

REVISTA **Processos Químicos**

Revista científica da Faculdade de
Tecnologia SENAI Roberto Mange

Ano 1
nº 2
Jul/Dez
2007

Propriedades e Aplicações da Quitosana

As principais aplicações de quitosana incluem o desenvolvimento de sistemas para a liberação controlada de fármacos



ISSN 1981-8521

REVISTA **Processos Químicos**

Revista científica da Faculdade de
Tecnologia SENAI Roberto Mange



Goiânia, v.1, n.2, ano 1, jul/dez 2007.

Paulo Afonso Ferreira

Presidente do Conselho Regional do SENAI

Paulo Vargas

Diretor Regional do SENAI

Manoel Pereira da Costa

Gerente de Educação Profissional

Francisco Carlos Costa

Diretor da Faculdade de Tecnologia SENAI Roberto Mange

Joana Darc Silva Borges

Coordenadora da Área de Química

Corpo Editorial

Ademir João Camargo

Angelma Genaro

Anselmo Eucana de Oliveira

Carlito Lariucci

Eliane Vieira Rosa

Eurípedes de Almeida Ribeiro Júnior

Gilberto Lúcio Benedito Aquino

Guilherme Roberto de Oliveira

Hamilton Barbosa Napolitano

Joana Darc Silva Borges

José Daniel Gonçalves Vieira

Manoel Pereira Costa

Maria Assima Bittar Gonçalves

Roberta Signini

Solemar Silva Oliveira

www.senaigo.com.br

Revista Processos Químicos / SENAI.

Departamento Regional de Goiás - v.1,
n.2 (jul/dez, 2007). Goiânia: SENAI/DR.

Gerência de Educação Profissional /
Faculdade de Tecnologia SENAI Roberto
Mange, 2007.

v.: il.

Semestral

Editada pela Assessoria de Comunicação e
Marketing do Sistema FIEG

ISSN 1981-8521

1. Educação Profissional - Periódicos. 2.
Processos Químicos.

I. SENAI. Departamento Regional de Goiás

CDD - 540

Tiragem: 1.500 exemplares

Faculdade de Tecnologia SENAI Roberto Mange

Av. Engenheiro Roberto Mange, nº 239

Bairro Jundiá - CEP 75113-630 - Anápolis-GO

Fone: (62) 3902-6200 - Fax: (62) 3902-6226

e-mail: revistapq.senai@sistemapieg.org.br

ARTIGO CONVIDADO

09

Propriedades e Aplicações de Quitosana
Sergio Paulo Campana Filho, Roberta Signini
e Márcia Barreto Cardoso

ARTIGOS GERAIS

21

Classificação de Refrigerantes por Parâmetros Físico-Químicos e PCA
Sérgio B. de Oliveira, Raquel O. Pereira,
Keisy O. Ribeiro e Anselmo E. de Oliveira

27

Desenvolvimento de Formulações Injetáveis de Oxitetraciclina para Liberação Prolongada
Lúcio M. Cabral e Camila B. Dornelas

32

Biodiesel: Métodos de Análise e sua Influência em Materiais Metálicos e Poliméricos
Luciano M. Lião, Marcos R. Monteiro
e Alessandra R. P. Ambrozin

42

Análise Quantitativa do Solvente em Cristais
Hamilton B. Napolitano, Solemar S. Oliveira,
Ademir J. Camargo, Stefano Trapani & Glaucius Oliva

51

O Efeito Estufa Pode ser Reduzido com a Produção e a utilização do Biodiesel?
Maria Assima Bittar Gonçalves
e Reinaldo Gonçalves Nogueira

60

Propriedade Industrial como instrumento indutor de inovação e desenvolvimento tecnológico no setor produtivo
Nivaldo dos Santos e Viviane Romeiro

OPINIÃO

66

Paradoxo da Qualificação no Mundo da Competência
Manoel Pereira Costa

69

A importância da inovação tecnológica
Ivan da Glória Teixeira

Apresentação

O Serviço Nacional de Aprendizagem Industrial é o primeiro provedor de soluções em Educação Profissional e Tecnologia Industrial do Brasil. Em Goiás, ao longo de mais de cinco décadas, vem acompanhando as necessidades de modernização e permanente atualização da indústria.

O Ministério da Educação, por meio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES, firmou em novembro de 2007, um protocolo de intenções para apoio a projetos de pesquisas para as entidades ligadas a Confederação Nacional da Indústria. No contexto dessa cooperação, o SENAI poderá implementar projetos para o desenvolvimento de tecnologias aplicáveis à indústria e à formação de recursos humanos altamente qualificados para o setor. As Faculdades do SENAI serão estimuladas a apresentarem propostas de criação de cursos de pós-graduação *stricto sensu*, com foco em áreas estratégicas para a indústria brasileira.

Alinhada com este objetivo, a Faculdade de Tecnologia SENAI Roberto Mange - FATEC RM, estabelecida em Anápolis/GO, lança o segundo volume da Revista Processos Químicos, objetivando: (1) promover a difusão do desenvolvimento e da inovação tecnológica para empresas de bases biotecnológicas; (2) estimular e promover processos de transferência de tecnologia para as empresas dos setores produtivos; (3) promover ainda o desenvolvimento de novos produtos biotecnológicos de interesse do setor produtivo; (4) fortalecer as condições acadêmicas institucionais para a elaboração e a implantação de mestrados próprios na FATEC RM.

Para o Artigo Convidado, o segundo volume aborda as aplicações de quitosana, com ênfase nas aplicações destinadas ao desenvolvimento de sistemas para a liberação controlada de fármacos. Na seção Artigos Gerais, são abordados temas importantes como o desenvolvimento de formulações injetáveis, classificação de refrigerantes, biodiesel, análise do solvente em cristais e propriedade industrial. Todos esses temas de interesse no desenvolvimento de novos produtos biotecnológicos. Na seção Opinião dois artigos abordam temas como a importância da inovação tecnológica e o paradoxo da qualificação no mundo da competência. Esse último, uma reflexão sobre os melhores caminhos da qualificação.



Francisco Carlos Costa

Diretor da Fatec RM

Anápolis, dezembro de 2007

Propriedades e Aplicações de Quitosana

Sergio Paulo Campana Filho, Roberta Signini e Márcia Barreto Cardoso

Alguns dos principais aspectos relativos à ocorrência na biomassa, preparação, características, propriedades e aplicações de quitina, quitosana e derivados são discutidos. O caráter renovável das matérias-primas empregadas para a produção desses polímeros bem como suas características, tais como biocompatibilidade e biodegradabilidade, são destacadas. As principais aplicações de quitosana são discutidas, com ênfase nas aplicações destinadas ao desenvolvimento de sistemas para a liberação controlada de fármacos. Outras aplicações, incluindo aquelas voltadas para o desenvolvimento de sensores eletrônicos, como a “língua eletrônica”, e para a formulação de fluidos para exploração de petróleo, são mencionadas.

Palavras-chave: *biomassa; quitina; quitosana.*

The occurrence in the biomass, the preparation, characteristics, properties and applications of chitin, chitosan and derivatives are discussed. The renewable character of the raw materials used to prepare these polymers as well as their characteristics, such as biocompatibility and biodegradability, are emphasized. The applications of chitosan in pharmacy, mainly those related to the development of devices for the controlled delivery of drugs, are discussed. Other applications, including those related to the development of electronic sensors, such as the “electronic tongue”, as well as the formulation of fluids for the exploitation of crude oil wells, are mentioned.

Keywords: *biomass; chitin; chitosan.*

Introdução

A quitina é um polissacarídeo abundantemente encontrado na natureza - a ocorrência de quitina só é inferior à da celulose - que ocorre em animais marinhos (caranguejos, camarões, lagostas, lulas), insetos, fungos e leveduras. Sua estrutura se assemelha à da celulose, pois se trata de um polímero linear cujas cadeias são constituídas por unidades N-acetilglicosamina unidas por ligações $\beta(1-4)^{1,2}$. A quitosana, o principal derivado da quitina, também ocorre na natureza, principalmente nas paredes celulares de alguns fungos, mas é geralmente obtida, em laboratórios de pesquisa bem como nas indústrias, pela hidrólise alcalina dos grupos acetamida da quitina. Assim, a execução da reação de desacetilação da quitina resulta na produção de quitosana, um copolímero composto por unidades N-acetilglicosamina e glicosamina.

Quitina e quitosana apresentam propriedades muito interessantes, tais como biocompatibilidade, biodegradabilidade, baixas toxicidade e alergenidade e atividades antimicrobiana e hemostática, que abrem grandes perspectivas para aplicações nas áreas médica, farmacêutica e em odontologia, na agricultura e nas indústrias alimentícia e de cosméticos¹⁻³. Também possuem a capacidade de interagir com diferentes substâncias, tais como lipídeos, proteínas, corantes, íons metálicos, herbicidas e pesticidas, o que indica potenciais aplicações voltadas para a concentração, recuperação, análise e separação dessas substâncias bem como para a descontaminação de efluentes industriais. Em função das propriedades e das aplicações acima mencionadas e do fato que quitina e quitosana são produzidos a partir de matérias-primas de baixo custo, esses polímeros têm despertado muito interesse nas áreas acadêmica e industrial.

O crescente interesse em quitina e quitosana, tanto no campo científico como no tecnológico, pode ser constatado pelo número de artigos publicados em revistas científicas e de patentes registradas em nível mundial nos últimos trinta anos. Assim, o número de publicações relacionadas à quitina e quitosana conheceu uma progressão exponencial nesse período, passando de aproximadamente 480 artigos no início dos anos 1970 para 10700 artigos no período 1998-2002⁴. Em relação às patentes relacionadas à quitina e quitosana, somente o *United States Patent and Trademark Office* registra

7115 patentes no período 1976-2007⁵, devendo ainda ser levado em conta os registros de patentes na Europa, Japão, China e Coreia.

Em função da importância e do interesse crescentes em quitina e quitosana, as principais características e propriedades desses polímeros bem como suas aplicações atuais e potenciais são apresentadas no texto a seguir.

Quitina

A quitina é um polímero linear cujas cadeias são constituídas por unidades 2-acetamido-2-desoxi-D-glicopirranose (N-acetilglicosamina) unidas por ligações $\beta(1\rightarrow4)$ (Figura 1). Na natureza a quitina ocorre associada a outros materiais, como proteínas, lipídeos, sais inorgânicos, pigmentos e outros polissacarídeos, constituindo estruturas e materiais de suporte que conferem defesa, proteção e resistência mecânica aos organismos em que ocorrem². Assim, por exemplo, a quitina integra os exoesqueletos de artrópodes, como as carapaças de caranguejos e cascas de camarões. Sendo um produto natural, a composição de quitina pode variar no que diz respeito ao comprimento das cadeias poliméricas e quanto ao conteúdo de unidades de N-acetilglicosamina e, assim, aproximadamente 5-10% das unidades da quitina comercialmente disponível podem corresponder a resíduos de glicosamina. Geralmente, as variações mencionadas são atribuídas aos tratamentos executados para extrair a quitina da biomassa, mas a quitina nativa também apresenta variações estruturais em função da espécie de organismo bem como de seu estágio de desenvolvimento.

A quitina ocorre como três estruturas polimórficas denominadas α -, β - e γ -quitina⁶. A polimorfa mais abundante é a α -quitina, a qual ocorre em associação com proteínas e materiais inorgânicos para constituir estruturas rígidas e resistentes, como as cutículas de artrópodes. A polimorfa β -quitina é o principal componente dos gládios de lulas do gênero *Loligo*, enquanto a γ -quitina integra uma espessa cutícula que recobre algumas zonas do estômago desses moluscos¹. As polimorfias de quitina correspondem a diferentes arranjos das cadeias poliméricas no estado sólido. Em α -quitina ocorre um denso empacotamento, o qual resulta do arranjo antiparalelo de suas cadeias em

diferentes lamelas, favorecendo a existência de numerosas ligações hidrogênio inter- e intra-cadeias da mesma lamela e de lamelas vizinhas. A disposição paralela das cadeias de quitina, como ocorre na polimorfa β -quitina, não é tão favorável ao estabelecimento de ligações hidrogênio, principalmente entre cadeias de lamelas adjacentes, e resulta em material menos densamente empacotado. A estrutura da γ -quitina é a menos estudada e conhecida e é sugerido que pode ser uma distorção das duas estruturas anteriores.

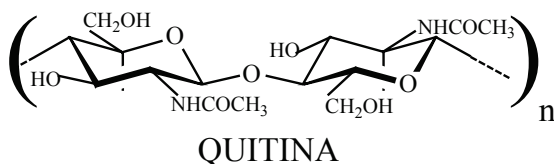


Figura 1: Representação esquemática da unidade repetitiva de quitina, em que “n” é o grau médio de polimerização.

Como consequência dos seus arranjos no estado sólido, as estruturas polimórficas de quitina exibem diferentes propriedades. Assim, a α -quitina apresenta maior cristalinidade, absorve menor quantidade de água, é menos solúvel e menos reativa que a β -quitina^{6,7}.

Apesar das características e propriedades da β -quitina serem superiores às da α -quitina, a produção de β -quitina a partir de gládios de lulas ainda não atingiu a escala industrial. Assim, as carapaças de crustáceos, que são rejeitos abundantes do processamento industrial de frutos do mar, são as principais matérias-primas para a produção industrial de α -quitina. Os maiores produtores mundiais são Japão, EUA e China, mas Índia, Noruega, Canadá, Itália, Polônia, Chile e Brasil, entre outros, também possuem indústrias produtoras de α -quitina². As carapaças secas de crustáceos são ricas em α -quitina (15-20%), mas também contêm proteínas (25-40%) e carbonatos (40-55%), além de pigmentos e lipídeos em quantidades muito menores. Dessa maneira, a extração da α -quitina da biomassa envolve tratamentos que visam a eliminação das substâncias com as quais o polissacarídeo está associado^{1,2}. A sequência de tratamentos com soluções ácida (soluções aquosas de ácido clorídrico são as mais empregadas) e alcalina (soluções aquosas de hidróxido de sódio são as mais frequentemente usadas) resulta na eliminação de carbonatos e proteínas, respectivamente.

Os pigmentos podem ser eliminados por extração com solventes adequados (etanol ou acetona) ou por tratamento com agentes oxidantes convenientes (permanganato de potássio, hipoclorito de sódio e peróxido de hidrogênio podem ser usados).

O rendimento do processo de extração e a qualidade da α -quitina produzida dependem da natureza da matéria-prima e das condições empregadas no seu processamento. Em função de sua limitada solubilidade, que se restringe a sistemas de solventes não-convencionais e tóxicos, e de sua labilidade térmica, a α -quitina não pode ser processada como outros polímeros para a confecção de filmes e artefatos, o que limita fortemente suas aplicações. De fato, o uso mais comum de α -quitina é como matéria-prima para a produção de quitosana.

Quitosana e derivados

A quitosana, polímero produzido pela desacetilação de quitina, possui estrutura primária idêntica à de quitina, exceto que em quitosana predominam as unidades 2-amino-2-desoxi-D-glicopiranosose (Figura 2). Entretanto, o conteúdo de unidades 2-acetamido-2-desoxi-D-glicopiranosose remanescentes da quitina é uma importante característica da quitosana, e é definido como o grau médio de acetilação ($\overline{GA}$) do polímero. A completa desacetilação de quitina demanda a execução de desacetilações sucessivas, o que resulta em elevado consumo de reagentes e de água, além de favorecer a ocorrência de acentuada despolimerização⁸. Assim, as quitosanas comerciais são copolímeros que contêm ao menos 40% - 50% de unidades 2-acetamido-2-desoxi-D-glicopiranosose, tipicamente 20 - 30%, e que são solúveis em soluções aquosas diluídas de ácidos, tais como ácido acético e ácido clorídrico.

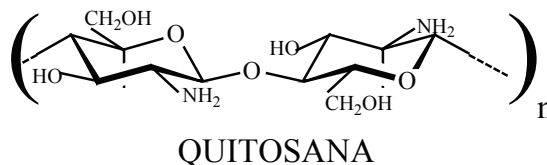


Figura 2: Representação esquemática da unidade repetitiva de quitosana, em que “n” é o grau médio de polimerização.

Os processos químicos de desacetilação de quitina mais empregados nas indústrias e laboratórios de pesquisa são processos heterogêneos em que o polímero é suspenso em soluções aquosas concentradas de NaOH ou KOH (40% - 60%) e tratado por tempos variáveis (0,5h - 24h) e a temperaturas relativamente elevadas (50°C - 130°C)^{2,8}. As condições empregadas nesses processos, tais como a concentração da solução alcalina e a razão quitina/solução alcalina, o tamanho das partículas de quitina, a temperatura, o tempo e a atmosfera de reação, afetam as características da quitosana obtida. As condições mais severas aumentam a eficiência da desacetilação, porém também resultam em acentuada despolimerização via hidrólise alcalina das ligações glicosídicas. O borbulhamento do meio reacional com gases inertes e a adição de agentes redutores⁹, o tratamento de explosão a vapor¹⁰, a extrusão reativa¹¹ e a irradiação com microondas¹² e ultra-som¹³ são medidas frequentemente empregadas no sentido de minimizar a despolimerização e aumentar a eficiência da desacetilação. Recentemente foi demonstrado que a execução de ciclos térmicos de congelamento à temperatura do nitrogênio líquido e aquecimento à temperatura ambiente intercalados com sucção do reator com bomba de vácuo resulta em desacetilação mais eficiente e menor taxa de despolimerização quando comparadas a processos executados na mesma condição, porém sem a execução dos ciclos mencionados⁸. Conclusões semelhantes resultaram de estudo no qual a suspensão de quitina em solução aquosa de NaOH 40% foi previamente submetida a irradiação com ultra-som de alta potência¹⁴, e em ambos os casos foi sugerido que a exclusão do oxigênio molecular do meio reacional e a destruição parcial dos domínios cristalinos de quitina foram os fatores responsáveis pela maior eficiência da desacetilação e minimização da despolimerização^{8,14}.

A quitosana, como já mencionado, é solúvel em meios aquosos ligeiramente ácidos devido à protonação dos grupos amino de suas unidades glicosamina. Assim, é a ocorrência de cargas positivas devido à presença de um número suficiente de grupos amino protonados (-NH_3^+) que confere solubilidade à quitosana nesses meios. Entretanto, os grupos amino são ácidos fracos ($\text{pK}_a \approx 6,5\text{-}7,0$) e a quitosana é insolúvel em meio neutros e alcalinos, o que limita muitas de suas aplicações

potenciais. No sentido de superar as limitações associadas às solubilidades restritas de quitina e quitosana, a conversão desses polímeros em derivados tem sido sugerida (Figura 3).

A quitosana é insolúvel em meios neutros, entretanto é nessa condição que a maioria das enzimas fisiológicas exibe máxima atividade, o que resulta em severas limitações ao uso da quitosana, por exemplo, em diversas aplicações na área farmacêutica. Dessa maneira, é muitas vezes conveniente a realização de reações que levem à obtenção de derivados solúveis em ampla faixa de pH e que apresentem propriedades funcionais tão boas ou melhores do que os polímeros de partida.

As reações de conversão de quitina e quitosana em derivados com características adequadas e propriedades ampliadas são, geralmente, reações envolvendo os grupos -NH_2 e -OH presentes nas cadeias dos polímeros. Alguns exemplos de derivados de quitosana que são solúveis em meio neutro e apresentam grande potencialidade para aplicações nas áreas farmacêutica e médica incluem os derivados carboximetilados, os sais de amônio quaternário e os derivados N-alkilados e N-acilados¹⁵.

A O-carboximetilação da quitosana é geralmente executada por reação do polímero com ácido monocloroacético em suspensão de isopropanol/solução aquosa de hidróxido de sódio à temperatura ambiente¹⁶. A reação de quitosana com ácido glioilico seguida de redução com cianoboroidreto de sódio resulta em N-carboximetilquitosana, sendo que o derivado N,N-dicarboximetilado é obtido em presença de excesso de ácido glioilico¹⁷. Os derivados carboximetilados de quitosana (O-, N- e O,N-carboximetilquitosana) são solúveis em ampla faixa de pH e apresentam propriedades que os qualificam para uso em muitas aplicações na área médica. Assim, a N,O-carboximetilquitosana previne a ocorrência de adesões pericárdicas pós-cirúrgicas e seu uso em cirurgias cardíacas tem sido estudado^{18,19}.

A preparação de sais de amônio quaternário de quitosana introduz cargas positivas permanentes nas cadeias do polímero devido à quaternização dos átomos de nitrogênio dos grupos amino. A N,N,N-trimetilquitosana (TMQ), por exemplo, é solúvel em amplo intervalo de pH²⁰ e alguns trabalhos^{21,22} têm comprovado sua eficiência como auxiliar na absorção de drogas no intestino. A TMQ também apresenta atividade antibacteriana

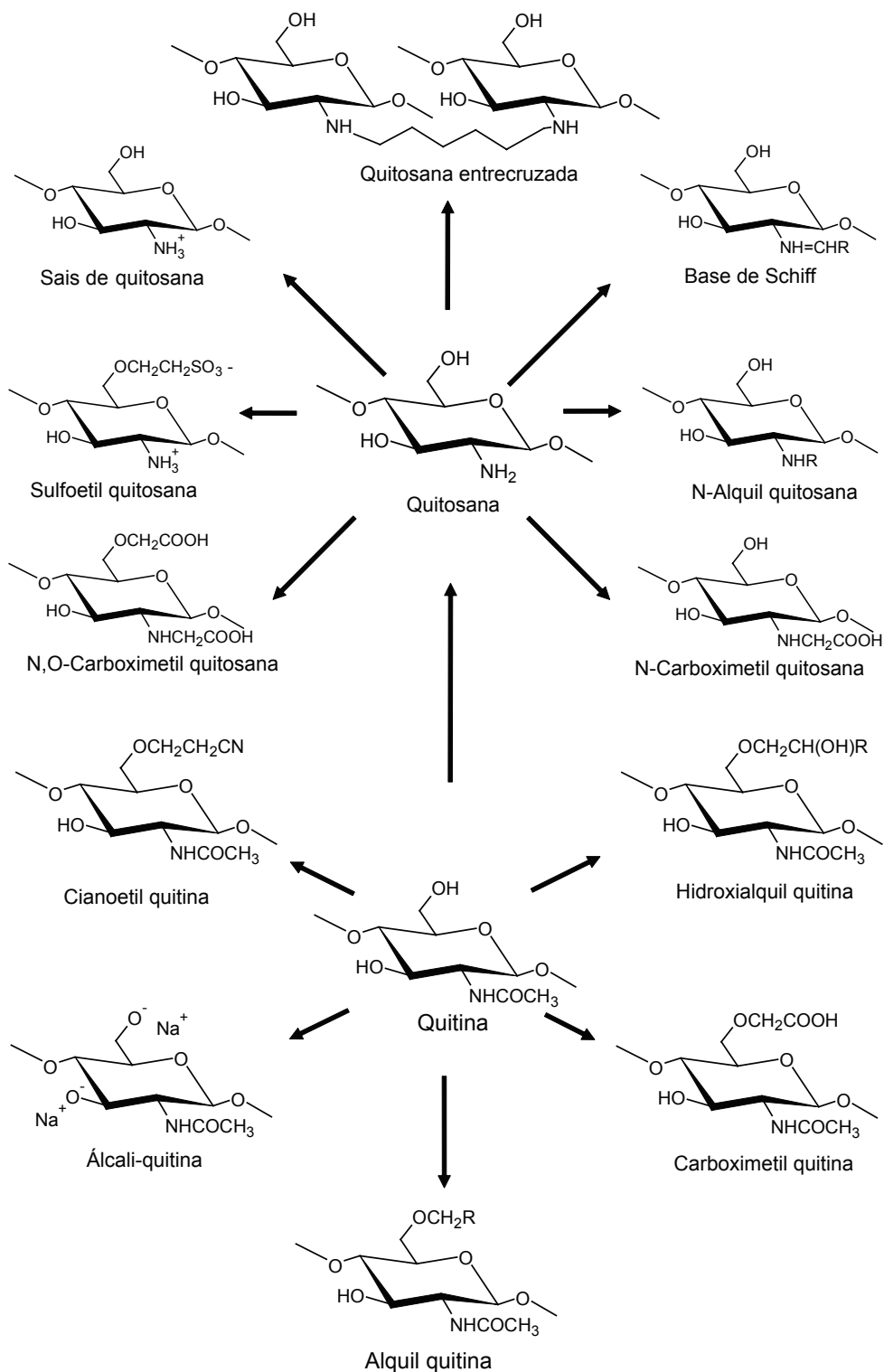


Figura 3: Alguns derivados de quitina e quitosana.

superior a da quitosana^{23,24}, o que se deve à interação das cargas positivas de TMQ com substâncias carregadas negativamente presentes nas membranas celulares bacterianas. Os trabalhos mais recentes têm se dedicado a esclarecer a relação entre as condições empregadas na N-metilação de quitosana e as características estruturais da TMQ resultante^(20,25,26) e também entre as características estruturais e as propriedades de TMQ, tais como a capacidade de auxiliar na absorção de drogas^{21,20}, toxicidade²⁵ e atividade mucoadesiva²⁷ Erro! Indicador não definido.

Aplicações de quitina, quitosana e derivados

A quitosana foi descrita pela primeira vez por Rouget em 1859²⁸, mas há registros mais antigos que descrevem o seu uso em países orientais e no continente americano para o tratamento de abrasões e para a cicatrização de ferimentos, respectivamente²⁹. Além das aplicações ligadas à saúde humana, a história registra outros usos da quitosana, como o verniz que reveste um violino *Stradivarius* recentemente analisado, em cuja composição foi detectada a presença de um material quitinoso³⁰. Apesar da grande potencialidade, a falta de conhecimentos básicos sobre as propriedades da quitosana, incluindo a sua reatividade química, limitou severamente suas aplicações industriais até o início dos anos 1970¹⁵. A partir de então, muitos estudos que visaram aumentar o conhecimento sobre as relações estruturas/propriedades deste polímero e derivados resultaram em avanços significativos e na proposição de diversas aplicações. Atualmente os usos industriais e em larga escala de quitina ainda são muito menos importantes que os de celulose, mas alguns importantes segmentos do mercado já são ocupados por derivados de quitina, principalmente a quitosana.

O desenvolvimento de novas aplicações de quitosana está fortemente embasado no fato que o polímero pode ser obtido de fontes renováveis, em suas propriedades, tais como atoxicidade, biodegradabilidade, biocompatibilidade, e em sua capacidade de interagir com diversas substâncias. Os principais campos de aplicação de quitosana são os tratamentos de águas

residuárias e efluentes industriais, as áreas de medicina e farmácia, biotecnologia, a agricultura, a conservação e o processamento de alimentos.

Os usos de quitosana e seus derivados em agricultura e na indústria de alimentos envolvem o recobrimento de sementes³¹, a preservação dos alimentos contra a deterioração microbiana³²⁻³⁶, a formação de filmes biodegradáveis^{37,38} e a clarificação e desacidificação de sucos de frutas³⁷. Além disto, quitosana pode ser um suplemento alimentício para a redução de colesterol e triglicérides^{39,40}.

A capacidade da quitosana interagir com íons metálicos permite que o polímero seja empregado no tratamento de águas residuárias e efluentes industriais, uma das aplicações da quitosana conhecidas há mais tempo²⁸, entretanto, recentemente o interesse nos usos de quitosana e derivados tem se concentrado em desenvolvimentos para aplicações na área médica e, principalmente, na liberação controlada de fármacos. Um estudo recente⁴¹ mostra as principais aplicações de quitosana nas áreas farmacêutica e médica no período 1994 - 2004 (Figura 4). No que diz respeito às aplicações de quitosana e seus derivados na área farmacêutica, observa-se que essas se concentram principalmente na elaboração de dispositivos para a liberação controlada de fármacos e na engenharia de tecidos, mas também são descritas aplicações em vacinas e como agentes antimicrobianos.

O uso de quitosana como excipiente apresenta muitas vantagens, pois o polímero atua aumentando a solubilidade de fármacos pouco solúveis, como proteínas e peptídeos, e estabilizando as emulsões comumente empregadas no campo farmacêutico. A quitosana e seus derivados apresentam grande versatilidade para aplicações nessa área, pois podem ser empregados na forma de implantes, esponjas, filmes, grânulos, xerogéis, micro- e nanopartículas⁴². Os usos como sistemas particulados carreadores de princípios ativos são, particularmente importantes nas terapêuticas que visam a administração de fármacos pela via oral, através das mucosas e também na administração parenteral.

A liberação controlada de drogas, uma área tecnológica de grande interesse, é um dos campos nos quais a quitosana e derivados têm encontrado grande número de aplicações. O emprego de dispositivos que permitem a liberação controlada de fármacos apresenta

muitas vantagens sobre os métodos convencionais, tais como:

- nível constante do princípio ativo, pois a liberação é uniforme;
- utilização mais eficaz do agente ativo, pois sendo a liberação constante e uniforme é necessária menor quantidade do agente ativo para produzir o mesmo efeito que o atingido quando o método convencional é empregado;
- liberação e retenção do agente ativo no sítio de ação, de forma que se tem uma redução na dosagem e, conseqüentemente, redução dos efeitos colaterais;
- administração menos freqüente do medicamento, uma vez que ocorre um menor número de aplicações para manutenção da concentração do agente ativo.

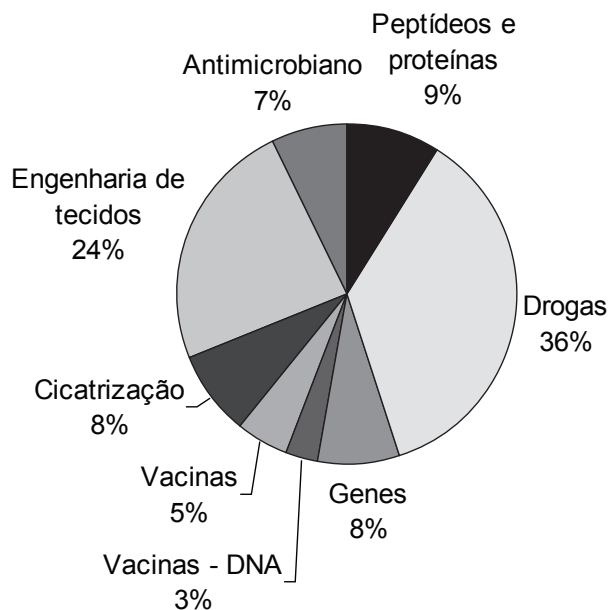


Figura 4: Principais aplicações de quitosana como material biomédico durante o período de 1994 a 2004⁴¹.

