

Revista científica da Faculdade de
Tecnologia SENAI Roberto Mange

REVISTA **Processos Químicos**

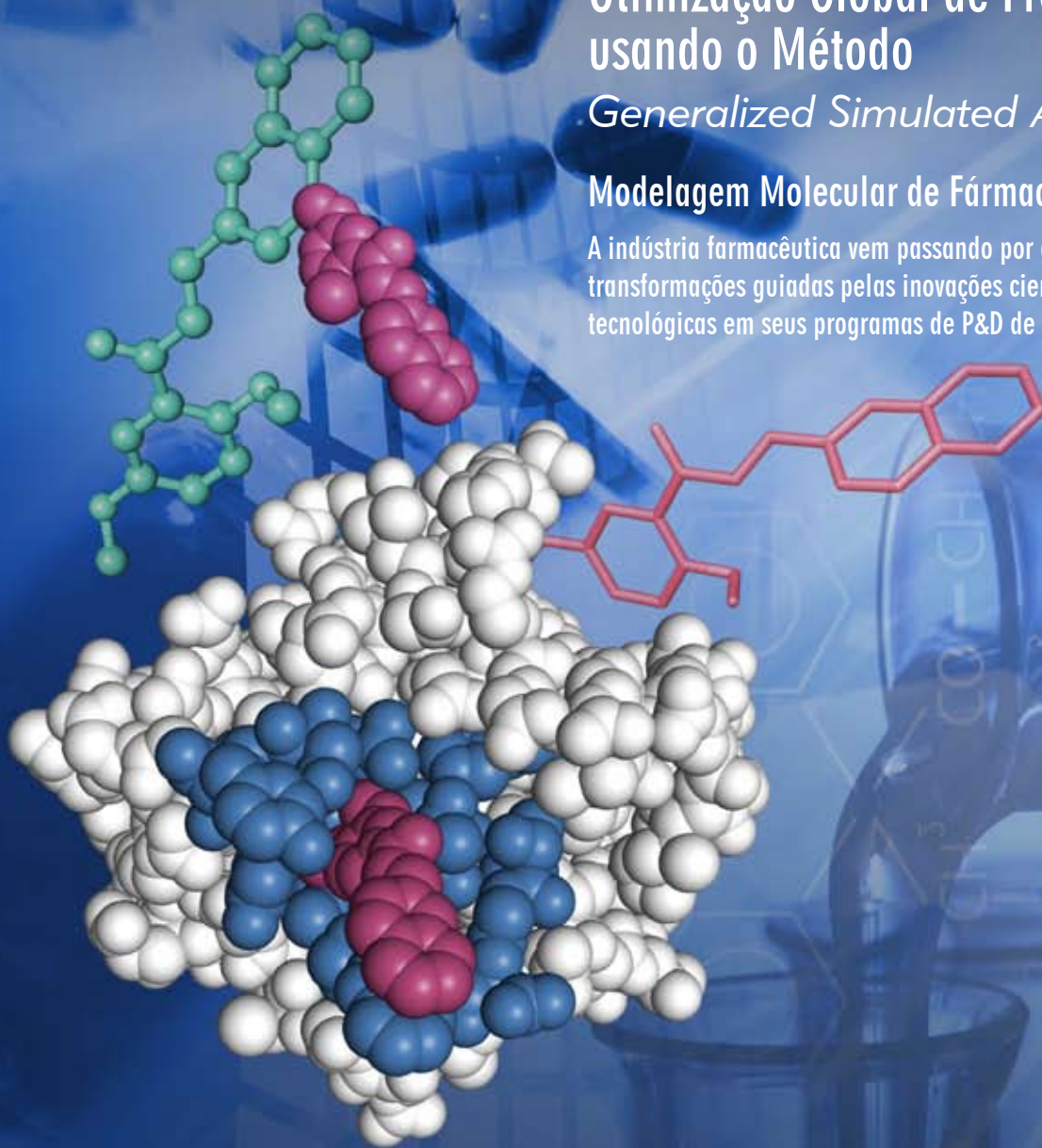
Ano 2
nº 4
Jul/Dez
2008

Otimização Global de Processos
usando o Método

Generalized Simulated Annealing

Modelagem Molecular de Fármacos

A indústria farmacêutica vem passando por grandes
transformações guiadas pelas inovações científicas e
tecnológicas em seus programas de P&D de fármacos



ISSN 1981-8521

REVISTA **Processos Químicos**

Revista científica da Faculdade de
Tecnologia SENAI Roberto Mange



Goiânia, v.2, n.4, ano 2, jul/dez 2008

Paulo Afonso Ferreira

Presidente do Conselho Regional do SENAI

Paulo Vargas

Diretor Regional do SENAI

Manoel Pereira da Costa

Diretor de Educação e Tecnologia

Ítalo de Lima Machado

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

Kleber Carlos Mundim

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.2,

n.4 (jul/dez, 2008). Goiânia: SENAI/DR.

Gerência de Educação Profissional /

Faculdade de Tecnologia SENAI Roberto

Mange, 2008.

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

ARTIGOS CONVIDADOS

- 09 *Otimização Global de Processos usando o Método Generalized Simulated Annealing*
Kleber C. Mundim & Vilma C. T. Delavy

- 24 *Modelagem Molecular de Fármacos*
Rafael V. C. Guido & Adriano D. Andricopulo

ARTIGOS GERAIS

- 37 *Desenvolvimento de Superfícies de Energia Potencial para Sistemas de Cinco Corpos com Caráter Quiral*
Patrícia R. P. Barreto, Alessandra F. Albernaz, Glauciete S. Maciel, Federico Palazzetti, Andrea Lombardi & Gaia Grossi

- 51 *Estudo Químico Quântico da Atividade da Indolo [2,1b] Quinazolina e seus Derivados Análogos contra o Câncer de Mama*
Lilian T. F. M. Camargo, Ademir J. Camargo & Hamilton B. Napolitano

- 62 *Elaboração e Avaliação Sensorial de Barra de Cereais de Linhaça*
Elaine dos S. P. Barbosa & Nástia R. A. Coelho

- 68 *Comportamento Reológico de Farinha Mista Extrusada de Bagaço de Jabuticaba/Arroz*
Diego P. R. Ascheri, Pedro H. X. F. Silva, José L. R. Ascheri & Carlos W. P. de Carvalho

- 74 *Avaliação dos processos de amostragem de inspeção para atributos no setor de matéria prima na indústria farmacêutica*
Emerson Wruck & Shamon H. F. de Souza

- 83 *A Mini-reactor for Glucose Analysis in Human Serum Samples*
Flavio M. Lopes, Sydnei Mitidieri & Kátia F. Fernandes

89

Alterações Neurais Induzidas por Praguicidas

Maria T. A. Batista, Humberto G. Rodrigues, Cristyene G. Benício & Tales A. Aversi-Ferreira

97

Avaliação de Extratos vegetais como indicadores ácido-base empregando titulação espectrofotométrica em fluxo contínuo

Jonas A. Vieira, Lourival C. de Faria & Wesson Guimarães

104

Processo de Implantação do Sistema de Gestão Ambiental na Indústria Farmacêutica

Zélia A. B. de Oliveira & Antônio Pasqualetto

RESUMOS ESTENDIDOS

112

Estudo da Viabilidade de Aplicação de Quitosana e Quitina na Análise de Óleo Diesel por Cromatografia de Camada Delgada

Roberta Signini, Bruno C. B. Martinelli, Monique de J. Rodrigues & Guilherme R. de Oliveira

117

Impregnação da Superfície de Filmes Poliméricos com Sulfeto de Cobre

Fernando A. da Silva, Eliete F. M. Madeira & Katienne A. Linhares

OPINIÃO

121

Novos desafios para a ciência e tecnologia em Goiás

Joel Sant'ana Braga Filho

124

Ações Nacionais do SENAI em Inovação Tecnológica

Orlando Clapp Filho

Estamos frente a mais um número da Revista Processos Químicos editada pela Faculdade de Tecnologia SENAI Roberto Mange, mantida pelo SENAI – Serviço Nacional de Aprendizagem Industrial, do Estado de Goiás. Desta feita, seguindo orientação da Direção Regional para o seu aprimoramento, a Revista vem coroada com a sua incorporação no Qualis, com conceito B - 5, para área multidisciplinar, do CNPq, evidenciando o trabalho sério e comprometido de seu Corpo Editorial com a ciência, a tecnologia e a inovação.

A propósito, o SENAI tem por missão “promover a educação profissional e tecnológica, a inovação e a transferência de tecnologias industriais, contribuindo para elevar a competitividade da indústria brasileira”.

Assim, em seu propósito de contribuir para a promoção da inovação e da transferência de tecnologias, a Revista Processos Químicos apresenta na seção Artigos Convidados dois trabalhos de interesse tecnológico, especialmente para os segmentos Químico, Farmacêutico e Alimentício. O primeiro aborda a otimização global de processos através do método Generalized Simulated Annealing e o segundo descreve, de maneira simples e rigorosa, a modelagem molecular de fármacos. Ambos com exemplos de aplicações tecnológicas. Na seção Artigos Gerais, o texto “Processo de Implantação do Sistema de Gestão Ambiental na Indústria Farmacêutica” trás um exemplo de inovação e de ganhos econômicos obtidos através da gestão industrial no Laboratório NeoQuímica de Anápolis (GO). Finalmente, na Seção Opinião, encontra-se uma descrição politicamente contextualizada dos desafios para a ciência no Estado de Goiás. Na sequência, o artigo “Ações Nacionais do SENAI em Inovação Tecnológica” ilustra os novos caminhos que o SENAI vem trilhando dentro da sua missão de transferir tecnologia para o setor produtivo.

O SENAI de Goiás vem estimulando a inovação e a transferência de tecnologia às indústrias por diversos meios, como é o caso do Programa INOVA SENAI, dirigido aos alunos, técnicos e docentes, incentivando a elaboração e implementação de projetos inovadores. Nessa mesma linha, os Departamentos Nacionais do SENAI e do SESI vêm incentivando uma ação de abrangência nacional visando o desenvolvimento de projetos de pesquisa aplicada elaborados pelos Departamentos Regionais em parceria com empresas que exerçam atividades industriais, com ênfase em inovação tecnológica e/ou social.

Finalmente, o papel desta Revista é fomentar as ações formativas, notadamente, aquelas relacionadas com os nossos cursos superiores de tecnologia, e de pesquisas aplicadas voltadas para os segmentos que utilizam os processos químicos como base de suas ações.

Otimização Global de Processos Usando o Método *Generalized Simulated Annealing*

Kleber C. Mundim & Vilma C. T. Delavy

Um dos maiores desafios do século XXI refere-se à otimização de processos nas mais diversas áreas do conhecimento humano. A demanda crescente na redução de custos nos diferentes setores produtivos e no sentido de manter-se competitivo nesta área do conhecimento, vários pesquisadores têm se dedicado ao estudo de novas técnicas de otimização de processos. Neste contexto, as técnicas de otimização global têm se tornado as mais importantes e eficientes. Em particular, as inovações nos processos químicos visando condições reacionais mais simples, acoplamento de reações, processos multicomponentes, novos catalisadores mais eficientes é busca constante no setor da química industrial. As indústrias de insumos de química fina e farmoquímicas precisam estar alerta para esta evolução, não apenas para a procura de novos fármacos, como também para os processos implantados, visando sempre a uma melhor adequação destes às novas demandas ambientais. Neste contexto, este trabalho tem como principal objetivo examinar do ponto de vista matemático e numérico as características das metodologias básicas dos problemas relativos à otimização de processos em áreas correlatas à Química. A metodologia utilizada terá como base o método estocástico denominado *Generalized Simulated Annealing*.

Palavras-chave: *Otimização de Processos; Generalized Simulated Annealing; Otimização Global.*

Due to this increasing pressure for reducing costs and inventories, in order to remain competitive in the global marketplace, the global optimization methodology has become the “holy grail” in process industries. The most common 21st century goals are maximizing throughput, minimizing cost, and/or efficiency. This is one of the major quantitative tools in the economy and industrial decision making. Optimization procedure is one of the major quantitative tools in the machinery of decision-making. In this paper, we will examine the basic characteristic of optimization problems and their solution techniques and we will also give a brief introduction to global optimization process using the simulated annealing procedure. We will apply it to the computation of problems in chemistry and others subjects. This early result shows that the application of simulated annealing to computation of optimization process is encouraging and it deserves further research.

Keywords: *Optimization Process; Generalized Simulated Annealing; Global Optimization.*

Introdução

A otimização de processos é de extrema importância nas mais diversas áreas do conhecimento humano: seja na física, onde pode ser usada para determinar a configuração mais estável ou conveniente de uma molécula; na química, onde procuram-se as condições ideais para a realização de um experimento (quimiometria); na engenharia, onde se deseja relacionar elementos externos como o fluxo de produção, o gasto de energia; na economia, onde se procura o lucro máximo ou o custo mínimo; na geologia, para estudar-se a prospecção do solo, e, em muitas outras áreas como a estatística, psicologia e biologia. Consciente ou inconscientemente, e independente da classe social e cultural, uma parte considerável da nossa vida é usada na busca da melhor escolha e tomada de decisão, na minimização dos custos de um dado produto, no menor gasto de energia e a realização de atividades no menor tempo.

No contexto matemático, a otimização nada mais é do que o processo pelo qual se determina o valor ótimo de uma grandeza ou observável física (f) em função de um conjunto de variáveis ($f(\vec{p})=f(p_1, p_2, \dots, p_N)$). Ou seja, o objetivo é achar os valores das variáveis $\{p_1, p_2, \dots, p_N\}$ de modo a obter os valores extremos da função f . Estes valores extremos podem ser pontos de máximo, de mínimo ou de sela. Resultado este a ser avaliado por um critério de julgamento preestabelecido. Contudo, uma definição tão simplista não deixa transparecer a real importância dos processos de otimização e nem as dificuldades associadas a eles. O princípio básico de otimização já era conhecido há séculos atrás pelos romanos e pode ser expresso pelos seguintes dizeres: “*De duobus malis, minus est semper eligendum*” (de dois males, escolha o menor).

A otimização ou busca dos extremos é uma das maiores ferramentas quantitativas na maquinaria das tomadas de decisões. Que benefícios resultam da otimização versus tomada de decisões intuitivas? A resposta a esta questão levou pesquisadores a desenvolverem uma variedade de metodologias e técnicas de otimização de processos. O objetivo deste artigo é discutir algumas destas metodologias e aplicá-las ao estudo de alguns exemplos práticos.

Existem basicamente dois tipos de otimização a parcial e a global. Na primeira os pontos ótimos locais de

funcionamento são o alvo; na segunda o que interessa é o ponto ótimo absoluto.

A formulação do problema é, talvez, a fase mais importante na otimização de processos. Tal ação requer, necessariamente, que os elementos essenciais sejam identificados e escritos de forma organizada em uma expressão matemática a partir de definições conceituais (formais ou não).

Quando um problema for traduzido para a sua forma matemática ou modelo, devemos ter uma função, conhecida como função custo ou função objetivo $f(p_1, p_2, \dots, p_N)$, e as condições de contorno referentes ao problema. Essas condições de contorno geralmente se referem a limitações físicas ou econômicas no sistema de estudo. A função custo geralmente é uma forma de representar o lucro, custo, energia, rendimento, etc., em termos de variáveis de relevância ao processo a elas associado.

Existe um algoritmo genérico de seis passos a serem seguidos para a resolução de um problema de otimização¹:

- i. A análise do processo em si, para que se possa explicitar as suas variáveis e as características inerentes ao sistema no qual ele está inserido (colocar o problema em um modelo matemático que o descreva).
- ii. A determinação do critério para a otimização e a especificação da função custo, em termos das variáveis determinadas no primeiro passo. Isto é, determinar como o modelo matemático, que foi achado no passo anterior, deve ser trabalhado.
- iii. O desenvolvimento, via expressões matemáticas, de um processo válido para a comparação entre as variáveis de entrada e seu respectivo resultado e das variáveis de saída e seu resultado, no sentido de validá-los. Esta etapa é denominada teste de aceitação dos resultados.
- iv. Caso a formulação do problema seja muito complicada, deve-se dividir o problema em partes mais manejáveis e/ou simplificar-se a função custo.
- v. Escolher uma técnica de otimização e aplicá-la levando em conta os passos anteriores.
- vi. A avaliação da sensibilidade dos resultados às alterações nos coeficientes da função custo e dos parâmetros de entrada no método de otimização.

Não existe um único algoritmo específico e ideal que possa ser aplicado de forma eficiente para a resolução de todos os problemas de otimização. A sua escolha dependerá de cada caso particular e de vários fatores: da

natureza dos limites estabelecidos; do número de variáveis dependentes e independentes e das características da função custo e seu comportamento esperado. Os pontos citados de maior importância são os dois últimos, ou seja, o número de variáveis e o comportamento da função custo. Se a função tem apenas um mínimo (função convexa), qualquer método gradiente ou derivativo seria mais do que suficiente para resolver o problema. Mas, na maioria dos problemas reais a função é não convexa e contém vários pontos de extremos e inclusive pontos de selas.

Nos gráficos abaixo estão esboçadas um conjunto de funções do tipo não convexas, as quais contêm uma infinidade de pontos mínimos locais e globais. As duas primeiras (Figuras 1 e 2) denominadas por funções de Ackley e de Schwefel, respectivamente, são comumente usadas em testes de eficiência de algoritmos de busca de mínimos globais,

Do ponto de vista topológico as três funções têm

$$f(x, y) = 20 + e - 20e^{-\frac{1}{10}\sqrt{4x^2 + 2y^2}} - e^{(-\cos(2\pi x) - \frac{1}{2}\cos(2\pi y))} \quad (1)$$

$$f(x, y) = 837,9658 - x * \sin(x) - y * \sin(y) \quad (2)$$

A terceira (Figura 3), denominada por função Goldstein-Price, é freqüentemente utilizada na Econometria.

$$f = (1 + (x + y + 1)^2(19 - 14x + 13x^2 - 14y + 6xy + 3y))(20 + (2x - 3y)^2(18 - 32x + 12x^2 - 48y - 36xy + 27y^2)) \quad (3)$$

características totalmente diferentes, fatores estes complicadores para qualquer método de busca de mínimos ou máximos. As duas primeiras contêm uma infinidade de pontos de extremos e a terceira é uma superfície suave e com poucos pontos de mínimos globais. Observe que em particular a primeira contém vários mínimos locais e apenas um ponto infinitesimal onde se localiza o mínimo absoluto ou global. Encontrar o ponto de mínimo absoluto nessas classes de funções é de extrema complexidade, pois elas contêm uma infinidade de pontos de extremos ou derivadas nulas. Em geral os métodos gradientes não têm sucesso neste tipo de problema.

Para que se possa garantir a localização do mínimo

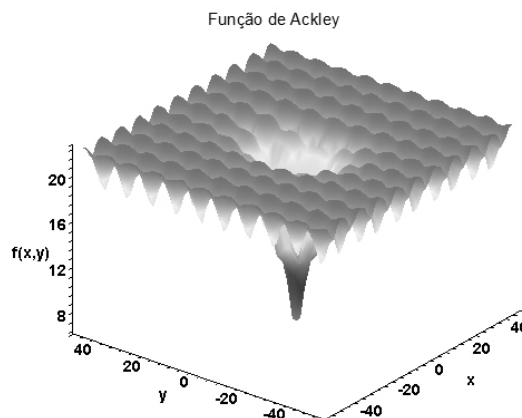


Figura 1: Função de Ackley comumente usada como em teste de algoritmos de busca de mínimos globais.

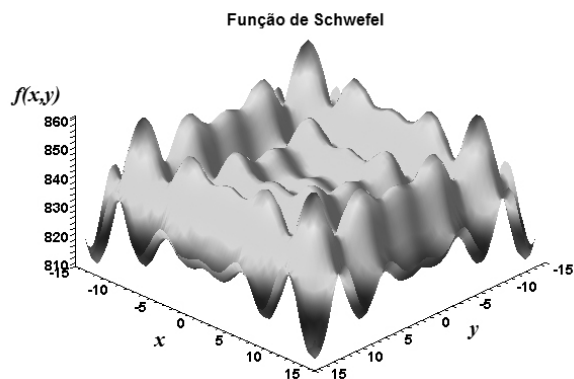


Figura 2: Função de Schwefel comumente usada em teste de algoritmos de busca de mínimos globais.

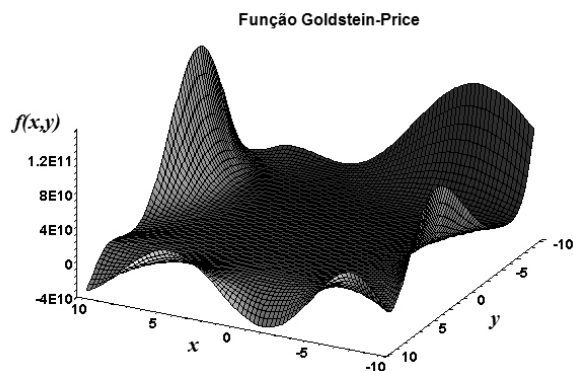


Figura 3: Função Goldstein-Price comumente usada na descrição de alguns modelos em Economia.

global em funções não convexas, o método de busca a ser utilizado não deve ficar preso em mínimos locais e/ou suas vizinhanças (bacias atradoras), e sim, ser capaz de visitar toda a superfície descrita pela função custo², procurando o mínimo global (isto é um problema complexo para métodos gradientes). Independentemente do método de otimização usado, vários ardis estão disponíveis para garantir tal condição, mas todos eles têm suas limitações.

Outro fator a ser observado é o número de variáveis. Por exemplo, um método gradiente seria capaz de localizar o mínimo global em uma superfície convexa (um único mínimo), mas o tempo associado a tal tarefa relaciona-se de forma polinomial com o número de dimensões presentes na função custo. Neste caso, se o número de dimensões for muito grande, uma otimização por métodos gradientes seria inviável por ser computacionalmente muito dispendiosa.

Problemas deste tipo, onde um mínimo global deve ser identificado entre uma variedade de mínimos, e cuja função custo tem muitas dimensões, são chamados de NP-completos (do inglês *Non-Polynomial time complete*). Para este tipo de problema é conveniente a aplicação de métodos de otimização combinatória ou métodos de otimização global. Tais métodos fazem uso de uma função custo, como de costume, mas o espaço sobre o qual a função está definida não é um espaço N dimensional, definido por N variáveis contínuas. Ao invés disso, o espaço é discreto, embora tenha uma enorme gama de configurações possíveis.

A otimização por termalização (*Simulated Annealing*)³ é uma técnica de otimização combinatória muito conhecida e de ampla aplicação nas mais diversas áreas do conhecimento. Nas seções seguintes introduziremos esta metodologia de busca global e mostraremos a sua aplicabilidade em várias classes de problemas.

Fundamentos Metodológicos

SIMULAÇÃO POR TERMALIZAÇÃO OU SIMULATED ANNEALING (SA)

A construção de algoritmos mais eficientes na busca do mínimo global ou mapeamento de hiper-superfícies é uma questão atual que pesquisadores de todas as áreas do conhecimento têm se dedicado. O grande consumo

de tempo computacional e a dificuldade de escapar dos mínimos locais existentes na hiper-superfície são os maiores problemas encontrados nos processos de otimização. Como dito anteriormente, os métodos gradientes possuem como característica uma rápida convergência, porém se prendem facilmente à bacias atradoras de mínimos locais. Existem métodos mais eficientes que possuem habilidade de escapar dos falsos mínimos globais, porém, estes necessitam de um grande número de interações para oferecerem bons resultados, levando a um aumento no tempo computacional empregado. Um método que tem se revelado eficiente ao lidar com esta questão é o *Simulated Annealing* (SA) ou simulação por termalização².

O *Simulated Annealing* se baseia em uma relação entre conceitos termodinâmicos e processos de otimização, onde a técnica de resfriamento gradual garante a obtenção do mínimo global. O termo *Annealing* vem do inglês e significa resfriamento e é usado na metalurgia e pelos vidreiros para modelar um material ou vidro usando o processo de resfriamento controlado. Estes métodos de simulação por termalização têm sido aplicados com sucesso na descrição de vários problemas de mínimos globais, além de mostrar-se especialmente eficiente na determinação de mínimos globais localizados entre vários mínimos locais e no mapeamento de funções não convexas. Na verdade este procedimento é estocástico e consiste em usar o método de Monte Carlo^{4,5} associado a uma temperatura artificial, que diminui gradativamente à medida que o tempo passa.

Esta diminuição gradativa de temperatura tenta “mimetizar” o processo metalúrgico de recozimento, onde um metal derretido é resfriado lentamente para que os átomos do metal em questão tenham a chance de se acomodar na configuração de mínima energia. Num processo de forja, ou resfriamento muito rápido (do inglês, *quenching*), os átomos do metal não têm o tempo necessário para se acomodar na configuração correspondente ao mínimo global e acabam ficando presos em uma configuração que descreve um mínimo local. Portanto, para que se possa garantir que o mínimo global foi atingido é vital controlarmos a redução da “temperatura”. Na verdade, o nome “temperatura” usado no SA não expressa a temperatura física. Ela é apenas um valor artificial ou um ruído externo que age como uma

fonte estocástica que possibilita eventuais escapes de bacias atratoras. Quando esta “temperatura” diminuir o suficiente, o SA ficará confinado em uma pequena região em torno do que foi identificado como menor valor.

O desafio inerente a este método está em diminuir a temperatura o mais rápido possível sem que o sistema fique preso em um mínimo local, ou seja, deseja-se determinar um processo de recozimento que seja o mais próximo possível do equivalente processo de “forja”, mas garantindo que o mínimo global seja atingido.

O algoritmo SA possui uma convergência rápida, que pode ser obtida através da manipulação de seus parâmetros, e possui também, um artifício que permite sair de um mínimo local quando a probabilidade de aceitação possibilitar saltos mais longos. Na procura pelo mínimo da função, os saltos que proporcionam uma diminuição do valor da função sempre são aceitos, os que fornecem valores maiores podem ser aceitos dentro de uma probabilidade de aceitação dada pela distribuição de Boltzmann. Algumas modificações foram feitas na proposta original de Kirkpatrick³, com o intuito de melhorar a convergência do método e diminuir o tempo empregado no processo de minimização ou maximização. Este procedimento ficou conhecido como *Classical Simulated Annealing* (CSA) e foi proposto por Geman e Geman⁶ em 1984, onde eles mostraram que para garantir a convergência o resfriamento deveria ser feito proporcionalmente com o inverso do logaritmo do tempo ou número de ciclos. Em seguida, em 1986, Ceperley e Alder⁷ estenderam este algoritmo para sistemas quânticos. Em 1987, uma nova mudança foi proposta por Szu e Hartley⁸, onde houve a troca da distribuição de visitação gaussiana, por uma distribuição de Cauchy-Lorentz. Com esta distribuição a maioria dos saltos é local, mas esporadicamente, ocorrem saltos não-locais. Estes autores propuseram também, que a temperatura tivesse um decaimento com o inverso do tempo. Estas mudanças proporcionaram uma minimização mais rápida e este método ficou conhecido como *Fast Simulated Annealing* (FSA).

O método de simulação por termalização, na busca do mínimo global, tem como atrativo a capacidade de otimizar sistemas com um grande número de parâmetros e mapear a hiper-superfície da função objetivo. Esta propriedade é de grande importância para o processo de

modelagem de sistemas complexos cuja função objetivo é não convexa e depende de um grande número de parâmetros. No sentido de melhorar a eficiência desses algoritmos, faremos a seguir uma descrição da evolução dos métodos de simulação por termalização, até a sua configuração mais geral o GSA (*Generalized Simulated Annealing*).

O MÉTODO GENERALIZED SIMULATED ANNEALING

Em 1996, foi proposto um método mais abrangente que teria como caso particular o CSA e o FSA. Tal método ficou conhecido como Generalized Simulated Annealing GSA^{1,9}. Inspirado na Termo-estatística não Extensiva proposta por Tsallis¹⁰, este método utiliza como distribuição de visitação a distribuição de Tsallis, sendo que esta possui como caso particular as distribuições de Cauchy-Lorentz e Boltzmann-Gibbs. Neste método a variação da temperatura também foi generalizada de forma que as propostas de Geman e Geman⁶ e Szu e Hartley⁸ fossem englobadas em uma nova expressão para a variação da temperatura.

Nos métodos SA existem três funções que devem ser destacadas: a função distribuição de probabilidade de visitação $g(q,t,T)$ a qual é responsável pela geração dos parâmetros, a função distribuição de probabilidade de aceitação $A(q,t,T)$ responsável por aceitar ou não os novos parâmetros gerados e a função de termalização $T(q,t)$ responsável pelo controle da “temperatura” local. Neste caso, q é o parâmetro de Tsallis e t é o tempo ou número de ciclos realizados. Lembre-se que nos métodos SA a “temperatura” não expressa a temperatura física, é apenas um valor artificial ou um ruído externo que age como uma fonte estocástica que possibilita eventuais escapes de bacias atratoras. Quando esta “temperatura” diminuir o suficiente, o SA ficará confinado em uma pequena região em torno do que foi identificado como menor valor.

Recentemente, Mundim e colaboradores¹¹⁻¹³ redefiniram o método GSA introduzindo os parâmetros q_v , q_A e q_T . No caso convencional usa-se apenas um parâmetro q para as funções $g(q,t,T)$, $A(q,T)$ e $T(q,t)$ e na nova metodologia as funções são $g(q_v,t,T)$, $A(q_A,T)$ e $T(q_T,t)$.

A minimização da função custo $f(\vec{p})$ se dá através

da geração de uma configuração aleatória p_{t+1} partindo de p_t . Caso $f(\vec{p}_{t+1}) \leq f(\vec{p}_t)$, a nova configuração será aceita. Definiremos o conjunto de parâmetros Δp_{t+1} por $\Delta \vec{p}_{t+1} = \vec{p}_{t+1} - \vec{p}_t$. Onde t é o t -ésimo passo no algoritmo SA. Caso $f(\vec{p}_{t+1}) > f(\vec{p}_t)$, a aceitação da nova configuração ficará dependente do cálculo de uma probabilidade de aceitação $A(q_A, T)$, permitindo sair da bacia atratora em que o sistema se encontra.

O fluxograma abaixo (Figura 4) esquematiza o funcionamento do algoritmo GSA, formado por dois códigos computacionais um com o próprio GSA e o outro contendo a função objetivo (código do usuário).

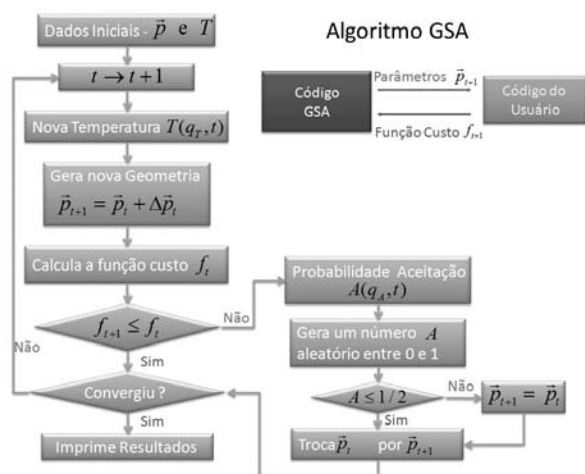


Figura 4: Fluxograma para o algoritmo GSA

A FUNÇÃO DE DISTRIBUIÇÃO DE VISITAÇÃO GENERALIZADA

A escolha apropriada da função distribuição de visitação é de suma importância, porque é através dela que os novos incrementos são gerados para formarem novos saltos ou os novos parâmetros que podem ser aceitos ou não dependendo da probabilidade de aceitação. Uma boa função de distribuição deve abranger toda a hiper-superfície dada pela função custo. No processo de otimização, a função de distribuição deve promover uma visitação local e semi-local, sendo privilegiada a visitação local. Neste contexto, a distribuição g_{q_V} é a que oferece a melhor visitação, sendo que a sua distribuição

pode ser ajustada ao problema através de um parâmetro de visitação q_V . Esta distribuição é dada pela seguinte equação:

$$p_t = g_{q_V}(x) = \left(\frac{q_V-1}{\pi}\right)^{D/2} \frac{\Gamma\left(\frac{1}{q_V-1} + \frac{D-1}{2}\right)}{\Gamma\left(\frac{1}{q_V-1}\right)} \frac{[T_{q_V}(t)]^{\frac{-D}{2-q_V}}}{\left\{1 + (q_V-1) \frac{(x)^2}{2} \right\}^{\frac{1}{q_V-1} + \frac{D-1}{2}}} \quad (4)$$

Onde $\Gamma(x)$ é a função gama e D é dimensão do espaço dos parâmetros. A Figura 5 contém um esboço do comportamento de Δp_t em função de t e do parâmetro de visitação q_V .

A função de visitação acima é usada para gerar, a cada passo do algoritmo, os novos conjuntos de parâmetros dados pela equação

$$\vec{p}_{t+1} = \vec{p}_t + \Delta \vec{p}_t \quad (5)$$

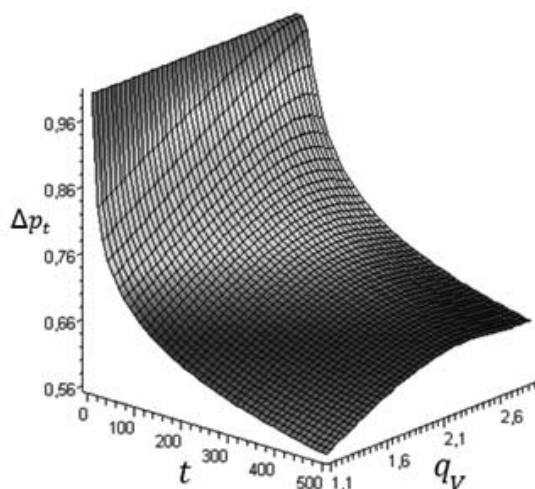


Figura 5: Variação do deslocamento Δp_t em função do número de passos (t) na simulação

Mais especificamente, gera-se um número aleatório x no intervalo $[0,1]$, substitui este número na função de probabilidade $g_{q_V}(x)$ e o número obtido será o Δp_t usado na geração do novo parâmetro (Equação 1). Obviamente, os números aleatórios gerados obedecerão à distribuição probabilidade $g_{q_V}(x)$. Os gráficos abaixo destacam o comportamento dos Δp_t aleatórios gerados em função do número de passos (t) e do parâmetro de aceitação q_T (Figura 6 a) e do parâmetro de visitação q_V (Figura 6 b).

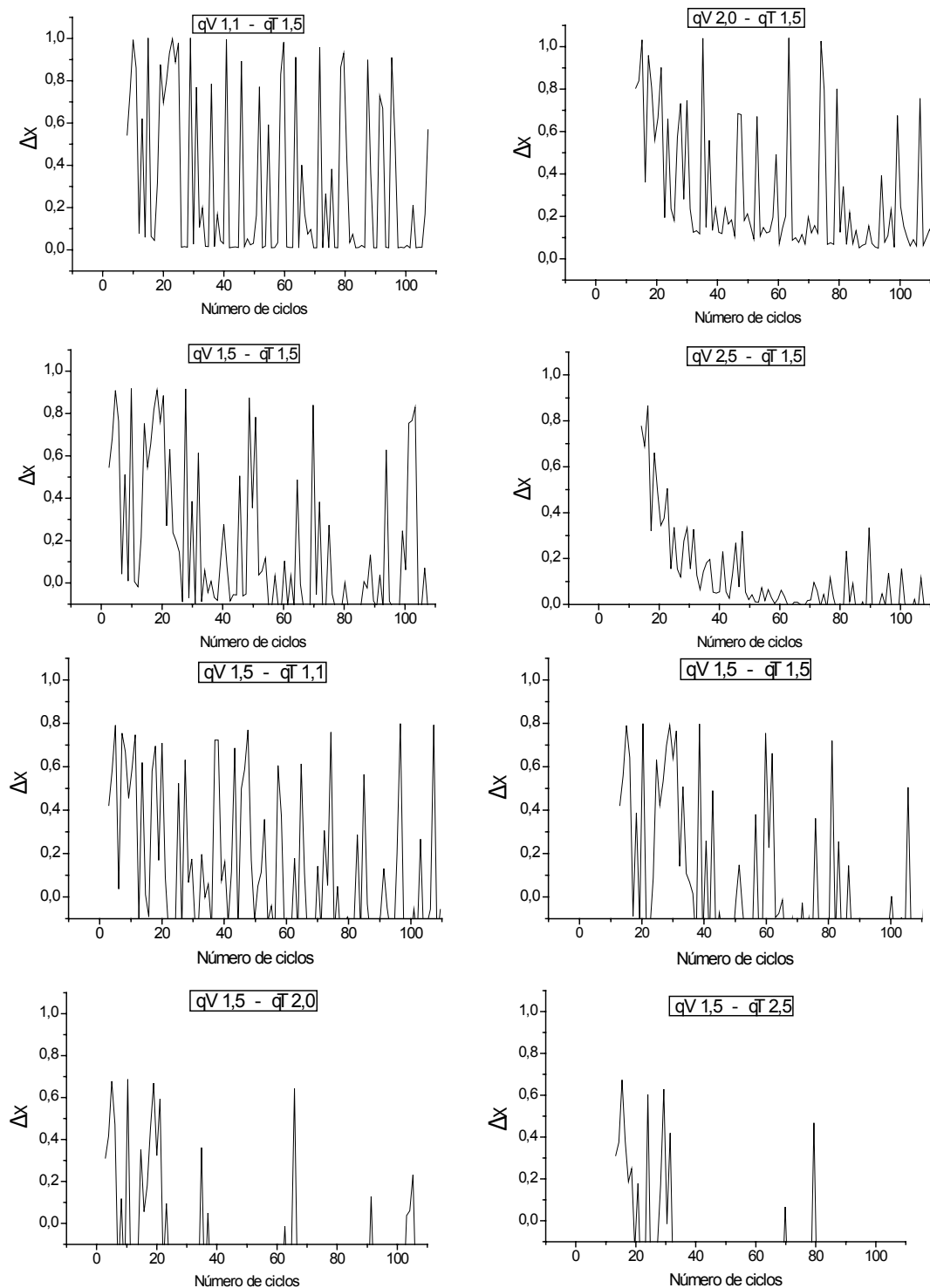


Figura 6: Características dos números aleatórios gerados pela função distribuição probabilidade $g_{q_V}(x)$, para diferentes valores do par (q_V, q_T) em função do número de ciclos aleatórios

Observem que Δp_i varia drasticamente com o par (q_v, q_T) , conseqüentemente deve-se, num processo de otimização, buscar o valor ideal de (q_v, q_T) que permitam mapear a função objetivo no espaço dos parâmetros de uma forma mais eficiente. Isto significa que no caso de superfícies, cujos pontos de mínimos ou máximos estão muito afastados uns dos outros, é necessário que os saltos Δp_i tenham valores grandes e pequenos nos casos em que a hiper-superfície seja muito rugosa. Pode-se mostrar que a nova função de distribuição probabilidade $g_{q_v}(x)$, para $q_v=1$, recai na distribuição de visitação Gaussiana utilizada no método CSA e para $q_v=2$ tem-se como resultado a distribuição de Cauchy do método FSA. Neste sentido, disse que a função de distribuição probabilidade $g_{q_v}(x)$ é uma generalização dos casos convencionais.

Entretanto, para alguns valores de q_v esta distribuição diverge e não é normalizável, isto é, ela não é integrável no espaço dos números reais. Devido as dificuldades de normalização Mundim e colaboradores¹¹⁻¹³ propuseram usar diretamente $g_{q_v}(x)$ no lugar da função integrada e na condição de $D = 0$. Neste caso, a função $g_{q_v}(x)$ gera incrementos Δp_i apenas no intervalo $[0,1]$, veja Figura 7.

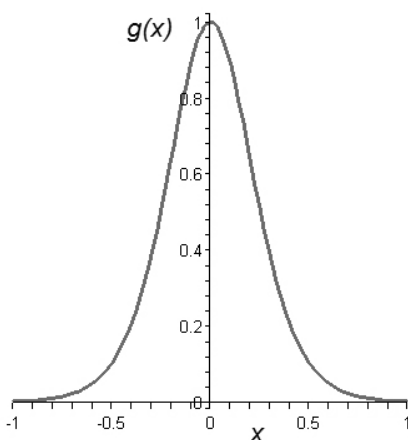


Figura 7: Função $g_{q_v}(x)$ não integrada para o parâmetro $q_v = 1,1$.

A TEMPERATURA ARTIFICIAL: GENERALIZAÇÃO

Como visto anteriormente, o decaimento da temperatura desempenha um papel fundamental na obtenção do mínimo global nos métodos denominados *Simulated Annealing*. No sentido de esclarecer a função da temperatura no procedimento SA, fazemos uma analogia

com a Química dos sólidos. Neste caso, sabemos que uma substância pode atingir o seu estado fundamental se ela for submetida a uma temperatura suficientemente alta, e, em seguida, experimentar um processo de resfriamento adequadamente lento para lhe permitir o equilíbrio térmico. De outra forma, a substância poderia sair do equilíbrio, o que resultaria em um cristal com muitos defeitos, ou uma estrutura metastável - um ótimo local. Esse processo físico conhecido como recozimento pode ser modelado, com sucesso, por métodos de simulação da física da matéria condensada. O contrário do recozimento é uma estratégia conhecida como têmpera, na qual a temperatura do banho quente é baixada instantaneamente, o que favorece, novamente, um estado metastável.

Em analogia com processo de recozimento e de têmpera, citado anteriormente, Geman e Geman⁶ mostraram que uma condição necessária e suficiente para se chegar ao mínimo global (ótimo), na otimização de processos, é que variação da temperatura seja inversamente proporcional ao logaritmo do tempo ou número de ciclos t , isto é,

$$T_B(t) = T_B(t_o) \frac{\ln 2}{\ln(1+t)} \quad (6)$$

Porém, para o FSA, Szu e Hartley⁸ propuseram uma expressão com a finalidade de tornar o resfriamento ainda mais rápido, como a seguir,

$$T_C(t) = \frac{T_C(t_o)}{t} \quad (7)$$

$T_B(t_o)$ é a temperatura inicial para a máquina de Boltzmann e $T_C(t_o)$ é a temperatura inicial para a máquina de Cauchy. Na termo-estatística não extensiva a expressão para a temperatura generalizada tem a seguinte forma onde $T(t_o)$ é a temperatura inicial para a forma generalizada.

A Equação 8 é empregada no algoritmo GSA modificado por Mundim e colaboradores¹¹⁻¹³. Neste caso entende-se que haja uma necessidade de se usar o parâmetro para o resfriamento (q_T) diferente do parâmetro para a visitação (q_v) com o objetivo de se obter uma melhor convergência do método. Para um melhor entendimento da importância e do efeito da temperatura na evolução dos parâmetros $\vec{p}_{t+1} = \vec{p}_t + \Delta \vec{p}_t$ e no mapeamento da hiper-superfície da função custo podemos fazer uma analogia com o caso mecânico como a seguir:

$$T(t) = T(t_o) \frac{2^{q_T-1}}{(1+t)^{q_T-1}} \quad (8)$$

Se uma bola for solta de um determinado ponto e sob a ação de um potencial gravitacional, ela irá quicar no solo uma certa quantidade de vezes. Entretanto, a variação da altitude de soltura (ou energia potencial) reflete na quantidade de saltos empregados para o mapeamento da hiper-superfície de potencial (de forma que, se ela for elevada, há maior número de saltos). Neste caso a altura de soltura está associada a uma energia potencial gravitacional que se transforma em energia cinética que permitirá um maior ou menor movimento da bola sob a hiper-superfície. Quando maior a energia cinética maior serão os saltos da bola que permitirão um melhor mapeamento da hiper-superfície de potencial. Deve-se levar em conta que a bola perde energia cinética com o passar do tempo e, portanto os saltos serão cada vez menores. No caso dos métodos *Simulated Annealing* isto significa resfriamento.

Em analogia a este caso mecânico os saltos sob a hiper-superfície da função objetivo $\Delta \vec{p}_i$ nos métodos SA estão diretamente correlacionados à variação da temperatura e do parâmetro q_T que promove a sua alteração. Isto é, diferentes valores de q_T significam diferentes formas de resfriamento. As temperaturas iniciais ou os valores de $T_B(1)$, $T_C(1)$ e $T(t_0)$ devem ser suficientemente grandes para permitirem, inicialmente, transições ou saltos longos. No entanto, se a temperatura for suficientemente baixa, ocorre a quebra de ergodicidade. Quando isso ocorre, o sistema prefere uma região a outra em uma configuração efetivamente separada em partes importantes de baixo valor da função $f(\vec{p}_i)$ que estão conectados por uma probabilidade de transição essencialmente pequena. Todavia, gastará muito tempo para que o método possa explorar outras regiões de interesse. Convém ressaltar que a velocidade de convergência do algoritmo depende muito, em cada iteração, da escolha da forma funcional T e que T é um parâmetro de controle, por isto referimo-nos T como uma “temperatura”.

O gráfico da Figura 8 descreve o comportamento do processo de resfriamento em função do parâmetro q_T e para um mesmo valor da temperatura inicial. Observa-se que o alcance de valores para $T(t)$ na vizinhança de zero é protelado gradativamente. Em decorrência disso, há geração de muitos saltos longos que terão maior probabilidade de aceitação, comprometendo a sugestão e também a aceitação de grandes mudanças no estado atual

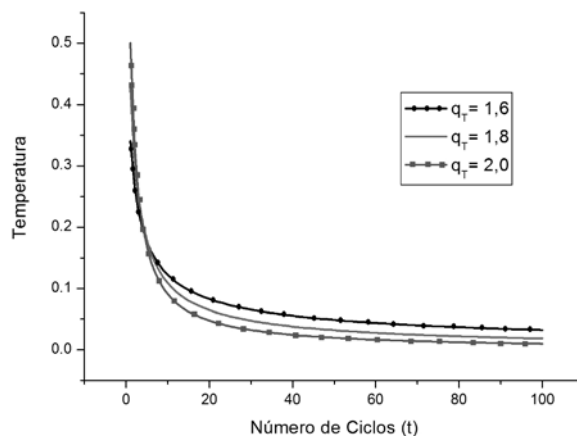


Figura 8: Representa o comportamento da temperatura em função do parâmetro q_T e da temperatura inicial.

do sistema. Essa situação será vantajosa quando o ótimo global se encontrar na região privilegiada pelo método; porém, tratando-se de uma bacia de optimalidade local, o método terá dificuldade para sair desta região.

PROBABILIDADE DE ACEITAÇÃO GENERALIZADA

Apesar da função de distribuição de visitação abranger toda hiper-superfície dada pela função custo, o processo de minimização é gerenciado pela probabilidade de aceitação. A função probabilidade de aceitação é quem determina quais os passos gerados dentro da distribuição de visitação devem ser aceitos. No método *GSA*, a probabilidade de aceitação é construída de tal forma que, com a redução da temperatura durante os ciclos do processo, os pequenos saltos são mais facilmente aceitáveis em relação aos grandes. A importância da função distribuição de visitação nos métodos do tipo SA pode ser melhor entendida do ponto de vista das idéias de Metropolis, como mostraremos nos parágrafos a seguir.

Por volta de 1953, Metropolis *et al.*⁴ introduziram um algoritmo para simular a evolução de um sólido no equilíbrio térmico a uma certa temperatura. O algoritmo de Metropolis gera uma sequência de estados através de pequenos saltos aleatórios que proporcionam uma variação na energia (ΔE) - valor da energia do possível salto menos o valor da energia no salto atual. Se $\Delta E \leq 0$, o deslocamento é aceito e a nova configuração é usada como ponto de partida para os próximos passos. Entretanto se $\Delta E > 0$, o caso é tratado probabilisticamente

pela expressão,

$$P = e^{-\frac{\Delta E}{kT}} \quad (9)$$

sendo T a temperatura do banho quente e k é a constante de Boltzmann. Escolher essa probabilidade de aceitação implica em envolver o sistema em uma distribuição de Boltzmann. Implementando o algoritmo com um gerador de números aleatórios de $[0, 1]$, o número selecionado é comparado com P , dado pela Equação 9. Se a probabilidade de aceitação for maior do que o valor aleatório, a configuração que a promoveu é aceita, se não, a configuração atual é utilizada para produzir um outro passo. Repetindo os passos básicos por várias vezes no processo evolutivo.

A Equação 9 satisfaz o princípio do balanço detalhado¹³. Para $T = 0$, implica em: $P = 1$, se $\Delta E \leq 0$; ou $P = 0$ se $\Delta E > 0$, ou seja, somente os saltos ascendentes são aceitos. Esses limites são importantes para a estabilização assintótica do processo de resfriamento. Porém, uma generalização da probabilidade de aceitação que satisfaça aos critérios de balanço detalhado poderá envolver em sua expressão a razão de termos da forma $1 - (1 - q)^{\frac{\Delta E}{T}}$, impedindo que o limite em $T=0$ seja satisfeito. Assim, na versão usual^{11,9} do GSA propôs-se a seguinte expressão generalizada de probabilidade de aceitação que não satisfaz o critério de balanço detalhado.

Nas Equações 10, q é o mesmo parâmetro da função distribuição de visitação. A constante de Boltzmann, k , foi eliminada por não ter analogia com problemas de otimização e porque T (temperatura artificial) é agora um parâmetro de controle, não é mais a temperatura termodinâmica.

$$P_q = 1, \quad \text{se } \Delta E < 0$$

$$P_q = \frac{1}{[1 + \frac{(q-1)\Delta E}{T}]^{1/(q-1)}}, \quad \text{se } \Delta E \geq 0 \quad (10)$$

Mundim e colaboradores¹¹⁻¹³ estenderam as Equações (10) para um parâmetro q_A diferente do parâmetro de visitação q . Isto é,

$$P_{q_A} = 1, \quad \text{se } \Delta E < 0$$

$$P_{q_A} = \frac{1}{[1 + \frac{(q_A-1)\Delta E}{T}]^{1/(q_A-1)}}, \quad \text{se } \Delta E \geq 0 \quad (11)$$

Se $\Delta E \leq 0$, o salto é aceito e usado como ponto de partida para o próximo passo. Entretanto se $\Delta E > 0$, o caso é examinado probabilisticamente, seguindo os mesmos passos utilizados quando se tratava da Equação 9. Para

$$q_A < 1 \text{ e } \left(1 + \frac{(q_A-1)\Delta E}{T}\right) < 0, \quad P_{q_A} = 0. \quad (12)$$

Dentro dessas hipóteses, $P_{q_A} \in [0, 1]$ ($\forall q_A$, e, para T decrescente de infinito a zero, P_{q_A} varia no intervalo $[0, 1]$, se $\Delta E > 0$; $P_{q_A} = 1$, se $\Delta E < 0$. Uma ressalva é que o GSA, para $T=0$, comporta-se como um método gradiente. Por intermédio de análise gráfica, as relações da probabilidade de aceitação P_{q_A} , com a variação da função objetivo, com a alteração da temperatura artificial inicial e também com a variação do parâmetro de aceitação q_A podem ser melhor entendidas.

Machado e Rabelo¹³ investigaram (Figura 9) o comportamento de P_{q_A} , para diferentes valores de q_A . Eles observaram que para elevar o valor de P_{q_A} , uma interferência no valor de q_A e/ou no valor da temperatura artificial inicial, no sentido de aumentá-los, deve ser feita. Isto implicará que saltos longos terão maior chance de ocorrerem. Porém, se o valor de ΔE tende a aumentar, Figura 9a, a probabilidade de aceitação tende a diminuir. Numa execução do algoritmo do GSA isso implica em restringir a permissão a saltos muito longos, no entanto, se a temperatura inicial for alterada para valores maiores, P_{q_A} aumenta, veja gráfico da Figura 9b. Como consequência, muitos dos passos longos, que outrora foram rejeitados, poderão ser aceitos, ocasionando melhores resultados, ou não, no processo iterativo.

APLICAÇÕES DO MÉTODO DE OTIMIZAÇÃO GLOBAL - GSA

Nas seções subseqüentes serão discutidos alguns exemplos enfatizando o uso do método de otimização global denominado GSA. Os exemplos foram escolhidos para dar uma visão mais elucidativa na aplicação do método em questão.

Como citado anteriormente, uma das dificuldades encontradas nesta área do conhecimento está na determinação do modelo e da função objetivo (função custo) que melhor represente o sistema físico em observação. Na maioria dos casos práticos estas funções

dependem de muitas variáveis, cuja hiper-superfície não é convexa e, portanto apresentam muitos pontos de extremos locais ou globais, podendo inclusive conter estados degenerados, isto é vários mínimos globais idênticos. Nas próximas seções trataremos de algumas aplicações do GSA em problemas práticos.

A) DETERMINAÇÃO DE CONFORMAÇÕES MOLECULARES DE EQUILÍBRIO

Determinação de geometrias moleculares que correspondem aos mínimos energéticos é uma operação corriqueira na área de modelagem molecular de novos fármacos, substâncias e novos materiais. Em particular, na farmacologia para a caracterização da interação fármaco-receptor.

Nesta área do conhecimento a relação entre estrutura molecular e energia é estudada basicamente por duas metodologias distintas; numa delas a interação inter e intra-molecular é tratada do ponto de vista clássico. Neste caso, as ligações entre os átomos são descritas por uma função potencial obtida via mecânica clássica e com base nas leis de Newton; a segunda metodologia trata a ligação química do ponto de vista da teoria quântica. Em ambos os casos, a determinação da geometria molecular de equilíbrio se faz buscando o mínimo absoluto da energia molecular, a qual é uma função das posições atômicas. Em geral, estas funções dependem de milhares de variáveis,

como por exemplos as coordenadas cartesianas de cada átomo. Elas são não convexas e, portanto apresentam uma infinidade de mínimos locais e globais. Aqui os métodos gradientes, em geral, não têm sucesso na determinação dos mínimos absolutos. É importante ressaltar que nestes casos, o conhecimento dos mínimos locais também pode ser importante. Assim, o método de busca ideal deve ter como característica principal o fato de que na busca do mínimo absoluto também determina-se ou mapeia-se os possíveis mínimos locais.

No caso clássico, um possível potencial inter-atômico é dado pela seguinte função energia¹⁴⁻¹⁵,

$$V(\vec{R}_1, \vec{R}_2, \dots, \vec{R}_N) = V_H + V_b + V_{tor-p} + V_{tor-i} + V_C + V_{vdW} \quad (13)$$

Os quatro primeiros termos da Figura 10 tratam das ligações covalentes e os dois últimos das interações de longo e curto alcance, mais especificamente o termo de Coulomb devido as interações eletrostática e o termo de van der Waals. Os quatro primeiros termos são extensões da lei de Hooke. Isto é, nesta aproximação as ligações covalentes são representadas por interações do tipo massa-mola. Os K_i são as constantes de elasticidade, r_i e r_{ij} são as distâncias entre os átomos vizinhos e θ, ϕ e ξ são os ângulos nas ligações químicas. Os q_i são as cargas atômicas e C_6 e C_{12} são os parâmetros de van der Waals.

