ou GC. Aquele limite reduz-se para 0,05 % quando a dose diária máxima admissível for superior a 2 g;
- teores > 0,10 %; as impurezas além de quantificadas deverão estar identificadas.

Com base nas acções que é necessário promover em função dos limites anteriormente indicados é, por vezes, con-

veniente especificar um valor menor ou igual a 0,10 %. Deste modo pode obviar-se a necessidade de se proceder à identificação e eventualmente qualificação da impureza em questão, salvo se se tratar de um produto com elevada actividade farmacológica utilizado em baixa quantidade, ou se a dose diária máxima admissível for superior a 2 g; neste caso deve seguir-se o limite de 0,05 %.

Dos limites propostos pela ICH resulta que as metodologias utilizadas para controlar as impurezas deverão ter um limite de quantificação no mínimo de 0,05 % quando a dose máxima diária de substância activa que pode administrar-se ao humano é inferior a 2 g, e de 0,03 % se a dose for maior do que 2 g.

Habitualmente, o número de impurezas orgânicas que podem acompanhar uma determinada substância activa é superior a 1. Torna-se, por isso, desejável que a sua quantificação e, se possível, a da substância activa, seja realizada recorrendo ao mesmo método analítico. Para que tal seja possível é comum recorrer-se à utilização de técnicas separativas, nomeadamente HPLC, GC ou electroforese capilar (CE), acopladas aos mais diversos sistemas de detecção. O desenvolvimento de um método analítico assente numa técnica separativa parte, nestes casos, de duas premissas importantes:

- o método deve proporcionar uma adequada resolução entre os sinais transientes das diferentes espécies a quantificar, para um adequado tempo de corrida;
- o método deve ter a capacidade para quantificar as diferentes impurezas acima de 0,03 ou 0,05%, consoante a dose diária máxima admissível é superior ou inferior a 2 g, respectivamente.

Durante as primeiras fases do desenvolvimento de um novo processo de síntese não se conhecem todas as potenciais impurezas dessa substância activa. Por outro lado, por vezes, as características físico-químicas de algumas impurezas não possibilitam a obtenção de padrões que possam ser utilizados como termo de referência, ou quando possível, a sua síntese conduz a quantidades exíguas. O desconhecimento das potenciais impu-

Impurezas que acompanham a substância activa:

- orgânicas
- solventes residuais
- inorgânicas



Fontes de impurezas:

- reagentes de partida
- reagentes intermediários
- produtos intermediários
- produtos secundários
- produtos de degradação

rezas, ou a ausência de padrões destas, dificulta quer o desenvolvimento de um método que apresente um poder de resolução suficientemente adequado para impurezas que são desconhecidas, quer a posterior aplicação do método desenvolvido durante as análises de rotina.

O trabalho de desenvolvimento da metodologia analítica é normalmente realizado através da análise quer de amostras de substância activa sujeitas a condições que proporcionem alguma degradação, quer de padrões de algumas das potenciais impurezas, quando disponíveis, utilizando diferentes técnicas separativas equipadas com diferentes técnicas de detecção e operando com diferentes condições instrumentais, no sentido de encontrar as condições analíticas que proporcionam maior selectividade. A informação retida por cada pico em termos de selectividade pode ser avaliada através da análise da pureza espectral do pico obtido, utilizando como técnica de detecção uma técnica de varrimento, como por exemplo, um detector de díodos ou um espectrómetro de massa. A informação que é recolhida durante esta fase pode ser utilizada em sentido inverso como auxílio na identificação de potenciais novas impurezas.

Todas as metodologias de análise físico-química utilizadas deverão ser sujeitas a validação seguindo as recomendações das *guidelines* da ICH [6, 7].

As dificuldades que surgem durante a fase de aplicação de rotina do método, no que diz respeito à ausência de padrões de algumas impurezas, são contornadas mediante a quantificação das impurezas segundo duas metodologias:

- % da área do pico de cada impureza relativamente ao somatório das áreas de todos os picos que aparecem no cromatograma; os resultados que se obtêm com esta metodologia podem

ser convertidos em % m/m através da utilização de factores de resposta relativos, *i.e.*, a razão entre as sensibilidades da substância activa e de cada impureza; para impurezas cujo factor de resposta relativo é desconhecido utiliza-se o valor 1;

- pelo método do padrão externo, confrontando neste caso os sinais das impurezas observados nos cromatogramas da amostra com os sinais da substância activa presentes nos cromatogramas das soluções padrão, devidamente corrigidos fazendo intervir o factor de resposta relativo de cada impureza.

Para que o método seja capaz de proporcionar um limite de quantificação de pelo menos 0,03 ou 0,05 %, por vezes, torna-se necessário aumentar a quantidade de amostra a analisar, resultando daí, por vezes, perda de linearidade de resposta para a substância activa. Quando isto ocorre, o procedimento analítico deve incluir a análise de soluções diluídas para o doseamento da substância activa e de soluções concentradas para o doseamento das impurezas. Alternativamente, pode recorrer-se a um segundo método, *e.g.*, um procedimento titrimétrico, que apesar de não ser o melhor em termos de selectividade é complementado pelo método utilizado para dosear as impurezas. Caso a substância activa seja um enantiómero será necessário um terceiro método que permita dosear o enantiómero que surge no produto final como impureza. Neste caso concreto, o método deverá incluir na sua descrição um elemento com capacidade de resolução entre enantiómeros. Para os baseados na técnica de HPLC, a separação é conseguida habitualmente por recurso a colunas quirais e menos frequentemente a colunas convencionais de fase reversa utilizando o elemento selector na fase móvel. Para

Figura 1 Tipos e fontes de impurezas que podem surgir no decurso do processo de desenvolvimento de uma nova substância activa

os métodos baseados na técnica de GC a separação é realizada com colunas capilares quirais, enquanto que os métodos electroforéticos baseiam a sua capacidade de resolução no elemento selector incluído no eluente.

As metodologias utilizadas para dosear a substância activa e avaliar a sua pureza são sempre acompanhadas por uma ou mais metodologias de identificação. A espectroscopia de infra-vermelho é talvez a mais utilizada, contudo, é comum também encontrar-se metodologias baseadas na cromatografia em camada fina (TLC), em reacções colorimétricas, ou em reacções de precipitação.

As substâncias activas são também controladas em termos de humidade, habitualmente pela técnica de Karl-Fischer.

Para além dos parâmetros anteriormente referidos é também importante, quando a dimensão da partícula da substância activa tem influência no seu desempenho *in vivo*, proceder-se à determinação da sua distribuição granulométrica. Esta determinação pode ser realizada entre outras, pela metodologia de difracção de raios X recorrendo à aproximação de Fraunhofer.

A influência no desempenho *in vivo* pode também resultar da capacidade da substância activa exibir polimorfismo, *i.e.*, a capacidade para cristalizar com diferentes estruturas as quais podem apresentar diferenças em algumas das suas propriedades físico-químicas, nomeadamente solubilidade e estabilidade. Esta característica constitui objecto de estudo nos primeiros estágios do desenvolvimento, mediante o recurso à análise por difracção de raios X e às técnicas de análise térmica como é o caso da calorimetria diferencial de varrimento (DSC). Estes estudos visam identificar não só os possíveis polimorfos de uma determinada substância activa,

Tabela 1 Alguns exemplos de metodologias analíticas utilizadas para o controlo de impurezas em produtos farmacêuticos.

Solventes residuais	Impurezas inorgânicas	Impurezas orgânicas
– GC-FID	– Técnicas colorimétricas	– Técnicas separativas
– GC-MS	– AAS/EAS	(HPLC, GC, Electroforese ca-
– Titrimetria com detec-	– ICP-MS	pilar) acopladas a diferentes
ção potenciométrica	– Fluorescência de raio X	tipos de detectores

bem como as condições reaccionais que conduzem à obtenção do polimorfo mais estável. É desejável que durante as fases posteriores de desenvolvimento da forma farmacêutica não ocorram alterações na estrutura cristalina da substância activa que entra na sua composição e que, por conseguinte, possam ter possíveis repercussões quer em termos de segurança decorrentes de alterações na estabilidade do produto, quer em termos de eficácia do produto resultantes de alterações de desempenho da substância activa *in vivo*.

Metodologias para a forma farmacêutica

De um modo geral a administração da grande maioria das substâncias activas pressupõe a sua colocação numa matriz a que se dá o nome de forma farmacêutica. Esta operação pode conduzir, em certos casos, à degradação da substância activa com o aparecimento de impurezas cuja formação na substância activa isolada pode não ser possível [8]. Nestes casos, teremos, à semelhança do que se escreveu para a substância activa matéria-prima, de desenvolver métodos para quantificar a substância activa e os produtos de degradação seguindo a mesma linha de pensamento.

Para os processos produtivos que incorporam na sua descrição a utilização de solventes residuais, por exemplo, durante as fases de granulação ou revestimento de comprimidos, apesar de serem descritos no dossier a submeter às autoridades regulamentares como não sendo constituintes do medicamento, é contudo necessário demonstrar que a sua presença é inferior aos limites impostos pela ICH, habitualmente por GC com detecção por FID ou MS.

Para além destes, muitos outros ensaios são realizados sobre o produto

formulado, cuja natureza é definida em função do estado físico do produto, da aplicação e da composição, conforme é possível observar nas farmacopeias, e.g., a Europeia [9] ou a dos Estados Unidos da América [10].

Considerações finais

Das considerações anteriores é possível verificar que a investigação de novas substâncias com actividade terapêutica, bem como de novas aplicações para substâncias activas já aprovadas para outras aplicações terapêuticas, é guiada em parte pela natureza dos recursos analíticos que são utilizadas ao longo deste processo. Na verdade, quanto maior e mais diversificado for o número de recursos analíticos ao dispor das equipas que conduzem os projectos de investigação e desenvolvimento farmacêutico, mais rapidamente será possível saber se a substância realmente evidencia qualidades para dar corpo a uma nova solução terapêutica. Infelizmente, por vezes, por maior que sejam os recursos e o empenho de todos aqueles que integram as equipas de I&D, o insucesso só é descoberto já numa fase avançada dos projectos, representando para todos quantos intervêm nos projectos uma grande desilusão. Os projectos de I&D farmacêuticos são por isso uma corrida contra o tempo, cujo objectivo maior é encontrar o mais rapidamente possível novas soluções terapêuticas que acrescentem valor às que já se conhecem, sempre em concordância com os padrões impostos pelas entidades regulamentares e pelos parceiros comerciais.

Referências

- 1 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, *Guideline Q3A(R) – Impurities in*

New Drug Substances, ICH, Geneva, 2002.

- 2 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, *Guideline Q3C – Impurities: Guideline for Residual Solvents*, ICH, Geneva, 1997.
- 3 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, *Guideline Q3C(M) – Impurities: Residual Solvents (Maintenance) PDE for Tetrahydrofuran*, ICH, Geneva, 2002.
- 4 European Medicines Agency, *CPMP/ QWP/450/03, Annexes to: CPMP/ICH/283/95 & CVMP/VICH/502/99, Annex I: Specifications for Class 1 and Class 2 Residual Solvents in Active Substances, Annex II: Residues of Solvents Used in the Manufacture of Finished Products*, EMA, London, 2005.
- 5 The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, *CPMP/SWP/ QWP/4446/00, Note for Guidance on Specification Limits for Residues of Metal Catalysts*, EMEA, London, 2002.
- 6 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, *Guideline Q2A – Text on Validation of Analytical Procedures*, ICH, Geneva, 1994.
- 7 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, *Guideline Q2B – Validation of Analytical Procedures – Methodology*, ICH, Geneva, 1996.
- 8 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, *Guideline Q3B(R) – Impurities in New Drug Products*, ICH, Geneva, 2003.
- 9 Council of Europe, Directorate for the Quality of Medicines of the Council of Europe (EDQM), *European Pharmacopoeia*, 5th Edition, Strasbourg, 2005.
- 10 United States Pharmacopeia Convention – Inc, *The United States Pharmacopeia 28 – The National Formulary 23*, Rockville, 2005.

Quimioterapia da malária

um século no desenvolvimento de antimaláricos

NUNO VALE¹, RUI MOREIRA² E PAULA GOMES^{1,*}

A quimioterapia da malária é uma área de investigação que envolve esforços à escala mundial, devido à complexidade da interação fármaco-parasita. A resistência aos fármacos surge em todas as regiões onde se manifesta o

Plasmodium e, neste artigo de revisão, pretende-se descrever o passado, presente e futuro de compostos antimaláricos que têm representado as esperanças e desilusões de um percurso longo e sinuoso.

Introdução

Até ao final do ano de 2004, 107 países ou territórios onde vivem aproximadamente 3200 milhões de pessoas, eram áreas de alto risco de transmissão da malária. A malária representa um grave problema, não só em termos de saúde pública, mas também ao nível do desenvolvimento cultural e sócio-económico das regiões tropicais e subtropicais do planeta. Segundo a OMS, registam-se anualmente cerca de 300 milhões de novos casos de malária aguda em todo o mundo, dos quais aproximadamente três milhões culminam na morte. Cerca de 60% dos novos casos de malária registam-se na África sub-sahariana, onde ocorrem 90% dos casos fatais de malária humana, 75% dos quais incidindo sobre crianças com idades inferiores a 5 anos. A malária é a principal causa de mortalidade infantil em África, sendo também responsável por cerca de 10% dos casos de morbilidade geral da população africana e consumindo cerca de 40% das despesas com Saúde Pública [1].

A malária é transmitida pela fêmea do mosquito *Anopheles* ao hospedeiro humano, e são quatro as espécies de pa-

rasitas responsáveis pela doença (*Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* e *P. ovale*) sendo que, em termos de virulência e mortalidade, a espécie *P. falciparum* é a mais importante [2].

O ciclo de vida do *Plasmodium* (Figura 1) [3] inicia-se com a picada de um mosquito na pele humana, sendo os esporozoítos do parasita transferidos para a corrente sanguínea. Mais tarde, estes esporozoítos invadem as células do fígado, dando-se início à divisão assexuada do parasita, da qual resulta a produção de milhares de merozoítos. Estes merozoítos deixam as células hepáticas e vão infectar os eritrócitos da corrente sanguínea, onde tem início uma nova fase da reprodução assexuada, em ciclos de 48 horas. Através de estágios circulares, o parasita desenvolve-se em trofozoítos e esquizontes para, numa fase seguinte, cada esquizonte se dividir em 16 merozoítos eritrocíticos, que são libertados do eritrócito para invadir, logo de seguida, um novo eritrócito. Durante a fase eritrocítica, o parasita utiliza a hemoglobina do hospedeiro como fonte de aminoácidos para a sua reprodução.

Num processo induzido pelo “stress”, uma pequena porção dos merozoítos sanguíneos sofre diferenciação em gametócitos feminino e masculino, que são transmissíveis ao mosquito quando este pica um indivíduo infectado. No interior do intestino do mosquito, os gametócitos femininos dividem-se em

macrogâmetas e os masculinos em 4 a 8 microgâmetas flagelados, dando-se início à reprodução sexuada do parasita. Estes gâmetas femininos e masculinos fundem-se e formam zigotos, que se transformam em oocinetos móveis. Estes penetram a parede do intestino e saem do seu interior através da membrana externa, sob a forma de oocistos. A divisão assexuada dentro destes oocistos produz milhares de esporozoítos que serão libertados aquando da ruptura do oocisto, migrando de seguida para as glândulas salivares do mosquito, estando reunidas as condições para que se inicie um novo ciclo de transmissão ao hospedeiro humano [2].