Deve ser ressaltado que a quitosana tem atividades antiácida e anti-úlceras, o que previne ou minimiza alguns efeitos colaterais indesejáveis associados à administração de medicamentos pela via oral. Além disso, a quitosana adsorve grande quantidade de água em meio ácido, o que resulta em acentuados intumescimento e aumento de volume, levando à formação de hidrogel. O intumescimento provoca o aumento da porosidade

e, portanto da permeabilidade do hidrogel, levando à liberação do fármaco. Tal característica é muito interessante, pois o intumescimento se deve, em grande medida, à protonação dos grupos amino de quitosana a qual, por sua vez, depende da acidez do meio. Assim, dispositivos à base de quitosana são adequados para a administração controlada de fármacos no trato gastrointestinal, pois a dependência da sua capacidade de intumescer com o pH permite que a liberação do fármaco ocorra apenas no local adequado⁴².

Alguns fármacos podem ser administrados utilizando géis de quitosana e derivados em sua formulação⁴³. Assim, por exemplo, o sistema quitosana/gelatina entrecruzado com glutaraldeído foi utilizado em estudo visando à liberação dos seguintes fármacos modelo: levamisol, cimetidina, e cloramfenicol⁴⁴. Os hidrogéis de quitosana também podem ser usados para liberação de paracetamol⁴⁵. Outros exemplos de hidrogéis de quitosana que têm grande potencial para serem usados para a liberação de fármacos são: quitosana/glicerofosfato⁴⁶, poli(N—isopropilacrilamida)-quitosana⁴⁷, cloridrato de N-[2-hidroxi-3-trimetilamonio], quitosana/polietileno glicol / α - β -glicerofosfato⁴⁸ e complexo de quitosana com tripolifosfato⁴⁹.

Devido às suas propriedades muco-adesiva e antimicrobiana, a quitosana é adequada para o tratamento de moléstias e inflamações do trato oral, como a mucosite⁵⁰, inflamação da mucosa bucal recorrente em pacientes de leucemia submetidos à quimio- e radioterapia. Assim, a nistatina, que é considerada agente profilático de mucosite, foi incorporado em gel e em filmes de quitosana. Os resultados *in vitro* e *in vivo* mostraram que quitosana é um excelente candidato para o tratamento da mucosite bucal, oferecendo não somente efeitos paliativos de oclusão, mas também se confirmando como um composto terapêutico de liberação em potencial⁴¹. Filmes de quitosana com polietilenoglicol podem ser usados como matriz para a liberação de cloridrato de ciprofloxacina, pois apresentam boa compatibilidade e são adequados para a liberação deste fármaco⁵¹.

As formas excipientes mais utilizadas para a liberação de fármacos são as micro-esferas ou micro-partículas, termos empregados para designar sistemas particulados desenhados para a liberação de fármacos independentemente das dimensões, composição química

e técnica empregada para a preparação das partículas. A viabilidade do uso de micro-partículas de quitosana para a liberação de fármacos se deve, geralmente, ao entrecruzamento da quitosana. Genta *et al*⁵² produziram micro-esferas de quitosana com diferentes graus de reticulação, as quais interagiram com solução de mucina. Esses estudos mostraram que o aumento do grau de reticulação resultou em menor capacidade de interação das partículas. Micro-esferas de quitosana entrecruzadas com 20% de formaldeído mostraram-se adequadas para a liberação controlada de cloridrato de metoclopramida, sendo que a taxa de liberação foi independente do pH do meio⁵³. Micro-esferas de quitosana enxertadas com poli(ácido acrílico) mostraram-se adequadas para liberação controlada de fármacos visando ao trato gastrointestinal⁵⁴. Micro-esferas de glutamato de quitosana / ácido hialurônico foram utilizadas para a liberação de sulfato de gentamicina, sendo observada uma melhora na propriedade de mucoadesão, a qual é muito importante para formulações de medicamentos administrados na cavidade nasal⁵⁵. Micro-esferas de quitosana, com diferentes massas molares e graus de acetilação, entrecruzadas com glutaraldeído ou etanodial (aldeído oxálico) foram utilizadas para o controle de liberação do contraceptivo centeromano⁵⁶.

Os efeitos da massa molar, do grau de acetilação da quitosana e do grau de reticulação foram estudados, tendo sido observado que a quitosana com massa molar média (1134 kg mol⁻¹) e grau de desacetilação de 62% mostrou-se mais adequada para a liberação do contraceptivo desde que a quantidade de glutaraldeído e etanodial na reação de entrecruzamento fosse de 6% (m/m) e 4% (m/m), respectivamente. Foi estudada também, a liberação de 6-mercaptopurina⁵⁷ utilizando micro-esferas de quitosana N-acetiladas, como N-acetilquitosana, N-propionilquitosana e N-butililquitosana. Desse estudo foi constatado que o grupo acila introduzido na cadeia polimérica afetou a hidrofobicidade e também a cristalinidade do polímero. Conseqüentemente, a capacidade de intumescimento e de liberação foram afetadas, de tal forma que a taxa de liberação do 6-mercaptopurina diminuiu na seqüência N-propionilquitosana ($t_{50\%} \sim 19h$) > N-butililquitosana ($t_{50\%} \sim 36h$) > N-acetilquitosana ($t_{50\%} \sim 100h$).

Quitosana nas formas de esponja e micro-grânulos

também pode ser utilizada para liberação de drogas. Porttero *et al*,⁵⁸ desenvolveram esponjas em bicamada com quitosana e etilcelulose para o transporte de insulina. Oungbho e Muller⁵⁹ prepararam esponjas de quitosana, a partir de géis de quitosana e de soluções de quitosana entrecruzada, para serem usadas como dispositivos para a liberação de fármacos. Nesse caso, o fármaco modelo utilizado no estudo foi um hormônio cortiscoteróide (acetonida de triancinolona). Micro-grânulos de quitosana entrecruzada com glutaraldeído, utilizadas para a liberação do diclofenaco de sódio, exibiram capacidade de liberar o fármaco dependente do pH. Em meio ácido os micro-grânulos hidrolisam⁶⁰, sendo assim esse sistema de liberação controlada é adequado quando se visa o estômago. Multi-microesferas de quitosana/acetato de celulose foram preenchidas com fármacos de diferentes graus de hidrofiliicidade, tendo sido observado bom efeito no que diz respeito à liberação. Observou-se, porém, que a taxa de liberação foi afetada pela hidrofiliicidade do fármaco, pois a taxa de liberação tornou-se menor com o aumento da hidrofiliicidade⁶¹.

A derivatização do grupo -NH₂ com reagentes contendo grupos tiol permite a formação de quitosana tiolada, a qual pode ser usada para administração de peptídeos, por rota nasal, e fármacos com atividade antiviral, por rota oral⁶²⁻⁶⁴. Várias propriedades da quitosana são melhoradas pela derivatização com grupos tióis, tais como: (a) a mucoadesividade é aumentada devido à formação de ligações dissulfíticas; (b) a permeação paracelular é mais acentuada; (c) ocorre a geleificação *in situ*; (d) tem-se uma melhor coesão e estabilidade nas matrizes responsáveis pelo transporte do fármaco; (e) a liberação controlada dos princípios ativos é mais prolongada.

Doxorubicina e seus derivados bioativos são utilizados na terapia de tratamento de câncer, porém a eficácia é limitada devido à toxicidade do fármaco. Uma forma de resolver esse problema é utilizar, por exemplo, nanopartículas de quitosana como um sistema de liberação controlada desse fármaco. De fato, estudos realizados com nanopartículas de quitosana mostram que a complexação do doxorubicina com quitosana é possível e adequada para o tratamento de tumores cancerígenos^{65,66}. Nanopartículas de quitosana/tripolifosfato também podem ser utilizadas como veículo para melhorar a liberação de fármacos como, por exemplo, ciclosporina A na mucosa

ocular. A vantagem deste sistema de liberação envolve o fato que o fármaco fica em contato íntimo com a córnea e a superfície conjuntiva⁶⁷. As nanopartículas obtidas pela complexação de quitosana e lipossomos também podem ser usadas para a liberação de fármacos na mucosa ocular⁶⁸. Nanopartículas de quitosana, para a liberação de fármacos hidrofóbicos, como, por exemplo, triclosan (2,4,4'-triclóro-2'-hidróxi-difenil-éter-5-clóro-2-(2,4-diclorofenóxi)fenol)) e furosmida, podem ser obtidas pelo entrecruzamento iônico da quitosana com tripolifosfato em presença de ciclodextrina⁶⁹. Nanopartículas de quitosana/ciclodextrina também podem ser usadas para a liberação de insulina e heparina⁷⁰. Estudos recentes mostraram que a utilização de nanopartículas de quitosana /ciclodextrina melhora a absorção de fármacos que podem ser utilizados para administração por rota oral ou nasal. Um estudo visando à determinação do coeficiente de difusão de oxitetraclina a partir de sistemas particulados constituídos por quitosana/alginato/polietilenoglicol (PEG) em meio simulador do trato gastrointestinal revelou a potencialidade do sistema estudado para a liberação controlada do fármaco⁷¹. Nanopartículas de quitosana/poli(ácido metacrílico) preparadas pela polimerização do monômero acrílico em presença de quitosana exibem propriedades muito interessantes visando à elaboração de dispositivos para a liberação controlada de fármacos⁷². De fato, as características das nanopartículas, tais como sua estrutura morfológica, dimensões e carga efetiva superficial, podem ser controladas na etapa de preparação e as propriedades de permeação do sistema podem ser moduladas em função das características mencionadas⁷³.

Conforme discutido, as aplicações mais importantes de quitosana na área farmacêutica têm se voltado para o desenvolvimento de sistemas para a liberação controlada de fármacos, sendo que na medicina o desenvolvimento de “pele artificial” e o tratamento de queimaduras são as aplicações mais importantes⁷⁴. Entretanto, apesar da enorme potencialidade de quitosana e derivados para aplicações farmacêuticas, na medicina e para a confecção de biomateriais, é necessário que sejam superadas as limitações associadas à aprovação desses polímeros para aplicações nessa área. De fato, a produção de quitina e quitosana, bem como de seus derivados, visando à aplicações biomédicas deve levar em conta a necessidade de disponibilizar polímeros de

elevado grau de pureza e com características uniformes e reprodutíveis para tais aplicações⁷⁵. Atualmente esses requisitos não são observados na maioria dos produtos comercialmente disponíveis², mas tal demanda deve ser atendida nos próximos anos em função do grande interesse em integrar as novas tecnologias baseadas em quitosana ao setor produtivo. Por outro lado, deve ser ressaltado que as aplicações em outras áreas devem se consolidar mais rapidamente, pois não enfrentam as mesmas limitações já citadas, como são os casos das aplicações na agricultura e nas áreas alimentícia e de cosméticos. Deve ainda ser destacado que, em função de suas propriedades e características, a quitosana tem sido empregada em novas áreas com resultados muito promissores. Assim, dispositivos eletrônicos, como a “língua eletrônica”, sensor desenvolvido com o objetivo de classificar bebidas como o café, sucos e vinhos, vem sendo desenvolvidos pela deposição de filmes ultrafinos de quitosana e polímeros condutores, como a poli(orto-etoxianilina)⁷⁶. Também, a N,N,N-trimetilquitosana, derivado hidrossolúvel de quitosana, vem sendo empregada na formulação de fluidos para a exploração de petróleo, em substituição a polímeros sintéticos, com bons resultados⁷⁷.

Conclusões

A quitosana, um polímero biodegradável, biocompatível e atóxico que pode ser preparado a partir de matérias-primas renováveis e relativamente baratas, como rejeitos da indústria pesqueira, exibe propriedades e características que permitem sua aplicação em biotecnologia, medicina, farmácia, indústria de alimentos e de cosméticos e na agricultura. A presença de grupos hidroxila e amino nas unidades repetitivas de quitosana permite a realização de reações que introduzem novos grupos funcionais nas cadeias do polímero e que resultam em características e propriedades mais adequadas no que diz respeito a aplicações, principalmente nas áreas médica e farmacêutica.

A exploração de recursos naturais renováveis e relativamente baratos continua sendo um importante fator a incentivar o desenvolvimento de estudos abrangentes visando à melhor compreensão das relações estruturas/propriedades de quitosana e derivados e

à proposição de novas aplicações. A consolidação das aplicações potenciais de quitosana e derivados, sobretudo aquelas ligadas à área da saúde humana, deve ocorrer paulatinamente na medida em que sejam disponibilizados comercialmente produtos que atendam às demandas do setor, relativas à pureza dos polímeros e à reprodutibilidade de características e propriedades. Os estudos atualmente em curso vêm demonstrando que as propriedades de quitosana e derivados possibilitam novas perspectivas de aplicações em áreas tais como a indústria eletrônica e na exploração de petróleo.

REFERÊNCIAS

1. Abram, A. P.; Higuera, I.; Em *Quitina y quitosano: obtencion, caracterizacion y aplicaciones*, A. P. Abram ed., Programa Cyted 2004, - Pontificia Universidad Catolica del Peru/Fondo Editorial, Lima, Peru, **2004**.
2. Campana Filho, S. P.; Britto D.; Curti E.; Abreu F. R.; Cardoso M. B.; Battisti M. V.; Sim P. C.; Goy R. C.; Signini R.; Lavall, R. L.; *Quím. Nova* **2007**, 30 (3), 644.
3. Campana Filho, *Tese de Livre-Docência*, Universidade de São Paulo, Brasil, **2002**.
4. <http://www.sciencedirect.com>, acessada em **04/10/2007**.
5. <http://www.uspto.gov/patft/index.html>, acessada em **04/10/2007**.
6. Lavall, R. L.; Assis, O. B. G.; Campana Filho, S. P.; *Bioresour. Technol.* **2007**, 98, 2465.
7. Lamarque, G.; Viton, C.; Domard, A.; *Biomacromolecules* **2004**, 5, 992.
8. Lamarque, G.; Cretenet, M.; Viton, C.; Domard, A.; *Biomacromolecules* **2005**, 6, 1380.
9. Campana Filho, S. P.; Signini, R.; *Int. J. Polym. Mater.* **2002**, 51(8), 695.
10. Focher, B.; Beltrame, P. L.; Naggi, A.; Torri, G.; *Carbohydr. Polym.* **1990**, 1(4), 405.
11. Rogovina, S.; Akopova, T. A.; Vikhoreva, G. A.; J. *Appl. Polym. Sci.* **1998**, 70, 927.
12. Goycoolea, F. M.; Higuera-Ciapara, I.; Hernandez, G.; Lizardi, J.; Garcia, K. D.; Em *Advances in Chitin Science*, A. Domard, G. A. F. Roberts, K. M. Vårum eds.; Jacques André Publisher, Lyon, France, **1997**.
13. Cardoso, M. B.; Signini, R.; Campana-Filho, S. P.; *Polym. Bull.* **2001**, 47, 183.
14. Campana-Filho, S. P.; Thouvenon, R.; Domard, A.; *Book of Abstracts of the 10th International Conference on Chitin and Chitosan / 6th International Conference of the European Chitin Society*, **2006**, 8.
15. Campana Filho, S. P.; Desbrières, J.; “Chitin, chitosan and derivatives” – em: Natural Polymers and Agrofibers Based Composites; Section I; 41-71; E. Frollini, A. L. Leão & L. H. C. Mattoso; **2000**.
16. Abreu, F. R.; Campana Filho, S. P.; *Polímeros - Ciência e Tecnologia* **2005**, 15, 79.
17. Abreu, F. R.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade de São Paulo, Brasil, **2002**.
18. Kennedy R, Costain DJ, McAlister VC, Lee TD.; *Surgery*, **1996**;120(5):866.
19. Costain DJ, Kennedy R, Ciona C, McAlister VC, Lee TD.; *Surgery*, **1997**, 121(3):314.
20. Curti, E.; Britto, D.; Campana Filho, S. P.; *Macromol. Biosci.* **2003**, 3, 571.
21. Thanou, M.; Verhoef, J. C.; Junginger, H. E. *STP Pharma Sciences* **2000**, 10(4), 315.
22. Thanou, M.M.; Kotzé, A.F.; Scharringhausen, T.; Lueben, H.L.; Boer, A.G.; Verhoef, J.C.; Junginger, H.E.; *J. Controlled Release* **2000**, 64, 15.
23. Kim, C.H.; Choi, J.W.; Chun, H.J.; Choi, K.S. *Polym. Bull.* **1997**, 38, 387.
24. Jia, Z.; Shen, D.; Xu, W.; *Carbohydr. Res.* **2001**, 333, 1.
25. Hamman, J.H.; Kotzé, A.F.; *Drug Dev. Ind. Pharm.* **2001**, 27(5), 373.
26. Snyman, D.; Hamman, J.H.; Kotzé, J.S.; Rollings, J.E.; Kotzé, J.S.; *Carbohydr. Polym.* **2002**, 50, 145.
27. Snyman, D.; Hammam, J.H.; Kotzé, A.F. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **2003**, 29, 61.

28. Li, Q.; Dunn, E. T.; Grandmaison, E. W. ; Goosen, M. F. A. ; “*Applications and properties of chitosan*” – Em: Applications of chitin and chitosan, Matheus F. A. Goosen ed.; Technomic Publishing Company, Lancaster/USA; **1997**, 3
29. Allan, G. G.; Altaman, L. C.; Bensinger, R. E.; Gosh, D. K.; Hirabayashi, Y.; Neogi, A. N.; Neogi, S.; Em: Chitin, chitosan and related enzymes; J. P. Zikakis, ed., Academic press, Inc., **1984**, 119.
30. Alper, J.; *Science* **1984**, 84, 36.
31. Hadwiger, L. A.; Fristensky, B.; Riggleman, R. C.; Em: Chitin, chitosan and related enzymes; J. P. Zikakis, ed., Academic press, Inc., **1984**, 291.
32. Shahidi, F.; Arachchi, J.K.V.; Jeon Y-J.; *Trends Food Sci. Technol.* **1999**, 10, 37.
33. Kanatt, S. R.; Chander, R.; Sharma, A.; *Food Chem.* **2008**, 106, 521.
34. Muzzarelli, R.A.A.; *Carbohydr. Polym.* **1996**, 29, 309.
35. Devlieghe, F.; Vermeulen, A.; Debevere, V.J.; *Food Microbiology* **2004**, 21, 703.
36. Romanazzi, G.; Karabulut, O.A.; Smilanick, J.L.; *Postharvest Biology and Technology* **2007**, 45, 134.
37. Roller, S.; Covill, N.; *Int. J. Food Microbiology*, **1999**, 47, 67.
38. Britto, D.; Assis, O.B.G.; *Int. J. Biol. Macromol.* **2007**, 41, 198.
39. Koide, S.S.; *Nutr. Res.* **1998**, 18, 1091.
40. Muzzarelli, R.A.A.; *Carbohydr. Polym.* **1996**, 29, 309.
41. Issa, M.M.; Köping-Höggard, M.; Artursson, P.; *Drug Discovery Today: Technologies / Drug delivery/formulation and nanotechnology* **2005**, 2, 1.
42. Muzzarelli, R. A. A.; Em: *Chitosan per os*; R. A. A. Muzzarelli, ed.; Atec Edizioni, Grottamare/Itália, **2000**.
43. Berger, J.; Reist, M.; Mayer, J.M.; Felt, O.; Peppas, N.A.; Gurny, P. R.; *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2004**, 57, 19.
44. Yao, K. D.; Yin, Y. J.; Xu, M. X.; Wang, Y. F.; *Polym. Int.* **1995**, 38, 77
45. Falk, B.; Garramone, S.; Shivkumar, S.; *Matt. Lett.* **2004**, 58, 3261
46. Ruel-Gariépy, E.; Chenite, A.; Chaput, C.; Guirguis, S.; Leroux, J.-C.; *Int. J. Pharm.* **2000**, 203, 89
47. Cao, Y.; Zhang, C.; Shen, W.; Cheng, Z.; Yu, L.L.; Ping, Q.; *J. Controlled Release* **2007**, 120, 186.
48. Wu, J.; Wei, W.; Wang, L-Y.; Su, Z-G.; Ma, G-H.; *Biomaterials* **2007**, 28, 2220.
49. Win, P.P.; Shin-ya, Y.; Hong, K-J.; Kajiuchi, T.; *Carbohydr. Polym.* **2003**, 53, 305.
50. Aksungur, P.; Sungur, A.; Ünal, S.; Iskit, A. B.; Squier, C. A.; Senel, S.; *J. Controllede Release* **2004**, 98, 269
51. Wang, Q.; Dong, Z.; Du, Y.; Kennedy, J.F.; *Carbohydr. Polym.* **2007**, 69, 336.
52. Genta, I.; Costantini, M.; Asti, A.; Conti, B.; Montanari, L.; *Carbohydr. Polym.* **1998**, 36, 81.
53. Ganza-González, A.; Anguiano-Igea, S.; Otero-Espinar, F.J.; Méndez, J. B.; *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **1999**, 48, 149.
54. Josué, A.; Laranjeira, M.C.; Fávere, V.T.; Kimura, I. Y.; *Polímeros: Ciência e Tecnologia* **2000**, 10, 116.
55. Lim, S.T.; Martin, G.P.; Berry, D.J.; Brown, M.B.; J. *Controlled Release* **2000**, 66, 281.
56. Gupta, K.C.; Jabrail, F. H.; *Carbohydr. Res.* **2006**, 341, 744.
57. Mi, F-L.; Peng, C-K.; Lo, S-H.; Yang< C-C.; *Carbohydr. Polym.* **2005**, 60, 219.
58. Portero, A.; Teijeiro-Osorio, D.; Alonso, M. J.; Remuñán-López, C.; *Carbohydr. Polym.* **2007**, 68, 617.
59. Oungbho, K.; Muller, B. W. *Int. J. Pharm.* **1997**, 156, 229.
60. Gupta, K.C.; Kumar, M.N.V.R.; *Biomaterials* **2000**, 21, 1115.
61. Zhou, H.Y.; Chen, X.G.; Liu, C.S.; Meng, X.H.; Liu, C.G.; Yu, L.J.; *Biochemical Engineering Journal* **2006**, 31, 228.

62. Bernkop-Schnürch, A.; Hornof, M.; Guggi, D.; *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2004**, 57, 9.
63. Krauland, A. H.; Guggi, D.; Bernkop-Schnürch, A.; *Int. J. Pharm.* **2006**, 307, 270.
64. Palmberg, T. F.; Hombach, J.; Bernkop-Schnürch, A.; *Int. J. Pharm.* **2007**, article in press
65. Janes, K. A.; Fresneau, M. P.; Marazuela, A.; Fabra, A.; *J. Controlled Release* **2001**, 73, 255.
66. Mitra, S.; Gaur, U.; Ghosh, P.C.; Maitra, A.N.; J. *Controlled Release* **2001**, 74, 317.
67. De Campos, A. M.; Sánchez, A.; Alonso, M. J.; *Int. J. Pharm.* **2001**, 224, 159.
68. Dielbold, Y.; Jarrin, M.; Sáez, V.; Carvalho, E.L.S.; Orea, M.; Calonge, M.; Seijo, B.; Alonso, M.J.; *Biomaterials* **2007**, 28, 1553.
69. Maestrelli, F.; Garcia-Fuentes, M.; Mura, P.; Alonso, M.J.; *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2006**, 63, 79.
70. Krauland, A. H.; Alonso, M.J.; *Int. J. Pharm.* **2007**, 340, 134.
71. Cruz, M. C. P. ; Ravagnani, S. P. ; Brogna, F. M. S. ; Campana Filho, S. P.; Triviño, G. C. ; Lisboa, A. C. L. ; Mei, L. H. I.; *Biotechnol. Appl. Biochem.* **2004**, 40, 243.
72. Hu, Y.; Jiang, X. Q.; Ding, Y.; Ge, H. X.; Yuan, Y. Y.; Yang, C. Z.; *Biomaterials* **2002**, 23, 3193.
73. Ahn, J. S.; Choi, H. K. ; Cho, C. S. ; *Biomaterials* **2001**, 22, 923.
74. Boucard, N.; Viton, C.; Agay, D.; Mari, E.; Roger, T.; Chancerelle, Y.; Domard, A.; *Biomaterials* **2007**, 28, 3478
75. Khor, E.; *Current Opinion in Solid State and Materials Science* **2002**, 6, 313.
76. Borato, C. E., Leite, F. L., Mattoso, L. H. C.; Goy, R. C.; Campana Filho, S. P.; Vasconcelos, C. L.; Trindade Neto, C. G.; Pereira, R. M.; Fonseca, J. L. C.; Oliveira Jr, O. N.; *IEEE Transactions on Dielectrics and electrical insulation* **2006**, 13(5), 1101.
77. Nascimento, R. S. V.; Correa, C. C.; Silva, J. F. M.; Cescon, L. S.; Britto, D.; Campana Filho, S. P.; Livro de Resumos do IV Simpósio Ibero-americano de Quitina (IV SIAQ), p. 97; Natal/Brasil, **2007**.

Sergio Paulo Campana
Filho*¹, Roberta Signini²,
Márcia Barreto Cardoso¹

¹Departamento de Físico-Química. Instituto de Química de São Carlos, USP. Av. Trabalhador São-carlense, 400,13560-970 São Carlos, SP, Brasil

²Faculdade de Tecnologia SENAI Roberto Mange, CEP 75113-630, Anápolis, GO, Brasil

*E-mail: scampana@iqsc.usp.br

Classificação de Refrigerantes por Parâmetros Físico-Químicos e PCA

Sérgio B. de Oliveira, Raquel O. Pereira, Keisy O. Ribeiro
e Anselmo E. de Oliveira

PCA é empregada como metodologia de reconhecimento de padrões de 18 marcas de refrigerantes dos tipos cola, laranja e guaraná, de acordo com as características pH, sacarose, acidez total, índice de refração, viscosidade e os teores de ácido sórbico e benzoico. Gráficos dos *scores* das duas componentes principais explicam cerca de 60% da variância total dos dados. Sacarose, ácido benzoico e a acidez total são as características principais para PC1, enquanto que os *scores* para a PC2 resultaram das características de viscosidade relativa e do teor de ácido sórbico.

Palavras-chave: *PCA; refrigerantes; reconhecimento de padrões.*

PCA has been applied as a pattern recognition methodology on 18 commercial carbonated soft drink brands. Cola, orange and guaraná flavors were classified according to pH, sucrose, total acidity, refraction index, viscosity and sorbic and benzoic acid characteristics. Score graphs of the first two principal components explained about 60% of total data variance. Sucrose, benzoic acid and total acidity were the main characteristics for PC1, while PC2 scores were result of sorbic acid and viscosity..

Keywords: *PCA; carbonated soft drinks; pattern recognition.*

Introdução

O comércio de refrigerantes, bebida não fermentada, adoçada e aromatizada artificialmente, cujo teor de água representa em torno de 98% da sua composição, tem crescido rapidamente, tornando-se um excelente negócio para as empresas. No estado de Goiás esse comércio vem crescendo sensivelmente e produziu, em 2002, cerca de 275 milhões de litros¹. Sabe-se que a água representa o principal veículo de contaminação dessa bebida. Outros fatores intrínsecos são derivados da natureza do produto e da sua formulação, os quais não são fáceis de mudar, nem controlar. Dentre os fatores intrínsecos podem ser citados: atividade em água, nutrientes disponíveis, inibidores, acidez, carbonatação, potencial de oxirredução e agentes estabilizantes. Destes, o pH é um dos principais fatores capazes de determinar o crescimento, sobrevivência e destruição dos microorganismos presentes nos refrigerantes.

O Brasil se destaca no setor de bebidas por ser o terceiro produtor mundial de refrigerantes, produzindo mais de 10 bilhões de litros. Três países competem com seus produtos regionais na disputa da liderança com o sabor cola das multinacionais: França (laranja), Coreia do Sul (ginseng) e Brasil (guaraná). Para avaliar o binômio qualidade/quantidade do produto fabricado, determinações analíticas podem ser associadas com tratamentos estatísticos de dados, para melhor classificar a qualidade de gêneros alimentícios, empregando metodologias como o Reconhecimento de Padrões (RP), através da Análise de Componentes Principais (PCA).

Métodos de RP são bastante utilizados para a classificação de produtos alimentícios^{2,3}, e vários são os fatores ambientais inter-relacionados que determinam a susceptibilidade de um produto à contaminação e à deterioração, daí a necessidade em se monitorar a qualidade dos produtos que são consumidos pela população. O presente trabalho emprega métodos analíticos específicos para refrigerantes, coleta e conservação de amostras de três diferentes sabores de refrigerantes (cola, guaraná e laranja) comercializados no estado de Goiás, realização de análises químicas das amostras e tratamento quimiométrico dos dados pelo método de PCA. Com esses resultados foi possível estabelecer padrões que detectam prováveis adulterações nos refrigerantes.

Metodologias

ANALÍTICAS

Para caracterizar os três tipos de refrigerantes (classes) entre as 18 marcas escolhidas, em função do grau de aceitabilidade pela população, volume de produção e variedade de marcas, foram feitas as análises de ácido benzóico, ácido sórbico, pH, acidez, teor de sacarose, viscosidade relativa e índice de refração⁴⁻⁷. Das 18 marcas de refrigerantes analisadas, 7 são comuns aos três sabores, sendo que as demais se subdividem em: 4 marcas do sabor cola, 5 guaraná e outras duas marcas do sabor laranja. No total, foram analisadas 11 marcas de refrigerantes sabor cola, 12 sabor laranja e 9 sabor guaraná. Com base nesses resultados foi feita uma análise estatística multivariada dos dados, determinando-se quais as variáveis mais representativas para caracterizar as marcas de refrigerantes, relativas à sua qualidade. Alguns métodos utilizados foram baseados em determinações já consolidadas, que são realizadas em laboratórios de rotina de indústrias, com o objetivo de simular de forma mais realista o modelo de controle de qualidade experimentado pelas empresas da área.