A otimização de geometria, neste caso, é o procedimento de busca das distâncias inter-atômicas que

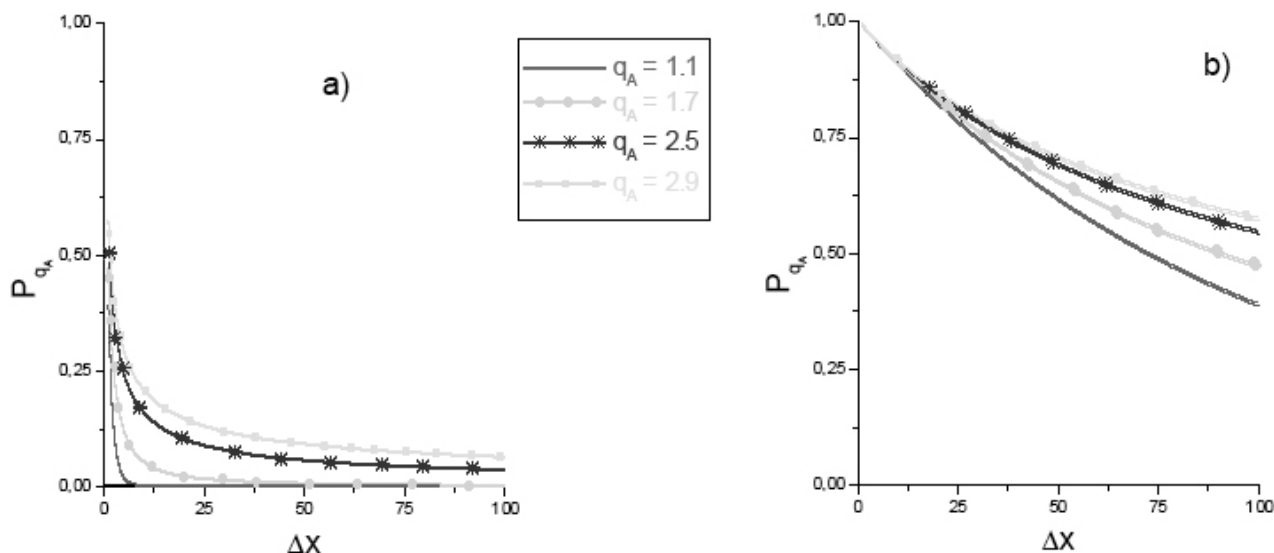


Figura 9: Comportamento da função de distribuição de visitação P_{q_A} para diferentes valores de q_A .

$$V_H = \frac{1}{2} \sum_n^{N_H} K_{Hn} (r_n - r_o)^2$$

$$V_b = \frac{1}{2} \sum_n^{N_b} K_{\theta_n} (\theta_n - \theta_o)^2$$

$$V_{\text{tor-i}} = \frac{1}{2} \sum_n^{N_i} K_{\xi_n} (\xi_n - \xi_o)^2$$

$$V_{\text{tor-p}} = \frac{1}{2} \sum_n^{N_p} K_{\phi_n} (1 + \cos(m\phi_n - \delta_n))^2$$

$$V_c = \frac{1}{4\pi\epsilon} \sum_{i < j}^{N_q} \frac{q_i q_j}{r_{ij}}$$

$$V_{\text{vdW}} = \sum_{i < j}^{N_q} \left[\frac{C_{12}(ij)}{r_{ij}^{12}} - \frac{C_6(ij)}{r_{ij}^6} \right]$$

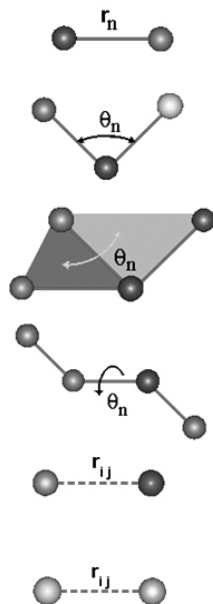


Figura 10: Campo de Força Clássico do programa de modelagem molecular THOR¹⁶ desenvolvido para o estudo de sistemas moleculares de interesse biológico.

minimizam o funcional expresso na Equação 13, onde $\vec{R}_i = (x_i, y_i, z_i)$ é o vetor contendo as coordenadas cartesianas do i -ésimo átomo. À medida que o número de átomos (N) aumenta o número de parâmetros na função cresce com $3N$. Por exemplo, no caso de um sistema molecular com 1.000 átomos a função $V(\vec{R}_1, \vec{R}_2, \dots, \vec{R}_N)$ dependerá 3.000 variáveis. Mapear os mínimos de hiper-superfície com estas características é um problema de extrema complexidade que pode ser tratado eficientemente apenas com métodos de otimização global.

Neste tipo de problema, o procedimento para busca do mínimo absoluto da função energia potencial $V(\vec{R}_1, \vec{R}_2, \dots, \vec{R}_N)$, usando o GSA segue basicamente os seguintes passos;

- Inicializa-se o procedimento com uma dada conformação molecular para calcular a energia molecular usando a função dada na equação (13),
- Em seguida usa-se o GSA para gerar estocasticamente uma nova geometria $(\vec{R}_1, \vec{R}_2, \dots, \vec{R}_N)$,
- Calcula-se o valor da energia potencial $(V(\vec{R}_1, \vec{R}_2, \dots, \vec{R}_N))$, neste ponto,
- Compara-se os valores das energias para as duas últimas geometrias:

- se a energia relativa à ultima geometria é menor do que a anterior, então aceita-se este conjunto de $(\vec{R}_1, \vec{R}_2, \dots, \vec{R}_N)$;

- caso contrário, mantém a geometria anterior como ponto de partida para gerar os novos $(\vec{R}_1, \vec{R}_2, \dots, \vec{R}_N)$.

- Volta-se ao passo (ii) para gerar nova geometria molecular.
- Assim este procedimento entre os passos (ii) e (v) é repetido até atingir o valor mínimo da energia obedecendo a um dado critério de convergência, inicialmente pré-estabelecido.

É importante ressaltar que este procedimento pode ser igualmente utilizado em qualquer outro método molecular, inclusive nos métodos quânticos semi-empíricos ou *ab-initio*^{11,12}.

B) SIMULAÇÃO DE CURVAS ESPECTRAIS

Freqüentemente nos deparamos com o procedimento de ajustes de modelos sob dados experimentais. Este é outro tipo de aplicação onde os métodos de busca global podem ser utilizados com eficiência.

A seguir apresentamos um procedimento usado na simulação de um espectro de difração de raio-X no caso de um cristal de silício inicialmente proposto por Ribeiro e da Silva¹⁷. Na Figura 11 encontra-se as posições atômicas dos átomos em uma pequena célula do cristal, os quais podem ser vistos dos planos cristalográficos (100) e (111).

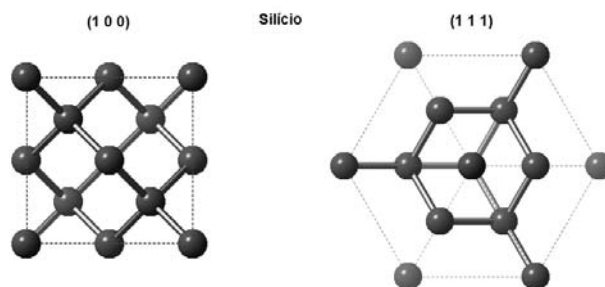


Figura 11: Disposição espacial dos átomos em cristal de silício nos planos (100) e (111) respectivamente.

Nesta aplicação¹⁷ buscou-se simular um espectro experimental de raio-X para a refletividade em função do ângulo de detecção usando o modelo de difração de raio-X proposto por Keller¹⁸. Neste caso elegeu-se a função objetivo como sendo a função desvio quadrático médio entre os dados experimentais e os simulados, isto é

$$\chi^2 = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (f_{exp} - f_{teo})^2 \quad (14)$$

onde N é o número de pontos experimentais, f_{exp} e f_{teo} são as intensidade das refletividades experimentais e teóricas, respectivamente. De acordo como o modelo de Keller, a refletividade é dada pela equação,

$$f_{teo} = \frac{if_p \cos(2\theta)}{1 - if_p - f_p \sin(2\theta)/4} \quad (15)$$

$$f_p = \frac{r_e \sigma \lambda}{\sin(\theta)}$$

onde, para mais detalhes sobre este modelo para a difração de raio-X, consulte a referência [18].

Nesta simulação, o procedimento utilizado para minimizar a função objetivo, Equação 14, seguiu-se os seguintes passos do GSA;

- Inicializa-se o procedimento com um conjunto de parâmetros (r_e, σ, λ) usados na definição da usando a função dada na equação (15),
- Em seguida usa-se o GSA para gerar estocasticamente uma nova geometria (r_e, σ, λ),
- Calcula-se o valor da função χ^2 neste ponto,
- Compara-se os valores das funções para os dois últimos conjuntos de parâmetros:
 - se o χ^2 para o último conjunto de parâmetros for menor do que a anterior, então aceita-se este conjunto de (r_e, σ, λ);
 - caso contrário, mantém os (r_e, σ, λ) anteriores como ponto de partida para gerar os novos (r_e, σ, λ).
- Volta-se ao passo (ii) para gerar a nova função χ^2 .
- Assim este procedimento entre os passos (ii) e (v) é repetido até atingir o valor mínimo do desvio quadrático médio, obedecendo a um dado critério de convergência, inicialmente pré-estabelecido.

A figura abaixo Figura 12 mostra uma destas simulações¹⁷ feitas para um cristal de silício observado no plano (111). Os pontos circulares referem-se aos dados experimentais e a linha contínua refere-se ao modelo teórico que melhor reproduziu os dados experimentais. Os resultados mostram que o método GSA foi suficiente para determinar o mínimo da função objetivo χ^2 .

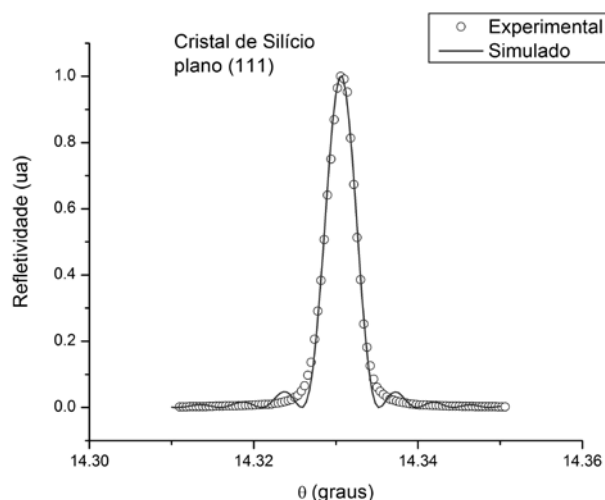


Figura 12: Espectro de raio-X para a refletividade experimental e teórica em função ângulo de detecção (θ).

C) APLICAÇÃO NA ENGENHARIA QUÍMICA: OTIMIZAÇÃO DE PLANTAS

Nesta seção trataremos, em um exemplo simples, da aplicação dos métodos de otimização global na determinação do ótimo no processo de operação de uma indústria química. Neste caso, do ponto de vista matemático, busca-se os pontos de extremos de uma função custo sob condições de vínculos.

Mais especificamente procuramos otimizar o processo, isto é buscar o máximo lucro de produção em duas plantas A e B sendo que cada uma pode manufaturar dois produtos P_1 e P_2 sob a seguintes condições;

Neste caso devemos responder às questões básicas:

- Quantos dias por ano (365 dias) as plantas A e B devem operar processando cada um dos produtos?
- Como usar as informações acima para formular matematicamente a função objetivo para este problema?
- Quais fatores devem ser levados em conta na construção da função custo?

Para resolver este problema, inicialmente definiremos as variáveis a serem otimizadas e suas condições de vínculos. Neste caso existem 4 variáveis designadas pelo vetor $\vec{t} = (t_{A1}, t_{A2}, t_{B1}, t_{B2})$ e representando, respectivamente, o número de dias que cada planta deve operar na produção de cada material.

Vamos propor uma função custo com as seguintes características:

$$F(t_{A1}, t_{A2}, t_{B1}, t_{B2}) = t_{A1} L_{A1} P_{A1} + t_{A2} L_{A2} P_{A2} + t_{B1} L_{B1} P_{B1} + t_{B2} L_{B2} P_{B2} \quad (16)$$

Com a condição $t_{Ai} \geq 0$ e $t_{Bi} \geq 0$, sendo $i = 1, 2$, já que o número de dias deve ser uma grandeza positiva. Considera-se também apenas os valores positivos de L ,

Em seguida, estabelecemos as condições de vínculos sobre as variáveis $(t_{A1}, t_{A2}, t_{B1}, t_{B2})$, isto é;

$$\left. \begin{aligned} t_{A1} + t_{A2} &= 365 \text{ dias} \\ t_{B1} + t_{B2} &= 365 \text{ dias} \\ t_{A2} P_{A2} + t_{B2} P_{B2} &\leq V_1 \end{aligned} \right\} \quad (17)$$

isto é apenas as condições de lucros. É necessário também estabelecer o limite de produção dos materiais que pode ser expresso pela terceira equação em Equação 17.

Tabela 1: Esquematiza as condições de produção das plantas A e B sendo que cada uma pode manufaturar dois produtos P1 e P2 e obter os respectivos lucros L_{A1} ; L_{A2} ; L_{B1} ; L_{B2} .

Planta	Materiais Processados (ton/dia)		Lucro (R\$/ton)	
	1	2	1	2
A	P_{A1}	P_{A2}	L_{A1}	L_{A2}
B	P_{B1}	P_{B2}	L_{B1}	L_{B2}

O procedimento de otimização, neste caso, consiste em usar o simulated annealing (GSA) para buscar de forma estocástica as variáveis $t = (t_{A1}, t_{A2}, t_{B1}, t_{B2})$, que são pontos de extremos da função objetivo expressa pela Equação 16 e satisfaçam as condições de vínculo dadas pelas Equações 17. Os passos do algoritmo GSA são;

- Inicializa-se o procedimento com um conjunto de variáveis $t = (t_{A1}, t_{A2}, t_{B1}, t_{B2})$;
- calcula-se o valor da função $F(t)$ neste ponto;
- em seguida usa-se o GSA para gerar estocasticamente um novo conjunto $t = (t_{A1}, t_{A2}, t_{B1}, t_{B2})$;
- calcula-se o valor da função $F(t)$ neste ponto;
- verifica-se se as condições de vínculos dadas pelas Equações 16 são satisfeitas;

- compara-se os valores das funções para os dois últimos conjuntos de t ;
- se $F(t)$ para o último conjunto de parâmetros for maior do que a anterior, então aceita-se este conjunto de $(t_{A1}, t_{A2}, t_{B1}, t_{B2})$;
- caso contrário, mantém os $(t_{A1}, t_{A2}, t_{B1}, t_{B2})$ anteriores como ponto de partida para gerar os novos t ;
- volta-se ao passo (ii) para gerar a nova função $F(t)$;

Assim este procedimento entre os passos (iii) e (v) é repetido até atingir o valor máximo da função $F(t)$, obedecendo a um dado critério de convergência, inicialmente pré-estabelecido.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao MSc. Fernando C. Rangel pelas importantes sugestões e em particular V. C. T. Delavy agradece ao Ministério da Educação (MEC) pelo apoio financeiro relativo à bolsa PET/MEC.

REFERÊNCIAS

- Mundim, K.C. ; Tsallis, C.; *Int. J. Quantum Chem.* **1996**, 58: (4) 373-381.
- Dall'igna Júnior, A.; Silva, R. S.; Mundim, K. C. ; Dardenne, L. E.; *Genetics and Molecular Biology* **2004**, 27, 4, 616-622.
- Kirkpatrick S.; Gellat, C. D. ; Vecchi, M. P.; *Science* **1983**, 220, 671.
- Metropolis, N.; Rosenbluth, A. W.; Rosenbluth M. N.; Teller, A. H. ; Teller, E.; *Journal of Chemical Physics* **1953**, 21(6), 1087-1092.
- Metropolis, N.; *The Beginning of the Monte Carlo Method. Los Alamos Science Special Issue*, **1987**, 15, 125.
- Geman S.; Geman D.; *IEEE Trans. Pattern Anal. March. Intell. PAMI-6*, **1984**, 721.
- Ceperley, D.; Alder, B.; *Science* **1986**, 231, 555.
- Szu, H.; Hartley, R.; *Phys. Lett. A* **1987**, 122, 157.
- Tsallis, C.; Stariolo, D. A.; *Phys. A* **1996**, 233, 395.
- Tsallis, C.; *J. Stat. Phys.* **1988**, 52, 479.
- Andrade, M.D.; Mundim, K. C.; Malbouisson, L. A.

- C.; *Int. Journal of Quantum Chemistry* **2005**, 103 (5), 493-499.
12. Andrade, M. D.; Nascimento, M. A. C.; Mundim, K. C.; Sobrinho, A. M. C.; Malbouisson, L. A. C.; *Int. Journal of Quantum Chemistry* **2008**, 108 (13), 2486-2498.
13. da Silva, D. M.; Rabelo, J. N. T.; *Estudo de Otimização Global com Base na Termodinâmica Não-Extensiva*, Dissertação de Mestrado- IF-UFG **2005**.
14. Moret, M.A.; Bisch, P.M.; Mundim, K.C.; *Biophysics Journal* **2002**, 82: (3) 1123-1132.
15. Moret, M.A.; Pascutti, P.G.; Bisch, P.M.; Mundim, K.C.; *J. Comput. Chem.* **1998**, 19: (6), 647-657.
16. Areas, E.P.G.; Pascutti, P.G.; Schreier, S.; Mundim, K.C.; Bisch, P.M.; *J. Phys. Chem.* **1995**, 99: (40) 14885-14892.
17. Ribeiro, L.; da Silva, G. J.; Tese de Doutorado, IQ-UnB **2008**.
18. Keller, W. A.; Urbanski, M.; *Phys. Letters A* **1986**, 116 (07), 340-342..
-
- Kleber C. Mundim^{*1} e Vilma C. T. Delavy¹**
- ¹Universidade de Brasília, Instituto de Química. Campus Universitário Darcy Ribeiro Asa Norte 70910-970 - Brasília, DF, Brasil - Caixa-Postal 4478
- ^{*}E-mail: kcmundim@unb.br

Modelagem Molecular de Fármacos

Rafael V. C. Guido & Adriano D. Andricopulo

A indústria farmacêutica vem passando por grandes transformações guiadas pelas inovações científicas e tecnológicas em seus programas de pesquisa e desenvolvimento (P&D) de fármacos. Os modelos tradicionais de pesquisa básica estão progressivamente dando lugar a estratégias modernas baseadas em uma combinação de especialidades atuando em caráter multi- e interdisciplinar. Neste contexto, a química medicinal moderna envolve a aplicação de métodos computacionais como a modelagem molecular, que contribuem significativamente para a otimização de propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas de moléculas bioativas. O presente artigo tem como objetivo apresentar uma abordagem dinâmica de alguns aspectos fundamentais e aplicações da modelagem molecular como ferramenta útil no processo de planejamento de candidatos a novos fármacos.

Palavras-chave: *modelagem molecular; planejamento de fármacos; métodos computacionais.*

The pharmaceutical industry is facing major challenges on the scientific and technological front of their Research & Development (R&D) programs. The modern research paradigm has been and continues to grow at a rapid pace, integrating knowledge of multi- and interdisciplinary teams. Recent advances in medicinal chemistry have created an important foundation in the search for new drug candidates. Modern drug design strategies employ computational methods such as molecular modeling as essential tools in the optimization of pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of bioactive molecules. The aim of this chapter is to provide some fundamental concepts and applications of molecular modeling as a useful tool in the design of new drug candidates.

Keywords: *molecular modeling; drug design; computational methods.*

Introdução

QUÍMICA MEDICINAL E A DESCOBERTA DE NOVOS FÁRMACOS

O processo de descoberta e desenvolvimento de novos fármacos é bastante complexo e fundamenta-se na integração de várias áreas estratégicas, tais como: inovação, conhecimento, tecnologia, gerenciamento e investimentos em *Pesquisa e Desenvolvimento* (P&D).¹ Os avanços da química e biologia, aliados a melhor compreensão de mecanismos fisiológicos e farmacológicos que levam ao aparecimento e desenvolvimento de doenças, tornaram possível o planejamento e a descoberta de fármacos capazes de representar notáveis inovações terapêuticas, proporcionando melhorias significativas na qualidade de vida das diversas populações no mundo.²⁻⁴ Na estratégia de planejamento racional de fármacos, os estudos dos processos evolutivos de reconhecimento molecular em sistemas biológicos assumem grande importância, pois constituem as bases fundamentais para a potência, afinidade e seletividade dos fármacos por seus receptores-alvos. A química medicinal possui papel central nesse complexo paradigma de planejamento e otimização de novas moléculas com atividade biológica.⁵⁻⁷

A química medicinal possui forte caráter multidisciplinar, abrangendo diversas especialidades importantes, como a química orgânica, bioquímica, farmacologia, informática, biologia molecular e estrutural, entre outras. Segundo a *União Internacional de Química Pura e Aplicada* (IUPAC, do inglês *International Union of Pure and Applied Chemistry*), a química medicinal envolve a descoberta, desenvolvimento, identificação e interpretação do mecanismo de ação molecular de compostos biologicamente ativos. Além da descoberta de moléculas bioativas, também estuda os fenômenos envolvidos no metabolismo e o estabelecimento de *relações entre a estrutura química e atividade* (SAR, do inglês, *structure-activity relationships*).⁸ A química medicinal é uma ciência interdisciplinar fundamentada em química e que envolve aspectos importantes das ciências farmacêuticas, médicas, biológicas, físicas e computacionais.

FÁRMACOS E INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

O setor de P&D de fármacos é extremamente

competitivo e se caracteriza por elevados níveis de investimentos, que estão associados a riscos de proporcional magnitude. A ideia de que as maiores companhias farmacêuticas são as melhores em P&D tem se tornado um dogma mundial, já que os fármacos da categoria *blockbuster* (termo do inglês para designar os fármacos com vendas anuais superiores a US\$ 1 bilhão) são os principais responsáveis pelo crescimento da indústria farmacêutica. A capacidade da indústria em destinar recursos para P&D está diretamente relacionada à sua competência em gerar receitas através da venda de um conjunto atrativo de fármacos.⁹⁻¹¹

O processo de descoberta e desenvolvimento de *novas entidades químicas* (NCEs, do inglês, *new chemical entities*) é longo e envolve altos custos.¹² Desde a concepção do projeto até a introdução de um único fármaco no mercado farmacêutico, são investidos de 12 a 15 anos em P&D, com valores totais estimados, no biênio 2004-2006, da ordem de US\$ 500-880 milhões, podendo em alguns casos alcançar cifras superiores a US\$ 1 bilhão (Figura 1).^{7,13,14}

Inovações terapêuticas de grande sucesso, entretanto, são capazes de gerar rendimentos significativos, na ordem de bilhões de dólares anuais. Dentre os fármacos incluídos na categoria *blockbuster*, estão o hipolipemiante atorvastatina (Lipitor®, da Pfizer), que gerou extraordinários US\$ 12,68 bilhões em vendas somente no ano de 2007; o antitrombótico clopidogrel (Plavix®, da Sanofi Aventis); o antiulceroso esomeprazol (Nexium®, da AstraZeneca); e o anti-psicótico olanzapina (Zyprexa®, da Eli Lilly), entre outros (Tabela 1).¹⁵

O processo de descoberta e desenvolvimento de fármacos é dividido em duas grandes fases, a saber: (i) pré-clínica (descoberta ou pesquisa básica) e (ii) clínica (desenvolvimento).^{7,16} Nos estágios iniciais da fase pré-clínica, as pesquisas se concentram na identificação e otimização de moléculas pequenas capazes de modular a atividade do alvo macromolecular eleito para o processo de planejamento (Figura 2). A validação do alvo molecular selecionado é fundamental, pois estabelece a sua relevância no processo fisiopatológico em estudo, além de evidenciar se a sua modulação seletiva é capaz de gerar a resposta farmacológica esperada no controle de uma doença ou disfunção em humanos.^{8,17,18}

As *moléculas bioativas* ou *ligantes* (do inglês, *hits*)

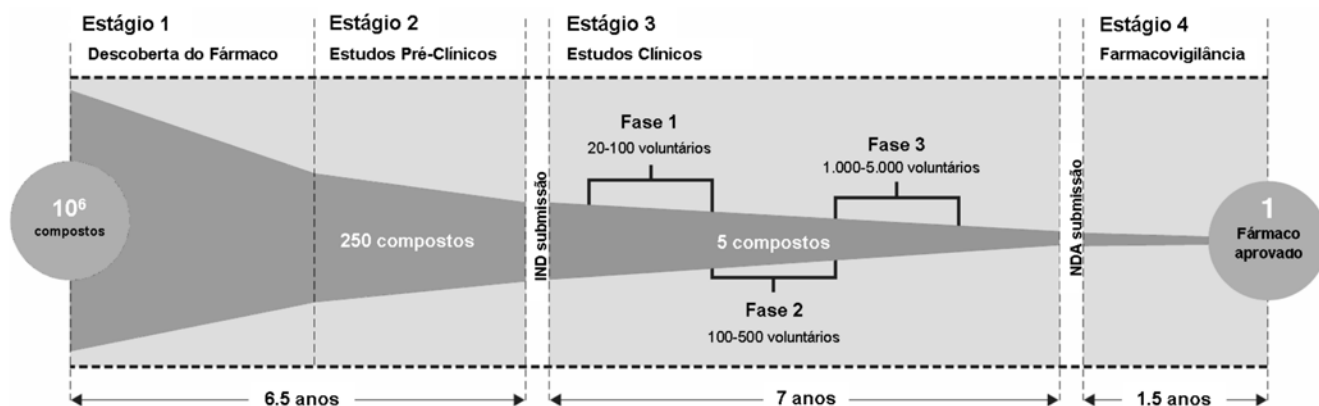


Figura 1: Visão geral do processo de P&D de um novo fármaco.¹⁴

tem sua origem a partir de produtos naturais ou através de síntese orgânica ou coleções combinatórias (Figura 2). As moléculas bioativas podem ser identificadas através de triagens reais ou virtuais, ou ainda através de planejamento racional, mas em todos os casos as suas propriedades biológicas devem ser determinadas experimentalmente. Nessa fase inicial geralmente

são identificadas moléculas com baixa afinidade, que necessitam ser otimizadas em relação a uma série de propriedades (*e.g.*, potência, afinidade, seletividade, biodisponibilidade, toxidez). Os compostos bioativos com melhores propriedades são selecionados como *compostos líderes* (do inglês, *lead compounds*) para posterior otimização molecular (Figura 2).^{17,20,21}

Tabela 1: Os 10 medicamentos da categoria blockbuster mais vendidos no ano de 2007.¹⁵

Posição	Medicamento	Classe terapêutica	Indicação	Companhia	Vendas em 2007 (US\$ bilhões)
1	Lipitor® (atorvastatina)	Redutor de colesterol		Pfizer	12,68
2	Plavix® (clopidogrel)	Anticoagulante	Doenças cardíacas	Sanofi-Aventis	8,77
3	Advair® (fluticasona; salmeterol)	Anti-inflamatório; broncodilatador	Asma	GSK	6,98
4	Nexium® (esomeprazol)	Anti-úlceras	Úlceras	AstraZeneca	5,22
5	Diovan® (valsartan)	Anti-hipertensivo	Hipertensão arterial	Novartis	5,01
6	Zyprexa® (olanzapina)	Anti-psicótico	Esquizofrenia	Eli Lilly	4,76
7	Singulair® (montelucaste)	Broncodilatador	Asma	Merck & Co	4,27
8	Seroquel® (quetiapina)	Neuroléptico	Esquizofrenia	AstraZeneca	4,03
9	Effexor® (venlafaxina)	Anti-depressivo	Depressão	Wyeth	3,80
10	Cozaar® (losartan)	Anti-hipertensivo	Hipertensão arterial	Merck & Co	3,35

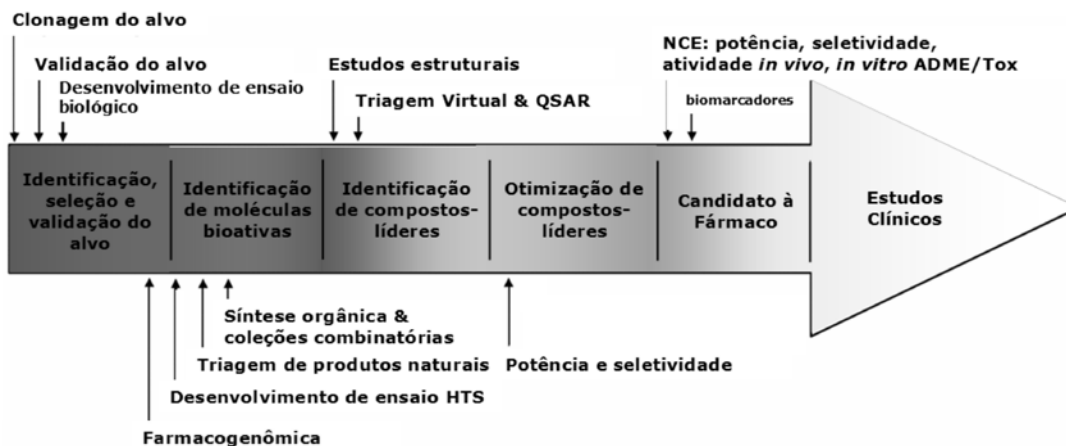


Figura 2: Etapas evolutivas de identificação, seleção e otimização de moléculas no processo de planejamento de fármacos (HTS, triagem em larga escala; QSAR, estudo das relações quantitativas entre a estrutura e atividade; ADME/Tox, propriedades farmacocinéticas/tóxicas: absorção, distribuição, metabolismo e excreção).²⁴

Com o auxílio de métodos em química medicinal é possível explorar o imenso espaço químico delineando o trabalho investigativo na identificação, seleção e otimização de moléculas capazes de interagir com alta afinidade e seletividade com o alvo molecular selecionado (*e.g.*, enzima, receptor), o qual representa o espaço biológico do binômio químico-biológico em questão. Várias estratégias podem ser empregadas, como a organização de bases padrões de dados, a aplicação de filtros moleculares, o emprego de *triagens biológicas automatizadas em larga escala* (HTS, do inglês, *high-throughput screening*) e a *triagem virtual* (VS, do inglês, *virtual screening*). Além disso, técnicas de *planejamento baseado na estrutura do receptor* (SBDD, do inglês, *structure-based drug design*), e de *planejamento baseado na estrutura do ligante* (LBDD, do inglês, *ligand-based drug design*) são amplamente utilizadas, bem como o estudo das *relações quantitativas entre a estrutura e atividade* (QSAR, do inglês, *quantitative structure-activity relationships*). Em todos estes casos, o gerenciamento qualificado da informação possibilita a geração de conhecimento apropriado a partir dos dados disponíveis.^{22,23}

Uma das etapas-chave da Figura 2 é a otimização de compostos líderes em relação às suas propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas, com o objetivo da descoberta de NCEs com elevado potencial de desenvolvimento clínico. Variações estruturais são

utilizadas para adequar o perfil das moléculas às características necessárias ao uso terapêutico em humanos. Neste sentido, a química medicinal oferece várias estratégias capazes de gerar coleções dirigidas de compostos.^{25,26} Os estudos de SAR e de QSAR são importantes para guiar a síntese de novas moléculas com propriedades otimizadas, minimizando o universo de compostos a serem considerados nos programas de triagem biológica. Idealmente, propriedades farmacodinâmicas como potência, afinidade e seletividade, além de propriedades farmacocinéticas de ADME (Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção) devem ser consideradas conjuntamente, facilitando a eliminação de candidatos com propriedades inadequadas e reduzindo os custos do processo de P&D.^{27,28} Na fase pré-clínica de pesquisa básica é realizada uma série de testes *in vitro* e *in vivo* para avaliar o potencial dos candidatos a NCEs em relação a sua segurança e eficácia, visando a sua introdução em fases clínicas para testes em humanos.

Os métodos computacionais estão integrados ao planejamento de fármacos. O seu emprego nos estudos em química medicinal vão desde a identificação, seleção e otimização de moléculas candidatas até a proposição de novas NCEs para uso clínico. A integração desses métodos ao trabalho químico e biológico experimental é um requerimento essencial para a geração de novas moléculas bioativas qualificadas, com propriedades múltiplas otimizadas.^{5,23,28-30}

Após a conclusão da fase pré-clínica, as NCEs selecionadas são submetidas à aprovação das agências regulatórias, como a *Administração Federal de Alimentos e Medicamentos* dos Estados Unidos (FDA, do inglês, *Food and Drug Administration*), para autorização da realização de testes em humanos através da chamada *licença para investigação* de um novo candidato a fármaco (IND, do inglês, *investigational new drug*) (Figura 1). No Brasil, a responsável pelo controle das pesquisas clínicas e registro de fármacos é a *Agência Nacional de Vigilância Sanitária* (ANVISA). Nas fases clínicas são realizados diversos estudos para avaliar a eficácia e a segurança das NCEs candidatas a fármacos.^{13,16}

Fundamentos Metodológicos

ESTRATÉGIAS DE PLANEJAMENTO DE FÁRMACOS

As estratégias de planejamento de candidatos a novos fármacos fundamentam-se no conhecimento prévio do processo fisiológico envolvido no surgimento da doença alvo e na seleção de um alvo macromolecular adequado. O alvo molecular (*e.g.*, proteína, DNA ou RNA) pode ter a sua estrutura tridimensional (3D) conhecida ou não, fato que auxilia na escolha das estratégias de planejamento.¹⁷ Os grandes avanços da genômica e proteômica, bem como a evolução de técnicas como a cristalografia de raios X e ressonância magnética nuclear (RMN), proporcionam um aumento significativo no número de alvos moleculares que possuem suas estruturas 3D disponíveis no *Banco de Dados de Proteínas* (PDB, do inglês, *Protein Data Bank*).^{31,32} O conhecimento da estrutura do alvo macromolecular ou da estrutura de algum complexo ligante-receptor, permite o planejamento de racional de inibidores enzimáticos, ou de agonistas ou antagonistas de receptores através de estratégia de SBDD.^{1,2,5}

Em contraste, quando a estrutura do alvo macromolecular eleito não é conhecida, aplicam-se métodos de LBDD envolvendo o estudo de características multifuncionais de ligantes bioativos conhecidos.^{1,33,34} Em muitos casos, o uso integrado das técnicas de SBDD e LBDD pode gerar informações e novos conhecimentos úteis no planejamento de NCEs, explorando a sinergia e complementaridade inerente entre as técnicas.^{1,35}

QUÍMICA MEDICINAL E OS MÉTODOS DE MODELAGEM MOLECULAR

Métodos computacionais são ferramentas amplamente empregadas nos projetos de P&D de novos fármacos, desde a identificação de moléculas com atividade biológica até a otimização múltiplas de propriedades de compostos líderes. Devido à rápida evolução nas áreas de hardware, software e métodos, os processos computacionais anteriormente executados exclusivamente em estações de trabalho de alto desempenho são hoje em dia realizados em microcomputadores numa escala de tempo bastante razoável. Diante desse cenário, a integração entre técnicas experimentais e computacionais assumiu grande importância no processo de planejamento de fármacos.³⁶⁻³⁸ Neste contexto, duas estratégias de grande impacto destacam-se, o SBDD e o LBDD.

PLANEJAMENTO BASEADO NA ESTRUTURA DO RECEPTOR

O SBDD é uma técnica baseada no conhecimento do arranjo topológico de alvos moleculares, logo, utiliza como pré-requisito a informação 3D detalhada da macromolécula em estudo. Essa informação é geralmente adquirida através da análise de estruturas obtidas por cristalografia de raios X, estudos de RMN ou modelagem por homologia.¹ Tais estruturas encontram-se depositadas em bases de dados públicas onde podem ser acessadas livremente. As principais bases de dados são: PDB,³¹ InterPro,³⁹⁻⁴¹ ExpASY,⁴² e Relibase.⁴³⁻⁴⁵

A *docagem molecular* (do inglês, *molecular docking*), ou simplesmente *docagem* ou *ancoramento* (do inglês, *docking*), é uma dos principais métodos de SBDD empregados em estudos de química medicinal. Esta técnica consiste na predição da conformação bioativa de uma micromolécula (ligante) no sítio de ligação de uma macromolécula (*e.g.*, enzima, receptor, DNA ou RNA), seguida da avaliação (pontuação) e classificação do modo de ligação proposto.^{1,36} A Figura 3 apresenta um esquema geral do processo de docagem molecular. Uma estratégia bastante difundida que emprega os métodos de docagem molecular é a triagem virtual (VS). Nesta aplicação, os programas de docagem molecular são utilizados para identificar e classificar as conformações bioativas de moléculas pertencentes a bases de dados podendo conter

centenas de milhares de compostos disponíveis para aquisição comercial ou síntese.³⁶

A docagem molecular foi introduzida no início da década de 80 tendo contribuído significativamente tanto na fase de descoberta de novas moléculas bioativas, quanto na fase de otimização de compostos líderes em relação a uma série de propriedades, como potência e afinidade, além de algumas propriedades farmacocinéticas, entre outras.^{36,46} Um dos primeiros grandes desafios em SBDD é a seleção do programa de docagem molecular. Os métodos disponíveis são baseados em conceitos que diferem ligeiramente entre si, fazendo com que um programa em particular seja mais adequado para um determinado projeto. É estimado que existam aproximadamente 30 programas de docagem molecular disponíveis,⁴⁷ entre os quais destacam-se o DOCK,⁴⁸ Gold,⁴⁹ FlexX,⁵⁰ Glide,^{51,52} Autodock,⁵³ e Surflex-Dock.⁵⁴

O processo de docagem molecular pode ser dividido em duas etapas principais: (i) modelagem do modo de ligação (predição da conformação bioativa) e (ii) predição da afinidade do ligante pelo sítio. A predição do modo de ligação de moléculas no sítio de interação de receptores-alvos é considerada a etapa mais simples e robusta do processo.³⁸ Para realizar essa primeira etapa, os programas utilizam diferentes métodos de amostragem que atribuem flexibilidade à molécula do ligante. Os métodos de

amostragem podem ser classificados em três categorias principais: (i) Métodos Sistemáticos (*e.g.*, Construção Incremental, Amostragem Conformacional); (ii) Métodos Aleatórios ou Estocásticos (*e.g.*, Método de Monte Carlo, Algoritmo Genético); e (iii) Métodos de Simulação (*e.g.*, Dinâmica Molecular e Minimização de Energia). A etapa de predição da afinidade do ligante pelo sítio de ligação é realizada baseada em funções de pontuação desenvolvidas para avaliar e classificar o modo de interação proposto na etapa anterior. As funções de pontuação utilizadas podem ser agrupadas em três categorias básicas:⁵⁵ (i) Campos de Força, geralmente baseados em métodos de mecânica molecular, quantificam a energia proveniente das interações entre o ligante e receptor e a energia interna do ligante (*e.g.*, G-score e D-score, implementados no pacote de programas SYBYL;⁵⁶ Amber,⁵⁷ implementado no programa AUTODOCK;⁵³ GOLDScore implementado no programa GOLD);⁴⁹ (ii) Empíricas, são funções baseadas no ajuste teórico de dados experimentais através do emprego de equações (*e.g.*, regressão linear) (*e.g.*, LigScore,⁵⁸ PLP,⁵⁸ LUDI,⁵⁸ F-Score,⁵⁶ ChemScore⁵⁶ e X-score⁵⁶); (iii) Funções Baseadas no Conhecimento, que utilizam dados estatísticos dos potenciais de pares atômicos de interação, os quais são derivados de conjuntos de dados proveniente de complexos cristalográficos entre proteínas e ligantes (*e.g.*, PMF⁵⁸ e DrugScore⁶⁰).

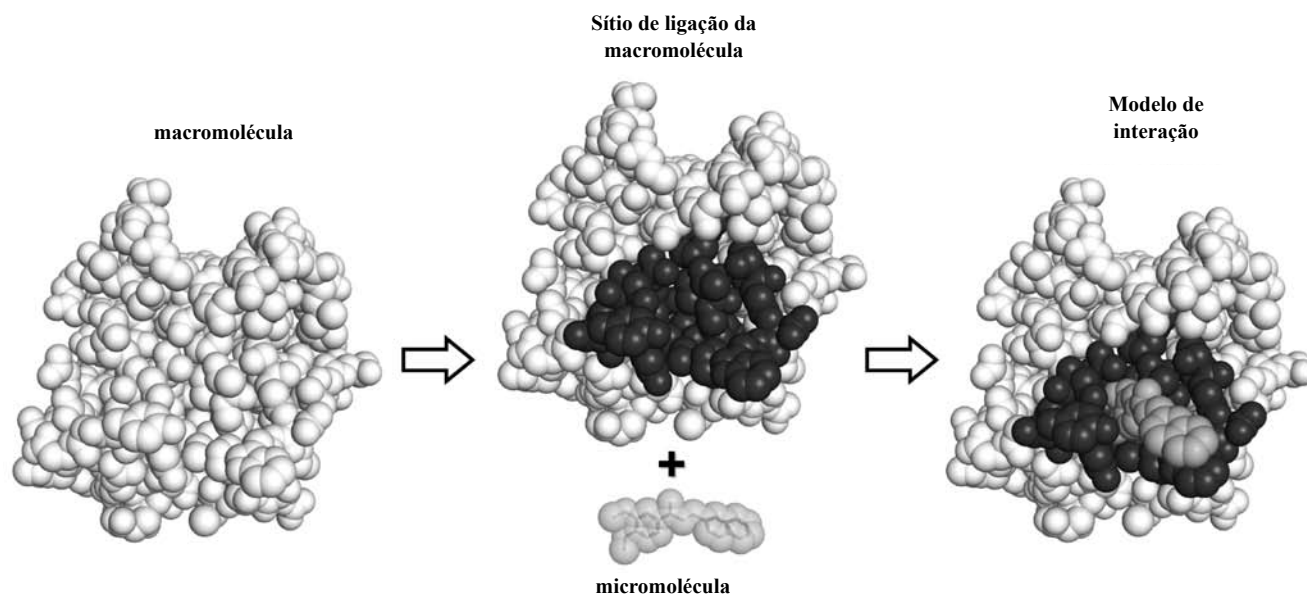


Figura 3: Etapas envolvidas no processo de docagem molecular.

No processo de reconhecimento molecular, a energia livre de ligação (Energia livre de Gibbs) é determinada pela combinação das contribuições entálpicas e entrópicas.³⁸ Esse conceito é implementado nas funções de pontuação de maneira aproximada, uma vez que o componente entálpico está razoavelmente caracterizado e descrito, entretanto, as contribuições entrópicas são difíceis de descrever, pois ainda não são totalmente compreendidas e dependem de um número significativo de fatores, como, por exemplo, a área de superfície hidrofóbica, a liberação de moléculas de água ligadas à cavidade de ligação (dessolvatação) e a imobilização das ligações rotacionáveis na molécula do ligante³⁸. Portanto, as funções de pontuação implementadas nos programas de docagem molecular são funções simplificadas e aproximadas. Entretanto, apesar de explicarem parcialmente o processo de interação ligante-macromolécula, são úteis nos processos de descoberta de novos compostos com atividade biológica.

PLANEJAMENTO BASEADO NA ESTRUTURA DO LIGANTE

Os métodos de LBDD, muito empregados na identificação de novas moléculas bioativas e na otimização de compostos líderes, não exigem informação sobre a topologia do alvo molecular.^{61,62} As principais estratégias de LBDD são baseadas na análise comparativa de moléculas bioativas e podem ser classificadas em quatro categorias principais: (i) Buscas por Similaridade, que utilizam principalmente métodos de *impressão digital molecular* (do inglês, *molecular fingerprint*) para identificar e classificar compostos como similares ou diferentes de um ligante bioativo.⁶³ Esses métodos são baseados no princípio das propriedades similares, ou seja, moléculas estruturalmente relacionadas podem apresentar atividade biológica similar; (ii) Farmacóforos, comumente definidos como um arranjo tridimensional de propriedades moleculares que determinam um conjunto mínimo de condições necessárias para o reconhecimento molecular. Esses métodos envolvem a identificação de padrões farmacofóricos comuns entre conjuntos de moléculas bioativas e a utilização deste padrão (modelo farmacofórico) para buscas de novas moléculas que satisfaçam os requisitos impostos pelo modelo;⁶⁴ (iii) Inteligência Artificial, técnica que se

baseia em regras classificatórias derivadas a partir de um conjunto de moléculas ativas e inativas utilizado para construir e treinar modelos computacionais com a aplicação de técnicas de *aprendizado de máquina* (do inglês, *machine learning*). Posteriormente, o modelo desenvolvido é aplicado para a identificação e seleção de novos compostos com atividade biológica;⁶⁵ (iv) Métodos de QSAR, que buscam identificar e quantificar as relações predominantes entre a estrutura química e atividade biológica de um conjunto treinamento de moléculas quimicamente relacionadas através do uso de descritores moleculares especializados.³⁵ Os métodos de QSAR (*e.g.*, QSAR 2D, QSAR 3D) representam uma das estratégias de LBDD mais empregadas e têm como objetivo o planejamento de moléculas com propriedades superiores em relação àquelas apresentadas pelo conjunto de dados que deu origem ao processo de modelagem. Para o estabelecimento de estudos com alto padrão de qualidade, as moléculas do conjunto treinamento precisam ser quimicamente relacionadas (ocupar o mesmo espaço químico), exercer seus efeitos em um mesmo alvo terapêutico, atuando na mesma cavidade de ligação e através do mesmo mecanismo de ação.^{66,67} A propriedade alvo, geralmente potência ou afinidade, deve ser padronizada e validada para ser útil no desenvolvimento de modelos quantitativos. Propriedades moleculares (*e.g.*, campos moleculares estereoquímico, eletrostático, hidrofóbico) são calculadas e empregadas como descritores. Métodos estatísticos como a regressão por *mínimos quadrados parciais* (PLS, do inglês, *partial least squares*) ou a *regressão linear multivariada* (MLR, do inglês, *multiple linear regression*) são usados para produzir uma relação (equação) que descreve as variações na propriedade alvo em função dos descritores moleculares. O processo cíclico de formulação de QSAR, predição da propriedade alvo, síntese e ensaios biológicos, prossegue até que novas moléculas candidatas a NCEs sejam selecionadas com elevado potencial de desenvolvimento clínico.

Os métodos de QSAR são muito explorados em conjunto com métodos de SBDD quando estruturas 3D dos alvos macromoleculares eleitos são disponíveis.¹ Nesse contexto se destacam os métodos de (i) *análise comparativa de campos moleculares* (CoMFA, do inglês, *comparative molecular field analysis*),⁶⁸ e (ii) *análise*

comparativa dos índices de similaridade molecular (CoMSIA, do inglês, *comparative molecular similarity indices analysis*), que se baseiam na premissa de que a atividade biológica está diretamente relacionada com as interações do tipo fármaco-receptor, ou seja, as moléculas bioativas geralmente produzem seus efeitos através de interações (*e.g.*, de natureza não-covalente) estereoquímicas, eletrostáticas, hidrofóbicas e ligação de hidrogênio com o alvo macromolecular. Como essas interações apresentam caráter tridimensional, estes métodos consideram as moléculas em três dimensões, utilizando *campos moleculares de interação* (MIFs, do inglês, *molecular interaction fields*) como descritores moleculares.

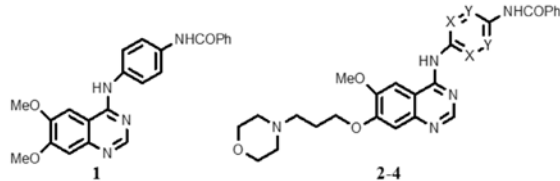
MODELAGEM MOLECULAR E O PLANEJAMENTO DE INIBIDORES DE PROTEÍNAS QUINASES

As proteínas quinases são conhecidas por regular a grande maioria das vias celulares. O genoma humano contém, aproximadamente, 500 genes para proteínas quinases, os quais representam aproximadamente 2% de todos os genes de eucariotos.⁷⁰ A família das proteínas quinases compreende duas grandes subfamílias: (i) proteínas tirosina quinases e (ii) proteínas serina–treonina quinases. Dentre os membros da subfamília de proteínas serina–treonina quinases, encontram-se as Aurora quinases.⁷¹ Os mamíferos expressam três tipos de Aurora quinases: A, B e C, cujas funções biológicas estão relacionadas à regulação da mitose. A expressão e atividade quinase das proteínas Aurora A e B são determinadas pelo ciclo celular, de forma que somente durante a mitose estas proteínas são expressas e apresentam atividade biológica.⁷² A amplificação e super expressão do gene Aurora A foi observada em diversas linhagens de células tumorais (*e.g.*, mama, ovários, cólon, próstata, neuroblastoma e cervical), sugerindo que a proteína Aurora A estaria relacionada à transformação oncogênica.⁷³ Estes resultados levaram a formulação da hipótese de que a inibição da atividade quinase das enzimas Aurora A e B pudesse ser útil no tratamento do câncer.⁷⁴ O desenvolvimento de inibidores de quinases, como o Imatinib (Gleevec®, da Novartis), Gefitinib (Iressa®, da AstraZeneca) e Erlotinib (Tarceva®, da Genentech/OSIP) ilustram o potencial terapêutico dessa

classe de enzimas. Mais recentemente, um potente inibidor de Aurora A e B que se encontra em testes clínicos, o VX-680 (Vertex Pharmaceutical & Merck),⁷⁵ foi capaz de suprimir o crescimento de tumores *in vivo*.

Com o objetivo de descobrir novas moléculas inibidoras de Aurora quinases, uma coleção de cerca de 250.000 compostos da AstraZeneca foi testada para se avaliar a capacidade de inibição da enzima Aurora A quinase.⁷⁶ Dentre os compostos testados, a anilino-quinazolina (composto **1**, Tabela 2) foi identificada como sendo uma molécula bioativa, passando para os estágios seguintes de desenvolvimento.⁷¹ Esse composto apresentou excelentes níveis de inibição da Aurora A ($IC_{50} = 393$ nM).

Tabela 2: SAR dos inibidores de Aurora A derivados quinazolina.



Composto	X	Y	IC_{50} (nM)	Log D
1			393	3,7
2	C	C	110	3,5
3	C	N	3	2,7
4	N	C	629	-

Estudos de SAR envolvendo o grupo quinazolina resultaram na descoberta do composto **2** ($IC_{50} = 0,11$ μ M), onde o substituinte metoxila da posição C7 do anel quinazolina foi substituído por 3-(1-morfolino)propoxila, sendo este composto, aproximadamente, quatro vezes mais potente que o composto **1**. A avaliação do composto **2** contra a Aurora B demonstrou que este possui boa potência inibitória ($IC_{50} = 0,13$ μ M), ao passo que o mesmo efeito não foi observado para outras quinases. Estes resultados sugeriram que os derivados de quinazolina são inibidores potentes e seletivos da Aurora quinase A. Apesar de potente e seletivo, o composto **2** não apresentava características farmacocinéticas adequadas para um novo fármaco, possuindo alta lipofilicidade, baixa solubilidade em água e alta extensão de ligação às proteínas plasmáticas. Diante disso, procurou-se diminuir o valor de log D (coeficiente de partição octanol/solução

tamponada pH 7,4) através da substituição do grupo anilina por um heterocíclico como a pirimidina. Estratégia semelhante foi utilizada anteriormente para aumentar a solubilidade e polaridade do agente antifúngico tioconazol (Tralen®, da Pfizer), administrado por via tópica. A introdução de um substituinte polar (OH) e a substituição dos anéis heterocíclicos (imidazol e tiofeno) por sistemas mais polares (dois anéis triazol), levou a obtenção do fármaco fluconazol (Zoltec®, da Pfizer), administrado por via oral, que apresenta maior solubilidade e atividade contra as infecções sistêmicas.⁷⁷

O derivado 5-pirimidina (composto **3**, Tabela 2) apresentou menor lipofilia ($\log D = 2,7$) e aumento da fração livre no plasma (4,5% livre), apesar da solubilidade em solução aquosa continuar baixa. Além disso, a modificação estrutural que levou a obtenção do composto **3** teve como reflexo o aumento da potência inibitória ($IC_{50} = 3,0$ nM, Tabela 2). O isômero estrutural 2-pirimidina (composto **4**) também foi sintetizado e avaliado frente à enzima Aurora A. Curiosamente, mostrou-se aproximadamente 200 vezes menos ativo

que o isômero 5-pirimidina. Diante deste resultado, os pesquisadores da AstraZeneca utilizaram métodos de SBDD (cristalografia de proteínas e docagem molecular) para identificar os fatores moleculares determinantes relacionados com este dado biológico. A análise do modo de interação do derivado 5-pirimidina no sítio catalítico da enzima sugeria que este isômero é mais potente que o isômero 2-pirimidina devido à sua capacidade de formar ligações de hidrogênio adicionais com resíduos do sítio ativo (Figura 4). De acordo com este modo de interação, o isômero 2-pirimidina presente (composto **4**) não seria capaz de realizar essas interações (Figura 4), oferecendo assim uma explicação para a menor atividade inibitória deste derivado. Posteriormente, foi obtido um complexo cristalográfico entre o domínio catalítico da Aurora A e derivado de quinazolinico 5-pirimidina (código PDB, 2C6E), que revelou o modo de ligação do composto e comprovou os dados de modelagem molecular.

Utilizando a estrutura de **3** como composto líder, foram investigados os efeitos no padrão de substituição do anel fenila do gupo benzamida.⁷¹ Os resultados

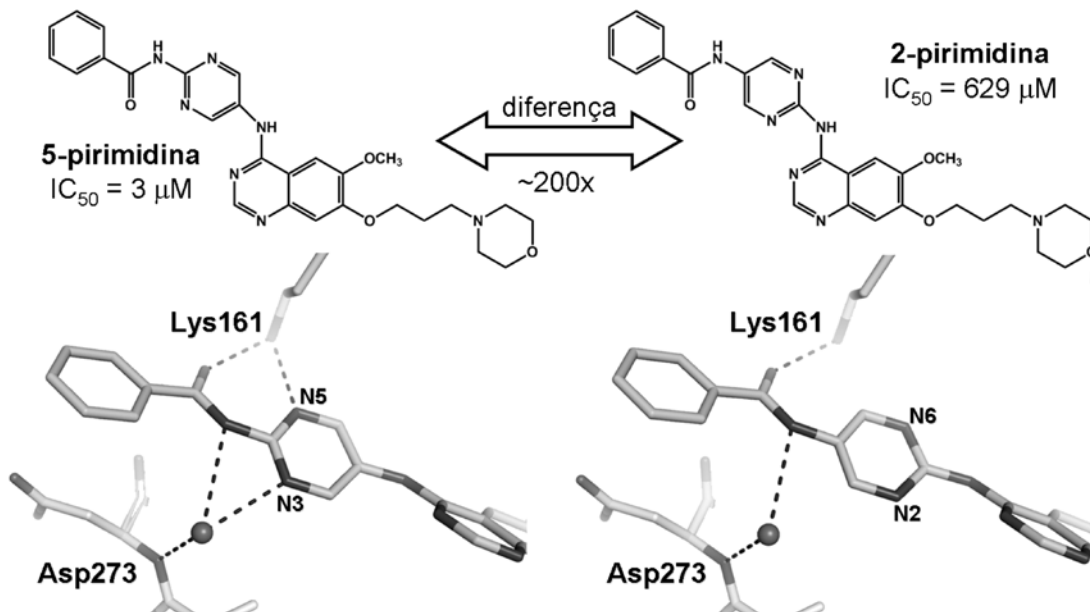
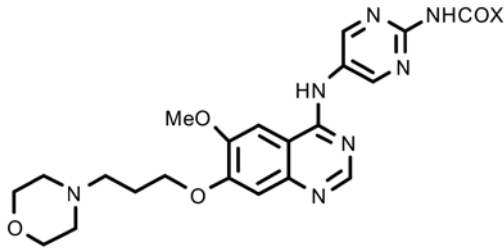


Figura 4. Painel esquerdo: Estrutura molecular e modelo de interação do isômero mais potente 5-pirimidina e os resíduos do sítio ativo da Aurora A. **Painel direito:** Estrutura molecular e modelo de interação do isômero menos ativo 2-pirimidina e os resíduos do sítio ativo da Aurora A. As moléculas dos inibidores e dos resíduos do sítio de ligação estão representadas em modelos bastão, a molécula de água está representada em modelo de esfera e as ligações de hidrogênio estão representadas como linhas tracejadas. O isômero 5-pirimidina estabelece duas ligações de hidrogênio adicionais quando comparado com o isômero 2-pirimidina: i) entre o N3 do anel pirimidina com uma molécula de água, a qual está interagindo com o NH da cadeia principal do Asp273, ii) entre o N5 do anel pirimidina com o Nz da cadeia lateral da Lys161.

indicavam uma preferência por substituintes pequenos e lipofílicos, por exemplo, os análogos 3-cloro e 3-cloro-4-flúor (compostos **5** e **6**, Tabela 3). Estes compostos apresentaram elevada potência *in vitro* contra a Aurora A, bem como promissora atividade celular (80 e 20 nM, respectivamente). A introdução de substituintes maiores (compostos **7** e **8**) foi desfavorável, enquanto que a introdução do substituinte sulfonilamina (composto **9**) resultou numa diminuição de 1.000 vezes na potência biológica quando comparada com o composto **3** (Tabela 3). A substituição do anel fenila por um substituinte heterocíclico (4-piridil, composto **10**) ou alquílico (n-butila, composto **11**) levou a moléculas com maior solubilidade em água, entretanto, com potência reduzida. Apesar de melhorar a potência, a introdução de halogênios no anel fenila resultou num aumento da lipofilia, fato que determinou uma redução na solubilidade e uma maior ligação às proteínas plasmáticas desses compostos. Estudos de modelagem molecular indicaram que o grupo morfolino do C7 da quinazolina estaria posicionado numa região acessível ao solvente. O refinamento

Tabela 3: SAR dos inibidores de Aurora A, substituições no anel benzamida.