A grande complexidade do ciclo de vida do parasita explica as enormes dificuldades que têm vindo a ser experimentadas, ao longo dos tempos, para o estabelecimento de uma terapia antimalárica eficaz e segura. O desenvolvimento de um fármaco antimalárico ideal pressupõe a existência de uma actividade antiparasitária óptima com um mínimo de efeitos adversos para o hospedeiro. No entanto, e como se pretende demonstrar neste artigo, os vários fármacos antimaláricos desenvolvidos e patenteados ao longo dos anos deram origem a ciclos de esperança seguidos de desilusão, face aos problemas que foram surgindo, em especial a crescente resistência por parte do parasita.

¹ Centro de Investigação em Química da Universidade do Porto – Departamento de Química da Faculdade de Ciências do Porto

² Centro de Estudos de Ciências Farmacêuticas – Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa

*pgomes@fc.up.pt

Breve resenha histórica da quimioterapia da malária

Têm sido usadas substâncias com propriedades antimaláricas desde tempos imemoriais. Ainda antes da Era Cristã, os chineses já tratavam a malária com *Ch'ang shan*, uma preparação que consistia na raiz pulverizada da planta *Dichroa febrifuga*, cujo princípio activo é o alcalóide **febrifugina**. Antes da chegada dos europeus ao continente americano, os índios peruanos usavam a casca da quina para o tratamento da malária. Em 1677, a casca de quina foi incluída na Farmacopeia de Londres sob a designação *Cortex peruano*, sendo este o primeiro registo oficial, na Europa, sobre quimioterapia da malária [4]. Em 1820, os químicos franceses Pelletier e Caventou isolaram a substância activa da casca da quina, o alcalóide **quinina** [5] (1a, Figura 2), trabalho que foi reconhecido e premiado pelo Instituto Francês de Ciências [4].

Sete décadas depois da identificação da quinina, Paul Ehrlich utilizou **azul de metileno** (2, Figura 2) para curar dois pacientes infectados com malária, após ter observado que aquele composto era eficaz contra o parasita. Esta foi a primeira vez que se utilizou, em humanos, uma substância sintética com fins terapêuticos [2]. Hoje, sabe-se que o azul de metileno inibe a glutatona-reductase do *P. falciparum*, interferindo no processo de homeostasia redox [2,6].

Em 1925, investigadores alemães modificaram a estrutura do azul de metileno e sintetizaram a **pamaquina** ou plasmocina (3, Figura 2), sendo este o primeiro fármaco capaz de prevenir recidivas da malária *vivax* [2]. Sete anos depois, em 1932, foi desenvolvida a **mepacrina**, também designada atebriina ou quina-crina (4, Figura 2), activa contra os estágios sanguíneos do *P. falciparum*. Estes dois fármacos foram usados extensivamente na II Grande Guerra Mundial.

Foi precisamente a partir da II Grande Guerra Mundial que surgiram os maiores avanços na pesquisa e desenvolvimento de novas substâncias activas por parte das principais potências económicas e militares da época (Alemanha, França e Estados Unidos da América). No

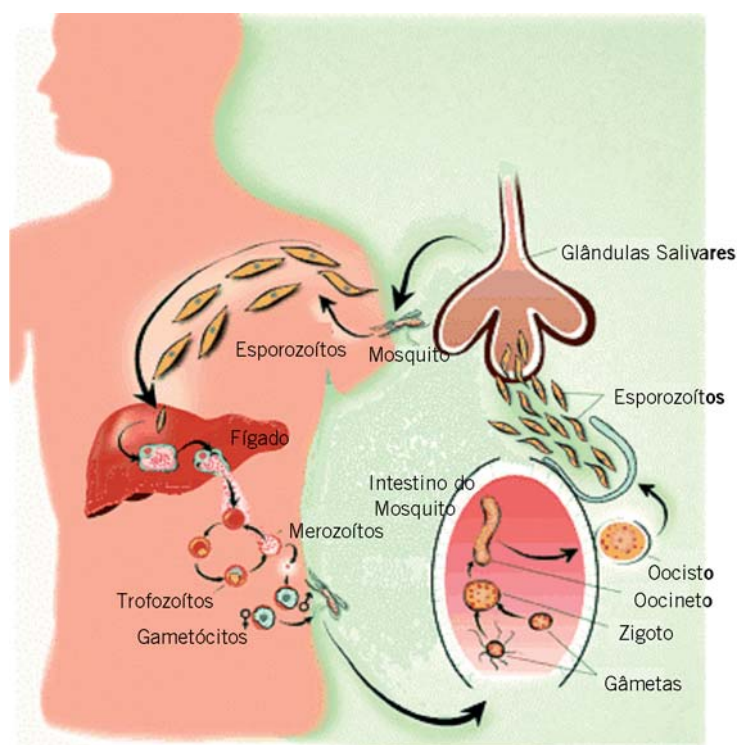


Figura 1 Ciclo de vida do parasita da malária humana (adaptado de [3])

âmbito de um programa para reposição dos “stocks” de quinina, que decorreu cinco anos antes do início da II Grande Guerra, foi concebida a **cloroquina** (CQ), o primeiro exemplo de 4-aminoquinolinas antimaláricas. Curiosamente, a CQ foi rapidamente abandonada em consequência da observação de efeitos tóxicos, numa triagem envolvendo quatro pacientes infectados com *P. vivax*. Em 1945, ensaios clínicos levados a cabo por investigadores americanos conduziram à recuperação da CQ como fármaco de eleição no tratamento e profilaxia da malária. Contudo, o entusiasmo então criado em torno da aplicação da CQ como antimalárico deu lugar, na década de 60, aos primeiros sinais de fracasso, quando se detectaram vários casos de resistência ao fármaco na América do Sul, Ásia e África. Tal facto conduziu ao relançamento, à escala mundial, de programas de pesquisa centrados na síntese de novos fármacos antimaláricos [5,7].

A par da CQ surgiu, também em 1945, uma outra 4-aminoquinolina antimalárica, a **amodiaquina** (AQ) que, comparativamente à CQ, se apresenta mais activa contra *P. falciparum* e menos tóxica

para os pacientes. Por estes motivos, a AQ fez ressurgir a esperança para a cura da malária em zonas onde já havia sido detectada resistência à CQ, sendo largamente utilizada ao longo de quarenta anos, até ter sido associada a efeitos graves de agranulocitose e hepatotoxicidade, em 1986 [5,8].

A **primaquina** (PQ) foi sintetizada pela primeira vez nos Estados Unidos da América, em 1946, sendo o exemplo mais representativo das 8-aminoquinolinas antimaláricas, descritas em detalhe mais adiante, e nas quais também se inclui o seu análogo pamaquina (3). A PQ é activa contra todas as formas exoeritrocíticas do parasita, incluindo os gametócitos. Assim, a PQ é o único fármaco antimalárico capaz de bloquear a transmissão da doença entre o hospedeiro humano e o mosquito, com evidentes vantagens para o controlo da propagação da malária. Contudo, a PQ é tóxica para pacientes com deficiência em glucose-6-fosfato (G6PD) eritrocitária, condição que provoca anemia hemolítica e confere maior resistência ao parasita [9-11]. O uso da PQ está igualmente limitado pelo facto da maioria das 8-aminoquinolinas causarem metemo-

globinemia, ou seja, conversão da oxihemoglobina a metemoglobina, sendo esta incapaz de transportar o oxigênio aos diferentes tecidos [12,13].

Ainda durante a II Grande Guerra Mundial, investigadores ingleses desenvolveram o **proguanil**, que levou à síntese da **pirimetamina** em 1950 [2]. A descoberta da di-hidrofolato redutase (DHFR), enzima envolvida na síntese das bases pirimidínicas do ADN, como alvo do proguanil e pirimetamina permitiu associar estes fármacos com sulfonamidas inibidoras da di-hidropteroato sintetase (DHPS), também envolvida na síntese do ADN. O uso terapêutico do proguanil é limitado pelo desenvolvimento de resistência por parte das formas eritrocíticas do *P. falciparum*, mas continua a ser usado na profilaxia da malária em combinação com a CQ [14].

Na década de 60 foi sintetizado, na China e na França, o composto antimalárico bisquinolínico **piperaquina (5)**, Figura 3), o qual foi largamente utilizado no tratamento e profilaxia da doença, na China e na Indonésia, ao longo das duas décadas seguintes. A sua eficácia

era tão elevada, que passou a ser recomendado pelo Programa de Controlo da Malária Chinês, em 1978. No entanto, na década de 80 era já significativo o desenvolvimento de resistência ao fármaco, o que, aliado ao surgimento de novos fármacos promissores, fez diminuir a utilização da piperaquina. Dez anos mais tarde, a piperaquina foi recuperada, novamente na China, para aplicação em terapias de combinação com antimaláricos sesquiterpênicos, com recentes ensaios clínicos animadores [15].

Ainda nos anos 60 foi desenvolvida pelo *Walter Reed Army Institute of Research* (WRAIR) um novo antimalárico denominado **halofantrina (6)**, Figura 3). O seu mecanismo de acção poderá ser similar ao da CQ e da quinina, por formação de complexos tóxicos com protoporfirina férrica IX, provocando alterações na membrana do parasita [5,14].

Durante os anos 70, em plena Guerra do Vietname, o Departamento de Defesa Norte-Americano, também através do WRAIR, concebeu a **mefloquina (7)**, Figura 3), um derivado da quinina, para

dar resposta à resistência do parasita aos fármacos existentes na época. A mefloquina tem sido usada nos últimos vinte anos contra estirpes do parasita resistentes à CQ, mas o uso deste fármaco tem sido associado a efeitos neuropsiquiátricos adversos, nomeadamente, ansiedade, depressão e alucinações [15a].

A **amopiroquina (8)**, Figura 3), conhecida desde 1957, é uma 4-aminoquinolina estruturalmente semelhante à AQ que tem sido eficaz no tratamento de *P. falciparum* e *P. vivax* ao longo dos últimos quarenta anos. Sofreu, contudo, um relativo abandono em detrimento da CQ com o decorrer dos ensaios clínicos, tendo sido recuperada nos anos 80 e 90, devido ao aparecimento de resistência do parasita à CQ e aos bons resultados a que conduz após profilaxia prolongada [16].

A **lumefantrina**, ou benflumetol (**9**, Figura 3), foi inicialmente sintetizada na Academia Militar das Ciências Médicas de Beijing, na China, há aproximadamente vinte anos. Neste momento, não existem dados clínicos da sua eficácia

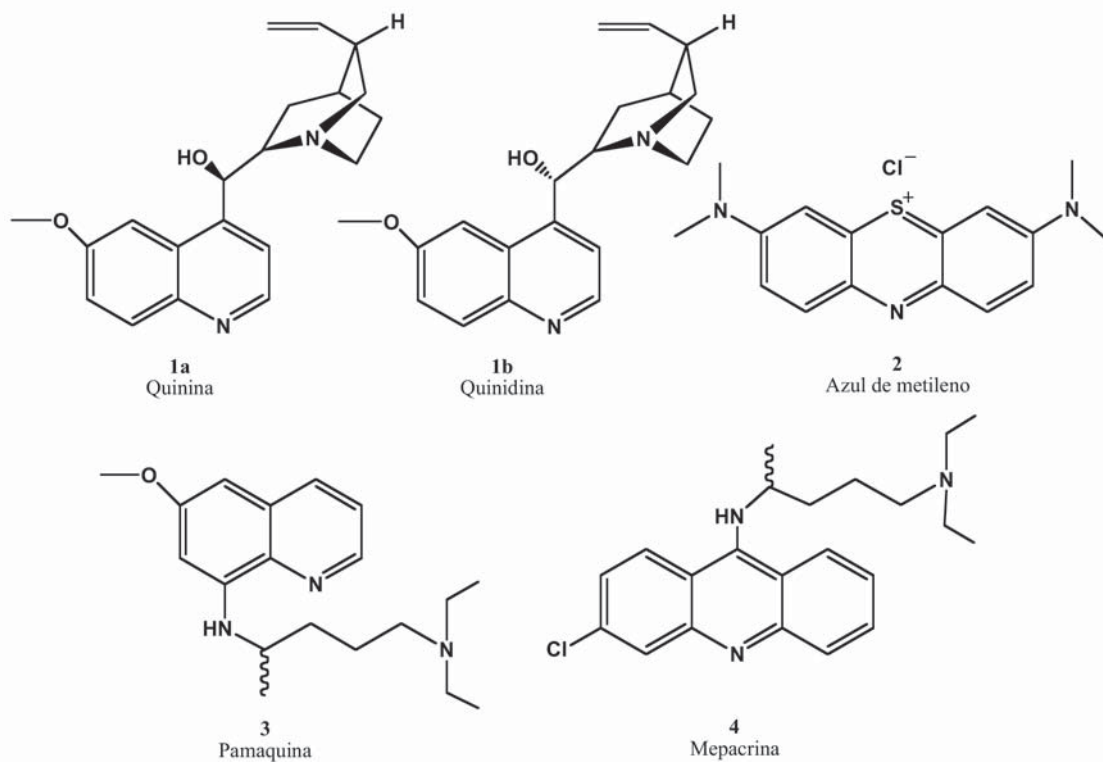


Figura 2 Fármacos antimaláricos historicamente relevantes

como monoterapêutico, mas existem estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos da sua acção em combinação com outros antimaláricos, nomeadamente, com o artemeter. Estes estudos permitiram verificar que, além da redução da extensão da parasitemia, a combinação daqueles dois fármacos previne o desenvolvimento de resistência a qualquer deles, em contraste com o que sucedia quando usados separadamente [17].

Em 1971 foi desenvolvido e registado na China um composto estruturalmente similar à mepacrina (**4**), CQ (**10**, Figura 4) e AQ (**11**, Figura 4), conhecido por **pironaridina** ou malaridina (**12**, Figura 4), apresentando actividade contra estirpes resistentes à CQ [2].

Em 1972 foi isolado o sesquiterpeno **artemisinina**, que deu origem a uma família de compostos antimaláricos que serão abordados em detalhe mais adiante. A artemisinina provém da planta *Artemisia annua*, que já era usada na China há cerca de 2000 anos, para o tratamento de febres. A artemisinina é, fundamentalmente, um esquizotocida sanguíneo com uma acção muito rápida e mais potente que a da CQ ou da quinina. Desde o seu isolamento e caracterização como antimalárico eficaz, a artemisinina foi a base para a concepção de vários derivados artemisínicos caracterizados por rápida absorção oral e boa distribuição tecidual [2,14].

Mais recentemente, o WRAIR desenvolveu a **tafenoquina**, que é uma 8-aminoquinolina concebida com o propósito de melhorar a eficácia e prolongar o efeito da primaquina. A tafenoquina é activa contra as formas hepáticas da malária, apresentando cura radical em macacos *rhesus*. É também eficaz contra as formas sanguíneas do parasita, apresentando uma actividade quatro a cem vezes superior à da primaquina em malária *falciparum*. Neste momento, a tafenoquina é um dos produtos investigacionais da multinacional farmacêutica GlaxoSmithKline, onde já decorrem ensaios clínicos de Fase III, e é usada no tratamento e profilaxia da malá-

ria em soldados Norte-Americanos [18,19].

A **elubaquina**, ou bulaquina, foi sintetizada no fim dos anos 80, sendo a 8-aminoquinolina antimalárica mais recente. Demonstrou actividade contra recidivas da doença causada pela estirpe *P. cynomolgi* em macacos *rhesus*. Comparativamente à primaquina, a elubaquina é menos tóxica, com uma incidência de metemoglobinemia em cães cerca de três a quatro vezes inferior à registada para a primaquina. Em humanos, os valores obtidos com voluntários para ensaios clínicos da Fase I indicam que a elubaquina não induz a um aumento de metemoglobinemia [20].