As determinações de ácido benzóico (AB) e ácido sórbico (AS) foram realizadas pelo método espectrofotométrico com extração prévia⁸. As determinações do pH e da acidez total (AT) foram feitas por titulação potenciométrica⁹. O teor de sacarose (S) foi determinado pelo método de Lane-Enyon¹⁰, que é um método quantitativo, redutométrico e titulométrico, empregando-se o reagente de Fehling. A medida da viscosidade relativa (VR) foi baseada na determinação das viscosidades cinemáticas (método de Ostwald) das amostras dos refrigerantes em relação à da água, numa temperatura de $30,00 \pm 0,02$ °C. Para essa determinação utilizou-se o viscosímetro automático SCHOTT CT52 adaptado à bomba AVS 350, com capilar SCHOTT Gerate n° 52010 App. 1010072. A medida do índice de refração relativo (IR), que é a razão entre o índice de refração da amostra e o índice de refração da água, foi executada no refratômetro Analytik Jane, termostatizado à temperatura de 25 °C.

ESTATÍSTICAS

Os dados obtidos para cada um dos três tipos de

refrigerantes foram pré-processados com a modificação das variáveis originais em novas variáveis, através da PCA, com propriedades matemáticas mais convenientes para análise. A metodologia estatística, PCA, consiste em uma mudança de base dos dados multivariados, representados pela matriz X , contendo os resultados das análises físico-químicas para cada categoria, encontrando o vetor $\vec{v}$, chamado autovetor, e um escalar, τ , chamado autovalor, para o qual a igualdade $\text{cov}(X) \cdot \vec{v} = \tau \cdot \vec{v}$ é satisfeita. $\text{cov}(X)$ é o auto-sistema da covariância dos dados multivariados, de maneira que transforme um espaço multidimensional em um subespaço menor, como por exemplo, de dimensão um, gerado por um autovetor¹¹. Ou seja, X (multivariável representada por muitos vetores) passa a ter as informações relevantes, representadas por um ou mais autovetores. Esse subsistema deve reter as informações relevantes e representar, de modo mais adequado, cada variável individualmente. Desse modo, PCA descreve, em termos geométricos das componentes principais, a covariância das variáveis (no presente caso, as medidas físico-químicas) usando o menor número de autovetores. O novo subsistema consiste, então, dos eixos das componentes principais (Figura 1) sendo as coordenadas das amostras nesses novos eixos denominados de *scores*. Como cada componente principal é uma combinação linear das variáveis originais, os coeficientes dessas variáveis (ou seja, os autovetores) são chamados de *loadings*¹².

Além da PCA, também foram empregados os pesos de Fisher¹³. Esses pesos são calculados pela razão da distância entre os valores médios de duas distribuições (classes/sabores dos refrigerantes) e a soma das variâncias, para determinar o poder de discriminação das variáveis.

Resultados e Discussão

PESOS DE FISHER

A habilidade das três classes foi testada usando os pesos de Fisher para a classificação dos refrigerantes. Uma análise visual é suficiente para separar uma amostra (objeto) entre as classes. Porém, como o objetivo do presente trabalho é a proposição de um modelo de classificação, esses pesos não são inadequados, uma vez

que a determinação de características estatisticamente importantes deve ser somada à análise intuitiva. Na Tabela 1 encontram-se os valores obtidos para os pesos de Fisher para a separação das três classes. Como o maior valor do peso significa maior capacidade de separação entre as classes, a separação entre cola e guaraná se dá, principalmente, com base no pH (peso = 2,473), além da acidez total (peso = 1,706). Esse resultado decorre do fato que, apesar da maior diferença entre os valores médios obtidos para AT, os valores de pH apresentam uma menor variância. Um gráfico entre essas duas características, AT e pH, para as classes cola e guaraná deve resultar uma boa separação como pode ser verificado na figura 2. Essas duas características são igualmente importantes entre as classes cola e laranja, Tabela 1 e Figura 3. Já para as classes laranja e guaraná, as características AT e IR são as mais importantes, embora seus valores sejam relativamente menores que nas outras classificações. Consequentemente, um gráfico entre os valores de AT e IR para as classes guaraná e laranja não deve resultar numa boa separação, conforme a Figura 4. Nesse caso, uma pequena diferenciação pode ser percebida para valores de AT acima de 140 mg/100 mL, característica de algumas marcas dos refrigerantes sabor guaraná.

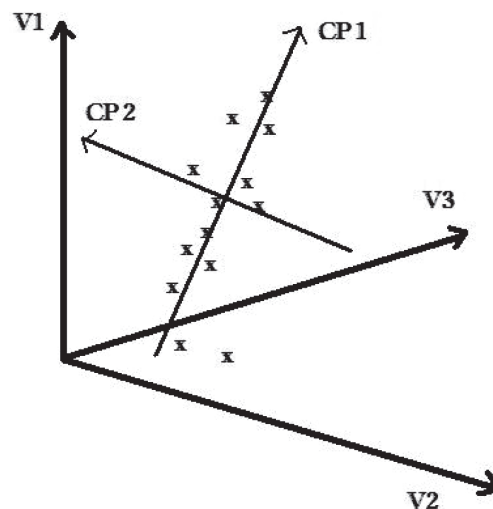


Figura 1: Representação dos eixos das duas primeiras componentes principais (PC1 e PC2) resultantes da mudança de base dos eixos das variáveis originais (V1, V2 e V3).

Tabela 1: Pesos de Fisher para a separação das três classes.

Característica	cola x guaraná	cola x laranja	guaraná x laranja
pH	2,473	2,694	0,086
AB	0,360	0,767	0,040
AS	0,292	0,560	0,243
AT	1,706	4,509	0,765
S	0,002	0,172	0,117
VR	0,062	0,290	0,482
IR	0,021	0,556	0,960

AB, AS, AT e S em mg/100 mL.

ANÁLISE DE COMPONENTES PRINCIPAIS

A redução da dimensionalidade da matriz de dados originais em um gráfico de duas dimensões, para estudar a importância das sete características e, então, poder classificar cada um dos tipos de refrigerantes, separadamente, foi feita pelo método da Análise de Componentes Principais. Os dados foram auto-escalonados por classe. Na Tabela 2 são mostrados os resultados da transformação Karhunen-Loeve. Para a classe guaraná as duas primeiras componentes principais explicam cerca de 70 % da variância total dos dados. Os resultados obtidos para as outras duas classes (cola e laranja) para as duas primeiras componentes principais (PC) explicam cerca de 60 % da variância total dos dados. Os gráficos das duas primeiras componentes principais (PC1 x PC2), para cada uma das três classes analisadas, constam das Figuras 5, 6 e 7.

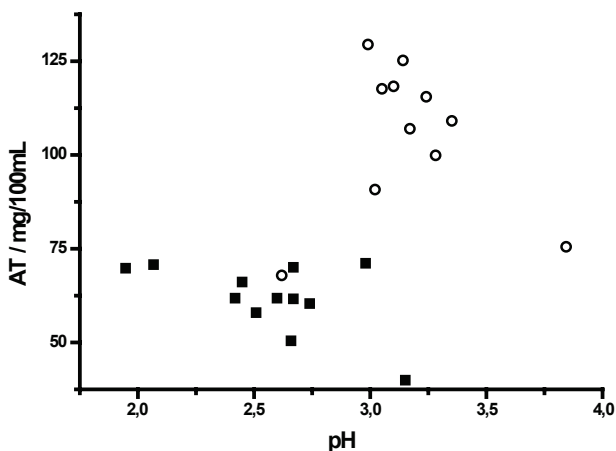


Figura 2: Gráfico do pH versus a acidez total, AT, em mg/100 mL para as classes cola (■) e guaraná (○).

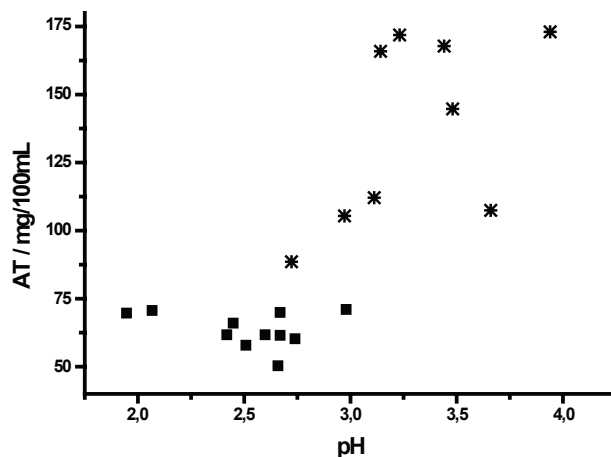


Figura 3: Gráfico do pH versus a acidez total, AT, em mg/100 mL, para as classes cola (■) e laranja (*).

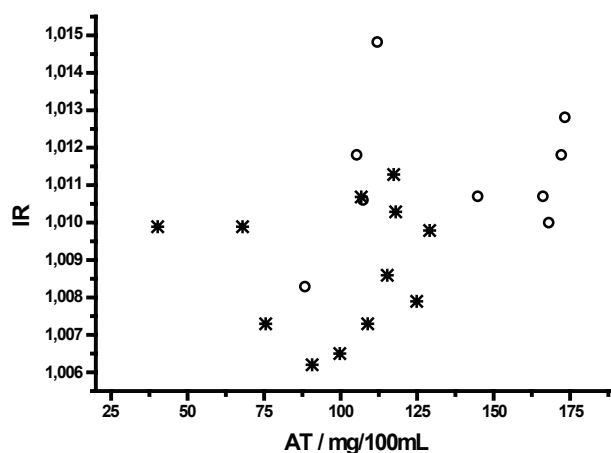


Figura 4: Gráfico da acidez total, AT, em mg/100 mL versus o índice de refração relativo, IR, para as classes laranja (*) e guaraná (○).

A classe cola apresenta PC1 com cerca de 30 % da variância explicada e é caracterizada, principalmente, pelas variáveis AB, AS e S. Desse modo, as amostras 4, 6, 7, 9 e 11, as quais apresentam os maiores teores de sacarose (acima de 11 g/100 mL) ocupam o lado direito da figura 5. Por outro lado, a amostra 5 apresentou o maior valor de AB (≈ 32 mg/100 mL) estando mais à esquerda. Já PC2 é caracterizada pelas variáveis pH, VR e IR. Como o autovetor/peso da variável AT é negativo nessa componente principal, as marcas que se encontram na parte inferior dessa figura são as que apresentam menores índices de acidez total. Algumas marcas apresentam boa

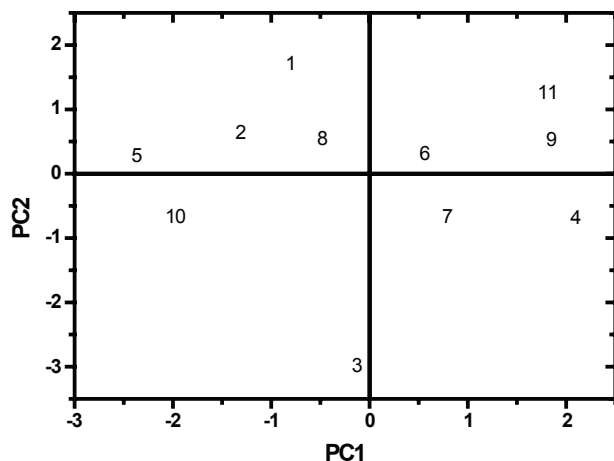


Figura 5: Gráfico dos scores das duas primeiras componentes principais, PC1 e PC2, para a categoria cola. Esse gráfico explica 56,81 % da variância total dos dados.

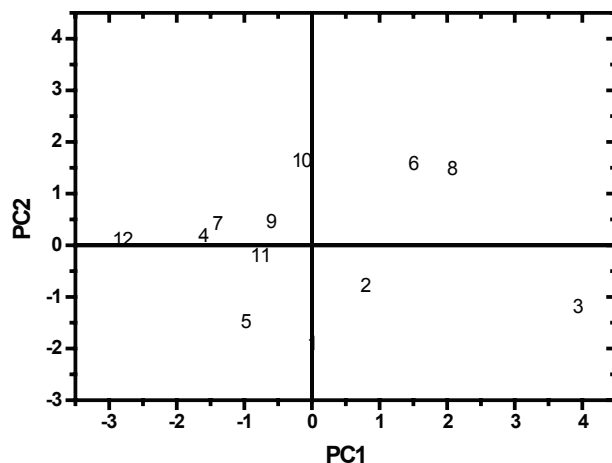


Figura 6: Gráfico dos scores das duas primeiras componentes principais, PC1 e PC2, para a categoria guaraná. Esse gráfico explica 67,83 % da variância total dos dados.

similaridade, já outras ocupam espaços bem definidos no gráfico das componentes principais.

Já para a classe guaraná, os autovetores para PC1 referentes às variáveis pH, AB e AS apresentam sinais opostos aos das outras quatro variáveis - similar ao verificado para a classe cola -, como verificado na Tabela 2. A amostra 3 apresentou o pH menos ácido (3,84); as amostras 6 e 8 apresentam valores próximos para as características pH, AS, S, VR e IR; as amostra 4 e 7 apresentam similaridades em AS, VR e IR; as amostras 9 e 11 apresentam similaridades decorrentes, principalmente, do pH e VR. Em PC2, as amostras abaixo desse eixo decorrem da combinação dos valores de IR (altos) com baixos valores para as outras características. O gráfico

das duas primeiras componentes principais para a classe cola consta da Figura 6.

Para a classe laranja, Figura 7 e Tabela 2, as características AB e S são as de menor significância para a classificação das marcas dentro dessa classe. O maior peso é dado pela variável AT, e a amostra 4 (AT = 173 mg/100 mL) é a que se apresenta mais à direita no gráfico das componentes principais, com PC1 explicando cerca de 40 % da variância dos resultados experimentais para essa classe. Por conseguinte, a amostra 3 é a que apresenta o menor valor (AT = 88 mg/100 mL) para essa característica, situando-se mais à esquerda. Em PC2 AS e AB apresentam os maiores pesos, porém indicam tendências opostas. Portanto, a amostra 7, a

Tabela 2: Informações obtidas pela transformação de Karhunen-Loeve para as classes cola, guaraná e laranja.

Classe	Autovalores	Variância explicada (%)	Variância acumulada (%)	Autovetoresa						
				pH	AB	AS	AT	S	VR	IR
cola	(PC1) 4,90	34,33	34,33	-0,25	-0,51	-0,44	0,08	0,58	0,17	0,34
	(PC2) 3,97	22,48	56,81	0,54	0,04	0,04	-0,33	-0,08	0,65	0,40
guaraná	(PC1) 6,06	47,69	47,69	0,40	0,35	0,23	-0,20	-0,48	-0,45	-0,44
	(PC2) 3,94	20,14	67,83	0,14	0,22	0,64	0,62	0,24	0,25	-0,15
laranja	(PC1) 4,58	37,50	37,50	0,45	-0,13	-0,02	0,52	0,38	0,49	0,34
	(PC2) 3,64	23,64	61,14	-0,13	-0,49	0,51	0,28	0,40	-0,43	-0,24

^a conforme rodapé da tabela 1.

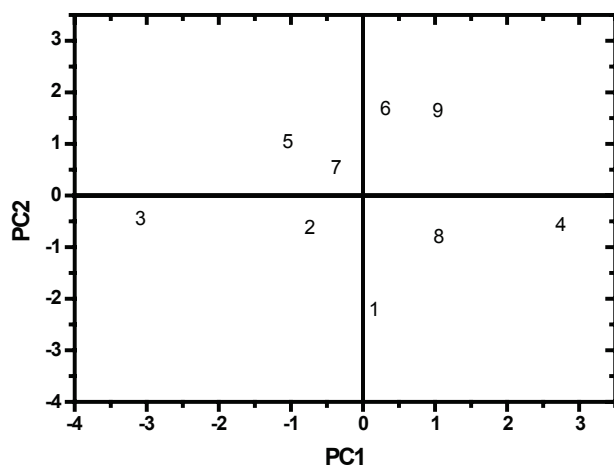


Figura 7: Gráfico dos scores das duas primeiras componentes principais, PC1 e PC2, para a categoria laranja. Esse gráfico explica 61,14 % da variância total dos dados.

qual apresenta alto valor para AB, e também para AS, se encontra quase que no centro desse eixo. Já amostra 1, com alto teor de AB e baixo de AS se encontra bem abaixo. Essa classe apresenta uma boa separação entre os tipos de refrigerantes.

Conclusões

Com base nos gráficos das componentes principais é possível estabelecer modelos de classificação de modo a identificar amostras adulteradas de refrigerantes. O teor de sacarose é importante para classificar refrigerantes dos sabores cola e guaraná. Para as colas, os teores dos ácidos sórbico e benzóico também devem ser considerados. Já para os guaranás e as laranjas, essas variáveis têm menor peso na classificação.

REFERÊNCIAS

1. Jornal Diário da Manhã, Caderno Universidade, Goiás, 13 de Outubro de 2002.
2. Togari, N.; Kobayashi, A.; Aishima, T.; *Food Research International* **1995**, 495, 28.
3. Martín, M.J.; Pablos, F.; González, A.G.; *Analytica Chimica Acta* **1996**, 191, 320.
4. Germain, L.; Colas, L.; Rouquet, J.; Tratamento de Águas, Editora Polígono S.A.: São Paulo, **1972**.
5. Ewing, G.W.; Métodos Instrumentais de Análise Química, vol.1, Editora Edgard Blücher Ltda: São Paulo, **1972**.
6. Vogel, A.; Bassett, J.; Jeffery, G.H.; Mendhan, J.; Denneey, R.C.; *Análise Química Quantitativa*, Editora Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, **1992**.
7. AOAC Official Method of Analysis, **1995**.
8. Grupo Antártica laboratório central, Instrução Técnica: LC.4404,027, Data de aprovação: **15/03/1995**.
9. Grupo Antártica laboratório central, Instrução Técnica: LC.4404,031, Data de aprovação: **19/12/1997**.
10. Lane, J.H.; Eynon, L.; *Determination of reducing sugars by Fehling's solution with methylene blue indicator*, Normam Rodge: London, **1934**.
11. Noble, B.; Daniel, J.W.; Álgebra Linear Aplicada, Prentice-Hall do Brasil: Rio de Janeiro, **1986**.
12. Ferreira, M.M.C.; Antunes, A.M.; Melgo, M.S.; Volpe, P.L.O.; *Quim. Nova* **1999**, 22, 724.
13. Sharaf, M.A.; Illman, D.L.; Kowalski, B.R.; *Chemometrics*, Wiley: New York, **1986**.

Sérgio B. de Oliveira¹, Raquel O. Pereira¹, Keisy O. Ribeiro¹, Anselmo E. de Oliveira^{*2}

¹ CEFET, Setor Central, 74055-110, Goiânia, GO

² Instituto de Química, UFG, CP 131, 74001-970, Goiânia, GO.

*E-mail: elcana@quimica.ufg.br

Desenvolvimento de Formulações Injetáveis de Oxitetraciclina para Liberação Prolongada

Lúcio M. Cabral e Camila B. Dornelas

Oxitetraciclina é um antibiótico de largo espectro do grupo das tetraciclinas produzido por *S. Rimosus* é efetivo contra bactérias gram (-) e (+). O seu cloridrato é utilizado sob a forma de injetável no tratamento de infecções bacterianas e protozoicas humanas e veterinárias. Diferentes estudos têm sido conduzidos visando ao desenvolvimento de formulações de liberação prolongada. Na formulação estudada, focou-se na estabilidade física do produto, impedindo a gelificação ou precipitação, sem obter um produto de coloração muito escura. Foi obtida uma formulação de propriedades satisfatórias, muito sensível à qualidade do solvente orgânico utilizado, transponível para fabricação industrial.

Palavras-chave: *oxitetraciclina; injetável; liberação prolongada.*

Oxytetracycline is a wide spectrum antibiotic of the tetracycline group produced by *S. Rimosus*, effective against bacteria gram (-) and (+). Its hydrochloride is used in the injectable form for treating bacterial and protozoic infections for humans and animals. Various studies have been conducted aimed at the development of extended release formulations for these drug. In studied formulating, we focused on the physical stability of the product, without obtaining a very dark color. It was possible to obtain a new formulation with satisfactory properties, very sensitive to the quality of organic solvent used and transposed to manufacturing industry.

Keywords: *oxytetracycline; injectable; sustained release.*

Introdução

Ao final da década de 40, como resultado da necessidade de novos e potentes antibióticos, foram desenvolvidas as primeiras tetraciclina obtidas a partir de microorganismos (*Streptomyces*), mais precisamente em 1948, com a clortetraciclina¹. Dois anos mais tarde surge a oxitetraciclina (OTC), produzida por *Streptomyces rimosus*, mostrando-se efetiva contra uma grande gama de bactérias gram positivas e negativas². As tetraciclina são um grupo de fármacos que contêm uma estrutura fenólica química básica (Figura 1), atividade antimicrobiana e propriedades farmacológicas comuns, agindo por inibição da síntese de proteínas, mais especificamente através de ligação à subunidade 30S dos ribossomos, impedindo, assim, o acesso do aminoacil RNAt ao sítio receptor do complexo RNAm – ribossoma².

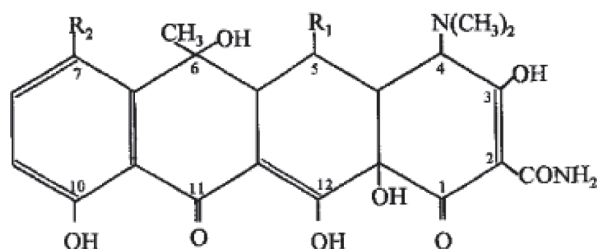


Figura 1: Estrutura geral das tetraciclina

A OTC tem grande aplicação veterinária, sendo administrada em alimentos, em água potável ou por injeção uma ou duas vezes por dia³. Contudo, o sistema mais adequado para aplicação consiste em formulações de liberação prolongada. Uma série de estudos sobre formulações de oxitetraciclina de liberação prolongada tem sido relatada⁴⁻⁸. O desenvolvimento, porém, de uma formulação injetável é dificultoso visto que as tetraciclina, de forma geral, são relativamente insolúveis nos solventes convencionais utilizados com esta destinação^{9,10}, como propilenoglicol, glicerina, polietilenoglicol 400 e 600 ou etanol, além de serem muito irritantes quando administradas por via intramuscular [Aguar, 1987]. Uma das abordagens das quais se lança mão consiste no uso de agentes de complexação¹¹, tais como a caprolactama,

como é o caso do Liquamycin® (LA Pfizer, Nova Iorque NY), por exemplo. Outra abordagem está na tecnologia de microencapsulação¹¹, com o uso de polímeros, como a quitosana e a albumina de soro bovino. Nenhum destes produtos, no entanto, estende seu efeito farmacológico por mais de 72h, apresentando ainda, uma evidente dificuldade de transposição para a escala industrial. A alternativa mais evidente consiste então, no uso de sais de magnésio da oxitetraciclina com o objetivo de prolongar sua liberação.

Tomou-se, então, como objetivo deste trabalho, o desenvolvimento de um produto injetável de OTC de liberação prolongada, que mantivesse a estabilidade física do produto, contornado os problemas de solubilidade do ativo e irritabilidade do mesmo pela via parenteral, sem deixar de lado o estudo da viabilidade industrial da formulação obtida.

Materiais e Métodos

DESENVOLVIMENTO DAS FORMULAÇÕES ESTUDADAS

Todos os materiais empregados na preparação das formulações estudadas se encontram descritos na Tabela 1. O seguinte procedimento experimental foi utilizado: Suspender ou solubilizar a oxitetraciclina em propilenoglicol ou solvente orgânico em estudo, adicionando posteriormente o derivado de magnésio (óxido). Adicionar, então, a monoetanolamina até a dissolução total do material. Em Becker à parte, dissolver os demais constituintes em 5,0 mL de WFI. O derivado de magnésio, no caso da utilização do cloreto, deve ser dissolvido nesta fase aquosa. Juntar as duas fases e avolumar com solvente orgânico ou água.

ANÁLISE DAS AMOSTRAS

Os seguintes equipamentos foram utilizados no estudo de teor nas formulações propostas: coluna cromatográfica C₁₈ LiChrosphere 5μ, 0,25 X 4,6 mm (Merck); detector UV (comprimento de onda de 254nm); vortex; reator de aço inoxidável com camisa de resfriamento; moinho coloidal.

A análise foi realizada por cromatografia líquida em coluna 0,25 X 4,6 com diâmetro de 5μ. Utilizou-se fluxo

de 1,0mL/min, e detector de UV 254nm. No preparo da amostra, dissolveu-se oxitetraciclina (20mg) em solução de HCl (0,01M). Diluiu-se com fase móvel (EDTA 10⁻³ M em gradiente acetonitrila-água 15 a 65% de acetonitrila em pH 3,0-3,5 ajustado com ácido fosfórico) em balão volumétrico de 25mL.

Soluções de referência, padrão USP: (A) oxitetraciclina (20mg); (B) tetraciclina (20mg); (C) 4-epi-oxitetraciclina (20mg). Utilizou-se uma mistura de 1,5mL de (A), 1,0mL de solução de (B) e 3,0mL de solução de (C), diluído em balão volumétrico de 25mL de maneira idêntica à empregada para a preparação das amostras¹².

A formulação eleita como ideal seguiu para estudo de estabilidade acelerado, conforme preconizado pela Resolução 01/2005¹³. Para tal, foi utilizada câmara climática (Nova Ética), na qual o produto foi armazenado por 3 meses.

Resultados e Discussão

Na elaboração da formulação (1) os seguintes problemas foram encontrados: dependendo do tipo de óxido de magnésio (se extra leve ou não) havia formação de uma pasta, inviabilizando o produto; quando dissolvido, o produto final apresentou coloração preta, inaceitável

em termos de *marketing* e teor de ativo; o produto final geleificava em alguns casos. Em vista do ocorrido, foram propostas as seguintes modificações: substituição do óxido pelo cloreto de magnésio; redução da quantidade de WFI, utilização e avolumação com propilenoglicol.

Na elaboração da formulação (2) os seguintes problemas foram observados: o produto final continuava apresentando coloração preta e geleificando em alguns casos. Em vista do ocorrido, foram propostas as seguintes modificações: inserção [na formulação] de novos antioxidantes; inserção de sulfóxido de formaldeído (atenuador). Ainda, supondo que o grau de pureza da oxitetraciclina utilizada estaria influenciando no escurecimento do produto final obtido, estudou-se a substituição da oxitetraciclina base por cloridrato de oxitetraciclina, produto reconhecidamente de maior grau de pureza, visto a possibilidade de sua recristalização por parte do fornecedor como etapa de sua produção.

A elaboração da formulação (3) não foi possível pela não solubilidade do ativo em propilenoglicol. Seguiu-se, então, uma pesquisa, em literatura, sobre os solventes possíveis de serem utilizados, sendo proposta a substituição do propilenoglicol por um solvente orgânico mais polar e com maior capacidade de solubilizar quelatos de tetraciclinas. A N-metil pirrolidona mostrou excelentes resultados na

Tabela 1: Formulações estudadas para a preparação de injetáveis de liberação prolongada de oxitetraciclina

Ingrediente	Formulação 01	Formulação 02	Formulação 03	Formulação 04
Oxitetraciclina	21,60g (base)	22,00g (base)	22,00 g (cloridrato)	22,00 g (cloridrato)
Cloreto de magnésio	2,00g	2,00g	2,00 g	2,00 g
Metabissulfito de sódio	0,05g	0,05g	0,05g	0,05g
EDTA 2.Na	0,10g	0,10g	0,10g	xx
Metil parabeno	0,10g	0,10g	0,10g	0,10
Sulfoxido de formaldeído	xx	xx	0,60g	0,60g
Galato de propila	xx	xx	0,10g	0,10g
2-solufor	xx	xx	xx	60,0 mL
N-metil pirrolidona				
Propilenoglicol	60,00 mL	60,00 mL	60,0 mL	xx
Monoetanolamina	q.s. pH 8,4	q.s. pH 8,4	q.s. pH 8,4	q.s. pH 8,4
WFI	12,0 mL	12,0 mL	12,0 mL	12,0 mL
Qsp 100 mL	WFI	Propilenoglicol	propilenoglicol	propilenoglicol

Tabela 2: Resultados do estudo de estabilidade acelerada

Teste	Especificação	Faixa	VALOR DECLARADO			
			0M	01M	02M	03M
Aspecto	líquido denso	-----	ok	ok	ok	ok
Cor	castanho médio	-----	ok	ok	ok	ok
Odor	característico	-----	ok	ok	ok	ok
pH	4,0	3,5 – 4,5	4,45	4,45	4,42	4,38
Densidade	1,11	1,05 – 1,17	1,17	1,17	1,13	1,10
Esterilidade	estéril	-----	ok	ok	ok	ok
Pirrogênio	ausente	-----	ok	ok	ok	ok

dissolução do cloridrato de oxitetraciclina. Além disso, para a elaboração da formulação (4), o EDTA₂. Na foi retirado para evitar complexação com o magnésio.

Ainda assim, o produto final, proveniente da formulação (4), apesar de apresentar-se menos escuro, não obteve a coloração ideal. O produto escurecia no ajuste do pH (até 6,5), sendo proposto o borbulhamento de nitrogênio na dissolução de oxitetraciclina (20min). Cabe ressaltar que a concentrações abaixo de 60%, ao contrario do que determina-se em literatura, não leva à solubilização do ativo [3]. O escalonamento industrial do produto foi conduzido com a fabricação de três lotes piloto de volume igual a 30L. Em todos os casos foram obtidos produtos com as características desejadas, com resultados dos estudos de estabilidade acelerada satisfatórios para seu posterior registro, como pode ser visto na Tabela 2.

Conclusões

Pode-se considerar o produto como concluído, ou seja, foi obtida uma formulação de resultado satisfatório, sendo, no entanto, muito sensível à qualidade do solvente orgânico e necessário o uso de moinho coloidal para tempos de dissolução adequados.