		
Composto	X	IC ₅₀ (nM)
5	3-clorofenila	<0,10
6	3-cloro-4-fluorfenila	0,15
7	3-bromo-4-metilfenila	70
8	4-etilfenila	85
9	(4-dipropilaminosulfonil)fenila	3.900
10	4-piridil	690
11	n-butila	17

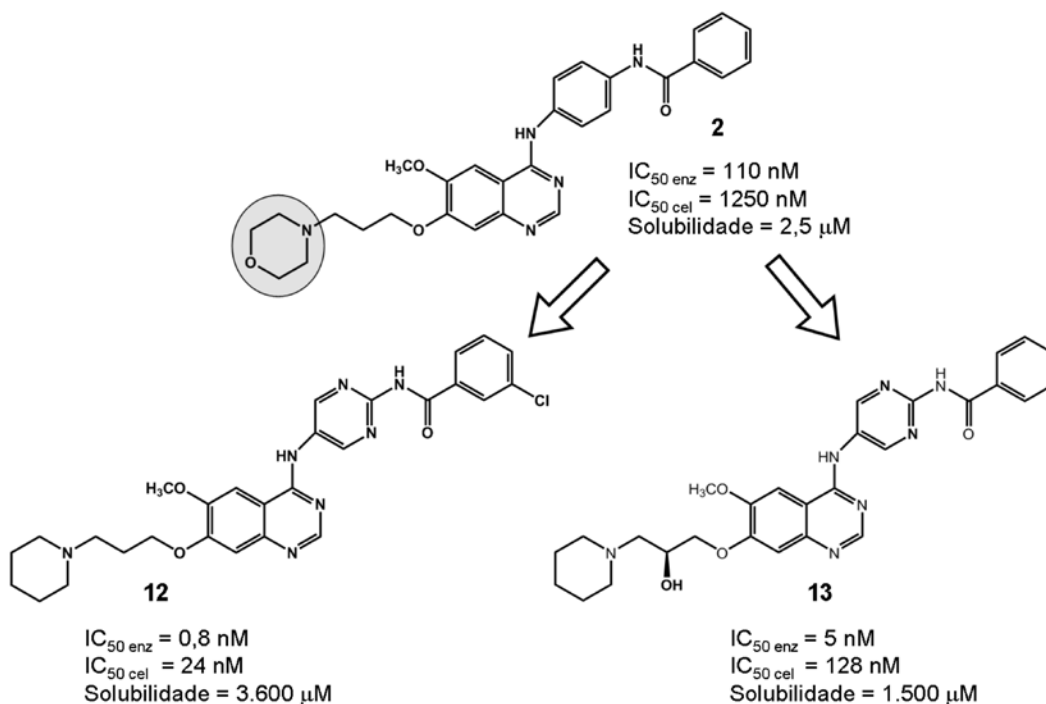


Figura 5: Composto líder (**2**) e candidatos a fármacos na terapia do câncer (**12** e **13**).

posterior do modelo sugeriu a introdução de grupos que pudessem causar um aumento da solubilidade. Baseado neste modelo, a substituição do grupo morfolino por piperidino foi capaz de aumentar significativamente a solubilidade e água (composto **12**). Embora altere a potência inibitória dessa molécula contra a Aurora A nos ensaios enzimático ($IC_{50} = 0,8$ nM) e celular ($IC_{50} = 24$ nM) quando comparada aos demais análogos, essa modificação molecular resultou em uma potência aceitável, tornando o composto **12** (Figura 5) candidato a fármaco na terapia do câncer. Diante desse resultado, os pesquisadores da AstraZeneca ainda retiraram o substituinte cloro do anel fenila e adicionaram um grupo hidroxila na cadeia alifática entre o C7 da quinazolina e o grupo piperidino (composto **13**, Figura 5). O composto **13** apresentou boa solubilidade em água e potência nos ensaios enzimático e celular ($IC_{50} = 5$ nM e 128 nM, respectivamente). Atualmente, o composto **13** encontra-se em fase clínica de desenvolvimento.⁷⁸

Conclusão

Os métodos computacionais de modelagem molecular de fármacos desempenham papel extremamente importante em química medicinal moderna e no processo de planejamento de fármacos, tanto na indústria quanto na academia. A criação de modelos de interação intermolecular e de QSAR permite a identificação de características químicas e estruturais essenciais no processo de reconhecimento molecular. Essas informações, aliadas ao conhecimento em química medicinal e química sintética, são fundamentais na geração de novas classes de candidatos a fármacos com propriedades farmacodinâmicas e/ou farmacocinéticas otimizadas.

REFERÊNCIAS

- Guido, R. V. C.; Oliva, G.; Andricopulo, A. D. *Curr. Med. Chem.* **2008**, 15, 37.
- Davis, A. M.; Teague, S. J.; Kleywegt, G. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, 42, 2718.
- Caprino, L.; Russo, P. *Drug Discov. Today* **2006**, 11, 999.
- Yago, G.; Amram, M.; Magula, T. *Drug Discov. Dev.* **2006**, 12, p. 22.
- Kitchen, D. B.; Decornez, H.; Furr, J. R.; Bajorath, J. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2004**, 3, p. 935.
- Kuhn, D.; Weskamp, N.; Schmitt, S.; Hüllermeier, E.; Klebe, G. J. *Mol. Biol.* **2006**, 359, 1023.
- Lombardino, J. G.; Lowe, J. A. 3rd. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2004**, 3, 853.
- Wermuth, C. G. *The Practice of Medicinal Chemistry*. Academic Press: London, **2003**.
- Agnew, B. *Science* **2000**, 287, 1952.
- Cohen, F. J. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2005**, 4, 78.
- Couzin, J. *Science* **2005**, 309, 728.
- Berndt, E. R.; Gottschalk, A. H.; Philipson, T. J.; Strobeck, M. W. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2005**, 4, 545.
- Dimasi, J. A.; Hansen, R. W.; Grabowski, H. G. J. *Health Econom.* **2003**, 22, 151.
- United States Government Accountability Office (2006). New drug development. Science, business, regulatory, and intellectual property issue cited as hampering drug development efforts. Disponível em: <<http://www.gao.gov/new.items/d0749.pdf>>. Acesso em: 20 Nov **2008**.
- Medical Marketing and Media. Top 20 pharma companies. Disponível em: <<http://www.mmm-online.com/>>. Acesso em: 20 Nov **2008**.
- McGee, P. *Drug Discov. Dev.* **2006**, 9, 16.
- Klebe, G. *Drug Discov. Today* **2006**, 11, 580.
- Anders, H. J.; Vielhauer, V. *Drug Discov. Today* **2007**, 12, 446.
- Salum, L. B. Estudos in silico no planejamento de candidatos a novos fármacos na terapia do câncer de mama e de reposição hormonal. **2007**. 140 f. Dissertação (Mestrado em Física Biomolecular) – Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, **2007**.
- Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. Química medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos. *Artmed*

Editora: Porto Alegre, **2001**.

21. Oprea, T. I.; Allu, T. K.; Fará, D. C.; Rad, R. F.; Ostopovici, L.; Bologna, C. G. J. *Comput. Aided Mol. Des.* **2007**, 21, 113.
22. Thomas, G. *Fundamentals of medicinal chemistry*. Wiley:West Sussex, **2003**.
23. Jónsdóttir S. O.; Jorgensen, F. S.; Brunak, S. *Bioinformatics* **2005**, 21, 2145.
24. Belfield, G. P.; Delaney, S. J. *Biochem. Soc. Trans.* **2006**, 34, 313.
25. Kogej, T.; Engkvist, O.; Blomberg, N.; Muresan, S. J. *Chem. Inf. Model.* **2006**, 46, 1201.
26. Balakin, K. V.; Tkachenko, S. E.; Kiselyov, A. S.; Savchuk, N. P. *Drug Discov. Today: Technol.* **2006**, 3, 397.
27. Bunin, A. B. *Drug. Discov. Today* **2003**, 18, 823.
28. Andricopulo, A. D.; Montanari, C. A. *Mini Rev. Med. Chem.* **2005**, 5, 585.
29. Holbrook, J. D.; Sanseau, P. *Drug Discov. Today* **2007**, 12, 826.
30. Russo, E. *Nature* **2002**, 419, 4.
31. Berman, H. M.; Bhat, T. N.; Bourne, P. E.; Feng, Z.; Gilliland, G.; Weissig, H.; Westbrook, J. *Nat. Struct. Biol.* **2000**, Suppl, 957.
32. Westbrook, J.; Feng, Z.; Chen, L.; Yang, H.; Berman, H. M. *Nucleic Acids Res.* **2003**, 31, 489.
33. Eckert, H.; Bajorath, J. *Drug Discov. Today* **2007**, 12, 225.
34. Willett, P. *Drug Discov. Today* **2006**, 11, 1046.
35. Kubinyi, H. *3D QSAR in drug design: theory, methods and applications*. Kluwer Academic: Leiden, **1993**. v. 1.
36. Moitessier, N.; Englebienne, P.; Lee, D.; Lawandi, J.; Corbeil, C. R. *Br. J. Pharmacol.* **2008**, 153, S7.
37. Davis, A. M.; St-Gallay, S. A.; Kleywegt, G. J. *Drug Discov. Today* **2008**, 13, 831.
38. Sams-Dodd, F. *Drug Discov. Today*, 12, **2007**.
39. Zdobnov, E. M.; Apweiler, R. *Bioinformatics* **2001**, 17, 847.
40. Mulder, N. J.; Apweiler, R.; Attwood, T. K.; Bairoch, A.; Bateman, A. *Nucleic Acids Res.* **2007**, 35, D2248.
41. Mulder, N. J.; Apweiler, R.; Attwood, T. K.; Bairoch, A.; Bateman, A. *Nucleic Acids Res.* **2005**, 33, D201.
42. Gasteiger, E.; Gattiker, A.; Hoogland, C.; Ivanyi, I.; Appel, R. D.; Bairoch, A. *Nucleic Acids Res.* **2003**, 31, 3784.
43. Hendlich, M.; Bergner, A.; Günther, J.; Klebe, G. J. *Mol. Biol.* **2003**, 326, 607.
44. Günther, J.; Bergner, A.; Hendlich, M.; Klebe, G. J. *Mol. Biol.* **2003**, 326, 621.
45. Bergner, A. Günther, J.; Hendlich, M.; Klebe, G.; Verdonk, M. *Biopolymers* **2002**, 61, 99.
46. Kuntz, I. D.; Blaney, J. M.; Oatley, S. J.; Langridge, R.; Ferrin, T. E. *J. Mol. Biol.* **1982**, 161, 269.
47. Leach, A. R.; Shoichet, B. K.; Peishoff, C. E. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 5851.
48. Shoichet, B.K.; Kuntz, I.D. *J. Mol. Biol.* **1991**, 22, 327.
49. Jones, G.; Willett, P.; Glen, R. C.; Leach, A. R.; Taylor, R. *J. Mol. Biol.* **1997**, 267, 727.
50. Rarey, M.; Kramer, B.; Lengauer, T.; Klebe, G. J. *Mol. Biol.* **1996**, 261, 470.
51. Friesner, R. A.; Banks, J. L.; Murphy, R. B.; Halgren, T. A.; Klicic, J. J.; Mainz, D. T.; Repasky, M. P.; Knoll, E. H.; Shelley, M.; Perry, J. K.; Shaw, D. E.; Francis, P.; Shenkin, P. S. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 1739.
52. Halgren, T. A. ; Murphy, R. B.; Friesner, R. A.; Beard, H. S.; Frye, L. L.; Pollard, W. T.; Banks, J. L. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 1750.
53. Morris, G. M.; Goodsell, D. S.; Halliday, R. S.; Huey, R.; Hart, W. E.; Belew, R. K.; Olson, A. J. *J. Comput. Chem.* **1998**, 19, 1639.
54. Jain, A. N. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 499.
55. Wang, R.; Lu, Y.; Wang, S. *J. Med. Chem.* **2003**, 46,

2287.

56. Tripos – Sybyl, **2008**. Disponível em: <<http://www.tripos.com/>>. Acessado em: 12 Fev 2008.
57. Weiner, S. J.; Kollman, P. A.; Nguyen, D. T.; Case, D. A. J. *Comput. Chem.* **1986**, 7, 230.
58. Accelrys - cerius2, **2008**. Disponível em: <http://www.accelrys.com/products/cerius2/>>. Acessado em: 12 Fev 2008.
59. Wang, R.; Lai, L.; Wang, S. J. *Comput.-Aided Mol. Des.* **2002**, 16, 11.
60. Gohlke, H.; Hendlich, M.; Klebe, G. J. *Mol. Biol.* **2000**, 295, 337.
61. Lengauer, T.; Lemmen, C.; Rarey, M.; Zimmermann, M. *Drug Discov. Today* **2004**, 9, 27.
62. Eckert, H.; Bajorath, J. *Methods Mol Biol.* **2008**, 453, 349.
63. Willett, P. *Drug Discov. Today* **2006**, 11, 1046.
64. Mason, J. S.; Good, A. C.; Martin, E. J. *Curr. Pharm. Des.* **2001**, 7, 567.
65. Warmuth, M. K.; Liao, J.; Rätsch, G.; Mathieson, M.; Putta, S.; Lemmen, C. J. *Chem. Inf. Comput. Sci.* **2003**, 43, 667.
66. Guido R. V. C.; Trossini, G. H.; Castilho, M. S.; Oliva, G.; Ferreira, E. I.; Andricopulo, A. D. *J. Enz. Inhib. Med. Chem.* **2008**, 23, 964.
67. Guido, R. V. C.; Castilho, M. S.; Mota, S. G.; Oliva, G.; Andricopulo, A. D. *QSAR Comb. Sci.*, **2008**, 27, 768.
68. Cramer, R. D.; Patterson, D. E.; Bunce, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5959.
69. Klebe, G.; Abraham, U.; Mietzner, T. J. *Med. Chem.* **1994**, 37, 4130.
70. Scapin G., *Drug Discov. Today* **2002**, 7, 601.
71. Heron, N. M.; Anderson, M.; Blowers, D. P.; Breed, J.; Eden J. M.; Green, S.; Hill, G. B.; Johnson, T.; Jung, F. H.; McMiken, H. H.; Mortlock, A. A.; Pannifer, A. D.; Pauptit, R. A.; Pink, J.; Roberts, N. J.; Rowsell, S., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 1320.
72. Jung, F. H.; Pasquet, G.; Lambert-van der Brempt, C.; Lohmann, J. J.; Warin, N.; Renaud, F.; Germain, H.; De Savi, C.; Roberts, N.; Johnson, T.; Dousson, C.; Hill, G. B.; Mortlock, A. A.; Heron, N.; Wilkinson, R. W.; Wedge, S. R.; Heaton, S. P.; Odedra, R.; Keen, N. J.; Green, S.; Brown, E.; Thompson, K.; Brightwell, S. J. *Med. Chem.* **2006**, 49, 955.
73. Nowakowski, J.; Cronin, C. N.; McRee, D. E.; Knuth, M. W.; Nelson, C. G.; Pavletich, N. P.; Rogers, J.; Sang, B. C.; Scheibe, D. N.; Swanson, R. V.; Thompson, D. A. *Structure* **2002**, 12, 1659.
74. Keen, N.; Taylor, S. *Nat Rev Cancer* **2004**, 12, 927.
75. Harrington, E. A.; Bebbington, D.; Moore, J.; Rasmussen, R. K.; Ajose-Adeogun, A. O.; Nakayama, T.; Graham, J. A.; Demur, C.; Hercend, T.; Diu-Hercend, A.; Su, M.; Golec, J. M.; Miller, K. M.; Nat. *Med.* **2004**, 10, 262.
76. Ditchfield, C.; Johnson, V. L.; Tighe, A.; Ellston, R.; Haworth, C.; Johnson, T.; Mortlock, A.; Keen, N.; Taylor, S. S. *J. Cell. Biol.* **2003**, 161, 267.
77. Patrick, G. L., Oxford: University Press, 2o ed, **2001**.
78. Mortlock, A. A.; Keen, N. J.; Jung, F. H.; Heron, N. M.; Foote, K. M.; Wilkinson, R. W.; Green, S. *Curr. Top. Med. Chem.* **2005**, 5, 807.

Rafael V. C. Guido*¹ & Adriano D. Andricopulo¹

¹Laboratório de Química Medicinal e Computacional, Centro de Biotecnologia Molecular Estrutural, Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, Av. Trabalhador São-Carlense 400, 13560-970, São Carlos – SP, Brazil.

*E-mail: rvcguido@ifsc.usp.br

Desenvolvimento de Superfícies de Energia Potencial para Sistemas de Cinco Corpos com Caráter Quiral

Patrícia R. P. Barreto, Alessandra F. Albernaz, Glauciete S. Maciel, Federico Palazzetti, Andrea Lombardi & Gaia Grossi

Este trabalho é calculada o potencial de interação entre o H_2O_2 e H_2S_2 com os gases nobres, He, Ne, Ar, Kr, e Xe. O peróxido e persulfeto de hidrogênio foram modelados como moléculas rígidas, exceto pelo modo torsional ao longo da ligação X-X, com X = O ou S. A maior preocupação foi a definição do sistema de coordenadas e a expansão nos harmônicos hiperesféricos para o potencial, para que o mesmo reproduzisse as propriedades geométricas e de simetria dos sistemas, tornando-o um protótipo para a interação entre um átomo e uma molécula fracamente ligada.

Palavras-chave: *superfície de energia potencial; sistemas quirais; interação de van der Waals.*

A quantum chemical exploration is reported on the interaction potentials of H_2O_2 and H_2S_2 with the rare gases, He, Ne, Ar, Kr, and Xe. Hydrogen peroxide and persulfite is modeled as rigid except for the torsional mode around the X-X bond, with X = O or S. Particular attention is devoted to the definition of coordinates and expansion formulas for the potentials, allowing for a faithful representation of geometrical and symmetry properties of these systems, prototypical of the interaction of an atom with a floppy molecule.

Keywords: *potential energy surface; chiral system; van der Waals interactions.*

Introdução

Em química da atmosfera, recentemente a atenção tem sido direcionada para os fenômenos intermoleculares responsáveis pela formação de dímeros ou até clusters maiores que conduzem a efeitos mensuráveis de absorção de radiação. Além dos componentes principais da atmosfera, O_2 e N_2 , outras moléculas, por exemplo, a água, também tem um papel importante. O objeto deste artigo está relacionado com o tratamento quântico da dinâmica de clusters para a caracterização de efeitos específicos e que podem ser medidos experimentalmente por espalhamento por feixe molecular para a determinação das interações intermoleculares.

A interação fraca de moléculas que conduzem a complexos colisionais complexos, estáveis ou dímeros metaestáveis, tem um papel importante na física de superfícies, astrofísica, fotoquímica e física da atmosfera e mudanças climáticas. Espectros de alta resolução de clusters de van der Waals podem fornecer informações sobre a natureza das forças intermoleculares e a dinâmica interna, porém os resultados para moléculas não polares são limitados.

SUPERFÍCIE DE ENERGIA POTENCIAL: $O_2 \cdots O_2, N_2 \cdots N_2$ e $O_2 \cdots N_2$

No caso das espécies predominantes na atmosfera, O_2 e N_2 , existem estudos experimentais e teóricos do desenvolvimento de superfícies de energia potencial, SEP, para os dímeros de $O_2 \cdots O_2^{1,2}$, $N_2 \cdots N_2^3$ e $O_2 \cdots N_2^4$, no estado fundamental e excitado⁵. Estes estudos combinados, dados experimentais e modelo teórico, indicam que a maior parte das ligações destes dímeros é do tipo de van der Waals, repulsão + atração, e forças eletrostáticas, quadrupolo permanente – quadrupolo permanente. Por outro lado, as contribuições químicas, spin – spin, não são desprezíveis para sistemas do tipo $O_2 \cdots O_2$, camada aberta – camada fechada.

No caso destes dímeros de moléculas diatômicas homonucleares foi mostrado por V. Aquilanti e colaboradores^{1,2} que a SEP pode ser definida em termos dos harmônicos esféricos após a separação da parte radial da parte angular. No caso do dímero do $O_2 \cdots N_2^4$ esta mesma expansão foi utilizada com sucesso. Esta forma de construção da SEP é muito interessante, pois mostra

que para três dímeros diferentes, quanto à estrutura e ao tipo de ligação, foi possível utilizar a mesma expansão, reproduzindo os dados experimentais de geometria de equilíbrio e energia de interação. Este tipo de expansão para estas SEP's são fáceis de serem obtidas e a interpretação física dos seus termos a torna realística pois elas reproduzem informações micro e macroscópicas.

SUPERFÍCIE DE ENERGIA POTENCIAL: $H_2O \cdots Rg$ e $H_2S \cdots Rg$

Dos efeitos observáveis na química da atmosfera, as interações das espécies secundárias é a mais importante, e não somente de água com O_2 , N_2 e a própria H_2O , mas também com outras moléculas presentes na atmosfera, porém poucas informações se têm sobre estes sistemas e os quais ainda não são bem entendidos.

No estudo da interação de clusters de H_2O com moléculas polares, $(H_2O)_2$, $(H_2O)_3$ e $H_2O \cdots CO$ ⁶ e apolares, $H_2O \cdots H_2$, $H_2O \cdots N_2$, $H_2O \cdots O_2$, $H_2O \cdots CO_2$, $H_2O \cdots CS_2$ e $H_2O \cdots CH_4$,⁷ cálculos ab initio de otimização de geometria e determinação energia foram obtidos, mostrando que estas interações são maiores para o trímero e dímero de H_2O , seguidos dos clusters de $H_2O \cdots CO_2$, $H_2O \cdots N_2$, $H_2O \cdots CH_4$ e $H_2O \cdots H_2$.

O papel da molécula de água na natureza é caracterizado por uma interação característica peculiar, as ligações de hidrogênio, sendo um dos fenômenos mais estudados tanto experimentalmente quanto teoricamente. Um dos clusters de água mais simples de serem modelados envolve os gases nobres, onde as interações eletrostáticas não estão presentes. Recentemente foram caracterizados experimentalmente os dímeros de $H_2O \cdots Rg$ ($Rg = He, Ne, Ar, Kr$ e Xe) e construídas as SEP's teóricas⁸. Neste estudo observou que para os dímeros, do hélio ao xenônio, a distância O-Rg e a energia de interação aumentam, porém o ângulo Rg-OH diminui. Neste estudo também se concluiu que as interações $H_2O \cdots Rg$ são essencialmente do tipo de van der Waals para os gases de baixo peso molecular, hélio e neônio, porém para os gases de maior peso molecular, como o xenônio, as energias são maiores do que as puramente de van der Waals.

Desta mesma série de compostos, foi estudado o $H_2S \cdots Rg$ ⁹ e $H_2S \cdots Xe$ ¹⁰. A parte teórica deste trabalho, constou da determinação da geometria de equilíbrio

para os complexos $\text{H}_2\text{S} \cdots \text{Rg}$, com $\text{Rg} = \text{He, Ne, Ar e Kr}$, e também a determinação da superfície de energia potencial em função da distância S-Rg e de três diferentes ângulos. Foi considerado o átomo de enxofre localizado na origem do sistema de coordenadas, a molécula de H_2S com simetria C_{2v} e os átomos de hidrogênio no plano XY. O primeiro ângulo descreve a rotação no plano XY, partindo do eixo de simetria C_{2v} . O segundo é o ângulo fora do plano da molécula, variando no plano XZ, também partindo do eixo de simetria C_{2v} e o terceiro, descreve a rotação no plano YZ, partindo do eixo Z. Com isto foi possível estudar a anisotropia do sistema. Por este estudo foi possível mostrar que indo do He para o Kr a distância de equilíbrio aumenta em 22% enquanto que a energia aumenta em 7%, como observado para o $\text{H}_2\text{O} \cdots \text{Rg}$ ⁸.

Peroxídeos e Persulfetos

Um estudo sistemático quanto às estruturas e propriedades elétricas do H_2O_2 ¹¹ e H_2S_2 ¹², e também com a substituição do hidrogênio por grupos alquil ¹⁴ e átomos da família dos halogênios ¹⁵ foi conduzido no intuito de identificar o melhor nível de cálculo que reproduz os dados experimentais. A ênfase foi dada para o ângulo de torção, ao longo da ligação OO ou SS, conforme o caso, que conduz a quiralidade, mudança de estereoisomeria.

O entendimento da dinâmica envolvida nestas ligações fracas, OO e SS, é importante, pois ela tem um papel fundamental em moléculas e clusters de relevância não só de interesse atmosférico ^{16, 17, 18}, mas também em outras áreas tais como: combustão e processos bioquímicos. Estas ligações são geralmente mais longas e mais fracas do que as apresentadas em ambientes orgânicos onde elas ocorrem, e exibem uma dinâmica particular que se manifestam em fenômenos intramolecular e intermolecular, que serão discutidos na seção seguinte. Os fenômenos intramoleculares são cineticamente identificados como isomerizações, enquanto que espectroscopicamente são referenciados por uma ampla faixa de modos anarmônicos. Os fenômenos intermoleculares têm sido amplamente estudados, como ligações de hidrogênio semelhantes as que ocorrem com a água, em dímeros e clusters maiores.

SUPERFÍCIE DE ENERGIA POTENCIAL PARA SISTEMAS DE CINCO CORPOS

Na literatura existem vários trabalhos que descrevem a interação de H_2O_2 com várias moléculas e íons, tais como F^- , Cl^- , Br^- , Li^+ , Na^+ [19], NO^+ , CN^- , HCN , HNC , CO ²⁰, N_2 , He , Ne , Ar ²¹ e clusters de $(\text{H}_2\text{O}_2)_n$ com $n = 1 - 15$, 22 e 28 ²², porém nenhum destes propõem um modelo teórico geral para a superfície de energia potencial, SEP. Nós propomos um modelo para a interação do $\text{H}_2\text{X}_2 \cdots \text{Rg}$, com $\text{Rg} = \text{He, Ne, Ar, Kr e Xe}$ e $\text{X} = \text{O}$ ¹³ e S ¹², que envolve cinco átomos, em que os modos intramolecular do peróxido e persulfeto de hidrogênio são considerados congelados exceto pelo ângulo torsional γ (ver Figura 1 (a) e (b)). É mostrado que o potencial de interação neste caso pode ser expresso em função de quatro variáveis: a coordenada polar $\vec{r}$, os ângulos α e β (mostrado na Figura 1(b)) e o ângulo de diedro γ . Desde que a faixa das variáveis angulares tenha três dimensões isomórficas para S^3 (coordenadas esféricas embebidas num espaço euclidiano de quatro dimensões – $\mathbb{R}^4$), é apropriado usar uma expansão ortonormal em termos dos harmônicos hipersféricos. Este conjunto de bases é definido em termos de combinações da função D-Wigner, que pode ser encontrada tabelada na literatura ²³.

Coordenadas e Simetria

A posição do átomo de gás nobre em relação à molécula de H_2O_2 é expressa em termos da coordenada esférica polar $\vec{r} = (r, \alpha, \beta)$, onde α e β são os ângulos azimutal e polar respectivamente [figura 1 (b)]. A origem é o centro de massa instantâneo da molécula, que coincide com o meio da ligação OO para a configuração trans. Considerando o eixo z como sendo paralelo ao da ligação OO e o ângulo torsional γ . Pode-se definir as coordenadas (x,y,z) em função dos ângulos α e β e a distância r a partir do centro de massa como sendo: $x = r \sin \beta \sin \alpha$; $y = r \sin \beta \cos \alpha$; $z = r \cos \beta$, com $0 \leq r \leq \infty$, $0 \leq \beta \leq \pi$, $0 \leq \alpha \leq 2\pi$, e o vetor $\vec{r} = (r, \alpha, \beta)$ um vetor de Jacobi, de tal forma que sua representação será útil para o tratamento dinâmico.

O potencial descrito para o sistema depende destas quatro coordenadas, podendo facilmente ser observadas algumas propriedades de simetria.

$$V(r; \alpha, \beta, \gamma) = V(r; -\alpha, \beta, -\gamma) = V(r; -\alpha, \pi - \beta, \gamma) = V(r; \alpha, \pi - \beta, -\gamma) \quad (1)$$

A forma analítica da SEP que será construída poderá ser dividida em duas contribuições:

$$V(r; \alpha, \beta, \gamma) = V_{\text{ext}}(r; \alpha, \beta) + V_{\text{int}}(r; \gamma) \quad (2)$$

onde o termo $V_{\text{ext}}(r; \alpha, \beta)$ inclui as contribuições dependentes da distância relativa ao átomo – molécula e sua orientação, e o $V_{\text{int}}(r; \gamma)$ é o termo intramolecular que depende da distância r e do ângulo de torção γ .

Expansão em Harmônicos Hiperesféricos

A SEP, equação (2), pode ser expressa em termos de uma série apropriada de funções angulares multiplicadas pelo coeficiente radial (momentos). Um conjunto completo adequado de funções D-Wigner, que depende de três ângulos de Euler com o mesmo domínio dos ângulos esféricos α , β e do ângulo de torção γ .

As funções D-Wigner são em geral complexas²³, portanto uma forma alternativa, denominada $\Re_{MM'}^{\mu}(\alpha, \beta, \gamma)$ impondo que a função seja real será utilizada, de tal forma que:

$$V(r; \alpha, \beta, \gamma) = \sum_{\mu, M, M'} v_{MM'}^{\mu}(r) \Re_{MM'}^{\mu}(\alpha, \beta, \gamma) \quad (3)$$

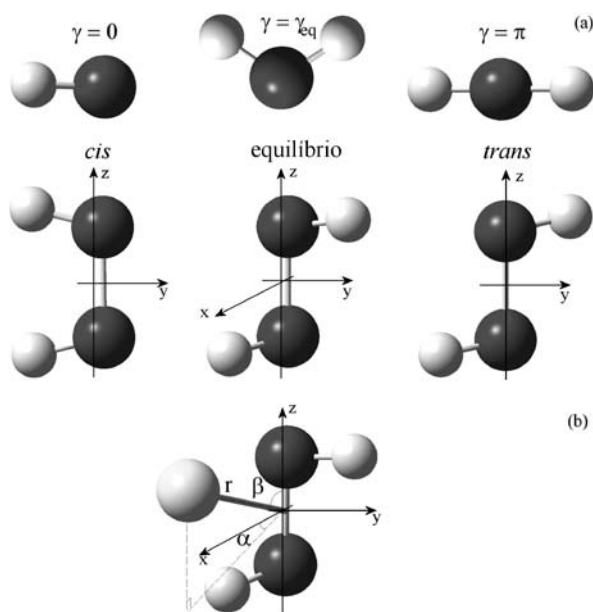


Figura 1: (a) Ilustração das três configurações características para o peróxido de hidrogênio: *cis*, *equilíbrio* e *trans*. O ângulo torsional, denominado por γ , ao redor da ligação OO, ângulo de diedro HOOH, também são indicados em cada caso. (b) Definição da coordenada esférica $\vec{r} = (r, \alpha, \beta)$, especificando a posição do gás nobre de acordo com as configurações da parte (a) da figura. A distância $\vec{r}$ vai do Rg até o centro de massa da molécula do H₂O₂, β é o ângulo entre $\vec{r}$ e o plano z e α é o ângulo entre o eixo x e a projeção de $\vec{r}$ no plano xy

onde $\mu = 0, 1, 2, \dots$ e $M(M') = -\mu, -\mu+1, \dots, -1, 0, 1, \dots, \mu-1, \mu$ e os coeficientes de $v_{MM'}^{\mu}(r)$ são expansões de momentos que dependem somente da coordenada r . Os termos reais da função D-Wigner, $\Re_{MM'}^{\mu}(\alpha, \beta, \gamma)$ são escritos como combinações lineares da função complexa D-Wigner:

$$\Re_{MM'}^{\mu}(\alpha, \beta, \gamma) = \sqrt{\frac{8\pi^2}{2(2\mu+1)}} (D_{MM'}^{\mu}(\alpha, \beta, \gamma) + \varepsilon D_{-M-M'}^{\mu}(\alpha, \beta, \gamma)) \quad (4)$$

$$\Re_{-M-M'}^{\mu}(\alpha, \beta, \gamma) = \sqrt{\frac{8\pi^2}{2(2\mu+1)}} (\varepsilon D_{MM'}^{\mu}(\alpha, \beta, \gamma) - D_{-M-M'}^{\mu}(\alpha, \beta, \gamma)) \quad (5)$$

onde $\varepsilon = (-1)^{M-M'}$, e $D_{MM'}^{\mu}(\alpha, \beta, \gamma) = e^{iM\alpha} d_{MM'}^{\mu}(\beta) e^{iM'\gamma}$.

Em particular:

$$\Re_{00}^0 = D_{00}^0 = d_{00}^0 \quad (6)$$

onde $\Re_{00}^0$ é essencialmente um polinômio de Legendre em $\cos(\beta)$.

Para $\mu=0$, $\Re_{00}^0(\alpha, \beta, \gamma)=1$. Para $\mu=1$ e $\mu=2$ existem 34 funções que são listadas na tabela 1. A maioria destas funções pode ser eliminada devido à condição de simetria, equação (1), na qual as funções que dependem de $\sin^n(\alpha)$, $\sin^n(\gamma)$ e $\cos^n(\beta)$, onde n é um número inteiro ímpar, podem ser descartadas. Após impor a condição de simetria, o conjunto de base se reduz a seis funções, $\Re_{00}^0$, $\Re_{10}^1$, $\Re_{01}^1$, $\Re_{00}^2$, $\Re_{20}^2$ e $\Re_{02}^2$, que correspondem aos coeficientes da equação (3).

Em geral, o uso de potenciais selecionados apropriadamente para configurações de ângulos pré-determinados γ , em função da distância r do átomo para o centro de massa da molécula, correspondentes a aproximações em diferentes direções (valores específicos para α e β), nos permite montar um sistema de equações lineares, cuja solução fornece a SEP completa do sistema.

CONFIGURAÇÕES PRINCIPAIS E EXPANSÃO DE MOMENTOS

A escolha das configurações recai nas considerações físicas das características geométricas do sistema. Foram consideradas as três configurações geométricas para o H₂X₂ correspondentes a de equilíbrio, $\gamma = \gamma_{\text{eq}}$, e a *cis* e a *trans*, com $\gamma = 0$ e $\gamma = \pi$, respectivamente.

Tabela 1: Harmônicos hipersféricos reais, $\mathfrak{R}_{\text{MM}}^{\mu}(\alpha, \beta, \gamma)$, para $\mu=1$ e $\mu=2$

$\mu = 1$					
M/M'	1	0	-1		
1	$\frac{1 + \cos(\beta)}{\sqrt{2}} (\cos \alpha \cos \gamma - \sin \alpha \sin \gamma)$	$-\sin \beta \cos \alpha$	$\frac{1 - \cos(\beta)}{\sqrt{2}} (\cos \alpha \sin \gamma - \sin \alpha \cos \gamma)$		
0	$\sin \beta \cos \gamma$	$\cos \beta$	$-\sin \beta \sin \gamma$		
-1	$\frac{1 - \cos(\beta)}{\sqrt{2}} (\cos \alpha \cos \gamma + \sin \alpha \sin \gamma)$	$\sin \alpha \sin \beta$	$\frac{1 + \cos(\beta)}{\sqrt{2}} (\sin \alpha \cos \gamma + \cos \alpha \sin \gamma)$		
$\mu = 2$					
M/M'	2	1	0	-1	-2
2	$\frac{(1 + \cos \beta)^2}{2\sqrt{2}} \times [\cos(2\alpha)\cos(2\gamma) - \sin(2\alpha)\sin(2\gamma)]$	$\frac{\sin \beta (1 + \cos \beta)}{\sqrt{2}} \times [\sin(2\alpha)\sin \gamma - \cos(2\alpha)\cos \gamma]$	$\frac{\sqrt{3}}{2} \sin^2 \beta \cos(2\alpha)$	$-\frac{\sin \beta (1 - \cos \beta)}{\sqrt{2}} \times [\cos(2\alpha)\cos \gamma - \sin(2\alpha)\sin \gamma]$	$\frac{(1 - \cos \beta)^2}{2} \times [\cos(2\alpha)\sin(2\gamma) - \sin(2\alpha)\cos(2\gamma)]$
1	$\frac{\sin \beta (1 + \cos \beta)}{\sqrt{2}} \times [\cos \alpha \cos(2\gamma) - \sin \alpha \sin(2\gamma)]$	$\frac{2 \cos^2 \beta + \cos \beta - 1}{\sqrt{2}} \times (\cos \alpha \cos \gamma - \sin \alpha \sin \gamma)$	$-\sqrt{3} \sin \beta \cos \beta \cos \alpha$	$\frac{2 \cos^2 \beta + \cos \beta - 1}{\sqrt{2}} \times (\cos \alpha \sin \gamma - \sin \alpha \cos \gamma)$	$\frac{\sin \beta (1 - \cos \beta)}{\sqrt{2}} \times [\sin \alpha \cos(2\gamma) - \cos \alpha \sin(2\gamma)]$
0	$\frac{\sqrt{3}}{2} \sin^2 \beta \cos(2\gamma)$	$\sqrt{3} \sin \beta \cos \beta \cos \gamma$	$\frac{3 \cos^2 \beta - 1}{2}$	$-\sqrt{3} \sin \beta \cos \beta \sin \gamma$	$\frac{\sqrt{3}}{2} \sin^2 \beta \sin(2\gamma)$
-1	$\frac{\sin \beta (1 - \cos \beta)}{\sqrt{2}} \times [\cos \alpha \cos(2\gamma) - \sin \alpha \sin(2\gamma)]$	$\frac{2 \cos^2 \beta + \cos \beta - 1}{\sqrt{2}} \times (\cos \alpha \cos \gamma - \sin \alpha \sin \gamma)$	$\sqrt{3} \sin \beta \cos \beta \sin \alpha$	$\frac{2 \cos^2 \beta + \cos \beta - 1}{\sqrt{2}} \times (\cos \alpha \sin \gamma + \sin \alpha \cos \gamma)$	$-\frac{\sin \beta (1 + \cos \beta)}{\sqrt{2}} \times [\sin \alpha \cos(2\gamma) + \cos \alpha \sin(2\gamma)]$
-2	$\frac{(1 - \cos \beta)^2}{2\sqrt{2}} [\cos(2\alpha)\cos(2\gamma) + \sin(2\alpha)\sin(2\gamma)]$	$\frac{\sin \beta (1 - \cos \beta)}{\sqrt{2}} \times [\sin(2\alpha)\cos \gamma - \cos(2\alpha)\sin \gamma]$	$\frac{\sqrt{3}}{2} \sin^2 \beta \sin(2\alpha)$	$\frac{\sin \beta (1 + \cos \beta)}{\sqrt{2}} \times [\sin(2\alpha)\cos \gamma - \cos(2\alpha)\sin \gamma]$	$\frac{(1 + \cos \beta)^2}{2\sqrt{2}} \times [\sin(2\alpha)\cos(2\gamma) + \cos(2\alpha)\sin(2\gamma)]$

Para cada uma destas configurações foi considerado o átomo movendo ao longo da direção da ligação XX ($\beta = 0$ e α indeterminado) e movendo na direção perpendicular a esta ligação ($\beta = \pi/2$) com $\alpha = 0, \pi/2$ e π . Este conjunto de onze configurações compõe as configurações principais e são listadas na Tabela 2. Os momentos são então obtidos via combinação linear dos potenciais calculados para cada configuração.

A representação da energia potencial como sendo a soma de contribuições intermolecular e intramolecular [equação (2)] pode ser obtida em termos dos harmônicos hipersféricos, $\mathfrak{R}_{\text{OM}}^{\mu}(0, \pi/2, \gamma)$, expandindo os dois termos da equação (2) individualmente. O termo

Tabela 2: Definição das configurações principais, em termos dos ângulos α , β e γ

		$\beta = \pi/2$			$\beta = 0$
	γ	$\alpha = 0$	$\alpha = \pi/2$	$\alpha = \pi$	$\alpha = \text{ind.}$
<i>cis</i>	0°	$C^>$	$C^\perp$	$C^<$	$C^\parallel$
equilibrio	γ_{eq}	$E^>$	$E^\perp$	$E^<$	$E^\parallel$
<i>trans</i>	π	$T^>$	$T^\perp$	$T^<$	$E^\parallel$

intramolecular, $V_{\text{int}}(r; \gamma)$, envolve as funções $\mathfrak{R}_{0M}^{\mu}(0,0,\gamma)$ pois são independentes de α e β . Enquanto que o termo intermolecular, $V_{\text{ext}}(r; \alpha, \beta)$, envolve somente os termos $\mathfrak{R}_{M0}^{\mu}(\alpha, \beta, \gamma)$. Entretanto, apesar de não estar explícito a dependência de γ no $V_{\text{ext}}(r; \alpha, \beta)$, ele é obtido para as três configurações do H_2O_2 (*cis*, equilíbrio e *trans*) e logo depende parametricamente de γ .

Os momentos $v_{MM}^{\mu}(i; r)$, onde a dependência da geometria molecular esta especificada no símbolo $i = C, E$ ou T , são calculados pelo potencial correspondente as configurações principais, tais como:

$$\begin{aligned} V_{<}(i; r) &= v_{00}^0(i; r) + v_{10}^1(i; r) \mathfrak{R}_{10}^1(\pi, \pi / 2, \gamma_i) + \\ &+ v_{00}^2(i; r) \mathfrak{R}_{00}^2(\pi, \pi / 2, \gamma_i) + v_{20}^2(i; r) \mathfrak{R}_{20}^2(\pi, \pi / 2, \gamma_i) \\ V_{\perp}(i; r) &= v_{00}^0(i; r) + v_{10}^1(i; r) \mathfrak{R}_{10}^1(\pi / 2, \pi / 2, \gamma_i) + \\ &+ v_{00}^2(i; r) \mathfrak{R}_{00}^2(\pi / 2, \pi / 2, \gamma_i) + v_{20}^2(i; r) \mathfrak{R}_{20}^2(\pi / 2, \pi / 2, \gamma_i) \\ V_{>}(i; r) &= v_{00}^0(i; r) + v_{10}^1(i; r) \mathfrak{R}_{10}^1(0, \pi / 2, \gamma_i) + \\ &+ v_{00}^2(i; r) \mathfrak{R}_{00}^2(0, \pi / 2, \gamma_i) + v_{20}^2(i; r) \mathfrak{R}_{20}^2(0, \pi / 2, \gamma_i) \\ V_{\parallel}(i; r) &= v_{00}^0(i; r) + v_{10}^1(i; r) \mathfrak{R}_{10}^1(\text{ind}, 0, \gamma_i) + \\ &+ v_{00}^2(i; r) \mathfrak{R}_{00}^2(\text{ind}, 0, \gamma_i) + v_{20}^2(i; r) \mathfrak{R}_{20}^2(\text{ind}, 0, \gamma_i) \end{aligned} \quad (7)$$

que pode ser invertido para:

$$\begin{aligned} v_{00}^0(i; r) &= \frac{1}{6} V_{<}(i; r) + \frac{1}{3} V_{\perp}(i; r) + \frac{1}{6} V_{>}(i; r) + \frac{1}{3} V_{\parallel}(i; r) \\ v_{10}^1(i; r) &= \frac{1}{2} V_{<}(i; r) - \frac{1}{2} V_{>}(i; r) \\ v_{00}^2(i; r) &= -\frac{1}{6} V_{<}(i; r) - \frac{1}{3} V_{\perp}(i; r) - \frac{1}{6} V_{>}(i; r) + \frac{2}{3} V_{\parallel}(i; r) \\ v_{20}^2(i; r) &= \frac{\sqrt{3}}{6} V_{<}(i; r) + \frac{\sqrt{3}}{3} V_{\perp}(i; r) + \frac{\sqrt{3}}{6} V_{>}(i; r) \end{aligned} \quad (8)$$

o termo $v_{10}^1(T; r) = 0$, pois o $V < (T; r) = V > (T; r)$.

É conveniente definir um coeficiente $w_i(\gamma)$, que estabelece um peso para cada configuração principal ($i = C, E$ e T) de acordo com o valor correspondente de γ . Supondo o potencial torsional expandido numa série de cossenos, incluindo os termos $\cos(n\gamma)$, com $n=0, 1$ e 2 , tem-se:

$$w_i(\gamma) = a_i + b_i \cos(\gamma) + c_i \cos(2\gamma) \quad (9)$$

de tal forma que:

$$\begin{aligned} w_C(0) &= 1 & w_C(\pi) &= 0 & w_C(\gamma_{eq}) &= 0 \\ w_T(0) &= 0 & w_T(\pi) &= 1 & w_T(\gamma_{eq}) &= 0 \\ w_E(0) &= 0 & w_E(\pi) &= 0 & w_E(\gamma_{eq}) &= 1 \end{aligned} \quad (10)$$

de onde se obtêm:

$$\begin{aligned} w_C(\gamma) &= -\frac{\cos \gamma_{eq} + \cos 2\gamma_{eq}}{4 \sin^2 \gamma_{eq}} + \frac{1}{2} \cos \gamma + \frac{(1 + \cos \gamma_{eq})}{4 \sin^2 \gamma_{eq}} \cos 2\gamma \\ w_T(\gamma) &= \frac{\cos \gamma_{eq} - \cos 2\gamma_{eq}}{4 \sin^2 \gamma_{eq}} - \frac{1}{2} \cos \gamma + \frac{(1 + \cos \gamma_{eq})}{4 \sin^2 \gamma_{eq}} \cos 2\gamma \\ w_E(\gamma) &= \frac{1}{2 \sin^2 \gamma_{eq}} - \frac{1}{2 \sin^2 \gamma_{eq}} \cos 2\gamma \end{aligned} \quad (11)$$

Agora se pode escrever a expressão geral para o $V_{\text{ext}}(r; \alpha, \beta, \gamma)$ como sendo:

$$V_{\text{ext}}(r; \alpha, \beta, \gamma) = \sum_i w_i(\gamma) \left[v_{10}^1(i; r) \mathfrak{R}_{10}^1 + v_{00}^2(i; r) \mathfrak{R}_{00}^2 + v_{20}^2(i; r) \mathfrak{R}_{20}^2 \right] \quad (12)$$

onde os momentos determinados nas Equações 8, são utilizados para obter o potencial intramolecular, exceto o termo $v_{00}^0(i; r)$, que é utilizado para obter o potencial intermolecular, $V_{\text{int}}(r; \alpha, \beta, \gamma)$, que será dado por:

$$V_{\text{int}}(r; \gamma) = v_{00}^0(r) + v_{01}^1(r) \mathfrak{R}_{01}^1(0, \pi / 2, \gamma) + v_{02}^2(r) \mathfrak{R}_{02}^2(0, \pi / 2, \gamma) \quad (13)$$

de onde se pode concluir que:

$$\begin{aligned} \bar{v}_{00}^0(r) &= -\frac{2v_{00}^0(E; r) + (v_{00}^0(C; r) - v_{00}^0(T; r)) \cos \gamma + (v_{00}^0(C; r) - v_{00}^0(T; r)) \cos 2\gamma}{4 \cos^2 \gamma} \\ \bar{v}_{01}^1(r) &= 0.5v_{00}^0(C; r) - 0.5v_{00}^0(T; r) \\ \bar{v}_{02}^2(r) &= \frac{v_{00}^0(C; r) - 2v_{00}^0(E; r) + (v_{00}^0(C; r) - v_{00}^0(T; r)) \cos \gamma}{2\sqrt{3} \cos^2 \gamma} \end{aligned} \quad (14)$$

O momento $\bar{v}_{00}^0(r)$ representa o potencial médio sobre todos os ângulos α e β , enquanto que os termos $\bar{v}_{01}^1(r)$ e $\bar{v}_{02}^2(r)$ representam a anisotropia do sistema.

Resultados

Estas energias ab initio foram determinadas usando o programa Gaussian03²⁴. A geometria dos monômeros H_2X_2 com $\text{X} = \text{O}$ e S foi mantida congelada na sua geometria de equilíbrio, exceto pelo ângulo γ , conforme Tabela 3. De acordo com estudos anteriores^{11,12} verificou-se que cálculos de Møller-Plesset de segunda ordem em aug-cc-pVTZ reproduzem bem os dados experimentais de geometrias e barreiras sem comprometer consideravelmente o tempo computacional, portanto este nível foi escolhido para o He, Ne, Ar e Kr e para o Xe

Tabela 3: Geometrias e Barreiras para o H_2X_2 com $X = O$ e S , em MP2/aug-cc-pVTZ

	configuração	R_{HX} [Å]	R_{XX} [Å]	$\angle_{HXX}$ [°]	$\angle_{HXXH}$ [°]	Barreira [kcal mol ⁻¹]
H_2O_2	equilíbrio	0.9668	1.4537	99.6128	112.5422	0.0
		(0.950 ± 0.005) ^a	(1.475 ± 0.004) ^a	(94.8 ± 2) ^a	(119.8 ± 3) ^a	
		(0.9627) ^b	(1.4525) ^b	(99.91) ^b	(112.46) ^b	
	<i>cis</i>	0.9670	1.4628	104.1053	0.0000	7.3623
		(0.9628) ^b	(1.4630) ^b	(104.14) ^b	(0.0) ^b	(7.276) ^b
						(7.033 ± 0.071) ^c
	<i>trans</i>	0.9663	1.4652	97.9109	180.0	1.1036
		(0.9616) ^b	(1.4637) ^b	(98.31) ^b	(180.0) ^b	(1.078) ^b
						(1.104 ± 0.011) ^c
H_2S_2	equilíbrio	1.3357	2.0574	97.7112		0.0
		1.3421 ^d	2.0610 ^d	97.51 ^d	91.05	
	<i>Cis</i>	1.3317	2.1105	96.0634	90.76 ^d	8.2154
					0.0	7.84 ^d
						7.5 ± 0.15 ^e
	<i>Trans</i>	1.3333	2.0990	92.4978		5.7272
					180.0	5.02 ^d
						5.0 ± 0.15 ^e

Nota: ^a dado experimental [28] ^b dado teórico [29] em CCSD(T)/cc-pVQZ} ^c dado experimental [30] ^d dado experimental [31] ^e dado teórico [32]

utilizou-se a base aug-cc-pVTZ-PP^{25,26}. Com o intuito de minimizar o erro de superposição de bases, o método de Boys e Bernardi foi empregado²⁷. A energia de interação foi calculada usando a técnica supermolecular:

$$E_{CP} = E_{AB}(\chi_A + \chi_B) - [E_A(\chi_A + \chi_B) + E_B(\chi_A + \chi_B)] \quad (15)$$

onde χ_A e χ_B são as bases de cada monômero do complexo AB. Utilizando os pontos *ab initio*, foi determinada uma função analítica para cada uma das configurações principais, segundo a função de Rydberg generalizada de quinto grau:

$$V(r) = D_e \sum_{j=1}^5 [1 + a_j(r - r_{eq})^j] \exp[-a_1(r - r_{eq})] + E_{ref} \quad (16)$$

onde D_e , r_{eq} , E_{ref} e a_i são os parâmetros ajustados, via técnicas não lineares tal que o erro entre as energias *ab initio* e as analíticas sejam mínimos. Utilizando a função analítica para cada caso nas equações de (2), (12) e (13) é possível determinar o potencial total do sistema.

Sistema $H_2O_2 \cdots Rg$

Foram calculadas 81 energias *ab initio* para as onze configurações principais, conforme Tabela 2, para o $H_2O_2 \cdots He$ e $H_2O_2 \cdots Ne$, 92 pontos para o $H_2O_2 \cdots Ar$ e $H_2O_2 \cdots Kr$ e 131 para o $H_2O_2 \cdots Xe$. Todas as energias foram obtidas em função da distância r [figura 1b] entre o gás nobre e o centro de massa da molécula de H_2O_2 .

As Figuras de 2 – 6 comparam as energias *ab initio*

com as obtidas via o modelo proposto para o He, Ne, Ar, Kr e Xe, respectivamente. O primeiro fato que chama a atenção nessas figuras é que as energias estão agrupadas em três regiões: a de equilíbrio, inferior, a *trans*, intermediária, e a *cis* a superior, e que é comum para todos os sistemas analisados.

Outra tendência comum que pode ser observada é que a distância do mínimo e a energia de interação aumentam quando se parte de um átomo leve, He, para um átomo pesado, Xe. Este comportamento também foi observado para outros sistemas, tais como o $\text{H}_2\text{O} \cdots \text{Rg}^8$ e $\text{H}_2\text{S} \cdots \text{Rg}^{9,10}$.

Utilizando uma configuração teste, para a geometria de equilíbrio ($\gamma = 112.54^\circ$) com $\alpha = \gamma_{\text{eq}}/2$ e $\beta = \pi/2$, foi possível testar a validade do modelo. A Figura 7 compara as energias *ab initio* com as obtidas pelo modelo para a série do gás nobre. Existem diferenças na região do poço de potencial, porém a concordância é muito boa, principalmente para os gases de baixo peso molecular, como é o caso do hélio e neônio. A Figura 8 ilustra os termos da expansão para o caso do $\text{H}_2\text{O}_2 \cdots \text{Ar}$, onde são mostrados os potenciais médios de cada configuração, $v_{00}^0(C;r)$, $v_{00}^0(E;r)$, $v_{00}^0(T;r)$, e as componentes isotrópica, $\bar{v}_{00}^0(r)$, e anisotrópicas, $\bar{v}_{01}^1(r)$ e $\bar{v}_{02}^2(r)$, de acordo com as Equações (14), sendo que o termo isotrópico pode ser medido experimentalmente e comparado com outros sistemas similares, como é o caso do $\text{H}_2\text{S}_2\text{-Rg}$, $\text{H}_2\text{O-Rg}$ e $\text{H}_2\text{S-Rg}$.

Sistema $\text{H}_2\text{S}_2 \cdots \text{Rg}$

Foram calculadas 81 energias *ab initio* para as onze configurações principais, conforme Tabela 2, para o $\text{H}_2\text{S}_2 \cdots \text{Rg}$, com $\text{Rg} = \text{He} - \text{Kr}$. Todas as energias foram obtidas em função da distância r (Figura 1b) entre o gás nobre e o centro de massa da molécula de H_2S_2 .

As Figuras de 9 – 12 comparam as energias *ab initio* com as obtidas via o modelo proposto para o He, Ne, Ar e Kr, respectivamente. Como apresentado no caso dos sistemas $\text{H}_2\text{O}_2 \cdots \text{Rg}$, as energias estão agrupadas em três regiões: a de equilíbrio, inferior, a *trans*, intermediária, e a *cis*, a superior, comum para todos os sistemas analisados, porém no caso do H_2S_2 a barreira *trans* é superior a do H_2O_2 .

Outra tendência comum e que também foi observada no caso do $\text{H}_2\text{O}_2 \cdots \text{Rg}$, é que a distância do mínimo e a

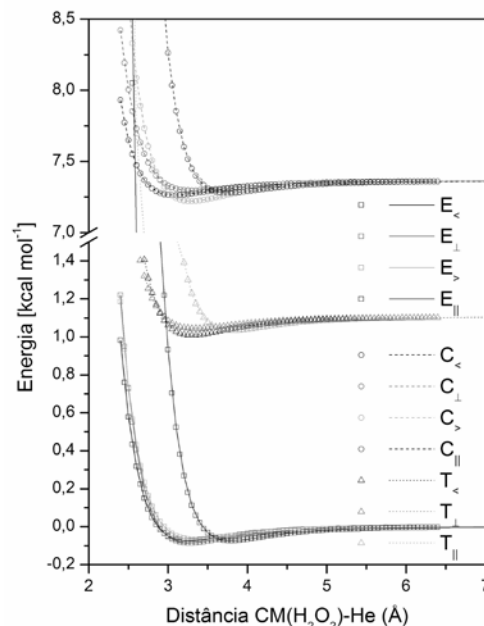


Figura 2: Energia de interação em função da distância He – centro de massa da molécula de H_2O_2 nas onze configurações principais (símbolos são os pontos *ab initio* e as linhas os potenciais oriundos do modelo desenvolvido).

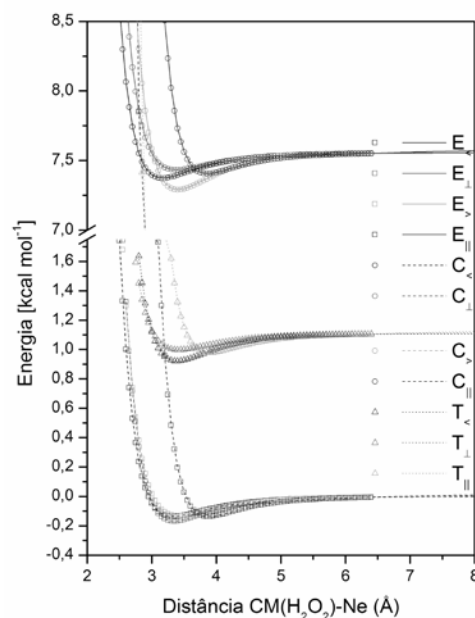


Figura 3: Energia de interação em função da distância Ne – centro de massa da molécula de H_2O_2 nas onze configurações principais (símbolos são os pontos *ab initio* e as linhas os potenciais oriundos do modelo desenvolvido).