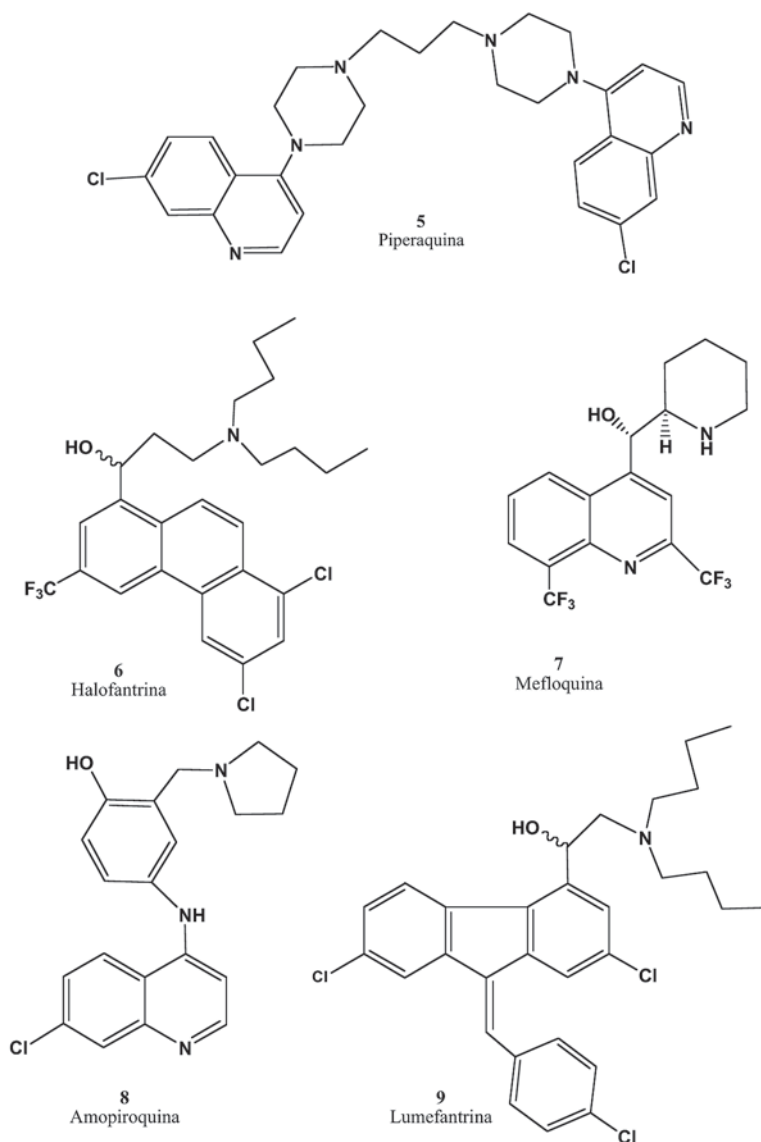


Figura 3 Alguns fármacos antimaláricos do pós-guerra

Fármacos antimaláricos mais representativos

Como já se pode entrever na secção anterior, os fármacos antimaláricos englobam um grande número de moléculas orgânicas que são tradicionalmente distribuídas por três famílias principais:

- amino-álcoois**, que incluem os alcalóides da quina (*Cinchona sp.*), dos quais a quinina é o exemplo clássico, e todas as aminoquinolinas sintéticas;
- derivados artemisínicos** que, como o nome indica, englobam o sesquiterpeno artemisinina e seus derivados;

c) **antifolatos e outros**, onde se incluem também antibióticos com actividade antimalárica, como biguanidas e sulfonamidas, e outros que não se encaixam nas duas famílias anteriores.

Os compostos mais representativos para o tratamento ou profilaxia da malária, como monoterapêuticos ou em combinação com outros fármacos, serão abordados com maior detalhe nesta secção.

Alcalóides da quina

A quinina (**1a**, Figura 2) e a quinidina (**1b**, Figura 2), dois dos quatro alcalóides extraídos da casca da quina (os outros são cinchonidina e cinchonina), são normalmente usadas como monoterapêuticos em pacientes com malária. No entanto, os seus efeitos adversos, quando em doses elevadas, e a crescente resistência do parasita aos alcalóides da quina, têm tornado necessária a combinação com um segundo fármaco.

Quinina

A quinina (**1a**) é rapidamente absorvida por via oral e tem razoável distribuição tecidual, mas apresenta baixo poder de acumulação, uma vez que é rapidamente metabolizada e excretada. Do metabolismo da quinina foram identificados quatro metabolitos no plasma e na urina, tendo-se determinado, por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), que a 3-hidroxiquinina é o metabolito maioritário 48 horas após a administração de uma dose única de 500 mg de cloridrato de quinina [21]. A grande vantagem da quinina como antimalárico reside na sua solubilidade adequada para formulações intravenosas. Assim, assume particular relevância no tratamento de pacientes que não toleram a medicação oral, mas a elevada dose requerida na administração por via intravenosa pode causar arritmia cardíaca grave e mesmo hipotensão fatal [2,7].

Quinidina

A quinidina (**1b**) é o diastereoisómero da quinina e tem propriedades farmacocinéticas comparáveis. No entanto, apresenta menor afinidade para com as proteínas plasmáticas, pelo que pode atingir níveis de concentração e de distribuição tecidual superiores aos da

quinina [14]. Em algumas regiões do planeta, como na Libéria e no Gabão, a quinidina é um antimalárico bastante eficaz, mas o seu uso está limitado devido aos efeitos adversos que provoca ao nível do sistema cardiovascular [22]. Por outro lado, um estudo permitiu constatar que a quinidina é mais eficaz do que a quinina contra estirpes brasileiras de *P. falciparum*, mas que tal situação se inverte no caso de algumas estirpes africanas, nomeadamente, em estirpes que circulam em Angola e no Uganda [22,23].

Halofantrina

A halofantrina (HF, **6**) é efectiva contra estirpes de *P. falciparum* resistentes aos antimaláricos clássicos, em algumas regiões do mundo. Este fármaco quiral é administrado como mistura racémica, e a concentração do enantiómero (+) no plasma humano é mais alta do que o enantiómero (-), resultados estes confirmados por estudos *in vitro*. [24] A estereoespecificidade observada na ligação da HF às proteínas plasmáticas repercute-se sobre o potencial cardiotoxico do fármaco, que diminui por redução da proporção de (+)-HF. O carbono estereogénico da (-)-HF tem a mesma configuração do carbono correspondente no isómero S da quinina, ao passo que o enantiómero (+)-HF tem idêntica correspondência em relação à quinidina. Estes dados apoiam a existência de estereoespecificidade na cardiotoxicidade da HF [25].

A biotransformação da HF nos humanos conduz à perda dos grupos butilo ligados ao azoto, originando uma estrutura vulgarmente designada por “desbutil-halofantrina” (DHF), cuja farmacocinética em ratos evidencia estereoselectividade: a (+)-DHF é eliminada mais lentamente e distribuída menos extensamente que a (-)-DHF [26]. O facto da (±)-HF ser um antimalárico eficaz apenas em concentrações elevadas, com sérios riscos de cardiotoxicidade, faz com que o desenvolvimento de derivados ou análogos da (-)-HF ou da (-)-DHF seja um dos rumos que está a ser seguido para a obtenção de antimaláricos mais seguros [27].

Mefloquina

A mefloquina (MFQ, **7**) é um derivado quinolino-metanólico com dois centros quirais. Este fármaco é administrado clinicamente como uma mistura racémica dos enantiómeros (-)-(11S, 2'R)- e (+)-(11R, 2'S)-*eritro*. Contrariamente ao observado para outros antimaláricos quirais, a MFQ apresenta estereoselectividade *in vitro* a favor do enantiómero (+), com uma razão eudísmica de 2:1 [22]. O modo de acção contra o *P. falciparum* é desconhecido, mas os seus efeitos estão confinados às fases sanguíneas do ciclo de vida do parasita. Este fármaco é extensamente absorvido pelo intestino, alcançando o pico de concentração plasmática duas horas após administração. É caracterizado por elevada lipofilicidade e grande volume aparente de distribuição. Apresenta um tempo de semivida de vinte dias, sendo eliminado essencialmente na forma de ácido carboxílico [28]. Porém, uma das desvantagens da MFQ é a elevada variabilidade demonstrada para as suas propriedades farmacocinéticas que podem conduzir a níveis subterapêuticos [14]. No entanto, e apesar de recentes relatos de efeitos adversos da MFQ, nomeadamente neurotoxicidade, esta continua a ser o único fármaco licenciado no Japão para a quimioprofilaxia da malária [29].

Vários estudos têm sido desenvolvidos nos últimos anos no sentido da aplicação da MFQ em combinação com outros fármacos, essencialmente derivados da artemisinina. Em alguns casos, estas combinações apresentam maior eficácia do que abordagens monoterapêuticas clássicas [30-33].

Lumefantrina

A lumefantrina (LF, **9**) é um fármaco antimalárico pouco estudado, do ponto de vista farmacocinético. É caracterizada por uma baixa absorção e por ter uma biodisponibilidade oral reduzida e muito variável, dada a sua elevada lipofilicidade [17, 34, 35].

A nível terapêutico, a LF é combinada com um derivado artemisínico, o artemeter, sendo esta combinação comercializada sob a designação de “co-artemeter” [36, 37].

In vitro, a LF é parcialmente metabolizada a “desbutil-lumefantrina” (DLF), à semelhança do que ocorre com a HF. Não existem ainda dados conclusivos sobre a formação de DLF *in vivo*, e só recentemente foi validado um método bioanalítico para determinação de LF e DLF no plasma [38].

4-Aminoquinolinas

A investigação em antimaláricos 4-aminoquinolínicos reveste-se da maior importância, já que a CQ tem sido, apesar das desvantagens, o fármaco de maior eficácia global no tratamento e profilaxia da malária. Por outro lado, a síntese de 4-aminoquinolinas como a CQ ou a AQ é fácil e barata, e estes compostos são, de uma forma geral, bem tolerados e com níveis de toxicidade aceitáveis para o tratamento da malária aguda. Adicionalmente, a AQ é eficaz contra determinadas estirpes do parasita resistentes à CQ. Este último aspecto justifica o recente interesse no desenvolvimento de novos derivados da AQ, com o intuito de conceber novos antimaláricos mais vantajosos.

Cloroquina

A cloroquina (CQ, **10**) é um dos quimioterápicos mais importantes da história da indústria Químico-Farmacêutica. A CQ é um potente esquizotocida sanguí-

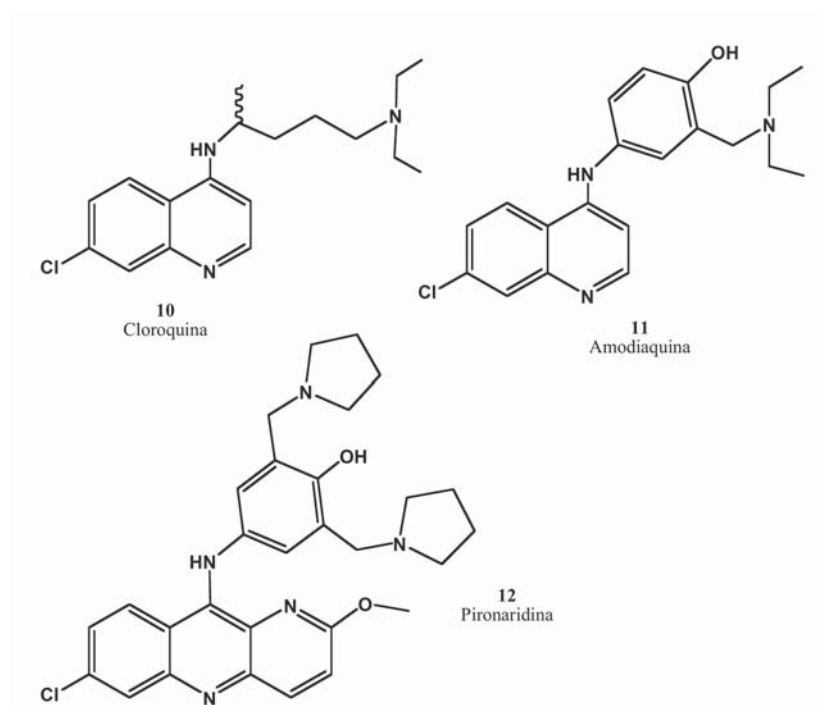


Figura 4 Antimaláricos 4-aminoquinolínicos usados em ensaios clínicos

neo, eficaz contra as formas eritrocíticas de todas as espécies de *Plasmodia*. No entanto, não é activa contra esporozoítos ou hipnozoítos hepáticos, uma vez que o alvo terapêutico das 4-aminoquinolinas é o processo de destoxificação do grupo heme resultante da degradação da hemoglobina do hospedeiro [39].

O metabolismo da CQ tem vindo a ser estudado desde 1966, e inicia-se com a perda de um grupo *N*-etil, originando “desetil-cloroquina” (DCQ) (**13**, Figura 5), que sofre transformações adicionais conducentes aos restantes metabolitos, como ilustrado na Figura 5 [40].

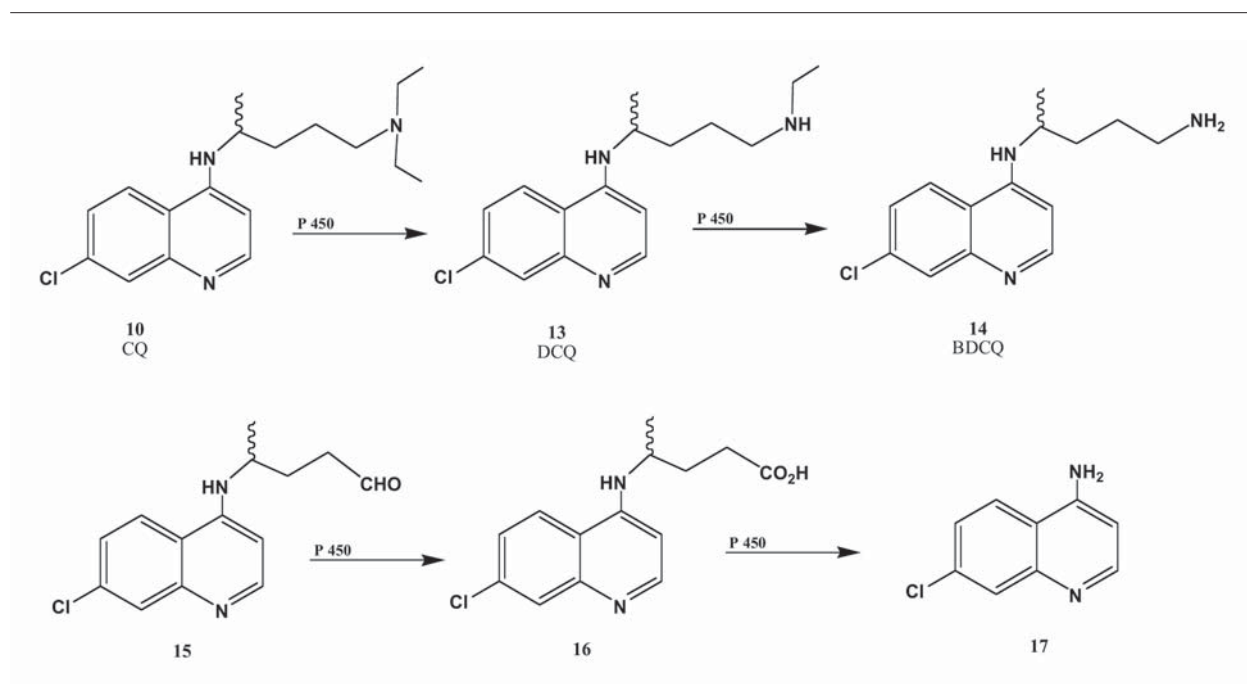


Figura 5 Degradação metabólica da CQ *in vivo* [39]

Apesar dos vários metabolitos originados pela CQ, apenas uma pequena fracção é excretada na forma de ácido carboxílico (**16**) nos humanos, tendo a amina **17** uma importância bastante reduzida. O principal metabolito excretado é a DCQ, que apresenta actividade antimalárica semelhante à CQ [39,41].