REFERÊNCIAS

1. Rawal, S. Y.; Rawal, Y. B.; *West Indian Med. J.* **2001**, 50(2), 105.
2. Hosseini, M.; Bakhtiarian, A.; Khavar, R. K.; Pirali-Harnedani, M.; Ghazi-Khansari, M.; Amini, M.; *Toxicology Letters* **2006**, 164, 279.
3. Aguiar, A. J.; Armstrong, W. A.; Desai, S. J.; J. *Contr. Release* **1987**, 6(1), 375.
4. Kiorpes, A. L.; Backstrom, L. R.; Collins, M. T.; Kouse, G. O.; *Can. J. Vet. Res.* **1989**, 53, 400.
5. Appleyard, W. T.; Gilmour, N. J.; *Vet. Res.* **1990**, 126, 231.
6. Adawa, D. A.; Hassan, A. Z.; Abdullah, S. U.; Ogunkowa, A. B.; Adeyanju, J. B.; Okoro, J. E.; *Vet. Q.* **1992**, 14, 118.
7. Landoni, M. F.; Errecalde, J. O.; *Rev. Sci. Technol.* **1992**, 11, 909.
8. Oukessou, M.; Uccelli-Thomas, V.; Toutain, P. L.; *Am. J. Vet. Res.* **1992**, 53, 1658.

9. Lachman, L.; Lieberman, H. A.; Kaning, J. L., *Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica*. Fundação Calouste: Lisboa, **2001**.
10. Aulton, M. E.; *Delineamento de Formas Farmacêuticas*, 2^a ed., Artmed Editora: Porto Alegre, 2005.
11. Sun, Y.; Peng, Y.; Aksornkoae, N.; Johnson, J. R.; Boring, J. G.; Scruggs, D.; Cooper, R. C.; Laizure, S. C.; Shukla, A. J.; *J. Contr. Release* **2002**, 85(1-3), 125.
12. Knox, J. H. ; Jurand, J. *Mechanism of reversed-phase separation of tetracyclines by high-performance liquid chromatography J. of Chromatography* **1979**, 186 (30), 763-782.

13. BRASIL. ANVISA - Resolução RE nº 1, de 29 de julho de 2005. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br>. Acesso em 26 de novembro de 2007.

Lúcio M. Cabral*¹ e Camila B. Dornelas¹

¹ Universidade Federal do Rio de Janeiro, Centro de Ciências da Saúde, Faculdade de Farmácia, Departamento de Medicamentos, Laboratório de Tecnologia Industrial Farmacêutica, Bloco B subsolo, sala 31

*E-mail: lmcabral@pharma.ufjf.br

Biodiesel: Métodos de Análise e sua Influência em Materiais Metálicos e Poliméricos

Luciano M. Lião, Marcos R. Monteiro e Alessandra R. P. Ambrozin

Diversos fatores têm impulsionado o uso de combustíveis alternativos em substituição aos derivados de petróleo. O biodiesel é a principal alternativa ao diesel fóssil. O sucesso da sua utilização como combustível está intimamente ligado ao seu padrão de qualidade, que se relaciona não somente ao controle da sua composição química como também à influência desse biocombustível sobre os materiais que constituem os sistemas veiculares, de transporte e armazenamento. Nesse trabalho, são descritos os principais métodos analíticos utilizados no controle de qualidade do biodiesel e de suas misturas com diesel, assim como o efeito do biodiesel sobre materiais metálicos e poliméricos.

Palavras-chave: *biodiesel; métodos analíticos; metais; elastômeros.*

The widespread use of alternative fuels to derived-petroleum ones has increased due to several factors. Biodiesel is the major substitute to fossil diesel. Its successful utilization as a fuel is close related to its quality, which is associated to control of its chemical composition as well as its effect on materials that constitute engines and transportation and storage systems. In this work, the main analytical methods used for the quality control of biodiesel and its mixtures with diesel, as well as the effect of biodiesel on metals and polymer materials are described.

Keywords: *biodiesel; analytical methods; metals; elastomers.*

Introdução

O uso de biodiesel como combustível alternativo ao diesel fóssil tem aumentando nos últimos anos em virtude de questões de preservação ambiental e conservação de energia, assim como para o fortalecimento da base agroindustrial e o incremento da sustentabilidade da matriz energética. Originário de fonte renovável, sua utilização em misturas com diesel implica na redução das principais emissões associadas aos derivados de petróleo.¹ As emissões de gases associados ao efeito estufa do biodiesel puro (B100) metílico de soja e colza foram avaliadas na última década e os resultados indicaram reduções de 40 a 60 % nessas emissões, com exceção dos óxidos de nitrogênio (NOx).²

O óleo diesel pode ser complementado com biodiesel para uso nos motores a diesel e nos sistemas de transporte e armazenamento sem que sejam necessárias alterações^{1,3}. Entretanto, os altos custos de produção, a baixa estabilidade oxidativa, o aumento da emissão dos NOx e a aplicação dos grandes volumes de co-produtos (glicerina e biomassa) são aspectos que ainda devem ser avaliados.⁴⁻⁷

O biodiesel, constituído majoritariamente por ésteres alquílicos de ácidos graxos, é produzido a partir de diversas matérias-primas, tais como óleos vegetais, gorduras animais, óleos e gorduras residuais. Ele é produzido através de diversos processos, especialmente através de transesterificação, que consiste na reação dos triglicerídeos, presentes em óleos e gorduras, com um álcool (metanol, etanol, etc) na presença de um catalisador ácido ou básico. Frequentemente, a transesterificação é realizada com metanol sob catálise homogênea básica (NaOH, KOH, NaOCH₃, KOCH₃) (Figura 1).⁸⁻¹⁰ O glicerol (ou glicerina) é o principal co-produto dessa reação, mas também mono-, di-, triglicerídeos, ácidos graxos livres, água, álcool, catalisador residual e outras impurezas podem constituir o produto final.⁹ O conteúdo de tais impurezas está diretamente relacionado com a qualidade do biodiesel. Os parâmetros de qualidade são estabelecidos em normas de padronização, visando assegurar a alta qualidade do produto final e o uso seguro do biodiesel como combustível de motores de combustão interna.

Na Europa, as especificações foram estabelecidas na norma EN 14214 e nos EUA, na ASTM D 6751.^{11,12}

No Brasil, as especificações do biodiesel (B100) foram definidas pela Resolução nº 42 (de 24/11/2004) da ANP (Agência Nacional do Petróleo, Gás Natural e Biocombustíveis) e do B2 pela resolução nº 15 (de 17/07/2006). A designação B100 é usada para o biodiesel puro e, para misturas, utiliza-se a denominação BXX, que indica a porcentagem XX, em volume, de biodiesel na mistura. Por exemplo, B2 possui 2% (v/v) de biodiesel e 98% (v/v) de diesel; B5, 5 % (v/v) de biodiesel e 95% (v/v) de diesel.^{1,9} No Brasil, segundo a legislação em vigor (lei 11.097/2005 de 13/01/2005), a utilização de B2 será obrigatória a partir de 2008 e de B5, em 2013.

Para atender à norma brasileira, o biodiesel (B100) deve satisfazer diversas especificações descritas na Tabela 1. Nas normas de padronização também estão estabelecidas as metodologias de ensaio para a determinação dos parâmetros de qualidade. No Brasil, a determinação das características do biodiesel deve atender aos requisitos estabelecidos principalmente pelo emprego das normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), da *American Society for Testing and Materials* (ASTM), da *International Organization for Standardization* (ISO) e do *Comité Européen de Normalisation* (CEN).

A obtenção de biodiesel que obedeça às regulamentações técnicas depende significativamente da qualidade da matéria-prima, do catalisador e das condições empregadas na reação de transesterificação, assim como do processo de purificação. Além disso, devido à baixa estabilidade do biodiesel, que pode sofrer reações de hidrólise e oxidação, condições adequadas de transporte e armazenamento são essenciais para a manutenção das especificações do biodiesel.¹³ Desta forma, a qualidade do biodiesel, que é inferida a partir de sua composição química e de alguns parâmetros físico-químicos, pode ser influenciada por fatores tais como composição da matéria-prima, processo produtivo, transporte e armazenamento. Os parâmetros mais críticos no controle de qualidade do biodiesel referem-se à: conversão completa para os ésteres alquílicos; remoção da glicerina, catalisador e álcool; e ausência dos ácidos graxos.¹⁴

A determinação do conteúdo de biodiesel em suas misturas com diesel é também um aspecto relevante já que a comercialização dessas misturas tem aumentado significativamente nos últimos anos.¹¹

Tabela 1: Especificações do B100 estabelecidas pela resolução nº 42 (de 24/11/2004) da ANP.

CARACTERÍSTICA	UNIDADE	LIMITE	MÉTODO		
			ABNT NBR	ASTM D	EN/ISO
Aspecto	-	LII (1)	-	-	-
Massa específica a 20 °C	kg/m3	Anotar (2)	7148, 14065	1298, 4052	-
Viscosidade Cinemática a 40°C	Mm2/s	Anotar (3)	10441	445	EN ISO 3104
Água e sedimentos, máx. (4)	% volume	0,050	-	2709	-
Contaminação Total (6)	mg/kg	Anotar	-	-	EN 12662
Ponto de fulgor, mín.	°C	100,0	14598	93	-
			-	-	EN ISO3679
Teor de éster (6)	% massa	Anotar	-	-	EN 14103
Destilação; 90% vol. recuperados, máx.	°C	360 (5)	-	1160	-
Resíduo de carbono dos 100% destilados, máx.	% massa	0,10	-	4530,	EN ISO 10370,
			-	189	-
Cinzas sulfatadas, máx.	% massa	0,020	9842	874	ISO 3987
Enxofre total (6)	% massa	Anotar	-	4294	-
			-	5453	EN ISO 14596
Sódio + Potássio, máx	mg/kg	10	-	-	EN 14108
			-	-	EN 14109
Cálcio + Magnésio (6)	mg/kg	Anotar	-	-	EN 14538
Fósforo (6)	mg/kg	Anotar	-	4951	EN 14107
Corrosividade ao cobre, 3 h a 50 °C, máx.	-	1	14359	130	EN ISO 2160
Número de Cetano (6)	-	Anotar	-	613	EN ISO 5165
Ponto de entupimento de filtro a frio, máx.	°C	(7)	14747	6371	-
Índice de acidez, máx.	mg KOH/g	0,80	14448	664	-
			-	-	EN 14104 (8)
Glicerina livre, máx.	% massa	0,02	-	6584 (8) (9)	-
			-	-	EN 14105 (8) (9)
			-	-	EN 14106 (8) (9)
Glicerina total, máx.	% massa	0,38	-	6584 (8) (9)	-
			-	-	EN 14105 (8) (9)
Monoglicerídeos (6).	% massa	Anotar	-	6584 (8) (9)	-
			-	-	EN 14105 (8) (9)

Tabela 1: Especificações do B100 estabelecidas pela resolução nº 42 (de 24/11/2004) da ANP - Continuação.

CARACTERÍSTICA	UNIDADE	LIMITE	MÉTODO		
			ABNT NBR	ASTM D	EN/ISO
Diglicerídeos (6)	% massa	Anotar	-	6584 (8) (9)	-
			-	-	EN 14105 (8) (9)
Triglicerídeos (6)	% massa	Anotar	-	6584 (8) (9)	-
			-	-	EN 14105 (8) (9)
Metanol ou Etanol, máx.	% massa	0,5	-	-	EN 14110 (8)
Índice de Iodo (6)		Anotar	-	-	EN 14111 (8)
Estabilidade à oxidação a 110 °C, min.	h	6	-	-	EN 14112 (8)

NOTA:

1. LII – Límpido e isento de impurezas.
2. A mistura óleo diesel/biodiesel utilizada deverá obedecer aos limites estabelecidos para massa específica a 20°C (constantes da especificação vigente da ANP de óleo diesel automotivo).
3. A mistura óleo diesel/biodiesel utilizada deverá obedecer aos limites estabelecidos para viscosidade a 40°C (constantes da especificação vigente da ANP de óleo diesel automotivo).
4. O método EN ISO12937 poderá ser utilizado para quantificar a água não dispensando a análise e registro do valor obtido para água e sedimentos pelo método ASTM D 2709 no Certificado da Qualidade.
5. Temperatura equivalente na pressão atmosférica.
6. Estas características devem ser analisadas em conjunto com as demais constantes da tabela de especificação a cada trimestre civil. Os resultados devem ser enviados pelo produtor de biodiesel à ANP, tomando uma amostra do biodiesel comercializado no trimestre e, em caso de neste período haver mudança de tipo de matéria-prima, o produtor deverá analisar número de amostras correspondente ao número de tipos de matérias-primas utilizadas.
7. A mistura óleo diesel/biodiesel utilizada deverá obedecer aos limites estabelecidos para ponto de entupimento de filtro a frio constantes da especificação vigente da ANP de óleo diesel automotivo.
8. Os métodos referenciados demandam validação para as oleaginosas nacionais e rota de produção etílica.
9. Não aplicáveis para as análises mono-, di-, triglicerídeos, glicerina livre e glicerina total de palmiste e coco. No caso de biodiesel oriundo de mamona deverão ser utilizados, enquanto não padronizada norma da Associação Brasileira de Normas Técnicas – ABNT para esta determinação, os métodos: do Centro de Pesquisas da Petrobrás – CENPES constantes do ANEXO B para glicerina livre e total, mono e diglicerídeos, triglicerídeos.

As normas de padronização estabelecem metodologias para a determinação de alguns dos parâmetros de qualidade do biodiesel. Entretanto, vários métodos alternativos foram propostos e estão descritos na literatura.

Com o uso de biodiesel na matriz energética mundial é necessário considerar os vários aspectos envolvidos na influência desse biocombustível sobre as propriedades dos diversos materiais que compõem peças de motores e os sistemas de transporte e armazenamento.

Nesse artigo serão abordadas as principais técnicas analíticas propostas para o monitoramento da reação de transesterificação, para a determinação do conteúdo dos ésteres graxos e das principais impurezas que possam estar presentes no biodiesel, assim como alguns métodos

usados para a determinação do conteúdo de biodiesel em suas misturas com diesel fóssil. Também serão descritos os estudos iniciais de avaliação do efeito do biodiesel sobre materiais poliméricos e metálicos que compõem peças de motores, tanques de armazenagem e transporte.

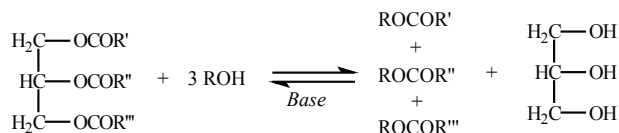


Figura 1: Reação de transesterificação de triglicerídeos oriundos de óleos e gorduras

MONITORAMENTO DA REAÇÃO DE TRANSESTERIFICAÇÃO

Baixa taxa de conversão na reação de transesterificação, reações paralelas e purificação inadequada durante o processo produtivo de biodiesel são alguns dos fatores que influenciam a quantidade de ésteres graxos, glicerol, mono-, di-, triglicerídeos, álcool e catalisador residual no produto final. Especialmente, os conteúdos de mono- e diglicerídeos só podem ser controlados durante a reação de transesterificação, evidenciando a importância do monitoramento desta etapa.¹³

Vários tipos de métodos cromatográficos foram propostos para o acompanhamento da reação de transesterificação. A cromatografia em camada delgada (CCD) analítica foi um dos primeiros métodos empregados para essa análise.^{15,16} Ela é uma técnica rápida e eficiente que permite a análise dos ésteres graxos, tri-, di- e monoglicerídeos. Entretanto, ela é uma técnica especialmente qualitativa, não sendo muito exata quando utilizada para a quantificação dos componentes, e que não permite, portanto, a determinação exata da conversão de reação.

A técnica mais utilizada para o monitoramento da transesterificação é, sem dúvida, a cromatografia gasosa (CG) com detecção por FID (*Flame Ionization Detection*). Nos métodos desenvolvidos,¹⁷⁻²⁰ empregam-se colunas capilares de sílica e a amostra deve ser derivatizada para que os acil-derivados do glicerol possam ser identificados. A derivatização costuma envolver uma reação de siliilação com um reagente como o BSTFA [*N,O*-bis(trimetilsilil) trifluoroacetamida]. A técnica de CG é bastante eficiente para a quantificação tanto dos ésteres graxos, quanto dos mono-, di- e triglicerídeos.

A cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) também pode ser utilizada na identificação dos mesmos compostos na mistura reacional. Diferentes métodos de separação (fase reversa, exclusão, etc) assim como distintos modos de detecção (UV, ELSD - *Evaporative Light Scattering Detection*, EM – Espectrometria de Massas) foram usados.^{21,22} A principal vantagem da CLAE em relação CG é que não há necessidade de derivatização da amostra antes da sua análise.

Além dos métodos cromatográficos, o uso de métodos espectroscópicos também foi proposto a fim de acompanhar a reação de transesterificação. A

ressonância magnética nuclear (RMN) é mais rápida e simples que as técnicas cromatográficas, assim como requer uma menor quantidade de amostra, que não precisa de pré-purificação. Tanto a RMN de ¹H quanto a RMN de ¹³C foram propostas para o acompanhamento da transesterificação com metanol ou etanol.²³⁻²⁶ A desvantagem do uso da RMN são os custos relativamente altos de instrumentação e de manutenção. A espectroscopia no infravermelho (IR) também é amplamente usada para o monitoramento da reação. Para tal, emprega-se a região do infravermelho próximo (NIR),^{27,28} do infravermelho médio^{29,30} e a espectroscopia Raman.³¹ Além disso, sua correlação com outras técnicas permite a verificação da qualidade do biodiesel,²⁸ com a quantificação, por exemplo de metanol residual. Entretanto, a determinação dos compostos minoritários nos níveis estabelecidos nas normas de padronização não é possível por este tipo de espectroscopia.²⁸

DETERMINAÇÃO DE ÉSTERES GRAXOS E OUTROS COMPOSTOS EM BIODIESEL

O conteúdo de ésteres graxos do biodiesel é o principal parâmetro na averiguação da qualidade do biodiesel. As normas internacionais estabelecem que ele deve estar acima de 96,5 %; valores inferiores, além de afetar os demais parâmetros regulamentados, podem provocar o entupimento de filtros de combustível e prejuízos ao motor, devido à polimerização dos triglicerídeos não reagidos.¹³ Fernando *et al.*¹⁴ ressaltam a importância da averiguação da influência do baixo conteúdo de ésteres sobre os demais parâmetros de qualidade, assim como seu efeito sobre a durabilidade e a performance dos motores. Em geral, mesmo com um baixo conteúdo de ésteres, várias especificações são atendidas, o que evidencia a importância da análise do teor de ésteres.

O biodiesel é composto majoritariamente por ésteres mono-alquílicos graxos, mas outras impurezas, tais como água, álcool, ácidos graxos, catalisador residual, glicerol e seus acil-derivados, também podem estar presentes. Altas concentrações de glicerol, mono-, di- e triglicerídeos podem danificar o motor ou mesmo liberar substâncias tóxicas quando da queima do combustível. Eles podem contaminar o biodiesel devido à transesterificação incompleta ou purificação insuficiente do biodiesel. Segundo Knothe²⁸ e Mittelbach,¹² a quantidade desses

contaminantes é um dos fatores principais para a determinação da qualidade do biodiesel.

O conteúdo de água no biodiesel também é um aspecto importante desde que ela pode promover o crescimento microbiano, causar corrosão em tanques e motores, formar emulsão, causar hidrólise e oxidação hidrolítica do biodiesel. Os métodos baseados em normas de padronização estabelecem o uso de centrifugação e da titulação de Karl-Fischer para sua determinação.¹¹

A quantidade de álcool residual no biodiesel também é limitada nas normas de padronização e está intimamente relacionada com o ponto de fulgor.¹¹ Quanto maior a quantidade de álcool presente, menor o ponto de fulgor do biodiesel. A presença de álcool também pode ocasionar corrosão metálica dos componentes de motores e tanques de estocagem e transporte assim como acelerar a deteriorização de selos e vedações constituídos de borrachas naturais.¹³

A acidez do biodiesel está relacionada principalmente ao seu conteúdo de ácidos graxos livres. Tal parâmetro também é definido pela ANP e pelas normas internacionais.

O monitoramento da quantidade de metais, tais como Na e K, no biodiesel é necessário devido a questões ambientais e de prejuízos ao motor. As normas de padronização definem a espectrometria de absorção atômica para determinação de tais espécies em biodiesel.

Assim como para o monitoramento da transesterificação, a determinação dos ésteres graxos e dos acil-derivados do glicerol presentes no biodiesel é principalmente realizada por CG. De fato, as técnicas estabelecidas nas normas de padronização brasileira e internacionais estão baseadas no uso de CG-FID para a quantificação de ésteres graxos e do conteúdo de glicerina “livre” e total. Segundo Mittelbach,¹² somente esta técnica possui todos os requisitos para a determinação do baixo conteúdo destes compostos em biodiesel. Além disso, vários trabalhos na literatura³²⁻³⁸ descrevem o uso de CG, com diversos modos de detecção, para o mesmo fim. Em tais análises, emprega-se geralmente coluna capilar e a amostra deve ser previamente derivatizada, assim como padrões têm que ser usados para a quantificação.

O uso de CLAE para a quantificação de ésteres graxos, glicerol e seus derivados em biodiesel também

foi proposta em diversos trabalhos.³⁹⁻⁴⁵ Vários métodos de detecção (ELSD, EM, etc) foram empregados com sucesso.

Uma comparação entre as técnicas CG-EM e CLAE-ELSD para determinação dos glicerídeos em biodiesel mostrou que ambas são similares, mas CLAE, sob o ponto de vista operacional, é mais adequada por ser aplicável a quase todo tipo de biodiesel, não precisar de derivatização prévia da amostra e ter um tempo de análise menor.⁴⁶ As técnicas CG e CLAE também podem ser utilizadas em conjunto para análise do glicerol e seus derivados. Essa combinação reduz a complexidade dos cromatogramas de CG, permitindo uma maior confiabilidade na identificação dos picos. Lechner *et al.*,⁴⁷ por exemplo, usaram CLAE-DAD (*Diode Array Detection*) em conjunto com CG-FID para a determinação de mono-, di- e triglicerídeos em amostras de biodiesel metílico.

Um método baseado em eletroforese capilar (EC) com DAD também foi desenvolvido para quantificação de glicerol em biodiesel.⁴⁸ Esse tipo de técnica cromatográfica é bastante rápida, simples e confiável.

A espectroscopia também é muito adequada para a determinação do conteúdo de glicerol em biodiesel. Um método espectrofotométrico baseado na medida da 3,5-diacetil-1,4-diidrolutidina a 410 nm foi desenvolvido para a determinação do glicerol.⁴⁹ Esse composto é obtido através da reação de Hantzsch do glicerol. Esse método é simples, rápido, econômico e bastante confiável. Esse tipo de análise pode ser utilizado na determinação de biodiesel em diesel, apesar de que a robustez e a aplicabilidade do método a essa matriz ainda devem ser avaliadas.

Além dos métodos cromatográficos e espectroscópicos, técnicas baseadas em propriedades físico-químicas também foram desenvolvidas para a determinação do conteúdo de ésteres em biodiesel. O trabalho de Filippis *et al.*⁵⁰ descreve o uso de medidas de viscosidade para avaliação do conteúdo de ésteres metílicos em biodiesel. Essas medidas são possíveis já que há uma relação inversa entre a concentração dos ésteres e a viscosidade do meio. Segundo os autores, o método é rápido, simples e especialmente útil para o controle do processo produtivo.

Para a determinação de glicerol “livre” e total em biodiesel são descritos ainda o uso de titulação com

periodato⁴⁴ e um método enzimático.⁵¹ O primeiro apresentou alta precisão e exatidão e o segundo foi muito complexo e com baixa reprodutibilidade. Recentemente, a *Sigma-Aldrich Fine Chemicals* desenvolveu um kit (BQP-02) para determinação de glicerol total e “livre” em biodiesel, que está baseado em uma reação enzimática e em medidas espectrométricas.

DETERMINAÇÃO DO CONTEÚDO DE BIODIESEL EM MISTURA COM DIESEL

A determinação do conteúdo de biodiesel em misturas com diesel é geralmente realizada através de métodos espectroscópicos, já que técnicas cromatográficas não são adequadas devido a complexidade da composição química do diesel.⁵² A legislação brasileira e as normas internacionais estabelecem o uso da espectroscopia no infravermelho médio (FT-IR) para tal quantificação.

Na literatura, vários trabalhos também descrevem o uso da espectroscopia no infravermelho médio e próximo.⁵²⁻⁵⁶ As vantagens do uso desta técnica são a facilidade e a rapidez de análise assim como a manutenção da integridade da amostra. Além disso, os resultados obtidos podem ser correlacionados com RMN para confirmação dos resultados.⁵²

Embora o uso de métodos espectroscópicos seja bastante comum, alguns trabalhos descrevem o emprego de técnicas cromatográficas para a determinação das misturas biodiesel/diesel. Em geral, quando a mistura é analisada por CG-FID, realiza-se um pré-tratamento da amostra, que pode envolver uma reação de derivatização e um processo de extração. Apesar da necessidade do pré-tratamento, os métodos de CG descritos^{57,58} apresentaram boa precisão e exatidão. Além disso, Bondioli *et al.*⁵⁷ puderam também correlacionar os dados obtidos por CG com o índice de saponificação, permitindo, portanto a determinação da concentração do biodiesel a partir dessa simples medida.

Métodos de CLAE em fase normal, com detectores UV, DAD, ELSD e RID (*Refractive Index Detector*) foram também descritos para quantificação de biodiesel em diesel.^{59,60} Preferencialmente o detector ELSD deve ser usado, já que sua resposta está diretamente relacionada com a massa do soluto injetada.⁵⁹ Segundo os autores,⁵⁹ o método é rápido e pode ser usado para a quantificação de qualquer biodiesel em diesel.

EFEITO DO BIODIESEL SOBRE MATERIAIS METÁLICOS E POLIMÉRICOS

Como o biodiesel é considerado um combustível alternativo proeminente, a resistência de algumas partes dos motores deve ser avaliada para que materiais compatíveis possam ser utilizados.¹³

Ainda existem poucos estudos de avaliação do efeito do biodiesel sobre os materiais utilizados em motores ciclo diesel e nos sistemas de transporte e armazenamento. O biodiesel solubiliza facilmente certos elastômeros e materiais depositados nos tanques, o que pode ocasionar entupimento de filtros de combustíveis e do sistema de injeção.⁶¹ O uso de B100, mesmo dentro das especificações, pode acelerar o desgaste de selos, mangueiras e vedações dos motores. Materiais tais como borracha natural e nitrílica, propileno, polivinil e *Tygon* são bastante vulneráveis e o seu uso deve ser evitado.¹³ Poliamidas, poli(óxido de metileno), poli(tereftalato de butileno) e poli(sulfeto de fenileno) não foram afetados quando em contato com biodiesel de soja, colza e palma, sendo que o PPS foi o mais resistente.⁶²

Misturas de biodiesel com diesel também atacam certos materiais. No trabalho de Trakarnpruk e Porntangjitlikit,⁶³ foram avaliados 6 tipos de elastômeros (NBR, HNBR, NBR/PVC, borracha acrílica, co-polímero FKM e terpolímero FKM) em testes de imersão em B10. Os materiais NBR, NBR/PVC e a borracha acrílica foram mais suscetíveis ao ataque que os demais. Os elastômeros fluoretados (FKM) foram os menos afetados. Portanto, os estudos realizados até o momento indicam que elastômeros fluoretados assim como aço inoxidável e alumínio são materiais compatíveis com o biodiesel.^{61,64} e o uso de *Teflon*, *Viton* e *Nylon* é recomendado.¹³ Os estudos também indicam que o alto conteúdo de compostos insaturados no biodiesel aumenta o seu potencial corrosivo. Além disso, observou-se também que os materiais metálicos afetam a constituição química do biodiesel, o que pode ser verificado pelo aumento no seu índice de acidez.⁶¹ Bronze, latão, cobre, chumbo, estanho e zinco, ferro e níquel são incompatíveis com o biodiesel, diminuindo sua estabilidade oxidativa^{61,65} e, por consequência, aumentando sua ação corrosiva. O efeito corrosivo do biodiesel também é maior quando a quantidade de água e metanol presentes no biodiesel está acima dos limites especificados nas normas de padronização.^{11,66}

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A aplicação de métodos analíticos na produção, armazenamento, distribuição e produto final (em misturas com diesel fóssil) é de fundamental importância para a avaliação e controle da qualidade do produto. Este controle, estabelecido por meio de especificações técnicas normatizadas, define os limites de aceitação de cada parâmetro físico-químico avaliado. Além disso, os diversos métodos de análise para biodiesel permitem o monitoramento da reação de transesterificação e dos produtos formados no decorrer do processo, bem como a determinação do conteúdo de biodiesel em misturas com diesel fóssil; fatores de suma importância na avaliação da qualidade do produto.

Métodos cromatográficos e espectroscópicos são as técnicas mais utilizadas para a caracterização do biodiesel, mas também são descritos procedimentos baseados em propriedades físicas. Especificamente, a cromatografia gasosa (CG) e a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) são utilizadas para a determinação do conteúdo de ésteres monoalquílicos graxos, ácidos graxos, glicerol, mono-, di- e triglicerídeos em biodiesel, porém CG-FID é a técnica mais utilizada em virtude da sua exatidão na determinação de componentes minoritários. Entretanto, o uso da detecção por EM é útil para a identificação inequívoca do analito. A caracterização do biodiesel por CLAE é menos utilizada, mas possui algumas vantagens, tais como menor tempo de análise e a não necessidade de derivatização prévia da amostra.

Para o monitoramento da reação de transesterificação, utiliza-se com frequência CG-FID, mas os métodos espectroscópicos, tais como RMN e IR são também reportados para esta finalidade. Por outro lado, a determinação do conteúdo de biodiesel nas misturas biodiesel/diesel é realizada principalmente por métodos espectroscópicos (RMN e IR) devido à grande variabilidade de compostos químicos presentes no diesel, que tornam os cromatogramas bastante complexos.