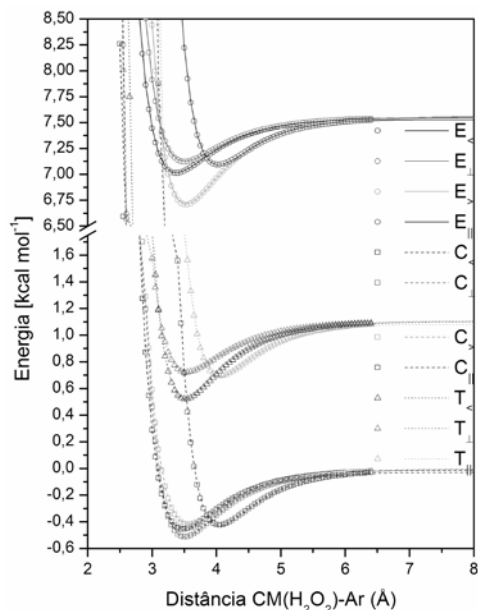


Figura 4: Energia de interação em função da distância Ar – centro de massa da molécula de H_2O_2 nas onze configurações principais (símbolos são os pontos ab initio e as linhas os potenciais oriundos do modelo desenvolvido).

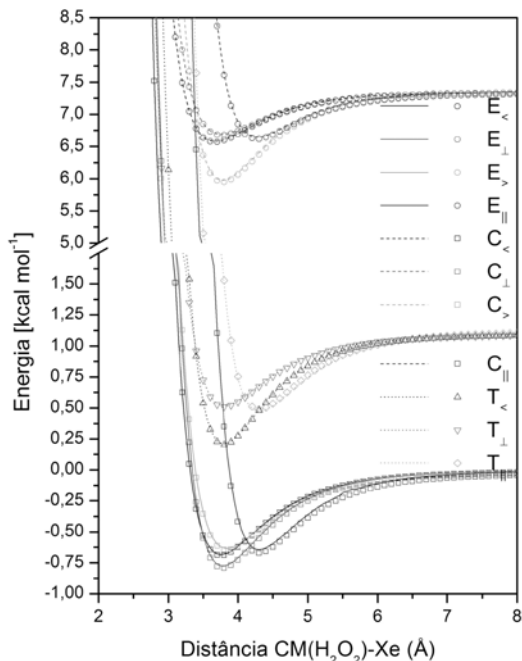


Figura 6: Energia de interação em função da distância Xe – centro de massa da molécula de H_2O_2 nas onze configurações principais (símbolos são os pontos ab initio e as linhas os potenciais oriundos do modelo desenvolvido).

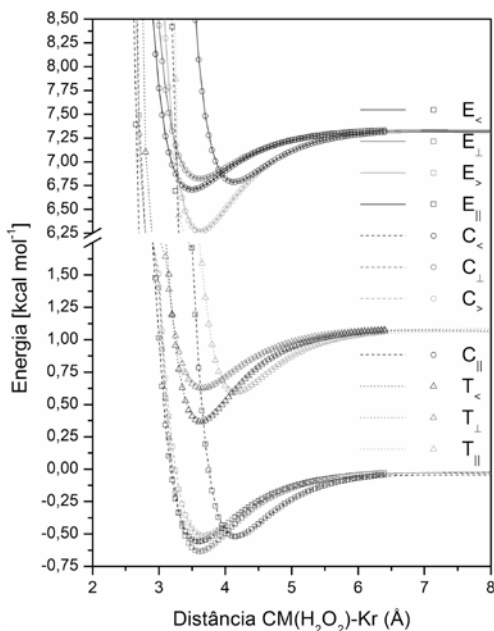


Figura 5: Energia de interação em função da distância Kr – centro de massa da molécula de H_2O_2 nas onze configurações principais (símbolos são os pontos ab initio e as linhas os potenciais oriundos do modelo desenvolvido).

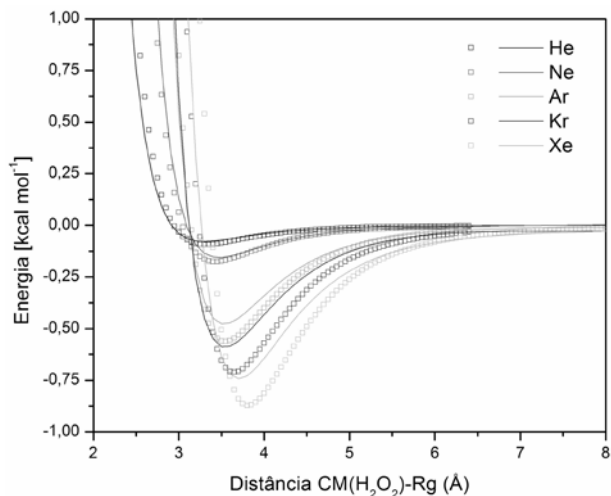


Figura 7: Energia de interação em função da distância entre o gás nobre e o centro de massa da molécula de H_2O_2 , para a geometria de equilíbrio ($\gamma = 112.54^\circ$), considerando o gás nobre se aproximando na direção $\alpha = \gamma_{\text{eq}}/2$ e $\beta = \pi/2$, (símbolos são os pontos ab initio e as linhas os potenciais oriundos do modelo desenvolvido).

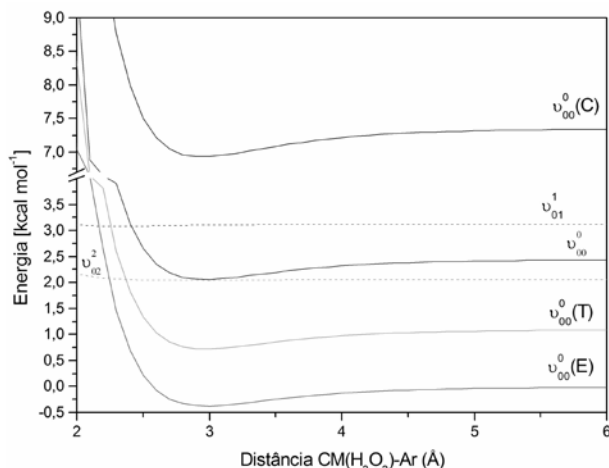


Figura 8: Dependência da distância átomo-molécula para as representações isotrópicas (linhas contínuas) e anisotrópicas (linhas tracejadas) dos momentos da expansão em harmônicos hiperesféricos do H₂O₂-Ar.

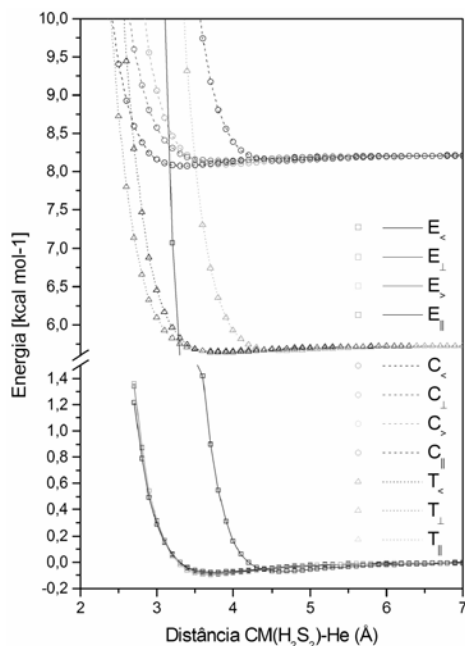


Figura 9: Energia de interação em função da distância He – centro de massa da molécula de H₂X₂ nas onze configurações principais (símbolos são os pontos *ab initio* e as linhas os potenciais oriundos do modelo desenvolvido).

energia de interação aumentam quando se parte de um átomo leve, He, para um átomo pesado, Kr.

Utilizando uma configuração teste, para a geometria

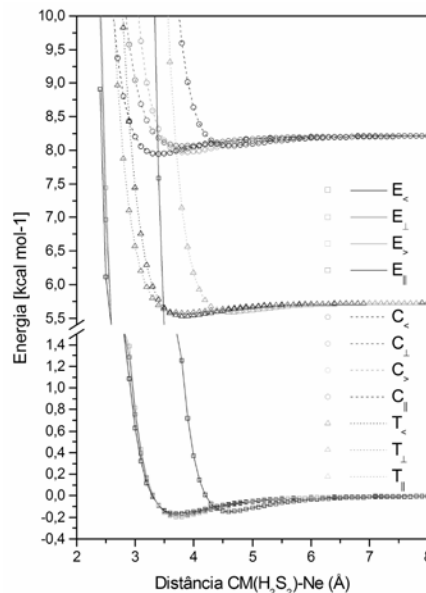


Figura 10: Energia de interação em função da distância Ne – centro de massa da molécula de H₂X₂ nas onze configurações principais (símbolos são os pontos *ab initio* e as linhas os potenciais oriundos do modelo desenvolvido).

de equilíbrio ($\gamma = 91.05^\circ$) com $\alpha = \gamma_{eq}/2$ e $\beta = \pi/2$, foi possível testar a validade do modelo. A Figura 13 compara as energias *ab initio* com as obtidas pelo modelo para a série do gás nobre. Existem diferenças na região do poço de potencial, porém a concordância é muito boa, principalmente para os gases de baixo peso molecular, como é o caso do hélio e neônio.

A Figura 14 ilustra os termos da expansão para o caso do H₂S₂ ... Ar, onde são mostrados os potenciais médios de cada configuração, $\bar{v}_{00}^0(C;r)$, $\bar{v}_{00}^0(E;r)$, $\bar{v}_{00}^0(T;r)$, e as componentes isotrópica, $\bar{v}_{00}^0(r)$, e anisotrópicas, $\bar{v}_{01}^1(r)$ e $\bar{v}_{02}^2(r)$, de acordo com as equações (14), sendo que o termo isotrópico pode ser medido experimentalmente e comparado com outros sistemas similares, como é o caso do H₂S₂ ... Rg, H₂O ... Rg e H₂S ... Rg.

CORRELAÇÃO

A partir do termo isotrópico, $\bar{v}_{00}^0(r)$, é possível obter a distância de equilíbrio do sistema, H₂X₂ ... Rg, e a energia de interação. A figura 15 compara estes parâmetros com sistemas semelhantes, H₂O ... Rg e H₂S ... Rg. Em todos os casos a energia e distância aumentam com o aumento

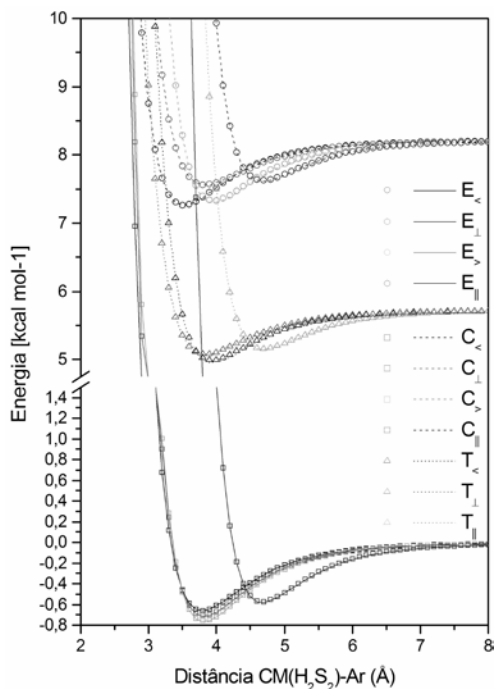


Figura 11: Energia de interação em função da distância Ar – centro de massa da molécula de H_2X_2 nas onze configurações principais (símbolos são os pontos *ab initio* e as linhas os potenciais oriundos do modelo desenvolvido).

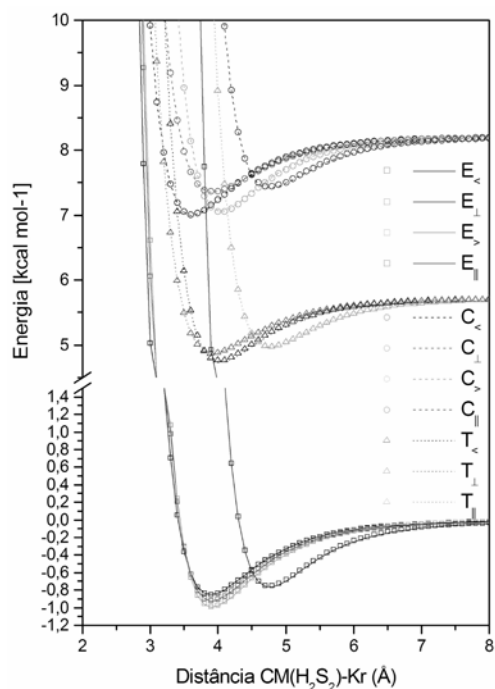


Figura 12: Energia de interação em função da distância Kr – centro de massa da molécula de H_2X_2 nas onze configurações principais (símbolos são os pontos *ab initio* e as linhas os potenciais oriundos do modelo desenvolvido).

do peso molecular do gás nobre.

Dois conclusões importantes são obtidas a partir destas figuras, as energias e distâncias aumentam para todos os sistemas, indo do He para o Xe e para um mesmo gás nobre a energia aumenta na sequência $\text{H}_2\text{O} \cdots \text{Rg} < \text{H}_2\text{S} \cdots \text{Rg} < \text{H}_2\text{O}_2 \cdots \text{Rg} < \text{H}_2\text{S}_2 \cdots \text{Rg}$, ao passo que a distância aumenta na sequência $\text{H}_2\text{O} \cdots \text{Rg} < \text{H}_2\text{O}_2 \cdots \text{Rg} < \text{H}_2\text{S} \cdots \text{Rg} < \text{H}_2\text{S}_2 \cdots \text{Rg}$. Este comportamento está de acordo com o que é esperado para forças de *van der Waals* e as correspondentes polarizabilidades atômicas e moleculares das espécies envolvidas nestes sistemas^{33,34}.

Conclusão

Foi provado que a química quântica é uma ferramenta poderosa para resolver vários problemas, como: otimização de geometria, determinação de momento de dipolo, altura de barreiras para mudança de quiralidade, cálculo de energia de interação, etc., o que são cruciais para o estudo da dinâmica molecular e de vários

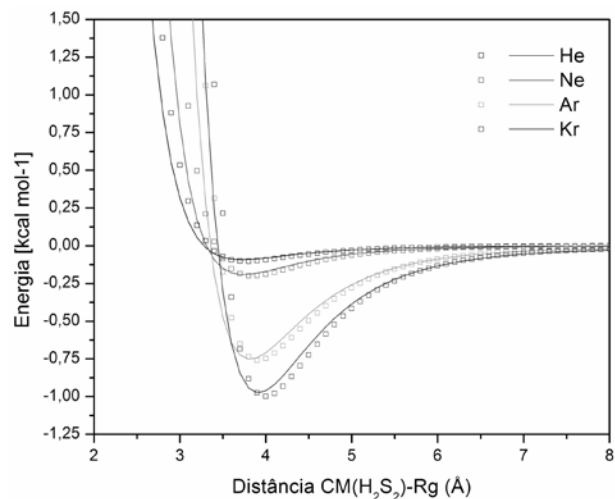


Figura 13: Energia de interação em função da distância entre o gás nobre e o centro de massa da molécula de H_2S_2 , para a geometria de equilíbrio ($\gamma = 91.05^\circ$), considerando o gás nobre se aproximando na direção $\alpha = \gamma_{\text{eq}}/2$ e $\beta = \pi/2$, (símbolos são os pontos *ab initio* e as linhas os potenciais oriundos do modelo desenvolvido).

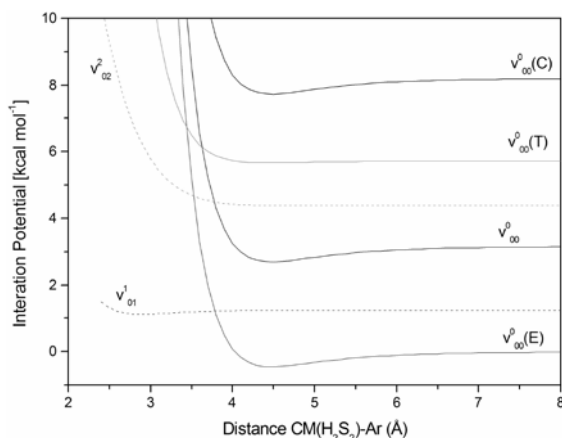


Figura 14: Dependência da distância átomo-molécula para as representações isotrópicas (linhas contínuas) e anisotrópicas (linhas tracejadas) dos momentos da expansão em harmônicos hipersféricos do $\text{H}_2\text{S}_2\text{-Ar}$.

fenômenos presentes na atmosfera.

Neste contexto, foi proposta uma SEP escrita em termos dos harmônicos hipersféricos para descrever os sistemas $\text{H}_2\text{X}_2 \cdots \text{Rg}$ e de acordo com esses dados apresentados, foi possível reproduzir com excelente concordância os dados *ab initio* para os gases nobres e diferentes moléculas quirais empregados. Um dos resultados mais importantes desta expansão são os termos isotrópicos e anisotrópicos do potencial em função da distância, que podem ser medidos experimentalmente e comparados com outros sistemas similares. Comparando os sistemas $\text{H}_2\text{O} \cdots \text{Rg}$, $\text{H}_2\text{S} \cdots \text{Rg}$, $\text{H}_2\text{O}_2 \cdots \text{Rg}$ e $\text{H}_2\text{S}_2 \cdots \text{Rg}$ verificou-se que as energias e distâncias aumentam com o aumento do peso molecular do gás nobre, e que para um mesmo Rg a energia é na sequência $\text{H}_2\text{O} \cdots \text{Rg} < \text{H}_2\text{S} \cdots \text{Rg} < \text{H}_2\text{O}_2 \cdots \text{Rg} < \text{H}_2\text{S}_2 \cdots \text{Rg}$, ao passo que a distância aumenta na sequência $\text{H}_2\text{O} \cdots \text{Rg} < \text{H}_2\text{O}_2 \cdots \text{Rg} < \text{H}_2\text{S} \cdots \text{Rg}$.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao FAPESP, à PrP/UEG pelo apoio financeiro, ao Prof. Vincenzo Aquilanti, da Università di Perugia, Perugia – Italy, pelas discussões que contribuíram para o enriquecimento deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. V. Aquilanti, D. Ascenzi, M. Bartolomei, D.

Cappelletti, S. Cavalli, M. De Castro Vitores, and F. Pirani. *Phys. Rev. Lett.*, 82:69, **1999**.

2. V. Aquilanti, D. Ascenzi, M. Bartolomei, D. Cappelletti, S. Cavalli, M. De Castro Vitores, and F. Pirani. *J. Am. Chem. Soc.*, 121:10794, **1999**.

3. V. Aquilanti, M. Bartolomei, D. Cappelletti, E. Carmona-Novillo, , and F. Pirani. *J. Chem. Phys.*, 117:615, **2002**.

4. V. Aquilanti, M. Bartolomei, D. Cappelletti, E. Carmona-Novillo, , and F. Pirani. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 3:3891, **2001**.

5. E. Carmona-Novillo, F. Pirani, and V. Aquilanti. *Int. J. Quantum Chem.*, 99:616, **2004**.

6. A. F. A. Vilela, P. R. P. Barreto, R. Gargano, and C. R. Cunha. *Chem. Phys. Lett.*, 427:29, **2006**.

7. V. Aquilanti, D. Ascenzi, M. Bartolomei, D. Cappelletti, S. Cavalli, M. De Castro Vitores, and F. Pirani. *Phys. Rev. Lett.*, 82:69, **1999**.

8. V. Aquilanti, D. Ascenzi, M. Bartolomei, D. Cappelletti, S. Cavalli, M. De Castro Vitores, and F. Pirani. *J. Am. Chem. Soc.*, 121:10794, **1999**.

9. V. Aquilanti, M. Bartolomei, D. Cappelletti, E. Carmona-Novillo, , and F. Pirani. *J. Chem. Phys.*, 117:615, **2002**.

10. V. Aquilanti, M. Bartolomei, D. Cappelletti, E. Carmona-Novillo, , and F. Pirani. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 3:3891, **2001**.

11. E. Carmona-Novillo, F. Pirani, and V. Aquilanti. *Int. J. Quantum Chem.*, 99:616, **2004**.

12. A. F. A. Vilela, P. R. P. Barreto, R. Gargano, and C. R. Cunha. *Chem. Phys. Lett.*, 427:29, **2006**.

13. A. F. A. Vilela, P. R. P. Barreto, R. Gargano, and C. R. Cunha. *Chem. Phys. Lett.*, (em preparação).

14. V. Aquilanti, E. Cornicchi, M. M. Teixidor, N. Saendig, F. Pirani, and D. Cappelletti. *Angew. Chem., Int. Ed.* 44:2356, **2005**.

15. D. Cappelletti, P.R.P. Barreto, A.F.A. Vilela, R. Gargano, F. Pirani, and V. Aquilanti. *J. Chem. Phys.*, 125:133111, **2006**.

16. V. Aquilanti, D. Cappelletti, F. Pirani, and L. F. Roncaratti. *Int. J. Mass Spectrom.*, **2008** (in press).
17. G.S. Maciel, A.C. Bitencourt, M. Ragni, and V. Aquilanti. *Chem. Phys. Lett.*, 432:383, **2006**.
18. G.S. Maciel, P.R.P. Barreto, F. Palazzetti, A. Lombardi and V. Aquilanti. *J. Chem. Phys.*, 129, 164302, **2008**.
19. P.R.P. Barreto, A.F.A. Vilela, A. Lombardi, G.S. Maciel, F. Palazzetti, and V. Aquilanti. *J. Phys. Chem. A*, 111, 12754-12762, **2007**.
20. G.S. Maciel, A.C. Bitencourt, M. Ragni, and V. Aquilanti. *Int. J. Quantum Chem.*, 107:2697-2707, **2007**.
21. G.S. Maciel, A.C. Bitencourt, M. Ragni, and V. Aquilanti. *J. Phys. Chem. A*, 111, 12604-12610, **2007**.
22. S. François, I. Sowka, A. Monod, B. Temime-Roussel, J.M. Laugier, and H. Wortham. *Atmospheric Research*, 74:525-545, **2005**.
23. V. Vaida. *Int. J. Photoenergy*, 7:61-70, **2005**.
24. M. Lee, Brian G. Heikes, and Daniel W. O'Sullivan. *Atmospheric Environment*, 34:3475-3494, **2000**.
25. M. C. Daza, J. A. Dobado, J. M. Molina, P. Salvador, M. Duran, and J. L. Villaveces. *J. Chem. Phys.*, 110:11806-11813, **1999**.
26. M. C. Daza, J. A. Dobado, J. M. Molina, and J. L. Villaveces. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2:4087-4097, **2000**.
27. J. M. Molina, J. A. Dobado, M. C. Daza, and J. L. Villaveces. *J. Mol. Struct. (Theochem)*, 580:117-126, **2002**.
28. M. Elange, R. Parthasarathi, V. Subramanian, C. N. Ramachandran, and N. J. Sathyamurthy. *J. Phys. Chem. A*, 110:6294-6300, **2006**.
29. D. A. Varshalovich, A. N. Moskalev, and V. K. Khersonskii. *Quantum Theory of Angular Momentum*. World Scientific, Singapore, **1988**.
30. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J. A., Jr.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. *Gaussian 03*, revision C.02; Technical report; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, **2004**.
31. K.A. Peterson, D. Figgen, E. Goll, H. Stoll, , and M. Dolg. *J. Chem. Phys.*, 119(21):11113-11123, **2003**.
32. Basis sets were obtained from the Extensible Computational Chemistry Environment Basis Set Database, Version 02/02/06, as developed and distributed by the Molecular Science Computing Facility, Environmental and Molecular Sciences Laboratory which is part of the Pacific Northwest Laboratory, P.O. Box 999, Richland, Washington 99352, USA, and funded by the U.S. Department of Energy. The Pacific Northwest Laboratory is a multi-program laboratory operated by Battelle Memorial Institute for the U.S. Department of Energy under contract DE-AC06-76RLO **1830**.
33. S. F. Boys and F. Bernardi. *Mol. Phys.*, 19(55), **1970**.
34. R. L. Redington, W. B. Olson, and P. C. Cross. *J. Chem. Phys.*, 36:1311-1326, **1962**.
35. Jacek Koput. *Chemical Physics Letters*, 236:516-520, **1995**.
36. R.H. Hunt, R. A. Leacock, C. W. Peters, and K. T. Hecht. *J. Chem. Phys.*, 42:1931-1946, **1965**.
37. C. J. Marsden and B. J. Smith. *J. Phys. Chem.*, 92:

347-353, **1988**.

38. D.A. Dixon and D. Zeroka and J. J. Wendeloski and Z. R. Wasserman. J. Phys. Chem., 89: 5334-5336, **1985**.

39. F. Pirani, G. S. Maciel, D. Cappelletti, and V. Aquilanti. Int. Rev. Phys. Chem., 25(1-2):165, 199, **2006**.

40. P.R.P. Barreto, F. Palazzetti, G.S. Maciel, A.F.A. Vilela, A. Lombardi, Phys. Scripta (em preparação).

Patrícia R. P. Barreto^{*1},
Alessandra F. Albernaz²,
Glauciete S. Maciel³,
Federico Palazzetti³, Andrea
Lombardi³ & Gaia Grossi

¹Laboratório Associado de Plasma, Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais, CEP: 12247-970, São José dos Campos, São Paulo, Brasil.

²Departamento de Engenharia e Física, Universidade Federal de Rondônia, CEP: 78000-900, Porto Velho, RO, Brasil

³Dipartimento di Chimica, Università di Perugia, 06123 Perugia, Itália.

*E-mail: patricia@plasma.inpe.br

Estudo Químico Quântico da Atividade da Indolo [2,1b] Quinazolina e seus Derivados Análogos Contra o Câncer de Mama

Lilian T. F. M. Camargo, Ademir J. Camargo & Hamilton B. Napolitano

Visando o desenvolvimento de novos fármacos eficazes contra o câncer de mama, cálculos teóricos DFT/B3LYP/6-31G* foram realizados na indolo [2,1b] quinazolina e um grupo de derivados análogos com os programas Hyperchem Release 7.5 e Gaussian03. Os resultados dos cálculos mostraram que a carga sobre o átomo C15 influencia na atividade da molécula, sendo que uma menor densidade de carga negativa sobre este átomo leva a uma maior atividade da molécula, inferindo a hipótese de que esteja ocorrendo uma interação intermolecular entre o receptor e a droga ou formação de ligação química. Os resultados mostraram também que os fatores estéricos não influenciam na atividade da droga.

Palavras-chave: *indolos; câncer de mama; DFT.*

Aiming a development of new drugs effective against breast cancer, the DFT/B3LYP/6-31G* theoretical calculations were made in indole [2,1b] quinazoline derivatives and a group of similar programs with the HyperChem Release 7.5 and Gaussian03. The results of the calculations showed that the charge on the atom C15 influences the activity of the molecule. The lower density of negative charge on this atom leads to a higher activity of the molecule showing the hypothesis that an interaction is occurring intermolecular between the receptor and the drug or formation of chemical bonding. The results also showed that the steric factors did not influence the activity of the drug.

Keywords: *indole; breast cancer; DFT.*

Introdução

No mundo, milhares de mulheres são acometidos anualmente pelo câncer de mama, representando o tipo de neoplasia com maior número de mortalidade entre pessoas do sexo feminino. Segundo dados da organização mundial da saúde no ano de 2005, o câncer de mama foi responsável por 502 mil mortes no mundo¹. O câncer de mama em específico não tem causas totalmente esclarecidas, acredita-se que os principais fatores responsáveis pelo aumento de sua incidência sejam: a mudança no estilo de vida (aumento do consumo de álcool por mulheres, maior índice de obesas, maior sedentarismo e maus hábitos alimentares) e mudanças reprodutivo das mulheres (referem-se ao vasto uso de anticoncepcionais dos últimos anos, menarca precoces, reposição hormonal, redução do número de gestação e do tempo de amamentação) e o aprimoramento do diagnóstico^{1,2}.

O tratamento do câncer de mama, em geral, é feito com cirurgia que pode ser: quadrantectomia (uma parte da mama é retirada) ou mastectomia (retirada total da mama), quimioterapia e radioterapia. Empregam-se também alguns fármacos para o controle da doença, os mais comuns são: mostardas nitrogenadas, ciclofosfamida, ifosfamida, tiotepa, metotrexato, fluoracil, vimblastina, taxol, docetaxel, etoposida, teniposida, caproato de hidroxiprogesterona, dietilestilbestrol, propionato de testosterona e tamoxifeno {2-[4-(1,2-difenil-but-1-enil)-fenóxi]-etil}-dimetil-amina que é o mais amplamente empregado, pertence ao grupo dos trifeniletilênicos e por isto apresenta várias atividades estrogênicas e antiestrogênicas³.

Atualmente não existe cura para o câncer de mama, o tratamento disponível para o seu controle não tem excelente eficácia e, em geral, apresenta efeitos colaterais indesejáveis⁴ por isto cresce o número de pesquisas que visam ao desenvolvimento de novos fármacos^{5,6,7 e 8} para o combate eficaz desta doença, foi neste esforço que um grupo da Índia sintetizou um grupo de compostos derivados da indolo [2,1B] quinazoline para ensaios biológicos contra várias linhas de câncer⁹. O presente trabalho pretende investigar usando química quântica computacional a relação entre as propriedades físico química/geométrica¹⁰ e a atividade anti cancerígena de

12 indolos.

Fundamentação Teórica

Com o avanço da mecânica quântica, o conhecimento em nível molecular foi aprimorado, uma vez que as propriedades dos sistemas químicos podem ser obtidas por meio da resolução da equação de Shrödinger. Contudo, as ferramentas matemáticas, até o presente momento, não são suficientes para resolução das equações quânticas, sendo preciso recorrer a métodos de aproximação¹¹. Os principais métodos de aproximação utilizados são: semiempírico, que empregam parâmetros experimentais em suas equações e ab initio, que utilizam apenas constantes universais¹¹.

A equação de Shrödinger não relativística independente do tempo para sistemas multieletrônicos pode ser descrita como:

$$\{\hat{H} - E\} \psi(r, R) = \{(\hat{T}_n + \hat{T}_e + \hat{V}_{nn} + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{ne}) - E\} \psi(r, R) = 0. \quad (1)$$

O hamiltoniano ($\hat{H}$) é um operador diferencial que fornece a energia total do sistema, dado pela Equação 2:

$$\hat{H} = \hat{T}_n + \hat{T}_e + \hat{V}_{nn} + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{ne} \quad (2)$$

Na Equação 1 o termo E representa a energia total do sistema, $\hat{T}_n$ representa o operador da energia cinética dos núcleos, $\hat{T}_e$ é o operador da energia cinética dos elétrons, $\hat{V}_{nn}$ representa o operador da energia potencial devido à interação núcleo-núcleo, o termo $\hat{V}_{ee}$ é o operador da energia potencial devido à interação elétron-elétron e $\hat{V}_{ne}$ o operador da energia potencial devido a interação núcleo-elétron. A função de onda $\psi(r, R)$ depende das coordenadas de posição e de *spin* de todos N elétrons e M núcleos.

A forma explícita das energias cinéticas e potenciais dados na Equação 1 podem ser escritas em unidades atômicas, $\hbar_N = e m_e = 4\pi\epsilon_0 = 1$, como:

$$\begin{aligned} \text{i.} \quad \hat{T}_e &= -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 \\ \text{ii.} \quad \hat{T}_n &= -\frac{1}{2} \sum_{a=1}^M \frac{1}{M_a} \nabla_a^2 \\ \text{iii.} \quad \hat{V}_{ee} &= \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{|r_i - r_j|} \end{aligned}$$

$$\text{iv. } \hat{V}_{en} = - \sum_{i=1}^N \sum_{a=1}^M \frac{Z_a}{|r_i - R_a|}$$

$$\text{v. } \hat{V}_{nn} = \sum_{a=1}^M \sum_{b>a}^M \frac{Z_a Z_b}{|R_a - R_b|}$$

onde os N elétrons representados possuem coordenadas r_i e as cargas dos núcleos são representadas por Z_a nas coordenadas R_a . O operador Laplaciano representado em coordenadas cartesianas é dado pela Equação 3.

$$V^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \quad (3)$$

TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE

Um novo modelo baseado na densidade eletrônica do sistema, $\rho(r)$ foi proposto por Thomas em 1927¹² e Fermi em 1928¹³. Esta proposta é considerável, uma vez que se substitui a complexa função de onda de N elétrons e a equação de *Schrödinger* pela densidade eletrônica muito mais simples. Nesta aproximação os sistemas reais assumem propriedades eletrônicas semelhantes àquelas dos gases de *fermions*, *i.e.*, um clássico exemplo de partículas não interagentes. Este modelo não teve bom êxito na descrição de sistemas reais, contudo foi a base da teoria do funcional da densidade que considera a densidade eletrônica como variável fundamental.

O MODELO DE THOMAS-FERMI (TF)

O interesse é encontrar as propriedades eletrônicas do sistema descrito pelo seguinte Hamiltoniano¹⁴:

$$\hat{H} = \frac{1}{2} \sum_{i=0}^n \nabla_i^2 + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \sum_{j>1}^n \frac{1}{r_{ij}} + v(r_i). \quad (4)$$

onde

$$v(r_i) = - \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{|r_i - R_{\alpha}|} \quad (5)$$

é o potencial externo que representa a interação entre os elétrons i e o núcleo. O termo que se refere à

repulsão eletrônica, Thomas (1927) e Fermi (1928)^{12,13} consideraram apenas a interação colômbiana representado pela Equação 6.

$$J[\rho] = \frac{1}{2} \int \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{|r_1 - r_2|} dr_1 dr_2 \quad (6)$$

O termo referente à energia cinética na Equação 4 foi obtido por Thomas e Fermi a partir da suposição de que os elétrons estão distribuídos uniformemente em um espaço de fase, na razão de dois elétrons para cada elemento de volume h^{3-15} , obtendo assim a Equação 7.

$$T[\rho] = \frac{3}{10} (3\pi^2)^{\frac{2}{3}} \int \rho(r)^{\frac{5}{3}} dr \quad (7)$$

Esta equação mostra que a energia cinética é determinada explicitamente como um funcional da densidade ρ . Esta idéia é fundamental para a teoria do funcional da densidade: *local density approximation* (LDA). O termo local se refere ao fato de que o potencial depende da densidade no ponto r , apenas¹⁵. A energia eletrônica total pode ser escrita como mostra a Equação 8¹³.

$$E_{TF}[\rho, v] = F \int \rho(r)^{\frac{5}{3}} dr + \int v(r)\rho(r) dr + \frac{1}{2} \int \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{|r_1 - r_2|} dr_1 dr_2 \quad (8)$$

em que $C_F = \frac{3}{10}$. É importante destacar que a energia Fermi E_{TF} é um funcional do potencial externo $v(r)$ e da densidade eletrônica $\rho(r)$. Observe que os termos de troca ou correlação são completamente negligenciados na Equação 8.

OS TEOREMAS DE HOHENBERG E KOHN

A partir da forma do operador do Hamiltoniano¹⁶ total dado pela Equação 9.

$$\hat{H} = \frac{1}{2} \sum_{i=0}^n \nabla_i^2 + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \sum_{j>1}^n \frac{1}{r_{ij}} + v(r_i) \quad (9)$$

fica evidente que conhecendo os valores de N e do potencial externo $v(\mathbf{r})$ a função de onda e a energia do sistema são determinados, em outras palavras pode se dizer que o número total de elétrons e a distribuição nuclear determinam o hamiltoniano e conseqüentemente as propriedades de um sistema descrito por este operador. O primeiro teorema de Hohenberg e Kohn (1964)¹⁶, mostraram que pode se usar a densidade eletrônica como variável básica ao invés de N e v , *i.e.*, o potencial externo é univocamente determinado, a menos de uma constante física aditiva irrelevante, pela densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$.

Esta afirmação deixa claro que se $\rho(\mathbf{r})$ determina $v(\mathbf{r})$ e N , conseqüentemente $\rho(\mathbf{r})$ determina o Hamiltoniano. Daí, implicitamente, todas propriedades deriváveis do $\hat{H}$, *i.e.*,

$$\mathbf{r}(\mathbf{r}) \xrightarrow{HK} \left\{ \begin{matrix} N \\ \rho(\mathbf{r}) \end{matrix} \right\} \rightarrow \hat{H} \rightarrow \Psi \rightarrow \text{todos os observáveis!!!}$$

A energia do estado fundamental do sistema pode ser escrita como¹⁶:

$$\begin{aligned} E &= E_v[\rho(\mathbf{r})] = \int v(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r})d\mathbf{r} + \langle \psi | \hat{T}_e + \hat{V}_{ee} | \psi \rangle \\ E_v[\rho(\mathbf{r})] &= \int v(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r})d\mathbf{r} + T[\rho(\mathbf{r})] + V_{ee}[\rho(\mathbf{r})] \quad (10) \\ E_v[\rho(\mathbf{r})] &= \int v(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r})d\mathbf{r} + F_{HK}[\rho(\mathbf{r})] \end{aligned}$$

Em que $F_{HK} = T + V_e$ é o funcional de Hohenberg-Kohn, não depende do potencial externo, depende somente da densidade eletrônica ρ . Definido para qualquer sistema físico com ρ correspondendo à algum v (tal densidade é chamada de v representativo). T representa a energia cinética e V_e representa os efeitos de interação elétron-elétron, incluindo a repulsão clássica $J[\rho]$ e os termos não clássicos¹⁷.

O segundo teorema de Hohenberg-Kohn (HK)¹¹⁻¹⁷ provê o princípio variacional para a teoria do funcional da densidade, *i.e.*, para uma densidade tentativa $\rho(\mathbf{r})$ tal que $\rho \geq 0$, tem se que $E[\rho(\mathbf{r})]$ é o funcional da energia definido pela equação 10.

Hohenberg e Kohn (HK) mostraram que todos os termos na expressão da energia total podem ser avaliados como uma soma de funcionais da densidade de carga, embora a forma matemática destes funcionais não seja conhecida, ou seja, o primeiro teorema de HK é um

teorema de existência^{16,17}.

O MÉTODO DE KOHN-SHAM

Como visto, os teoremas de Hohenberg e Kohn não provêem um procedimento para a construção do funcional F_{HK} . Foi em 1965 que Kohn e Sham (KS) resolveram o problema prático para obter E_0 a partir de ρ_0 . Os autores propuseram a introdução dos orbitais monoelétrônicos (os quais levam, a uma representação mais apropriada para a descrição da contribuição da energia cinética) e a inclusão dos efeitos de correlação eletrônica explicitamente. A priori Kohn e Sham consideraram um sistema de referência não interagente de N partículas, descrito pelo Hamiltoniano¹⁸ da Equação 11.

$$\hat{H}_s = \hat{T} + \hat{V}_s = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 + \sum_i v_s(\mathbf{r}_i) \quad (11)$$

O termo não interagente significa que não existe interação do tipo elétron-elétron. A principal afirmação de KS é: para qualquer sistema de partículas interagentes, existe um potencial monoelétrônico local (potencial fictício) tal que a exata densidade do estado fundamental do sistema interagente satisfaz $\rho_s(\mathbf{r})$, onde representa a densidade de carga do sistema não interagente¹⁹. O determinante da função de onda do estado fundamental do sistema não interagente dado na Equação 12.

$$\psi(\mathbf{r}_1 \dots \mathbf{r}_N) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \det[\phi_1(\mathbf{r}_1) \cdot \phi_2(\mathbf{r}_2) \dots \phi_N(\mathbf{r}_N)] \quad (12)$$

A função de onda monoelétrica ϕ_i , assumindo ser não degenerada, define por meio da equação:

$$\rho_s(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^N |\phi_i(\mathbf{r}_i)|^2, \quad (13)$$

Um procedimento semelhante ao aplicado nas equações monoelétrônicas de Hartree-Fock são empregados para obter os orbitais monoelétrônicos de Kohn e Sham²⁰:

$$\hat{h}_s \phi_i = \left\{ \frac{1}{2} \nabla_i^2 + v_s(\mathbf{r}) \right\} \phi_i = \varepsilon_i \phi_i, \quad i=1,2,\dots,N \quad (14)$$

Uma vez assumido a existência do potencial *fictício* v_s , o qual gera ρ_s por meio das Equações 13 e 14, o termo de energia cinética $T[\rho(r)]$ é representado por:

$$T_s[\rho(r)] = \left\langle \psi_s \left| \sum_i \left(-\frac{1}{2} \nabla_i^2 \right) \right| \psi_s \right\rangle = \left\langle \phi_i \left| \sum_i \left(-\frac{1}{2} \nabla_i^2 \right) \right| \phi_i \right\rangle \quad (15)$$

Os componentes do funcional podem ser escritos da seguinte maneira:

$$\begin{aligned} E_{HK}[\rho] &= T[\rho] + V_{ee}[\rho] = T_s[\rho] + J[\rho] + T[\rho] - T_s[\rho] + V_{ee}[\rho] - J[\rho] \\ E_{HK}[\rho] &= T_s[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho] \\ E_{xc}[\rho] &= T[\rho] - T_s[\rho] + V_{ee}[\rho] - J[\rho] \end{aligned} \quad (16)$$

A quantidade $E_{xc}(\rho)$ é a energia de troca e correlação (*exchange-correlation*). Este termo contém a diferença entre a energia do estado fundamental e a energia cinética do referido sistema não interagente $T(\rho)$ e $T_s(\rho)$ também a parte não clássica do funcional $V_{ee}(\rho)$, minimizando a energia obtém-se a Equação 17

$$\mu = v(r) + \frac{\delta T_s[\rho(r)]}{\delta \rho(r)} + \frac{\delta J[\rho(r)]}{\delta \rho(r)} + \frac{\delta E_{xc}[\rho(r)]}{\delta \rho(r)} \quad (17)$$

$$\text{em que } v_{ef} = v(r) + \int \frac{\rho(r')}{|r-r'|} dr' + v_{xc} \quad \text{e} \quad v_{xc} = \frac{\delta E_{xc}[\rho(r)]}{\delta \rho}$$

Kohn e Sham fez v_s na Equação 14, para obter as equações monoelétrica, como mostra as Equações 18 e 19.

$$\hat{h}_{KS} \phi_i \equiv \left\{ -\frac{1}{2} \nabla^2 + v_{ef}(r_i) \right\} \phi_i \quad i = 1, 2, \dots, N \quad (18)$$

$$\left[-\frac{1}{2} \nabla^2 + v(r) + \int \frac{\rho(r')}{|r-r'|} dr' + \frac{\delta E_{xc}[\rho(r)]}{\delta \rho} \right] \phi_i = \varepsilon_i \phi_i \quad (19)$$

Estas são as equações de Kohn-Sham²⁰. Como o operador de KS, $\hat{h}_{KS}$ depende da densidade eletrônica, estas equações devem ser resolvidas iterativamente, de modo similar a resolução das equações de Hartree-Fock. A energia total é dada pela Equação 20, que rearranjando chega a Equação 21

$$\begin{aligned} E[\rho] &= T_s[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho] + \int v(r)\rho(r) dr \\ E[\rho] &= \sum_i \int \phi_i \left(-\frac{1}{2} \nabla^2 \right) \phi_i dr + J[\rho] + E_{xc}[\rho] + \int v(r)\rho(r) dr \end{aligned} \quad (20)$$

$$E[\rho] = \sum_i \left\langle \phi_i \left| -\frac{1}{2} \nabla^2 + v_{ef}(r) \right| \phi_i \right\rangle - \frac{1}{2} \int \frac{\rho(r)\rho(r')}{|r-r'|} dr dr' + E_{xc}[\rho] - \int v_{xc}(r)\rho(r) dr$$

$$E[\rho] = \sum_i \varepsilon_i - \frac{1}{2} \int \frac{\rho(r)\rho(r')}{|r-r'|} dr dr' + E_{xc}[\rho] - \int v_{xc}(r)\rho(r) dr, \quad (21)$$

onde $\sum_i \varepsilon_i = \sum_i \left\langle \phi_i \left| -\frac{1}{2} \nabla^2 + v_{ef}(r) \right| \phi_i \right\rangle = T_s[\rho] + v_{ef}(r)$ e a densidade eletrônica é dada por $\rho_s(r) = \sum_{i=1}^n |\phi_i(r_i)|^2$.

APROXIMAÇÃO HÍBRIDA

As equações de KS não determinam o termo de correlação e troca, sendo necessário fazer algumas aproximações, o funcional de troca da equação de KS pode ser descrito da mesma forma que é descrito o termo de troca da equação de HF, diferindo apenas pelo fato dos orbitais de HF serem substituídos pelos orbitais de KS. Para sistemas de camadas fechadas, o termo de troca pode ser escrito como mostra a Equação 22^{15,17,20}.

$$E_x = -\frac{1}{4} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \left\langle \phi_i^{KS}(1) \phi_j^{KS}(2) \left| \frac{1}{|r_1-r_2|} \right| \phi_j^{KS}(1) \phi_i^{KS}(2) \right\rangle \quad (22)$$

Nesta expressão a soma é feita sobre os elétrons e, portanto o valor $\frac{1}{4}$ substitui o valor $\frac{1}{2}$ na equação. O funcional híbrido mistura as fórmulas 22 para o E_x com o funcional E_x corrigido pelo gradiente e as fórmulas para a energia de correlação. Nesta pesquisa, foi empregado, principalmente, o funcional híbrido B3LYP[21] (ou Becke3LYP); uma das aproximações mais populares (o número 3 indica que este funcional possui três parâmetros). Este funcional é definido por:

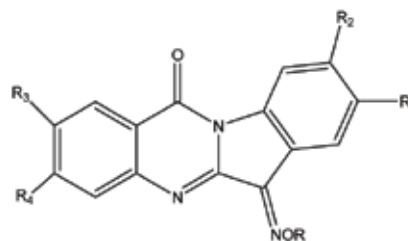
$$\begin{aligned} E_{xc}^{B3LYP} &= (1 - a_0 - a_x) E_x^{LSDA} + a_0 E_x^{HF} + a_x E_x^{B88} + \\ &+ (1 - a_x) E_x^{VWN} + a_x E_x^{LYP}, \end{aligned} \quad (23)$$

onde o termo E_x^{B88} é o funcional de troca desenvolvido por Becker, E_x^{HF} é dado pela Equação III.8 e o termo

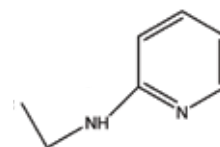
E_x^{VWN} denota o funcional de correlação desenvolvido por Vosko-Wilk-Nusair no procedimento LSDA e E_c^{LYP} denota o funcional de correlação descrito por Lee, Yang e Parr²². Os valores das constantes obtidos pelo ajuste com os valores experimentais das energias de atomizações moleculares são: $a_0 = 0,20$, $a_x = 0,72$ e $a_c = 0,81$.

Metodologia

A maior parte das indolos são moléculas que apresentam anéis planares e substituintes com poucos graus de liberdade, contudo na ausência da estrutura cristalográfica é necessário fazer uma pesquisa conformacional com a finalidade de encontrar a conformação de menor energia. Este trabalho utilizou o método semi-empírico PM3 e o *software* Hyperchem Release 7.5²³ para obter a conformação molecular associada com a menor energia. A geometria das moléculas foram otimizadas usando a Teoria do Funcional da Densidade (DFT) com correlação e troca híbrido B3LYP e conjunto de funções de base 6-31G* usando o pacote Gaussian03²⁴. A estrutura química da indolo [2,1b] quinazolina e seus derivados análogos estudados neste trabalho estão presentes na Figura. 1

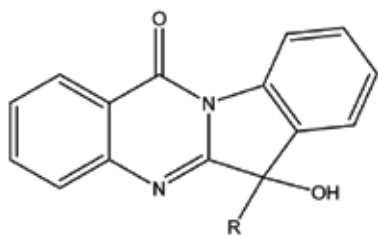


1. $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$
2. $R_1 = NO_2$; $R_2 = R_3 = R_4 = H$
3. $R_3 = Br$; $R_1 = R_2 = R_4 = H$
4. $R_3 = NO_2$; $R_1 = R_2 = R_4 = H$
5. $R_3 = R_4 = OMe$; $R_1 = R_2 = H$

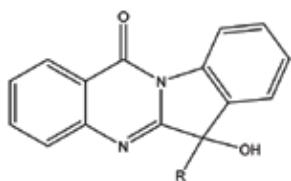


9. $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$
10. $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$; $R = -CH_2CH_2OH$
11. $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$; $R = -CH_2COOCH_3$
12. $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$; $R = -CH_2$

Figura 1: estrutura química da indolo [2,1b] quinazoline e 11 análogos



1. $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$
2. $R_1 = NO_2$; $R_2 = R_3 = R_4 = H$
3. $R_3 = Br$; $R_1 = R_2 = R_4 = H$
4. $R_3 = NO_2$; $R_1 = R_2 = R_4 = H$
5. $R_3 = R_4 = OMe$; $R_1 = R_2 = H$



6. $R = -CH_3$
7. $R = -CH_2CH_2CH_2CH_3$
8. $R_3 = -OCH_2CH_2O-Ph$

Fatores estéricos, eletrônicos e hidrofóbicos das moléculas estão diretamente relacionados com a ação terapêutica do fármaco nos sistemas biológicos. Assim, mudar um átomo de posição ou trocar um substituinte em uma molécula pode ser fundamental para explicar a atividade biológica de uma substância, possibilitando a modelagem de novas drogas que sejam potencialmente mais ativas^{25,26}.

Após a otimização, as seguintes propriedades moleculares foram calculadas para correlacionar com a atividade biológica: Coeficiente de partição e volume (V): os valores destas propriedades foram obtidas utilizando o pacote Hyperchem Release 7.5; cargas atômicas parciais derivada do potencial eletrostático pelo método ChelpG (C_n) ordem de ligação derivadas do NBO, ângulo de ligação (a_n), e energia dos orbitais de fronteira: HOMO (E_{HOMO}) e LUMO (E_{LUMO}); Gap (Δ) dado pela equação: $\Delta = E_{HOMO} - E_{LUMO}$. Estas últimas propriedades foram calculadas utilizando o pacote Gaussian03.

Os compostos estudados neste trabalho foram obtidos

do trabalho de SHARMA, V. M. As indolos foram avaliadas utilizando como parâmetro o GI_{50} , que indica o potencial farmacológico (A concentração do composto necessária para inibir 50% das células cancerígenas)⁹. Os compostos listados na figura 1 podem ser divididos em dois grupos: ativos (1, 2, 9, 10, 11, e 12), com GI_{50} abaixo de 100 μ mol/L e inativas (3, 4, 5, 6, 7 e 8) com GI_{50} acima de 100 μ mol/L.

Resultados e Discussão

Para estabelecer a relação da estrutura da molécula e sua atividade contra o câncer de mama, foram calculadas oito propriedades, incluindo diferentes descritores eletrônicos e estruturais, os cálculos e discussão serão apresentados nas próximas linhas.

GAP (HOMO – LUMO)

As energias dos orbitais moleculares de fronteiras determinam as bandas eletrônicas de muitos sólidos e são responsáveis pela transferência de cargas na formação de complexos. A energia do Gap (diferença de energia do mais alto orbital ocupado e do mais baixo orbital desocupado) é um importante índice de estabilidade da molécula. Altos valores de Gap indicam que a molécula é altamente estável e tem baixa reatividade. Baixos valores do Gap indicam instabilidade na molécula e, portanto, alta reatividade²⁷. Como mostra a Tabela 1, as moléculas que apresentaram maior Gap (distância entre os orbitais de fronteira) foram as 6, 7 e 8 as quais não apresentam atividade contra o câncer de mama, um fator que justifica esta inatividade pode estar relacionado com sua baixa reatividade, quando comparada com as demais moléculas do grupo.

Tabela 1: Valores de energias dos orbitais moleculares de fronteira, Δ , obtidas a nível de teoria B3LYP/6-31G*. Todos valores são dados em (eV).

Indolos	HOMO L	UMO	Δ	η
1	-0,24	-0,11	-0,13	0,07
2	-0,26	-0,12	-0,13	0,07
3	-0,26	-0,13	-0,13	0,07
4	-0,23	-0,10	-0,13	0,06
5	-0,21	-0,10	-0,12	0,06
6	-0,23	-0,05	-0,17	0,09
7	-0,22	-0,05	-0,17	0,09
8	-0,21	-0,06	-0,15	0,08
9	-0,22	-0,09	-0,14	0,07
10	-0,22	-0,09	-0,13	0,07
11	-0,22	-0,09	-0,13	0,07
12	-0,22	-0,09	-0,13	0,07

Segundo a teoria do orbital molecular, a dureza corresponde à facilidade com que os elétrons são rearranjados após uma perturbação; Uma molécula é dita dura se possuir certa resistência ao rearranjo de elétrons após uma perturbação, a molécula é dita mole, se tiver facilidade de rearranjo molecular após uma perturbação¹⁷. A dureza é dada por: $\eta = \frac{1}{2}$ (Potencial de Ionização – Afinidade eletrônica) $\approx \frac{1}{2}$ (-HOMO+LUMO). As moléculas 6, 7 e 8 são as mais resistentes a um rearranjo eletrônico, uma vez que apresentaram os maiores valores de dureza o que destaca sua pronunciada inatividade ao combate ao câncer de mama, como pode ser visto na Tabela 1.

CARGAS ATÔMICAS PARCIAIS (C)

As cargas obtidas foram derivadas do potencial eletrostático utilizando CHELPG (cargas derivadas do potencial eletrostático usando o modelo de grade). Este método vem sendo utilizado com maior frequência em relação ao tradicional modelo proposto por Mullixan²⁸.

Tabela 2: Valores de cargas parciais obtidas a nível de teoria B3LYP/6-31G*.

Indolo	C ₁₀	C ₁₁	C ₁₂	C ₁₃	C ₁₄	C ₁₅	C ₁₆	C ₁₇	C ₁₈
1	-0,62	-0,51	0,23	-0,16	0,43	-0,42	-0,17	-0,06	-0,11
2	-0,63	-0,52	0,17	-0,15	0,45	-0,43	-0,14	-0,21	0,36
3	-0,65	-0,49	0,24	-0,13	0,37	-0,40	-0,18	-0,02	-0,14
4	-0,63	-0,55	0,25	-0,14	0,38	-0,41	-0,19	-0,04	-0,14
5	-0,63	-0,54	0,26	-0,14	0,39	-0,42	-0,19	-0,04	-0,15
6	-0,64	-0,51	0,29	-0,18	0,40	-0,63	-0,19	-0,08	-0,11
7	-0,64	-0,52	0,29	-0,12	0,24	-0,63	-0,20	-0,08	-0,13
8	-0,64	-0,51	0,21	-0,09	0,36	-0,43	-0,17	-0,06	-0,14
9	-0,68	-0,52	0,19	-0,10	0,33	-0,33	-0,16	-0,06	-0,15
10	-0,64	-0,51	0,20	-0,05	0,15	-0,20	-0,16	-0,07	-0,13
11	-0,67	-0,82	0,26	-0,17	0,25	-0,33	-0,17	-0,08	-0,13
12	-0,66	-0,52	0,22	-0,15	0,34	-0,36	-0,16	-0,06	-0,14

Pode se perceber também que as moléculas: 6, 7 e 8 que são compostos inativos possuem maior densidade de carga negativa sobre seu átomo 15 (C₁₅) o que é coerente uma vez que nesta posição uma carbonila (presente nas moléculas: 1-5) é substituída por uma hidroxila (Figura 1). As moléculas ativas 9-12 que possuem o oxigênio (átomo 15) na estrutura base, substituído pelo nitrogênio, apresentam menores densidade eletrônica sobre este átomo, o que é razoável uma vez que o nitrogênio é menos eletronegativo que o oxigênio. É importante salientar que as moléculas 10 e 11 são as mais ativas do grupo com GI_{50} 0,01 μ mol/L.

Tabela 3: Ângulos obtidas a nível de teoria B3LYP/6-31G*. Todos os valores estão em graus (°).

Indolo	a ₁ (6,4,23)	a ₂ (23,6,1)	a ₃ (6,1,20)	a ₄ (20,1,4)	a ₅ (3,7,11)
1	119,70	119,78	119,93	119,94	125,49
2	119,71	119,77	119,91	119,92	125,83
3	121,71	119,22	118,93	120,28	125,46
4	124,57	115,67	121,21	119,06	125,80
5	119,87	119,13	120,26	121,01	125,19
6	119,66	119,71	119,97	120,09	125,61
7	118,66	119,72	119,97	120,09	125,60
8	119,66	119,72	119,96	120,06	125,62
9	119,66	119,72	119,97	120,07	125,60
10	124,57	115,67	121,21	119,06	125,81
11	119,66	119,72	119,97	120,07	125,62
12	119,67	119,71	119,96	120,07	125,59

Como pode ser visto na Tabela 3 os ângulos obtidos estão compreendidos em uma faixa de 119° a 125.59°. Contudo, a variabilidade observada em um mesmo ângulo, comparando as 12 moléculas, não ultrapassa a 6°, esta pequena variação se justifica pela rigidez da estrutura base.

VOLUME MOLAR (V)

O volume molar ajuda avaliar o efeito estérico causado pela troca do substituinte. O volume das moléculas varia em uma ampla faixa isto porque o tamanho dos substituintes é bastante variável²⁹. Além de que não se observa alguma tendência nítida desta variável na discriminação das moléculas em ativas e inativas.