A resistência do parasita à CQ detectou-se pela primeira vez em 1959 na Ásia e América do Sul e veio impulsionar a busca de quimioterápicos antimaláricos alternativos [39,42]. A CQ é uma base fraca que se acumula nos vacúolos digestivos do parasita (pH=5,0), em virtude do gradiente de pH entre este compartimento e o meio extracelular. Assim, um dos mecanismos de resistência do parasita poderá passar pela alteração do pH destes compartimentos, reduzindo-se os níveis de fármaco aí acumulados. Mas o principal mecanismo de resistência à CQ envolve o transporte activo mediado por transportadores para o exterior da célula do parasita, de um modo análogo ao que acontece no fenómeno de resistência aos agentes antitumorais [39,42].

A eficácia da CQ pode ser melhorada através da sua combinação com outros antimaláricos, em especial com antifolatos [14].

Amodiaquina

A amodiaquina (AQ, **11**) distingue-se estruturalmente da CQ por possuir o grupo 4-hidroxi-anilino ligado ao anel quinolínico. No entanto, ambas as 4-aminoquinolinas apresentam uma geometria global similar, com um espaçamento de quatro carbonos entre os grupos amino secundário e terciário. Koh e colaboradores sugeriram que a AQ adopta uma “conformação bioactiva”, na qual os azotos quinolínico e dialquilamínico estão separados de 8,30 Å, comparável com a distância de 8,38 Å atribuída à CQ [39]. No caso da AQ, tal “conformação bioactiva” só terá lugar se existir uma ligação de hidrogénio entre o grupo hidroxilo e o próton do grupo *N,N*-dialquilamónio (Figura 6).

A estrutura da base de Mannich é crucial para a actividade antimalárica da AQ que, à semelhança da CQ, é um potente esquizonticida sanguíneo, eficaz mesmo contra alguns tipos de *Plasmodium* resistentes à CQ.

Recentemente, a AQ foi reclassificada como pró-fármaco, pois é extensamente metabolizada ao metabolito activo “desetil-amodiaquina” (DAQ), por perda de um grupo *N*-etilo, e ao metabolito secundário 2-hidroxi-amodiaquina, sendo ambos eliminados por excreção renal [14].

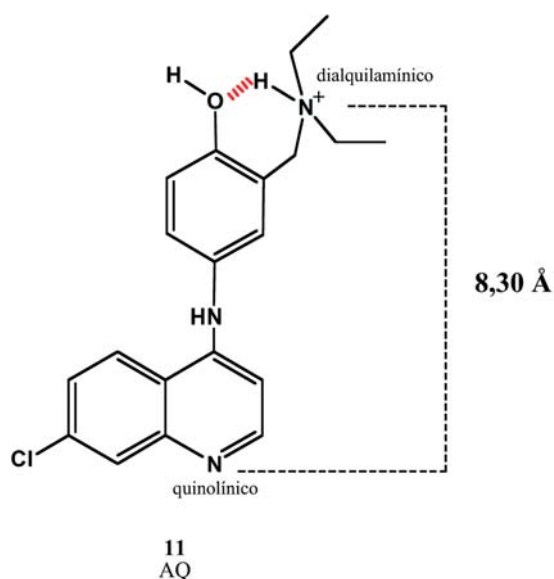


Figura 6 “Conformação bioactiva” proposta por Koh e colaboradores para a AQ [39]

Em contraste com outros antimaláricos, a AQ acumulada nos neutrófilos humanos dá origem a um metabolito electrofílico que contribui para a diminuição dos níveis de glutatona, resultando, portanto, numa toxicidade acrescida [43].

A redução da toxicidade da AQ tem sido abordada nos últimos anos, através da obtenção de novos derivados da AQ. Um caso exemplar é a amidometilação da AQ pela reacção desta com *N*-clorometilamidas, formando-se uma base de Mannich estável, caracterizada por uma excelente actividade *in vitro* contra *P. falciparum* [44].

Uma outra abordagem, bastante recente, baseia-se na combinação da AQ, ou do seu metabolito activo DAQ, com outros agentes antimaláricos, como a artemisinina ou antifolatos [45-47].

Pironaridina

A pironaridina (**12**) está integrada na classe das 4-aminoquinolinas antimaláricas, sendo um análogo da AQ em que o anel quinolínico foi substituído por um núcleo de acridina. Apesar da sua farmacocinética ainda não estar bem esclarecida, a pironaridina é usada na China em combinação com outros fármacos, como a artimisinina, [14,47] e é considerada promissora para o tratamento de malária *falciparum* e *vivax* em zonas com forte resistência à CQ, como África [39]. A pironaridina actua rapidamente e é bem tolerada em pacientes com malária aguda ou moderada, segundo parâmetros revelados no primeiro estudo efectuado fora da Ásia, em 1996 [48].

Estudos posteriores permitiram determinar que a pironaridina é um esquizonticida eficaz contra estirpes letais e multiresistentes de malária em roedores [49]. Por outro lado, Petmitr e colaboradores determinaram que a pironaridina possui uma actividade gametocitocida cerca de cem vezes superior à da PQ, sendo esta última, actualmente, o único agente gametocitocida de uso clínico. Assim, a pironaridina poderá vir a ser um fármaco de eleição no combate à malária, pelo seu duplo efeito esquizonticida e gametocitocida [50,51].

8-Aminoquinolinas

As 8-aminoquinolinas antimaláricas representam os clássicos agentes esquizotocidas teciduais, em contraposição com os esquizotocidas sanguíneos, sendo a primaquina (**18**, Figura 7) o membro mais importante da família, dada a sua potente actividade contra as formas teciduais primária e secundária do *Plasmodium*. Recentemente, modificações moleculares da PQ conduziram a novas estruturas 8-aminoquinolínicas que apresentam actividade esquizotocida sanguínea. As novas potencialidades das 8-aminoquinolinas, tradicionalmente consideradas apenas pelo seu carácter gametocitocida, abrem novos horizontes para a quimioterapia da malária [52].

Primaquina

A PQ tem tido um papel crucial no combate à malária ao longo dos últimos 40 anos, uma vez que é o único agente que actua eficazmente contra todas as formas exoeritrocíticas do parasita. Dispondo de actividade contra os gametócitos de todas as espécies do parasita que causam a malária humana, a PQ é o único antimalárico bloqueador da transmissão da doença [13]. No entanto, tal como já foi referido, a PQ não é eficaz em indivíduos com deficiência em G6PD, estando associada a efeitos adversos como anemia hemolítica ou metemoglobinémia. Após administração oral, a PQ é degradada metabolicamente por perda do grupo *N*-alquilo, originando 6-metoxi-8-aminoquinolina (6-MAQ). Acredita-se que a 6-MAQ possa ser convertida no derivado *N*-hidroxilado (MAQ-NOH, 6-metoxi-8-hidroxi-aminoquinolina), sendo este

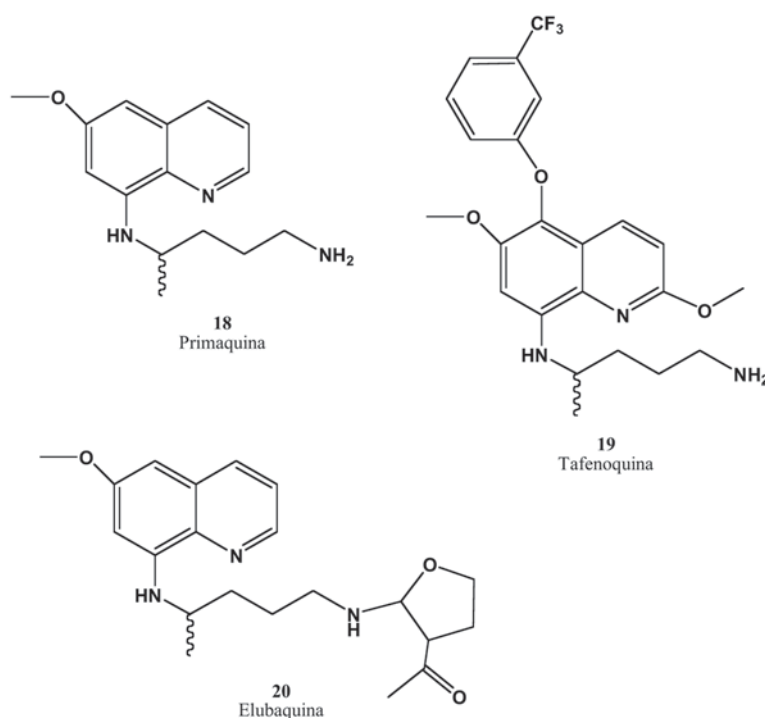


Figura 7 8-aminoquinolinas usadas na quimioterapia da malária

o agente responsável pela metemoglobinémia. Jollow e colaboradores [13] comprovaram a formação de MAQ-NOH nos microsomas hepáticos do rato e do homem, observando que a MAQ-NOH é um activador directo da metemoglobina. De facto, as 8-aminoquinolinas induzem a conversão da oxi-hemoglobina a metemoglobina, sendo esta incapaz de transportar o oxigénio aos diferentes tecidos [53].

A toxicidade da PQ é directamente proporcional ao tipo e quantidade de metabolitos que origina, incluindo ainda a carboxiprimaquina (PQ-CX), formada por desaminação oxidativa da PQ, dando seguidamente origem à correspondente

amida e a derivados *N*-acetilados. Estes, por seu turno, podem ser convertidos aos correspondentes compostos diméricos (em baixa percentagem) [54] e ao metabolito fenólico 5-hidroxi-primaquina (5-OH-PQ). Este metabolito gera espécies radiculares de oxigénio, acentuando a hematotoxicidade do fármaco parental [55].

Uma estratégia para melhorar a acção terapêutica da PQ, desenvolvida por nós [56-58] nos últimos anos, baseia-se na preparação de derivados *N*-acil-PQ (**21**, Figura 8), que são posteriormente convertidos em imidazolidin-4-onas (**22**, Figura 8). A *N*-acilação da PQ, usando aminoácidos como agentes acilantes,

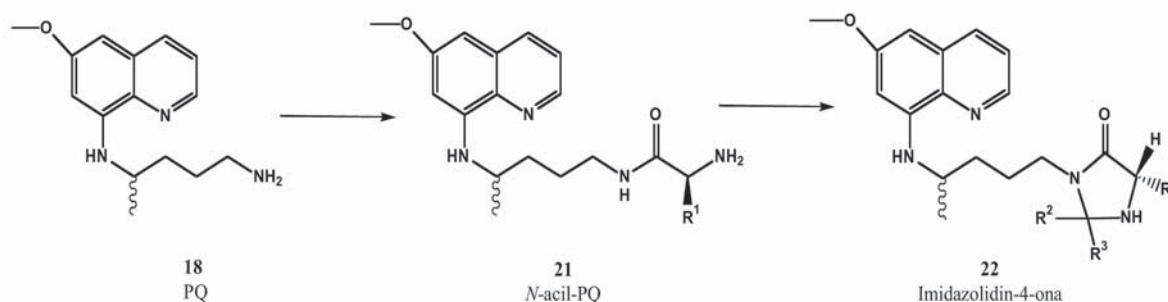


Figura 8 Modificação da PQ para obtenção de imidazolidin-4-onas antimaláricas

protege o fármaco parental face ao metabolismo oxidativo, enquanto que a posterior ciclização à imidazolidin-4-ona resulta numa estrutura resistente à hidrólise catalisada por aminopeptidases. Deste modo, pretende-se obter uma família de compostos antimaláricos com maior resistência à degradação metabólica, menor toxicidade e actividade gametocitocida no mínimo idêntica à do fármaco parental [56,57].

As imidazolidin-4-onas **22** são estáveis no plasma humano e em tampão aquoso a pH e temperatura fisiológicos, em claro contraste com os derivados *N*-acilados seus precursores, e são capazes de prevenir a transmissão de malária *berghei* entre o mamífero hospedeiro (ratos BalbC) e o mosquito vector (*Anopheles stephensi*). Esta actividade gametocitocida revelou-se mais pronun-

res, que demonstrou ser bem tolerada a nível gastrointestinal.

O tempo de semivida da TAF é de catorze dias, bastante superior às quatro a seis horas da PQ e comparável ao da mefloquina (duas a três semanas) [59]. Além da eficácia profilática da TAF contra a malária *falciparum*, relatada neste mesmo estudo [59], surgiram já evidências experimentais da sua eficácia contra outras estirpes do parasita [60].

A TAF também apresenta um certo grau de actividade esquizotocida sanguínea, [61] mas os seus potenciais efeitos adversos, como metemoglobinemia, ainda não estão devidamente esclarecidos. Foi, no entanto, detectada anemia hemolítica em dois casos de administração accidental de TAF, um dos quais através de transfusão sanguínea [2].

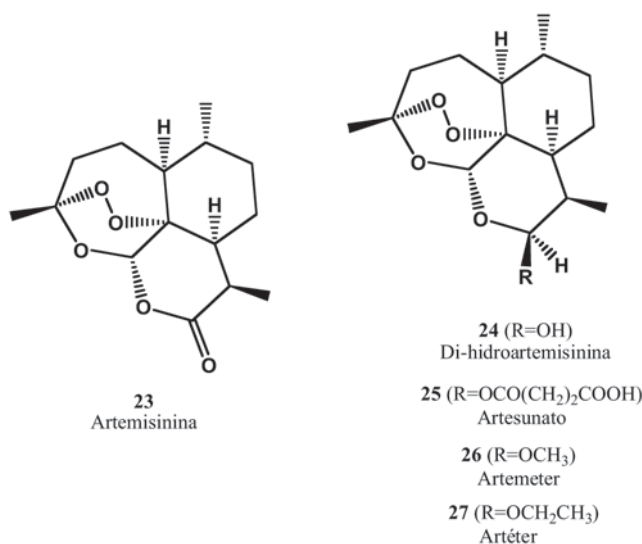


Figura 9 Estrutura da artemisinina e seus derivados

ciada para os compostos derivados dos aminoácidos glicina e alanina, em detrimento de aminoácidos mais lipofílicos, como a leucina ou a fenilalanina [58]. Estes resultados constituem um exemplo encorajador na busca de fármacos alternativos para o combate à malária.

Tafenoquina

A tafenoquina (TAF, **19**), também designada WR 238 605, é um análogo da PQ já submetido a ensaios clínicos prelimina-

Elubaquina

A elubaquina (BQ, **20**), também designada por bulaquina ou CDRI 80/53, é a mais recente 8-aminoquinolina que revela propriedades promissoras como agente gametocitocida, sendo derivada da PQ. Os primeiros estudos com este fármaco revelaram que seria cerca de três a quatro vezes menos hepatotóxico do que a PQ, apresentando uma extensão de ligação ao citocromo P450 idêntica à desta última [62].

Um trabalho recente, com malária *cy-nomolgi* em macacos *rhesus*, permitiu comprovar a acção gametocitocida rápida e eficaz da BQ, bem como as suas propriedades preventivas contra recidivas da infecção [63]. Estes resultados deram origem a um estudo clínico limitado sobre a actividade da BQ contra malária *falciparum* em humanos e indica que a BQ é um antimalárico gametocitocida mais eficaz que PQ [63]. No entanto, a BQ é instável nos solventes orgânicos mais comuns e em meio ácido, o que poderá limitar simultaneamente a sua produção e aplicação terapêutica [64].

Fármacos artemisinínicos

A artemisinina (**23**, Figura 9) é o agente antimalárico de acção mais rápida, originando melhoras significativas do estado febril em apenas 32 horas, em contraste com os dois ou três dias que outros antimaláricos clássicos demoram para provocar efeitos semelhantes. A artemisinina e seus derivados são gametocitocidas, logo, bloqueadores da propagação da doença. No entanto, a sua utilização tem que ser acompanhada por medidas radicais de eliminação total dos mosquitos, dado o curto tempo de semivida que caracteriza esta classe de antimaláricos (cinco a sete dias) [2]. Uma forma alternativa de potenciar a acção dos fármacos artemisinínicos reside na sua combinação com outros antimaláricos, como a mefloquina, a lumefantrina ou os antifolatos [14].