A comercialização de biodiesel implica no seu uso em motores e em sistemas de transporte e armazenamento atualmente utilizados para o diesel fóssil. Desta forma, o efeito desse biocombustível sobre os materiais que constituem esses sistemas é um fator de suma importância. Entretanto, poucos estudos são reportados sobre o impacto do biodiesel (e suas misturas com óleo

diesel) sobre os materiais atualmente empregados pela indústria automobilística e de autopeças. Os resultados obtidos até o momento indicam que o uso de alguns elastômeros e metais deve ser evitado. Além disso, a presença de ésteres com muitas insaturações, assim como de água e metanol no biodiesel potencializam seu efeito corrosivo sobre materiais metálicos. Entretanto, a maioria dos resultados obtidos refere-se a biodiesel originário da colza (variedade da canola), evidenciando a necessidade de estudos com biodiesel oriundo de oleaginosas brasileiras, para que se possa estabelecer, por exemplo, a relação entre a composição química do biodiesel e o seu efeito sobre os materiais utilizados pelos fabricantes de motores e auto-peças. O desenvolvimento de materiais compatíveis à matriz energética, onde está inserido o biodiesel, tem se configurado como um campo de pesquisa bastante promissor, bem como a busca por métodos analíticos mais simples e de menor custo para o controle da qualidade do biodiesel.

REFERÊNCIAS

1. Agarwal, A. K.; *Prog. Energ. Combust.* **2007**, *33*, 233.
2. International Energy Agency (IEA), Biofuels for transport: an international perspective, IEA/EET, Paris, maio, **2004**.
3. Tan, M. E.; Van Gerpen, J. H.; *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1999**, *76*, 1511.
4. Encinar, J. M.; González, J. F.; Reinares, A. R.; *Fuel Process. Technol.* **2007**, *88*, 513.
5. Dantas, M. B.; Almeida, A. A. F.; Conceição, M. M.; Fernandes Jr., V. J.; Santos, I. M. G.; Silva, F. C.; Soledade, L. E. B.; Souza, A. G.; *J. Therm. Anal. Cal.* **2007**, *87*, 847.
6. Biodiesel: barreiras, potenciais e impactos, http://www.esru.strath.ac.uk/EandE/Web_sites/06-07/Biodiesel/biodieselp.htm, acesso em 27/08/2007.
7. Knothe, G.; *Trans. ASAE* **2001**, *44*, 193.
8. Ma, F.; Hanna, M. A.; *Bioresource Technol.* **1999**, *70*, 1.

9. Pinto, A. C.; Guarieiro, L. L. N.; Rezende, M. J. C.; Ribeiro, N. M.; Torres, E. A.; Lopes, W. A.; Pereira, P. A. P.; de Andrade, J. B.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 1313.
10. Meher, L. C.; Sagar, D. V.; Naik, S. N.; *Renew. Sustain. Energy Rev.* **2006**, *10*, 248.
11. Knothe, G.; *J. Am. Oil Chem. Soc.* **2006**, *83*, 823.
12. Mittelbach, M.; *Bioresour. Technol.* **1996**, *56*, 7.
13. Abdullah, A. Z.; Razali, N.; Mootabadi, H.; Salamatinia, B.; *Environ. Res. Lett.* **2007**, *2*, 1.
14. Fernando, S.; Karra, P.; Hernandez, R.; Jha, S. K.; *Energy* **2007**, *32*, 844.
15. Freedman, B.; Pryde, E. H.; Kwolek, W. F.; *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1984**, *61*, 1215.
16. Cvengros, J.; Cvengrosova, Z.; Hoka, C.; *Petrol. Coal* **2002**, *44*, 67.
17. Freedman, B.; Kwolek, W. F.; Pryde, E. H.; *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1986**, *63*, 1370.
18. Cvengros, J.; Cvengrosova, Z.; *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1994**, *71*, 1349.
19. Cvengrosova, Z.; Cvengros, J.; Hronec, M.; *Petrol. Coal* **1997**, *39*, 36.
20. Cvengrosova, Z.; Cvengros, J.; Hronec, M.; *Petrol. Coal* **1998**, *40*, 97.
21. Trathnigg B.; Mittelbach, M.; *J. Liq. Chromatogr.* **1990**, *13*, 95.
22. Holcapek, M.; Jandera, P.; Fischer, J.; Prokes, B.; *J. Chromatogr. A* **1999**, *858*, 13.
23. Gelbard, G.; Bres, O.; Vargas, R. M.; Vielfaure, F.; Schuchardt, U. F.; *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1995**, *72*, 1239.
24. Dimmig, T.; Radig, W.; Knoll, C.; Dittmar, T.; *Chemische Technik (Chem. Tech.)* **1999**, *51*, 326.
25. Costa Neto, P. R.; Caro, M. S. B.; Mazzuco, L. M.; Nascimento, M. G.; *J. Am. Oil Chem. Soc.* **2004**, *81*, 1111.
26. Morgenstern, M.; Cline, J.; Meyer, S.; Cataldo, S.; *Energy Fuels* **2006**, *20*, 1350.
27. Knothe, G.; *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1999**, *76*, 795.
28. Knothe, G.; *J. Am. Oil Chem. Soc.* **2000**, *77*, 489.
29. Zagonel, G. F.; Peralta-Zamora, P.; Ramos, L. P.; *Talanta* **2004**, *63*, 1021.
30. Siatis, N. G.; Kimbaris, A. C.; Pappas, C. S.; Tarantilis, P. A.; Polissiou, M. G.; *J. Am. Oil Chem. Soc.* **2006**, *83*, 53.
31. Ghesti, G. F.; de Macedo, J. L.; Braga, V. S.; de Souza, A. T. C. P.; Parente, V. C. I.; Figueredo, E. S.; Resck, I. S.; Dias, J. A.; Dias, S. C. L.; *J. Am. Oil Chem. Soc.* **2006**, *83*, 597.
32. Mariani, C.; Bondioli, P.; Venturini, S.; Fedeli, E.; *Riv. Ital. Sostanze Grasse* **1991**, *68*, 549.
33. Wawrzyniak, R.; Wasiak, W.; Frackowiak, M.; *Chem. Pap.* **2005**, *59*, 449.
34. Schober, S.; Seidl, I.; Mittelbach, M.; *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2006**, *108*, 309.
35. Bondioli, P.; Mariani, C.; Lanzani, A.; Fedeli, E.; Veronese, S.; *Riv. Ital. Sostanze Grasse* **1992**, *69*, 7.
36. Plank C.; Lorbeer, E.; *J. High Res. Chromatog.* **1992**, *15*, 609.
37. Mittelbach, M.; *Chromatographia* **1993**, *37*, 623.
38. Mittelbach, M.; Roth, G.; Bergmann, A.; *Chromatographia* **1996**, *1*, 431.
39. Fillieres, R.; Mlayah, B. B.; Delmas, M.; *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1995**, *72*, 427.
40. Darnoko, D.; Cheryan, M.; Perkins, E. G.; *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.* **2000**, *23*, 2327.
41. Foglia, T. A.; Jones, K. C.; *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.* **1997**, *20*, 1829.
42. Holcapek, M.; Jandera, P.; *Adv. Mass Spectrom.* **2001**, *15*, 583.
43. Lozano, P.; Chirat, N.; Graille, J.; Pioch, D.; *Fresenius' J. Anal. Chem.* **1996**, *354*, 319.
44. Sala, M.; Bondioli, P.; *Riv. Ital. Sostanze Grasse* **1998**, *75*, 305.

45. Hajek, M.; Skopal, F.; Machek, J.; *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2006**, *108*, 666.
46. Foglia, T. A.; Jones, K. C.; Nunez, A.; Phillips, J. G.; Mittelbach, M.; *Chromatographia* **2004**, *60*, 305.
47. Lechner, M.; Plank, C.; Lorbeer, E.; *J. High Res. Chromatog.* 1997, *20*, 581.
48. Gonçalves Filho, L. C.; Micke, G. A.; *J. Chromatogr. A* **2007**, *1154*, 477.
49. Bondioli, P.; Della Bella, L.; *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2005**, *107*, 153.
50. Filippis, P.; Giavarini, C.; Scarsella, M.; Sorrentino, M.; *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1995**, *72*, 1399.
51. Bailer, J.; de Hueber, K.; *Fresenius' J. Anal. Chem.* **1991**, *340*, 186.
52. Knothe, G.; *J. Am. Oil Chem. Soc.* **2001**, *78*, 1025.
53. Birova, A.; Svajdlenska, E.; Cvengros, J.; Dostalíkova, V.; *Eur. J. Lipid Sci Technol.* **2002**, *104*, 271.
54. Oliveira, J. S.; Montalvão, R.; Daher, L.; Suarez, P. A. Z.; Rubim, J. C.; *Talanta* **2006**, *69*, 1278.
55. Pimentel, M. F.; Ribeiro, G. M. G. S.; da Cruz, R. S.; Stragevitch, L.; Pacheco Filho, J. G. A.; Teixeira, L. S. G.; *Microchem. J.* **2006**, *82*, 201.
56. Aliske, M. A.; Zagonel, G. F.; Costa, B. J.; Veiga, W.; Saul, C. K.; *Fuel* **2007**, *86*, 1461.
57. Bondioli, P.; Lanzani, A.; Fedeli, E.; Sala, M.; Veronese, S.; *Riv. Ital. Sostanze Grasse* **1994**, *71*, 287.
58. Bondioli, P.; Della Bella, L.; *Riv. Ital. Sostanze Grasse* **2003**, *80*, 173.
59. Foglia, T. A.; Jones, K. C.; Phillips, J. G.; *Chromatographia* **2005**, *62*, 115.
60. Kaminski, M.; Gilgenast, E.; Przyjazny, A.; Romanik, G.; *J. Chromatogr. A* **2006**, *1122*, 153.
61. Kaul, S.; Saxena, R. C.; Kumar, A.; Negi, M. S.; Bhatnagar, A. K.; Goyal, H. B.; Gupta, A. K.; *Fuel Process. Technol.* **2007**, *88*, 303.
62. Herrero, R.; Maiza, I.; Landa, I.; *Revista de Plasticos Modernos* **2006**, *92*, 147.
63. Trakarnpruk, W.; Porntangjitlikit, S.; *Renew. Energy* **2007**, *in press*.
64. Graboski, M. T.; McCormick, R. L.; *Prog. Energy Combust. Sci.* **1998**, *24*, 125.
65. Knothe, K.; Dunn, R. O.; *J. Am. Oil Chem. Soc.* **2003**, *80*, 1021.
66. Cvengros, J.; *Fett/Lipid* **1998**, *100*, 41.

Luciano M. Lião^{*1}, Marcos R. Monteiro² e Alessandra R. P. Ambrozini²

¹Instituto de Química, UFG, Campus Samambaia, CP 131, CEP 74001-970, Goiânia, GO, Brasil

²Laboratório de Combustíveis, Centro de Caracterização e Desenvolvimento de Materiais, Departamento de Engenharia de Materiais, UFSCar, CEP 13560-971, São Carlos, SP, Brasil

*E-mail: luciano@quimica.ufg.br

Análise Quantitativa do Solvente em Cristais

Hamilton B. Napolitano, Solemar S. Oliveira, Ademir J. Camargo, Stefano Trapani & Glaucius Oliva

Um importante passo na determinação de estrutura cristalina de proteínas é a estimativa do conteúdo de solvente cristalino. O cálculo do conteúdo de solvente cristalino é normalmente baseado na estimativa do Volume de Matthews (V_M). A estimativa do V_M nem sempre conduz a uma única escolha para o número de moléculas de proteínas na cela unitária, em especial quando esse número é elevado. Neste trabalho apresentamos uma avaliação teórica – baseado no teorema de Parseval para a transformada de Fourier e a distribuição estatística de Wilson – da relação entre a soma de todas as intensidades experimentais difratadas e o número de átomos ordenados encontrados na cela unitária.

Palavras-chave: *cristalografia de proteínas; estrutura cristalina; conteúdo de solvente.*

An important step in protein crystal structure determination is the estimation of the crystal solvent content. The calculation of the crystal solvent content is commonly based on the estimation of the Matthews volume (V_M). The estimation of V_M does not always lead to a unique choice for the number of protein molecules, particularly when this number is high. In this work we establish a simple theoretical background — based on the Parseval theorem on Fourier transforms and the Wilson intensity statistics — whereby a relationship between the sum of all experimental diffraction intensities and the number of ordered atoms in the unit cell is found.

Keywords: *protein crystallography; crystal structure; solvent content.*

Introdução

Informações sobre a estrutura tridimensional de uma molécula podem ser obtidas por várias metodologias¹: difração de raios X por monocristais, difração de nêutrons por monocristais, ressonância magnética nuclear, espalhamento de raios X a baixo ângulo [SAXS] em solução, microscopia eletrônica, modelagem teórica, entre outros. Dentre essas, o método cristalográfico apresenta-se como o mais adequado devido à alta resolução com que se pode descrever a *densidade eletrônica*.^{1,2} O método cristalográfico tem contribuições relevantes em diversas áreas, dentre as quais pode-se citar Genômica, Proteômica e Bioinformática. Os avanços dessas áreas têm contribuído decisivamente na identificação de alvos moleculares, abrindo novas perspectivas que vêm revolucionando as pesquisas por novos fármacos.

Uma vez identificado um alvo biológico promissor envolvido em um estado de doença humana, o processo de descoberta de novas moléculas bioativas com potencial terapêutico poderá ser iniciado. Neste momento, se dará a decisão por parte da companhia farmacêutica sobre o investimento de milhões de dólares neste longo processo, que passará, impreterivelmente, pelas fases complexas de descoberta e desenvolvimento. A abordagem moderna para o desenho racional de drogas³ fundamenta-se no princípio da interação fármaco-receptor, que se dá através de mecanismos de complementaridade estérica, química e geométrica entre o ligante e a macromolécula alvo. Uma vez conhecida a estrutura tridimensional de uma enzima como potencial alvo patogênico, estas informações se tornam valiosas na busca de possíveis inibidores e potenciais fármacos.

O trabalho de determinação da estrutura tridimensional através da cristalografia de proteínas, como parte da pesquisa por novos fármacos, envolve as seguintes etapas^{1,2}: purificação da proteína, cristalização, coleta de dados, processamento dos dados, resolução da estrutura, refinamento, validação e análise do modelo cristalográfico, e ainda depósito da estrutura no banco de dados apropriado. Essa última etapa é, às vezes, suprimida quando há algum valor econômico agregado à estrutura resolvida. O método difratométrico fornece o conhecimento tridimensional de estruturas moleculares – a nível atômico – para compostos no estado cristalino,

proporcionando confiança nos resultados em pesquisas erigidas a partir do modelo estrutural obtido.

Fundamentação Teórica

ANÁLISE ESTATÍSTICA DAS INTENSIDADES E DO NÚMERO DE MATTHEWS

Um dos primeiros passos no trabalho de determinação da estrutura cristalográfica de uma molécula protéica é a análise do conteúdo do solvente existente no cristal^{4,5}. Essa informação é necessária, por exemplo, na estratégia escolhida para faseamento por Substituição Molecular ou no procedimento de *solvent flattening*. O cálculo dessa fração do cristal ocupada por solvente é usualmente baseado no volume de Matthews [V_M] que, em seguida, é comparada à distribuição estatística experimental, obtida primeiramente por B. W. Matthews⁷, em seu trabalho clássico.

A Figura 1 apresenta o gráfico obtido por Matthews para 116 estruturas cristalinas de proteínas ilustrando a largura da distribuição. Ele observou que os coeficientes angulares das retas V_M , que incluíam todos os dados analisados da Figura 1, eram 1,68 e 3,53 Å³/Da para os limites inferior e superior, respectivamente. Esses valores para o V_M correspondem às frações 27 e 78% do cristal ocupado por solvente (sendo 43% o valor mais comum).

Kantardjieff & Rupp⁸ fizeram uma análise mais atual da distribuição para o V_M baseada num conjunto de 10.471 estruturas disponíveis no Protein Data Bank [PDB]⁹. Essa frequência da distribuição do V_M obtida é comparada com aquela obtida por Matthews em 1968⁷, como pode ser visto na Figura 2. O intervalo da distribuição é ampliado e o valor de V_M mais provável corresponde a 47% do volume do cristal ocupado por solvente. Kantardjieff & Rupp⁸ observaram ainda que os cristais que difratavam a alta resolução possuíam, em geral, pequena fração do seu volume ocupado por solvente, indicando que cristais com elevado grau de empacotamento difratam melhor do que aqueles com baixo empacotamento. A resolução é assim implementada como uma informação adicional objetivando maior precisão no cálculo do V_M , de forma a diminuir ambigüidades para a fração do cristal ocupada por solvente.

Andersson & Hovmöller¹⁰ apresentaram uma análise

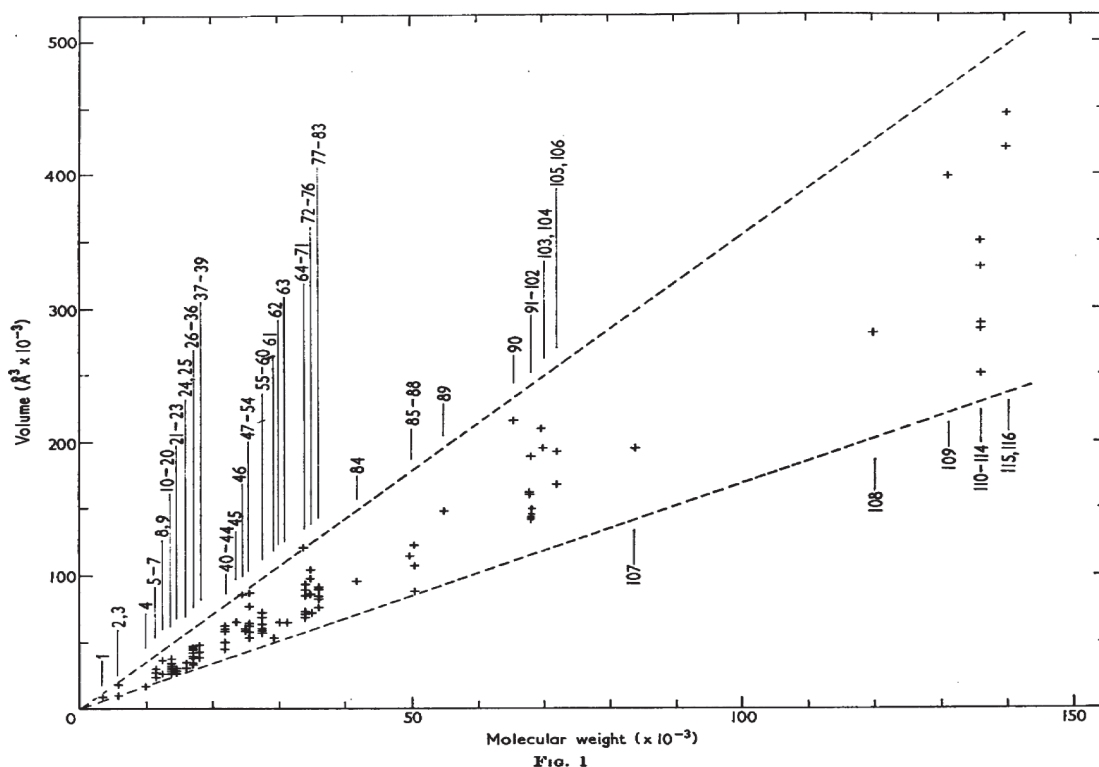


Figura 1: Gráfico ilustrando a correlação entre peso molecular e volume da célula unitária para um conjunto de 116 proteínas. Figura adaptada de [7].

estatística alternativa para o conteúdo de solvente, explorando teoricamente a correlação entre o intervalo esperado para V_M e o grupo espacial. Assim, grupos espaciais com alto coeficiente de empacotamento¹¹, como $P2_12_12_1$ ou $C2$, devem apresentar uma largura de distribuição mais estreita do que as esperadas para grupos com baixo índice de empacotamento, como $P222$ ou $P422$. Os resultados obtidos sugerem portanto uma dependência do intervalo esperado para V_M em relação ao grupo espacial. Contudo, o valor utilizado para a densidade volumétrica média ($1,22 \text{ g/cm}^3$) foi fortemente combatido por Quillin & Matthews¹², argumentando a favor de um valor mais próximo do valor clássico ($1,37 \text{ g/cm}^3$).

Ambos trabalhos [Andersson & Hovmöller; Kantardjieff & Rupp]^{10,8} objetivam facilitar o cálculo da fração de solvente presente nos cristais protéicos, através do estreitamento do intervalo de V_M em suas distribuições

estatísticas. Todavia, em muitos casos, sobretudo naqueles envolvendo macromoléculas multi-oligoméricas, permanece a ambigüidade na análise do conteúdo de solvente. Nesse contexto, uma análise teórica do trabalho original de Matthews⁷ abre a possibilidade para a descrição de um método alternativo de determinação da fração de solvente, presente em cristais de proteínas, a partir da análise das intensidades difratadas¹³.

O *fator de estrutura* corresponde à soma das ondas difratadas por uma célula unitária do cristal para uma dada direção. Expressa a soma do poder de espalhamento de todos os átomos da célula unitária em relação a um plano hkl ¹⁴. Está relacionada, portanto, à distribuição dos átomos da célula unitária e, a partir do conhecimento da sua distribuição eletrônica, pode-se calcular os fatores de estrutura correspondentes. A função $F(S)$ é não nula nos nodos do retículo cristalino recíproco^{11,14}, sendo a transformada de Fourier da densidade eletrônica $\rho(r)$.

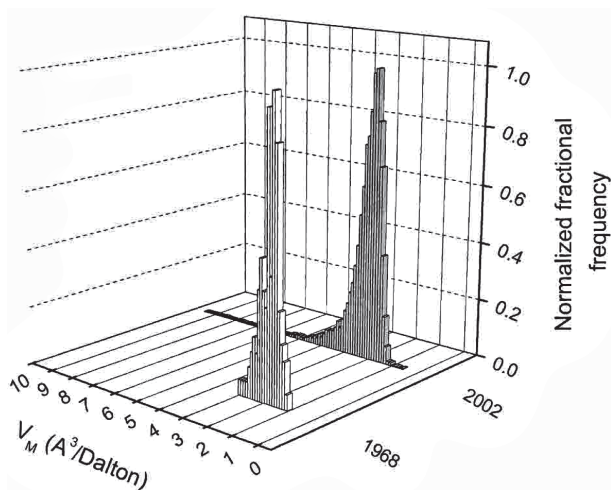


Figura 2: Gráfico tri-dimensional comparando a distribuição estatística do V_M para 1968 e 2002. Figura adaptada de [8].

A intensidade de cada reflexão é sempre medida em escala arbitrária, e depende de vários fatores, como: volume da cela, volume do cristal, tempo de exposição ao feixe dos raios X, distância do cristal em relação ao detector, corrente e tensão do gerador do difratômetro. A formulação especial dos fatores de estrutura, denominada *fator de estrutura normalizado*, normaliza esta escala arbitrária das intensidades. É definido de forma que o valor quadrático médio seja igual à unidade, qualquer que seja o conjunto de intensidades coletadas (para os vetores recíprocos S), sobre as quais a média é calculada. Sua definição é dada por^{1,11}

$$E(S) = \frac{F(S)}{\left(\varepsilon \sum_{j=1}^N f_j^2 \right)^{\frac{1}{2}}} \quad (1)$$

onde ε é um número inteiro que leva em conta o efeito da simetria do grupo espacial sobre as intensidades, e a quantidade entre parênteses no denominador é a intensidade média esperada. Enquanto os fatores de estrutura ‘medidos experimentalmente’ correspondem a N átomos distintos com dimensão finita que vibram termicamente, os fatores de estrutura normalizados

correspondem a um modelo com N átomos iguais, puntiformes e sem vibração térmica^{15,16}, além de não levarem em conta o ângulo de espalhamento θ . A Figura 3a apresenta o comportamento do fator de espalhamento atômico e o comportamento do átomo puntiforme em repouso. Figura 3b.

O valor médio da distribuição dos fatores de estrutura normalizados é dado por^{1,11}

$$\langle |E(S)|^2 \rangle = \frac{\sum |E(S)|^2}{N_{ref}} = 1 \quad (2)$$

onde N_{ref} é o número total de reflexões. Verifica-se a partir da Equação (2) que a somatória sobre o número total de reflexões (numerador da Equação 2) é igual a N_{ref} . Como a quantidade total de reflexões N_{ref} é diretamente proporcional ao volume da cela unitária Ladd & Palmer (1994)¹⁷, o trabalho de Matthews (1968)⁷ corresponde a uma análise da distribuição estatística dos fatores de estrutura normalizados avaliados versus o peso molecular das proteínas. Essa identificação nos motivou a buscar outras formas de distribuições estatísticas que fossem úteis na análise do conteúdo de solvente.

AValiação DO CONTEÚDO DE SOLVENTE

O cálculo do V_M exige *a priori* o conhecimento do peso molecular da proteína e do volume da cela unitária^{1,7}. Adicionalmente, o número de proteínas contidas na cela unitária é uma informação necessária. Nem sempre o resultado obtido leva a uma única escolha do número de moléculas na cela, principalmente quando este número é relativamente grande. Isso ocorre devido à largura da distribuição de Matthews⁷, conforme apresentado na Figura 1, que, às vezes, leva a ambigüidades no número de unidades protéicas, especialmente se a proteína apresenta estrutura quaternária multimonomérica.

Uma forma alternativa, baseada no teorema de Parseval para a transformada de Fourier¹⁸ e na análise estatística das intensidades feita por Wilson^{14,19}, é desenvolvida, objetivando estimar o conteúdo de solvente de um dado cristal. Wilson mostrou¹⁹ que a intensidade

média de uma reflexão geral é $\langle I(S) \rangle = \sum_{j=1}^N f_j^2$. Partindo

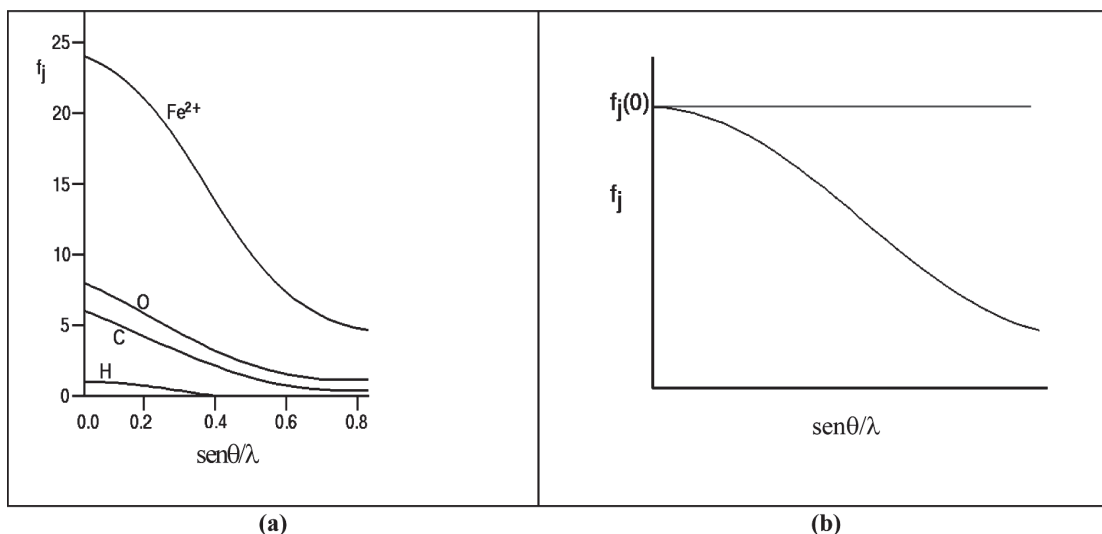


Figura 3: Dependência do fator de espalhamento atômico f em relação a $\sin \theta/\lambda$. $f_j(0) = Z$ corresponde ao número de elétrons do átomo. (a) Ilustração quantitativa do fator de espalhamento atômico para alguns átomos típicos em estruturas cristalinas; (b) Comportamento qualitativo para um átomo qualquer; a reta horizontal refere-se a um átomo hipotético pontual e estacionário.

desse resultado, ele analisou a distribuição estatística das intensidades chegando à expressão

$$\ln \frac{\langle I_{\text{exp}} \rangle}{\sum_j (f_j^0)^2} = \ln \left[K \exp \left(\frac{-2B \sin^2 \theta}{\lambda^2} \right) \right] = \ln K - 2B \frac{\sin^2 \theta}{\lambda^2} \quad (3)$$

onde f_j^0 corresponde ao fator de espalhamento do átomo em repouso, λ ao comprimento de onda da radiação X, B ao parâmetro de deslocamento atômico²⁰ e K à constante arbitrária que leva as intensidades coletadas $I_{\text{exp}}(\mathbf{S})$ à escala absoluta, devendo satisfazer a relação

$$\langle I_{\text{exp}}(\mathbf{S}) \rangle = K \langle I_{\text{abs}}(\mathbf{S}) \rangle.$$

A Equação (3) contém três variáveis desconhecidas:

K , B e $\sum_j (f_j^0)^2$ de forma que a utilidade prática de levar o conjunto coletado da escala arbitrária para escala absoluta fica limitada ao conhecimento, *a priori*, da quantidade

de elétrons dentro da cela unitária. Dada a existência do solvente nos cristais de proteínas que, conforme citado anteriormente, ocupam entre 20 e 80% do volume, esta avaliação se torna prejudicada.

Representando cada átomo protéico por um átomo hipotético de número atômico médio igual a Z_M , obtém-se

$$\sum_j (f_j^0)^2 = N_{\text{at}} (Z_M \bar{f}^0)^2 \text{ onde } \bar{f}^0 \text{ corresponde à curva}$$

padrão do espalhamento atômico^{11,14}. Uma hipótese similar é amplamente utilizada, com sucesso, na teoria dos Métodos Diretos^{21,22}, para a solução de estruturas cristalográficas de moléculas pequenas. Esta sugestão surge da constatação que as moléculas de proteínas são constituídas por átomos de composição atômica pouco variável.