COEFICIENTE DE PARTIÇÃO (LOG P)

A lipofilicidade de uma droga é medida pelo coeficiente de partição, que é a razão da concentração de equilíbrio da droga em meio orgânico (C_{org}) e em meio aquoso²⁹ (C_{aq}).

$$\text{LogP} = C_{\text{org}} / C_{\text{aq}}$$

O solvente orgânico mais utilizado é o octanol devido a sua similaridade com substâncias biológicas, ambos possuem uma longa cadeia alquil e grupos polares³⁰, além de que grande parte dos compostos é solúvel em octanol e existe na literatura valores de LogP para inúmeros drogas considerando este solúvel orgânico²⁷.

Valores de LogP maior que 1, indica que a droga é mais solúvel em meio orgânico, valores de LogP menor que 1

indica que a droga é mais solúvel em meio aquoso.

O composto 8 é o que apresenta maior valor de LogP (4,65) portanto é o mais solúvel em meio orgânico. Já o composto 2 e 5 apresenta os menores valores de coeficiente de partição (1,48), sendo, portanto o menos solúvel em meio orgânico como mostra a Tabela 4

Tabela 4: O Volume(V), coeficiente de partição(LogP) e Polarizabilidade(α) foram calculadas pela rotina do pacote Hyperchem7.5.

Indolo	V(Å ³)	LogP
1	677,71	2,26
2	713,72	1,48
3	736,01	2,22
4	830,20	1,76
5	712,66	1,48
6	741,31	2,43
7	893,07	3,69
8	1053,21	4,65
9	713,52	2,92
10	842,89	2,51
11	913,10	2,50
12	1073,06	3,39

ORDENS DE LIGAÇÃO (B)

A ligação é classificada como simples se o valor da ordem de ligação estiver em torno de um, dupla se este valor for aproximadamente dois, de caráter ressonante se for em torno de um e meio e tripla se o valor for de aproximadamente três¹⁷. A Tabela 5 mostra que a ordem de ligação entre os átomos 14 e 15, para os compostos: 6,7 e 8 é aproximadamente 1, enquanto para todos demais compostos é entorno de 1,7. Tendo como base os resultados teóricos, conclui-se que as moléculas (6,7 e 8) possuem ligação simples entre os átomos 14 e 15, e as outras moléculas possuem dupla ligação entre estes átomos, o que comprova a fórmula estrutural das moléculas descritas na Figura.1.

CONCLUSÃO

O volume e os ângulos calculados não mostraram nenhuma tendência na discriminação das moléculas em ativas e inativas podendo inferir que os efeitos estéricos não interferem na atividade da molécula e, portanto é provável que não haja um encaixe destas moléculas com o seu receptor.

Já os valores da carga sobre o átomo 15 mostram a tendência que as moléculas ativas têm de possuírem menor densidade negativa nesta região da molécula,

Tabela 5: Descrição de ordens de ligação obtidas a nível de teoria B3LYP/6-31G*.

Indolo	b _{12 13}	b _{13 14}	b _{12 16}	b _{13 19}	b _{14 15}	b _{16 17}	b _{16 24}	b _{17 25}	b _{17 18}
1	1,30	1,05	1,40	1,38	1,78	1,42	0,89	0,91	1,43
2	1,29	1,03	1,38	1,40	1,80	1,43	0,88	0,89	1,37
3	1,30	1,04	1,41	1,38	1,79	1,41	0,89	0,91	1,43
4	1,30	1,05	1,40	1,38	1,78	1,42	0,89	0,91	1,43
5	1,30	1,04	1,40	1,38	1,77	1,42	0,89	0,91	1,43
6	1,33	0,98	1,40	1,43	0,99	1,42	0,89	0,91	1,45
7	1,33	0,98	1,40	1,43	0,98	1,42	0,89	0,91	1,45
8	1,33	0,97	1,40	1,42	0,93	1,42	0,89	0,91	1,44
9	1,30	1,08	1,40	1,38	1,71	1,42	0,89	0,91	1,43
10	1,29	1,08	1,40	1,38	1,68	1,41	0,89	0,91	1,43
11	1,30	1,08	1,40	1,38	1,70	1,42	0,89	0,91	1,43
12	1,30	1,08	1,40	1,38	1,71	1,42	0,89	0,91	1,43

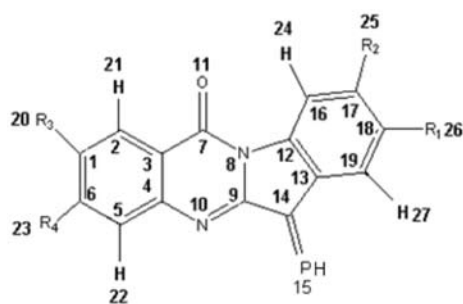


Figura 2: Proposta de uma indolo com maior atividade do que o grupo analisado.

portanto pode-se inferir a hipótese de que a atividade da molécula está relacionada com fatores eletrônicos, sendo possível uma transferência de elétrons do receptor para droga ou interação intermolecular.

Com a finalidade de tornar a droga ainda mais ativa propõe-se substituir o átomo 15 (oxigênio em algumas moléculas e nitrogênio em outras moléculas) por um átomo menos eletronegativo e que não seja tóxico ao organismo como o átomo de fósforo.

BIBLIOGRAFIA

- World Health Organization, *New guide on palliative care services for people living with advanced cancer*, 51p, **2007**.
- Pinho, V. F. S.; Coutinho, E. S. F. *Risk factors for breast cancer: a systematic review of studies with female sample among the general population in Brasil*. Casa de Saúde Pública. v. 21, p. 351-360, **2005**.
- Junior, R. F.; Curado, M. P.; Souza, A. A. *A situação do câncer de mama no Goiás, no Brasil e no mundo: tendências atuais para incidência e mortalidade*. *Revista. Brasileira de Saúde Materno Infantil*. v.3, p. 17-24, **2003**.
- Temminck, O. H.; Prins, H. J, Van Gelderop, E., Peters, G. J. *The hollow fibre assay as a model for in vivo pharmacodynamics of fluoropyrimidines in colon cancer cells*. *British journal of cancer*. v.96, p.61-66, **2007**
- M. V. Ramana Reddy, * Muralidhar R. Mallireddigari, Stephen C. Cosenza, Venkat R. Pallela, Nabisa M. Iqbal, Kimberly A. Robell, Anthony D. Kang, And E. Premkumar Reddy. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of (E)-Styrylbenzylsulfones as Novel Anticancer Agents. *J. Med. Chem.*, 51, 86–100; **2008**
- Kyeong Lee, *A Jung S. Ryu, B Yinglan Jin, A Woncheol Kim, A Navneet Kaur, A Sang J. Chung, A Yong-Jin Jeon, B Joon-Tae Park, B Ji S. Bang, B Hong S. Lee, B Tae Y. Kim, B Jung J. Leea And Young-Soo Hong*. Synthesis and anticancer activity of geldanamycin derivatives derived from biosynthetically generated metabolites. *Organic & Biomolecular Chemistry*. 340–348; **2008**
- Vedula M. Sharma, * K. V. Adi Seshu, V. Chandra Sekhar, Sachin Madan, B. Vishnu, P. Aravind Babu, C. Vamsee Krishna, J. Sreenu, V. Ravi Krishna, A. Venkateswarlu, Sriram Rajagopal, R. Ajaykumar And T. Sravan Kumar. Synthesis and biological evaluation of [4-(2-phenylethanesulfonylmethyl)phenyl]-quinazolin-4-yl-amines as orally active anti-cancer agent. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 14 67–71. (**2004**)
- Vedula M. Sharma, * K. V. Adi Seshu, C. Vamsee Krishna, P. Prasanna, V. Chandra Sekhar, A. Venkateswarlu, Sriram Rajagopal, R. Ajaykumar, Dhanvanthri S. Deevi, N. V. S. Rao Mamidi and R. Rajagopalan. Novel 6,7-diphenyl-2,3,8,8a-tetrahydro-1H-indolizin-5-one Analogues as Cytotoxic Agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 13 1679–1682. **2003**
- Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. *Química medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos*. Artmed Editora: Porto Alegre, **2001**.
- Mati, K.; Labonov, V. S. Quantum-Chemical

- Descriptors in QSAR/QSPR Studies. *Journal American Chemical Society*. v.96.p.1027-1043, 1996 structure-activity relationship. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. v.12, p. 2303-2307, **2002**.
11. Camargo, A.J.; *Estudo Químico-Quântico ab initio e Semi Empírico de Compostos Inorgânicos e orgânicos com possíveis aplicações tecnológicas*. São Carlos. Tese (Doutorado) - Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, 221p, **2001**.
12. Thomas, L.H. The calculation of atomic fields. *Proc. Cam.Phil.Soc.*, v.23, p.542-548, **1927**.
13. Fermi, E. A statistical method for the determination of some atomic properties and the application of this method to the periodic system of elements. *Z.Phys.*, v.48, p.73-79, **1928**.
14. Jung, F. H.; Pasquet, G.; Lambert-van der Brempt, C.; Lohmann, J. J.; Warin, N.; Renaud, F.; Germain, H.; De Savi, C.; Roberts, N.; Johnson, T.; Dousson, C.; Hill, G. B.; Mortlock, A. A.; Heron, N.; Wilkinson, R. W.; Wedge, S. R.; Heaton, S. P.; Odedra, R.; Keen, N. J.; Green, S.; Brown, E.; Thompson, K.; Brightwell, S. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 955.
15. Levine, I.N. *Quantum chemistry*. 5th. New York, Prentice Hall, 709p, **1991**.
16. Honenberg, P.; Kohn, W. Inhomogeneous electron gas. *Physics Rev.*, v.136, p.B864, **1964**.
17. Camargo, J.C. *Estudo químico-quântico da relação estrutura atividade de compostos neolignânicos e derivados análogos contra E. coli e P.brasiliensis*. São Carlos. Dissertação de mestrado. Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, 147 p, **1998**.
18. Camargo, A.J.; Napolitano, H.B.; Oliveira, S.S. Método de Química Quântica Computacional Aplicado a Modelagem Molecular. *Estudos*. V. 32, p.1223-1252, **2005**.
19. Kohn, W.; Sham, L.J. *Physics Rev.*, v.136, p.A1133-A1138, **1965**.
20. Parr, R.G.; Yang, W. *Density – Functional Theory of atoms and molecules, General*, Oxford University Press. New York. Clarendon Press Oxford, 338p, 1989.
21. A. D. Becke, *Phys. Rev. A* 38, 3098, **1988**.
22. C. Lee, W. Yang, And R. G. Parr, *Phys. Rev. B* 37, 785 **1988**.
23. Hyperchem. Molecular Visualization and Simulation. Ontario, Hypercube, **1995**.
24. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, And J. A. Pople, Gaussian 03, Revision B.04, gaussian, inc., pittsburgh pa, **2003**.
25. Tavares, L.C. Qsar: A abordagem de Hansh. *Química Nova*. v.27, p.631-639, **2004**.
26. Hansh, C. Quantitative Approaches to pharmacological Structure-Activity Relationships. In: Cavalito, C.J. *Structure-Activity Relationships*. Oxford, Pergamon, V.1, p.239, **1973**.
27. Mati, K.; Labonov, V.S. Quantum-Chemical Descriptors in QSAR/QSPR Studies. *Journal American Chemical Society*. v.96.p.1027-1043, **1996**.
28. Costa, M. C. A.; *Relação entre a estrutura química de Neolignanas e a sua atividade anti-Leishmaniose, envolvendo cálculo de Solvatação*. Campinas, Tese (Doutorado)-Universidade Estadual de Campinas,

183p, **1998**.

29. Borges, E. G. *Estudo da Relação estrutura química e Atividade biológica em compostos anti-úlcera*. Campinas Dissertação (Mestrado), Universidade Estadual de Campinas, 207p. **1998**
-

Lilian T. F. M. Camargo^{*1},
Ademir J. Camargo¹ &
Hamilton B. Napolitano¹

Unidade Universitária de Ciências Exatas e Tecnológicas, Universidade Estadual de Goiás, Campus Henrique Santillo, BR 153, Km 98- CEP 75001-970 Fone:(62) 3328 1156 Anápolis – GO, Brasil

Elaboração e Avaliação Sensorial de Barra de Cereais de Linhaça

Elaine dos S. P. Barbosa & Nástia R. A. Coelho

O consumo de barras de cereais iniciou-se nos 90, com a tendência de consumo de alimentos naturais. Alimentos como soja e linhaça, ricos em vitaminas e minerais e com propriedades antioxidantes, vêm recebendo grande aplicação em produtos com alegação funcional. Neste trabalho, duas formulações de barra de cereais com farelo e semente de linhaça e xarope de aglutinação com melado de cana-de-açúcar foram avaliadas quanto à preferência e à aceitação sensorial. Notou-se que a quantidade de flocos de arroz interfere no atributo crocância e na atitude do consumidor em relação do produto.

Palavras-chave: *análise sensorial; barra de cereal; linhaça.*

The consumption of bars of cereals began in the 90, with the tendency of consumption of natural victuals. Victuals as soy and linseed, rich in vitamins and you mine and with antioxidant properties, they are receiving great application in products with functional allegation. In this work, two formulations of bar of cereals with bran and linseed seed and agglutination syrup with sticky of sugar-cane were appraised with relationship to the preference and the sensorial acceptance. It was noticed that the amount of flakes of rice interferes on the crunchiness attribute and in the consumer's attitude in relationship of the product.

Keywords: *sensorial analysis; cereal bar; linseed.*

Introdução

Segundo MATSURA¹, as barras de cereais foram introduzidas há mais de uma década como uma alternativa saudável de produto de confeitaria, ao mesmo tempo em que os consumidores demonstravam interesse em aumentar os cuidados com a saúde e a dieta. No início da década de 90, como alternativa saudável às barras de chocolate, o produto foi direcionado inicialmente aos adeptos de esportes radicais. Com o tempo, conquistou até executivos de banco². Atualmente, observa-se a produção de barras para segmentos de mercado específicos. Barras contendo vitaminas e minerais específicos para mulheres; barras formuladas visando à saúde da próstata do homem; barras para diabéticos, que estabilizam o nível de açúcar do sangue; e barras que auxiliam no combate à osteoporose, são exemplos das novas barras produzidas para segmentos específicos¹.

Empresas nacionais disputam um mercado de R\$ 80 milhões². Atualmente, enquanto no Brasil consomem-se US\$ 4 milhões de barras de cereais por ano, os Estados Unidos dão conta de US\$ 2,9 bilhões, sendo que o consumo americano cresceu cerca de 40% nos últimos dois anos. Cereais matinais e produtos afins como cereais em barras geram receita de US\$ 9 bilhões na indústria dos Estados Unidos³.

Os cereais em barras são multicomponentes e podem ser muito complexos em sua formulação. Como tal, muito cuidado deve ser tomado na combinação dos vários ingredientes para garantir que eles se complementem mutuamente nas características de sabor, textura e propriedades físicas, particularmente no ponto de equilíbrio da umidade relativa¹. A associação entre barra de cereais e alimentos saudáveis é uma tendência já documentada no setor de alimentos, o que beneficia o mercado destes produtos. Esta crescente preocupação por uma alimentação saudável que, além de alimentar promova a saúde, coloca alguns alimentos e ingredientes, como a soja e a lecitina de soja, na lista de preferência de um número cada vez maior de consumidores brasileiros⁴.

Os consumidores têm no sabor a principal razão de compra das barras. Os atributos sensoriais de aroma, gosto, textura e aparência também foram citados como importantes para influenciar a intenção de compra dos

consumidores¹.

O nome botânico da linhaça é *Linum usitatissimum* L.. A semente é chata, ovalada e pontiaguda. A linhaça é de cor marrom avermelhada, brilhante, com uma textura firme e mastigável⁵. A partir da sua semente se pode obter um óleo com propriedades secantes, suas fibras são utilizadas em produtos têxteis e as tortas obtidas podem ser utilizadas para balanceamento de ração animal⁶. Hoje em dia, a linhaça é usada em produtos forneados e como componente de misturas de cereais matinais. Estão em desenvolvimento processos que incluem o óleo de linhaça em rações, de forma que os produtos para consumo humano como a carne, ovos, leite, possam estar enriquecidos com ácidos graxos ω -3⁶.

De acordo com GOMEZ⁶, O interesse no consumo de linhaça está relacionado ao seu alto conteúdo de ácido α -linolênico, fibra da dieta, lignanos e compostos fenólicos, os quais são provavelmente benéficos na redução dos fatores de risco para doenças cardiovasculares e câncer. Esses componentes da linhaça são de grande interesse, tanto para a indústria alimentícia, quanto para a farmacêutica. Acredita-se que os ácidos graxos poliinsaturados ω -3 presentes na linhaça, tornam-na efetiva na prevenção de doenças cardiovasculares e de alguns tipos de câncer. Segundo AHMED (1999) citado por MARAGN⁷, ela também contém todos os aminoácidos de uma proteína completa, além de ser uma considerável fonte de lecitina, vitaminas e minerais. Adicionalmente, a linhaça é de particular interesse em relação ao seu papel na redução do risco de câncer de mama e de cólon.

A linhaça é rica em potássio, fornecendo cerca de 7 vezes mais que a banana. As proteínas dessa semente são similares às da proteína de soja, que é vista como uma das mais nutritivas proteínas vegetais, sendo as proteínas da albumina e globulina, e estão presentes por cerca de 20 a 40% da semente⁵. A soja, considerada alimento funcional, fornece nutrientes ao organismo e benefícios para a saúde. É rica em proteínas, contém isoflavonas, saponinas, fitatos, inibidores de protease, fitosteróis, peptídeos com baixo peso molecular, oligossacarídeos e ácidos graxos poliinsaturados, que auxiliam na redução de riscos de doenças crônicas e degenerativas. Também, constitui boa fonte de minerais como ferro, potássio, magnésio, zinco, cobre fósforo, manganês e vitaminas do

complexo B⁸.

O consumo de soja (*Glycine max* (L.) Merrill) e derivados tem sido associado a redução do risco de doenças crônicas. As isoflavonas, compostos fenólicos encontrados na soja, estão envolvidas em atividade anticarcinogênica, redução da perda de massa óssea e diminuição do colesterol^{9,10,8}.

As isoflavonas têm atividade semelhante aos hormônios femininos, dentre os quais a genisteína e a daidzeína, que são considerados vitais para a saúde da mulher. Quando ingeridos, os fitoestrógenos da soja sofrem transformação estrutural no decorrer da digestão e são convertidos numa forma fraca de estrógeno. As isoflavonas têm capacidade de normalizar os níveis de estrógenos circulantes, quer estejam altos ou baixos¹⁰. Acredita-se que a menor incidência de sintomas da menopausa, osteoporose e cânceres estrógeno-dependentes nesse grupo de consumidores esteja relacionada à ingestão de isoflavonas, contidas principalmente na soja. As isoflavonas podem também agir na redução da incidência de doenças do coração e nas disfunções das taxas colesterolêmicas^{11,10}.

O farelo de soja é um dos alimentos protéicos vegetais mais preciosos. Tanto como alimento principal, quanto como componente de outros alimentos, ocupa lugar de destaque, pois em seu conteúdo protéico encontram-se todos os aminoácidos essenciais, em proporções parecidas às das proteínas animais⁹. No entanto, visando o aumento no consumo das barras de cereais, principalmente por ser um alimento saudável e prático, e o uso de ingredientes com alegação funcional, este trabalho teve como objetivos descrever os testes realizados para o desenvolvimento de uma barra de cereais de linhaça, sabor banana, e avaliar sua aceitabilidade.

Através da análise sensorial usando o teste discriminativo por comparação pareada, e os testes afetivos, escala hedônica e FACT, para que a indústria tenha uma maior segurança no lançamento do produto.

Materiais e Métodos

MATERIAIS

Foram utilizados os seguintes ingredientes para a formulação da barra de cereais: flocos de arroz; melado

de cana-de-açúcar; xarope de glicose de milho; aveia em flocos; leite em pó; gordura vegetal; lecitina de soja Lecsan L; banana desidratada; farelo de soja; castanha de caju moída e linhaça. Os materiais utilizados foram: fogão, refratômetro, colher, panelas, papel manteiga, faca.

MÉTODOS

Processamento

A Tabela 1 representa os teores de flocos de arroz, sementes e farelo de linhaça na elaboração das duas formulações de barras.

Na elaboração do xarope foram utilizados o açúcar, a gordura vegetal, o xarope de glicose e o melado, além da lecitina de soja e gordura vegetal (aditivos). Esses ingredientes foram pesados, misturados e concentrados em banho-maria até que se atingisse uma concentração de sólidos solúveis entre 80 e 85° Brix, conforme LIMA³. Em seguida, os componentes sólidos: leite em pó, farelo de soja, aveia em flocos, castanha de caju, banana desidratada e flocos de arroz foram misturados ao material aglutinante e mexidos por 2 minutos. A esta formulação básica, acrescentou-se, separadamente, conforme o tratamento, farelo e semente de linhaça, de acordo com a percentagem da formulação. Na sequência, o material foi colocado em formas metálicas, prensado e resfriado por 15 minutos, cortado e embalado.

Tabela 1: Teores de farelo e semente de linhaça nas formulações das barras.

Ingrediente	Formulação (g/100g)	
	A	B
Flocos de arroz	20,9	18,9
Farelo de linhaça	2,4	3,48
Semente de linhaça	1,6	2,52

Avaliação sensorial

O teste foi realizado no dia 4 de outubro de 2007, no laboratório de Análise Sensorial da Universidade Católica de Goiás (UCG). No teste de comparação pareada, avaliou-se o atributo de maior crocância entre

as duas formulações de barras. No teste de aceitação das barras foram utilizadas escalas hedônicas e de atitude (FACT) não estruturadas de nove pontos que abrangiam, respectivamente, “desgostei muitíssimo” a “gostei muitíssimo” e “comeria isto sempre que tivesse oportunidade” a “só comeria isto de fosse forçado”, respectivamente, conforme CHAVES & SPROESSER¹⁴.

Amostras de barra de cereais foram apresentadas aos consumidores à temperatura ambiente, com códigos de três dígitos. A ordem de apresentação foi balanceada randomicamente pelo delineamento de uma tabela de números. Cada amostra recebeu dois códigos para evitar respostas tendenciosas. O procedimento se deu em uma sala de avaliação sensorial com cabines individuais, sob luz branca equivalente à luz do dia. A sessão foi conduzida apresentando-se duas amostras de barra de cereais correspondentes às duas diferentes formulações apresentadas monadicamente^{14,13,12}.

ANÁLISE DE DADOS

Teste de comparação pareada

Anotou-se o número de testes aplicados e o número de vezes com que determinada amostra foi preferida pela maioria dos provadores. Comparou o valor da maioria dos provadores com o valor tabelado (tabela do teste pareado-preferência).

Teste de aceitação – hedônica e FACT

Os dados obtidos foram avaliados pelo método de análise de variância (ANOVA), seguido pelo teste de Tukey.

Resultados e Discussão

PROCESSAMENTO

Durante a preparação do xarope de aglutinação, a concentração final do mesmo pode ser considerada um quesito a ser controlado, pois se a mesma não atingir o valor mínimo de 80° Brix, a barra de cereal apresentar-se-á mole, de textura pegajosa e distante do padrão sensorial desejável.

Tendo em vista que o processamento das barras de cereais deste experimento foi artesanal, e que não foi possível obter a embalagem na qual os produtos são

comercializados no mercado, verificou-se, em testes preliminares, que a textura das barras de cereal ficava comprometida (mole) já no primeiro dia de vida de prateleira.

ANÁLISE SENSORIAL

Os testes sensoriais foram realizados no mesmo dia do processamento das barras de cereal, para evitar que os resultados sofressem influência negativa do amolecimento durante a vida de prateleira. Todos os testes foram realizados com provadores não-treinados. A avaliação sensorial foi realizada por uma equipe de 60 consumidores do produto, sendo composta por estudantes e funcionários da Universidade Católica de Goiás, não familiarizados com testes sensoriais, de ambos os sexos e idades entre 19 e 60 anos, representativos do público consumidor.

Teste de comparação pareada direcional

A amostra A apresentou maior intensidade do atributo crocância, conforme resultados obtidos. Os resultados também indicaram diferença significativa ao nível de 5% de significância entre as amostras A e B.

Tal resultado pode ser explicado pelo fato de que a amostra A continha menos de sementes e farelo de linhaça, mas, proporcionalmente em relação à amostra B, maior teor de flocos de arroz (20,9%). Este ingrediente confere ao produto crocância proporcional à sua presença na formulação.

Teste de aceitação – Escala hedônica

Em relação ao teste de aceitação pela escala hedônica, as duas formulações não apresentaram diferença significativa entre si, ao nível de 5% de significância, ficando os resultados da amostra A (média de 6,75) situados entre os escores “gostei ligeiramente” e “gostei moderadamente” e os da amostra B (média de 7,5), situados entre “gostei muito e gostei moderadamente”.

A Figura 1 representa graficamente as porcentagens de respostas das formulações das barras de cereais. Observa-se, através do histograma, que 89,99% do total de provadores deram notas favoráveis (acima de escore 6 – “gostei ligeiramente”) à formulação B, enquanto para a formulação A foi de 80,3%.

Percebeu-se que, embora a formulação A tenha sido

apontada como a mais crocante, a formulação B foi mais aceita pelos provadores. Durante a realização dos testes, alguns provadores comentaram que a formulação B estava “mais compacta”, e que este foi o fator de decisão na escolha do escore da ficha de avaliação.

Sobre este resultado, podemos comentar que o menor teor de flocos de arroz na formulação B (quando analisado à luz da proporção entre sementes e farelo de linhaça), facilitou a compactação da massa durante o processamento, ou seja, quanto maior o teor de flocos de arroz (fato ocorrido na formulação A), maior a aeração da barra de cereal, o que compromete a compactação, mas favorece a crocância.

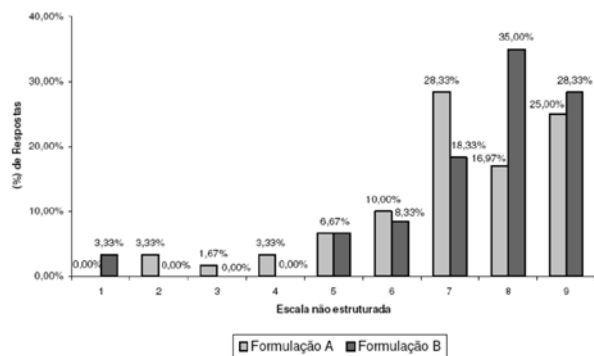


Figura 1 - Porcentagens de respostas das formulações da barra de cereais (escala hedônica).

Teste de aceitação – escala FACT

Em relação ao teste de aceitação pela escala FACT, não foi verificada diferença significativa ao nível de 5% de significância entre as amostras A e B. Os escores ficaram situados entre 6 e 7 (“gosto disto e comeria de vez em quando” e “comeria isto frequentemente”, respectivamente).

Em relação à frequência de consumo, a análise da Figura 2 mostra que 83,33% do total de provadores atribuíram notas favoráveis (acima de 6) à formulação B, enquanto para a formulação A, esse índice foi de 78,33%.

Conclusão

Testes preliminares, no desenvolvimento de um novo produto, são de extrema importância para definir qual

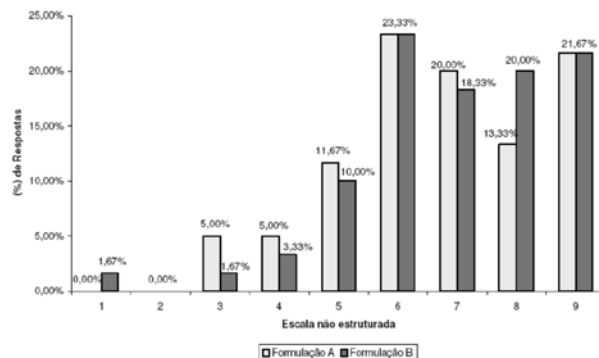


Figura 2 - Porcentagens de respostas das formulações da barra de cereais (escala FACT).

a matéria-prima mais adequada para a padronização da formulação e da metodologia, como também a avaliação de sua aceitabilidade. O menor teor de sementes e farelo de linhaça, presentes na formulação A, foram responsáveis por esta amostra ter sido predominantemente escolhida pelos provadores no teste de comparação pareada direcional. Portanto, podemos afirmar que o maior teor de flocos de arroz contribui positivamente para o atributo crocância. Apesar disso, a formulação B foi a mais aceita pelos provadores, possivelmente devido ao atributo “compactação da massa”. Isso revela que, ao ingerir uma barra de cereal, os consumidores buscam um produto que seja, ao mesmo tempo, crocante e compacto. Esses dois atributos são inversamente proporcionais, constituindo um desafio no desenvolvimento de barras de cereais.

Os testes de aceitação mostraram que a Formulação B com maior teor de sementes e farelo de linhaça obteve uma boa aceitação, podendo-se afirmar que seria mais seguro lançar este produto no mercado.

REFERÊNCIAS

1. Matsura, F. C. A. U. Estudo do albedo de maracujá e de seu aproveitamento em barra de cereais. Tese. Campinas, SP, **2005**.
2. Barbosa, M. Na onda da barra. Com uma gestão alternativa e um produto campeão de vendas, Nutrimental afasta a crise e volta a ser uma empresa saudável. Disponível em: <http://www.terra.com.br/istoedinheiro/224/negocios/224_na_onda_da_barra.htm> Acesso em: 8 out. **2007**.

3. Lima, A. C. Estudo para a agregação de valor aos produtos de caju: elaboração de formulações de fruta e castanha em barras. Tese. Campinas, SP, **2004**.
4. Freitas, D. G. C.; Moretti, R. H. Barras de cereais elaboradas com proteína de soja e gérmen de trigo, características físico-químicas e textura durante armazenamento. 2005. Disponível em: <http://www.nutricionenmexico.org.mx/alan/2005_3_11.pdf> Acesso em: 27 ago. **2007**.
5. Portal verde. Disponível em: <<http://www.portalverde.com.br/alimentacao/beneficios/linhaca.htm>> Acesso em: 31 ago. **2007**.
6. Gomez, M.E.D.B. Modulação da composição de ácidos graxos poliinsaturados ômega 3 de ovos e tecidos de galinhas poedeiras, através da dieta. I. Estabilidade oxidativa. São Paulo, **2003**.149p.
7. Maragoni, A. L. Potencialidade de aplicação de farinha de Yacon (*Polymnia sonchifolia*) em produtos à base de cereais. Campinas, [s.n.], 2007. Disponível em: <<http://www.abima.com.br/pdf/e226/02.pdf>>. Acesso em: 2 set. **2007**.
8. Penha, L. A. O.; Fonseca, I. C. B.; Mandarinho, J. M.; Benassi, V. D. A soja como alimento: valor nutricional, benefícios e cultivo orgânico. B. CEPPA, Curitiba, v. 25, n. 1, p. 91-102, jan./jun. **2007**.
9. Rohr, R. Óleos e Gorduras Vegetais, seus subprodutos Protéicos, Campinas, **1978**.
10. Freitas, D. G. C.; Moretti, R. H. Caracterização e avaliação sensorial de barra de cereais funcional de alto teor protéico e vitamínico. Ciênc. Tecnol. Aliment., Campinas, v. 26, n. 2, **2006**.
11. Goes-Favoni, S. P. et al.. Isoflavones in commercial soy foods. Ciênc. Tecnol. Aliment., Campinas, v. 24, n. 4, **2004**.
12. Faria, E. V. Técnicas de análise sensorial. Campinas: ITAL/LAFISE, **2002**. p. 26-27.
13. Ferreira, V. L. P. et al. Análise sensorial: testes discriminativos e afetivos. Campinas, SP: SBCTA, **2000**. Manual Série Qualidade, p.64-71.
14. Chaves, J. B. P.; Sproess, R. L. Práticas de laboratório de análise sensorial de alimentos. Viçosa, MG; Universidade Federal de Viçosa, **1996**, p.51-57, n°325.

Elaine dos S. P. Barbosa*¹,
Nástia R. A. Coelho¹

¹Universidade Católica de Goiás – Departamento de Matemática, Física e Engenharia de Alimentos – Praça Universitária – Área III.

*E-mail: elaine_spb@yahoo.com.br

Comportamento Reológico de Farinha Mista Extrusada de Bagaço de Jabuticaba e Arroz

Diego P. R. Ascheri, Pedro H. X. F. Silva, José L. R. Ascheri & Carlos W. P. de Carvalho

Avaliou-se o comportamento reológico de farinha extrusada de bagaço de jabuticaba e arroz à 25-50°C. Os dados experimentais foram ajustados pelos modelos de Newton, Oswald-de-Walle e Herschel-Bulkley (H-B) na faixa de deformação de 2,64-66,0 s⁻¹. H-B foi o que ajustou adequadamente os dados experimentais verificando o comportamento pseudoplástico das amostras. O efeito da temperatura sobre o índice de consistência de H-B foi representado por uma equação linear e o índice de comportamento de fluxo por uma equação do tipo Arrhenius, aumentando o índice de consistência com o aumento da temperatura e diminuindo o índice de comportamento de fluxo com o aquecimento.

Palavras-chave: *reologia; extrusão termoplástica; farinha extrusada.*

In this study was evaluated the rheological performance of extruded flour from blends of jabuticaba/rice at 25-50 °C. The experimental data were adjusted by Newton, Oswald-of-Walle and Herschel-Bulkley (HB) models in the deformation range of 2.64-66.0 s⁻¹. Experimental data HB was adjusted appropriately checking as pseudo plastic behavior. The temperature effect on the consistency index of HB was represented by a linear equation and the index flow behavior the Arrhenius equation type, increasing the rate of consistency with increasing temperature and decreasing the rate of flow with the behavior of warming.

Keywords: *rheology; thermoplastic extrusion; extruded flour.*

Introdução

A jabuticaba apresenta reconhecido valor nutricional. Atualmente vem sendo explorada para a produção de Javine análogo ao vinho de uva^{1,2}, no entanto, subprodutos vêm sendo gerados e pouco aproveitados. O bagaço gerado é rico em fibras e minerais e possui considerável teor protéico que pode ser aproveitado em farinhas mistas extrusadas (FME) para o preparo de produtos de panificação³. No entanto, o processo de extrusão desnatura proteínas e degrada amidos conferindo à FME propriedades físicas diferentes às do material nativo e por isso há necessidade de estudá-las, principalmente quanto a seu comportamento reológico que irá representar o comportamento mecânico quando em processo de deformação devido a um campo de tensões. Esses conhecimentos servem para o desenvolvimento de produtos e correlações de parâmetros físicos e sensoriais⁴. A FME quando dispersa em um meio aquoso pode se comportar como fluido newtoniano ou apresentar características pseudoplásticas descritas por equações newtoniana ou não-newtoniana⁵ e este comportamento depende de vários fatores como a concentração de solutos, do pH do meio aquoso, da temperatura, do cisalhamento aplicado e entre outros fatores. Este trabalho foi realizado com o objetivo de se avaliar o comportamento reológico de uma farinha mista extrusada de bagaço de jabuticaba e arroz polido em um viscosímetro rotacional nas temperaturas de 25, 30, 40 e 50°C.

Material e Métodos

Foi utilizada como matéria-prima uma farinha mista extrusada de bagaço de jabuticaba e arroz polido produzida em trabalhos anteriores por ASCHERI et al.⁶ em condições de: proporção bagaço/arroz de 20/80 (p/p), velocidade do parafuso de 66 rpm e temperaturas da 1°, 2° e 3° zona de aquecimento do extrusor de 50, 100 e 150°C, respectivamente.

As medidas reológicas de uma suspensão da FME em água destilada (18/250, p/v) foram obtidas de acordo com a metodologia descrita no manual da Brookfield DV-II⁷ nas temperaturas de 25-50°C, controladas em banho termostático com circulação de água. Os dados experimentais, em unidades de torque nas velocidades de 2, 5, 10, 20 e 50 rpm (correspondentes a uma faixa

de deformação de 2,64-66,0 s⁻¹), a partir de um volume de 8 mL da suspensão, foram obtidos utilizando-se um viscosímetro de cilindros concêntricos da marca Brookfield digital DV-II+ com adaptador de pequenas amostras e pino SC4-18. Os ensaios foram realizados em cinco repetições, sendo a tensão de cisalhamento resultante da média das repetições experimentais. A tensão de cisalhamento (τ) em pascal (Pa) e a taxa de deformação (γ) expressa no inverso do tempo (s⁻¹) foram calculadas de acordo com o manual do viscosímetro utilizado⁷:

$$\gamma \text{ (s}^{-1}\text{)} = \text{RPM} \times \text{SRC} \quad (1)$$

$$\tau \text{ (Pa)} = \text{TK} \times \text{SMC} \times \text{SRC} \times \text{Torque} \quad (2)$$

Onde: RPM = velocidade do pino (rpm); TK = torque constante do modelo de viscosímetro (0,09373); SMC = constante multiplicador do pino SC4-18 (3,2); SRC = taxa de deformação constante do pino SC4-18 (1,32); Torque = torque (%) obtido pela medida de viscosidade.

O conjunto, $\tau \times \gamma$ foi ajustado, por regressão não-linear, as equações de Newton, de Ostwald-de-Waele (Lei da potência, O-W) e de Herschel-Bulkley (H-B), equações (3), (4) e (5), respectivamente.

$$\tau = \eta \cdot \gamma \quad (3)$$

$$\tau = K \cdot \gamma^n \quad (4)$$

$$\tau = \tau_0 + K_{H,\gamma}^{nH} \quad (5)$$

Onde: τ_0 = tensão de cisalhamento inicial (Pa); K e KH = índices de consistência (em Pa•sn e Pa.snH, respectivamente); η = viscosidade newtoniana (Pa); n e nH = índice de comportamento do fluido (adimensional).

A viscosidade de pasta (VP) foi determinada em um Analisador Rápido de Viscosidade (Rapid Visco Analyser, RVA da Newport Scientific, Austrália) seguindo-se basicamente a metodologia de materiais extrusados no manual do mesmo. Para a análise no RVA, 3 g de farinha extrusada com umidade corrigida para 14%, em base úmida, e adicionou-se água destilada até peso final de 28g. A temperatura inicial de 25°C foi aumentada gradualmente a 95°C a uma taxa de aquecimento de 14°C/minuto, permanecendo constante nessa temperatura, por

3 minutos. O resfriamento foi feito também gradualmente até atingir a temperatura final de 25°C.

Para cada ajuste foi analisado o coeficiente de determinação (R^2) e o parâmetro qui-quadrado (χ^2)⁹ utilizando o programa gráfico ORIGIN 5.0 da Microcal Software, Inc. (1991-1997). O conjunto, τ x $\dot{\gamma}$ foi ajustado, por regressão não-linear, as equações de Newton, de Ostwald-de-Waele (Lei da potência, O-W) e de Herschel-Bulkley (H-B), equações (3), (4) e (5), respectivamente.

Resultados e discussão

Durante a experiência foi observado que as suspensões aquosas obtidas da FME foram pouco estáveis uma vez que os sólidos constituintes do bagaço que não sofreram modificações durante o processo de extrusão precipitaram logo após três minutos de cisalhamento. Com isto, para ter dados confiáveis, a leitura do torque, para todas as temperaturas analisadas, foi obtida após dois minutos de cisalhamento alcançando valores de desvio padrão e de coeficiente de variação satisfatórios (Tabela 1).

Na Tabela 2, têm-se os parâmetros dos três modelos utilizados para os ajustes dos dados experimentais e os respectivos índices de ajuste. Comparando-se os parâmetros estatísticos dos ajustes para os três modelos (Tabela 1), observa-se que o modelo de H-B proporcionou os melhores ajustes em toda a faixa de temperatura

estudada com R^2 próximo a um e χ^2 próximo a zero. Em seguida, o modelo da Lei da Potência apresentou os maiores R^2 e por último o modelo de Newton, com valores de R^2 menores. O parâmetro τ_0 do modelo de H-B sofreu efeito da temperatura, diminuindo com o aumento desta com ligeiro aumento aos 50°C. A viscosidade newtoniana e o índice de consistência da Equação (4) não correlacionaram com a variação da temperatura, porém, exibem uma tendência negativa com o aumento da temperatura até os 40°C.

Quanto ao índice de consistência do modelo de H-B observou-se uma forte dependência da temperatura, crescendo K_H linearmente com o aumento da temperatura (Figura 1). Os valores de n e nH (índice de comportamento de fluxo) para os modelos de O-W e H-B, vistos na Tabela 1, foram todos menores que a unidade, indicando o comportamento pseudoplástico do fluido. Estes índices, embora indiquem o tipo de fluido, ambos apresentaram comportamento diferente frente à variação da temperatura. De maneira geral o valor de n correlacionou quadraticamente ($R^2 = 0,975$) exibindo um valor máximo entre as temperaturas de 30 e 40°C, enquanto que, o valor de nH diminuiu exponencialmente em função da temperatura adequadamente representado pela equação de Arrhenius com energia de ativação de 10,671 kJ/mol.

Tabela 1: Valores experimentais da tenso de cisalhamento (τ) de soluções aquosas de uma farinha mista extrusada de bagaço de jabuticaba e arroz, desvios padrão e coeficientes de variação (CV) obtidos em diferentes torques e faixas de deformação ($\dot{\gamma}$) e temperaturas.

Torque (rpm)	$\dot{\gamma}$ (s ⁻¹)	25°C		30°C		40°C		50°C	
		τ (Pa)	CV (%)	τ (Pa)	CV (%)	τ (Pa)	CV (%)	τ (Pa)	CV (%)
2	2,64	6,39 ± 0,14	2,13	5,43 ± 0,56	10,33	3,94 ± 0,07	1,78	5,75 ± 0,06	1,07
5	6,60	7,97 ± 0,06	0,74	7,12 ± 0,58	8,21	5,49 ± 0,21	3,78	7,54 ± 0,20	2,65
10	13,20	9,92 ± 0,15	1,48	9,78 ± 0,47	4,77	7,96 ± 0,21	2,67	10,36 ± 0,14	1,40
20	26,40	13,78 ± 0,34	2,50	14,07 ± 0,43	3,09	12,14 ± 0,15	1,27	14,30 ± 0,26	1,84
50	66,00	25,40 ± 0,27	1,07	26,57 ± 0,52	1,95	20,98 ± 0,21	1,01	23,88 ± 0,25	1,06

Tabela 2: Parâmetros dos modelos de Newton, de Oswald-de-Waele e de Herschel-Bulkley para a farinha mista extrusada de bagaço de jabuticaba e arroz polido.

Parâmetro	Temperatura (°C)			
	25	30	40	50
Newton				
η	0,425	0,439	0,352	0,408
R^2	0,627	0,777	0,781	0,557
χ^2	21,648	15,976	10,297	22,963
Oswald-de-Waele				
K	2,811	2,268	1,826	2,987
n	0,518	0,582	0,582	0,492
R^2	0,971	0,986	0,994	0,993
χ^2	2,282	1,353	0,359	0,514
Herschel-Bulkley				
τ_0	5,582	4,136	2,275	3,472
K_H	0,371	0,575	0,811	1,149
n_H	0,949	0,875	0,752	0,687
R^2	0,999	0,999	0,999	0,999
χ^2	0,026	0,022	0,044	0,019

De acordo com o modelo de HB e Figura 1, quanto maior a temperatura maior é o comportamento pseudoplástico da farinha extrusada. Na Figura 2, têm-se os pontos experimentais, representando as relações entre a tensão de cisalhamento e taxa de deformação, com as curvas de ajuste dos pontos pelo modelo de H-B. Verifica-se pela posição relativa das curvas, a redução nas tensões de cisalhamento com o aumento da temperatura, confirmando a pseudoplasticidade da suspensão aquosa de FME.

Este comportamento é melhor visualizado na Figura 3, onde pode-se notar que a inclinação das curvas diminui com o aumento de da taxa de deformação. Isto evidencia uma diminuição da viscosidade aparente ($\eta_a = \frac{\tau}{\dot{\gamma}}$) com o aumento de $\dot{\gamma}$. Este fato se deve à orientação das moléculas na direção do escoamento e à quebra de agregados, que tornam a resistência ao movimento cada vez menor ⁸. Ainda na Figura 3 se observa dois grupos de curvas sendo

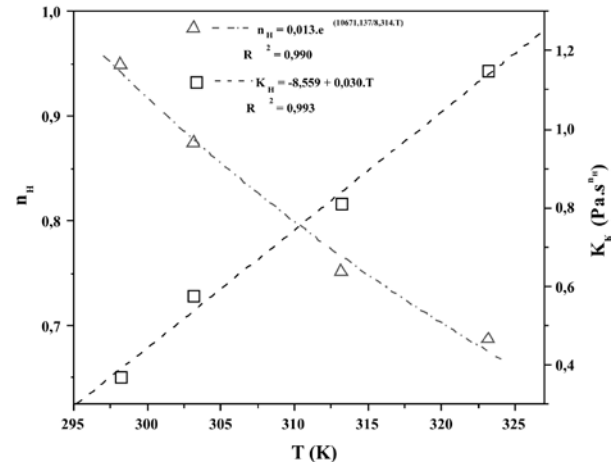


Figura 1: Efeito da temperatura sobre os parâmetros de índices de consistência e de comportamento do fluido da farinha mista extrusada de bagaço de jabuticaba e arroz.

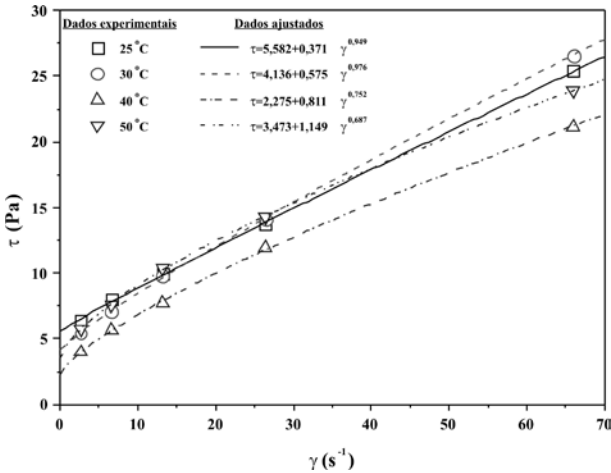


Figura 2: Relação entre tensão de cisalhamento (τ) e taxa de deformação ($\dot{\gamma}$) com ajuste pelo modelo de Herschel-Bulkley da suspensão aquosa da farinha mista extrusada de bagaço de jabuticaba e arroz.

que o primeiro está situada em alta viscosidade de 25, 30 e 50°C e o segundo situado em baixas viscosidades na temperatura de 40°C.

Como o amido gelatinizado é o maior responsável pela viscosidade das pastas de produtos amiláceos⁴, os diferentes perfis de viscosidade provavelmente se devem à gelatinização total ou parcial do amido durante o processo de cocção dos grãos de arroz o que provocaria o aumento ou diminuição da viscosidade

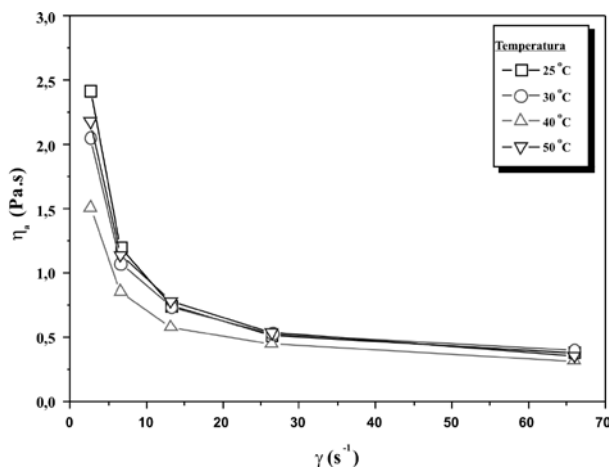


Figura 3: Curvas de viscosidade aparente (η_a) em função da taxa de deformação (γ) da suspensão aquosa da farinha mista extrusada de bagaço de jaboticaba e arroz, em diferentes temperaturas.

aparente. Para uma taxa de deformação constante de 6,60 s⁻¹ se observa nitidamente a influência da temperatura na viscosidade aparente, com maior valor para a curva de 25°C e seguido pelas de 50, 30 e 40°C. Esta sequência de viscosidade se deve a que a FME sofreu modificações na sua estrutura, principalmente no amido, gelatinizando-se durante o processo de extrusão pelo que fica mais solúvel e, portanto, aumenta sua viscosidade a temperaturas faixas, porém, este aumento é interrompido pelo aumento da temperatura (Figura 4). O aumento da viscosidade à temperatura de 50°C é explicado pela quebra remanescente de grânulos de amido que não sofreram modificações durante o processo de extrusão, estes incham absorvendo água e, conseqüentemente, aumentam a viscosidade. Este fenômeno pode ser visto na Figura 4, porém a uma temperatura próxima a 70°C onde se nota um pico de viscosidade.

Conclusões

O modelo de Ostwald-de-Waele proporcionou um bom ajuste aos dados experimentais, porém, os melhores parâmetros estatísticos de ajuste foram obtidos com o modelo de Herschel-Bulkley. Os índices de comportamento de fluxo determinados através dos modelos reológicos de Ostwald-de-Walle e Herschel-Bulkley, apresentaram valores menores que a unidade,

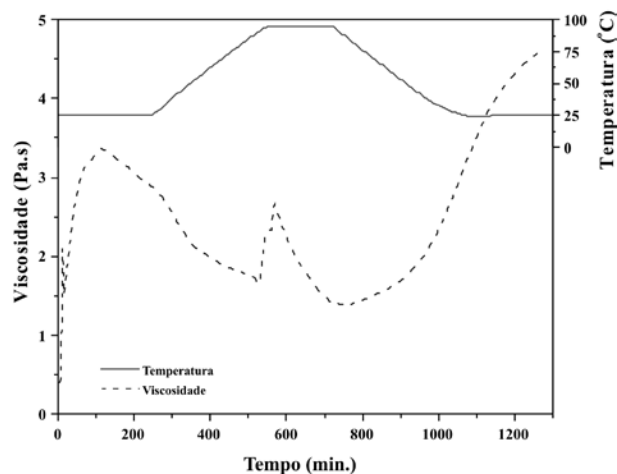


Figura 4: Perfil de viscosidade da farinha mista extrusada de bagaço de jaboticaba e arroz obtida através de RVA.

caracterizando a suspensão aquosa de farinha mista extrusada estudada como um fluido não-newtoniano, com características pseudoplásticas. Quanto aos parâmetros do modelo de Herschel-Bulkley, o valor do índice de consistência aumentou com o aumento de temperatura, e o índice de comportamento de fluxo diminuiu com o aquecimento cuja energia de ativação foi de 10,671 kJ/mol.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Unidade Universitária de Ciências Exatas e Tecnológicas da Universidade Estadual de Goiás e ao Centro de Tecnologia de Alimentos da Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária do Rio de Janeiro (CTAA/EMBRAPA - RJ) pelo suporte técnico.

BIBLIOGRAFIA

- Asquiere, E.R.; Candido, M.A.; Damiani, C.; Assis, E.M. Fabricación de vino blanco y tinto de jaboticaba (*Myrciaria jaboticaba* Berg) utilizando la pulpa y la cáscara respectivamente. *Alimentaria*, **2004**, 355, 97.
- Asquiere, E.R.; Damiani, C.; Candido, M.A.; Assis, E.M. Vino de jaboticaba (*Myrciaria cauliflora* Berg): estudio de las características físico-químicas y sensoriales de los vinos tintos seco y dulce, fabricados

- con la fruta integral. *Alimentaria*, **2004**, 355, 111.
3. Ascheri, D.P.R.; Ascheri, J.L.R.; Carvalho, C.W.P. Caracterização da farinha de bagaço de jabuticaba e propriedades funcionais dos extrusados. *Ciênc. Tecnol. Aliment.* **2006b**, 26, 897.
 4. Bezerra, J.R.M.V. Comportamento reológico da polpa de manga (*Mangifera indica* L-Keitt). **2000**, 159 Tese (Doutorado em Engenharia de Alimentos) – Faculdade de Engenharia de Alimentos, Universidade Estadual de Campinas, Campinas-SP.
 5. Ibarz, A.; Garvin, A.; Costa, J. Rheological behaviour of sloe (*Prunus spinosa*) fruit juices. *Journal of Food Engineering*. **1996**, 27, 423.
 6. Ascheri, D.P.R.; Andrade, C.T.; Carvalho, C.W.P.; Ascheri, J.L.R. Obtenção de farinhas mistas pré-gelatinizadas a partir de arroz e bagaço de jabuticaba: efeito das variáveis de extrusão nas propriedades de pasta. *B. CEPPA*. **2006a**, 24, 115.
 7. Brookfield DV-II+. Brookfield DV-II+ programmable viscometer. Operating instructions manual n° M/97-164. Disponível em: <www.brookfielengineering.com>. Acesso em: 24 nov. **2006**.
 8. Barnes, H.A.; Hutton, J.F.; Walters, K. An introduction to Rheology. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, **1989**.
 9. Gomes, F. P. Curso de Estatística Experimental. 2th ed, São Paulo: ESALQ/USP, **2000**.
-
- Diego P. R. Ascheri^{*1}, Pedro H. X. F. Silva¹, José L. R. Ascheri² & Carlos W. P. de Carvalho²**
- 1 Unidade Universitária de Ciências Exatas e Tecnológicas da Universidade Estadual de Goiás, Anápolis/GO. CEP: 75001-970, Brasil.
- 2 Embrapa Agroindústria de Alimentos, Av. das américas 29501, Rio de Janeiro, CEP 23020-470. Brasil.
- *E-mail: ascheridpr@gmail.com

Avaliação dos Processos de Amostragem no Setor de Matéria Prima na Indústria Farmacêutica

Emerson Wruck & Shamon H. F. de Souza

O trabalho consistiu em analisar os planos de amostragem de inspeção para atributos no setor de matéria prima de algumas indústrias farmacêuticas, simulando condições com diferentes tamanhos de lotes e diferentes níveis de frações de defeituosos. Foi verificado que os planos utilizados não apresentam uma consistência quanto os pontos específicos: Nível de Qualidade Aceitável (NQA) e o Percentual Aceitável de Defeituosos no Lote (PADL), podendo assim estar ocorrendo problemas como à aceitação com frequência de lotes ruins ou rejeição de lotes bons. Como alternativa planos de amostragem em um único e em dois estágios foram sugeridos, considerando níveis específicos, NQA e PADL, definidos a priori. Os planos sugeridos se mostraram mais consistentes, portanto mais confiáveis, e em algumas situações mais econômicos, pois exigiam um tamanho amostral menor.

Palavras-chave: *Amostragem de Aceitação; Amostragem de Inspeção; Indústria Farmacêutica.*

The paper consisted of analyzing the plans of sampling of inspection for attributes in the raw material sector of some pharmaceutical industries, simulating conditions with different sizes of lots and different levels of fractions of defective. It was verified that the used plans do not present a consistency how much to the specific points: Acceptable Quality Level (AQL) and the Acceptable Percentage of Defective in the Lot (APDL), thus being able to be occurring problems as the acceptance frequently of bad lots or rejection of good lots. As alternative, plans of sampling in an only and in two periods had been suggested, considering specific levels, AQL and APDL, previously defined. The suggested plans if had shown more consistent, therefore more trustworthy, and in some situations more economic, because they demanded a lesser sample size.

Keywords: *Sampling of Acceptance; Sampling of Inspection; Pharmaceutical Industries.*

Introdução

Através de visitas técnicas realizadas a algumas indústrias farmacêuticas do Distrito Agro-Industrial de Anápolis (DAIA), foi verificado que na inspeção de matéria prima, os procedimentos de amostragem de inspeção seguem um padrão geral. Para produtos designados por princípio ativo, por determinação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária é feita a inspeção 100%, ou seja, todas as unidades no lote são inspecionadas e dessa forma todas as unidades de inspeção não conformes são rejeitados. No entanto, para produtos designados por incipientes, o plano amostral de inspeção segue uma metodologia, não encontrada na literatura referente ao problema de amostragem de aceitação. O plano se resume na análise de uma amostra aleatória de tamanho $n = \sqrt{N} + 1$ unidades para um lote de tamanho N . Se nenhuma irregularidade é encontrada nessa amostra o lote é aceito, caso contrário o lote é rejeitado. Neste planejamento, não é considerado pontos específicos da amostragem de aceitação como: Nível de Qualidade Aceitável (NQA) e o Percentual Aceitável de Defeituosos no Lote (PADL)^{2,3} além de desconsiderar os modelos probabilísticos relacionados ao fenômeno associado ao sorteio aleatório da amostra. Dessa forma podem estar ocorrendo problemas como à aceitação com frequência de lotes ruins ou rejeição de lotes bons, além de em algumas situações, quando o tamanho do lote (N) é grande, ocorrer um alto custo operacional dado o alto valor de n .

O objetivo do trabalho foi de evidenciar os problemas que podem estar ocorrendo com a metodologia adotada atualmente e propor procedimentos mais eficazes para amostragem de inspeção de atributos no setor de matéria prima das indústrias farmacêuticas locais usando os conceitos da amostragem de aceitação^{4,5}.