O mecanismo de acção dos fármacos artemisinínicos tem sido atribuído à quebra da ligação peróxido por reacção do fármaco com o Fe(II) do grupo heme, no vacúolo do parasita, gerando-se radicais que vão alquilar esse grupo heme [2]. Esta hipótese foi apoiada por cálculos teóricos efectuados por Hadipour e colaboradores, que demonstraram que o catião Fe²⁺ interactua preferencialmente com a ligação peróxido, relativamente aos outros átomos de oxigénio presentes na estrutura do fármaco [65]. No entanto, um trabalho relativamente recente vem refutar esta hipótese, defendendo os seus autores que a artemisinina não é activada pelo ferro hémico no parasita, não sendo necessária a formação de espécies radicalares para que o fármaco

exerça a sua toxicidade sobre o *Plasmodium* [66].

Dada a acção rápida da artemisinina, e a aparente incapacidade do parasita em desenvolver resistência contra este fármaco, foram concebidos diversos derivados da artemisinina na busca de melhores perfis terapêuticos. Os derivados artemisínicos mais importantes são a diidroartemisinina (**24**), o artesunato ou ácido artesúnico (**25**), o artemeter (**26**) e o artéter (recentemente designado por artemotil) (**27**). Os derivados **25**, **26** e **27** têm sido utilizados, em todo o mundo, no tratamento de pacientes com malária severa. Verifica-se que, uma vez activados, destroem rapidamente o parasita, pelo que são recomendados pela Organização Mundial de Saúde [67].

A di-hidroartemisinina (**24**) é um metabolito comum aos outros três derivados, exibindo actividade antimalárica igual ou superior à do fármaco parental. Após administração da dose terapêutica, cerca de 50 a 70% da di-hidroartemisinina encontra-se ligada às

proteínas plasmáticas, em especial, à albumina. A síntese da di-hidroartemisinina, a partir da artemisinina, é um processo dispendioso, pelo que muita da informação que existe sobre o fármaco resulta de estudos com artesunato (**25**) e artemeter (**26**) [14]. Na realidade, o artesunato é o único derivado hidrossolúvel da artemisinina, sendo tão rapidamente biotransformado em di-hidroartemisinina (**24**), que pode ser considerado como um pró-fármaco desta [68].

Os derivados artemisínicos têm tido especial interesse na concepção de fórmulas terapêuticas combinadas, envolvendo outros antimaláricos de acção lenta e tempos de semivida muito longos. Esta estratégia visa a redução da duração do tratamento e do desenvolvimento de resistência por parte do parasita. Uma destas formulações terapêuticas combina o artesunato com a mefloquina e é recomendada como terapia padrão na Tailândia [2].

O artemeter e o artéter são derivados lipossolúveis da artemisinina. Após administração oral, o artemeter é rapidamente absorvido no intestino e é extensamente convertido a di-hidroartemisinina no fígado ou no lúmen intestinal [14]. O artéter é um óleo solúvel em éter etílico, que apresenta uma potente actividade esquizotocida sanguínea. Um estudo recente [67], revelou que a velocidade e a extensão da conversão dos isómeros do artéter a di-hidroartemisinina em ratinhos depende da via de administração. Assim, o artéter é rápida e extensamente convertido àquele metabolito após administração oral, esta conversão pode ser substancialmente retardada se a administração for intramuscular. Assim, a via de administração dos derivados artemisínicos poderá ser um elemento-chave na modulação dos efeitos terapêuticos destes antimaláricos [67].

Antifolatos

Muitos antibióticos clássicos, como as biguanidas ou as sulfonamidas, exer-

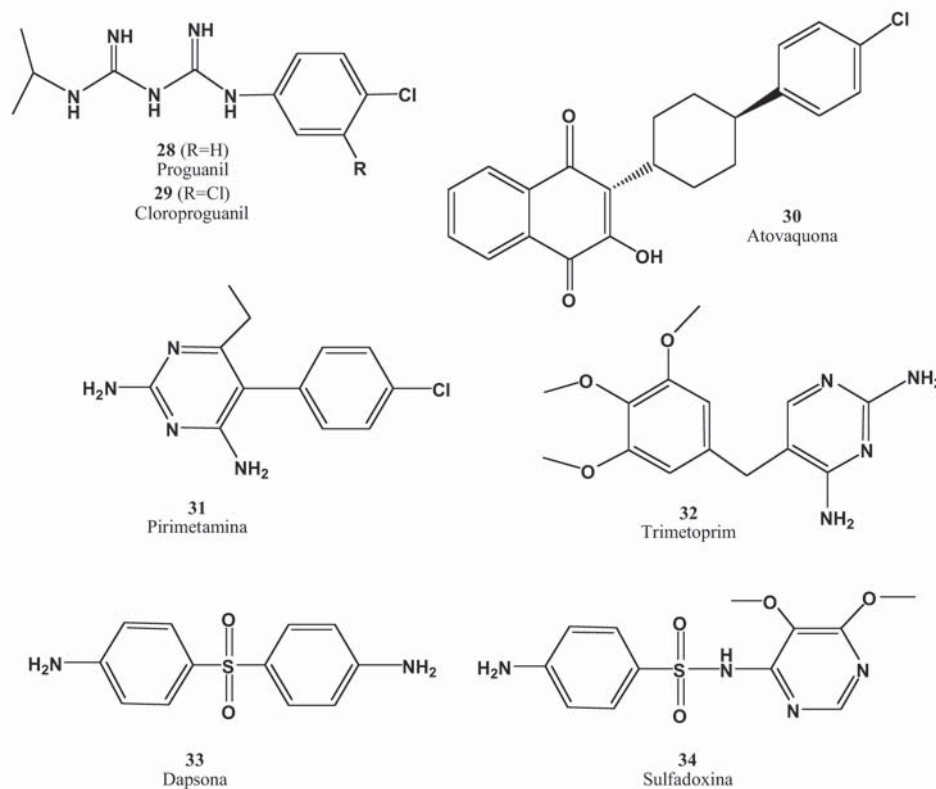


Figura 10 Fármacos antimaláricos que actuam por inibição da biossíntese do folato

cem a sua acção antibiótica por inibição da biossíntese de folato, um factor de crescimento essencial para o parasita. A biossíntese do folato pode ser comprometida por inibição de duas enzimas, a di-hidropteroato sintetase (DHPS) e a di-hidrofolato reductase (DHFR). O metabolismo do folato é um aspecto crítico para a viabilidade do *Plasmodium*, logo, para o desenvolvimento de fármacos para o tratamento e profilaxia da doença [69]. No entanto, e dada a resistência generalizada dos parasitas face a antibióticos inibidores da biossíntese do folato, os antimaláricos desta família são cada vez menos utilizados com fins terapêuticos. Ainda assim, os antifolatos representam uma classe de antimaláricos importantes, quer por motivos históricos, quer pela sua utilização em terapias combinadas.

Biguanidas

O proguanil (**28**, Figura 10) e o cloroproguanil (**29**, Figura 10) são derivados biguanidínicos que actuam como inibidores da DHFR. São considerados pró-fármacos do cicloguanil e clorocicloguanil, respectivamente, [15a] que se formam por via metabólica com intervenção do citocromo P450 [2].

O uso terapêutico do proguanil como monoterápico está limitado pelo desenvolvimento de resistência pelas formas eritrocíticas assexuadas do *P. falciparum*, mas a sua combinação com a CQ resulta numa fórmula aplicada na profilaxia da doença [14]. Verifica-se, no entanto, que o proguanil oferece melhores resultados quando combinado com a atovaquona (**30**, Figura 10) [70].

O cloroproguanil apresenta apenas um átomo de cloro adicional relativamente à estrutura do proguanil, e a sua actividade antiplasmódica intrínseca é superior à deste fármaco. Da mesma forma, o seu metabolito clorocicloguanil é mais activo que o correspondente metabolito do proguanil, o cicloguanil [14].

Diaminopirimidinas

As diaminopirimidinas mais usuais no tratamento da malária são a pirimetamina (**31**, Figura 10) e o trimetoprim (**32**, Figura 10), geralmente administradas em combinação com sulfonamidas.

Após administração, 90% da pirimetamina encontra-se ligada às proteínas plasmáticas, sendo metabolizada maioritariamente no fígado [69,71]. O trimetoprim é também um inibidor da DHFR, tendo uma percentagem de ligação às proteínas plasmáticas inferior a 50%. Em formulações terapêuticas para o tratamento da malária, aparece quase sempre associado ao sulfametaxazole ou outros agentes [14,72].

Dapsona

A dapsona (**33**, Figura 10) é um inibidor da DHPS com uma actividade antimalárica reduzida. No organismo, é metabolizado a monoacildapsona, que é depois convertido na correspondente hidroxiamina [14]. Apesar da sua baixa actividade, tem vindo a ser usado em associação com outros antimaláricos, como o proguanil ou, mais frequentemente, a pirimetamina, para dar resposta à crescente resistência do parasita às terapias convencionais [73].

Sulfonamidas

As sulfonamidas são inibidores da DHPS, que encontram utilização como antimaláricos em combinação com outros agentes. O exemplo mais representativo é o da sulfadoxina (**34**, Figura 10) que, tal como todas as sulfonamidas, se liga extensamente às proteínas plasmáticas [14]. Esta classe de compostos, sem utilidade como monoterapêuticos, tem sido explorada para a obtenção de novos antimaláricos de perfil melhorado [74-76].

Atovaquona

A atovaquona (**30**) é uma hidroxi-naftoquinona cuja actividade anti-plasmódica se baseia num mecanismo de acção particular: este fármaco inibe o sistema de transporte de electrões (STE) mitocondrial do parasita, afectando deste modo a biossíntese da pirimidina [77].

A utilização da atovaquona como monoterápico induz mutações no parasita, ao nível do gene do citocromo b localizado no genoma mitocondrial, o que resulta no aumento da resistência à acção do fármaco [78]. Este problema pode ser ultrapassado por combinação da atovaquona com proguanil, numa fórmula terapêutica conhecida como *malarone* [70].

Considerações finais

A erradicação da malária é a meta de um caminho já secular e pleno de obstáculos, essencialmente devidos à grande complexidade do ciclo de vida do parasita e à sua versatilidade biológica, que lhe permite adquirir resistência às inúmeras estratégias quimioterapêuticas que têm vindo a ser aplicadas. A grande panóplia de moléculas activas existente, juntamente com o recente desvelo dos genomas completos de algumas estirpes do parasita e do mosquito transmissor, constituem um estímulo para os esforços dos Químicos, dos Farmacêuticos e dos Médicos no combate à doença [79,80]. Sob o ponto de vista médico, moléculas como a dapsona, o cloroproguanil, a pironaridina, a lumefantrina, a artemisinina e seus derivados, ou os novos análogos da cloroquina, estão actualmente a ser submetidas a ensaios clínicos. Paralelamente, os Químicos e os Farmacêuticos estão já a trabalhar na concepção, síntese e caracterização de novas moléculas antimaláricas, em busca não só de maior segurança e eficácia, como também de respostas para novas resistências que provavelmente surgirão. O conhecimento do genoma do parasita abriu uma nova área de estudo e aplicabilidade para futuros compostos-alvos. A mais recente linha de actuação de conceituadas instituições científicas internacionais, votadas à investigação de novos agentes antimaláricos, baseia-se na bioquímica das enzimas e/ou receptores específicos do parasita. Deste modo a concepção de inibidores adequados permitirá afectar o metabolismo normal do parasita em várias frentes, desde a regulação de processos metabólicos essenciais, como a glicólise, à inibição da biossíntese da pirimidina, de ácidos gordos e de proteínas, entre outros [81].

Existe, actualmente, um nível de conhecimento considerável, que poderá contribuir para a erradicação definitiva da malária e de outras doenças tropicais. A crescente mobilidade de pessoas, animais e bens, entre as regiões tropicais do planeta, onde a malária é endémica, e os países ditos desenvolvidos, representa um perigo real de alastramento da doença a estes últimos. Talvez, este

venha a ser um importante factor de incentivo para o envolvimento do sector privado na luta contra a malária.