Assim pode-se re-escrever o gráfico de Wilson¹, Equação (3), da seguinte forma

$$\ln \frac{\langle I_{\text{exp}} \rangle}{(Z_M \bar{f}^0)^2} = \ln(K N_{\text{at}}) - 2B \frac{\sin^2 \theta}{\lambda^2} \quad (4)$$

A Equação (4) contém somente duas incógnitas, KN_{at} e B , tendo em vista que, em geral, macromoléculas possuem um único valor de Z_M e que proteínas possuem a mesma densidade eletrônica¹². O valor de Z_M pode assim ser obtido por alguma análise estatística do conjunto de estruturas já depositadas em banco de dados como o PDB⁹. A quantidade KN_{at} guarda conjuntamente as informações do fator de escala K e da quantidade de átomos ordenados dentro da cela unitária, e pode ser obtida a partir da aplicação experimental do teorema de Parseval, demonstrado por¹⁸

$$\int_{-\infty}^{\infty} |F(\mathbf{S})|^2 d\mathbf{S} = \int_{cela} |\rho(\mathbf{r})|^2 d\mathbf{r} \quad (5)$$

A Equação (5) diz que a soma das intensidades difratadas (em escala absoluta) sobre todo o espaço recíproco é numericamente igual à integral da densidade eletrônica sobre toda a cela unitária. A idéia central é que a quantidade total de energia, difratada por uma cela, está diretamente relacionada com a quantidade de átomos espalhadores presentes na cela unitária. O primeiro termo (somatório sobre todas as intensidades difratadas para o estado cristalino) e o segundo (integral da densidade eletrônica elevada ao quadrado) da Equação (5) são respectivamente iguais a

$$\int_{-\infty}^{\infty} |F(\mathbf{S})|^2 d\mathbf{S} \approx \sum_{\mathbf{S} \neq 0} I_{abs} + I_{abs}(000) = \sum_{\mathbf{S} \neq 0} I_{abs} + (N_{at} Z_M)^2 \quad (6)$$

$$\int_{cela} |\rho(\mathbf{r})|^2 d\mathbf{r} \approx N Z_M \left\langle \int \rho_M^2(\mathbf{r} - \mathbf{r}_M) d\mathbf{r} \right\rangle = N_{at} Z_M \xi \quad (7)$$

onde $\rho_M^2(\mathbf{r} - \mathbf{r}_M)$ é o quadrado da densidade eletrônica média no domínio da cela unitária, e ξ é o valor médio da integral do quadrado da densidade eletrônica, para o átomo hipotético com número atômico Z_M , sendo igual a $\xi \equiv \left\langle \int \rho_{at}^2(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \right\rangle$. Aplicando as duas equações acima

na Equação (5) chega-se à relação aproximada

$$\sum_{\mathbf{S} \neq 0} \left(\frac{I_{exp}}{K V N_{at}} \right) \approx \xi Z_M - \frac{N}{V} (Z_M)^2 \quad (8)$$

onde V é o volume da cela unitária. A viabilidade prática e genérica da Equação (8) precisa levar em conta as contribuições relevantes como o parâmetro de deslocamento atômico B (particular de cada cristal) e o espalhamento advindo do solvente desordenado. Adicionalmente, parâmetros como completude, resolução e presença de átomos pesados, dentre outros, precisam ser considerados. Contudo, a Equação (8) mostra que existe uma relação útil entre a soma das intensidades difratadas (em escala arbitrária) e o conteúdo eletrônico ordenado. A quantidade KN_{at} para uma estrutura desconhecida pode ser obtida a partir da Equação (4), fazendo uso somente do conjunto de dados reduzidos. O valor médio Z_M pode ser obtido através do coeficiente angular dessa curva.

O gráfico da Figura 4 ilustra a consistência da previsão teórica da Equação (8) para o conjunto das 213 estruturas cristalográficas, extraídas do PDB, apresentada na Tabela 1. A seleção dessas estruturas foi realizada através do mecanismo de busca do PDB, de forma a descartar estruturas de carboidratos, ácidos nucleicos e seus complexos com proteínas (retendo apenas estruturas de proteínas), e a descartar ainda proteínas que apresentassem um grau de homologia maior que 90% com outro item do mesmo grupo, evitando a presença de itens redundantes no conjunto final. Entre os itens homólogos, o critério de escolha foi baseado na resolução máxima dos correspondentes dados de difração. O peso molecular do conteúdo da cela variou entre 4,6 e 306 KDa.

Os dados apresentados na Figura 4 correspondem aos fatores de estrutura calculados em vez dos observados, obtidos através do programa SFALL do pacote de programas *Collaborative Computational Project Number 4* [CCP4]²³, evitando assim ajustes com a resolução, a completude, a presença de átomo pesado e a contribuição do solvente desordenado, entre outras.

A correlação entre as intensidades espalhadas e o conteúdo eletrônico espalhador dá as diretrizes para um possível método alternativo na análise do conteúdo de

Tabela 1: Lista dos códigos relativos às 213 estruturas escolhidas no PDB para a análise da Equação (8).

1a2p 1byz 1e9w 1fw9 1hbz 1jks 1kth 1mn8 2ae2 1gk8 1jec
1a3g 1bzp 1eaq 1fxo 1hfx 1jpu 1ktz 1n40 2tps 1gkp 1n21
1a69 1bzy 1eay 1g2p 1hg7 1jyz 1kw3 1naw 2ucz 1jz8 1qhx
1a6m 1c0p 1eb8 1g6x 1hix 1jr0 1kwn 1ney 2ush 1ko7 2occ
1a7y 1c4x 1ed9 1g7a 1hiz 1jsf 1ky3 1nks 3al1 1moq 1be3
1a7z 1c5u 1ejg 1g7b 1hj6 1jyb 1kyc 1o6l 3lzt 1obr 1ck7
1a8u 1c75 1ek6 1ga6 1hqs 1jxu 1l3f 1o7j 3pyp 1ryp 1dvw
1a9y 1cjc 1en2 1gin 1i40 1k05 1l6r 1pig 3std 2xat 1f2j
1aqm 1cru 1ewy 1gkz 1i4u 1k2a 1l7l 1qg0 4lzt 1az9 4csm
1avz 1ctq 1f4b 1gnx 1i6w 1k3i 1l9l 1qi9 4pga 1b7y 1f49
1b0y 1dgf 1f98 1go3 1i8o 1k6u 1leh 1qip 4ubp 1bcc 1k47
1b12 1dhp 1fd3 1gq6 1ie7 1kb0 1lni 1qjc 5eau 1ft1 1qo5
1b6r 1djr 1fdy 1gtv 1inl 1kf3 1ls9 1qke 1a9x 1gxd 1jky
1be4 1duc 1fhe 1gtz 1iua 1kfc 1lu0 1qow 1avq 1h5q
1bez 1dvj 1fj2 1gwc 1jl6 1kgs 1lz8 1qq5 1b3o 1jaw
1bgy 1dxe 1flm 1gyo 1j8q 1kjq 1ml1 1qqf 1bj4 1k7h
1bl5 1dxy 1fm8 1gzu 1j9b 1kmv 1m24 1ldr 1civ 1pys
1bn5 1dy5 1fo8 1h05 1jg1 1koi 1m40 1shk 1cp9 1tr1
1bn7 1e4c 1fsf 1h2j 1jh6 1kp4 1m7g 1ush 1elo 3bta
1brt 1e93 1fsg 1h6r 1jig 1ks8 1ml7 1vns 1e4i 1ftr

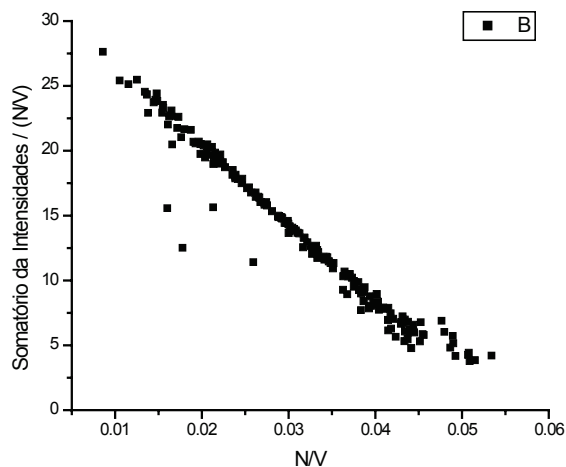


Figura 4: Gráfico ilustrando a correlação entre a somatória das intensidades observadas e o conteúdo eletrônico da cela unitária.

Discussão dos resultados

Considerando que a resolução da estrutura é uma etapa fundamental no trabalho de determinação da estrutura tridimensional através da cristalografia de proteínas, a Equação (8) torna-se uma alternativa para a análise do conteúdo de solvente (presentes em cristais de macromoléculas), podendo acelerar o processo de determinação da estrutura cristalográfica de tais receptores biológicos, uma vez que o conhecimento do conteúdo de solvente é um importante passo na obtenção da resolução da estrutura cristalográfica.

REFERÊNCIAS

1. Drenth, J. Principles of Protein X-ray Crystallography. 2nd ed., Springer, New York. **1999**.
2. Giacovazzo, C.; Monaco, H.L.; Viterbo, D.; Scordari, F.; Gilli, G.; Zanotti, G. & Catti, M. Fundamentals of Crystallography. 2nd ed., IUCr e Oxford Science Publication, New York. **2002**.

solvente para cristais de proteína. Quando essa correlação é aplicada para a interação dos raios X com a matéria no estado amorfo, ou seja, é aplicada ao espalhamento a baixos ângulos [SAXS], a informação obtida será o peso molecular da unidade biológica monodispersa em solução^{24,25,26}.

3. Blundell, T.L. *Structure -based drug design*. Nature 384, Supplement. **1996**. 23.
4. McPherson, A. *Introduction to Macromolecular Crystallography*. John Wiley, New Jersey. **2003**.
5. Carter, C. W. & Sweet, R. M. *Methods in Enzymology*, Vol. 276. Macromolecular Crystallography Part A. ed. Academic Press, San Diego, 326. **1997**.
6. Carter, C.W. & Xiang, S. *Phase Improvement Using Conditional Probability Methods: Maximum Entropy Solvent Flattening and Phase Permutation*. In *Methods in Enzymology*, Vol. 277. Macromolecular Crystallography Part B. C.W. Carter & R.M. Sweet ed. Academic Press, San Diego, 79. **1997**.
7. Matthews, B. W. *Solvent Content of Protein Crystals*. J. Mol. Biol. **1968**. 33, 491.
8. Kantardjieff, K. A. & Rupp, B. *Matthews coefficient probabilities: improved estimates for unit cell contents of proteins, DNA, and protein-nucleic acid complex crystals*. Protein Science. **2003**. 12, 1865.
9. Berman, H. M.; Westbrook, J.; Feng, Z.; Gilliland, G.; Bhat, T. N.; Weissig, H.; Shindyalov, I. N. & Bourne, P. E. *The Protein Data Bank*. Nucleic Acids Research. **2000**. 28 pp. 235.
10. Andersson, K. M. & Hovmöller, S. *The protein content in crystals and packing coefficients in different space groups*. Acta Cryst. **1999**. D56, 789.
11. Giacovazzo, C. *The Diffraction of X-ray by Crystals*. In: *Fundamentals of Crystallography*, 2nd ed. Editado por Giacovazzo, C. IUCr e Oxford Science Publication, New York. **2002**.
12. Quillin, M. & Matthews, B. W. *Accurate calculation of the density of proteins*. Acta Cryst. **2000**. D56, 791.
13. Napolitano, H. B.; Trapani, S.; Fischer, H.; Craievich, A. F. & Oliva, G. *Is it possible to determine the solvent content of the protein crystals from diffraction intensities analysis?* In: *Livro de Resumos da XVI SBCr*. Editado por Napolitano, H. B. & Mascarenhas, Y. P. SBCr, São Carlos, 17. **2003**.
14. Stout, G. & Jensen, L. H. *X-ray Structure Determination – a practical guide*, 2nd ed. The Macmillan Company. London. **1989**.
15. Cullity, B. D. *Elements of X-ray Diffraction*, nd ed. Addison-Wesley Publishing Company, Inc. Massachusetts. **1978**.
16. Schwarzenbach, D. *Crystallography*. John Wiley e Sons. Chichester. **1996**.
17. Ladd, M. F. C. & Palmer, R. A. *Structure Determination by X-Ray Crystallography*, 2nd Ed. Kluwer Academic Pub, London. **1994**.
18. Brigham, E. O. *The Fast Fourier Transform*. Englewood Cliff, New Jersey. **1974**.
19. Wilson, A. J. C. *The probability distributions of X ray intensities*. Acta Crystallogr. **1950**. 3, 397.
20. Castellano, E. E. & Main, P. *On the classical interpretation of thermal probability ellipsoids and the Debye-Waller factor*. Acta Cryst. **1985**. A41, 156.
21. Napolitano, H. B. *Determinação por Difração de Raios-X das Estruturas Cristalinas de Enaminonas e N-Benzoil-Guanidina com Potencial Atividade Anticonvulsivante*. Dissertação de mestrado. Instituto de Física, UFG. **2001**.
22. Viterbo, D. *Solution and Refinement of Crystal Structure*. In: *Fundamentals of Crystallography*, 2nd ed. Editado por Giacovazzo, C. IUCr e Oxford Science Publication, New York. **2002**.

23. CCP4. *The CCP4 Suite: Programs for Protein Crystallography*. Acta Cryst. **1994**. D50, 760.
24. Fischer, H.; Napolitano, H. B.; Oliva, G. & Craievich, A. F. *Protein molecular weight determination on an arbitrary scale by SAXS*. Journal of Applied Crystallography. Artigo em preparação. **2004**.
25. Napolitano, H. B.; Oliva, G.; Fischer, H.; Craievich, A. F. *Molecular weight determination on an arbitrary scale by SAXS*. In: ACA 2003 Annual Meeting: program and abstract book. SBCr, Covington. **2003**.
26. Branden, C. & Tooze, J. *Introduction to Protein Structure*. Garland Publishing, New York. **1991**.

Hamilton B. Napolitano^{*1},
Solemar S. Oliveira¹, Ademir
J. Camargo¹, Stefano
Trapani² & Glaucius Oliva³

¹Ciências Exatas e Tecnológicas, UEG. PO Box 459, Anápolis, GO, 75001-970, Brazil

²Centre de Biochimie Structurale (CBS). 34090 MONTPELLIER, France.

³Instituto de Física de São Carlos, USP. PO Box: 369, São Carlos, SP, 13566-590, Brazil.

*E-mail: hnapolitano@pq.cnpq.br

O Efeito Estufa Pode Ser Reduzido com a Produção e a Utilização do Biodiesel?

Maria Assima Bittar Gonçalves e Reinaldo Gonçalves Nogueira

O consumo de combustíveis fósseis derivados do petróleo apresenta um impacto significativo na qualidade do meio ambiente. A poluição do ar é um dos resultados do uso e da produção desses combustíveis. Este é, provavelmente, o mais visível impacto da queima dos derivados de petróleo. O biodiesel é um combustível renovável, biodegradável e ecologicamente correto, produzido a partir de diversas matérias-primas e por meio de diversos processos. Neste artigo faz-se uma pesquisa bibliográfica com o objetivo de comparar as contribuições do diesel e do biodiesel para o efeito estufa.

Palavras-chave: *biodiesel; diesel; efeito estufa.*

The consumption of fossils fuels derived from petrol has a meaningful impact in the environmental quality. The air pollution is one of the results of usage and the production of these fuels. This is, probably, the most visible impact of petrol derived fuels. Biodiesel is a renewable, biodegradable and ecologically correct, produced from several sources and through many processes. In this article a bibliographic research is done, aiming to compare the diesel and biodiesel contributions to the greenhouse effect.

Keywords: *biodiesel; diesel; greenhouse effect.*

Introdução

Nos dias atuais, a busca por novas fontes de energia em substituição aos combustíveis fósseis tem se tornado uma questão de extrema importância não só sob aspecto econômico, mas também do ponto de vista ambiental. A maior parte da energia consumida no mundo provém do petróleo, do carvão e do gás natural. Com o esgotamento dessas fontes naturais de biomassa, em especial energia fóssil, sobretudo de sua impossibilidade de renovação, há uma motivação para o desenvolvimento de tecnologias que permitam utilizar fontes de energia renováveis e ecologicamente corretas.

A utilização do biodiesel como alternativa aos tradicionais combustíveis tem tornado uma saída à escassez dos óleos minerais, apresentando atrativos como: tratar-se de um combustível líquido, portanto de aplicação mais simples; poder ser obtido de fontes naturais renováveis; apresenta baixo impacto ambiental devido à emissão mínima de poluentes (é praticamente isento de enxofre) e além disso, tem características físico-químicas semelhantes às do diesel como viscosidade, densidade, capacidade térmica, índice de acidez, dentre outras.

O Brasil apresenta vários aspectos que favorecem a produção de biocombustíveis, tais como geografia favorável, situa-se em uma região tropical, com altas taxas de luminosidade e temperaturas médias anuais. Associada à disponibilidade hídrica e regularidade de chuvas, torna-se o país com maior potencial para produção de energia renovável.

A utilização de biodiesel como combustível tem apresentado um potencial promissor no mundo inteiro. Em primeiro lugar, pela sua enorme contribuição ao meio ambiente, com a redução qualitativa e quantitativa dos níveis de poluição ambiental, e, em segundo lugar, como fonte estratégica de energia renovável em substituição ao óleo diesel e outros derivados do petróleo.

Biodiesel

O biodiesel pode ser definido como sendo um mono-álquil éster de ácidos graxos derivados de fontes renováveis, como óleos vegetais, gorduras animais e resíduos gordurosos industriais e residenciais, obtido

através de um processo de transesterificação, no qual óleos e gordura animal reagem na presença de um catalisador (uma base) com um álcool (metanol ou etanol) para produzir os alquil ésteres correspondentes para o caso do metanol, os ésteres metílicos da mistura de ácidos graxos.

Este combustível alternativo pode ser produzido de uma grande variedade de materiais gordurosos, sendo que as matérias-primas graxas mais utilizadas para a produção de biodiesel são os óleos vegetais refinados. Óleos vegetais são produtos naturais constituídos por uma mistura de ésteres derivados do glicerol (triacilgliceróis ou triglicerídios). Atualmente, a reciclagem de resíduos agrícolas e agroindustriais vem ganhando espaço cada vez maior, não simplesmente porque os resíduos representam matérias-primas de baixo custo, mas, principalmente, porque os efeitos da degradação ambiental decorrentes de atividades industriais e urbanas estão atingindo níveis cada vez mais alarmantes.

Sua história inicia-se no ano de 1900, quando o próprio Rudolph Diesel apresentou um protótipo de motor na Exposição Universal de Paris, que foi acionado com óleo de amendoim, cultura que era muito difundida nas colônias francesas na África. No entanto, a abundância da oferta de petróleo e o seu preço acessível determinaram que, nos anos seguintes, os derivados do petróleo fossem os combustíveis preferidos, reservando os óleos vegetais para outros usos. Por outra parte, os óleos vegetais apresentavam dificuldades para se obter uma boa combustão, atribuídas à sua elevada viscosidade, o que impedia uma adequada injeção nos motores. O vegetal deixava depósitos de carbono nos cilindros e nos injetores, requerendo uma manutenção intensiva. A pesquisa realizada para resolver esses problemas conduziu à descoberta da transesterificação.

Este tratamento permitiu superar as dificuldades com a combustão. Os primeiros a utilizar a feliz denominação de biodiesel para os combustíveis foram os pesquisadores chineses, em 1988¹. Na década de 30, o governo francês incentivava as experiências com o óleo de amendoim visando conquistar a independência energética². Porém, o desenvolvimento dos combustíveis de origem vegetal foi praticamente abandonado quando o fornecimento de petróleo foi restabelecido.

Parte do que faz o biodiesel tão atraente e interessante

é que ele pode ser produzido a partir de diversas fontes naturais. Apesar de a gordura animal poder ser utilizada, o óleo vegetal é a maior fonte de biodiesel. Cientistas e engenheiros podem utilizar óleos de colheitas familiares como soja, semente de colza (canola), palmeira, algodão, girassol e amendoim para produzir o biodiesel. O biodiesel pode ser produzido até mesmo de gordura de cozinha reciclada.

O ponto em comum entre todas as fontes do biodiesel é que todas contêm gordura de alguma forma. Óleos são nada mais que gorduras que se liquefazem em temperatura ambiente. Essas gorduras, ou triglicerídeos (algumas vezes chamadas de triglicérides), são feitas de átomos de carbono, hidrogênio e oxigênio fundidos juntos e combinados em um padrão específico. Estes triglicerídeos são consideravelmente predominantes. Somados a óleos vegetais caseiros, eles estão presentes até em coisas comuns como manteiga e banha.

MATÉRIAS-PRIMAS PARA O BIODIESEL

As matérias-primas para a produção de biodiesel são: óleos vegetais, gordura animal, óleos e gorduras residuais. Óleos vegetais e gorduras são basicamente compostos de triglicerídeos, ésteres de glicerol e ácidos graxos. O termo monoglicerídeo ou diglicerídeo refere-se ao número de ácidos. No óleo de soja, o ácido predominante é o ácido oléico, no óleo de babaçu, o laurídico e no sebo bovino, o ácido esteárico.

Algumas fontes para extração de óleo vegetal que podem ser utilizadas: baga de mamona, polpa do dendê, amêndoa do côco de dendê, amêndoa do côco de babaçu, semente de girassol, amêndoa do côco da praia, caroço de algodão, grão de amendoim, semente de canola, semente de maracujá, polpa de abacate, caroço de oiticica, semente de linhaça, semente de tomate e de nabo forrageiro. Embora algumas plantas nativas apresentem bons resultados em laboratórios, como o pequi, o buriti e a macaúba, sua produção é extrativista e não há plantios comerciais que permitam avaliar com precisão as suas potencialidades. Isso levaria tempo, uma vez que a pesquisa agropecuária nacional ainda não desenvolveu pesquisas com foco no domínio dos ciclos botânico e agrônômico dessas espécies.

Entre as gorduras animais, destacam-se o sebo bovino, os óleos de peixes, o óleo de mocotó, a banha de

porco, entre outros, são exemplos de gordura animal com potencial para produção de biodiesel. Os óleos e gorduras residuais, resultantes de processamento doméstico, comercial e industrial também podem ser utilizados como matéria-prima.

Os óleos de frituras representam um grande potencial de oferta. Um levantamento primário da oferta de óleos residuais de frituras, suscetíveis a serem coletados, revela um potencial de oferta no país superior a 30 mil toneladas por ano.

PRODUÇÃO DO BIODIESEL

O biodiesel não é óleo vegetal puro. Embora o óleo vegetal cru tenha sido usado para abastecer motores a diesel no passado, ele normalmente causava problemas. A gordura ou o óleo cru deve primeiramente submeter-se a uma série de reações químicas a fim de transformar-se em combustível. Há algumas maneiras diferentes de se produzir o biodiesel, mas a maioria das instalações de produção desenvolve o biodiesel industrial por meio de um processo chamado transesterificação. Neste processo, a gordura ou o óleo é primeiramente purificado e então reagido com um álcool, geralmente metanol (CH_3OH) ou etanol ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$), na presença de um catalisador como o hidróxido de potássio (KOH) ou o hidróxido de sódio (NaOH). Quando isso acontece, o triglicerídeo é transformado para formar os ésteres e a glicerina. Os ésteres restantes compõem o que se chama de biodiesel³.

ETANOL X METANOL

Somente álcoois simples, tais como metanol, etanol, propanol, butanol e amil-álcool, podem ser usados na transesterificação. O metanol é mais frequentemente utilizado por razões de natureza física e química (cadeia curta e polaridade). Contudo, o etanol está se tornando mais popular, pois ele é renovável e muito menos tóxico que o metanol.

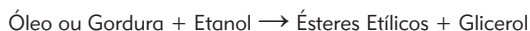
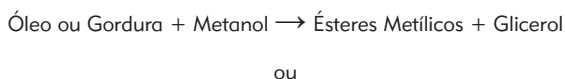
O etanol é o mais comum dos álcoois e caracteriza-se por ser um composto orgânico, obtido através da fermentação de substâncias amiláceas ou açucaradas, como a sacarose existente no caldo-de-cana, e também mediante os processos sintéticos. É um líquido incolor, volátil, inflamável, solúvel em água, com cheiro e sabor característicos. Segundo algumas pesquisas, pode ser produzido através de biomassa (resíduos agrícolas e florestais)⁴.

No Brasil, atualmente, uma vantagem da rota etílica pode ser considerada a oferta desse álcool, de forma disseminada em todo o território nacional. Assim, os custos diferenciais de fretes, para o abastecimento de etanol *versus* abastecimento de metanol, em certas situações, possam influenciar numa decisão. Sob o ponto de vista ambiental, o uso do etanol leva vantagem sobre o uso do metanol, quando este álcool é obtido de derivados do petróleo. No entanto é importante considerar que o metanol pode ser produzido a partir da biomassa, quando essa suposta vantagem ecológica pode desaparecer. Em todo o mundo o biodiesel tem sido obtido via metanol⁵.

TRANSESTERIFICAÇÃO

É o processo através do qual um reator realiza a reação química do óleo vegetal ou gordura animal com o etanol (rota etílica) ou com o metanol (rota metílica) na presença de um catalisador básico (hidróxido de sódio ou de potássio) ou ácido (ácido sulfúrico). O mais comumente utilizado é o hidróxido de sódio (NaOH), pelo seu baixo custo e alta disponibilidade. Para remoção da glicerina, que aparece como subproduto da produção de biodiesel, é necessário volume de 10 a 15% de etanol ou metanol.

Esquema 1



A reação processa-se mesmo em temperatura ambiente e é efetuada com um excesso de álcool (uma parte de óleo para seis partes de álcool, por exemplo). O excesso de álcool é recuperado no final do processo por evaporação. A mistura de biodiesel e glicerina (10 a 12%) obtida na reação é decantada ou centrifugada para a separação das fases, e o biodiesel é ainda lavado e seco para se obter a melhor qualidade possível⁶.

A transesterificação é o processo, atualmente, mais utilizado e mais viável comercialmente para a produção de biodiesel no país.

CATALISADORES

O tipo de catalisador, as condições da reação e a concentração de impurezas numa reação de transesterificação determinam o caminho que a reação deve seguir⁷.

A transesterificação pode ser conduzida na presença de catalisadores ácidos, básicos e enzimáticos, simples ou complexos. O emprego de catalisadores ácidos, dentre os quais o ácido sulfúrico é o mais empregado, leva à cinética muito lenta de reação quando comparada ao uso de catalisadores básicos⁸.

O sucesso do biodiesel se deu à descoberta de catalisadores eficientes, substâncias que aceleram a reação química. No biodiesel de metanol, o catalisador empregado é o hidróxido de sódio ou de potássio, também conhecido como soda ou potassa cáustica. Para sintetizar o biodiesel de etanol, além do catalisador tradicional, adicionou-se outra substância catalisadora, cujo nome é mantido em sigilo ou reserva porque o processo de obtenção da patente não está concluído. Pode-se dizer que esse catalisador é um hidróxido metálico misto, chamado vulgarmente de argila. O processo de transformação de óleos vegetais e álcool em biodiesel, conhecido como transesterificação, é relativamente simples. O óleo vegetal é misturado ao álcool etílico e aos catalisadores em um reator e sofre agitação por meia hora.

BIODIESEL VERSUS DIESEL

De uma forma bem sucinta, podem-se destacar as seguintes vantagens e desvantagens do biodiesel como combustível, quando comparado ao diesel.

Vantagens

- É energia renovável. No Brasil há muitas terras cultiváveis que podem produzir uma enorme variedade de oleaginosas, principalmente nos solos menos produtivos, com um baixo custo de produção.
- Permite diminuição da poluição atmosférica.
- Permite ao produtor realizar rotação de culturas em sua propriedade, incorporando nutrientes na sua lavoura.
- Na formação de sementes o gás carbônico do ar é absorvido pela planta.

- Provoca pouca emissão de partículas de carvão. O biodiesel é composto por um éster contendo dois átomos de oxigênio na molécula.
- O biodiesel tem um risco de explosão baixo. Ele precisa de uma fonte de calor acima de 150°C para explodir.
- Tem fácil transporte e fácil armazenamento, devido ao seu menor risco de explosão.
- O uso como combustível proporciona ganho ambiental para todo o planeta, pois colabora para diminuir a poluição e o efeito estufa.
- O biodiesel é uma fonte limpa e renovável de energia que vai gerar emprego e renda para o campo, pois o país abriga o maior território tropical do planeta, com solos de alta qualidade que permitem uma agricultura auto-sustentável do plantio direto; topografia favorável à mecanização, e é a nação mais rica em água doce do mundo, com clima e tecnologia que permitem a produção de duas safras ao ano.
- Na queima do biodiesel, ocorre a combustão completa.
- É necessária uma quantidade de oxigênio menor que a do diesel.
- Os óleos vegetais usados na produção de biodiesel podem ser obtidos por qualquer oleaginosa.
- Não tem a presença de benzeno.
- Aditivo com baixo teor de enxofre⁹.
- O Brasil possui muitas terras cultiváveis permitindo a produção de oleaginosas.
- Os subprodutos do biodiesel poderão ser usados como nutrientes para o solo agrícola¹⁰.

Desvantagens

- Os grandes volumes de glicerina previstos (subproduto) só poderão ter mercados a preços muito inferiores aos atuais; todo o mercado de óleos-químicos poderá ser afetado.
- Não há uma visão clara sobre os possíveis impactos potenciais da oferta de glicerina.

- No Brasil e na Ásia, lavouras de soja e dendê, cujos óleos são fontes potencialmente importantes de biodiesel, estão invadindo as florestas tropicais, importantes bolsões de biodiversidade. Embora, no Brasil, essas lavouras não tenham o objetivo de serem usadas para biodiesel, essa preocupação deve ser considerada¹¹.
- Tem uma produção ligeiramente mais baixa de energia, se comparada a um volume equivalente do diesel regular.
- No inverno, pode apresentar problemas com a temperatura, devido ao aumento da viscosidade. Podendo assim ocorrer formação de pequenos cristais¹⁰.
- Emissões de NOx. De todas as partículas prejudiciais esta é a única que com biodiesel apresenta ligeiro aumento⁹.