Amostragem de Aceitação

A amostragem de aceitação diz respeito à inspeção e à tomada de decisão em relação aos produtos ou matéria prima, um dos mais antigos aspectos da garantia da qualidade³. Para este tipo de amostragem, no geral, toma-se uma amostra de um lote, e inspeciona-se alguma característica da qualidade das unidades na amostra. Com base na informação dessa amostra, toma-se uma decisão

em relação à disposição do lote. Usualmente, essa decisão é aceitar ou rejeitar o lote⁵.

Dois pontos específicos fundamentais para elaboração de um bom plano de aceitação são: o Nível de Qualidade Aceitável (NQA), que representa o nível de qualidade aceitável pelo consumidor como média do processo, ou seja, uma fração de defeitos na qual a probabilidade de aceitação deva ser alta e o Percentual Aceitável de Defeituosos no Lote (PADL), que representa o percentual aceitável de defeituosos do lote, ou seja, o mais baixo nível de qualidade que o consumidor está disposto a aceitar em um lote individual, uma fração de defeituosos na qual a probabilidade de aceitação deva ser pequena.

Uma medida importante do desempenho de um plano de amostragem de aceitação é a curva característica de operação (CO). Essa curva plota a probabilidade de aceitação do lote versus a fração de defeituosos no lote, mostrando assim o poder discriminatório do plano amostral. Para se construir essa curva, consideramos que o tamanho do lote seja grande, de forma que a relação $\frac{n}{N} < 0.10$. Com essa condição, a distribuição

do número de defeituosos d em uma amostra de n itens é bem aproximada por uma distribuição binomial, com parâmetros n e p , onde p é a fração de itens defeituosos no lote⁶. A probabilidade de aceitação é, simplesmente, a probabilidade de que d seja menor ou igual a c :

$$P[d \leq c] = \sum_{d=0}^c \frac{n!}{d!(n-d)!} p^d (1-p)^{n-d}, \quad (1)$$

onde c é o número máximo de defeituosos na amostra para o lote ser aceito.

Um plano de amostragem ideal seria aquele em que se discrimina perfeitamente entre lotes bons e lotes ruins. Por exemplo, considere um caso particular onde o NQA = 0.015, dessa forma, o plano deve aceitar em 100% das vezes lotes com até 0.015 de fração de defeituosos e aceitar com 0% lotes com fração de defeituosos maior que 0.015, este gráfico é ilustrado na Figura 1. Um dos grandes problemas na elaboração do plano de inspeção e determinar o tamanho n da amostra que atenda tanto as necessidades do consumidor como as do fornecedor. Este valor pode ser determinado, com o auxílio da curva CO e os com pontos específicos NQA e PADL fixados a

priori. Na Indústria, este problema aparece com grande frequência nos departamentos de controle de qualidade.

AMOSTRAGEM ÚNICA

Um plano de amostragem única é definido apenas pelo tamanho amostral n e pelo número de aceitação c . Uma amostra aleatória de tamanho n é retirada da população (lote), observando-se o número de itens não-conformes ou defeituosos (obs.: os parâmetros de conformidade ou não são previamente estabelecidos). Se o número de defeituosos observado for menor ou igual a c , o lote será aceito. Se o número de defeituosos observado for maior do que c , o lote será rejeitado. Como a característica da qualidade inspecionada é um atributo, cada unidade na amostra é classificada como conforme ou não conforme, podendo ser inspecionados um ou mais atributos na mesma amostra. Pelo fato do lote ser julgado com base na informação contida numa única amostra, o procedimento é chamado de amostragem única.

Nesta situação, a curva característica (CO) é construída para cada valor de c , variando o valor de p . Dois pontos específicos da curva são o Nível de Qualidade Aceitável

(NQA) e o Percentual Aceitável de Defeituosos do Lote (PADL). O Nível de Qualidade aceitável representa o nível de qualidade aceitável pelo consumidor como média do processo, ou seja, o consumidor geralmente planejará o procedimento de amostragem de modo que a curva CO dê uma alta probabilidade de aceitação no NQA. O Percentual Aceitável de Defeituosos do Lote é o mais baixo nível de qualidade que o consumidor está disposto a aceitar em um lote individual. Neste caso, o consumidor deverá estabelecer um plano que lhe dê proteção para lotes que tenham este nível de qualidade, ou seja, planos com baixa probabilidade de aceitação de lotes no PADL.

Uma abordagem para a construção do plano de inspeção, é exigir que a curva CO passe por dois pontos designados, ou seja, atenda às especificações para os erros tipo I (α), “probabilidade de rejeitar um lote bom”, o erro tipo II (β), “probabilidade de aceitar um lote ruim”, e os níveis de qualidade: NQA e PADL⁷. Suponha que se deseje construir um plano amostral de inspeção tal que a probabilidade de aceitação do lote a um nível de fração de defeituosos p_i (que pode ser pensada como NQA)

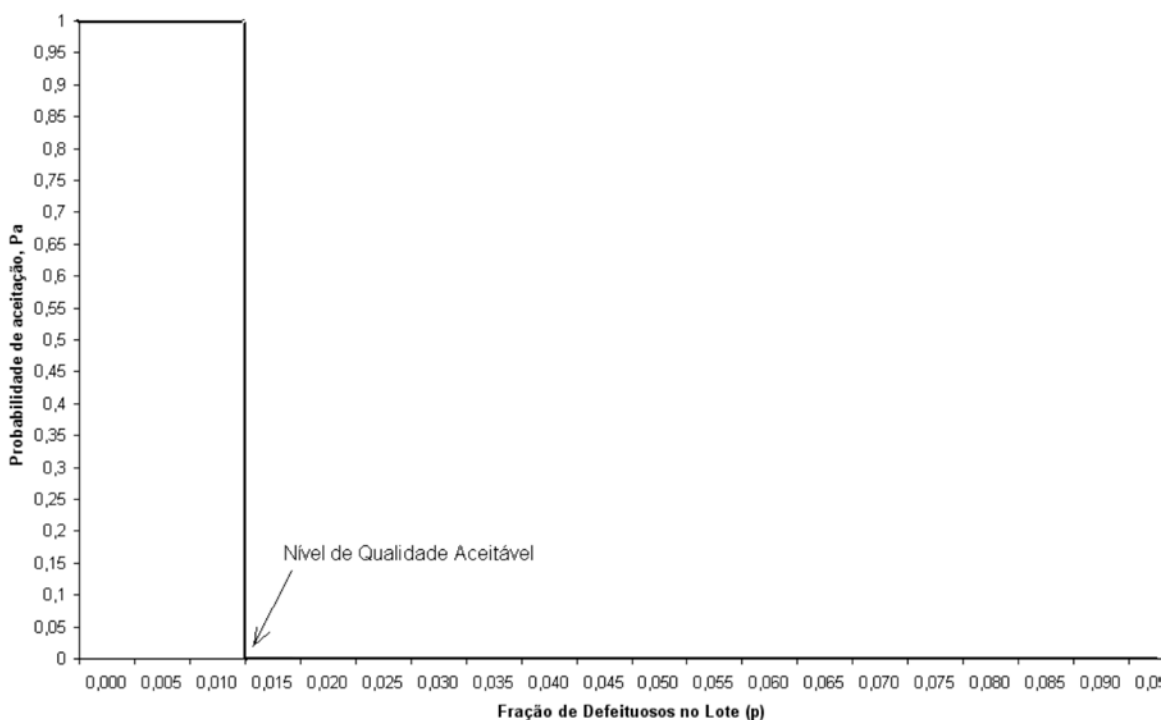


Figura 1: Curva CO ideal

seja $1 - \alpha$, e que a probabilidade de aceitação do lote a um nível p_2 (que pode ser pensado como PADL) seja β . Supondo que o modelo binomial seja apropriado, então este plano deverá ter n e c que satisfaçam:

$$1 - \alpha = \sum_{x=0}^c \binom{n}{x} p_1^x (1 - p_1)^{n-x} \quad (2)$$

$$\beta = \sum_{x=0}^c \binom{n}{x} p_2^x (1 - p_2)^{n-x}$$

Neste trabalho, um algoritmo computacional foi implementado no Software R⁷, para resolver (2), encontrando o valor de n com c e os outros parâmetros especificados.

Amostragem dupla

No plano de amostragem dupla, sob certas circunstâncias, é analisada uma segunda amostra antes de o lote ser sentenciado, diferente do plano de amostragem única no qual o lote é julgado com base em apenas uma amostra. Um plano de amostragem dupla é definido por quatro parâmetros:

- n_1 = tamanho da primeira amostra
- c_1 = número de aceitação da primeira amostra
- n_2 = tamanho da segunda amostra
- c_2 = número de aceitação para ambas as amostras

Uma amostra de tamanho n_1 é selecionada e o número de defeituosos (d_1) observado. Se $d_1 \leq c_1$, o lote é aceito na primeira amostra. Se $d_1 > c_1$, o lote é rejeitado na primeira amostra. Se $c_1 < d_1 \leq c_2$, extrai-se uma segunda amostra e observa-se o número de defeituosos d_2 . Se $d_1 + d_2 \leq c_2$, o lote é aceito. No entanto, se $d_1 + d_2 > c_2$, o lote é rejeitado.

Matematicamente, temos que a probabilidade de aceitação é:

$$P[A] = P[d_1 \leq c_1] + P[c_1 < d_1 \leq c_2] \times P[d_1 + d_2 \leq c_2] \quad (3)$$

onde, $P[d \leq c]$, é calculado como em (1).

O diagrama do procedimento é ilustrado na Figura 2.

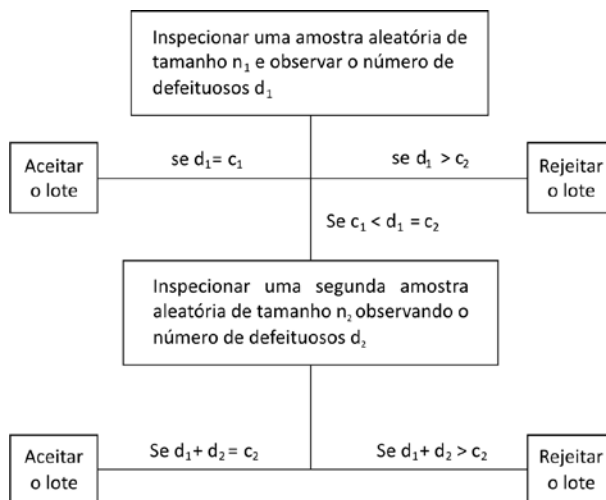


Figura 2: Diagrama amostragem dupla

Metodologia

Atualmente, para a inspeção de matéria-prima na indústria farmacêutica local, são utilizados planos de amostragem única com número de aceitação igual a zero e o tamanho amostral é definido de acordo com o tamanho do lote (como citado anteriormente). Assim, para um lote de 10000 unidades, tem-se um plano amostral onde:

$$n = \sqrt{10000} + 1 = 101, \text{ com } c = 0.$$

Isso significa que, de um lote de 10000 unidades inspeciona-se uma amostra aleatória de 101 unidades, observando-se o número de itens não-conformes. Se nenhuma das unidades inspecionadas apresentarem defeito o lote é aceito, e se uma ou mais unidades inspecionadas apresentarem defeito todo o lote é rejeitado.

Dessa forma, foram simuladas várias situações de amostragem, considerando tamanhos de lotes variados e suas respectivas amostras, de acordo com a Tabela 1 abaixo:

Foram construídas curvas características de operação (CO) para planos de amostragem única e dupla, sendo comparados com os procedimentos atuais adotados.

Para definição dos planos de inspeção, estabeleceu-

Tabela 1: Tamanho amostral em função do tamanho do lote

N	10000	5000	1000	500	100
n	101	72	33	24	11

se um procedimento que consiste na pré-definição de parâmetros, como:

- Os níveis de erro (tipo I e tipo II);
- O ponto, NQA, que representa o nível de qualidade aceitável pelo consumidor como média do processo, ou seja, uma fração de defeitos na qual a probabilidade de aceitação seja alta (está associado ao erro tipo I);
- O ponto, PADL, que representa o percentual aceitável de defeituosos do lote, ou seja, o mais baixo nível de qualidade que o consumidor está disposto a aceitar em um lote individual, uma fração de defeituosos na qual a probabilidade de aceitação deve ser pequena (está associado ao erro tipo II).

Tais parâmetros são determinados de acordo com as necessidades da indústria e do nível de confiança que o

processo industrial exige, independente do tamanho da população (lote). Através do algoritmo computacional para resolver a equação (2) e com o auxílio da curva característica de operação (CO), determinou-se planos de amostragem única e dupla a partir da pré-definição desses parâmetros.

Resultados

Considerando os dados da Tabela 1, sendo usado o plano de amostragem única com $c = 0$, as curvas características de operação para diferentes tamanhos amostrais são ilustradas abaixo.

Nota-se claramente na Figura 3, que as probabilidades de aceitação dos lotes em função da fração de defeituosos variam muito de um lote para outro, mostrando assim que o método atual é falho e ineficiente. Os erros tipo I (probabilidade de rejeitar um lote bom) e tipo II (probabilidade de aceitar um lote ruim) não são constantes, gerando níveis de confiança muito diferentes.

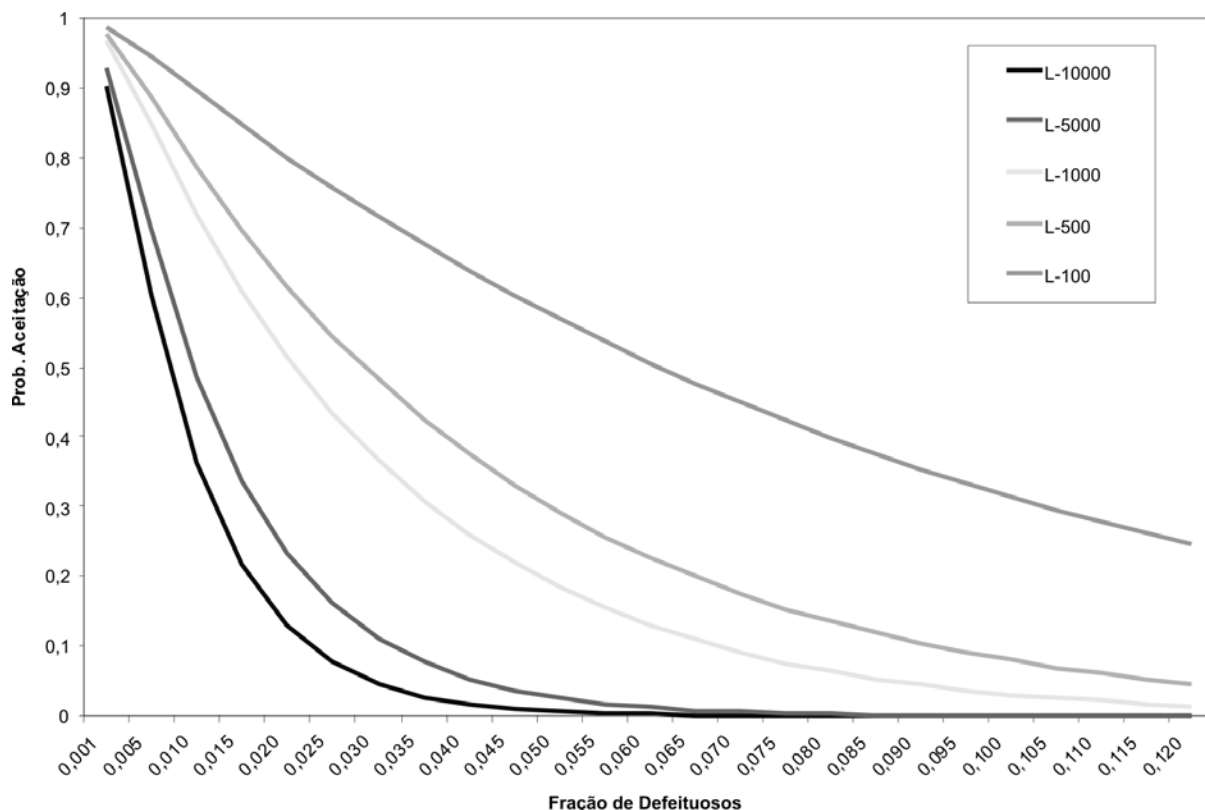


Figura 3: Curvas CO, amostragem única e $c = 0^*$, onde $L-x$ denota a curva CO para o lote com tamanho x .

Como exemplo, fixando a fração de defeituosos em 0.01 (1%) a probabilidade de aceitação, varia muito em função do valor amostral proporcional ao tamanho do lote. Pela Tabela 2, percebe-se que para um lote de tamanho 10000 a probabilidade de aceitação é de 0.3624, ao passo que para um lote de tamanho 100 a probabilidade de aceitar é 0.8953.

Tabela 2: Tamanho amostral em função do tamanho do lote

N	10000	5000	1000	500	100
n	101	72	33	24	11
P[A]	0,3624	0,4850	0,7177	0,7857	0,8953

Outra falha notória também nesse procedimento é a baixa probabilidade de aceitação para lotes de tamanho muito grande, a curva inicia num valor baixo e cai rapidamente, fazendo com que grande parte dos lotes bons sejam rejeitados. Portanto, no procedimento atual, não se verifica uma consistência nos níveis para os erros tipo I (erro tipo I = α = probabilidade de rejeitar um lote bom) e tipo II (erro tipo II = β = probabilidade de aceitar um lote ruim), os quais oscilam de uma amostra para outra, podendo gerar perdas tanto para o fornecedor de matéria prima como para a indústria, pois em alguns casos quando o lote é grande pode-se estar rejeitando com grande frequência lotes bons e em outros casos quando o lote é pequeno pode-se estar aceitando com grande frequência lotes ruins.

Efetuada-se os cálculos através da Equação (2) com o auxílio do software R, para se obter um plano amostral com níveis de confiança pré-definidos, chegamos ao seguinte resultado: para que um plano de amostragem única com $c = 0$, que tenha os parâmetros $\alpha = 0,05$; $\beta = 0,10$; NQA = 0,001; e PADL = 0,045; o tamanho da amostra deve ser igual a 50. Ou seja, para que num plano de amostragem única com $c = 0$, a probabilidade de se aceitar um lote com 0,1% de defeituosos seja de 95%, e a probabilidade de aceitar um lote com 4,5% de defeituosos seja 10%, deve-se inspecionar uma amostra de tamanho 50, para qualquer tamanho de lote. A curva CO desde plano amostral é ilustrada na Figura 3.

Perceba uma melhor consistência para a curva L-Qualquer, comparada com as demais, pois esta se mostra mais rigorosa que as curvas com lotes menores e

ao mesmo tempo apresenta coerência na aceitação de lotes bons, sendo menos propícia a rejeitar lotes bons quando comparado com o procedimento adotado atualmente em situações de lotes grandes. Enfim a coerência é estabelecida a priori com a definição dos parâmetros, ou seja, o responsável pelo controle consegue de fato controlar os níveis de aceitação e rejeição e os respectivos erros envolvidos. No entanto, com planos de amostragem única com $c = 0$, ainda existe uma grande possibilidade de se rejeitar lotes bons. Uma forma de diminuir essa possibilidade é a adoção de uma segunda estratégia utilizando a amostragem dupla com $c = 1$, dando assim uma segunda chance ao lote.

Efetuada-se novamente os cálculos através do software R, chegou-se ao seguinte resultado: para que um plano de amostragem única com , que mantenha os mesmos parâmetros ($\alpha = 0.05$; $\beta = 0.10$; NQA = 0.001; e PADL = 0.045) o tamanho da amostra deve ser igual a 85. Ou seja, para que num plano de amostragem única com , a probabilidade de se aceitar um lote com 0.1% de defeituosos seja de 95%, e a probabilidade de aceitar um lote com 4.5% de defeituosos seja 10%, deve-se analisar uma amostra de tamanho 85.

Para se obter um plano de amostragem dupla no qual a probabilidade de aceitação na primeira amostra fosse igual à do plano de amostragem única (mesmos parâmetros de qualidade) com $c = 0$ e $n = 50$, e para dar uma “segunda chance” ao lote, foi proposto um plano de amostragem dupla com $n_1 = 50$, $c_1 = 0$, $n_2 = 35$ e $c_2 = 1$. As curvas CO de uma amostragem única ($c = 0$ e $n = 50$) com a curva de uma amostragem dupla ($n_1 = 50$, $c_1 = 0$, $n_2 = 35$ e $c_2 = 1$), são ilustradas na Figura 4.

Analisando a Figura 4 observa-se que a curva CO para a amostragem dupla possui um comportamento mais próximo do ideal, possuindo uma maior probabilidade de aceitação para lotes bons (pequena fração de defeituosos) e uma baixa probabilidade para lotes ruins (alta fração de defeituosos). No entanto, os parâmetros definidos a priori não se mantiveram, ocorrendo, principalmente um aumento do erro tipo II, ou seja, aumentou a probabilidade de se aceitar lotes ruins quando comparado ao plano de amostragem único. Dessa forma, novas simulações são realizadas, considerando o procedimento de amostragem dupla.

Para este plano, o controle de todos os níveis pré-

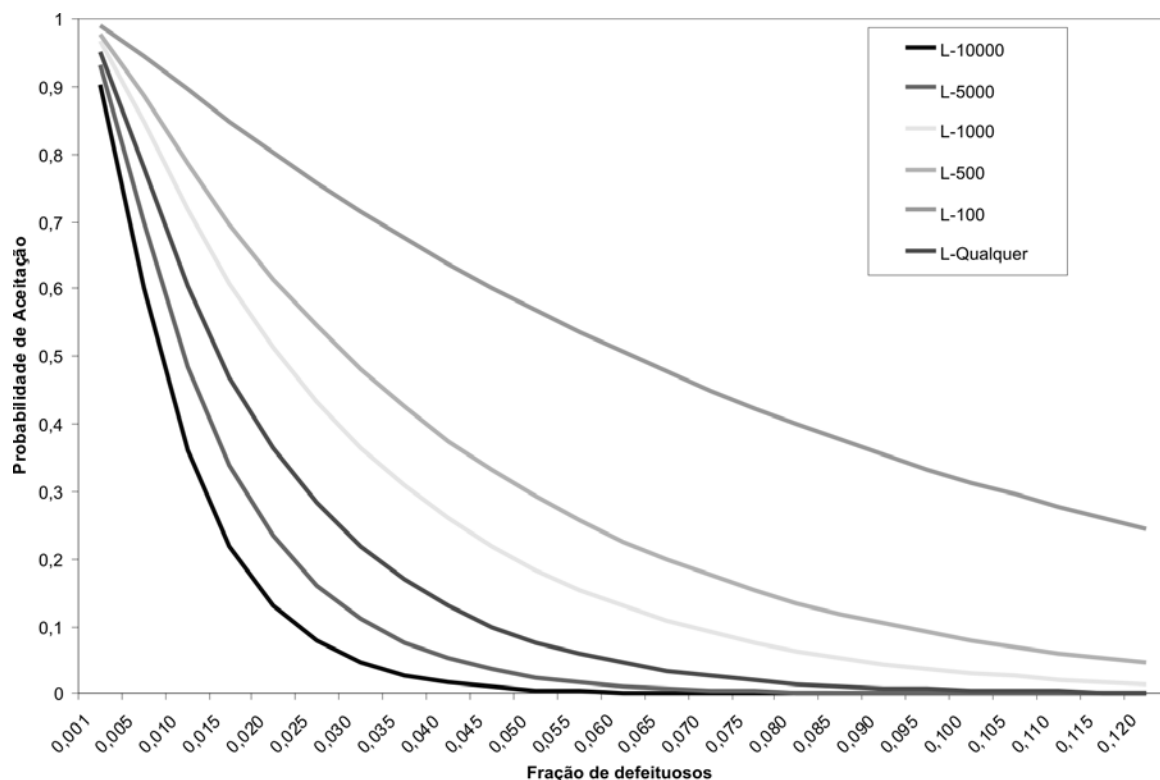


Figura 3: Comparação de Curvas com amostra fixa pré-definida (L-Qualquer).

estabelecidos fica impossível, assim, grande preocupação foi o aumento do erro tipo II, ou seja, no exemplo a probabilidade de aceitar um lote ruim passou de 0.10 para quase 0.15. Através de novas simulações, buscou-se um novo tamanho amostral que mantivesse o erro tipo II ao nível de 10%. Portanto, com o uso da curva CO, um novo plano foi estabelecido com $n_1 = 60$; $c_1 = 0$; $n_2 = 35$ e $c_2 = 0$, o resultado é ilustrado na Figura 5.

Perceba que para este plano o erro tipo II se manteve em 0.10 e o erro tipo I diminuiu de forma considerável 0.004. Ou seja, com um pequeno aumento da amostra na primeira inspeção, garante-se uma qualidade considerável para o plano de amostragem de aceitação

Conclusão

Após a análise com o procedimento atual e com os propostos, sugere-se a utilização da amostragem dupla com parâmetros fixos. O método se mostrou eficaz e viável economicamente, pois se a qualidade do

fornecedor tiver um nível satisfatório não será necessária à análise de uma segunda amostra, gerando assim um menor custo de inspeção. No geral, tem-se que, para lotes pequenos, o custo de inspeção será maior, pois será analisada uma amostra de tamanho superior, porém os níveis de qualidade oferecidos pelo método proposto são bem superiores, tornando-se mais vantajoso.

Considerando os lotes grandes, o custo de inspeção será bem menor, e a eficiência do processo será boa, ou seja, só serão aceitos lotes com bons níveis qualidade e não haverá o problema de lotes bons serem facilmente rejeitados, ver Figura 5 e Tabela 3.

Portanto, pelo exposto acima, sugere-se a utilização do plano de amostragem dupla com $c=1$, como uma alternativa que apresenta uma relação custo benefício melhor que o procedimento adotado atualmente. No entanto, cabe destacar a importância do conhecimento da capacidade do processo do fornecedor para a definição dos níveis de qualidade e os erros para a formulação de

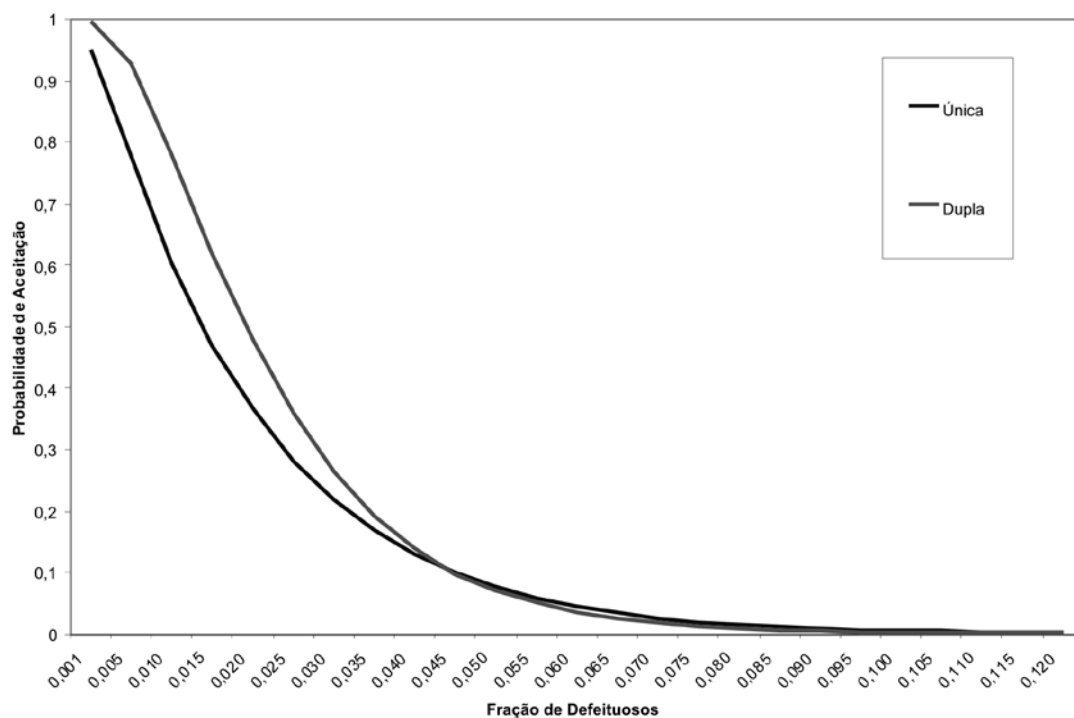


Figura 4: Comparação de Curvas Dupla (n=95) e Única.

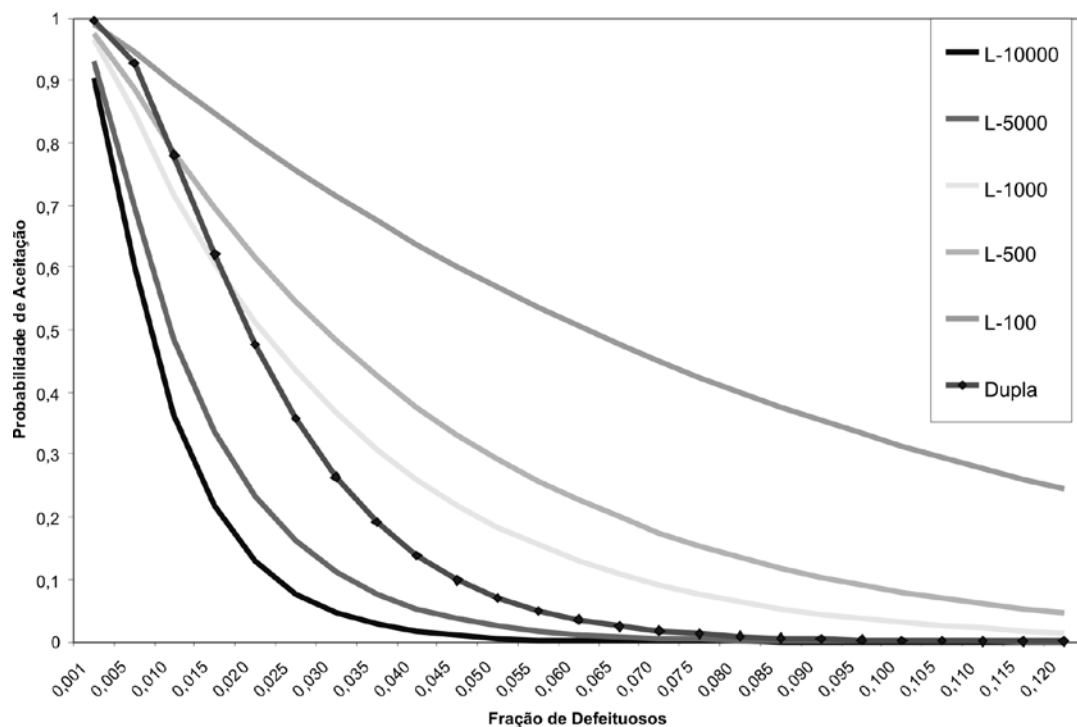


Figura 5: Comparação de Curvas Dupla e com planos variáveis

um bom plano de inspeção.

Tabela 3: Comparação de Curvas Dupla (n=95) e Única.

Parâmetros	Planos de Amostragem						Dupla
	L-10000	L-5000	L-1000	L-500	L-100	Única	
Erro Tipo I (α)	0,096	0,07	0,032	0,024	0,011	0,049	0,004
Erro Tipo II (β)	0,01	0,036	0,219	0,331	0,603	0,1	0,099
Amostra	101	72	33	24	11	50	95*

(*) $n_1 = 60$ e $n_2 = 35$

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. ANVISA – Resolução – RDC número 210, de 04 de Agosto de 2003. D.O.U. de 14/08/**2003**.

2. Costa, A.F.B.; Epprecht, E.K.; Carpinetti, L.C.R. Controle Estatístico de Qualidade. São Paulo: Atlas, **2004**.

3. Duncan, A.J. Quality Control and Industrial Statistics, 5th ed., Irwin, Home Wood, IL, **1986**.

4. Hald, A. Statistics Theory of Sampling Inspection by Attributes. New York, Academic Press, **1981**.

5. Montgomery, D.C. Introdução ao Controle Estatístico de Qualidade, 4º edição. Rio de Janeiro,RJ, LTC, **2004**.

6. Johnson, N.L.; Kotz, S. & Balakrishnan, N. Univariate Discrete Distributions. 2 ed., New York, John Wiley & Sons, Inc (**1992**).

7. Wruck, E; Julião, F.S. Determinação do tamanho amostral para a validação de processo de produtos estéreis na indústria farmacêutica. Revista Processos Químicos. v.1,n.1,p.14-20, **2007**.

8. Venables, W.N.; Smith, D. M. An Introduction to R: Notes on R: A programing Environment for data analysis and grafics, **2005**. Site <http://www.r-project.org>. Acessado em março de 2008.

Emerson Wruck^{1,2*} & Shamon H. F. de Souza¹

1 Unidade Universitária de Ciências Exatas e Tecnológicas – UEG, CEP 75000-000, Anápolis, GO, Brasil.

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

* wruck.senai@sistemafieg.org.br

A Mini-reactor for Glucose Analysis in Human Serum Samples

Flavio M. Lopes, Sydney Mitidieri & Kátia F. Fernandes

Este trabalho apresenta o desenvolvimento de um mini-reator contendo glicose oxidase e peroxidase imobilizadas em polianilina/glutaraldeído (PANIG), que foi utilizado para determinação de glicose em amostras de soro humano. A imobilização de GOx resultou em rendimento de 16%. Três modelos de reatores foram testados e o de leito fluidizado apresentou melhor desempenho. Neste, a faixa linear da determinação ficou entre 0,5 a 6,0 mg mL⁻¹, com excelente reprodutibilidade (RSD=0,003). Os resultados obtidos no mini-reator foram comparados com os obtidos com enzimas livres e analisados estatisticamente com o teste t pareado num intervalo de confiança de 95% para validação.

Palavras-chave: *mini-reator; glicose; glicose oxidase; imobilização; polianilina.*

This work presents the development of a mini-reactor with glucose oxidase and peroxidase immobilized onto polyaniline/glutaraldehyde (PANIG), which was used for glucose determination in human serum samples. Immobilization of GOx yields 16%. Three reactor designs were tested, and the fluidised ascendant bed reactor showed the best performance. In this reactor the linear range for glucose determination was 0.5 to 6.0 mg mL⁻¹, with excellent reproducibility of response (RSD=0.003). The results obtained in the mini-reactor were compared with those obtained using free enzymes and then analysed statistically with a paired t test (95% confidence interval) for validation.

Keywords: *mini-reactor; glucose; glucose oxidase; immobilization; polyaniline.*

Introduction

Glucose concentration is one of the most important factors in the diagnosis of several diseases¹. The development of rapid, inexpensive, sensitive and selective methods for detection of this compound is an endeavour that has concentrated efforts from areas such as chemistry and clinical analysis².

Several studies have described the development of devices for glucose determination, most of them conductimetric and amperometric biosensors that use immobilised glucose oxidase (GOx) and horseradish peroxidase (HRP). These biosensors have very high sensitivity, and several are designed for flow injection analysis^{3, 2, 4, 5, 6, 7}.

Although less frequently used, spectrophotometric methods are simple and rapid, and the necessary equipment is widely available. We have recently described a spectrophotometric system for hydrogen peroxide determination that yielded high sensitivity (55 nmol L⁻¹) and very high stability (1500 injections)⁸. In this study, we describe a very simple device that can be coupled to a spectrophotometer to provide a simple and rapid method of glucose determination. This system, composed of GOx and HRP immobilized onto polyaniline activated by glutaraldehyde (PANIG), may be used 25 times without significant variations in sensitivity to glucose when analysing samples of human serum.

Methodology

REAGENTS

Type VI horseradish peroxidase (HRP) was purchased from Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO, US). Glucose oxidase (GOx; 90 U mg⁻¹), hydrogen peroxide and aniline were obtained from E. Merck (Darmstadt, Germany). Aniline was distilled under vacuum to obtain a colourless liquid. All other reagents were analytical grade and were used without further purification. Solutions were prepared with deionised water.

POLYMER SYNTHESIS AND ACTIVATION

Polyaniline (PANI) was chemically synthesised as described previously⁹ using ammonium persulfate as the oxidising agent. The black/green powder obtained

was activated with a 2.5% (v/v) glutaraldehyde solution under reflux for 2h, to obtain glutaraldehyde-activated polyaniline (PANIG). After abundant washing with 0.1mol L⁻¹ phosphate buffer (pH 6.0), the powder was dried under dynamic vacuum and stored at room temperature until its use for enzyme immobilisation.

IMMOBILISATION AND ASSAY

The immobilisation of HRP was carried out as described previously⁹, and 16.2 U HRP mg⁻¹ PANIG was obtained, which represents a 24.5% yield. Immobilisation of glucose oxidase (PANIG-GOx) was optimised by varying enzyme and polyaniline (PANIG) concentration, pH, and immobilisation reaction time.

Following a standard assay procedure, 2.8 mL of a freshly prepared solution of 41.05mmol L⁻¹ phenol and 0.6mmol L⁻¹ 4-aminoantipyrine, both prepared in 0.1mol L⁻¹ sodium phosphate buffer (pH 7.0), was added to the immobilised enzyme derivatives. The addition of 20 µL of glucose solution started the reactions, which were allowed to proceed for 10 min. After that, the resulting product was analysed in a spectrophotometer at 510 nm.

REACTOR DESIGN

Three types of reactors were tested: sequential packed bed PANIG-GOx/PANIG-HRP reactors, consisting of two coupled reactors; a single packed bed PANIG-GOx-HRP reactor; and a fluidised bed PANIG-GOx and PANIG-HRP reactor. Their performance for glucose determination was tested, and the fluidised bed reactor was chosen for this study.

The fluidised bed reactor consisted of 5.0 mg of PANIG-HRP and 5.0mg of PANIG-GOx assembled into a polypropylene reaction chamber connected to an air pump. The chamber had a connection for substrate input at the top and a valve for product exit at the bottom. The products were pumped through a detection system that consisted of a spectrophotometer connected to a recorder that obtained optical density at each 5 sec. Optical detection was measured at 510 nm with a glass cell of 1.0 mm optical path length.

The rate of PANIG-HRP and PANIG-GOx concentrations in the reaction chamber was tested to obtain the best performance of the system.

Operational range for glucose determination and

operational stability of the mini-reactor

The system was operated at room temperature. The operations consisted of filling the reaction chamber, which already contained the immobilised enzymes, with 2.8 mL of a freshly prepared solution of 41.05 mmol L⁻¹ phenol and 0.6 mmol L⁻¹ 4-aminoantipyrine, both prepared in 0.1 mol L⁻¹ sodium phosphate buffer (pH 7.0). The addition of 20 µL of glucose solution started the reaction, which proceeded for 10 min. The exit valve was then opened, and the product formed was pumped to the detector system. Residence times of 1 to 30 min were tested. The operational range for glucose concentration was tested from 2.78 to 33.33 µmol L⁻¹. Readings greater than 0.4 U were classified as the lower limit of detection, and readings below this value were classified as noise.

The operational stability of the mini-reactor was tested by sequential injections of glucose samples followed by washes with phosphate buffer.

Determination of glucose in human serum samples

The human serum samples were collected and prepared for glucose analysis in a clinical analysis laboratory (CADI Laboratory). Glucose was analysed using commercial kits with free GOx and HRP and phenol and 4-aminoantipyrine substrates. Aliquots of the human serum samples were placed in cooled containers and then sent to our laboratory for glucose determination in the mini-reactor. The results obtained in both glucose analyses were compared. The tests in the mini-reactor were performed in triplicates, and the results were described as mean and standard deviation. The values obtained with the commercial kit and the mini-reactor were analysed statistically using a paired *t* test at 95% confidence interval to validate our measurements.

Results and Discussion

GOX IMMOBILISATION

Immobilisation parameters were optimised for GOx, and maximum immobilisation yield was 16% when 5.0 mg of PANIG and 8.9 U prepared in 0.1 mol L⁻¹ sodium phosphate buffer (pH 7.0) reacted for 60 min at 4° C under gentle stirring. Figure 1 shows that pH seems to be the most important immobilization factor: variations of one pH unit resulted in large increases of the amount

of immobilised enzyme. The best results were obtained at pH 7.0 and 8.0.

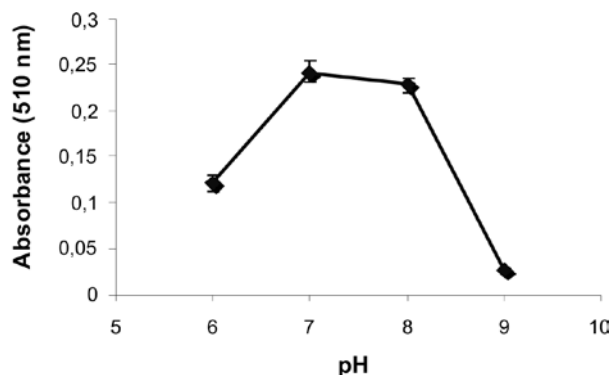


Figure 1: Activity of immobilised GOD as a function of pH.

Reaction time and enzyme concentration had very similar effects on immobilisation. Initial increases in reaction time or enzyme concentration resulted in increases of the amount of immobilised enzyme up to a limit over which the activity of the derivative containing the immobilised enzyme decreased (figures 2A and 2B). This finding may be explained by the formation of a multilayer of immobilised enzymes due to excessive enzyme concentration or exposure time^{10, 11}.

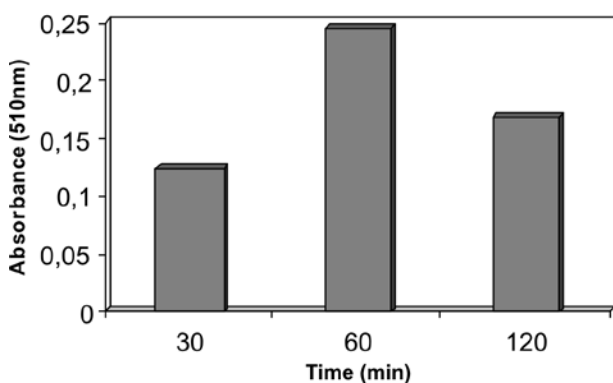
REACTOR DESIGNS

The main restriction to the use of sequential reactors was the difference in residence time. While the reactor with PANIG-GOx required a 10-min reaction, the PANIG-HRP reactor required only 1 min for hydrogen peroxide determination. This characteristic of the enzymes complicated the development of a reactor for flow analysis.

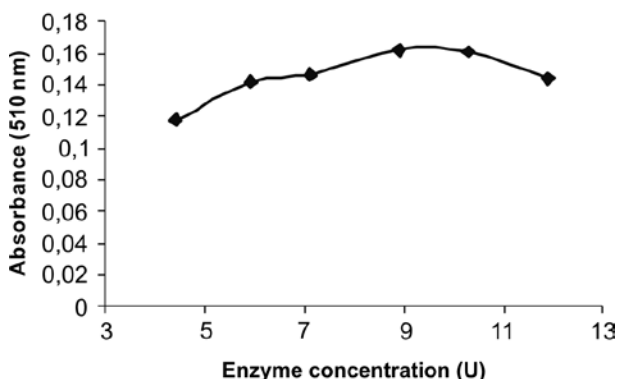
The use of the packed bed reactor with PANG-GOx-HRP revealed an interesting characteristic of the enzyme immobilisation processes. When 10mg of PANIG were left to react with a solution containing the optimised concentrations of GOx and HRP, the immobilisation rates were 98% GOx and 1.7% HRP. GOx seemed to have about 100 times greater affinity for PANIG bonding than HRP. Under such conditions, it would be necessary to increase the amount of HRP in the immobilisation solution to compensate for GOx affinity and to obtain an optimised rate of enzymes for glucose determination.

Varying amounts of PANIG-GOx and PANIG-HRP were tested to avoid HRP destruction by hydrogen peroxide produced by the GOx reaction. We found that peroxidase inactivation was absent up to 0.33 mmol L⁻¹ hydrogen peroxidase, which is in agreement with findings reported by Fernandes et al (2005)⁸.

The best results were obtained in the fluidised bed reactor, which was used in this study.



(A)



(B)

Figure 2A: Activity of immobilised GOD as a function of reaction time; **Figure 2B:** Activity of immobilised GOD as a function of enzyme concentration.

OPERATIONAL RANGE FOR GLUCOSE DETERMINATION

Figure 3 shows the mini-reactor response to various concentrations of glucose. The system was able to

determine glucose from 2.8 to 33.3 $\mu\text{mol L}^{-1}$. This range corresponds to 50 – 600 mg dL⁻¹, values which cover the range of hypoglycaemic and hyperglycaemic states.

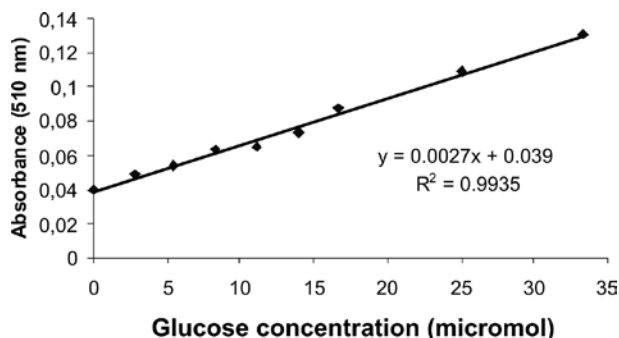


Figure 3: Linear range of glucose detection. Inferior detection limit = 2.2 μmol (50 mg dL⁻¹); superior detection limit = 33.3 μmol (600 mg dL⁻¹).

This system also showed good reproducibility of responses. Figure 4 shows that the peaks obtained for three independent injections were very similar, both in area and in shape.

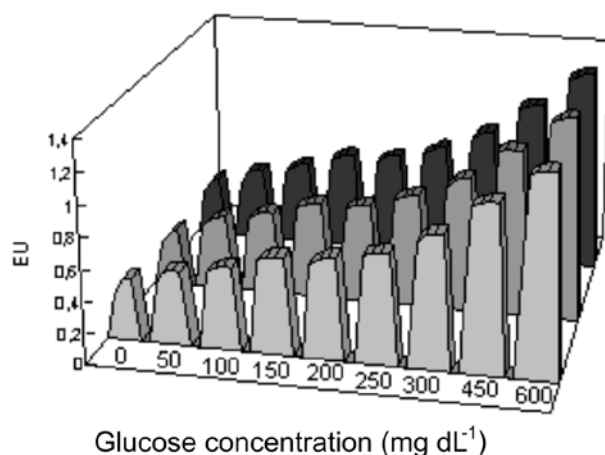


Figure 4: Spectrophotometric response for three glucose consecutive injections in the mini-reactor.

The mini-reactor also showed high operational stability. Figure 6 shows the response of the mini-reactor for independent injections of glucose. It was possible to use the mini-reactor for glucose determination 25 times without any loss in sensitivity (Figure 5). Gürsel et al

(2003)12 reported a biosensor for glucose which was stabilized after five cycles of use and retained about 50% of the initial activity for the remaining 25 cycles.

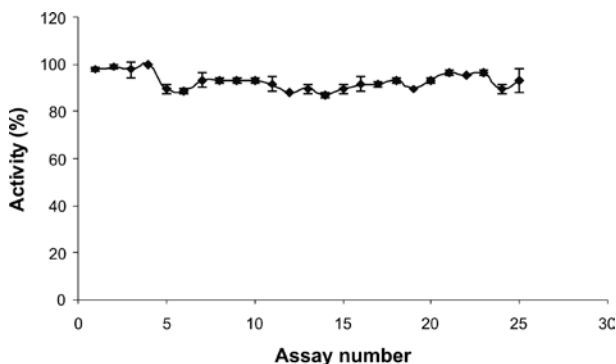


Figure 5: Repeated use of the mini-reactor. The results are presented as percentage of remained activity versus assay number.

DETERMINATION OF GLUCOSE IN HUMAN SERUM

Table 1 shows the results of glucose determination in human serum by clinical laboratory analysis using commercial enzymatic kits (glucose oxidase and peroxidase) and by using the mini-reactor for the same samples. Results showed no statistically significant differences (paired t test).

Conclusion

Polyaniline is an inexpensive and very stable polymer that can be synthesized by a simple and rapid procedure. Glucose oxidase (GOx) and horseradish peroxidase (HRP) were covalently fixed onto this polymer via glutaraldehyde. The immobilised enzyme assembled in a polypropylene chamber resulted in a device that can be coupled to a spectrophotometer and used for glucose determination. The operational range for glucose determination was 2.8 to 33.3 $\mu\text{mol L}^{-1}$ (50 – 600 mg dL^{-1}), which covers the glucose concentrations of hypoglycaemic and hyperglycaemic states.

This device showed very good reproducibility of response and high operational stability. It was used for 25 cycles of glucose determination without loss in sensitivity. Glucose concentrations in human serum samples were determined with the same sensitivity as

that obtained with commercial kits that use free enzymes, as statistically demonstrated by the results of the paired t test at 95% confidence interval.

Acknowledgments

The authors thank Dr. Wander Cairo Albernaz for kindly providing the enzyme glucose oxidase, and Ms. Rhalcia Cristina de Melo, MSc (clinical analysis laboratory - CADI).

Table 1: Glucose values from mini-reactor and clinical laboratory.

Clinical laboratory Values (mg dL^{-1})	Mini-reactor Values (mg dL^{-1})	Relative Standard Deviation
82	81.9 ± 2.17	0.02
96	127.7 ± 4.20	0.03
73	73.3 ± 2.17	0.03
86	94.1 ± 2.17	0.02
84	69.4 ± 3.90	0.05
96	93.0 ± 5.50	0.06
79	78.1 ± 2.17	0.03
98	91.3 ± 5.50	0.06
118	93.8 ± 5.50	0.06
90	89.1 ± 3.90	0.04
99	91.6 ± 1.26	0.01
103	91.8 ± 2.17	0.02
119	88.4 ± 3.90	0.04
70	84.3 ± 4.20	0.05
75	80.0 ± 5.50	0.06
100	104.4 ± 4.90	0.05
88	82.0 ± 4.70	0.06
86	85.5 ± 1.60	0.02
82	82.5 ± 2.30	0.03
96	93.4 ± 6.40	0.07
88	86.5 ± 2.60	0.03

REFERENCES

1. Barone, P.W.; Parker, R.S.; Strano, M.S.; Anal. Chem. **2005**, 77, 7556.
2. Salomi, S.; Compton, R.G.; Hallaj, R.; Analytical Biochemistry. **2004**, 333, 49.
3. Chaubey, G. M.; Malhotra B.D.; Biosensors & Bioelectronics. **2002**, 17, 345.
4. Du, Y.; Luo, X.L. ; Xu, J.J. ; Chen, H.Y. ; Bioelectrochemistry. **2007**, 70, 342.
5. Wu, B.Y; Hou, S.H.; Yin, F.; Li, J.; Zhao, Z.X.; Huang, J.D.; Chen, Q.; Biosensors and Bioelectronics. **2007**, 22, 838.
6. Gamburgzev, S.; Atanasov, P.I.; Ghindilis, A.L.; Wilkins, E.; Kaisheva, A.I.; Sensors and Actuators B. **1997**, 43, 70.
7. Barsan, M.M.; Klincar, J.; Batic, M.; Brett, C.M.A.; Talanta. **2007**, 71, 1893.
8. Fernandes, K.F.; Lima, C.S; Lopes, F.M.; Collins, C.H.; Process Biochemistry. **2005**, 40, 3441.
9. Fernandes, K.F.; Lima, C.S.; Pinho, H.; Collins, C.H.; Process Biochemistry. **2003**, 38, 1379.
10. Costa, S.A.; Tzanov, T.; Paar, A.; Gudelj, M.; Gübitz, G.M.; Cavaco-Paulo, A.; Enzyme Microb Tech. **2001**, 28, 815.
11. Caramori, S.S.; Fernandes, K.F.; Process Biochemistry. **2004**, 39, 883.
12. Gürsel, A.; Alkan, S.; Toppare, L.; Yagci, Y.; Reactive & Functional Polymers. **2003**, 57, 57.

Flavio Marques Lopes¹,
Sydney Mitidieri² and Kátia
Flávia Fernandes^{*1}.

¹Laboratório de Química de Proteínas, Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Goiás, Cx. Postal 131, CEP 74001-970 Goiânia, GO, Brazil. Fone +55 – 02162 – 3521 1492 Fax +55 – 02162 – 3521 1190.

²BioPlus Desenvolvimento Biotecnológico LTDA – Incubadora Empresarial IECbiot, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, P.O. Box 15027, CEP 91501-970, Porto Alegre, RS, Brazil

*E-mail: katia@icb.ufg.br

Alterações Neurais Induzidas por Praguicidas

Maria T. A. Batista, Humberto G. Rodrigues, Cristyene G. Benício & Tales A. Aversi-Ferreira

Os praguicidas são compostos utilizados na agricultura para melhora e proteção dos alimentos produzidos, encontram-se atualmente contaminando todo o planeta, e apesar de seus efeitos benéficos, trazem inúmeros problemas à saúde humana e ambiental. Como o homem encontra-se mais ao fim da cadeia alimentar ele está sujeito ao acúmulo desses resíduos em seu organismo e quanto maior o contato com os mesmos, maior a contaminação. Dentre os danos causados pelos praguicidas podemos citar efeitos genotóxicos, carcinogênicos, mutagênicos, teratogênicos, alterações imunológicas e hormonais e irritações e lesões ocular e cutâneas, além de alterações sobre o desenvolvimento e funcionamento do sistema neural.

Palavras-chave: *toxicologia; praguicidas; sistema neural.*

The pesticides are composts used in agriculture to better and protection of the foods produced and are contaminating all planet, and despite of benefic effects its generate many problems to human health and ambient. While the humans are in the last position on food net, they are target to accumulation of the pesticides in yours organisms, because while more contact with these substances more will be the contamination effects. The genotoxic, teratogenics, immunologic and hormonal alterations, irritation and lesion of the eyes, development alterations and neural system physiology are any example of dangerous effects of pesticides.

Keywords: *toxicology; pesticides; neural system.*

Introdução

Os praguicidas são xenobióticos amplamente usados na agricultura. Apesar das inegáveis vantagens por eles trazidas ao ser humano como a redução do número de espécies de insetos causadores de doenças e o potencial aumento da produção agrícola com conseqüente aumento da margem de lucros obtida pelos agricultores uma vez que há um melhor aproveitamento das sementes e áreas plantadas, são igualmente inegáveis os danos causados por estes compostos ao ambiente e aos organismos vivos.

Segundo Holland¹, “os praguicidas são substâncias ou mistura de substâncias destinadas à prevenção, destruição ou controle de qualquer praga, incluindo vetores de doenças humanas e animais, espécies de plantas ou animais prejudiciais que possam causar danos ou interferir com a produção, processamento, estocagem, transporte ou comércio de alimentos, gêneros agrícolas, madeira, derivados da madeira ou nutrição animal, ou que possam ser administrados aos animais para o controle de insetos, ou outras pragas ou sobre seus corpos. O termo inclui substâncias destinadas para regular o crescimento da planta, desfolhante, dessecante ou agentes para o amadurecer o fruto ou prevenir sua queda prematura, e substâncias aplicadas aos produtos antes ou após a colheita para protegê-los da deterioração durante a estocagem e o transporte”. A legislação brasileira classifica os praguicidas em classes de I a IV, desde produto altamente perigoso à pouco perigoso quanto ao seu potencial de periculosidade ambiental, baseando-se em parâmetros de bioacumulação, persistência, transporte, toxicidade em diversos organismos, potencial mutagênico, teratogênico e carcinogênico².

As classes de praguicidas são constituídas por grande variedade de substâncias químicas com diferentes grupos funcionais, e diferentes formas de ação biológica e eliminação. Dentre as classes químicas encontradas temos organoclorados, organofosforados, carbamatos, piretróides, ditiocarbamatos, organoestânicos, dicarboximidas, bupiridílios, dinitrofenóis, entre outros³. Dentro destas classes, cerca de 600 ingredientes ativos estão disponíveis para a formulação dos praguicidas⁴.

Cada ingrediente ativo tem seu meio particular de atuação sobre seu alvo biológico, além de seus efeitos

prejudiciais sobre outros organismos e sobre o ambiente. Além disso, acredita-se que muitas vezes as formulações dessas substâncias são feitas pela combinação de vários ingredientes ativos⁵. A agricultura constitui-se numa das principais formas de introdução dos praguicidas no ambiente. Alguns tipos como os clorados, possuem a capacidade de se conservarem ativos e manterem-se inalterados por longo período de tempo no solo, água e alimentos, aumentando os danos ambientais⁶.