Referências

- 1 http://rbm.who.int/wmr2005/html/ex-summary_en.htm
- 2 J. Wiesnar, R. Ortmann, H. Jomaa, M. Schlitzer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **42** (2003) 5274.
- 3 N.J. White, *J. Clin. Invest.* **113** (2004) 1084.
- 4 H.P. Rang, M.M. Dale, J.M. Ritter, *Farmacologia*, Guanabara Koogan, 3.ª edição, 1997.
- 5 R.G. Ridley, A.T. Hudson, *Exp. Opin. Ther. Patents* **8** (1998) 121.
- 6 J. Rengelshausen, J. Burhenne, M. Fröhlich, Y. Tayrouz, S.K. Singh, K.D. Riedel, O. Müller, T. Hoppe-Tichy, W.E. Haefeli, G. Mikus, I. Walter-Sack, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **60** (2004) 709.
- 7 W.R.J. Taylor, N.J. White, *Drug Safety* **27** (2004) 25.
- 8 S. Krishna, N.J. White, *Clin. Pharmacokinet.* **30** (1996) 263.
- 9 J.K. Baird, K.H. Rieckmann, *Trends in Paras.* **19** (2003) 115.
- 10 A. Strother, I.M. Fraser, R. Allahyari, B.E. Tilton, *Bulletin of the World Organization* **59** (1981) 413.
- 11 K.A. Fletcher, P.F. Barton, J.A. Kelly, *Biochem. Pharm.* **37** (1988) 2683.
- 12 Basco et al, *Ann. Trop. Med. Paras.* **93** (1999) 179.
- 13 L.J. Bolchoz, R.A. Budinsky, D.C. Mcmillan, D.J. Jollow, *J. Pharm. Exp. Ther.* **297** (2001) 509.
- 14 P.T. Giao, P.J. Vries, *Clin. Pharmacokinet.* **40** (2001) 343.
- 15 T.M.E. Davis, T.H. Hung, I.K. Sim, H.A. Karunajeewa, K.F. Ilett, *Drugs* **65** (2005) 75.
- 15a G. Edwards, P.A. Winstanley, *Clin. Pharmacokinet.* **27** (1994) 150.
- 16 C. Gaudebout, E. Pussard, F. Clavier, D. Gueret, J.L. Bras, O. Brandicourt, F. Verdier, *Ant. Agent. Chemoth.* **37** (1993) 970.
- 17 F. Ezzet, M.V. Vugt, F. Nosten, S. Looareesuwan, N.J. White, *Ant. Agent. Chemoth.* **44** (2000) 697.
- 18 P. Nasveld, S. Kitchener, *Trans. Royal Soc. Trop. Med. Hyg.* **99** (2005) 2.
- 19 R. Brueckner, K.C. Lasseter, E.T. Lin, B.G. Schuster, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **58** (1998) 645.
- 20 N. Valecha, T. Adak, A.K. Bagga, O.P. Asthana, J.S. Srivastava, H. Joshi, V.P. Sharma, *Curr. Sci.* **80** (2001) 561.
- 21 R.A. Mirghani, O. Ericsson, J. Cook, P. Yu, L.L. Gustafsson, *J. Chromat. B.* **754** (2001) 57.
- 22 D. Brocks, R. Mehvar, *Clin. Pharmacokinet.* **42** (2003) 1359.
- 23 C.M.S. Menezes, K. Kirchgatter, S.M.D. Santi, G.A. Paula, E.I. Ferreira, *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo* **43** (2001) 221.
- 24 D. Brocks, J.W. Toni, *Biopharm. Drug Disp.* **20** (1999) 165.
- 25 J. M. Karle, *Antimicrob. Agents Chemother.* **41** (1997) 791.
- 26 D.R. Brocks, *Biopharm. Drug Disp.* **21** (2000) 365.
- 27 D.L. Wesche, B.G. Schuster, W.X. Wang, R.L. Woosley, *Clin. Pharmac. Therap.* **67** (2000) 521.
- 28 P. Winstanley, *Br. J. Pharmacol.* **42** (1996) 411.
- 29 T. Matsumura, T. Fujii, T. Miura, T. Koibuchi, T. Endo, H. Nakamura, T. Odawara, A. Iwamoto, T. Nakamura, *J. Inf. Chemoth.* **11** (2005) 196.
- 30 G. Lefèvre, M. Bindschedler, F. Ezzet, N. Schaeffer, I. Meyer, M.S. Thomsen, *Eur. J. Pharm. Scien.* **10** (2000) 141.
- 31 R. McGready, A. Brockman, T. Cho, D. Cho, M. Vugt, C. Luxemburger, T. Chongsuphajaisiddhi, N.J. White, F. Nosten, *Trans. Royal Soc. Trop. Med. Hyg.* **94** (2000) 689.
- 32 F. Grellepois, P. Grellier, D. Bonnet-Delpon, J.P. Bégué, *ChemBioChem.* **6** (2005) 648.
- 33 Y. Khaliq, K. Gallicano, C. Tisdale, G. Carignan, C. Cooper, A. McCarthy, *Br. J. Clin. Pharmacol.* **51** (2001) 591.
- 34 M.L. Go, Q.T.Li, *Chem. Pharm. Bull.* **51** (2003) 241.
- 35 A. Annerberg, T. Singtoroj, P. Tipmanee, N.J. White, N.P.J. Day, N. Lindegårdh, *J. Chromat. B.* **822** (2005) 330.
- 36 D. Colussi, C. Parisot, F. Legay, G. Lefèvre, *Eur. J. Pharm. Sci.* **9** (1999) 9.
- 37 R. Bakshi, H. Fritz, I. Gathmann, E. Alteri, *Trans. Royal Soc. Trop. Med. Hyg.* **94** (2000) 419.
- 38 N. Lindegårdh, A. Annerberg, D. Blessborn, Y. Bergqvist, N. Day, N.J. White, *J. Pharm. Biom. Anal.* **37** (2005) 1081.
- 39 P.M. O'Neill, P.G. Bray, S.R. Hawley, S.A. Ward, B.K. Park, *Pharmacol. Ther.* **77** (1998) 29.
- 40 D. Projean, B. Baune, R. Farinotti, J.P. Flinois, P. Beaune, A.M. Taburet, J. Ducharme, *Drug Metab. Disp.* **31** (2003) 748.
- 41 P. Augustijns, N. Verbeke, *Clin. Pharmacokinet.* **24** (1993) 259.
- 42 L.M.B. Ursos, P.D. Roepe, *Med. Res. Rev.* **22** (2002) 465.
- 43 D.J. Naisbitt, J.E. Ruscoe, D. Williams, P.M. O'Neill, M. Pirmohamed, B.K. Park, *J. Pharmac. Exp. Ther.* **280** (1997) 884.
- 44 F. Lopes, R. Capela, J.O. Gonçalves, P.N. Horton, M.B. Hursthouse, J. Iley, C.M. Casimiro, J. Bom, R. Moreira, *Tetrah. Lett.* **45** (2005) 7663.
- 45 T.K. Mutabingwa, R. Hallet, J. Ahmed, C. Drakeley, D. Anthony, A. Heller, *Lancet* **365** (2005) 1474.
- 46 S.T. Mariga, J.P. Gil, W.H. Wernsdorfer, A. Björkman, *Acta Tropica* **93** (2005) 221.
- 47 S. Gupta, M.M. Thapar, S.T. Mariga, W.H. Wernsdorfer, A. Björkman, *Exp. Parasit.* **100** (2002) 28.
- 48 P. Ringwald, J. Bickii, L. Basco, *Lancet* **347** (1996) 24.
- 49 G.P. Dutta, S.K. Puri, A. Awasthi, M. Mishra, R. Tripathi, *Life Sci.* **67** (2000) 759.
- 50 P. Petmitr, G. Pougvilairat, S. Auparakkitanon, P. Wilairat, *Paras. Int.* **48** (2000) 275.
- 51 J. Qi, S. Wang, G. Liu, H. Peng, J. Wang, Z. Zhu, C. Yang, *Bioch. Bioph. Res. Comm.* **319** (2004) 1124.
- 52 S. Vangapandu, S. Sachdeva, M. Jain, S. Singh, P. Singh, C.L. Kaul, R. Jain, *Bioorg. Med. Chem.* **11** (2003) 4557.
- 53 P. Srivastava, S. Singh, G.K. Jain, S.K. Puri, V.C. Pandey, *Ecotoxicol Environ. Safety* **45** (2000) 236.
- 54 A.M. Clark, C.D. Hufford, R.K. Puri, J.D. Mcchesney, *App. Environ. Microb.* **47** (1984) 540.
- 55 A. Strother, R. Allahyari, J. Buchholz, I.M. Fraser, B.E. Tilton, *Drug Metab. Disp.* **12** (1984) 35.
- 56 M.J. Portela, R. Moreira, E. Valente, L. Constantino, J. Iley, J. Pinto, R. Rosa, P. Cravo, V. Rosário, *Pharm. Res.* **16** (1999) 949.

- 57 P. Gomes, M.J. Araújo, M. Rodrigues, N. Vale, Z. Azevedo, J. Iley, P. Chambel, J. Morais, R. Moreira, *Tetrahedron* **60** (2004) 5551.
- 58 M.J. Araújo, J. Bom, R. Capela, C. Casimiro, P. Chambel, P. Gomes, J. Iley, F. Lopes, J. Morais, R. Moreira, E. Oliveira, V. Rosário, N. Vale, *J. Med. Chem.* **48** (2005) 888.
- 59 R.P. Brueckner, T. Coster, D.L. Wesche, M. Shmuklarsky, B.G. Schuster, *Antimicrob. Agents Chemother.* **42** (1998) 1293.
- 60 P. Nasveld, S. Kitchener, *Trans. Royal Soc. Trop. Med. Hyg.* **99** (2005) 2.
- 61 J.L. Vennerstrom, E.O. Nuzum, R.E. Miller, A. Dorn, L. Gerena, P.A. Dande, W.Y. Ellis, R.G. Ridley, W.K. Milhous, *Antimicrob. Agents Chemother.* **43** (1999) 598.
- 62 P. Srivastava, S.K. Sahni, L.M. Tripathi, S.K. Puri, G.P. Dutta, V.C. Pandey, *Bioch. Pharmacol.* **43** (1992) 904.
- 63 S.K. Puri, G.P. Dutta, *Exp. Parasit.* **111** (2005) 8.
- 64 J. Lal, N. Mehrotra, R.C. Gupta, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **32** (2003) 141.
- 65 M. Rafiee, N.L. Hadipour, H. Naderi-Manesh, *J. Chem. Inf. Model.* **45** (2005) 366.
- 66 S. Parapini, N. Basilico, M. Mondani, P. Olliano, D. Taramelli, D. Monti, *FEBS Lett.* **575** (2004) 91.
- 67 S. Sabarinath, K.P. Madhusudanan, R.C. Gupta, *Biopharm. Drug Disp.* **26** (2005) 211.
- 68 G.A. Balint, *Pharm. Ther.* **90** (2001) 261.
- 69 J.E. Hyde, *Acta Tropica* **94** (2005) 191.
- 70 M.M. Thapar, J.P. Gil, Bjorkman, *Trans. Royal Soc. Trop. Med. Hyg.* **99** (2005) 62.
- 71 A. Agarwal, K. Srivastava, S.K. Puri, M.S. Chauhem, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **15** (2005) 3133.
- 72 J.E. Renew, C.H. Huang, *J. Chromat. A.* **1042** (2004) 113.
- 73 S. Krudsood, M. Imwong, P. Wilairatana, S. Pukrittayakamee, A. Nonprasert, G. Snounou, N.J. White, S. Looreesuan, *Trans. Royal Soc. Trop. Med. Hyg.* **99** (2005) 142.
- 74 P. Gomes, J.R.B. Gomes, M. Rodrigues, R. Moreira, *Tetrahedron* **59** (2003) 7473.
- 75 J.R.B. Gomes, P. Gomes, *Tetrahedron* **61** (2005) 2705.
- 76 J.N. Domínguez, C. León, J. Rodrigues, N.G. Domínguez, J. Gut, P.J. Rosenthal, *Il Farmaco* **60** (2005) 307.
- 77 D.C. Williams, M.P. Clark, *Tetrah. Lett.* **39** (1998) 7629.
- 78 M. Korsinczky, N. Chen, B. Kotecka, A. Saul, K. Rieckmann, Q. Cheng, *Antim. Agents Chemoth.* **44** (2000) 2100.
- 79 G.A. Biagini, P.M. O'Neill, P.G. Bray, S.A. Ward, *Curr. Opin. Pharm.* **5** (2005) 1.
- 80 <http://www.nature.com/nature/malaria/index.html>
- 81 R. Pink, A. Hudson, M.A. Mourìès, M. Bendig, *Nature* **4** (2005) 727.

Actualidades Científicas

Limpeza com Ureia

Em 1 de Outubro de 2005, os limites para as emissões máximas de óxidos de azoto na União Europeia foram reduzidos em 30% para os camiões e 50% para os carros movidos a motor diesel. A partir de 2008, os regulamentos tornar-se-ão ainda mais apertados quer na Europa, quer nos EUA.

As emissões de óxidos de azoto dos camiões representam 40% do total das emissões destes poluentes provenientes do tráfego automóvel e, desse modo, suscitam uma importante preocupação ambiental. Conversores catalíticos de três vias reduzem consideravelmente as emissões provenientes de veículos movidos a gasolina, mas a sua aplicação ao diesel ainda se revela problemática até ao momento. No entanto, estas preocupações podem fazer parte do passado, já que, investigadores da Universidade de Lund demonstraram que a injec-

ção de ureia na corrente dos gases de exaustão, induz uma reacção de redução dos óxidos de azoto. O investigador Ingemar Odenbrand afirma que deste modo a ureia é convertida em amoníaco, reduzindo o óxido de azoto ao inócuo azoto molecular. Por outro lado, também contribui para a redução da quantidade de partículas residuais, igualmente prejudiciais.

A equipa de Lund tem trabalhado com a Volvo, a Scania, o fabricante de conversores catalíticos Johnson Matthey e o Instituto de Tecnologia Chalmers, em Gotemburgo de forma a desenvolver um método de armazenamento de óxidos de azoto, NO_x, que possibilite uma redução ainda maior das emissões. Este método é baseado na retenção do NO_x no conversor catalítico que é sucessivamente reduzido através da repetida injecção de hidrocarbonetos (normalmente, combustível diesel) em intervalos de tempo de 60 ou 90 segundos. Os hidrocarbone-

tos são partidos em hidrocarbonetos mais pequenos e monóxido de carbono, que reduzem o NO_x a azoto molecular. A equipa de investigação refere que as suas experiências possibilitaram uma redução das emissões de 7 g de NO_x por kWh a 3 g.

Usando um sistema de motor e exaustão à escala real, os investigadores estão a aperfeiçoar o processo de forma a levar em conta as variações de temperatura, caudal e consistência que ocorrem em correntes de exaustão reais. O objectivo consiste em verificar as especificações requeridas pela legislação ambiental dos EUA, que deverão entrar em vigor em 2008, e que implicarão uma redução de 94% dos níveis de emissão de NO_x em relação aos valores actuais. (adaptado de webzine Reactive Reports (2005) 48).

Paulo Brito

Ânodos e cátodos

– Positivos ou negativos?

MARIA FILOMENA CAMÕES*

O termo **eléctrodo** foi introduzido em 1834 por Michael Faraday para substituir o termo “pólo” até aí utilizado no contexto da acção da corrente eléctrica provocando decomposição electroquímica ou electrólise; pólo positivo ou pólo negativo, associados às ideias de atracção e de repulsão, respectivamente: “... o oxigénio e os ácidos são formados na extremidade negativa enquanto hidrogénio e metais se formam na extremidade positiva...”. O conceito de “eléctrodo” surgiu associado à superfície de metais em contacto com a substância que se decompunha, sendo **ânodo** o eléctrodo por onde entra a corrente vinda do circuito externo e **cátodo** aquele onde a corrente deixa o sistema para o circuito externo que os une. Electropositivos seriam as espécies químicas atraídas para o eléctrodo negativo e, vice-versa, electronegativas as que sofrem atracção do eléctrodo positivo. Numa solução de cloreto de chumbo, submetida a electrólise, o ião cloreto, Cl^- , dirige-se para o ânodo onde se oxida dando origem a cloro gasoso, Cl_2 , que se liberta e o ião chumbo, Pb^{2+} , para o cátodo onde se reduz a metal chumbo, Pb , que se deposita; são por isso anião e catião, respectivamente. Os eléctrodos são locais em que a condução muda de metálica para iónica ou vice-versa. Uma reacção catódica, ou anódica, pode ocorrer quer num eléctrodo que é positivo relativamente a outro, quer negativo. Não é, portanto, recomendável, que se associe aos termos ânodo, ou cátodo, um determinado sinal.

Cada eléctrodo e a solução electrolítica em que mergulha é uma **semi-célula electroquímica**; as duas semi-células constituem uma **célula electroquímica**.

As células electroquímicas são de aplicação comum, quer no modo electrolítico acima referido – **células electrolíticas** – em que lhes é fornecida corrente eléctrica de fonte de alimentação externa para promover uma reacção química (ex. electrólise da água), quer no modo galvânico – **células galvânicas** (designação que deriva das experiências de Galvani com rãs, que o levaram a concluir que existiria uma forma de electricidade animal), em que se obtém corrente eléctrica para diversas utilizações (Ex: pilhas comerciais) a partir da reacção química espontânea nas soluções junto a cada um dos eléctrodos ligados entre si por um circuito externo (Fig.1).

Sendo os eléctrodos diferentes (ou iguais mergulhados em soluções com

diferentes concentrações de electrólito) cada um está a um potencial eléctrico diferente e a **diferença de potencial entre ambos é o potencial da célula**. Um dos eléctrodos estará a um potencial (de redução ou de oxidação) superior ao outro e a corrente vai fluindo no circuito metálico que os liga no circuito externo, com abaixamento do potencial mais alto e elevação do potencial mais baixo, até que ambos estão ao mesmo potencial, ou seja há entre ambos a diferença de potencial zero, e se atinge equilíbrio químico entre as espécies das duas semi-células.