CO₂, EFEITO ESTUFA E ATMOSFERA

O efeito da maior concentração de CO₂ na atmosfera é um agravamento do originalmente benéfico efeito estufa, isto é, tende a ocorrer um aumento da temperatura maior do que o normal; um aquecimento global. Em outras palavras, a temperatura global tende a subir, podendo trazer graves consequências para a humanidade¹².

O relatório do Painel Intergovernamental de Mudanças Climáticas - IPCC de 2001 mostrou que o nível total de emissão de CO₂ em 2000 foi de 6,5 bilhões de toneladas.

Entre 2002 e 2003, a taxa de acumulação de gás carbônico (CO₂) na atmosfera da Terra aumentou acentuadamente, levantando entre os cientistas o temor de que os efeitos do aquecimento global possam se manifestar mais rapidamente do que o esperado.

Os níveis de CO₂ aumentaram mais de 2 ppm ao longo dos biênios 2001/2002 e 2002/2003. Nos anos anteriores, essa taxa de crescimento havia sido de 1,5 ppm, o que já era um fator elevado. As variações grandes na concentração de CO₂ estão associadas aos picos de atividade industrial, que intensificam a queima de petróleo e derivados, ou a anos de atuação mais intensa do *El Niño*, quando a liberação de carbono por decomposição de árvores supera a retirada de carbono do

ar pela fotossíntese. Entretanto, neste período, o *El Niño* não esteve ativo, não podendo ser responsabilizado pelo aumento da concentração de CO_2 ¹².

O incremento na taxa de gás carbônico na atmosfera foi detectado pelo grupo de pesquisa liderado pelo Dr. Charles Keeling, da Universidade da Califórnia em *San Diego*, que monitora, desde 1958, as concentrações de gás carbônico em pontos afastados de fontes de poluição, como o vulcão extinto *Mauna Loa*, no Havaí. O salto recente também foi detectado em outras estações de medição, como na Irlanda e na ilha norueguesa de *Svalbard*, no Ártico.

A literatura recente registra diversos fenômenos que estão sendo diretamente relacionados ao acirramento do efeito estufa, decorrente da queima de combustíveis fósseis. Pesquisadores americanos apontam que os incêndios florestais que assolaram o hemisfério Norte nos últimos anos podem haver contribuído para tornar mais intenso o efeito estufa. Outra tendência observada nos meios acadêmicos americanos são as investigações que tentam demonstrar que as florestas e oceanos, que funcionam como sumidouros ou depósitos de gás carbônico, retirando o seu excesso da atmosfera, estão perdendo essa capacidade, por saturação do sistema.

Caso a tese aventada por este grupo de cientistas seja correta, representaria o início de uma alteração incontrolável no efeito estufa, em que a incidência de catástrofes decorrentes do aquecimento global - como elevação no nível do mar, secas e tempestades mais frequentes - previstas para o fim deste século poderiam se antecipar. O próprio Dr Keeling admite que o enfraquecimento dos sorvedouros de carbono da biosfera possa ser uma das causas do aumento anormal nas concentrações de CO_2 .

Para uma avaliação mais precisa dos benefícios ambientais do biodiesel, é necessário levar em conta todo seu ciclo de vida, envolvendo a produção de sementes, fertilizantes, agrotóxicos, preparo do solo, plantio, processo produtivo, colheita, armazenamento, transporte e consumo desse combustível renovável. Quanto ao efeito estufa, deve-se avaliar a quantidade de gases emitida em todas as fases desse ciclo e deduzi-la do volume capturado na fotossíntese da biomassa que lhe serve de matéria-prima.

Os benefícios ambientais podem, ainda, gerar

vantagens econômicas para o país. O Brasil poderia enquadrar o biodiesel nos acordos estabelecidos no protocolo de Kyoto e nas diretrizes dos Mecanismos de Desenvolvimento Limpo - MDL. Existe, então, a possibilidade de venda de cotas de carbono por meio do Fundo Protótipo de Carbono - PCF, pela redução das emissões de gases poluentes, e também de créditos de seqüestro de carbono, por meio do Fundo Bio de Carbono - CBF, administrados pelo Banco Mundial.

Países como Japão, Espanha, Itália e países do norte e leste europeu têm demonstrado interesse em produzir e importar biodiesel, especialmente, pela motivação ambiental. Na União Européia, a legislação de meio ambiente estabeleceu que, em 2005, 2% dos combustíveis consumidos deverão ser renováveis e, em 2010, 5%.

Ressalte-se, contudo, que a matriz energética brasileira é uma das mais limpas do mundo. No ano de 2001 35,9% da energia fornecida no Brasil é de origem renovável. No mundo, esse valor é de 13,5%, enquanto que nos Estados Unidos é de apenas 4,3%.

A redução das emissões de “Gases de Efeito Estufa” (dióxido de carbono, metano, clorofluorcarbonetos-CFCs-e óxidos de azoto) para a diminuição da temperatura global pode ser relevante, contudo, os valores monetários associados a possíveis créditos de carbono são ainda pequenos. Para valores de crédito entre US\$ 1 e 5/t de carbono evitado, estes valores corresponderiam a cerca de 3% do custo de produção¹².

Esse combustível produzido a partir de sementes oleaginosas permite que se estabeleça um ciclo fechado de carbono no qual o CO_2 é absorvido quando a planta cresce e é liberado quando o biodiesel é queimado na combustão do motor.

Os óleos vegetais e seus derivados são combustíveis de origem vegetal, daí que a quantidade de dióxido de carbono resultante da sua combustão seja sensivelmente a mesma que a absorvida, através da fotossíntese, pelas plantas que estiveram na sua origem. Sendo assim, estes combustíveis, contrariamente aos combustíveis fósseis derivados do petróleo, não irão desequilibrar o ciclo de CO_2 , não agravando, portanto, o “efeito de estufa”. De referir que caso não sejam utilizados para a fabricação de biodiesel, os óleos alimentares usados irão degradar-se naturalmente e dar origem à liberação de CO_2 .

De acordo com Vermeersch em 1992¹³, mesmo ao nível

das emissões de CO₂, o balanço é largamente favorável aos ésteres quando comparados com os combustíveis fósseis. Por exemplo, 1TEP (Tonelada equivalente de Petróleo) de gasolina provoca a emissão de 3,4 t de CO₂, enquanto que 1 TE de éster provoca a emissão de 1,7 t de CO₂).

Como já foi referido, os óleos vegetais e respectivos ésteres destinam-se a serem utilizados em motores diesel. Este tipo de motores, apesar de permitirem reduções no consumo de combustível e nas emissões de dióxido e monóxido de carbono, comparativamente aos motores à gasolina, emitem em contrapartida, grande quantidade de partículas (fumos). A utilização de ésteres, em vez de gás óleo origina uma redução de cerca de 50% nas emissões de partículas. Este fato deriva da presença de oxigênio nas suas moléculas, o que irá contribuir para uma melhor combustão e conseqüente redução dos hidrocarbonetos não queimados¹⁴.

As vantagens do ponto de vista ambiental parecem evidentes em especial nos centros urbanos que se debatem com índices elevados de poluição automotiva. Aliás, este tem sido um dos principais argumentos que tem levado várias entidades públicas europeias a adotar a utilização de ésteres em veículos municipais e em transportes públicos. Os ésteres, apesar de estarem a ser usados em misturas com o gás óleo, permitem melhorar consideravelmente a qualidade do ar dos centros urbanos.

A utilização desse resíduo proveniente da fritura de alimentos como matéria-prima dependerá de beneficiamentos posteriores, considerando que o óleo já utilizado pode ter suas características físico-químicas alteradas, fazendo com que o biodiesel obtido não se enquadre dentro de especificações mínimas recomendadas para o seu uso. O processo produtivo deverá ser o mesmo daquele utilizado a partir do óleo vegetal.

Como o álcool entra na fórmula, toma o lugar do glicerol eliminado, sendo o aproveitamento quase total: para cada litro de óleo cru usado, obtém-se cerca de 980 ml de biodiesel.

ANÁLISES E DISCUSSÕES

O consumo de combustíveis fósseis derivados do petróleo apresenta um impacto significativo na qualidade do meio ambiente. A poluição do ar, as mudanças climáticas, os derramamentos de óleo e a geração de

resíduos tóxicos são resultados do uso e da produção desses combustíveis. A poluição do ar das grandes cidades é, provavelmente, o mais visível impacto da queima dos derivados de petróleo. Nos Estados Unidos, os combustíveis consumidos por automóveis e caminhões são responsáveis pela emissão de 67% do monóxido de carbono - CO, 41% dos óxidos de nitrogênio - NO_x, 51% dos gases orgânicos reativos, 23% dos materiais particulados e 5% do dióxido de enxofre - SO₂. Além disso, o setor de transportes também é responsável por quase 30% das emissões de dióxido de carbono - CO₂, um dos principais responsáveis pelo aquecimento global. A concentração de dióxido de carbono na atmosfera tem aumentado cerca de 0,4% anualmente.

O biodiesel é um combustível biodegradável e pode ser utilizado em motores diesel, puro ou misturado com fóssil. Assim como o combustível derivado de petróleo, o biodiesel opera em motores de ignição à combustão.

De acordo com a pesquisa¹⁵ constatou-se uma redução de consumo de combustível quando se usou uma mistura na proporção de até 50% de biodiesel devido à maior lubricidade desse combustível. “Acima disso, o consumo aumentou”, isso aconteceu porque o biodiesel tem menor poder calorífico - de 3% a 4% - e por isso consome mais quando a mistura é superior a 50%. A próxima etapa do estudo será avaliar o nível de emissão de poluentes gerado pelo biodiesel.

O produto também foi testado em carros, locomotivas, motores e geradores elétricos. Nesse último caso, a parceria foi estabelecida com a empresa Branco, do Paraná, em abril deste ano. “Os resultados têm sido altamente satisfatórios. Observamos uma redução na emissão de poluentes e agora estamos realizando testes de durabilidade empregando o biodiesel puro (B100)”, informa o pesquisador. Quando se utiliza a grande variedade de oleaginosas, na produção do biodiesel, existentes no Brasil, os impactos ambientais ocorridos são analisados desde os fertilizantes aplicados nas lavouras, a produção e seus insumos, até o consumo do combustível.

De acordo com a pesquisa realizada, verificou-se que a gordura de origem animal pode ser utilizada na produção de biodiesel.

A grande vantagem de utilizar resíduos gordurosos na produção de biodiesel é que, além de ser uma opção de

material graxo, resolveria o problema de descartes, tornado o processo viável mesmo que estes resíduos sofram algum tipo de tratamento antes de serem utilizados.

De acordo com Cummins¹⁶, pesquisas realizadas analisaram emissões de gases de efeito estufa geradas pelo ciclo de vida do insumo álcool (desconsiderando as emissões de gases de efeito estufa do ciclo de vida da matéria graxa), e o uso do biodiesel metílico reduz a emissão de gases causadores do citado efeito em 95%. Quanto ao biodiesel etílico, a redução é de 96,2%, havendo, portanto, diferença pouco significativa (1,2%) entre os dois ésteres. As emissões de poluentes locais (controlados e não controlados) do biodiesel variam, basicamente, em função do tipo de óleo vegetal (soja, mamona, palma, girassol, etc) ou gordura animal usados na produção do biodiesel. Tomando-se por base o biodiesel puro (B100), produzido com óleo de soja, seu uso reduz as emissões do monóxido de carbono (CO) em 48%, de material particulado (MP) em 47%, do óxido de enxofre (SOx) em praticamente 100% e dos hidrocarbonetos totais (HC) em 67%.

O Brasil e o mundo sabem fazer biodiesel de metanol. Mas por que utilizar um produto que pode colocar em risco a segurança dos trabalhadores, uma vez que é tóxico, quando se pode usar o álcool de cana? Como se a agressão à saúde dos trabalhadores e ao ambiente não bastassem, o metanol tem a desvantagem econômica.

De acordo com a pesquisadora Stella (2003)¹⁷ o Brasil importa cerca de 15% do petrodiesel necessário para a movimentação de sua frota de transporte – o que representa uma remessa de divisas equivalente a US\$ 1,2 bilhão por ano somente nesse segmento. Quanto ao metanol, o País já importa 50% do que usa para outras finalidades. “Imagine para produzir biodiesel”.

Durante a pesquisa realizada constatou-se que o biodiesel reduz a emissões poluentes, como, por exemplo, o dióxido de carbono, enxofre, monóxido de carbono e o dióxido de enxofre além de que os motores a óleo vegetal possibilitam uma redução de 78% das emissões de dióxido de carbono. Este gás é responsável pelo efeito estufa que está alterando o clima nível mundial.

De acordo com a publicação do site biodieselbr, as emissões de NOx, quando comparada à todas partículas prejudiciais, é a única que com o biodiesel apresenta ligeiro aumento. O óxido de nitrogênio pode aumentar

até 15% no uso de B100. O NOx é um grande responsável pela baixa qualidade do ar em São Paulo. A boa notícia é que com o uso de aditivos ou alteração nos motores as emissões diminuem consideravelmente.

O biodiesel é um combustível biodegradável e pode ser utilizado em motores.

Conclusões

Os fatores ambientais e a elevação dos preços do petróleo favorecem a expansão do mercado de produtos combustíveis derivados da biomassa no mundo todo, predominando o etanol, para uso em automóveis, e biodiesel para caminhões, ônibus, tratores, transportes marítimos, aquaviários e em motores estacionários para a produção de energia elétrica, nos quais o óleo diesel é o combustível mais utilizado.

Para produção de biodiesel verificou-se a variedade de materiais graxos que podem ser utilizados. O Brasil possui oleaginosas, gordura de origem animal e rejeitos que podem ser utilizados para a produção deste combustível mais ecológico que pode substituir parcialmente os combustíveis fósseis.

Os impactos ambientais na produção de biodiesel utilizando oleaginosas são analisados desde a produção dos agrotóxicos utilizados nas lavouras até o consumo do combustível e sua emissão de gases.

Na transesterificação a produção de biodiesel utilizando a rota etílica é mais vantajosa. Quanto aos aspectos ambientais, quando comparada à rota metílica, o etanol é uma fonte totalmente renovável, apesar de que o rendimento é melhor quando se utiliza metanol.

Para sorte do Brasil, o etanol não é tóxico e pode produzir biodiesel com tecnologia totalmente nacional por meio de um método novo e economicamente viável.

O aumento da produção do biodiesel aumenta também a produção de glicerina gerando problemas ambientais, uma vez que esta não haverá total absorção pelas indústrias.

O consumo do biodiesel, embora emita uma grande quantidade de CO₂, permite que se estabeleça o ciclo fechado de carbono.

Finalmente, outro ponto favorável ao biodiesel é o fato do mesmo poder ser produzido a partir de rejeitos industriais, o que pode reduzir custos referentes ao descarte destes rejeitos.

REFERÊNCIAS

1. Knothe, G. Gerpen, J.V. Krahl, J. Ramos, L.P., *Manual de Biodiesel*, São Paulo: Ed. Edgard Blucher, **2006**.
2. Knothe, G. Perspectivas históricas de los combustibles diesel basados em aceites vegetales. *Revista A&G*, 47, Tomo XII, No. 2., **2001**
3. Agarwal, A. K.; *Prog. Energ. Combust.* **2007**, 33, 233.
4. Batista, A. C. F. Etanol. Biodiesel no tanque. Ambiente Brasil S/S Ltda. Disponível em www.ambientebrasil.com.br/composer.php3?base=./energia/index.html&conteudo=./energia/etanol.html/Etanol/. Acessado em 23/03/2007.
5. Parente, E. S. Biodiesel: uma aventura tecnológica num país engraçado. Tecbio, Fortaleza, CE, **2003**.
6. Bill Jorge Costa e Sonia Maria Marques de Oliveira. Dossiê Técnico/Produção de biodiesel. Instituto de Tecnologia do Paraná. **2006**.
7. Metanol X Etanol Disponível em www.biodieselbr.com/biodiesel/processo-producao/etanol-metanol.htm. Acessado em 04/03/2007.
8. Catalisadores – Processo de Produção de Biodiesel. Disponível em www.biodieselbr.com/biodiesel/processo-producao/catalisadores.htm. Acesso em 24/02/2007.
9. Ramos L. P., Gazzoni L. D., Suarez P., Vantagens e Desvantagens do Biodiesel. Disponível em www.biodieselbr.com/biodiesel/vantagens/vantagens-biodiesel.htm. Acessado em 06/04/2007.
10. Pinto, A. C.; Guarieiro, L. L. N.; Rezende, M. J. C.; Ribeiro, N. M.; Torres, E. A.; Lopes, W. A.; Pereira, P. A. P.; de Andrade, J. B.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, 16, 1313.
11. Vantagens do biodiesel. Disponível em www.biodieselbr.com/biodiesel/vantagens/vantagens-biodiesel.htm. Acessado em 06/04/07.
12. *Greenhouse Effect* – Efeito estufa. Meio Ambiente. “CO₂,, efeito estufa e Atmosfera”; “Aquecimento Global, Protocolo de Quioto, MDL e Crédito de Carbono”. Disponível em www.biodieselbr.com/efeito-estufa/co2/efeito-estufa-dioxido.htm. Acessado em 17/03/2007.
13. Vermeersch. Óleos alimentares. Disponível em www.an.com.br/DetNoticia.jsp?sCodNoticia=35290&sCodEditoria=10. Acessado em 24/01/2007, 1992.
14. Gateau. Óleos alimentares. Disponível em www.an.com.br/DetNoticia.jsp?sCodNoticia=35290&sCodEditoria=10. Acessado em 24/01/2007, 1985.
15. Biodiesel no Tanque. Disponível em <http://www.revistapesquisa.fapesp.br/index.php?art=2337&bd=1&pg=3&lg=>. Acessado em 22/09/2007.
16. Cummins Latin America. Disponível em www.cummins.com.br/cla/historia_biodiesel_ambiente.asp. Acessado em 19/08/2007.
17. Stella R. Jornal da USP. Energia; O biodiesel é nosso. Ribeirão Preto, SP. **2003**.

Maria Assima Bittar Gonçalves¹ e Reinaldo Gonçalves Nogueira²

¹ Faculdade de Tecnologia SENAI Roberto Mange, CP 355, CEP 75113-630, Anápolis, GO, Brasil. Universidade Católica de Goiás - Departamento de Matemática, Física e Engenharia de Alimentos - Praça Universitária - Área III

² Universidade Federal de Goiás - Escola de Engenharia Elétrica e de Computação - Av. Universitária, nº 1488 - Quadra 86 - Bloco A - 3º piso - CEP: 74605-010 - Setor Universitário - Goiânia - GO - Brasil.

Propriedade Industrial como Instrumento Indutor de Inovação e Desenvolvimento Tecnológico no Setor Produtivo

Nivaldo dos Santos e Viviane Romeiro

Este trabalho apresenta um conjunto de considerações a respeito da Gestão da Propriedade Industrial como propulsora de inovação e desenvolvimento tecnológico nas empresas. Pretende-se discutir as fases do processo de desenvolvimento tecnológico através do gerenciamento de Patentes como ferramenta para obter Inovação, presumindo que as organizações podem identificar novas tecnologias e antecipar mudanças futuras a fim de maximizar a criação de riqueza em um ambiente global de crescimento.

Palavras chave: *propriedade industrial; desenvolvimento; empresas.*

This paper presents a set of points regarding the management of Industrial Property as propeller of innovation and technological development in the companies. It's intended to discuss the phases of the process of technological development using the management of Patents as a tool to attain innovation, presuming that organizations can identify new technologies and to anticipate future challenges to maximize the creation of wealth in a global environment of growth.

Key words: *Industrial Property; development; companies.*

Introdução

No atual processo de globalização, a inovação e o conhecimento são os principais fatores estratégicos para determinar o nível de competitividade e desenvolvimento das empresas e indústrias. O mercado capitalista tem acirrado a concorrência cada vez mais baseada no conhecimento e no processo organizacional do aprendizado.

A crescente competição em âmbito internacional tem direcionado as empresas a focar suas estratégias no desenvolvimento da inovação tecnológica. O conceito de sistemas de inovação trata explicitamente de questões importantes e antigamente ignoradas, quanto ao papel dos investimentos intangíveis na atividade de aprendizado inovativo. As vantagens competitivas dependem cada vez mais da capacidade de produzir e controlar esses intangíveis.

Neste contexto, cresce a importância da propriedade intelectual como instituição necessária para dar proteção e facilitar a valorização econômica dos ativos intangíveis. Como transformar o Sistema de Inovação em instrumento de gestão estratégica competitiva nas empresas? Como viabilizar a criação de oportunidades de Ciência & Tecnologia e Pesquisa & Desenvolvimento sustentáveis?

A falta de preocupação em priorizar a capacidade inovativa nas empresas locais ocasionou em importantes impactos aos sistemas nacionais de inovação. Sem a participação efetiva das empresas para alcançar a inovação, as empresas se basearam na idéia de que a tecnologia se globalizou e que o investimento estrangeiro seria condição necessária para modernizar o setor produtivo.

Não havia estímulos de forma efetiva, para acumulação da capacitação necessária para gerar novas tecnologias. No entanto, o uso crescente de produtos importados teve impacto negativo nas empresas locais.

O processo competitivo está intrinsecamente relacionado à capacidade de identificar e explorar ativos intangíveis, configurando competência necessária às corporações para enfrentar e resolver problemas específicos, além de aproveitar oportunidade de negócio e desenvolvimento.

Nesse sentido, destaca-se a crescente importância da propriedade intelectual como fator necessário para proteger e facilitar o valor econômico dos ativos intangíveis, visto que são tidos como propulsores do

crescimento e desenvolvimento econômico-social.

O tema sobre propriedade intelectual tem se tornado objeto de intensas discussões e disputas políticas entre os países. Quais as barreiras oriundas das normas que disciplinam o Sistema de Inovação Brasileiro e dos Direitos de Propriedade Intelectual? Quais as estratégias para obter lucros através dessa proteção?

A proposta do presente trabalho é discutir como a pesquisa na área tecnológica realizada nas universidades e, principalmente, nos institutos de pesquisas privados pode resultar em inovações empresariais através da Transferência de Tecnologia. Ao reconhecer Ciência, Tecnologia e inovação como fatores fundamentais para o crescimento, o competitividade e o desenvolvimento da empresa, busca-se a compreensão e o monitoramento dos processos de produção, a difusão e o uso do conhecimento científico, tecnologias e inovações, como também os fatores que os influenciam.

A ENGENHARIZAÇÃO COMO PROCESSO DE GERAÇÃO DE TECNOLOGIA

Os conhecimentos de engenharia são generalizações comprovadas sobre como um tipo de produto pode ser fabricado ou como um processo tecnológico pode se realizado. No desenvolvimento contemporâneo de novas tecnologias, manifesta-se a problemática de como converter em termos econômicos, de produção e comercialização, os conhecimentos adquiridos nas etapas de Pesquisa e Desenvolvimento relacionados aos conhecimentos de engenharia que possibilitam a geração de uma nova tecnologia.

Este processo de interação de diversas técnicas é conhecido como “Engenharização”, a incorporação dos conhecimentos de engenharia aos processos de geração e inovação tecnológica. Seu objetivo é garantir que seja realizado o direcionamento mais adequado até a realização final da nova tecnologia com um enfoque técnico-econômico adequado, em que a capacidade gerencial para conduzir estes caminhos aumenta a complexidade da tecnologia que esteja sendo desenvolvida.

Trata de ressaltar a interação da “Engenharização” desde o início do processo, com as etapas de Pesquisa e Desenvolvimento, para poder antecipar a busca de soluções a possíveis novos e complexos resultados da pesquisa, e, ao mesmo tempo, prever limitações

tecnológicas que possam surgir e assegurar a otimização da rota tecnológica do novo processo.

A inovação em tecnologias de processo consiste na adoção de métodos, procedimentos ou técnicas de produção, novos ou melhorados. As novas tecnologias de processo são desenvolvidas, em alguns casos, para fabricar produtos novos que não poderiam ser obtidos utilizando os métodos de produção convencionais ou, em outros casos, para incrementar a qualidade do produto e a produtividade, reduzir custos e/ou minimizar o impacto ambiental. Esse processo de inovação inclui a identificação de uma necessidade de mercado ou a oportunidade de uma tecnologia; a geração de uma tecnologia para satisfazer esta necessidade; a presença de um potencial de invenção, de *Pesquisa & Desenvolvimento* e engenharia adequadamente capacitado; e a capacidade para conduzir esta tecnologia ao mercado ou à sociedade.

O PAPEL DA INOVAÇÃO NA SOCIEDADE DA INFORMAÇÃO

A inserção do Brasil na chamada sociedade da informação é um processo que vem ocorrendo gradualmente, que esteve, em um primeiro momento, associado à capacitação produtiva e tecnológica nacional nos segmentos de informática e de telecomunicações. A política do período esteve baseada no fortalecimento da *Pesquisa & Desenvolvimento* e na construção de competências para produção local na área das Tecnologias da Informação e Comunicação – TIC.

O início da década de 90 foi marcado pela nova sistemática de desenvolvimento econômico baseado na substituição de importações através da transferência de tecnologia. O crescimento do setor industrial brasileiro promoveu o desenvolvimento, que foi originalmente baseado em economia agrário-exportadora, para uma economia industrial e diversificada. Esse período de liberalização do mercado de informática foi seguido de um processo denominado de inserção competitiva na economia brasileira, sendo eliminadas as restrições para a importação de bens e serviços nessa área. A abertura do mercado levou algumas empresas brasileiras a dedicarem apenas à atividades de montagem de equipamentos no país, perdendo gradativamente o domínio da tecnologia de desenvolvimento de novos produtos.

Nos últimos anos, o setor passou por transformações

fundamentais concernentes à nova política de informática, assim como para o desenvolvimento tecnológico e ao padrão de competição no cenário internacional. A nova Lei de Informática promulgada em 2001 (Lei Federal nº10.176/2001), tem entre seus objetivos estimular a inovação no setor de informática, concedendo incentivos fiscais para empresas nacionais e estrangeiras de TIC que invistam em pesquisa e desenvolvimento no país. Ela é o resultado de uma mudança nos rumos da política industrial ocorrida no início dos anos noventa.

No entanto, embora esse instrumento jurídico represente importantes iniciativas para o desenvolvimento tecnológico e industrial brasileiro, tem se mostrando insuficiente no sentido de superar alguns importantes entraves para o desenvolvimento brasileiro. Assim, foi promulgada em 2004 a Lei de Inovação Tecnológica (Lei Federal nº10.973/2004), que dispõe sobre incentivos à inovação e à pesquisa científica e tecnológica no ambiente produtivo, e tem como objetivo criar um ambiente propício para aumentar o envolvimento das empresas no desenvolvimento de projetos inovadores que levem a gerar novos produtos e processos. É uma tentativa de elevar o nível de parcerias entre empresas, universidades e institutos científicos e tecnológicos para estimular o processo de inovação, reconhecendo que não basta apenas pesquisa e desenvolvimento, é necessário transformá-los em produtos e/ou processos para que os produtos finais sejam desejados pelos mercados nacional e internacional.

No mundo globalizado, o desenvolvimento econômico é baseado essencialmente na capacidade de um país gerar, apropriar e aplicar o conhecimento num determinado setor. A riqueza assume formas intangíveis e o capital intelectual das empresas passa a ser a base para configurar seu grau de competitividade.

Os ativos intangíveis se constituem como verdadeiras fontes de vantagens competitivas sustentáveis em longo prazo, necessitando assim a proteção por mecanismos jurídicos, pois não perdem ou adquirem qualquer significado econômico se não forem utilizados. Assim, os fatores de diferenciação em relação aos concorrentes seriam os ativos cuja proteção passa a ser elemento central nas estratégias das empresas.

A inovação compreende o aprendizado e a criação de conhecimento aliados ao desenvolvimento e

implementação de produtos e processos. O sistema de inovação pode ser designado como um conjunto de institutos que, em conjunto, contribuem efetivamente para o desenvolvimento de novas tecnologias. Tais institutos envolvem não apenas o governo e instituições de ensino e pesquisa, mas principalmente as empresas, implementando políticas que visam o processo inovativo.

Há uma tendência de que a pesquisa científica, para produzir conhecimento e conseqüente competitividade, seja algo restrito apenas ao ambiente acadêmico, quando, na verdade, o lugar ideal para se fazer pesquisa de inovação tecnológica é na empresa. Os gastos em Pesquisa & Desenvolvimento vinculados em sua maioria às empresas estatais é um dos entraves para ampliação da competitividade.

O baixo número de registros de patentes no Brasil é relacionado ao pequeno número de cientistas que trabalham nas empresas. De fato, os artigos científicos naturalmente surgem nas universidades com a função de promulgar o conhecimento. No entanto, as patentes desse conhecimento devem originar basicamente nas empresas.

A política de inovação atual tem estimulado a ampliação de gastos privados com Ciência & Tecnologia. O contexto que marca o processo da integração entre universidade-empresa e institutos de *Pesquisa & Desenvolvimento* tem como desafio principal a abordagem da competitividade e o foco na empresa.

O SISTEMA DE PATENTES COMO UM INDICADOR DE ATIVIDADE INOVATIVA

Na era do conhecimento, as vantagens competitivas são baseadas na capacidade de inovação, determinada pelas condições de funcionamento do Sistema de Inovação.

Dados de patente surgem como vantagem competitiva por ser ótimos indicadores da capacidade de inovação tecnológica, fornecendo informações detalhadas sobre as atividades tecnológicas dos países. As bases de dados computadorizadas facilitam o acesso e a análise do conteúdo dos documentos de patente, que contém um conjunto rico e detalhado de informações que não pode ser encontrado em nenhum outro lugar, e o uso adequado dessas informações para a análise econômica leva em consideração diversos problemas metodológicos

como as diferenças entre um país e outro, o papel das multinacionais e as especificidades de certas tecnologias e setores econômicos.

É o documento oficial para proteger uma produção ou processo para assegurar a posse de um bem econômico. Após a proteção das invenções, os inventores são obrigados a disponibilizar as informações tecnológicas, a fim de conceder à sociedade benefícios advindos da invenção.

A participação do Brasil nos diversos tratados internacionais é elemento essencial de apoio para lidar com as questões relacionadas à Propriedade Intelectual. Em 1883, a Convenção de Paris, primeiro acordo relativo à proteção do conhecimento do qual o Brasil é signatário, marcou o início do processo de integração dos países quanto à nacionalização do Sistema. Revisada em 1967 em Estocolmo, é hoje aplicada pela maioria dos países, intensificando o processo de globalização da Propriedade Intelectual.