Alguns praguicidas podem ser encontrados no solo até 20 anos após sua aplicação. Pela lixiviação, podem ser levados para os rios, que os recebem também através de efluentes industriais, esgotos e sedimentos. Uma vez iniciada a contaminação de águas, mesmo após cessar a aplicação do praguicida, as águas e os peixes que se alimentam de materiais encontrados no fundo dessas águas encontram-se ainda contaminados⁷. Águas superficiais podem ser contaminadas pelo transporte de praguicidas pelo ar atmosférico, ainda que durante e após a aplicação⁸, e mesmo que parte do produto se volatilize, este pode ainda se infiltrar no solo sendo encontrados em águas subterrâneas e em águas de poços que são utilizadas para uso doméstico e para dessedentação de animais^{9,10}.

Os níveis de organoclorados nas águas dos oceanos tem causado o fracasso da reprodução da truta-do-mar e da água marinha no Báltico¹¹. Golfinhos contaminados com DDT podem ser encontrados desde o litoral paulista até regiões da Antártica¹². Em vários organismos terrestres como pássaros e mamíferos, e em organismos aquáticos, tem sido detectadas concentrações tóxicas de praguicidas. Eles têm sido encontrados em plantas, invertebrados marinhos, e em pingüins da Antártida onde eles não são empregados. Resíduos de organoclorados têm se tornado parte intrínseca dos ciclos biológicos, geológicos e químicos da terra^{13,14}. A presença de resíduos contaminantes em produtos alimentícios derivados de animais tais como carne, leite e ovos, pode ocorrer como conseqüência da aplicação direta de praguicida no animal ou quando estes ingerem alimentos (pastagens, forragens e rações) que os contenham.

A presença destes resíduos em concentrações acima das consideradas seguras pode gerar riscos toxicológicos ao homem, que se encontra mais ao fim da cadeia alimentar^{15, 16}. Em estudos feitos por Carvalho et al.¹⁷ em que se analisou os níveis de resíduos organoclorados em

produtos cárneos sob inspeção federal, foram encontrados resíduos de praguicidas em cerca de 97% das amostras de carne analisadas, tendo sido ou não sido processadas. Resíduos de praguicidas também foram encontrados em salsichas comercializadas na cidade de Santa Maria (RS), Brasil¹⁸.

Um segundo foco de resíduos organoclorados é o leite, que constitui-se numa fonte de excreção dos mesmos pelos animais¹⁹. Sendo o leite matéria prima para vários outros produtos, encontramos resíduos de praguicidas em seus derivados, principalmente naqueles com maior porcentagem de lipídios, como o queijo. Numa pesquisa realizada por Santos *et al.*²⁰ no estado do Rio Grande do Sul foi verificada a contaminação de 100% das amostras de queijo estudadas, por resíduos de organoclorados. A ingestão crônica de resíduos de praguicidas, pelo homem, potencializa efeitos tóxicos destes produtos sobre o organismo que podem ser carcinogênicos, mutagênicos, neurotóxicos e teratogênicos, além de gerarem riscos de alterações imunológicas e hormonais, irritações e lesões ocular e cutânea²¹.

Segundo estudos feitos por Tanabe *et al.*²² os mamíferos marinhos por concentrarem organoclorados cronicamente em grande quantidade, estão entre os organismos mais vulneráveis à toxicidade. A fêmea desses animais transfere aos seus filhotes parte desses compostos presentes em seu organismo durante a gestação e a lactação²³, que atravessam a barreira placentária, uma vez que os organoclorados são facilmente solúveis em lipídios. Dentre os efeitos danosos causados ao ambiente por estes produtos estão a perda de espécies de insetos ecologicamente importantes, além da seleção de outras que se tornam resistentes e o aparecimento de novas pragas, o que acaba por levar à busca por produtos mais seletivos²⁴.

Nos países subdesenvolvidos o uso de equipamentos de proteção é pouco freqüente, aumentando grandemente a ocorrência de intoxicações²⁵. A constante presença destes compostos no ambiente atinge também indivíduos que não estejam envolvidos na sua produção ou aplicação. A exposição ambiental a praguicidas organoclorados tem sido associada a problemas reprodutivos em animais^{26,27,28}.

A contaminação da água, solos e alimentos por praguicidas é fato preocupante, mas os impactos

causados por essas substâncias podem ter também uma origem ocupacional, em se tratando dos aplicadores destes produtos. Além de refletirem em vastos danos ambientais em todos os nichos ecológicos, os problemas de intoxicação refletem na saúde pública. A ingestão gradativa desses produtos presentes em água e alimentos pode ser acompanhada pela intoxicação por via respiratória ou mesmo pelo contato direto desses produtos com o tegumento²⁹.

Os riscos para a saúde inerentes ao uso de praguicidas são maiores quanto maior a intensidade de exposição aos mesmos, que é aumentado durante o período de sua preparação e aplicação. Em um estudo realizado na Índia, efeitos genotóxicos foram caracterizados por testes de aberrações cromossômicas em linfócitos e contagem do número de micronúcleos em células retiradas do epitélio bucal de pessoas empregadas na produção de praguicidas. Quando estas pessoas foram comparadas a outras que não sofreram a mesma exposição ocupacional foi observado um aumento significativo nos parâmetros analisados. Em consequência essas pessoas podem ter maior risco de desenvolvimento de câncer, entre outros danos.

Em estudos feitos com ratos tratados oralmente com concentrações baixas e altas dos piretróides, foram constatados mudanças nas propriedades físico-químicas da bicamada dos eritrócitos e modificações na atividade de enzimas antioxidantes³⁰.

Parte das crianças concebidas atualmente está exposta aos praguicidas desde sua concepção, gestação e lactação, uma vez que resíduos de várias classes de praguicidas foram encontradas em amostras de sêmen de fazendeiros e também no fluido folicular e fluido amniótico de mulheres³¹. As crianças estão mais expostas aos praguicidas por causa da alimentação, pois comem mais por unidade de peso corporal que adultos. Além disso, rastejam por um longo período de tempo e estão constantemente levando as mãos à boca, tornando-se alvos fáceis à contaminação. Ainda que inúmeros estudos tenham sido feitos demonstrando os prejuízos causados pelos praguicidas ao ambiente e ao homem, os mesmos continuam a ser usados, algumas vezes de forma irregular, exacerbando seus efeitos tóxicos.

Danos ao sistema neural, cardíaco, endócrino e reprodutor, assim como aumento dos riscos de ocorrência de câncer podem ser causados pela presença de praguicidas

organoclorados em água potável²⁹.

A estrutura mais complexa do organismo é o sistema neural. Modificações na estrutura do tecido neural pode gerar comprometimentos graves para os neonatos e perturbar sua existência, além de comprometer o final da vida com demências de etiologia difícil como a doença de Alzheimer.

Alterações na intrincada rede formada pelos neurônios poderá causar sérios problemas aos indivíduos, pois defeitos neurais conduzem o indivíduo a uma vida de clausura social, diferentemente de outras etiologias. Dos principais efeitos dos praguicidas sobre a saúde de homens e animais, o comprometimento das delicadas estruturas neurais pode ser a causa de diversas patologias, algumas justificadas como o Parkinsonismo, mas outras cujas requerem estudos mais pormenorizados.

Material e Métodos

Foram realizadas buscas nas bases eletrônicas de dados: MEDLINE, Scielo, PubMed, LILACS, Periódicos CAPES e Google. Esse último se mostrou bastante eficiente, pois artigos indexados em indexadores menos conhecidos podem ser encontrados, usando-se o termo “pdf” após a digitação dos descritores. Os descritores usados foram: pesticide, toxicity.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Artigos indexados, publicados basicamente nos últimos quinze anos; artigos indexados clássicos mais antigos, livros e textos clássicos sobre os praguicidas e seus efeitos danosos sobre o ambiente e sobre os organismos vivos e sistema neural, sem considerar a data de publicação dos mesmos.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Artigos que não abordaram as idéias principais a serem expostas no artigo.

Resultados

Os dados gerais dos artigos e textos usados neste trabalho estão listados abaixo. Alguns textos estão repetidos nos itens discriminados abaixo por conterem mais de uma abordagem geral.

Tabela 1: Dados gerais sobre os assuntos abordados nos textos utilizados na revisão

<i>Assunto do geral dos textos e artigos</i>	<i>Quantidade de artigos</i>
Caracterização dos praguicidas	6
Contaminação ambiental	10
Presença de resíduos em alimentos	6
Efeitos gerais da toxicidade sobre animais	10
Toxicidade neural	21
Total	53

Discussão

Devido a alta diferenciação tecidual e celular exigidas durante a formação das estruturas componentes do sistema neural, a interferência de influências ambientais, principalmente as que causam toxicidade podem desestruturar a morfologia e fisiologia deste sistema^{32, 33, 34, 35}. A maturação do sistema neural requer uma sequência mais complexa de processos que qualquer outra estrutura do corpo, deixando este sistema mais vulnerável às influências ambientais³⁶.

A perfeita construção do sistema neural é crucial ao funcionamento de todo o organismo ao qual pertence, uma vez que todo ele é coordenado pelo cérebro. Apesar de toda a sua importância, este sistema demonstra-se suscetível a várias substâncias tóxicas^{5, 32, 37, 38, 39}, tanto durante seu desenvolvimento, o que pode gerar diversas neuropatias, quanto após seu amadurecimento, pois segundo estudos feitos por Tanabe et al.²² os mamíferos marinhos por concentrarem organoclorados cronicamente em grande quantidade, estão entre os organismos mais vulneráveis à toxicidade, e a fêmea desses animais transfere aos seus filhotes parte desses compostos presentes em seu organismo durante a gestação e a lactação²³ que atravessam a barreira placentária, uma vez que os organoclorados são facilmente solúveis em lipídios, desse modo a ação desses compostos sobre o tecido neural é óbvia.

As propriedades químicas de certas substâncias tóxicas determinam seu acesso aos tecidos cerebrais. Íons com cargas iguais às do cálcio são conduzidos até aos neurônios e glia atravessando a barreira sanguínea

cerebral com relativa facilidade⁴⁰, e algumas classes de praguicidas também acessam tecidos cerebrais em virtude de sua solubilidade em lipídeos⁴¹. Comprovadamente os praguicidas são fatores que geram alterações sobre o desenvolvimento e funcionamento do sistema neural⁵.

Tal afirmação encontra subsídios nos fatos, já bem constatados que os efeitos de alguns praguicidas como os organofosforados têm ação contínua sobre os tecidos mesmo depois da ação imediata, isso indica permanência latente no organismo, no caso nas células adiposas por permitir a solubilidade desses compostos, no entanto, os neurônios são ricos em mielina, que pode ser um reservatório potencial dessas substâncias.

Inúmeros praguicidas interferem em várias fases do desenvolvimento do sistema neural. Algumas classes atuam principalmente durante o desenvolvimento pré-natal do cérebro³⁷. Estas interferências podem ser tanto sobre o neurônio e sua fisiologia como sobre as células da glia, que acabam por interferir na migração dos neurônios e indiretamente geram impactos sobre a construção e funcionamento do cérebro⁵. Durante a formação das camadas corticais, eventos tempo-espaço dependentes devem estar integrados e intimamente relacionados, e drogas e substâncias tóxicas como o álcool podem gerar ectopia e heterotopia nodular e/ou difusa nas estruturas a serem formadas, segundo dados nossos^{32, 33, 34,35}, pois substâncias tóxicas com baixo peso molecular, afinidade lipídica, apolaridade e baixa capacidade de ligação à proteínas atravessam a placenta com facilidade⁴², tendo acesso ao cérebro em desenvolvimento, um dos órgãos do corpo humano mais sensíveis aos danos causados pelas substâncias tóxicas ambientais⁴¹.

A barreira sanguínea imatura de feto e crianças jovens é mais permeável a xenobióticos. Além disso o feto não tem a mesma capacidade metabólica destoxicante encontrada nos indivíduos pós natais⁴³.

Hidrocarbonetos clorados, por exemplo, podem causar danos ao sistema nervoso central e periférico, aumento dos níveis de enzimas hepáticas e perturbações na biossíntese de esteróides¹⁵.

Em um estudo feito com ratos ficou comprovado que a exposição ao ácido 2,4-diclorofenoxiacético, um praguicida que interfere na mielinização do cérebro⁴⁴, pode gerar nos filhotes mudanças no comportamento incluindo apatia, redução da interação social, movimentos

repetitivos, tremores e imobilidade³⁹. O herbicida 2,4-diclorofenoxiacético é um ácido orgânico, com pKa 2,6, e possui uma solubilidade de 45g/L em água, é cancerígeno acarretando danos ao fígado e ao coração, ataca o sistema neural central, provocando convulsões. Sua dose letal (DL50) oral é de 370 mg/kg (em coelhos) e por via derme é de 1400 mg/kg (em camundongos)⁴⁵.

Os praguicidas organofosforados influenciam o desenvolvimento do sistema neural através da inibição da acetilcolinesterase, que apresenta fundamental importância para o crescimento e diferenciação neuronal 46. Em um estudo em que se analisou a neurotoxicidade aguda do praguicida triazophos (organofosforado) em ratos jovens e adultos, ficou claramente comprovada a maior sensibilidade à toxicidade apresentada pelos indivíduos jovens, refletidas nas diferenças das doses máximas por eles suportadas e nas alterações comportamentais por eles exibidas em comparação aos indivíduos adultos

A exposição intrauterina a baixos níveis de praguicidas organofosforados e PCBs tem sido associada a baixo peso corporal, maturidade gestacional e redução da circunferência da cabeça em alguns estudos^{47, 48}, portanto, com efeito sobre o encéfalo, gerando preocupação acentuada com as mulheres grávidas nas zonas rurais.

Químicos ambientais que exerçam efeito excitatório sobre neurônios, gerando despolarização prolongada, são potenciais neurotóxicos do desenvolvimento, como os praguicidas organofosforados e carbamatos⁴⁹.

Alguns dos praguicidas mais amplamente usados e de grande persistência ambiental atuam bloqueando canais de cloro, bloqueando receptores do ácido gama-aminobutírico (GABA) no sistema nervoso central de mamíferos, gerando hiperexcitabilidade, tremores e convulsões, dependendo do nível de exposição⁵⁰, pois o GABA, juntamente com a glicina, são os principais neurotransmissores inibitórios do sistema neural central. Um dos mais utilizados praguicidas é uma glicina substituída que pode, por ação mimética, atuar nos processos inibitórios do sistema neural, pois a ação de uma substância sobre os tecidos e receptores tem sua toxicidade associada com a concentração. Talvez a ação da glicina seja maior sobre o sistema neural periférico, pois nenhum aminoácido atravessa a barreira hematoencefálica, mas potenciais ações sobre os gânglios simpáticos e parassimpáticos sacrais não devem ser

descartadas.

Como os praguicidas são atualmente encontrados contaminando todo o planeta, trazem inúmeros problemas de saúde ao homem e ameaçam a sobrevivência das várias espécies animais e vegetais⁵¹, e estão presentes como contaminantes em produtos alimentícios derivados de animais tais como carne, leite e ovos, pode ocorrer como consequência da aplicação direta de praguicida no animal ou quando estes ingerem alimentos (pastagens, forragens e rações) que os contenham, a presença destes resíduos em concentrações acima das consideradas seguras pode gerar riscos toxicológicos ao homem, que se encontra mais ao fim da cadeia alimentar^{15, 16}, e considerando os dados aqui expostos como a atividade tóxica descontrolada e a alta permanência dessas substâncias no ambiente, os efeitos desses compostos são potencializados sem que ocorra um modo eficiente de controle. Alguns dados derivados de nossos estudos indicam que as glicinas substituídas exercem efeitos tóxicos sobre a membrana de eritrócitos humanos e de ratos dentro das doses recomendadas para uso na agricultura pelo fabricante⁵².

Dados indicam que os organoclorados estão associados ao Parkinsonismo, pois estes produtos são encontrados em maior quantidade nos cérebros de pacientes que apresentam esse tipo de demência, estando esse composto associado à degenerescência de neurônios⁵³.

Os efeitos dos praguicidas sobre o ambiente associados com sua permanência exacerbada no meio, indica que cada vez mais pessoas poderão sofrer sua ação deletéria. Esta ação sobre sistemas orgânicos complexos, tal como o sistema neural, cujas células perderam a capacidade mitótica devido à sua alta especialização, e que, com o passar do tempo acumula substâncias tóxicas em seu citoplasma, pode ser a causa de algumas demências associadas ao envelhecimento como as síndromes associadas ao Parkinsonismo e à doença de Alzheimer.

Como a população mundial e brasileira tem aumentado sua expectativa de vida, maior número de pessoas estarão fadadas a sofrerem os danos causados pelo envelhecimento, como as demências e outras doenças degenerativas, e as ações tóxicas das várias substâncias no qual o indivíduo entra em contato durante sua vida, poderão aumentar o quadro de senescência, e os praguicidas são um desses agentes danosos, pois a maior parte dos efeitos de substâncias sobre o sistema

neural está associado aos moradores de zonas rurais, cujo contato com os praguicidas é maior.

Desse modo a relação direta dos praguicidas com os problemas de saúde humana, como a geração de demência e outros problemas de saúde em geral, indica que a intoxicação por essas substâncias é um problema de saúde pública, e se considerar a permanência dessas substâncias no ambiente durante muito tempo, cada vez mais pessoas estarão sujeitas aos efeitos tóxicos dos praguicidas.

Conclusões

Os vários dados sobre os efeitos dos praguicidas sobre a saúde de animais e homens, associado com sua permanência por vários anos no meio, indica que muitas patologias estão associadas à ingestão constante dessas substâncias, e, devido à alta vulnerabilidade e importância crucial na sobrevivência e comportamento social, agressões ao sistema neural de um modo geral em fetos e neonatos de um lado e idosos do outro, podem ter como origem os efeitos deletérios dos praguicidas.

BIBLIOGRAFIA

1. Holland, P.T. *Pure Appl. Chem.* **1996**. Chemistry And The Environment Division. Ed. IUPAC, 68, 1167.
2. <http://www.andef.com.br/legislação/port84.htm>, acessada em 25/02/2006.
3. <http://www.inca.gov.br/inca/Arquivos/publicações/vigilanciadocancerocupacional.pdf>, acessado em 01/02/2006.
4. Richardson, M. *Water Sci. Technol.* **1998**, 37, 19.
5. Colborn, T. A. *Environ. Health Perspect* **2006**, 114, 10.
6. Bastos, L. H. **1999**. *Dissertação (Mestrado) – Escola Nacional de Saúde Pública da Fundação Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, 175.
7. Branco, S. M. *O Meio Ambiente em Debate*, Ed. Moderna: São Paulo, **1988**.
8. Van den Berg F.; Kubiak R.; Benjey W.G.; Majewski M.S.; Yates S.R.; Reeves G.L.; Smelt J.H.; van der

- Linden A.M.A. *Water Air Soil Pollut.* **1999**, 115, 195.
9. Rigitano, R. L. O.; Barbosa, T. M. L. *Pesqui. Agropecu. Bras.* **1994**, 29, 955.
10. Moreira, L. F.; Cruz, J. C. S. Viçosa: *Departamento Técnico Emater*, **1996**.
11. <http://www.topos.com.br/cordella/prag.htm>, **1999**, acessada em 25/02/2006.
12. Yogui, G. T. **2002**. Dissertação (Mestrado) Instituto Oceanográfico, Universidade de São Paulo, São Paulo, 134.
13. EPA - U. S. Environmental Protection Agency. *Pesticide Monitoring, Phase II Fact Sheet*. Series 7 (of 14). Washington: Environmental Protection Agency, **1991**.
14. Li, Y. F.; Scholtz, M. T.; Heyst, B. J. V. *Environ. Sci. Technol.* **2003**, 37, 3493.
15. Huber, W. G., Chemical In Animal Products. In: Hubbert, W. T. et al. Diseases transmitted from animal to man. Springfield: Editora Charles C. Thomas, **1975**.
16. Lara, W. T. *Revista do Instituto Adolfo Lutz* **1972**, 32, 89.
17. Carvalho, J. P. P.; Nishikawa, A. M.; Fay, E. F. *Rev Saude Publica* **1980**, 14, 408.
18. Junior, S. B.; Santos, J. S.; Xavier, A. A. O.; Weber, J.; Leães, F. L.; Costabeber, J. *Ciência Rural* **2004**, 34, 1593.
19. Waliszewski, S. M.; Pardío, V. T.; Waliszewski, K. N.; Chantiri, J. N.; Aguirre, A. A.; Infanzón, R. M.; Rivera, J. *Sci. Total Environ* **1997**, 208, 127.
20. Santos, J. S. Xavier, A. A.O.; Ries, E. F.; Costabeber, J. H.; Emanulli, T. *Ciência Rural* **2006**, 36, 630.
21. WorldHealthOrganization. *PolychlorinatedBiphenils and Terphenyls (PCBs and PTCs): health and safety guide*. Geneva: World Health Organization, **1992**.
22. Tanabe, S.; Iwata, H.; Tatsukawa, R. *Sci. Total Environ.* **1994**, 154, 163.
23. Aguilar, A.; Borrell, A. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* **1994**, 27, 546.
24. Senent, J. A. *Poliuição*. Rio de Janeiro: Editora Salvat, **1979**.
25. Forget, G. *Int. Dev. Res. Cent. Rep.* **1989**, 18, 7.
26. Delong, R.; Gilmartin, W. G.; Simpson, J. G. *Science* **1973**, 181, 1168.
27. Fry, D.M.; Toone, C.K. *Science* **1981**, 213, 922.
28. Ware, G.W. *Residue Reviews* **1975**, 59, 119.
29. Rand, G. M.; Petrocelli, S. R. *Fundamentals of Aquatic Toxicology Methods and Application*, Washington: Hemisphere Publishing Co, **1985**.
30. Nasuti, C.; Cantalamessa, F.; Falcioni, G.; Gabbianelli, R. *Toxicology* **2003**, 191, 233.
31. Foster, W.; Chan, S.; Platt, L.; Hughes, C. J. *Clin. Endocrinol. Metab.* 2000, 85, 2954.
32. Aversi-Ferreira, T. A.; Morais, J. O. R.; Ferreira, N. R.; Penha-Silva, N. *Braz. J. Morphol. Sci.* **2004**, 21, 97.
33. Aversi-Ferreira, T.A., Penha-Silva, N. *Biosci. J.* **2005a**, 21, 151.
34. Aversi-Ferreira, T. A.; Corrêa, N. C. R.; Morais, J. O. R.; Penha-Silva, N. *Neurociências* **2005b**, 2, 1.
35. Aversi-Ferreira, T. A.; Rodrigues, H. G.; Neres, A.C.; Fonseca, L.C.; Penha-Silva, N. *Biosci. J.* **2006**, 22, 99.
36. Rodier P. M. *Environ. Health Perspect* **1994**, 102, 121.
37. Qiao, D.; Seidler, F. J.; Abreu-Villaça, Y.; Tate, C. A.; Cousin, M. M.; Slotkin, T. A. *Dev. Brain Res.* **2004**, 148, 43.
38. Eriksson, P.; Talts, V. *Neurotoxicology* **2000**, 21, 37.
39. Bortolozzi, A. A.; Duffard, R. O.; Evangelista De Duffard, A. M. *Neurotoxicol. Teratol.* **1999**, 21, 451.
40. Kerper, L. E. Hinkle, P. M. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **1997**, 146, 127.
41. Dietrich, K. N.; Eskenazi, B.; Schantz, S.; Yolton, K.; Rauh, V. A.; Johnson, C. B.; Alkon, A.; Canfield,

- R. L.; Pessah, I. N.; Berman, R. F. *Environ. Health Perspect.* **2005**, 113, 1437.
42. Slikker W Jr, Miller RK. 1994. In: *Developmental Toxicology* (Kimmel CA, Buelke-Sam J, eds). New York: Raven Press, 245-283
43. Rozman, K. K.; Klassen, C. D. Absorption, distribution, and excretion of toxicants. In: KLASSEN, C. D.; AMDUR, M.; O.; DOULL, J. *Toxicology: The basic Science of Poisons*. New York: Mc Graw-Hill, **1996**.
44. Rosso, S. B.; Garcia, G. B.; Madariaga, M. J.; de Duffard, A. M. E.; Duffard, R. O. *Neurotoxicology* **2000**, 21, 155.
45. Vieira, E. M. Prado, A. G. S.; Landgraf, M. D.; Rezende, M. O. O. *Quim. Nova* **1999**, 22, 305.
46. Weiss, B.; Spyker, J.M. *Pediatrics* **1974**, 53, 851.
47. Berkowitz, G. S.; Wetmur, J. G.; Birman-Deych, E.; Obel, J.; Lapinski, R. H.; Godbold, J. H.; Holzman, I. R.; Wolff, M.S.; *Environ. Health Perspect.* **2004**, 112, 388.
48. Whyatt, R. M.; Rauh, V.; Barr, D. B.; Camann, D. E.; Andrews, H. F.; Garfinkel, R.; Hoepner, L. A.; Diaz, D.; Dietrich, J.; Reyes, A.; Tang, D.; Kinney, P. L.; Perera, F. P. *Environ. Health Perspect* **2004**, 112, 1125.
49. Slotkin, T. A. *Environ. Health Perspect* **1999**, 107, 71.
50. Narahashi T.; Ginsburg, K. S.; Nagata, K.; Song J. H, Tatebayashi, H. *Neurotoxicology* **1998**, 19, 581.
51. Flores, A. V.; Ribeiro, J. N.; Neves, N. N.; Queiroz, E. L. R. *Ambiente e Sociedade* **2004**, 7, 111.
52. Batista, M. T. A.; Rodrigues, H. G.; Fonseca, L. C. Bonnetti, A. M.; Penha-Silva, N.; Aversi-Ferreira, T. A. 2007. in: *XXX Reunião anual da sociedade brasileira de química*, **2007**. *Anais, Águas de Lindóia*. CD ROM.
53. Nunes, M. V.; Tajara, E. H. *Rev Saude Publica* **1999**, 32, 372.

Maria T. A. Batista¹,
Humberto G. Rodrigues¹,
Cristyene G. Benício¹ & Tales
A. Aversi-Ferreira^{*1}

¹Laboratório de Bioquímica e Neurociências, Departamento de Morfologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Goiás (UFG)

*e-mail: aversiferreira@hotmail.com

Avaliação de Extratos Vegetais como Indicadores Ácido-Base Empregando Titulação Espectrofotométrica em Fluxo Contínuo

Jonas A. Vieira, Lourival C. de Faria & Wesson Guimarães

Estudo de extratos de frutos de jaboticabeira (*Myrciaria cauliflora*) e pétalas de flor de picão (*Bidens gardneri*) como indicadores ácido-base, empregando titulação espectrofotométrica por injeção em fluxo mono canal. O potencial dos extratos como indicador ácido base foi avaliado com base na determinação da acidez em amostras de refrigerantes, suco de abacaxi e vinagre. Na comparação dos resultados por titulação visual, aplicando o teste-t pareado, não foi observada diferença significativa a um nível de 95 % de confiança. O sistema propiciou uma frequência, de 30 determinações por hora e precisão 3,3 %, ($n = 10$)

Palavras-chave: *extratos indicadores; titulação espectrofotométrica; sistema em fluxo.*

Study extracts of *Myrciaria cauliflora* fruits and petals of *Bidens gardneri* were used with success as acid base indicators in spectrophotometric titration, employing flow system a single pumping channel to propel sample and reagent solutions. Profitable features such as an analytical throughput of 30 sample determination per hour, relative standard deviation (r.s.d.) of 3,3% ($n = 10$). By applying the paired t-test no significant difference at 95% confidence level was observed between the results obtained with the proposed system end those of the visual titration.

Keywords: *indicators extract; spectrophotometric titration; flow system.*

Introdução

Na titulação por reação de neutralização, o ponto final é analisado com base na mudança de cor do indicador, quando o pH passa de um meio ácido para alcalino ou vice versa¹. Isto torna possível a determinação da concentração do ácido em função da concentração padronizada de uma solução alcalina². A automação do método de titulação química em fluxo é contemporâneo com os primeiros sistemas em fluxo. Na década de 50 foi desenvolvido o primeiro titulador automático baseado em sistema de fluxo contínuo³, para a determinação de mercaptanas em amostras de gasolina. Posteriormente, esse processo de automação foi adaptado para titulação em sistema de Análise por Injeção em Fluxo (FIA), usado na determinação de ácido clorídrico com hidróxido de sódio⁴. Desde então, foram desenvolvidos outros trabalhos voltados para titulação espectrofotométrica⁵⁻¹¹.

Os sistemas em fluxo tem sido implementados com quase todas as técnicas de detecção química, dentre as quais, a espectrofotometria de absorção molecular tem sido uma das mais usada¹²⁻¹⁶. Assim como os sistemas em fluxo, a titulação espectrofotométrica teve um avanço significativo, constituindo alternativas viáveis para determinações de diferentes espécies químicas, com baixo custo de instrumentação e de análise⁵⁻¹¹. Em razão da predominância de um grande número de complexos coloridos e/ou reações, com desenvolvimento de cor¹⁷, sua aplicação tornou abrangente a diferentes tipos de reações¹⁸, com destaque para a determinação de acidez em diferentes matrizes^{19-21,7,9,14, 15}. Neste contexto, tem sido experimentado o uso de extratos de plantas como indicadores, obtendo resultados satisfatórios, principalmente, considerando a facilidade de obtenção dos extratos, bem como, a riqueza da nossa flora²².

Nas determinações espectrofotométricas por sistema em fluxo, na avaliação da sensibilidade do método, pode ser considerada a altura ou a largura do sinal transiente, que possibilita construir a curva de calibração e, evidentemente identificar as concentrações dos analitos nas amostras. Sendo que nas titulações espectrofotométricas, predomina a largura do sinal transiente na meia altura do registro⁴.

Neste trabalho avaliou-se dois extratos vegetais quanto ao seu uso como indicador nas reações de

neutralização. Os extratos foram obtidos das cascas de jabuticaba (*Myrciaria cauliflora*), e das pétalas de flores de picão (*Bidens gardneri*), os estudos foram realizados empregando-se titulação espectrofotométrica por sistema de injeção em fluxo contínuo.

Parte experimental

EQUIPAMENTOS E ACESSÓRIOS

O sistema em fluxo foi constituído com uma bomba peristáltica IPC8 da ISMATEC equipada com tubos de Tygon, um injetor automático B-332 da MICRONAL, uma câmara de mistura com volume interno de 1,5 mL, um espectrofotômetro B-330 da FEMTO, equipado com uma cela de fluxo com volume interno de 180 μ L e caminho óptico de 10 mm, e um registrador potenciométrico RB-101 da ECB Ltda, um agitador magnético CBT da FANEM, Micro pipetas de precisão (Gilson Pipette), modelos P2, P20, P100, P200 e P1000.

REAGENTES E SOLUÇÕES

As soluções padrão de calibração de HCl, na faixa de concentração de $1,0 \times 10^{-2}$ a $1,0 \times 10^{-1}$ molL⁻¹, foram preparadas por diluição de uma solução estoque de 4 mol L⁻¹. As soluções de NaOH, nas concentrações de $8,3 \times 10^{-4}$ e $8,6 \times 10^{-3}$ molL⁻¹, foram preparadas a partir de uma solução estoque de 12 molL⁻¹. Solução de Fenolftaleína 1% e os extratos de jabuticaba e de picão, foram utilizados como indicadores em titulação de reação de neutralização.

PREPARAÇÃO DOS EXTRATOS

O extrato de picão foi obtido pela imersão de 50g de pétalas de suas flores em 500 mL de etanol 96%, sob agitação por 2 horas. O extrato dos frutos de jabuticaba foi obtido pelo mesmo procedimento, no entanto foram usados 300g de material vegetal. Posteriormente, os extratos foram filtrados, cujas soluções obtidas, tiveram os volume reduzido a aproximadamente 30 mL. A redução do volume dos extração foi efetuada por destilação a pressão reduzida a uma temperatura de 55°C.

Os extratos foram transferidos para frascos escuro, e conservado em geladeira em torno de 10°C.

SISTEMA DE ANÁLISE POR INJEÇÃO EM FLUXO

O módulo de análise do sistema em fluxo, construído para a titulação espectrofotométrica é mostrado na Figura 1. Os estudos foram realizados usando um percurso analítico de 20 cm, sendo 10 cm do injetor até a câmara de mistura e 10 cm desta à cela de fluxo do espectrofotômetro e vazão de bombeamento de 1,2 mL min⁻¹.

Aliquotas com volume de 200 µL das soluções das amostras foram introduzidas no sistema em fluxo no ponto A, sendo transportado pela solução de NaOH, contendo uma quantidade fixa de Fenolftaleína ou de um dos extratos em estudo, até a câmara de dispersão, onde ocorria a homogeneização das soluções reagentes.

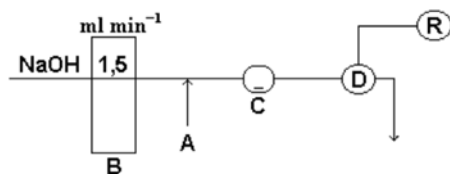


Figura 1: Diagrama do sistema em fluxo. A = introdução da solução da amostra; B = bomba peristáltica; C = câmara de dispersão contendo uma barra magnética; D = detector; R = registrador potenciométrico.

Foram conduzidas titulações de HCl e de amostras de refrigerantes, suco de abacaxi e vinagre com solução padronizada de NaOH. Os experimentos foram efetuados usando-se os extratos naturais bruto e Fenolftaleína, com o objetivo de comparar os resultados. Os estudos foram repetidos pelo método de titulação visual, usado como método de referência.

Resultados e discussão

Inicialmente avaliou-se a região espectral de maior sensibilidade, para cada extrato usado como indicador, conforme representado nos gráficos da Figura 2. Para o extrato de jabuticaba, foi observada uma maior sensibilidade entre 480 – 500 nm e para o extrato de picão, a maior sensibilidade foi observada entre 510 – 530 nm. Portanto, fixou-se os comprimentos de onda em 490 e 520 nm, considerando-se os valores intermediários à região de maior sensibilidade para os dois indicadores, respectivamente.

No extrato de jabuticaba, foi observada uma coloração

amarelo esverdeado em meio alcalino, incolor em torno de pH 7 e azul em meio ácido, conforme ilustrado na Figura 3, cujo o intervalo de pH no ponto de viragem foi 1,73. No extrato de picão, observou-se uma cor vermelho em meio ácido e amarelo claro em meio alcalino, onde a mudança da cor ocorre em torno de pH 7 (Figura 3), o intervalo de pH no ponto de viragem foi 2,01. É importante enfatizar que esse comportamento é predominante das substâncias antocianinas^{23,24}.

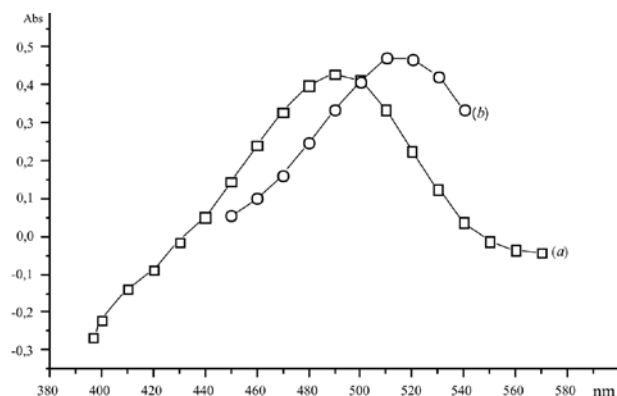


Figura 2: Avaliação da região espectral para os dois extratos em estudo. Testes efetuados usando NaOH 0,1 mol L⁻¹, 6 gotas de indicador em 100 mL de solução: (a) extrato de jabuticaba, (b) extrato de picão.

Foi observado que a quantidade do indicador propiciava uma variação na sensibilidade relativa a altura do sinal analítico, conforme representado na Figura 4. Os sinais S_1 e S_2 foram obtidos em função da intensidade de cor, referente a uma e duas gotas de indicador em 50 mL de NaOH. Observa-se que para as mesmas concentrações do reagente, houve um aumento significativo na absorvância em relação à altura do sinal.

Os resultados obtidos foram: Fenolftaleína $S_1 = 0,294$ e $S_2 = 0,503$, extratos de picão $S_1 = 0,255$ e $S_2 = 0,366$ e de jabuticaba $S_1 = 0,196$ e $S_2 = 0,255$. No entanto, para as mesmas concentrações dos reagentes a largura do sinal analítico manteve-se constante, o que significa que a variação na quantidade do indicador, não interfere na sensibilidade com relação a largura do sinal transiente. Os teste foram realizados titulando-se uma solução de NaOH $8,6 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹ com HCl $1,0 \times 10^{-1}$ mol L⁻¹.

Portanto, ao invés de usar a altura do sinal como parâmetro de avaliação dos resultados, as avaliações

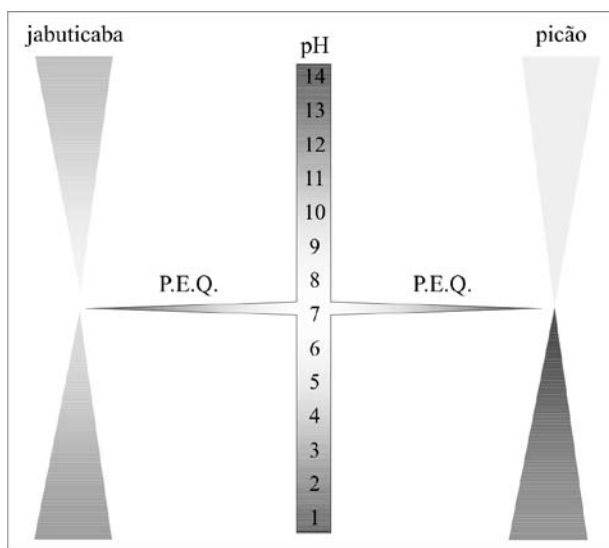


Figura 3: Características das cores dos indicadores em função da variação do pH.

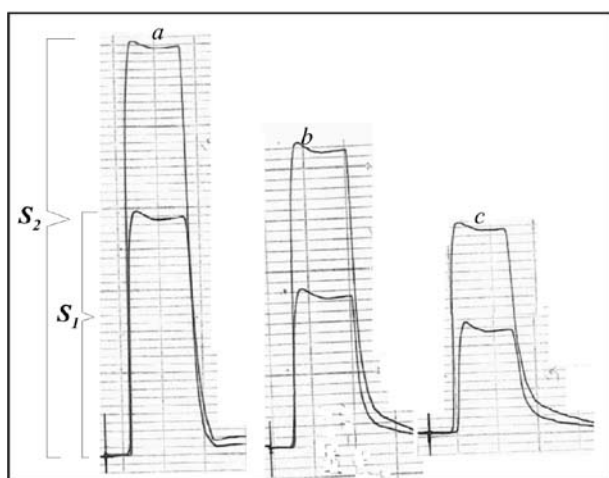


Figura 4: Efeito da quantidade de indicador na sensibilidade do sinal analítico. Soluções: titulada, NaOH $8,6 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$; titulante, HCl $1,0 \times 10^{-1} \text{ mol L}^{-1}$; volume de HCl = 200 μL . S_1 e S_2 = sinais correspondentes a uma e duas gotas de indicador em 50 ml de NaOH. Os registros (a), (b) e (c) são referentes aos indicadores fenolftaleína, extratos picão e de jabuticaba, respectivamente.

foram efetuadas com base na largura dos registros, conforme representado na Figura 5. Sendo que os resultados foram obtidos, usando extrato de picão (a) e extrato de jabuticaba (b).

Na Figura 5, fica claro a variação do tempo de residência, em função da diferença de concentração das soluções de HCl. Isto significa que, mantendo-

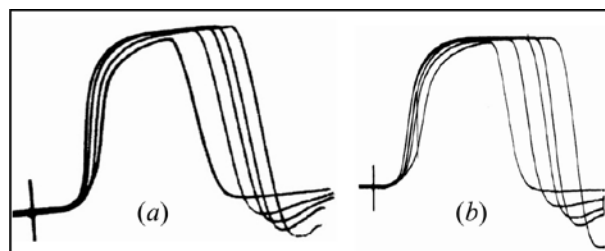


Figura 5: Característica dos registros referentes a titulação espectrofotométrica em fluxo contínuo. Titulação de uma solução de NaOH $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ com soluções de HCl nas concentrações da esquerda para a direita 0,2; 0,4; 0,6; 0,7 e $0,9 \text{ mol L}^{-1}$.

se constante a concentração da solução de NaOH e, variando-se a concentração da solução de HCl, resulta num aumento proporcional do tempo de residência, que é caracterizado por um aumento na largura do sinal. Esse parâmetro possibilita a construção de curva de calibração analítica. Devido dificuldades na definição da largura exata do sinal na linha de base, considerou-se a largura na meia altura dos registros.

A avaliação dos extratos de jabuticaba e de picão como indicadores ácido-base, empregando titulação espectrofotométrica em fluxo contínuo, apresentou um desempenho semelhante ao do indicador Fenolftaleína, conforme representado na Figura 6. As curvas de calibração (a, b, c), foram obtidas usando o indicador Fenolftaleína, extrato picão e de jabuticaba, respectivamente. A faixa de concentração linear foi de $1,0 \times 10^{-2}$ a $1,0 \times 10^{-1} \text{ mol L}^{-1}$ em HCl, utilizando-se uma solução de NaOH $10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$. Observa-se que a relação entre a largura dos sinais analíticos e as concentrações de HCl seguem uma equação de primeira ordem, conforme descritas na Figura 6. A faixa de concentração linear dos resultados usando os extratos naturais brutos, foi semelhante à obtida usando o indicador Fenolftaleína, o que demonstra a viabilidade do uso desses extratos como indicadores.

A viabilidade do processo de titulação espectrofotométrica usando os extratos de jabuticaba e picão, foi avaliada titulando-se uma solução de NaOH $8,3 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ com soluções de HCl na faixa de 0,1 a $1,0 \text{ mol L}^{-1}$. bem como a determinação da acidez total de amostras de refrigerantes, suco de abacaxi e vinagre.

As condições de otimização propiciou uma frequência analítica de 30 determinações por hora, precisão de

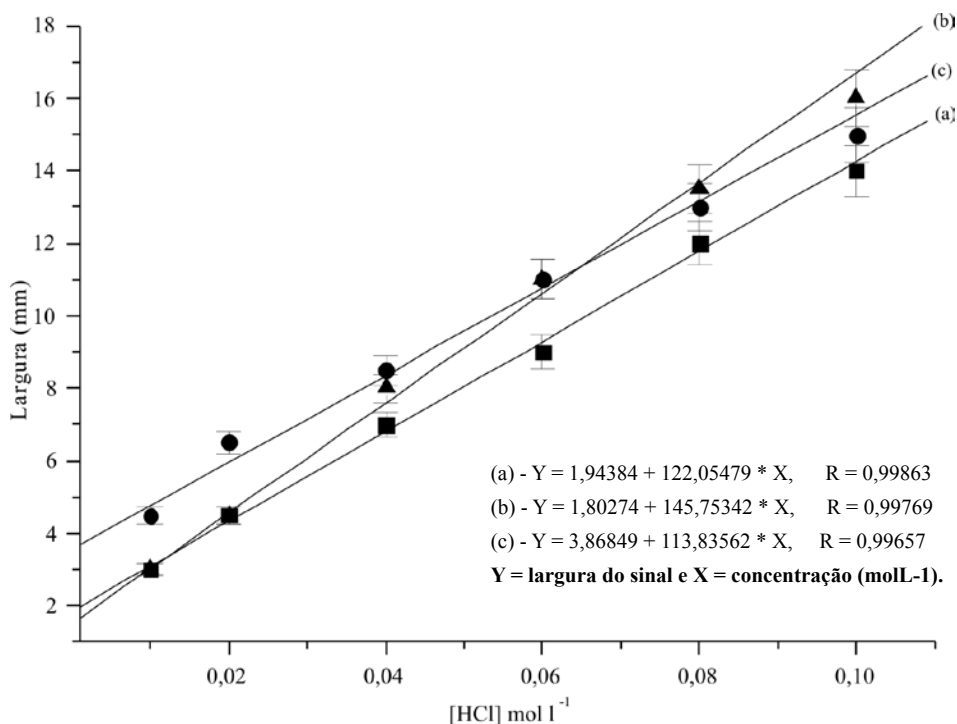


Figura 6: Avaliação do desempenho do sistema em fluxo para titulação espectrofotométrica. As curvas (a), (b) e (c) correspondem aos indicadores fenolfaleína, extratos de picão e de jabuticaba, respectivamente. Soluções: titulada, NaOH $8,3 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$; titulante, HCl; volume de HCl = 200 μL . Equações e coeficientes de correlação das respectivas curvas analíticas:

2,1% e 3,3%, para os extratos de picão e de jabuticaba, respectivamente, ($n = 10$), os resultados obtidos usando Fenolfaleína e os extratos não diferiram a um nível de 95% de confiança, conforme descrito nas Tabelas 1 e 2.

Conclusões

Considerando-se as facilidades de obtenção dos extratos de algumas plantas, a riqueza da nossa flora, as

semelhanças entre os resultados obtidos com os extratos naturais brutos e Fenolfaleína, pode-se concluir que os extratos investigados, possuem propriedades indicadoras de pH em potencial. Quanto a aplicação do sistema em fluxo, os resultados foram bastante satisfatórios. Portanto, tanto os extratos analisados como o sistema em fluxo, pode representar uma alternativa viável na titulação espectrofotométrica por reação de neutralização.

Tabela 1: Padronização de HCl com NaOH $8 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$, usando diferentes indicadores.

[HCl] _{teo}	Padronização por titulação visual			Padronização por titulação em fluxo		
	Fen	Pic	Jab	Fen	Pic	Jab
0,100	$0,100 \pm 0,002$	$0,090 \pm 0,003$	$0,100 \pm 0,015$	$0,090 \pm 0,000$	$0,100 \pm 0,001$	$0,100 \pm 0,001$
0,700	$0,680 \pm 0,012$	$0,700 \pm 0,005$	$0,690 \pm 0,010$	$0,700 \pm 0,000$	$0,710 \pm 0,000$	$0,690 \pm 0,000$
1,000	$1,020 \pm 0,006$	$1,040 \pm 0,009$	$1,080 \pm 0,009$	$1,100 \pm 0,001$	$0,950 \pm 0,000$	$1,130 \pm 0,001$

Nota: Média $\pm$ estimativa do desvio padrão referente a três repetições. fen, pic, jab = indicadores fenolfaleína, extratos de picão e de jabuticaba, respectivamente. [HCl]_{teo} = concentrações teóricas em mol L^{-1} .

Tabela 2: Determinação da acidez em amostras de refrigerantes, suco de abacaxi e vinagre. As amostras foram tituladas com NaOH $8,3 \times 10^{-4} \text{ molL}^{-1}$. A acidez nas amostras foi expressa em molL^{-1} .

Amostras	Titulação visual			Titulação em fluxo		
	Fen	Pic	Jab	Fen	Pic	Jab
A1	$0,016 \pm 0,001$	$0,015 \pm 0,001$	$0,016 \pm 0,002$	$0,017 \pm 0,000$	$0,019 \pm 0,000$	$0,014 \pm 0,000$
A2	$0,025 \pm 0,001$	$0,026 \pm 0,001$	$0,026 \pm 0,003$	$0,026 \pm 0,000$	$0,028 \pm 0,000$	$0,024 \pm 0,000$
A3	$0,032 \pm 0,000$	$0,031 \pm 0,001$	$0,032 \pm 0,003$	$0,033 \pm 0,000$	$0,036 \pm 0,000$	$0,037 \pm 0,000$
A4	$0,031 \pm 0,001$	$0,030 \pm 0,001$	$0,031 \pm 0,002$	$0,034 \pm 0,000$	$0,036 \pm 0,000$	$0,037 \pm 0,000$
A5	$0,025 \pm 0,001$	$0,025 \pm 0,001$	$0,024 \pm 0,003$	$0,026 \pm 0,000$	$0,023 \pm 0,000$	$0,028 \pm 0,000$
A6	$0,170 \pm 0,000$	$0,175 \pm 0,002$	$0,165 \pm 0,002$	$0,165 \pm 0,000$	$0,180 \pm 0,000$	$0,160 \pm 0,000$
A7	$0,630 \pm 0,001$	$0,650 \pm 0,001$	$0,620 \pm 0,004$	$0,660 \pm 0,000$	$0,680 \pm 0,000$	$0,670 \pm 0,000$

Nota: Média $\pm$ estimativa do desvio padrão referente a três repetições. fen, pic, jab = indicadores fenolfaleína, extratos de picão e de jabuticaba, respectivamente. A1, A2, A3, A4, A5, A6 e A7 = amostra de guaraná, pitchula limão, água tônica, sprite, soda limonada, suco de abacaxi e vinagre, respectivamente.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao CNPq pelo apoio financeiro concedido.

BIBLIOGRAFIA

- Baccan, N.; Andrade, J. C.; Godinho, O. E. S.; Barone, J. S., *Química Analítica Quantitativa Elementar*, 2a ed., Ed. Unicamp: Campinas, **1979** p. 46.
- Vogel, A. I., *Análise Química Quantitativa*; Mendham, J.; Denney, R. C.; Barnes, J. D.; Thomas, M. J. K.; 6a Ed.; LTC, **2000**; p 87.
- Hallikainen, K.E.; Pompeo, D.J., *Instruments* **1952**, 25, 335.
- Ruzicka, J.; Hansen, E.H.; Mosbaek, H., *Anal. Chim. Acta* **1977**, 92, 235.
- Stewart, K. K.; Rosenfeld, A. G., *Anal. Chim. Acta* **1982**, 54, 2368.
- Nagy, G.; Feher, Zs.; Toth, K.; Pungor, E., *Anal. Chim. Acta* **1978**, 100, 181.
- Paim, A. P. S.; Kronka, E. A. M.; Reis, B. F.; Korn, M., *Quím. Nova* **1998**, 21, 47.
- Almuaibed, A. M.; Townshend, A., *Talanta* **1992**, 39, 1459.
- Sultan, M., *Talanta* **1993**, 40, 593.
- Alamo, J. M.; Mqueira, A.; Puchades, R.; Sagrado, S., *Fresenius J. Anal. Chim.* **1993**, 347, 293.
- Korn, M.; Gouveia, L. F. B. P.; Oliveira, E.; Reis B F, *Anal. Chim. Acta*, **1995**, 313, 177.
- Rao, G. G.; Sastry, G. S., *Anal. Chim. Acta* **1971**, 56, 325.
- Sultan, S. M.; Abdennabe, A. M.; Suliman, F. E. O., *Talanta* **1994**, 41, 125.
- Jain, A.; Chaurasia, A.; Verma, K. K., *Talanta* **1995**, 42, 779.
- Nóbrega, J. A.; Lopes, G. S., *Talanta* **1996** 43, 971.
- Pérez-Ruiz, T.; Martinez-Losano, C.; Sanz, A., *Anal. Chim. Acta* **1995**, 309, 299.
- Terci, D. B. L.; Rossi, A. V., *Quim. Nova* **2002**, 25, 684
- García, I. L.; Vinas, P.; Campillo, N.; Córdoba, M. H., *Anal. Chim. Acta* **1995**, 308, 67.
- Lazaro, F.; Rios, A.; Luque de Castro, M. D.; Valcarcel, M., *Analyst* **1986**, 111, 163.
- Hernandez, J.; Alonso, A.; Almendral, M. J.; Garcia, C., *Anal. Chim. Acta* **1986**, 184, 246.
- Taylor, P. D., *Talanta* **1995**, 42, 845.

22. Couto, A. B. C.; Ramos, L. A.; Cavaleiro, E. T. G., *Quím. Nova*, **1998**, 21, 221.
23. Rossi, A. V. ; Terci, D. B. L, *Quím. Nova*, **2002**, 25, 523.
24. Cavaleiro, É. T. G.; Cortes, M. S; Ramos, L. A., *Quím.*, **2007**, 30, 1014.
-

Jonas A. Vieira^{*1}, Lourival C. de Faria & Wesson Guimarães².

¹Unidade Universitária de Ciências Exatas e Tecnológicas, Universidade Estadual de Goiás, Campos Henrique Santillo, CP, 459, CEP 75001-970, Anápolis-GO.

² Instituto de Química, Universidade Federal de Goiás, Campos Samambaia, CP 131, 74001-970 – Goiânia-GO

*e-mail: jonas@ueg.br

Processo de Implantação do Sistema de Gestão Ambiental na Indústria Farmacêutica

Zélia A. B. de Oliveira & Antônio Pasqualetto

Este é um estudo para implantação do Sistema de Gestão Ambiental na indústria farmacêutica Neo Química, localizada no Distrito Agroindustrial de Anápolis (DAIA) em Goiás. Foram aplicados na empresa os fundamentos da ISO 14001(2004), especificações do Sistema de Gestão Ambiental (SGA), que será a norma em relação a qual será julgado. Os principais resultados encontrados com o início da implantação do Sistema de Gestão Ambiental foram: redução do consumo de água e energia, melhoria do desempenho ambiental e a aprovação de projetos significativos para a redução de impactos ambientais. Com base nos indicativos iniciais é evidente a redução de custos operacionais e ganhos ambientais com a implantação de um Sistema de Gestão Ambiental na indústria farmacêutica.

Palavras-chave: *Medio Ambiente; Sistema de Gestão Ambiental; Industria Farmacêutica.*

This is a study for the implementation of the Environmental Management System in the pharmaceutical industry Neo Química, located in the Agroindustrial District (DAIA) in Goiás. The ISO 14001(2004) fundamentals, specifications of the Environmental Management System (EMS), which will be used as a judgment standard, were applied in the company. The main results observed during the initial implementation stage of the Environmental Management System were: reduction of the water and energy consumption, improvement of the environmental performance and the approval of projects significant to the reduction of environmental impacts. Based on the presented indicators, the reduction of operational costs and environmental improvements as result of the implementation of an EMS in the pharmaceutical industry are evident.

Key words: *Environment; Environmental Management System; Pharmaceutical Industry.*

Introdução

Este estudo teve como tema a Gestão Ambiental, cujo tópico principal é a Gestão Ambiental na indústria farmacêutica e tem duas finalidades: a primeira, de servir como referencial de análise para avaliação da gestão ambiental neste tipo de indústria e a segunda, de servir de subsídio na superação dos problemas ambientais vivenciados neste setor. Um dos princípios para o desenvolvimento deste estudo foi identificar a possibilidade de demonstrar para as empresas do setor de Indústrias Farmacêuticas do DAIA a viabilidade de aperfeiçoarem seus processos produtivos, demonstrando que um Sistema de Gestão Ambiental, proporciona além da preservação ao Meio Ambiente, a oportunidade de se obter mais lucros com a redução de custos nas suas diversas atividades. A indústria farmacêutica tem um papel importante na preservação do Meio Ambiente, considerando que é uma geradora de resíduos sólidos, líquidos e gasosos. A implantação de um Sistema de Gestão Ambiental demonstra que o controle do impacto ambiental das operações é alcançado com o funcionamento adequado dos equipamentos, a manutenção das instalações, o destino correto dos resíduos gerados nas unidades industriais, o que leva à diminuição dos riscos para a saúde e redução dos custos de produção. A implantação do Sistema de Gestão Ambiental (SGA) em uma Indústria Farmacêutica do DAIA visa também identificar e programar ações voltadas para melhoria do desempenho ambiental neste setor, principalmente, através da redução de resíduos na fonte, ou seja, evitando que sejam gerados.

Com este estudo objetivou-se fazer um diagnóstico e proposta de implantação do Sistema de Gestão Ambiental (SGA) em uma determinada indústria farmacêutica, em Anápolis, Goiás. Com a implantação do Sistema de Gestão Ambiental (SGA), tanto a empresa como a comunidade terão ganhos significativos, encontrando satisfação em seus produtos, segurança para os colaboradores e usuários, além de maior lucratividade para a empresa.

A busca pela implantação do Sistema de Gestão Ambiental pela indústria farmacêutica, com vistas à certificação com base na ISO 14.001 tem fundamental importância para despertar em todos da organização, incluindo os membros da alta administração, a

necessidade de adequação aos parâmetros da norma e mais ainda extrapolar as exigências da legislação vigente, com a sua contribuição pela redução dos impactos negativos, além de trabalhar pela recuperação do Meio Ambiente. Compreende-se que ao divulgar os requisitos do Sistema de Gestão Ambiental no âmbito interno da empresa, acredita-se na conscientização de todos os colaboradores, em torno de 1750 pessoas, que levarão para as suas famílias o aprendizado adquirido, e desta forma multiplicar para um número significativo a consciência da preservação e da redução dos impactos negativos ao Meio Ambiente.