Harmonizando critérios entre americanos e europeus, foi adoptada pela IUPAC, Assembleia Geral de 1959, em Estocolmo, a seguinte convenção:

Por potencial de eléctrodo entende-se (quando nada for dito em contrário) o seu potencial de redução, sendo positivo o eléctrodo de potencial de redu-

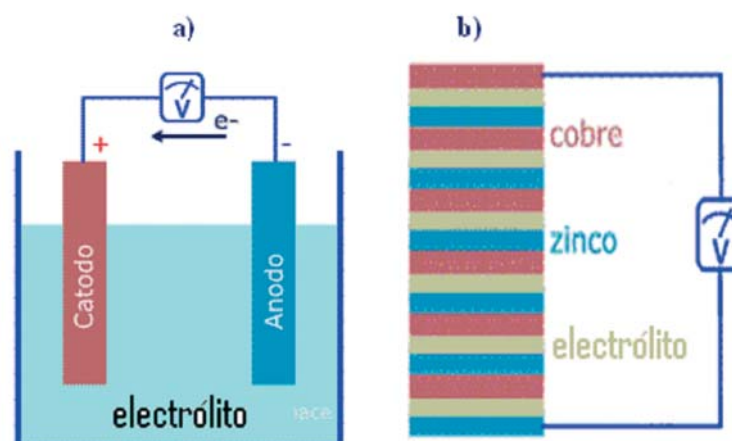


Figura 1 a) Célula galvânica; $E_{\text{célula}}$. b) Pilha de células; $E_{\text{pilha}} = \sum E_{\text{células}}$

*CECUL – Departamento de Química e Bioquímica, Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa (fcamoes@fc.ul.pt)

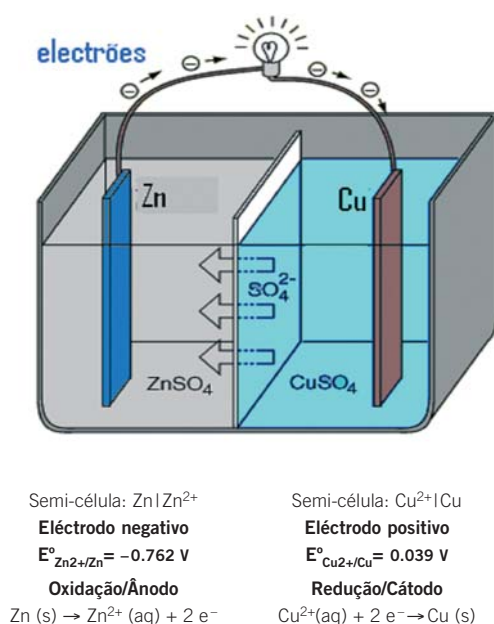


Figura 2 Célula galvânica com eléctrodo de cobre mergulhado em solução de sulfato de cobre e eléctrodo de zinco mergulhado em solução de sulfato de zinco

ção mais alto e negativo o eléctrodo de potencial de redução mais baixo.

Numa célula galvânica o eléctrodo de potencial de redução mais alto, i.e. positivo, é aquele onde ocorre redução, sendo por isso um cátodo, captando electrões do circuito externo; no eléctrodo de potencial de redução mais baixo, negativo, ocorre oxidação e o eléctrodo é um ânodo, fornecendo electrões ao circuito externo. Tome-se como exemplo a célula constituída por um eléctrodo de cobre mergulhado em solução de sulfato de cobre e um eléctrodo de zinco mergulhado em solução de sulfato de

zinco. As duas soluções estabelecem contacto electrolítico entre si (junção lí- quida) através de placa porosa interposta (Fig. 2).

O potencial da célula é o resultado da diferença entre os potenciais de redução dos dois eléctrodos, calculados de forma aproximada pela equação empírica de Nernst.

Por aplicação de corrente externa oposta, pode inverter-se o sentido da corrente, passando a célula galvânica a electrolítica. O fluxo de electrões no circuito externo é invertido, passando o eléctrodo de Cu a ânodo com oxidação de Cu a

Cu^{2+} e cedência de electrões ao circuito externo, continuando a ser considerado o eléctrodo positivo; o eléctrodo de zinco passa a cátodo com captação de electrões do circuito externo e redução de Zn^{2+} a Zn, continuando a ser considerado o eléctrodo negativo (Fig. 3).

Exemplos de células galvânicas de importância comercial são as primárias (não recarregáveis), como a de Léclanché (Zn-MnO₂, Fig. 4), e as secundárias (recarregáveis), por exemplo a da bateria dos automóveis (Pb-PbO₂) quando está a fornecer corrente (Fig. 5).

Quando um bateria de automóvel fornece energia, a), está a descarregar, funcionando como uma pilha de células galvânicas. Os eléctrodos, um de chumbo, o outro de óxido de chumbo, mergulhados em ácido sulfúrico, vão-se transformando em sulfato de chumbo, com decréscimo da concentração de ácido sulfúrico. Para recarregar a bateria (Fig. 5 b), tem que se aplicar corrente exterior e as células funcionam como electrolíticas; o sulfato de chumbo vai receber electrões no cátodo regenerando chumbo, enquanto o ânodo vai dar de novo origem a óxido de chumbo.

Seja a célula galvânica ou electrolítica, um determinado eléctrodo é sempre **positivo** (ou negativo) relativamente a outro; é positivo quando o seu **potencial de redução é superior** (negativo se inferior). Se trabalhar como **célula galvânica, é cátodo** (ou ânodo), com os electrões a fluírem no circuito ex-

$$E_{\text{Me}} = E_{\text{Me}}^{\circ} - \frac{RT}{nF} 2,303 \lg \frac{1}{[\text{Me}^{n+}]}$$

$$E_{\text{Cu}} = E_{\text{Cu}}^{\circ} - \frac{RT}{2F} 2,303 \lg \frac{1}{[\text{Cu}^{2+}]}$$

$$E_{\text{Zn}} = E_{\text{Zn}}^{\circ} - \frac{RT}{2F} 2,303 \lg \frac{1}{[\text{Zn}^{2+}]}$$

$$E_{\text{(célula)}} = E_{\text{(cátodo)}} - E_{\text{(ânodo)}} = E_{\text{Cu}} - E_{\text{Zn}} = E_{\text{Cu}}^{\circ} - E_{\text{Zn}}^{\circ} - \frac{RT}{2F} 2,303 \lg \frac{[\text{Zn}^{2+}]}{[\text{Cu}^{2+}]}$$

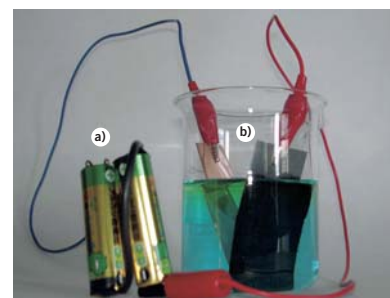


Figura 3 Célula Electrolítica: a) Aplicação de corrente à célula promovendo oxidação do cobre e redução do zinco. b) Zn- negativo/cátodo/redução; recebe electrões do circuito externo; Cu - positivo/ânodo/oxidação; doação de electrões ao circuito externo

Figura 4 Aspecto externo e esquema interno de pilha comercial

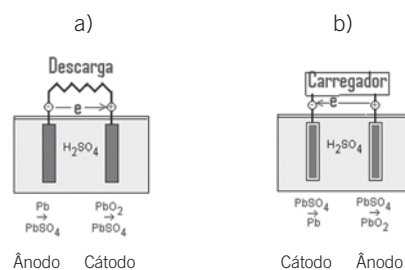


terno num sentido; se trabalhar como célula **electrolítica**, é **ânodo** (ou cátodo) com os electrões a fluírem no circuito externo em sentido oposto. O mesmo eléctrodo, mantém o sinal, apesar do sentido inverso da corrente e da reacção química oposta!

Referências

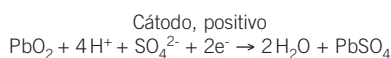
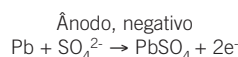
- 1 A. Bard and L.R. Faulkner, *Electrochemical Methods- Fundamentals and Applications*, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1980.
- 2 C.R. Dillard, D.E. Goldberg, *Chemistry – Reactions, Structure, and Properties*, Collier Macmillan International Editions, Londres, 1971.
- 3 A.M.O. Brett e C.M.A. Brett, *Electroquímica- Princípios, Métodos e Aplicações*, Oxford University Press-New York/AL-MEDINA, Coimbra, 1993.

Figura 5 Esboço de bateria de automóvel em funcionamento como célula galvânica, a), e como célula electrolítica, b), ao receber carga

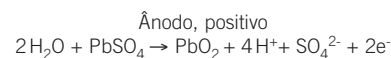
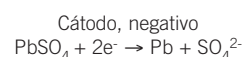


Funcionamento de bateria de automóvel

a) debitando corrente



b) recebendo carga



Actualidades Científicas

Catalisador de Ouro para Células de Combustível

Um catalisador constituído por nanocristais de ouro suportados em óxido de ferro (III) mostrou potencialidades para aumentar a eficiência de sistemas geradores de electricidade que combinam um *reforming* catalítico com uma célula de combustível.

Numa unidade de *reforming* catalítico, um combustível orgânico, metanol ou um hidrocarboneto, é convertido em hidrogénio, o qual é electroquimicamente oxidado pela célula de combustível para gerar electricidade e água. No processo de *reforming* é também produzido dióxido de carbono, água e monóxido de carbono, um gás que envenena o ânodo de

platina, tipicamente presente na célula de combustível.

Graham Hutchings, Professor de Química na Universidade de Cardiff, desenvolveu o catalisador de ouro e mostrou a sua eficiência na oxidação selectiva do CO, na presença de CO₂, H₂ e H₂O, em condições reais experimentadas pelas células de combustível (Chemical Communications (2005) 27, 3385).

A oxidação do CO na presença de H₂O, H₂ e CO₂ em condições industriais relevantes sem que ocorra a oxidação do H₂ ou a regeneração do CO a partir do H₂ e do CO₂ pela reacção inversa de “Water-Gas Shift” é uma tarefa difícil. Até à data, apenas tinha sido conseguida usando um reactor de multi-etapas.

Os investigadores prepararam o catalisador Au/Fe₂O₃ por co-precipitação do Au³⁺ e do Fe₂O₃. De seguida, o catalisador foi calcinado para reduzir o catião ouro, que catalisa a reacção inversa de “Water-Gas Shift”, a ouro metálico. A temperatura de calcinação tem uma influência crucial na actividade do catalisador para a oxidação selectiva do CO. Calcinando o catalisador duas vezes (a 400°C e a 550°C), obtém-se um catalisador que remove mais de 99.5% do CO na presença de H₂O, H₂ e CO₂ a 80°C, a temperatura típica de operação das células de combustível. (adaptado de Chemical & Engineering News (2005) 83 (23), 10).

Helder Gomes

Destaques

Ciclo de Colóquios de Química: Os INCRÍVEIS ... momentos em QUÍMICA

11 Janeiro–7 Junho 2006 em Vila Real

Com o objectivo de despertar o interesse dos jovens pela Química, o Departamento de Química da UTAD vai organizar um ciclo de conferências entre Janeiro e Junho de 2006, aberto a toda a sociedade, mas em particular aos alunos e professores do ensino secundário e 3.º ciclo do ensino básico, intitulado "Os INCRÍVEIS...momentos em QUÍMICA".

À semelhança do filme "The Incredibles", a história da Química está também repleta de momentos incríveis. Este ciclo de conferências, proferido por um conjunto de cientistas e investigadores portugueses que têm em comum a paixão pela Química e a capacidade de divulgar de uma forma empolgante, pretende despertar os jovens para a importância que as incríveis descobertas da Química têm na qualidade das nossas vidas e no nosso bem-estar e aliciá-los a serem eles próprios, no futuro, os protagonistas de novas aventuras, de novos momentos incríveis no mundo da Química.

Mais informações, incluindo o programa detalhado do evento podem ser obtidas na respectiva página web.

E: quimica@utad.pt

URL: www.utad.pt/pt/eventos/ciclo_coloquios_quimica_06/index.html

1.º Ciclo de Conferências do Centro de Polímeros Biomédicos (CPB)

17 Janeiro, 21 Fevereiro e 21 Março 2006 no Monte de Caparica

Este 1.º Ciclo de Conferências pretende dar uma perspectiva actual de algumas das estratégias de veiculação e vectorização de fármacos que recorrem a polímeros, desde sistemas de partículas injectáveis como os lipossomas e as micro e nanopartículas, até à sua utilização em vacinas ou terapia génica, passando pelos polímeros inteligentes que libertam o fármaco de modo controlado e de

acordo com estímulos externos. Estes sistemas são capazes de otimizar a eficácia terapêutica dos medicamentos, quer porque direccionam o fármaco ao local de acção, quer porque mantêm constantes os níveis plasmáticos deste num intervalo de tempo prolongado.

E: cpb@egasmoniz.edu.pt

URL: www.cpb.egasmoniz.edu.pt

1.º Ciclo de Conferências
2005 - 2006

Grande Auditório da Egas Moniz
Campus Universitário - Quinta da Granja Monte de Caparica
12:00 - 13:00 h
ENTRADA LIVRE

PROGRAMA

- 27 Setembro 2005**
POLÍMEROS BIOMÉDICOS REVISITADOS
Prof. Doutora Ana Isabel Fernandes
Instituto Superior de Ciências de Saúde Egas Moniz
- 18 Outubro 2005**
LIPOSSOMAS NA VEICULAÇÃO DE FÁRMACOS
Doutora Eugénia Cruz
INIZ
- 11 Novembro 2005**
CONTROLLED RELEASE OF BIOMOLECULES FROM BIODEGRADABLE MICRO/NANOPARTICLES
Prof. Doutora Maria José Almeida
Universidade de Santiago de Compostela
- 13 Dezembro 2005**
VECTORES NÃO VIRAIS EM TERAPIA GÉNICA
Mestre Cristina Fonseca
Universidade de Coimbra
- 17 Janeiro 2006**
VEICULAÇÃO DE FÁRMACOS EM CÍCLODEXTRINAS
Prof. Doutora Helena Marques
Universidade de Lisboa
- 21 Fevereiro 2006**
POLÍMEROS INTELIGENTES PARA APLICAÇÕES BIOMÉDICAS
Prof. Doutor João Mano
Universidade de Porto
- 21 Março 2006**
ESTRATÉGIAS DE VEICULAÇÃO DE POLÍMEROS EM VACINAS
Prof. Doutor António Almeida
Universidade de Porto

Centro de Polímeros Biomédicos
<http://www.cpb.egasmoniz.edu.pt>
Contacto: cpb@egasmoniz.edu.pt
Tel. 212946788

6.º ANO EGAS MONIZ

Coimbra, 2006

UNIVERSIDADE DE TRÁS-OS-MONTES E ALTO DOURO

OS INCRÍVEIS
MOMENTOS EM QUÍMICA

João Rocha
"Canalizador Molecular: uma profissão de futuro?"
Universidade de Aveiro
Vila Real, UTAD, Aula Magna, 15 H, 11 de Janeiro de 2006
10-12º ano

João Paiva
"A ciência química, a curiosidade e os computadores"
Faculdade de Ciências do Porto
Vila Real, UTAD, Aula Magna, 15 H, 1 de Fevereiro de 2006
10-12º ano

Fernando Braga
"A Química que falta descobrir"
Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro
Chaves, Auditório da Câmara, 15 H, 15 de Março de 2006
10-12º ano

Carlos Correia
"A Química é uma Ciência experimental. Brincando com os reagentes"
Faculdade de Ciências do Porto
Vila Real, UTAD, Aula Magna, 15 H, 26 de Abril de 2006
10-12º ano

Carolina Antunes
"A Ciência e o detetiveiro"
Laboratório da Polícia Científica da Área do Porto da Polícia Judiciária
Vila Real, UTAD, Aula Magna, 15 H, 10 de Maio de 2006
9-12º ano

Helena Tomás
"Um dia na vida do Zéquina"
Universidade da Madeira
Vila Real, UTAD, Aula Magna, 15 H, 7 de Junho de 2006
8-9º ano

XII SILUBESA – Simpósio Luso-Brasileiro de Engenharia Sanitária e Ambiental Na Via da Sustentabilidade

13-17 Março 2006 na Figueira da Foz

O XII SILUBESA – Simpósio Luso-Brasileiro de Engenharia Sanitária e Ambiental, é uma iniciativa conjunta da APRH – Associação Portuguesa dos Recursos Hídricos, da APESB – Associação Portuguesa para Estudos de Saneamento Básico e da ABES – Associação Brasileira de Engenharia Sanitária e constitui actualmente um clássico do sector da engenharia sanitária e ambiental.

O evento visa dinamizar o debate e promover o intercâmbio de experiências entre os profissionais do sector, procurando desenvolver e ampliar o conhecimento e a pesquisa para a definição de políticas adequadas à preservação do meio ambiente.