Ao final do Século XX, durante a Rodada Uruguai do Acordo de Livre Comércio e Tarifas – GATT, o Brasil assinou um documento no qual incorporou-se ao Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual relacionado ao comércio - TRIPS, criado pela Organização Mundial do Comércio - OMC. Com sua inserção, assumiu o compromisso de adotar normas e procedimentos eficientes para a proteção do conhecimento.

O marco relevante da proteção legal das patentes foi a criação da Lei de Propriedade Industrial, promulgada em 1996 (Lei nº 9.279/96), que incorporou uma série de alterações como resultado de conceitos modernos discutidos internacionalmente em acordos e convenções. Recentemente, o Congresso Nacional promulgou a Lei da Inovação Tecnológica, que estabelece medidas para promover a cultura de inovação com a participação efetiva das empresas, inclusive concedendo incentivos fiscais para a formação de empresas de base tecnológica.

No Brasil, o principal agente regulador desses direitos é o Instituto Nacional da Propriedade Industrial – INPI, cujas atividades primordiais compreendem o registro de marcas e patentes, desenho industrial e contratos de transferência de tecnologia.

Apesar de exigir participação de escritório profissional, o processo de registro de patentes não é complicado como parece. As barreiras estão relacionadas aos gastos dispendiosos para o registro, e principalmente

ao prazo envolvido entre a apresentação do pedido de patente ao INPI até a obtenção do registro, que no Brasil demora aproximadamente sete anos. Devido ao acúmulo muito grande de processos, e falhas na sistemática do INPI, o tempo que se leva atualmente para registrar uma marca não condiz com a rapidez que se espera de um órgão que atende o setor privado. Além disso, o baixo índice de registro de patentes observado no Brasil ainda é consequência da pouca importância direcionada ao regime jurídico de Propriedade Intelectual.

FUNÇÕES TIB COMO PROPULSORAS DO ACESSO ÀS TECNOLOGIAS

No setor produtivo, destaque especial se concede à integração do Programa de Tecnologias Industriais Básicas – TIB, que constitui um conjunto de funções tecnológicas utilizadas pelos diversos setores da economia. Compõem as funções de metrologia, normalização, regulamentação técnica e avaliação da conformidade. A essas funções básicas agregam-se a informação tecnológica e a propriedade intelectual.

O tema TIB se faz presente em todos os blocos econômicos do mundo, em face de sua função na organização da produção de bens e serviços e seu impacto no comércio internacional. Suas funções primordiais compõem: a constituição de mecanismos para estreitar o relacionamento técnico entre entidades brasileiras e estrangeiras; a criação de um modelo propício à constituição de negócios de base tecnológica entre entidades técnicas e empresas e, principalmente, promover uma maior presença brasileira no cenário internacional.

Para tanto, é necessário capacitar recursos humanos, estabelecer incentivos a redes de pesquisa na área privada e articular instituições e grupos de pesquisa, objetivando assim criar um Sistema Nacional de Propriedade Intelectual com ampla participação de universidades, institutos de pesquisa e organizações empresariais.

Apesar de exigir custos e envolver grandes riscos para as empresas, o processo de Pesquisa & Desenvolvimento deve ocorrer essencialmente dentro delas. O Estado, reconhecendo esse risco, deve articular instrumentos para apoiar a pesquisa nas empresas, através de isenções fiscais e por encomendas feitas às empresas para utilização de serviços e processos de base tecnológica. Os pontos básicos para as empresas estimularem suas

equipes à inovação são o desenvolvimento da cultura da inovação e a valorização do capital intelectual

Conclusões

O acesso à tecnologia é condição essencial para o crescimento econômico dos países em desenvolvimento. O Brasil tem condições de contar com uma base sólida para gerar novas tecnologias em áreas estratégicas. A preocupação com os ajustes macroeconômicos tem trazido imenso impacto na acumulação de capacitações, que em longo prazo, serão essenciais para o desenvolvimento econômico.

Os problemas decorrentes do restrito avanço tecnológico podem ser solucionados se o país avançar no campo da inovação e gestão tecnológica. Para que isso ocorra, é fundamental a participação de todos os agentes envolvidos nesse processo. A forma de atuação do Estado quanto às políticas industriais e tecnológicas tem sido alterada significativamente. De maneira geral, alguns impactos no Sistema Nacional de Inovação Brasileiro já podem ser observados, tais como a promoção da privatização parcial dos institutos tecnológicos públicos, na tentativa de obter recursos decorrentes do setor privado; o reconhecimento de que os investimentos às novas tecnologias devem estar interligados ao investimento na capacitação e treinamento de recursos humanos.

Ainda, a importância conferida à internacionalização do desenvolvimento de tecnologias tem levado o governo a apoiar as empresas para exportar suas atividades, estabelecendo regras para partilhar e proteger direitos de propriedade intelectual. Os esforços atuais devem, necessariamente, focar o processo de inovação tecnológica com o intuito de aumentar o valor agregado dos produtos brasileiros e a capacidade competitiva das empresas tanto no mercado interno quanto no mercado externo.

Assim, o país deve estar atento ao reconhecimento de que inovação e conhecimento tornam-se cada vez mais visíveis como elementos centrais do crescimento das organizações, e que a inovação é constituída com um processo de busca de aprendizado, socialmente determinado e influenciado por instituições e organizações específicas.

A análise dos principais efeitos da nova Lei de Informática revela sua importância na atração de

empreendimentos de grandes empresas internacionais do setor, e no apoio de algumas iniciativas locais de estabelecimento de unidades de produção e de desenvolvimento tecnológico de empresas brasileiras. É necessário enfatizar a importância de políticas de desenvolvimento industrial e de promoção de substituição de importações, devendo ser estimuladas políticas que visem a internalização de capacitações.

Considera-se que instrumentos de política industrial como a Lei de Informática são fundamentais para a promoção do desenvolvimento industrial e tecnológico em países de economia em desenvolvimento como o Brasil. Para tanto, estas políticas precisam ser direcionadas no sentido de se estabelecer um vínculo mais forte entre as atividades de Pesquisa & Desenvolvimento e a internalização de etapas produtivas associadas ao esforço inovativo.

A Lei de Inovação Tecnológica, numa tentativa de estabelecer uma apromixação entre as instituições produtoras de bens de conhecimento e as produtoras de bens e serviços, surge como mais um instrumento para facilitar a criação de uma cultura de inovação no País. A inovação tecnológica, submetida a uma concepção de desenvolvimento, deve resultar da interação entre pesquisadores, agentes econômicos, grupos sociais e órgãos estatais, configurando um ponto de convergência entre as potencialidades científicas e as necessidades econômicas e sociais.

Finalmente, observa-se a crescente colaboração dos centros produtos ao conhecimento dado a crescente necessidade do processo inovativo em apoiar avanços científicos em todos os setores da economia. Alcançar um equilíbrio nessa área é uma questão central na política de inovação e de propriedade Intelectual dos países em desenvolvimento.

REFERÊNCIAS

1. Chamas, C.I.; Mulkler, A.C. *Proteção e exploração econômica da propriedade intelectual em universidades e instituições de pesquisa*. Rio de Janeiro: UFRJ, **2001**.
2. Firjan - O Papel da inovação e da motivação para a competitividade. Disponível em: http://www.firjan.org.br/notas/media/Paper1_04.pdf Acesso em 14 de Maio de **2006**.
3. Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI). Lei da Propriedade Industrial, Rio de Janeiro, **1996**.
4. Sáenz, Tirso W. & García Capote, Emílio. *Ciência, Inovação e Gestão Tecnológica*. Brasília: CNI/IEL/ SENAI, ABPTI, **2002**.
5. Santos, Nivaldo dos, Romeiro, Viviane Roberto da Silva. A responsabilidade sócio-ambiental das novas tecnologias. *Âmbito Jurídico*. , v.1, p.40 -50, **2007**.
6. Santos, Nivaldo dos, Gomes, Ueliton dos Santos, Echegaray, Xerxes Frederico Andrade, A propriedade intelectual na indústria farmacêutica. *Goiânia Estudos*. , v.33, p.1 - 13, **2005**.
7. Santos, Nivaldo dos, Napolitano, H. B., Teixeira, R. F. A., Gonçalves, E., Gomes, Ueliton dos Santos,, Heck, José Nicolau, Rezende, R. C., Stefani, C. M. O mestrado profissional em tecnologia farmacêutica do APL farmacêutico de Goiás. *Estudos (Goiânia)*. , v.32, p.2233 - 2237, **2005**.
8. Viotti, Eduardo Baumgratz & Macedo, de Matos Mariano. *Indicadores de ciência, tecnologia e inovação no Brasil*. Campinas: Editora da Unicamp, **2003**.

Nivaldo dos Santos^{*1} e Viviane Romeiro²

¹Faculdade de Direito, UCG/UFG.

²Pesquisadora e coordenadora do grupo de pesquisa NUPATTE-GO/RIAPIGI. Mestranda em Planejamento Energético/Bioenergia e Créditos de Carbono –UNICAMP/SP.

*E-mail: nivaldo.santos@pq.cnpq.br

Paradoxo da Qualificação no Mundo da Competência

*Olhai os operários do campo e da cidade
Eles fiam e tecem e, no entanto, andam nus*
(Maiakovski)

A formação teórica, validada pelo diploma, traz os conceitos, as noções, os princípios gerais que descrevem o real, o que Malglaive¹ chama de “saber teórico que se mostra suficiente para assegurar o emprego”.

A noção de qualificação é construída com base na sociologia e, após um grande esforço para conceituá-la, parece haver, há algum tempo, um consenso entre os sociólogos de que se trata de uma noção em aberto, em evolução permanente, porque tem na noção de trabalho, esta também em aberto, uma referência fundamental.

Assim, se antes se limitava ao saber e ao saber-fazer, e era, ainda, historicamente relacionada às operações de classificação dos trabalhadores e determinante dos seus salários, agora ela trata da especificidade do indivíduo, da sua originalidade, trajetória profissional, experiência, das suas capacidades e potencialidades. Seu caráter aberto de noção mostra-se, portanto, importante para a sua sobrevivência e para o estabelecimento de uma diferenciação em relação à competência.

A competência, ao contrário², é uma demanda do patronato, e o termo é empregado por ele e não pelos sociólogos. Ela trata das exigências de cada posto, que as empresas já não sabem definir e cuja ausência se manifesta em uma pane ou no prolongamento da pane. Ela independe das especificidades do indivíduo e diz respeito às capacidades profissionais, à sua formação sistemática e socialmente controlada.

A competência se define, portanto, pelo posto de trabalho. Ela prioriza o trabalho e constitui medida de desempenho do trabalhador. Trata-se de um campo

*A competência se define, portanto,
pelo posto de trabalho. Ela prioriza
o trabalho e constitui medida de
desempenho do trabalhador.*

de conhecimento partilhado com outras disciplinas e profissões: psicólogos, antropólogos, ergonomistas, linguistas, educadores etc. A competência encontra-se, também, e sobretudo, nos comportamentos, nas atitudes que têm por característica fundamental antecipar-se aos problemas e não apenas solucioná-los.

Para o novo modo de produção e acumulação flexível, com a organização e gestão das empresas em redes, é preciso um novo trabalhador. Não basta mais o trabalhador que desempenha funções repetitivas, mecânicas e sem iniciativa. Mesmo o trabalhador que exerce as atividades mais simples, hoje, além de fazer, deve ser capaz de pensar, dominar conhecimentos gerais relacionados ou não ao seu trabalho, interpretar textos, gráficos e tabelas, ter conhecimentos na área de informática, capacidade de interpretação de dados, iniciativa e crítica, e ser capaz ainda de trabalhar em equipe. Assim, além da educação formal, ou seja, da qualificação profissional, é necessária toda uma gama de habilidades relacionadas a novas tecnologias, bem como atitudes e comportamentos. É nessa nova lógica que surge a noção de competência.

noção de competência tem sido colocada como uma alternativa mais adequada do que a de qualificação, pois está mais sintonizada com as “novas necessidades” do

mercado de trabalho, introduzidas pelo progresso técnico e pelas novas formas de gestão, ligadas não mais ao modo taylorista de produção, mas ao modelo baseado na organização japonesa do trabalho, batizada de toyotista. Para ganhar competitividade num mercado em crise, as empresas teriam de aumentar a qualidade e a diversidade de seus produtos e aumentar o número de lançamentos e variedades de um mesmo produto, visando nichos cada vez mais particulares do mercado.

O novo modelo de competências, do ponto de vista das empresas, com relação aos trabalhadores, combinaria, variando conforme o caso, os seguintes elementos: normas de recrutamento que privilegiam o nível de diploma; valorização da mobilidade e do acompanhamento individualizado da carreira; introdução de processos de avaliação contínua do desenvolvimento do funcionário na empresa; novos critérios de avaliação que privilegiam as qualidades pessoais e relacionais como responsabilidade, autonomia, capacidade de trabalhar em equipe, etc.; instigação à formação contínua, ou seja, aprender sempre; desvalorização dos antigos sistemas de classificação fundada nos níveis de qualificação e originados nas negociações coletivas; privilégio das negociações individuais.

Ramos³ problematiza a qualificação enquanto relação social, colocando as competências no plano da responsabilidade do indivíduo. Afirmar ela:

Tensionada teoricamente com a qualificação, a competência, como um conjunto de propriedades instáveis que devem ser submetidas à prova, opõem-se à qualificação avaliada socialmente pelo diploma, título adquirido para sempre, e pela antiguidade e à própria idéia de profissão. Opõem-se, portanto, à dimensão conceitual da qualificação. Essas competências podem ter sido adquiridas em experiências diferentes da educação formal, sendo tratadas como características do indivíduo. Não remetendo a uma categoria formalizada, a noção de competência não justificaria a reivindicação de direitos coletivos.

A competência passa a estar no princípio da organização do trabalho, no lugar da qualificação/profissão. Enquanto o domínio de uma profissão, uma vez adquirido, não pode ser questionado, as competências são apresentadas como propriedades instáveis dentro e fora do exercício do trabalho. Significa dizer que uma gestão fundada na competência

encerra a idéia de que um assalariado deve se submeter a uma validação permanente, dando constantemente provas de sua adequação ao posto, de seu direito a uma promoção ou a uma mobilidade promocional.

Nessa linha de pensamento, o desempenho individual passa a ser critério de sucesso. Segundo Dupas⁴, o desempenho individual passa a ser o supremo critério de sucesso, num contexto em que a sociedade oferece aos cidadãos cada vez menos oportunidades.

Carnoy⁵ afirma que a mundialização exerceu um impacto considerável sobre a educação, principalmente através das reformas de caráter financeiro defendidas pelas instituições monetário-internacionais. Tais reformas propunham-se, antes de tudo, a reduzir os gastos com o ensino público. Nessa versão do ajuste estrutural, a expansão da educação e o ensino de melhor qualidade inscrevem-se, portanto, no âmbito de um financiamento público, restrito nessa área. No novo ambiente mundial, é essencial que os responsáveis pelas políticas educativas tenham pleno conhecimento de que o Estado está realmente impossibilitado de aumentar o orçamento da educação e de que essa “penúria” representa uma preferência ideológica em favor do investimento privado no setor de educação. Segundo o mesmo autor, as consequências dessa nova organização do trabalho são importantes para a educação. Se uma pessoa é levada a trocar com frequência de emprego, quanto melhores conhecimentos gerais tiver adquirido, tanto mais facilmente conseguirá adquirir as competências exigidas para os diferentes postos que vier a ocupar. Por outro lado, os empregadores preferem sempre contratar pessoas que, além de possuírem competências particulares, aprendem rapidamente.

O ensino profissionalizante nunca criou empregos, pois quando existem postos vacantes, a preferência é dada em geral aos jovens com formação profissional que acabam recebendo uma remuneração mais elevada. A flexibilidade na organização do trabalho significa que é mais valorizado um ensino geral de melhor qualidade que ajuda o indivíduo a coletar e interpretar informações, além de lhe proporcionar condições para resolver os problemas.

No entanto, isso significa também que a formação profissional deve ser fundamentada em um ensino geral e polivalente. É forçoso constatar, igualmente,

que os talentos de comunicação e cooperação são tanto mais recompensados quanto mais flexível for o quadro de trabalho.

A noção de competência não se instalou, no entanto, apenas na lógica empresarial. Este modelo chegou também a todos os segmentos da cultura e aos modelos de educação de diferentes estados nacionais. No Brasil, as competências estão definidas nos documentos do MEC na Lei Federal nº 9394/96 - LDB, bem como nas Diretrizes Curriculares Nacionais - DCNs - de Ensino Fundamental e de Ensino Médio, publicados como guias e enviados a todos os professores do país. Na esfera da educação, a noção de competência vem conectada a Diretrizes curriculares nacionais para o ensino médio - Resolução CNE/CEB, de 26 de junho de 1998 com “a defesa da democracia da cidadania, de justiça social, de combate às desigualdades e respeito às diferenças”.

Para o MEC - Ministério da Educação, o problema de diminuição da qualidade está muito vinculado à falta de recursos. Constata referido Ministério que a gestão privada do sistema priorizou uma visão economicista, com “loteamento de recursos a partir de uma relação tempo/custo, substituindo o tempo de aprender, gerando um processo de mercantilização do ensino”. A maneira como o setor público desempenha seu papel na expansão e aprimoramento da educação repercute, de forma bastante diferenciada, na manutenção das tarefas educativas.

Depreende-se que, no contexto atual, as qualificações são modalidades de formação profissional e que competência é mais abrangente porque articula conhecimentos, habilidades e valores.

REFERÊNCIA

1. Malglaive, Gerard. Ensinar Adultos. Portugal: Porto Editora, **1995**.
2. Costa, M.P. Certezas e Incertezas da Educação Profissional por Competências - Goiânia/GO, **2007**.
3. Ramos, M. N. A pedagogia das competências: autonomia ou adaptação? São Paulo: Cortez, **2002**.
4. Dupas, G. Tensões contemporâneas entre o público e o privado. São Paulo: Paz e Terra, **2003**.
5. Carnoy, M. Mundialização e reforma na educação: o que os planejadores devem saber. Brasília: Edições Unesco Brasil, **2002**.
6. Brasil, Lei nº 9.394, de 20 de dezembro de 1996. Estabelece as Diretrizes e Bases de Educação Nacional. Brasília. DOU de 23/12/96, seção I, p.1-27, **1996**.

Manoel Pereira Costa

Gerente de Educação Profissional do SENAI Goiás.

A Importância da Inovação Tecnológica

Com a Lei 10.973, de 2 de dezembro de 2004 – Lei da inovação, foi dado o pontapé inicial para estimular a inovação tecnológica nas empresas. Em 20 de novembro de 2007, o presidente Luiz Inácio Lula da Silva lançou o Plano de Ação 2007-2010 Ciência, Tecnologia e Inovação para o Desenvolvimento Nacional – Investir e inovar para crescer, que prevê investimentos federais de R\$ 41,2 bilhões até 2010.

Isso se deve a vários fatores, dentre eles um ativo relevante, representado pela massa crítica de pesquisadores e empresários. Estes aderiram à tese da importância da inovação, que junto com o conhecimento constitui hoje os principais fatores que determinam a competitividade de setores e empresas.

Ao falar de inovação, o que nos vem à mente é a novidade, algo como a invenção do telefone celular. Esta e algumas outras inovações radicais impulsionaram a formação de padrões de crescimento, com a conformação de paradigmas tecno-econômicos. As inovações podem ser ainda de caráter incremental, feitas em chão de fábrica, referindo-se à introdução de qualquer tipo de melhoria em um produto, processo ou organização da produção dentro de uma empresa, sem alteração na estrutura industrial. Inúmeros são os exemplos de inovações incrementais, podendo gerar crescimento da eficiência técnica, aumento da produtividade, redução de custos, aumento da qualidade e mudanças que possibilitem a ampliação das aplicações de um produto ou processo, ou seja, melhorar aquilo que já existe.

Deve-se entender que inovação não é algo que ocorre apenas em países avançados, em indústrias de alta tecnologia. O processo inovador ocorre quando a

O processo inovador ocorre quando a empresa domina e implementa o design e a produção de bens que sejam novos para ela, independente do fato de serem novos ou não para os seus concorrentes.

empresa domina e implementa o *design* e a produção de bens que sejam novos para ela, independente do fato de serem novos ou não para os seus concorrentes.

Exemplo desse processo ocorreu na nossa empresa - Genix Indústria Farmacêutica Ltda. – que, por uma questão de competição com empresas transnacionais, contratou um pesquisador para estudar o nosso processo produtivo de fabricação de cápsulas gelatinosas duras. Após 14 meses de estudos, verificou-se que com uma mudança no sistema de secagem das cápsulas, a máquina que fazia 1.500.000 cápsulas por dia passou a produzir 1.750.000/dia, com um aumento de produção de aproximadamente 20%. Tal mudança nos custou R\$ 15.000,00.

Aproveitamos esse projeto de inovação em processo e participamos do Prêmio Finep de Inovação tecnológica em 2006 e ficamos em segundo lugar na etapa regional, o que nos deu visibilidade perante a comunidade científica e empresarial. A partir daí, passamos a buscar as universidades e o pesquisadores para nos ajudar na

resolução de alternativas para desenvolvimento de novos produtos e processos. A empresa hoje está participando da rede tecnológica da FAPEG, na elaboração de um projeto para aproveitamento dos resíduos que sobram das cápsulas (aparas) na indústria de ração para peixes que, após a engorda, são alimento para a merenda escolar no interior goiano. Eis aí inovação como ferramenta de desenvolvimento social, capaz de melhorar a qualidade de vida das pessoas.

Mesmo quando se elege o emprego como prioridade maior, como estão tentando os governos, relegar a inovação tecnológica na empresa a uma posição secundária conduz a maus resultados. Foi o que comprovou o ranking da CNI, ao constatar que o crescimento do emprego na indústria, por não vir acompanhado de crescimento equivalente da produção, motivou a queda de produtividade e, conseqüentemente, da competitividade do produto brasileiro no mercado internacional. Inovação tecnológica na indústria gera emprego.

Como presidente do Conselho de Desenvolvimento Tecnológico e Inovação da Federação das Indústrias do Estado de Goiás, tenho convivido permanentemente com membros da academia e com industriais. Convido

a todos para se juntarem a essa corrente, onde a inovação tecnológica será um indutor importante no desenvolvimento do Estado de Goiás, promovendo um grande aumento na formação da mão-de-obra especializada.

O Sistema FIEG (Sesi, Senai, IEL e ICQ Brasil), agora com o lançamento do programa Educação para a Nova Indústria em Goiás, deverá apoiar as indústrias nesse novo cenário contra o apagão da mão-de-obra. Com os índices de crescimento da indústria goiana acima da média nacional, Sesi e Senai já estão com ações práticas, enfrentando o desafio de atender à acelerada e diversificada demanda do setor produtivo, em diferentes regiões goianas. Os investimentos que chegam exigem contrapartida de mão-de-obra.

Ivan da Glória Teixeira

Vice-presidente da Federação das Indústrias do Estado de Goiás e presidente do seu Conselho de Desenvolvimento Tecnológico e Inovação. Diretor-presidente de Genix Indústria Farmacêutica Ltda.

Instruções para envio de artigos para a revista Processos Químicos

Prezado(a) autor(a),

Para que seu artigo possa entrar em nosso processo de avaliação para possível publicação na revista Processos Químicos, o mesmo deverá satisfazer as seguintes condições:

- ▶ Utilizar somente o editor Microsoft Word, numerando todas as páginas;
- ▶ Conter no máximo 40 laudas, incluindo Figuras, Tabelas, Esquemas etc;
- ▶ Conter Resumo e Abstract, ambos com até 100 palavras;
- ▶ Conter Palavras-chave e Keywords, ambos com até 3 palavras;
- ▶ Título com no máximo 20 palavras;
- ▶ Titulação do autor (créditos). Dados pessoais do autor: endereço, telefone, e-mail;
- ▶ As figuras, tabelas, esquemas etc devem ser colocadas após as referências e devidamente identificadas. Se escaneadas, devem ser em alta resolução (800 dpi/ bitmap para traços) com extensão TIF ou JPEG. As fotos ou desenhos com cor (300 dpi/grayscale) devem ser enviadas com extensão tif/jpg, para não termos problemas ao aplicá-las no padrão da Revista. Outras extensões possíveis: cdr, eps, cdx ou opj. No caso particular de esquemas contendo estruturas químicas, estas deverão ter sempre a mesma dimensão, para que possam ser reduzidas uniformemente. Considerar que as figuras deverão ter largura máxima de uma coluna (8,5 cm) ou, excepcionalmente, de 2 colunas (17,5 cm).

► As figuras (gráficos, esquemas, etc.) deverão ter qualidade gráfica adequada (usar somente fundo branco).

► A primeira página deverá conter o título do trabalho, nome e endereço dos autores (para a revista, a menor unidade é o departamento). Havendo autores com diferentes endereços estes deverão se seguir imediatamente ao nome de cada autor. Os autores devem ser agrupados por endereço. Indicar com asterisco(*) o autor para correspondência, colocando seu e-mail no rodapé desta página (um só e-mail). A segunda página deverá conter o título, o resumo e o abstract do trabalho;

► As referências bibliográficas deverão ser numeradas e todas citadas no final do artigo. Será utilizada a abreviatura da revista como definida no Chemical Abstracts Service Source Index (ver <http://www.cas.org/sent.html>). Caso a abreviatura autorizada de uma determinada revista não puder ser localizada e não for óbvio como o título deve ser abreviado, deve-se citar o título completo. Exemplos de citações:

1. Varma, R. S.; Singh, A. P.; *J. Indian Chem. Soc.* **1990**, 67, 518.
2. Provstyanoi, M. V.; Logachev, E. V.; Kochergin, P. M.; Beilis, Y. I.; *Izv. Vyssh. Uchebn. Zadev.; Khim. Khim. Tekhnol.* **1976**, 19, 708.
3. Lemos, T. L. G.; Andrade, C. H. S.; Guimarães, A. M.; Wolter-Filho, W.; Braz-Filho, R.; *J. Braz. Chem. Soc.* **1996**, 7, 123;
4. Ângelo, A. C. D.; de Souza, A.; Morgon, N. H.; Sambrano, J. R.; *Quim. Nova* **2001**, 24, 473.
5. Regitz, M. Em *Multiple Bonds and Low Coordination in Phosphorus Chemistry*; Regitz, M.; Scherer, O. J., eds.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 1990, cap. 2.
6. Cotton, F.A.; Wilkinson, G.; *Advanced Inorganic Chemistry*, 5th ed., Wiley: New York, 1988.

► Espaço duplo entre linhas;

► Fonte: Times New Roman 12;

► Enviar uma cópia do artigo, acompanhada de carta de encaminhamento à Editoria da revista Processos Químicos, para o seguinte endereço eletrônico: revistapq.senai@sistemapq.org.br;

DIÁRIO DO GRUPO PURIFARMA

Anápolis Terça-feira 07 de agosto de 2007

A Genix Indústria Farmacêutica Ltda é a fábrica mais moderna da América Latina, dizem os especialistas.

Instalada em Anápolis/Goiás, a Genix consolida a sua participação no mercado, sendo um dos maiores fabricantes de cápsulas de gelatina dura vazias das Américas.

Consolidando posição.

O grupo Purifarma comemora 20 anos de existência e atuação no mercado farmacêutico e cosmético, neste período se consolidou pela qualidade de seus produtos e serviços. A Genix a mais nova empresa do grupo, onde são produzidas as cápsulas gelatinosas duras vazias, que recebem a marca Extracaps, é considerada por especialistas do mercado como a fábrica modelo das Américas, devido à utilização dos melhores padrões de tecnologia internacional, equipamentos de última geração, pela grande capacidade produtiva e uma equipe de profissionais altamente qualificados.



Alta Tecnologia



Tecnologia é a chave do sucesso.

Com equipamentos de última geração, fornecidos pelo maior e melhor fabricante deste segmento, a Genix conta com uma grande capacidade produtiva e qualidade reconhecida pelos seus milhares de clientes farmacêuticos. As Cápsulas Extracaps são fabricadas em nosso processo totalmente automatizado. Disponíveis em todos os tamanhos: 00el, 00, 0el, 0, 1, 2, 3, e 4.

E são projetadas para garantir altos índices de produtividade e qualidade em máquinas manuais, semi-automáticas e automáticas.

Gravação

É possível a gravação das Cápsulas Extracaps com o nome do cliente nos seguintes formatos:
Axial / Radial / Retificada (corpo e tampa)

Qualidade



Qualidade é fundamental.

Com um rigoroso controle de qualidade durante todo o processo produtivo, a Genix executa todas as análises necessárias nas Cápsulas Extracaps para garantir as características físico-químicas e microbiológicas, conforme a legislação vigente.

Água

A Genix possui um exclusivo sistema de tratamento de água por desmineralização com fluxo contínuo de excelente qualidade, para composição das Cápsulas Extracaps.

Matéria prima



Matéria prima

Todas as matérias primas utilizadas para produção das Cápsulas Extracaps são adquiridas através de fornecedores nacionais, qualificados de acordo com nossas especificações que cumprem as autoridades sanitárias oficiais.

Gelatina

A gelatina de grau farmacêutico, desenvolvida exclusivamente de acordo com as especificações técnicas e com garantia de procedência para produção das Cápsulas Extracaps.

Central de Negócios GRUPO PURIFARMA:

0800 10 5003

Para Grande São Paulo - (11) 6167.5600



São Paulo
R. Coronel Cabrita, 131 - Ipiranga
01545-030 - São Paulo - SP
Fone: (11) 6167-5600 / Fax: (11) 6215-8823

Anápolis I
V.P. - 1E, Quadra 03 - Mód. 01/02
75133-600 - Anápolis - GO
Fone: (62) 4014-9000 / Fax: (62) 4014-9001

Anápolis II
V.P. - 1D, Quadra 02 - Mód. 03/04
75133-600 - Anápolis - GO
Fone: (62) 3316-1244 / Fax: (62) 3316-1944