O Simpósio é dirigido a todos os que se interessam pela temática da engenharia sanitária e ambiental, sejam técnicos,

cientistas, académicos, gestores ou responsáveis políticos.

E: aprh@aprh.pt

URL: www.aprh.pt/texto/xii_silubesa.html

International Symposium Polymers in Concrete (ISPIC)

2-4 Abril 2006 em Guimarães

O Departamento de Engenharia Civil da Universidade do Minho e o ICPIC "International Congress on Polymers in Concrete" estão a organizar o "International Symposium Polymers in Concrete" (ISPIC). O simpósio decorrerá de 2 a 4 de Abril de 2006, nas instalações da Universidade do Minho em Guimarães. Os organizadores pretendem que este evento seja um fórum internacional para a discussão e divulgação das inovações relativas à área dos polímeros e do betão.

O simpósio abrangerá, entre outros, as áreas temáticas de Aplicação e Desempenho de Revestimentos, Revestimentos à Base de Polímeros para Pavimentos Industriais e Inovações em Betão de Polímeros.

Estão previstas sessões de três palestras e de apresentação de comunicações seleccionadas. O Prof. Dionys van Gemert, da Universidade Católica de Leuven, Bélgica irá proferir uma das palestras com o título "Cement concrete and concrete polymer composites: two merging worlds".

E: ispic2006@civil.uminho.pt

URL: www.civil.uminho.pt/ispic2006

Aveiro Workshop on Graph Spectra

10-12 Abril 2006 em Aveiro

O início da teoria espectral dos grafos (onde se estuda a influência recíproca entre a estrutura combinatória dos grafos e os valores próprios de certas matrizes que lhes estão associadas) é usualmente atribuído ao primeiro artigo matemático publicado sobre este tópico por L. Collatz e U. Sinogowitz em 1957. Contudo, as suas verdadeiras origens estão ligadas ao trabalho desenvolvido em 1931 por E. Huckel. Entre os principais resultados obtidos é indispensável destacar também o tra-

balho desenvolvido por Hoffman e seus colaboradores, nomeadamente sobre grafos com menor valor próprio -2 (entendendo-se, neste caso, por valor próprio de um grafo um valor próprio da sua matriz de adjacência) e ainda por Seidel e por Sachs (nas décadas de 60 e 70). O primeiro livro acessível sobre este tópico "Spectra of Graphs – Theory and Applications" da autoria de Cvetkovic, Doob e Sachs, foi publicado em 1980 e, ainda hoje, é de leitura obrigatória para quem investiga na área. Existem muitas ligações da teoria espectral dos grafos com outras partes da combinatória, bem como com a álgebra e a geometria, sendo ainda muito utilizada em química teórica e noutras áreas mais aplicadas, como por exemplo, em física e ciências da computação. Este workshop, que conta com oradores convidados de prestígio mundial, pretende estabelecer o estado da arte da teoria espectral dos grafos e reunir investigadores, oriundos de várias partes do mundo, para discutir os mais recentes resultados e desafios.

Informações adicionais podem ser consultadas na página web do evento.

E: awgs@mat.ua.pt

URL: ceoc.mat.ua.pt/awgs2006

7th European Conference on Industrial Furnaces and Boilers

18-21 Abril 2006 no Porto

Numa organização do Cenertec (Centro de Energia e Tecnologia), e com Coordenação do seu Director Geral, Prof. Albino Reis (Universidade Lusíada), e dos Prof. Wolfgang Leuckel (Universidade de Karlsruhe, Alemanha) e Prof. John Ward (Universidade de Glamorgan, Reino Unido), vai ter lugar no Hotel Tuela, Porto, de 18 a 21 de Abril de 2006, a 7.ª Conferência Europeia sobre Fornos e Caldeiras Industriais, que contará com a presença de cerca de 200 Especialistas de mais de 30 Países.

Uma Comissão Científica Internacional, composta por 70 Especialistas de renome mundial, seleccionará as usuais 130-150 Comunicações a apresentar em Sessões Orais e de Posters,

sendo estas divididas em cinco grandes Áreas, nomeadamente, (i) Queimadores, Combustão e Transmissão de Calor, (ii) Projecto e Funcionamento de Fornos e Caldeiras, (iii) Combustíveis Alternativos, (iv) Modelização de Fornos e Sistemas de Combustão e (v) Poluição Gerada por Combustão.

Cada Sessão incluirá a intervenção de um Conferencista convidado líder na matéria.

Para mais informações, contactar por E-mail Prof. Albino Reis e/ou visitar a página web do evento.

E: cenertec@cenertec.pt

URL: www.cenertec.pt/infub

9th International Symposium on Metal Ions in Biology and Medicine

21-24 Maio 2006 em Lisboa

Decorrerá em Lisboa, no Centro de Congressos da Universidade Católica, entre 21 e 24 de Maio de 2006, o evento "9th International Symposium on Metal Ions in Biology and Medicine". Os principais tópicos a abordar no simpósio são, entre outros: (i) iões metálicos na saúde ambiental, (ii) efeitos toxicológicos dos iões metálicos em sistemas biológicos, (iii) métodos analíticos avançados, tendências actuais e novos aspectos da pesquisa de iões metálicos nas áreas da biomedicina, (iv) exposição a iões metálicos e doenças associadas em sistemas fisiológicos, (v) aspectos nutricionais de elementos vestigiários e (vi) ecotoxicologia e bioremediação.

Até 1 de Fevereiro de 2006, poderá ainda efectuar a sua inscrição no simpósio.

E: 9ismibm@ci.uc.pt

URL: www.uc.pt/9ismibm

V Congresso Ibero-Americano de Física e Química Ambiental

22-26 Maio 2006 em Cáceres, Espanha

Entre 22 e 26 de Maio de 2006, em Cáceres, Espanha, irá decorrer o V Congresso Ibero-Americano de Física e Química Ambiental. A origem deste evento deveu-se ao esforço e iniciativa de um grupo de investigadores Ibero-

Americanos interessados em Química Ambiental, tendo-se realizado entre 19 e 22 de Outubro de 1997, nas Termas de Jahuel (Chile), o I Congresso Ibero-Americano de Química Ambiental. A Física foi incluída numa segunda versão do Congresso, devido à sua importância para um estudo mais integral do Sistema Terra, procurando conseguir-se um melhor conhecimento dos processos, debater os resultados obtidos nos diferentes países Ibero-Americanos e fornecer soluções para os problemas ambientais.

E: jgallard@usal.es

URL: www.sifyqa.org.es/presentacion.php



Healthy Buildings 2006 (HB 2006)

4-8 Junho 2006 em Lisboa

O congresso Healthy Buildings 2006 terá lugar em Lisboa de 4 a 8 de Junho de 2006, sendo organizado pelo IDMEC-FEUP (Instituto de Engenharia Mecânica – Pólo FEUP) e pela ISIAQ (International Society of Indoor Air Quality and Climate).

O tema base é a qualidade do ar interior e o seu impacto na saúde, com especial ênfase nas causas (físicas, químicas e biológicas), nos efeitos (saúde, conforto e produtividade) e nas estratégias de projecto, construção, utilização, gestão, manutenção e monitorização de edifícios saudáveis, sabendo que estes são espaços onde as pessoas passam cerca de 90% do seu tempo.

Para mais informações visite a página web do evento.

E: hb2006@fe.up.pt

URL: www.hb2006.org

I Conferência Nacional de Métodos Numéricos em Mecânica dos Fluidos e Termodinâmica

8 e 9 Junho 2006 no Monte de Caparica

A "I Conferência Nacional de Métodos Numéricos em Mecânica dos Fluidos

e Termodinâmica", é uma organização conjunta da APMTAC – Associação Portuguesa de Mecânica Teórica, Aplicada e Computacional e do Dep. de Eng. Mecânica e Industrial da FCT-UNL. A conferência terá lugar na Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa, Campus de Caparica, Monte de Caparica, Portugal, a 8 e 9 de Junho de 2006.

Dentre os vários temas abordados destacam-se alguns de relevância para a comunidade de associados da SPQ: (i) escoamento de fluidos, (ii) Transferência de calor (iii) Combustão, (iv) Quimiocromodinâmica, (v) Computação paralela, (vi) Aplicações industriais e (vii) Modelação ambiental.

Para mais informações, consultar a página web do evento.

E: cnmcmft@fct.unl.pt

URL: eventos.fct.unl.pt/cnmcmft

II Conferência Internacional sobre a Água (IWC2006)

12-14 Junho 2006 no Porto

Em 2001, o Centro de Estudos de Águas (CEA) organizou a I Conferência Internacional sobre a Água (IWC2001), reunindo cientistas, técnicos e outros profissionais ligados à "Água", portugueses e estrangeiros. O êxito da IWC2001, a nível científico e organizacional, incentivou o CEA a promover a II Conferência Internacional sobre a Água (IWC2006), que decorrerá entre 12 e 14 de Junho de 2006, no Instituto Superior de Engenharia do Porto, subordinada aos temas: (i) águas industriais, (ii) águas de consumo humano, (iii) águas residuais e (iv) planeamento e gestão dos recursos hídricos.

Para mais informações consultar a página web da conferência.

E: iwc2006@isep.ipp.pt

URL: www.iwc2006.isep.ipp.pt

7th Advanced Summer Course in Cell-Materials Interactions: Regenerative Medicine

19-23 Junho 2006 no Porto

De 19 a 23 de Junho de 2006 irá decorrer no Porto o 7th Advanced

Summer Course in Cell-Materials Interactions – Regenerative Medicine. O curso está aberto à participação de todos aqueles interessados na aplicação de biomateriais em cirurgia reparadora e reconstrutiva. Sete palestrantes oriundos de Portugal, Holanda e EUA, irão focar aspectos da interacção célula-material ao nível da medicina regenerativa. O curso incluirá ainda uma sessão de posters e sessões laboratoriais em tópicos e técnicas relevantes ao tema. Para mais informações contacte o Instituto de Engenharia Biomédica por e-mail.

E: info@ineb.up.pt

URL: www.7cmi.ineb.up.pt

X International Conference on Flow Analysis: Flow Analysis X

3-8 Setembro 2006 no Porto

A "X International Conference on Flow Analysis" (Flow Analysis X) é um encontro científico com a duração de 6 dias que pretende abordar todas as áreas das tendências e aplicações actuais da análise em fluxo.

A organização deste evento deseja criar uma atmosfera científica e social atractiva à participação de cientistas de todo o mundo, oferecendo a oportunidade, não só de divulgar e partilhar as descobertas científicas mais recentes, conhecimento e informação, como também de desfrutar da estadia na cidade do Porto, famosa pela sua hospitalidade e pelo vinho do Porto.

O programa científico consistirá de lições plenárias e convidadas, comunicações orais e em poster. Está também prevista uma exibição de instrumentação científica.

A data limite para o envio de resumos é 15 de Março de 2006.

E: flow10@ff.up.pt

URL: www.ff.up.pt/flow10

Secção compilada por Helder Gomes

Agenda

11 Janeiro-7 Junho 2006 em Vila Real e Chaves

Ciclo de Colóquios de Química: Os INCRÍVEIS ... momentos em QUÍMICA

E: quimica@utad.pt

URL: www.utad.pt/pt/eventos/ciclo_coloquios_quimica_06/index.html

17 Janeiro, 21 Fevereiro e 21 Março 2006 no Monte de Caparica

1.º Ciclo de Conferências do Centro de Polímeros Biomédicos (CPB)

E: cpb@egasmoniz.edu.pt

URL: www.cpb.egasmoniz.edu.pt

1-4 Fevereiro 2006 em Saragoça, Espanha

X Encontro Ibérico de Peptídeos

E: xepi@unizar.es

URL: wzar.unizar.es/actos/xepi/index.htm

8-10 Fevereiro 2006 em York, Reino Unido

Ninth International Symposium on Hyphenated Techniques in Chromatography and Hyphenated Chromatographic Analyzers (HTC-9)

E: htc@ordibo.be

URL: www.ordibo.be/htc

13-17 Março 2006 na Figueira da Foz

XII SILUBESA – Simpósio Luso-Brasileiro de Engenharia Sanitária e Ambiental Na Via da Sustentabilidade

E: aprh@aprh.pt

URL: www.aprh.pt/texto/xii_silubesa.html

2-4 Abril 2006 em Guimarães

International Symposium Polymers in Concrete (ISPIC)

E: ispic2006@civil.uminho.pt

URL: www.civil.uminho.pt/ispic2006

10-12 Abril 2006 em Aveiro

Aveiro Workshop on Graph Spectra

E: awgs@mat.ua.pt

URL: ceoc.mat.ua.pt/awgs2006

18-21 Abril 2006 no Porto

7th European Conference on Industrial Furnaces and Boilers

E: cenertec@cenertec.pt

URL: www.cenertec.pt/infub

21-24 Maio 2006 em Lisboa

9th International Symposium on Metal Ions in Biology and Medicine

E: 9ismibm@ci.uc.pt

URL: www.uc.pt/9ismibm

22-26 Maio 2006 em Cáceres, Espanha

V Congreso Ibero-Americano de Física e Química Ambiental

E: jgallard@usal.es

URL: www.sifyqa.org.es/presentacion.php

4-8 Junho 2006 em Lisboa

Healthy Buildings 2006 (HB 2006)

E: hb2006@fe.up.pt

URL: www.hb2006.org

8 e 9 Junho 2006 no Monte de Caparica

I Conferência Nacional de Métodos Numéricos em Mecânica dos Fluidos e Termodinâmica

E: cnmcmft@fct.unl.pt

URL: eventos.fct.unl.pt/cnmcmft

11-15 Junho 2006 em Merida, México

16th International Conference on Organic Synthesis (ICOS 16)

E: juaristi@relaq.mx

URL: www.relaq.mx/RLQ/IUPAC_ICOS-16.html

12-14 Junho 2006 no Porto

II Conferência Internacional sobre a Água (IWC2006)

E: iwc2006@isep.ipp.pt

URL: www.iwc2006.isep.ipp.pt

19-23 Junho 2006 no Porto

7th Advanced Summer Course in Cell-Materials Interactions: Regenerative Medicine

E: info@ineb.up.pt

URL: www.7cmi.ineb.up.pt

23-26 Junho 2006 em Aveiro

4th Transmediterranean Colloquium on Heterocyclic Chemistry (4th TRAMECH)

E: arturs@dq.ua.pt

URL: www.dq.ua.pt/4-tramech

25-30 Junho 2006 em Moscovo, Rússia

International Congress on Analytical Sciences

E: kolotov@geokhi.ru

URL: www.icas2006.ru

2-6 Julho 2006 em Lisboa

8th European Biological Inorganic Chemistry Conference

E: miguel@itqb.unl.pt

URL: www.itqb.unl.pt/eurobic8

2-7 Julho 2006 em Okasaki, Japão

12th International Conference on Polymers and Organic Chemistry 2006 (POC'06)

E: itsuno@tutms.tut.ac.jp

URL: www.tutms.tut.ac.jp/POC06

16-21 Julho 2006 no Rio de Janeiro, Brasil

41st International Symposium on Macromolecules – IUPAC World Polymer Congress (MACRO 2006)

E: macro2006@linkway.com.br

URL: www.abpol.com.br/macro2006.htm

19-21 Julho 2006 em Lisboa

Mathematics in Chemistry

E: zambrini@cii.fc.ul.pt

27-31 Agosto 2006 em Budapeste, Hungria

1st European Chemistry Congress

E: mcewane@rsc.org

URL: www.fecs-budapest2006.hu

9-12 Outubro 2006 em Stuttgart-Hohenheim, Alemanha

4th International Congress on Pigments in Food

E: pf2006@uni-hohenheim.de

URL: pigmentsinfood2006.uni-hohenheim.de

Secção compilada por Helder Gomes