Metodologia

A metodologia utilizada baseou-se no modelo teórico de intervenção com suporte nas legislações ambientais pertinentes e nas normas ISO 14000, em especial a ISO 14001 e 14004, e contemplou: pesquisa bibliográfica e consulta a artigos técnicos; utilização de legislações específicas, levantamento de dados; identificação de aspectos e impactos ambientais e entrevistas. Realizaram-se revisões de literatura, confrontadas com a realidade empresarial da indústria farmacêutica, ressaltando os processos produtivos, aspectos e impactos ambientais e a prevenção, tratamento e destinação dos resíduos, em um princípio de produção mais limpa, para propor um plano de ação que efetive a implantação de um Sistema de Gestão Ambiental. As metodologias utilizadas para a implantação do Sistema de Gestão Ambiental pela empresa devem ser adotadas indistintamente em cada um dos seus setores e devem fornecer um guia para avaliação, medição e conseqüentes ações. A sua estrutura deverá ser intuitivamente compreensível quase que de imediato e além do mais fornecer um bom veículo de comunicação para informações ambientais, internas e externas, tanto para as partes interessadas como para toda a empresa. Para que fossem identificadas na empresa as oportunidades de melhoria do desempenho ambiental, foi realizado preliminarmente um diagnóstico da situação atual para visualização da situação da empresa em relação às questões ambientais, definidas na norma ISO 14.001 (2004). As ações para implantação do Sistema de Gestão Ambiental (SGA) na empresa foram delineadas por fases, sendo que inicialmente foi necessária a realização de

curso específico de capacitação para os participantes, um plano de ação e aprovação da alta administração, ficando definidas três fases estruturadas da seguinte maneira:

- i. Primeira Fase - Levantamentos preliminares, levantamento formal da empresa e dos seus produtos, levantamento de Aspectos e Impactos ambientais e levantamento das características dos dados de produtos. Prazo: 90 dias a partir do início dos levantamentos preliminares.
- ii. Segunda Fase - Elaboração detalhada do Sistema de Gestão Ambiental através dos participantes, o detalhamento de propostas, realização de reuniões entre os participantes para discussão do programa elaborado, e realização de “workshops” com todos os segmentos a respeito do tema para detalhamento das propostas. Prazo: 240 dias após o término da primeira fase.
- iii. Terceira Fase - Efetivação do Sistema de Gestão Ambiental, implantação das propostas definidas e aprovadas pela empresa. Prazo: Início até 10 dias após o término da primeira fase, com andamento conforme cronograma, com uma previsão de mais 90 dias além da segunda fase para a total implantação.

IDENTIFICAÇÃO DE ASPECTOS E IMPACTOS AMBIENTAIS

O ponto de partida para verificação da situação da empresa quanto à gestão ambiental e as necessidades de adequação para atendimento aos requisitos da norma ISO 14.001 (2004) foi realizar um diagnóstico a partir da identificação e avaliação dos aspectos e impactos ambientais relacionados às atividades da empresa. Com a finalidade de subsidiar a visualização imediata dos passos para identificação dos aspectos e impactos na empresa, foi elaborado um fluxograma e uma matriz de Identificação e Avaliação de Aspectos e Impactos Ambientais (Figura 1) que contempla todas as etapas desde o levantamento dos processos e atividades, passando pela identificação dos Aspectos e Impactos, a sua caracterização até a identificação de significância e quais procedimentos deverão ser adotados conforme a resposta ao questionamento em cada uma delas, os quais apresentam-se a seguir. Os impactos ambientais avaliados como significativos devem ser identificados com a letra “S” e os avaliados como não significativos, devem ser identificados com a letra “N” no campo de enquadramento respectivo da matriz de Identificação e Avaliação de Aspectos e Impactos Ambientais. Visando a aplicação do conceito de prevenção da poluição, para os aspectos ambientais enquadrados como significativos, tanto em situações normais, anormais ou de emergência,

que não estiverem sendo gerenciados ou apresentarem nível de gerenciamento inadequado, deve ser definido e implantado um controle operacional. Todos os Aspectos Ambientais Significativos são levados em consideração na definição dos Objetivos e Metas do Sistema de Gestão Ambiental (SGA).

Dentre os aspectos mais relevantes que podem causar impactos ambientais e por esta razão merecem maior atenção no controle e ações, destaca-se: O Esgoto Industrial com resíduos farmacêuticos/ Produtos Químicos, Fuligem/ Material particulado, Resíduos Farmacêuticos, Resíduos sólidos contaminados com

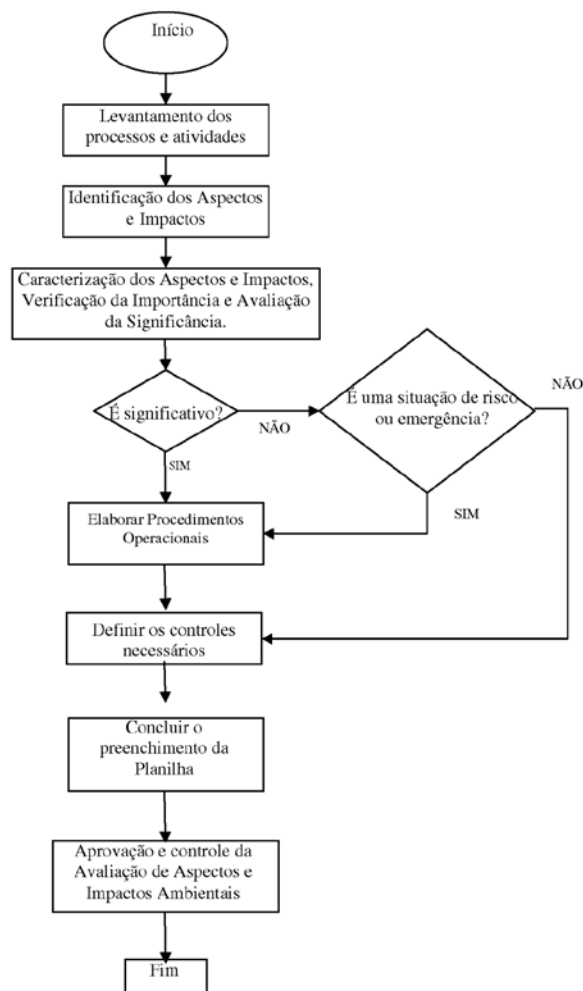


Figura 1: Fluxograma de identificação e avaliação dos aspectos e impactos ambientais na indústria farmacêutica. **Fonte:** Equipe Meio Ambiente adaptado pela autora, 2007.

óleos/ outros produtos químicos, especialmente os que são provenientes das áreas produtivas, Controle de Qualidade e almoxarifado de distribuição interna. Os efluentes líquidos são encaminhados para a ETDI, onde passam por tratamento, em várias etapas e unidades conforme a sua procedência, apresentando como resultado um efluente totalmente adequado às especificações legais. Os resíduos sólidos são separados por categorias e encaminhados para tratamento adequado como Aterro Classe I (resíduos perigosos), incineração ou co-processamento. Dos recursos naturais destacamos o incentivo para a redução do consumo de energia e água e a reciclagem de materiais (após descaracterização) como alumínio, papel, vidro e plástico, que além da redução de custos proporciona redução do impacto ambiental.

ANÁLISE DE RISCO – LIMITAÇÕES

Na indústria farmacêutica ainda são escassos os casos de estudos relacionados à redução de resíduos na fonte, apesar do crescente número de pesquisas, no nível acadêmico e empresarial relacionado à preservação e

conservação do Meio Ambiente. A maioria dos estudos e exigências legais concentra-se em propor técnicas de reciclagem e disposição adequada para os resíduos gerados nos processos de fabricação. Neste sentido, verifica-se que, geralmente, procura-se agir após a ocorrência do problema, medida esta caracterizada como corretiva, pois não age na causa do problema, e sim nas suas conseqüências. Nesta indústria farmacêutica, as limitações encontradas na implantação do Sistema de Gestão Ambiental (Figura 2) foram principalmente relacionadas aos impactos que dependem de obras civis para a sua adequação, tais como, construção de uma nova central de resíduos e de um novo depósito de materiais inflamáveis, dependendo de cronograma de prioridades de execução do Setor de Engenharia. As limitações foram superadas graças a conscientização e o envolvimento da alta administração.

Resultados

O primeiro passo na execução do projeto de implantação do Sistema de Gestão Ambiental, depois

Aspectos e Impactos Ambientais (Resumo)			Legenda:												
			S - Aspecto Ambiental Significativo X - Aspecto Ambiental Não-Significativo Em branco - Não se aplica à atividade												
Efluentes Líquidos	Esgoto Industrial com resíduos farmacêuticos/ Produtos Químicos	EF-02	s	s	x	s		s	s	s	x	s	s	s	s
	Esgoto Industrial com óleo	EF-03					s	s		s	s	s	s	s	s
	Resíduos líquidos com fuligem	EF-04	s				s	s	s	s	s	s	s	s	s
Resíduos Sólidos	Barrica/ Bombona/ Tambor	RS-01								s					
	Papel / Papelão / Plástico / Vidro	RS-02	x	x						s	x	x	x	x	x
	Fuligem/ Material particulado	RS-10	s				s	s	s	s	s	s	s	s	s
	Lodo de E.T.D.I.	RS-14							s	s					
	Sucatas de Metais (Al, Cu, Bronze, Latão, Zn, etc).	RS-15		x						s	x	x	x	x	x
	Sucatas materiais ferrosos	RS-16								s	x				
	Óleo protetivo usado/ contaminado	RS-17						x			x				
	Resíduos Farmacêuticos	RS-23	s	x			s		s	s	s	s	s	s	s
	Resíduos sólidos contaminados com óleos/ outros produtos químicos	RS-24	s	x			s	s	s	s	s				
	Resíduos microbiológicos	RS-27		x											
	Resíduo de limpeza de caixa de água	RS-32							x	x					
	Resíduos de limpeza de caixas de óleos e graxas	RS-33							x	x					
Recursos Naturais	Consumo de Água	RN-01		x	x		x				x	x	x	x	x
	Consumo de energia elétrica	RN-02	x	x				x				x	x	x	x
	Consumo de material de embalagem (Alumínio, papel, plástico, vidro).	RN-04										x	x	x	x
	Consumo de Matérias-primas/ insumos	RN-07										x	x	x	x

Figura 2: Ilustração dos Aspectos e Impactos Ambientais

da análise crítica inicial, foi executar um levantamento dos Aspectos e Impactos ambientais no âmbito da empresa, realizado no período de outubro a dezembro de 2007. Verificou-se que embora a empresa cumpra os requisitos legais, não possui um Sistema de Gestão Ambiental, formalmente estabelecido, conforme a norma ABNT NBR ISO 14001(2004). A Política Ambiental já está definida e documentada, porém ainda não foi divulgada e nem comunicada a todos que trabalham na organização ou que atuam em seu nome e ainda não está disponível para o público, conforme requisito da norma NBR ISO 14001(2004). Nas entrevistas realizadas pode ser evidenciado que a empresa está alinhada com a visão de sustentabilidade dentro dos aspectos social, econômico e ambiental e contempla boas práticas e padrões de desempenho em proteção ambiental. A empresa apresentou critérios internos de avaliação do seu desempenho com relação às questões ambientais dos processos produtivos (consumo de água, energia e geração de resíduos). As entrevistas tiveram como objetivo avaliar o grau de conhecimento dos colaboradores em relação ao Sistema de Gestão Ambiental e foram realizadas, por amostragem, de forma aleatória e contemplou um número de 100 colaboradores que trabalham na empresa de um total de 1750. Com a finalidade de auxiliar as entrevistas e quantificar as respostas, aumentando o espectro de informação, foi aplicado um questionário com 10 (dez) questões padronizadas. O questionário foi dirigido a todos os níveis hierárquicos da empresa. Do total entrevistado, percebe-se que 65% são operadores de produção que estão ligados diretamente aos processos produtivos, o que veio a contribuir para se fazer um diagnóstico ambiental evidenciando os principais problemas da empresa. Dos 35% restantes, 7% são operadores de logística (almoxarifados), 1% representante da alta administração, 3% das gerências, 6% das coordenações e 18% de analistas que atuam em nível de execução técnica.

Os principais resultados encontrados com o início da implantação do Sistema de Gestão Ambiental foram: redução do consumo de água e energia, melhoria do desempenho ambiental e a aprovação de projetos significativos para a redução de impactos ambientais. Desencadearam-se projetos e programas de produção mais limpa, que contemplam: dois projetos de reaproveitamento de água, o que proporcionará uma economia de 136 m³ de

água/dia, um projeto de substituição de óleo combustível por opção menos poluente, dois projetos de construção de novas áreas para armazenamento de materiais inflamáveis e resíduos sólidos, além dos programas de reciclagem de resíduos sólidos e de educação ambiental.

Discussão

A Gerência da Garantia de Qualidade da empresa buscou apoio na alta administração para demonstrar a importância da implantação do SGA. Após a sensibilização da alta administração sobre a necessidade de investir em um Sistema de Gestão Ambiental, a direção da empresa viu-se imbuída de estabelecer uma política ambiental, voltada a posicionar a empresa na busca da excelência ambiental. A política ambiental da empresa provê uma estrutura para ação e definição de seus objetivos e metas ambientais e refletem o comprometimento da Alta Administração com relação à preservação ambiental, a busca da melhoria contínua e o atendimento aos requisitos legais vigentes. A política ambiental da empresa será divulgada e distribuída a todos os que trabalham ou prestam serviços à organização, como sub-contratados, contratados, prestadores de serviços temporários, e trabalhadores eventuais. Com base nos indicativos apresentados é evidente a redução de custos operacionais e ganhos ambientais com a implantação de um Sistema de Gestão Ambiental na indústria farmacêutica.

Considerações Finais

O principal objetivo deste estudo foi delinear a implantação do Sistema de Gestão Ambiental (SGA) na indústria farmacêutica e assegurar que sua política de investimentos esteja alinhada com as referências globais de sustentabilidade ambiental, com vistas à Certificação pela ISO 14001. A meta é alcançar um duplo objetivo, trabalhar totalmente em conformidade com as normas reguladoras e reduzir a geração de resíduos tanto sólidos quanto líquidos, visando assim minimizar os custos com tratamento e disposição desses resíduos e controlar os impactos ambientais significativos.

Para desenvolver os objetivos e as metas do Sistema de Gestão Ambiental, foram considerados os preceitos da política ambiental, os resultados da avaliação ambiental através do levantamento de Aspectos e Impactos

Ambientais e o cumprimento dos requisitos legais. Os objetivos gerais definem os resultados que a organização pretende atingir por intermédio de seu Sistema de Gestão Ambiental.

Com o objetivo de esclarecer e estipular os fatores que significativamente condicionam o sucesso na implantação de um Sistema de Gestão Ambiental (SGA) baseado na ISO 14001, a alta administração tem participação ativa para que a implantação do Sistema de Gestão Ambiental seja executada na sua íntegra e não parem dúvidas ou lacunas que possam colocar em risco a sua efetivação. A iniciativa da empresa em implantar um Sistema de Gestão Ambiental (SGA), de forma abrangente e proativa, demonstra seriedade e preocupação em reduzir impactos ambientais. Conclui-se que a implantação de um Sistema de Gestão Ambiental em uma indústria farmacêutica é, na atualidade, uma condição muito favorável, senão indispensável, para que sejam reduzidos significativamente os impactos ambientais originados deste Setor. Recomenda-se a adoção do Sistema de Gestão Ambiental pelas Indústrias Farmacêuticas, em especial as do Distrito Agroindustrial de Anápolis (DAIA), considerando a viabilidade de aperfeiçoarem os processos produtivos, a preservação ao Meio Ambiente e a oportunidade de se obter mais lucros com a redução de custos nas suas diversas atividades.

BIBLIOGRAFIA

1. Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT). ISO 14.001. *Sistemas de gestão ambiental – Requisitos com orientações para uso*. Rio de Janeiro: ABNT, **2004**, 27p.
2. Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT). NBR-10004: *Classificação de resíduos sólidos*. Rio de Janeiro, **1987**. 48 p.
3. Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT). NBR ISO 14.004. *Sistema de gestão ambiental – Diretrizes gerais sobre princípios, sistemas e técnicas de apoio*. Rio de Janeiro, **1996**, 32 p.
4. Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA), *Resolução no 001/86* – estabelece as definições, responsabilidades, critérios e diretrizes gerais para o uso e implantação da avaliação de impacto ambiental como instrumento de política nacional do meio ambiente. Secretaria Nacional do Meio Ambiente (SEMA). Ed.Porto, **1986**.
5. Resolução Conama N.º001, *Emissão de ruídos*, 02 páginas, **1990**.
6. Resolução Conama N.º 006, Dispõe sobre a geração de resíduos nas atividades industriais, 03 páginas, **1986**.
7. Resolução N° 237, *Determina procedimento de licenciamento ambiental*, 11 páginas, **1997**.
8. Resolução Conama No- 357, *Estabelece a classificação e a qualidade das águas*, 07 páginas, **2005**.
9. Brasil. Constituição (1988). Constituição da República Federativa do Brasil. Brasília, DF: Senado Federal. Coleção Saraiva de Legislação, 22ª edição, atualizada e ampliada, **1999**.
10. Brasil. Decreto-lei nº 3179, de 21 de setembro de 1999. Dispõe sobre a especificação das sanções aplicáveis às condutas e atividades lesivas ao meio ambiente, páginas, **1999**.
11. Brasil. Lei Nº 4.771 de 15 de setembro de 1965. Institui o novo Código Floresta, 08 páginas, **1965**.
12. Brasil. Lei Nº 6.938 de 31 de agosto de 1981. Dispõe sobre a Política Nacional do Meio Ambiente, 07 páginas, **1981**.
13. Brasil. Lei Nº 7.347 de 24 de julho de 1985. Disciplina a ação civil pública de responsabilidade por danos causados ao meio-ambiente, 03 páginas, **1985**.
14. Brasil. LEI Nº 9.433 de 08 de janeiro de 1997. Institui a Política Nacional de Recursos Hídricos, cria o Sistema Nacional de Gerenciamento de Recursos Hídricos, 13 páginas, **1997**.
15. Brasil. Lei Nº 9.605 de 12 de fevereiro de 1998. Dispõe sobre as sanções penais e administrativas derivadas de condutas e atividades lesivas ao meio ambiente, 15 páginas, **1998**.
16. Brundtland, G. H., Nosso futuro comum, relatório Brundtland, Comissão Mundial sobre o Meio Ambiente e Desenvolvimento (CCMAD), **1987**.

Zélia A. B. de Oliveira^{*1} & Antônio Pasqualetto²

¹VPR 1, Quadra 2-A, Módulo 4 – DAIA, Anápolis – GO

Tel. / FAX: + 55 (62) 3310-2458.

²Universidade Católica de Goiás, Departamento de Engenharia Ambiental.

*email: zelia.oliveira@neoquimica.com.br

A secção Resumos Estendidos, além de ser uma novidade do Quarto Volume, objetiva dar oportunidade para publicações de resumos estendidos aceitos em congressos científicos afins à inovação em processos químicos industriais. A inovação tecnológica é a introdução no mercado de um novo produto ou processo e, de forma geral, compreende: (1) as atividades internas e externas de Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação (PD&I); (2) a aquisição externa de PD&I e outros conhecimentos externos; (3) o projeto industrial e (4) outras preparações técnicas para a produção e a distribuição. A inovação tecnológica, portanto, pode ser vista como sinônimo de geração de riqueza para a sociedade.

As atividades de PD&I englobam a pesquisa em ciências básica e aplicada visando obter aplicações inovadoras, a instalação de novos processos, sistemas e serviços, e ainda a melhora substancial do que já existe ou está instalado. Nesse contexto, é lançada a secção Resumos Estendidos da Revista Processos Químicos. Para esta primeira secção, estão incluídos dois trabalhos de pesquisa da Faculdade de Tecnologia SENAI Roberto Mange apresentados no seu **I Simpósio de Inovação Tecnológica**, realizado em Anápolis, de 14 a 16 de Agosto de 2008.

Os trabalhos aprovados, pelo Conselho Consultivo da Revista Processos Químicos, para comporem a secção Resumos Estendidos abordam temas como: (1) impregnação da superfície de filmes poliméricos com sulfeto de cobre, e (2) aplicação de quitosana e quitina na análise de óleo diesel. Ambos resumos de amplo interesse para o setor produtivo industrial químico e farmoquímico.

Joana Darc Silva Borges
Coordenação de Área Química
FATEC SENAI Roberto Mange

Aplicação de Quitosana e Quitina na Análise de Óleo Diesel por Cromatografia de Camada Delgada

Roberta Signini, Bruno C. B. Martinelli, Monique de J. Rodrigues & Guilherme R. de Oliveira

Neste trabalho amostra de óleo diesel foi separada por cromatografia em camada delgada utilizando, como fase estacionária, sílica, sílica impregnada com solução de quitosana em diferentes concentrações e sílica combinada com quitina, com a finalidade de verificar a influência destes polímeros na separação dos componentes do óleo diesel. Da separação da amostra de óleo diesel se observa que o melhor eluente foi o hexano. A presença de quitosana e de quitina não mostrou mudanças significativas na separação dos componentes do óleo diesel por análise cromatográfica em camada delgada, porém os compostos saturados apresentaram uma menor afinidade com a sílica impregnada com quitosana do que com a sílica pura.

Palavras-chave: *quitosana; quitina; cromatografia; óleo diesel.*

In this work the oil diesel sample was separated for thin layer chromatography – TLC. The stationary phase used was silica, silica impregnated with solution of chitosan in different concentrations and silica combined with chitin, with the purpose to verify the influence of these polymers in the separation of the components of the oil diesel. It was observed the best eluente was the hexane. The presence of chitosan polymer and chitin did not show significant changes in the separation of components of the oil diesel for chromatographic analysis in thin layer. However the saturated composites had presented a lesser affinity with the silica impregnated with chitosan that with the pure silica.

Keywords: *chitosan; chitin; chromatography; diesel oil.*

Introdução

Depois da celulose, a quitina é o segundo biopolímero mais abundante encontrado na natureza.¹ Trata-se de um polímero linear composto principalmente por unidades 2-acetamino-2-deoxi- β -D-glicose, mas também apresentam unidades 2-amino-2-deoxi- β -D-glicose, sendo que a ligação entre as unidades é do tipo $\beta(1\rightarrow4)$.² A quitosana, o principal derivado de quitina, também é um polímero linear composto de principalmente por unidades 2-amino-2-deoxi- β -D-glicose e unidades 2-acetamino-2-deoxi- β -D-glicose, em menor proporção.² O método mais empregado de preparação da quitosana envolve a reação de desacetilação da quitina por tratamento alcalino³. Devido a sua versatilidade, muitas são as possíveis aplicações desses biopolímeros. Esses compostos são utilizados em tratamentos de efluentes, na área médica e farmacêutica.⁴⁻¹⁴

A estrutura química da quitina e quitosana tornam esses biopolímeros aptos para atuarem como materiais adsorventes. Devido à suas unidades de repetição de glucosamina e N-acetil-glucosamina, esses compostos podem interagir com proteínas e substâncias quimicamente semelhantes. Por possuir grupos amino e hidroxila, essas substâncias químicas podem complexar-se com íons de metais de transição, podendo comporta-se como trocadores aniônicos tanto de cátions metálicos como de aniões. Devido às propriedades de adsorção da quitina e quitosana, a literatura descreve a aplicação dessas espécies químicas como suportes cromatográficos.¹²⁻²¹ Nesse contexto, o objetivo deste trabalho foi utilizar quitina e quitosana combinada com sílica como fase estacionária para análise cromatográfica por camada delgada de óleo diesel.

Parte Experimental

Para o preparo das placas de sílica foram adicionados 30g de sílica (Merck) para cromatografia em camada delgada em 60 mL de água desionizada. Para o preparo das placas de sílica impregnada com quitosana, foi dissolvido a quitosana em pó em 12 mL de ácido fórmico 2,5 % (m/v), obtendo-se ao final uma concentração de quitosana de 0,8, 1,5 e 2,0% (m/v). Cada solução foi diluída para 60 mL com água desionizada. Para o preparo das placas foram adicionados 15g de sílica em 60 mL

das soluções de quitosana recém preparadas. As placas de camada delgada contendo quitina foram preparadas usando uma suspensão de sílica/quitina em 60 mL de água sendo que a proporção de sílica:polímero foram de 9:1 e 4:1. A granulometria da quitina foi menor que 325 mesh.

As fases estacionárias foram preparadas com 0,25 mm de espessura, em placas de vidro de 20cm x 20cm. As placas foram secas a temperatura ambiente sendo que antes do uso foi ativada por 3 horas a 150°C ou 24 horas a temperatura de 80°C. Nas mesmas foi aplicado óleo diesel, compostos saturados (C13 a C31), composto diaromático (naftaleno) e composto triaromático (antraceno). Foi empregada a técnica cromatográfica unidimensional ascendente. O desenvolvimento dos cromatogramas foi efetuado em câmara de vidro, com saturação normal, à temperatura ambiente, tendo o eluente percorrido uma distância de 15 cm. Os eluentes empregados foram o hexano, diclorometano, benzeno, mistura de hexano/diclorometano, mistura de hexano/benzeno, mistura de benzeno/diclorometano e mistura de hexano/diclorometano/benzeno. No caso da mistura de solventes para a obtenção da fase móvel, todas foram preparadas com volumes iguais de cada um dos componentes. As placas foram reveladas com luz ultravioleta de 254 nm e por vapores de iodo. Todos os experimentos foram feitos em duplicatas.

Resultados e Discussão

Na análise da amostra de óleo diesel por cromatografia em camada delgada (CCD), empregou-se como fase estacionária a sílica pura, sílica com quitina e sílica com quitosana. No primeiro caso, os valores dos fatores de retenção (R_f) para os constituintes das amostras de óleo diesel para as fases móveis estudadas são mostrados na Tabela 1.

Conforme os valores de fator de retenção (R_f) observados na Tabela 1, verifica-se que o hexano foi o melhor eluente dentre as fases móveis em estudo, no que diz respeito a separação dos grupos de compostos presentes no óleo diesel, uma vez que se observam três frações na camada delgada – saturados, diaromáticos e triaromáticos. Porém, apesar dos valores de fator de retenção (R_f) dos compostos diaromáticos e triaromáticos

se apresentar diferentes, ocorreu uma superposição das manchas, ou seja, não houve boa resolução. Já em relação aos compostos saturados ocorreu boa separação. Os outros eluentes estudados foram menos eficientes no processo de separação. Na mesma tabela, como esperado, observa-se que houve mudanças no fenômeno de separação, uma vez que uma das placas de sílica foi ativada por 150 °C por 3h e a outra por 80 °C por 24h. Porém, percebe-se que independentemente da condição utilizada para ativação, foi possível a separação dos grupos presentes no óleo diesel, ou seja, e é possível utilizar a temperatura mais baixa por um tempo maior (Figura 1).

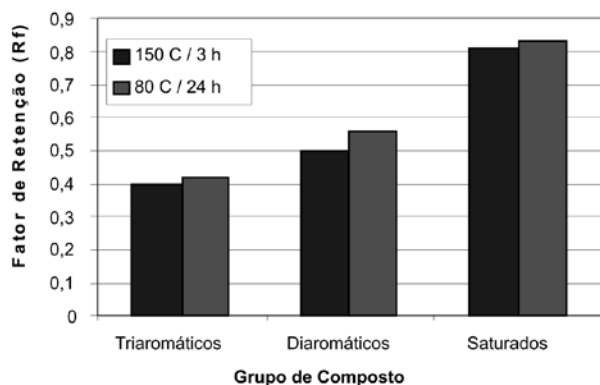


Figura 1 - Histograma de comparação do tempo e temperatura de ativação das placas cromatográficas para a separação de óleo diesel. Fase móvel: Hexano.

Tabela 1 - Valores dos fatores de retenção (Rf) para amostras de óleo diesel, tendo sílica pura como fase estacionária em vários sistemas de solventes.

Entrada	Fase móvel	Média dos Rf ^(c)	Média dos Rf ^(d)
01	Hexano ^(a)	0,56 ± 0,01 (D) 0,42 ± 0,01 (T)	0,83 ± 0,00 (S)
02	Hexano ^(b)	0,50 ± 0,01 (D) 0,40 ± 0,01 (T)	0,81 ± 0,02 (S)
03	Diclorometano ^(b)	0,86 ± 0,01 (D,T)	0,85 ± 0,01 (S)
04	Benzeno ^(b)	0,78 ± 0,02 (D,T)	0,78 ± 0,01 (S)
05	Hexano / Diclorometano ^(b)	0,88 ± 0,01 (D,T)	0,88 ± 0,01 (S)
06	Hexano / Benzeno ^(b)	0,78 ± 0,01 (D,T)	0,79 ± 0,01 (S)
07	Diclorometano / Benzeno ^(b)	0,75 ± 0,01 (D,T)	0,75 ± 0,01 (S)
08	Hexano / Diclorometano / Benzeno ^(b)	0,70 (D,T)	0,70 (S)

Nota:

(a) Temperatura / tempo de ativação: 80 °C / 24 h; (b) Temperatura / tempo de ativação: 150 °C / 3 h; (c) Revelação com luz UV a 254 nm; (d) Revelação com vapor de iodo. (Obs.: S = Saturados; D = Diaromáticos; T = Triaromáticos)

Posteriormente, para avaliar a influência da quitosana nas análises cromatográficas por camada delgada as placas foram feitas de sílica e sílica impregnada com solução de quitosana em diferentes concentrações (0,8%; 1,5% e 2,0% m/v). Os valores de fator de retenção (Rf) para a amostra de óleo diesel utilizando sílica e sílica impregnada com quitosana como fase estacionária estão mostrados abaixo (Tabela 2).

Os maiores valores de fator de retenção (Rf) correspondem aos compostos saturados, os menores são os compostos triaromáticos e os intermediários correspondem aos compostos diaromáticos. Assim, observa-se que o grupo de compostos mais apolares ficou menos retido e o mais polar mais retido na camada delgada. No entanto não ocorreram variações significativas nos valores de Rf com a impregnação da quitosana, mas a retenção dos compostos saturados apresentou-se menor na análise cromatográfica. Isto sugere que estes compostos possuam afinidade menor com a quitosana do que com a sílica. As variações nas concentrações das soluções de quitosana não influenciaram significativamente na resolução e na separação dos grupos de compostos de óleo diesel (Figura 2).

Tabela 2 - Valores de fator de retenção (Rf) da amostra de óleo diesel em vários suportes cromatográficos^(a, b)

Entrada	Fase Estacionária	Média dos Rf ^(c)	Média dos Rf ^(d)
01	Sílica	0,56 ± 0,01 (D) 0,42 ± 0,01 (T)	0,83 ± 0,01 (S)
02	Sílica impregnada com solução de 0,8% quitosana	0,58 ± 0,01 (D) 0,43 ± 0,01 (T)	0,85 ± 0,01 (S)
03	Sílica impregnada com solução de 1,5% quitosana	0,59 ± 0,01 (D) 0,45 ± 0,01 (T)	0,93 ± 0,01 (S)
04	Sílica impregnada com solução de 2,0% quitosana	0,57 ± 0,01 (D) 0,40 ± 0,01 (T)	0,93 ± 0,01 (S)
05	Sílica / Quitina (9:1)	0,49 ± 0,01 (D) 0,38 ± 0,01 (T)	0,78 ± 0,01 (S)
06	Sílica / Quitina (4:1)	0,56 ± 0,01 (D) 0,42 ± 0,01 (T)	0,83 ± 0,01 (S)

Nota:

(a) Eluente: hexano; (b) Temperatura / tempo de ativação: 80 °C / 24 h; (c) Revelação com luz UV a 254 nm. (d) Revelação com vapor de iodo. (Obs.: S = saturados; D = diaromáticos; T = triaromáticos)

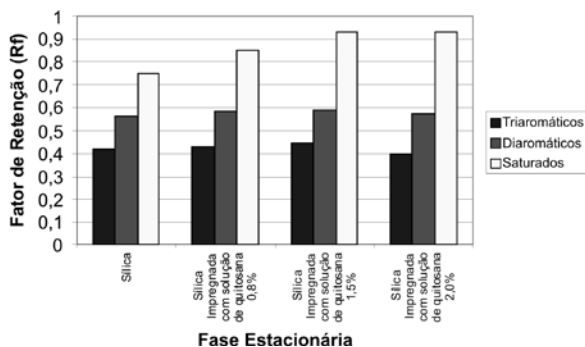


Figura 2 - Histograma de separação de óleo diesel utilizando sílica e sílica impregnada com quitosana com fase estacionária. Experimentos feitos em duplicata. Eluente: hexano. Temperatura / tempo de ativação: 80 °C / 24 h.

Paralelamente, foi realizado um estudo utilizando quitina e mistura de quitina com sílica para a confecção de placas cromatográficas na análise de óleo diesel. Na confecção das placas, a quitina pura não apresentou boa adesão às placas, mesmo na presença de sulfato de cálcio, que tem como papel melhorar a aderência do biopolímero, o que se tornou um problema na obtenção das placas para cromatografia. Os valores de Rf estão mostrados na Tabela 2 e o histograma abaixo (Figura 3) mostra as variações do processo de separação quando se empregaram a sílica pura e sílica/quitina como fases estacionárias.

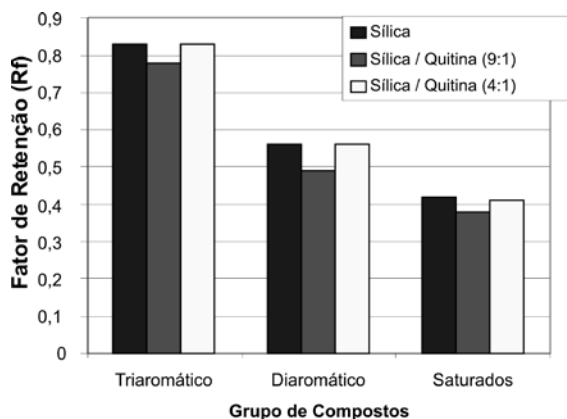


Figura 3 - Histograma de separação de óleo diesel utilizando sílica e sílica/quitina como fase estacionária. Experimentos feitos em duplicata. Eluente: hexano. Temperatura / tempo de ativação: 80 °C / 24 h.

Conclusões

Da separação de amostra de óleo diesel na fase móvel estudada, observa-se que o melhor eluente foi o hexano. Nota-se a separação de compostos saturados, diarômáticos e triarômáticos, sendo que quanto mais apolar o composto maior foi valor do fator de retenção. A presença dos polímeros quitosana (impregnação) e quitina na sílica, não mostraram mudanças significativas na separação dos componentes do óleo diesel por análise cromatográfica em camada delgada.

Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com o apoio do CNPq, uma entidade do Governo Brasileiro voltada ao desenvolvimento científico e tecnológico.

BIBLIOGRAFIA

1. Canella, K. M. N. C.; Garcia R. B.; Quim. Nova. 2001, 24, 13; Tharanathan, R. N.; Kuttur, F. S.; Critical Ver. Food Sci. Nut. **2003**, 43, 61.
2. Roberts, G. A. F. Em Chitin Chemistry; Roberts, G. A. F., eds., The Macmillan Press: London, **1992**. Mathur, N. K.; Naragan, C. K.; J. Chem. Educ. **1990**, 67, 938.
3. Tharanathan, R. N.; Prashant, K. V. H.; Trends in Food Sicenc & Technology. **2007**, 18, 117-131.
4. Laranjeira, M. C. M.; Klug, M.; Stolberg, J.; Levy, N. M.; Oliveira, S. M.; Resumos do Seminário Nacional de Produção e Transmissão de Energia Elétrica, Florianópolis, Brasil, **1995**.
5. Shahidi, F.; Arachchi, J. K. V.; Jeon, Y-J.; Trends in Food Science & Technology, **1999**, 10, 37.
6. Hiranos, S.; Nakahira, T.; Nagagawa, M.; Kim, S. K.; Journal of Biotechnology, **1999**, 70, 373.
7. Roller, S.; Covill, N.; International Journal of Food Microbiology, **1999**, 47, 67.
8. Kurita, K.; Polymer Degradation and Stability, **1998**, 59, 117.
9. Felt, O.; Furrer, P.; Mayer, J. M.; Plazonnet, B.; Buri,

- P.; Gurny, R.; International Journal of Pharmaceutics, **1999**, 180, 185.
10. Bégin, A.; Calsteren, M-R.; International Journal of Biological Macromolecules, **1999**, 26, 63.
11. Liu, X. D.; Nishi, N.; Tokura, S.; Sakairi, N.; Carbohydrate Polymers, **2001**, 44, 233.
12. Soane, R. J.; Hinchcliffe, M.; Davis, S. S.; Illum, L.; International Journal of Pharmaceutics, **2001**, 217, 183.
13. Jiang, Y.; Li, Y.; Food Chemistry, **2001**, 73, 139.
14. Bernkop-Shunüch, A.; International Journal of Pharmaceutics, **2001**, 194, 1.
15. Thome, J. P.; Weltrowski, M. Em Affinity of cross-linked chitosan derivative for organochlorinated xenobiotics in freshwater; Domard, A.; Roberts, G. A. F.; Varum, K. M.; Advances in Chitin Science.
16. Silva, K. M. P.; Bravo, R. V. F.; Anais do XXXIX Congresso Brasileiro de Química, Goiânia, Brasil, **1999**.
17. Muzzarelli, R. A.; Rochetti, R.; Analytica Chimica Acta, **1973**, 64, 371.
18. Muzzarelli, R. A. A.; Raith, G.; Tubertini, O.; Journal of Chromatography, **1970**, 47, 414.
19. Lepri, L.; Desideri, P. G.; Muzzarelli, R. A.; Journal of Chromatography, **1977**, 139, 337.
20. Nagasawa, K.; Watanabe, H.; Ogamo, A.; NAGASAWA, K., WATANABE, H., OGAMO, A.; Journal of Chromatography, **1971**, 56, 378.
21. Lepri, L.; Desideri, P. G.; Tanturli, G.; Journal of Chromatography, **1978**, 147, 375.

Roberta Signini*¹, Bruno César Barbosa Martinelli², Monique de Jesus Rodrigues² & Guilherme Roberto de Oliveira^{1,3}

¹Faculdade de Tecnologia SENAI Roberto Mange, Av. Eng. Roberto Mange, 239, Jundiá, Anápolis – GO, CEP 75.113-630.

²Instituto de Química, Universidade Federal de Goiás, Caixa Postal 131, Goiânia – GO, CEP 74001-970.

³UnUCET, Universidade estadual de Goiás, Caixa Postal 459, Anápolis-GO, CEP 75132-400.

*E-mail: rsignini@terra.com.br

Impregnação da Superfície de Filmes Poliméricos com Sulfeto de Cobre

Fernando A. da Silva, Eliete F. M. Madeira & Katienne A. Linhares

O estudo dos polímeros é uma das principais áreas de estudo de novos materiais, e como exemplo de novos polímeros temos, os polímeros condutores. Na busca de materiais poliméricos com características condutoras uma das opções é mesclar as propriedades dos polímeros com características de materiais completamente diferentes como os metais. Com isso, o presente trabalho apresenta a síntese de compósitos polímero/sulfeto de cobre. Através da análise das bandas de absorção dos compósitos obtidos, observadas no infravermelho, evidencia-se a modificação da superfície do PEAD e PEBD pela oxidação, sendo assim, possível à impregnação do íon metálico, portanto, para os valores encontrados nos testes dos compósitos de polímeros com o cobre podemos perceber um considerável aumento na condutividade.

Palavras-chave: *compósito, polímero, cobre.*

The study of polymers is one of the principal areas of study of new materials, and as example of new polymers there are polymer drivers. In the search of materials polymeric with characteristic drivers one of the options is to mix the properties of the polymers with characteristics of completely different materials like the metal. The present work presents the synthesis of composites polymer/sulfide of copper. Through the analysis of directions of absorption of the obtained composites, observed in the infrared one, there shows up the modification of the surface of the PEAD and PEBD for the oxidation, which possibly to the impregnation of the metal ion. The values found in the assays of the composites of polymers with the copper we can realize a considerable increase in the conductivity.

Keywords: *composites, polymer, copper.*

Introdução

Materiais antes utilizados em nosso dia-a-dia nem sempre conseguem suprir todas as funções que lhes são propostas quando em contato com novos equipamentos mais tecnológicos em novas situações. A busca por materiais que possam atender a diversas funções práticas e chegue o mais próximo possível da idealidade é grande, e pesquisas sobre materiais com melhores características e que possam vir a substituir materiais anteriores e com uma melhor eficiência são cada vez mais comum. Os alvos dessas pesquisas são a produção de materiais que possam ser, por exemplo, biodegradáveis, isolantes térmicos, isolantes acústicos ou condutores elétricos em potencial¹.

Uma das principais áreas de novos materiais é a área dos polímeros². Como exemplo de novos polímeros temos os polímeros condutores, e para se obter esses materiais, pesquisadores não se restringiram apenas a mudanças nas estruturas desses polímeros, mas também à procura de uma mistura de materiais³. Assim tem sido possível mesclar as propriedades dos polímeros com características de materiais completamente diferentes como os metais.

Este presente trabalho tem como objetivo a síntese de compósitos polímero/sulfeto de cobre que tenham baixa resistência elétrica.

Métodos

PRÉ-TRATAMENTOS DOS FILMES

Os filmes de polietileno de baixa densidade (PEBD), polietileno de alta densidade (PEAD) e policloreto de vinila (PVC) foram tratados pelo método da oxidação. Os filmes foram imersos em uma solução de KMnO_4 $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ / HCl $0,2 \text{ mol L}^{-1}$ durante 7 horas, à 80°C . Após esse período, os filmes foram retirados da solução e lavados com água destilada^{4,5}.

Os filmes apresentaram a superfície recoberta por uma camada superficial escura de dióxido de manganês, gerado pela reação de decomposição do KMnO_4 , evidenciado pela seguinte equação. Para a retirada do dióxido de manganês aderido à superfície dos filmes foi necessário imersão dos mesmos em solução de HCl $0,1$

mol.L^{-1} por 10 minutos à temperatura ambiente⁶.

OBTENÇÃO DOS COMPÓSITOS

Os compósitos produzidos: PEAD/CuS, PEBD/CuS e PVC/CuS foram obtidos da mesma forma. Suas amostras, já com a superfície oxidada, foram imersas em uma solução de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ($0,2 \text{ mol L}^{-1}$) / tiossulfato de sódio $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_7 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ($0,2 \text{ mol L}^{-1}$) com proporção de 1:1 V/V, com pH da solução modificado para 2,5 utilizando ácido fosfórico (H_3PO_4) concentrado. As amostras ficaram imersas em banho termostatzado durante 2 horas em uma temperatura de 80°C , com agitação constante¹.

Resultados e Discussões

Os resultados obtidos pelas análises dos espectros infravermelho das amostras oxidadas de PEBD e PEAD são mostradas nas Figuras 1 e 2, respectivamente.

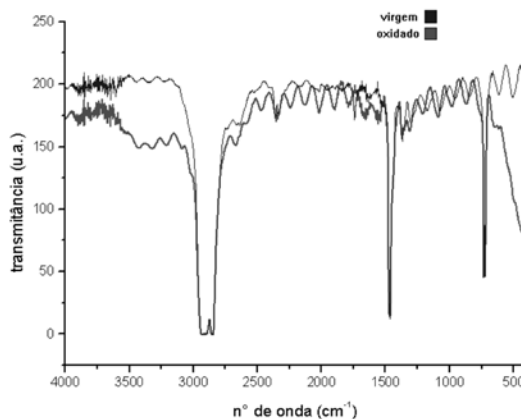


Figura 1: Espectrofotometria de infravermelho para PEBD virgem e oxidado.

Analizando o gráfico para o PEBD podemos perceber claramente bandas fortes em 2800 e 3000 cm^{-1} , além de bandas médias nos valores de 1480 cm^{-1} e 740 cm^{-1} características do PEBD, isso vem afirmar o fato de que o processo de oxidação dos filmes não altera o interior do polímero uma vez que tanto o virgem quanto o oxidado apresentam essas mesmas bandas. Uma diferença entre a amostra virgem e a amostra oxidada está em uma nova banda encontrada para baixos valores de número de onda. Esses valores são de ligações C-Cl (615 cm^{-1}) e C-Cl_3 (420

a 320 cm^{-1}) que ocorreram durante a oxidação devido a forte presença de HCl na solução oxidante. Outra análise importante é o aparecimento de duas bandas fracas nos resultados das amostras oxidadas em cerca de 1720 cm^{-1} . Essas bandas podem ser atribuídas à presença de dois grupos sendo um deles o carbonílico ($\text{C}=\text{O}$) representado pela banda com número de onda de 1710 cm^{-1} , e o outro o carboxílico ($-\text{COOH}$) representado no gráfico pela banda no valor de 1724 cm^{-1} . Essas novas bandas de absorção observadas no infravermelho realçam a modificação da

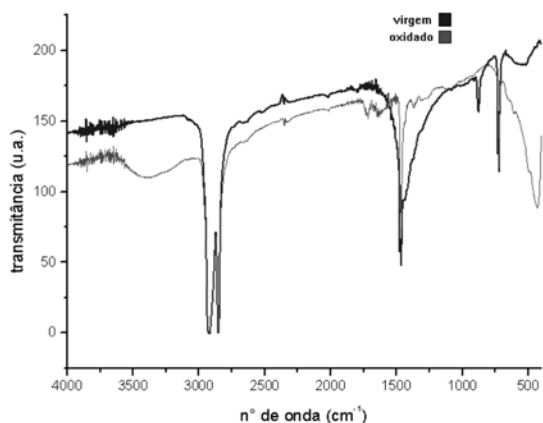


Figura 2: Espectrofotometria de infravermelho para o PEAD virgem e oxidado

superfície do PEAD pela oxidação.

Os resultados de PEAD ficaram bastante parecidos com os anteriores para PEBD, isto porque são formados do mesmo monômero, mudando apenas a forma com que as moléculas estão arranjadas na cadeia polimérica. As mesmas discussões anteriores cabem para estes resultados.

Os valores encontrados para a condutividade dos compósitos polímero/CuS estão apresentados na Tabela 1.

Para os valores encontrados nos testes dos compósitos de polímeros com o cobre podemos perceber um considerável aumento na condutividade, que pode ser atribuída à adesão de cobre na superfície polimérica, uma vez que o polímero puro seria um isolante em potencial. Com o cobre em sua superfície o material teria orbitais moleculares livres permitindo assim o fluxo de elétrons por esses orbitais, daí a condutividade encontrada. Esses

Tabela 1: Resultados de condutividade obtidos pelo método de quatro pontas para as amostras dos compósitos PEAD/CuS e PEBD/CuS.

Compósito	Condutividade Média (S/cm)
PEAD/SCu	0,957
PEBD/SCu	1,220

valores obtidos para os compósitos de cobre ainda são baixos quando comparado com metais puros, no entanto para utilizarmos como um material semi-condutor poderia ter uma ótima eficiência. Comparado com outros materiais de mesmo custo de obtenção poderíamos ainda associar sua condutividade com as características dos polímeros, pois essas não sofreram alterações significativas sendo que o interior do polímero não sofre nenhuma alteração, apenas a superfície. Isso pelo fato de que o permanganato de potássio normalmente ataca os grupos carboxilas, transformando-os em íons carboxilatos que, então se ligariam ao sulfeto de cobre. Mas isto não ocorreu em grande quantidade nos polímeros analisados uma vez que estes não possuem muitos grupos carboxilas, esta análise pode ser reforçada pelo fato de um maior valor de condutividade encontrado nas amostras de PEBD. O que difere o PEBD do PEAD quanto aos grupos carboxilas é a quantidade presente na estrutura molecular. O PEBD possui uma cadeia polimérica ramificada e isso nos dá uma maior quantidade de extremidades ao longo de sua estrutura, logo, uma maior quantidade de carboxilas uma vez que apenas nas extremidades encontramos os grupos CH_3 , no meio da cadeia é encontrado apenas grupos CH_2 . No PEAD sua cadeia polimérica é linear e isso ocasiona uma menor quantidade de extremidades, e com isso, um menor número de grupos carboxilas. Utilizando essa análise para os compósitos PVC podemos explicar a não condutividade observada neste, sua estrutura praticamente não possui grupos capazes de sofrer oxidação.

Conclusões

Neste presente trabalho chegamos à conclusão de que a oxidação dos filmes poliméricos realmente causa uma significativa modificação estrutural na superfície deste, confirmada pelos espectros de infravermelho, que deixam a superfície dos filmes sujeitas a ligações covalentes de novos grupos sem alterar as características no interior do

polímero.

A capacidade de oxidação superficial aumenta do PVC passando pelo PEAD e chegando ao PEBD como o polímero mais suscetível à oxidação.

Podemos também concluir que é possível impregnar os filmes poliméricos oxidados com sulfeto de cobre, porém não em grande quantidade capaz de aumentar significativamente a condutividade deste material.

BIBLIOGRAFIA

1. Kunita, M. H.; *Impregnação de Superfície de Polímeros com Sulfeto de Cobre para a Obtenção de compósitos de Baixa Resistência Elétrica*, Dissertação de Mestrado apresentada ao Departamento de Química da Universidade Estadual de Maringá – Maringá, PR, p.5-25, **2001**.
2. Herrmann Jr. P. S. de P.; *Polímeros Eletrônicos: Novos Materiais para o Século 21 e suas Potenciais Aplicações no Agronegócio*, Embrapa Instrumentação Agropecuária, São Carlos e Universidade Texas, Dallas, **2004**.
3. Maia, D. J.; De Paoli, M. A.; *Síntese de polímeros condutores em matrizes sólidas hospedeiras*, Química Nova, vol.23 n.2, São Paulo, **2000**.
4. Costa, R. A.; Gonçalves, M. C.; Oliveira, G.; Rubira, A. F.; Galembeck, F.; *Polyethylene Adhesion: Pretreatment with Potassium Permanganate*. Journal of Applied Polymer Science, 37p. 3105-3117 (**1989**).
5. Yamamoto, T.; Tanaka, K.; Kubota, E.; Osakada,

K.; *Deposition of Copper Sulfide on the Surface of Poly(ethylene terephthalate) and Poly(vinyl alcohol) Films in the Aqueous Solution to Give Electrically Conuctive Films*. Chemistry of Materials, 5 : (9), p. 1352-1357 September (**1993**).

6. Tanamati, A. A. C.; *Compósitos de Poliolefinas com Óxidos Metálicos; Obtenção e Propriedades Peroxidásica*. Dissertação de Mestrado apresentada ao Departamento de Química da Universidade Estadual de Maringá – Maringá, PR (**1992**).

Trabalho parcialmente desenvolvido como parte das atividades de pesquisa da Faculdade de Tecnologia SENAI Roberto Mange (FATEC SENAI RM), e apresentado no I Simpósio de Inovação Tecnológica, realizado em Anápolis, de 14 a 16 de Agosto de 2008.

Fernando Afonso da Silva^{*1},
Eliete Fernandes Martins
Madeira¹ & Katienne
Aparecida de Jesus Linhares¹

¹Faculdade de Tecnologia SENAI Roberto Mange, CP 355, CEP 75113-630, Anápolis, GO, Brasil.

*E-mail: fernandoa.senai@sistemafieg.org.br

Novos Desafios para a Ciência e Tecnologia em Goiás



O ano de 2008 será um marco na história da ciência e tecnologia em Goiás. Com a Reforma Administrativa do Estado, o governador Alcides Rodrigues reestruturou completamente a Secretaria de Ciência e Tecnologia (SECTEC), que assume novas funções e estruturas, a exemplo da Educação Profissional do Estado e das Escolas de Governo. Essa redefinição do papel da SECTEC representará em curto prazo a aceleração do processo de desenvolvimento de Goiás, prioritariamente na formação e qualificação de mão-de-obra para suprir a demanda gerada pelo crescimento econômico do Estado.

Nos 14 anos de existência da Secretaria de Ciência e Tecnologia, este entrará para a história como o de maior investimento na área, em fomento à pesquisa. A Fundação de Amparo à Pesquisa (FAPEG) está sendo fortalecida e num trabalho integrado com a SECTEC abre novas perspectivas para o desenvolvimento científico e tecnológico de Goiás. E deveremos fechar o ano com cerca de R\$ 6 milhões aplicados em fomento à pesquisa e a perspectiva é de chegar a R\$ 10 milhões em 2009. Temos muito que comemorar. Este ano Goiás conseguiu o feito de colocar em funcionamento 302 redes de pesquisa, num esforço conjunto da SECTEC e FAPEG.

Consciente de que é preciso aproximar as empresas das universidades para criar ambiente favorável para que as pesquisas geradas transformem-se em produtos e inovação tecnológica, a Secretaria de Ciência e Tecnologia assume, em nossa gestão, o desafio de implantar em Goiás um Centro Tecnológico, com projeto já aprovado pela Secretaria da Fazenda. E estamos buscando subsídios na experiência de Santa Catarina e de Pernambuco. Goiás é um dos poucos Estados que ainda não possui um centro

É preciso aproximar as empresas das universidades para criar ambiente favorável para que as pesquisas geradas transformem-se em produtos e inovação tecnológica.

tecnológico. Já definimos a área da antiga Emater para abrigar o Centro Tecnológico, conjugando laboratórios de excelência, pesquisa, qualificação de mão-de-obra e atração de empresas de base tecnológica para Goiás. Este é o setor que mais cresce no mundo, com uma indústria limpa e que paga salários médios de R\$ 2 mil. O Centro Tecnológico contará ainda com o respaldo do Parque Tecnológico da Universidade Federal de Goiás e toda a estrutura laboratorial da instituição. Será uma área de convivência entre academia, empresa e poder público, em que o Estado funcionará como indutor do crescimento do setor. Estamos redimensionando a área que abrigará o Centro Tecnológico. No local funcionarão várias estruturas de forma integrada, como o Centro de Excelência em Gestão Governamental, que reúne todas as escolas de governo. Os recursos estão assegurados pela Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP), uma das agências do Ministério da Ciência e Tecnologia, no valor de R\$ 12 milhões, sendo R\$ 4 milhões para implantação de laboratórios de excelência para servir

aos cursos de nível técnico e superior (Universidade Estadual de Goiás), principalmente na área de hotelaria e gastronomia. Os outros R\$ 8 milhões, destinados à UEG, também para instalação de laboratórios nas regiões de abrangência dos Arranjos Produtivos Locais (APLs). Dois laboratórios já estão definidos, nas áreas de maior demanda de Goiás: Bioequivalência, para atender ao pólo farmoquímico de Anápolis; e Combustíveis Alternativos, biodiesel e etanol.

A educação profissional em Goiás também entra em nova fase, transformando-se num braço forte da Secretaria de Ciência e Tecnologia para atender as demandas de todas as regiões do Estado por formação profissional de nível médio e superior em sintonia com as vocações regionais e necessidade dos investimentos locais. A rede que a SECTEC assume é composta de 19 Centros de Educação Profissional (CEP), implantados em regiões estratégicas do Estado, dos quais cinco foram inaugurados este ano. Os CEPs estão voltados para a formação e qualificação de mão-de-obra nos municípios. Uma de nossas metas é redimensionar, em comum acordo com as prefeituras, a oferta de cursos para atender às demandas locais, contribuindo para a sustentabilidade dos municípios.

Recentemente, fomos a Minas Gerais e Ceará conhecer a experiência desses Estados com os Centros Vocacionais Tecnológicos (CVTs), em busca de subsídios para a reformulação do projeto em Goiás. Temos recursos da ordem de R\$ 13,5 milhões para implantar 17 CVTs, que vão funcionar em prédio de 350 metros quadrados, com laboratórios, mini-auditório e oficina digital. A parceria para colocar os CVTs em funcionamento envolve Governo Federal, que entra com os recursos; as prefeituras, com doação dos terrenos; e Estado, que assume as despesas de manutenção. Também coordenamos 40 oficinas digitais nos municípios, estrutura que veio da Educação.

Outra frente de atuação da Secretaria de Ciência e Tecnologia que se transformou em referência nacional são os Arranjos Produtivos Locais (APLs), uma metodologia em que todos os envolvidos em um aglomerado econômico somam esforços para promover o desenvolvimento sustentável da região, tendo o Estado como indutor, com 51 APLs, sendo 26 consolidados e 25 em formação. Em São Luís de Montes Belos está o APL Lácteo, em estágio mais avançado de desenvolvimento,

que colocou em funcionamento a Universidade do Leite, com estrutura de laboratórios e cursos ofertados por várias instituições com foco na cadeia produtiva do leite. Outro APL que começou efetivamente este ano é o da Vitivinicultura do Cerrado, em Santa Helena de Goiás. Fizemos o lançamento firmando parceria com a Embrapa Uva e Vinho Uva e Vinho, de Bento Gonçalves (RS), com a vinda do Chefe Geral Lucas Garrido. A Embrapa quer transformar Goiás numa vitrine nacional. Este APL começa com a realização de um curso técnico de formação para capacitar e qualificar técnicos no manejo da cultura da uva, que será ministrado na Escola Agrícola de Santa Helena, numa parceria SECTEC, UEG, Secretaria da Agricultura e FAEG. E estamos articulando, em conjunto com a Secretaria da Agricultura, para ampliar as ações da Embrapa em Goiás, em segmentos que ajudem a acelerar o desenvolvimento de pesquisas em áreas estratégicas do agronegócio.

A aprovação da Lei de Inovação de Goiás é uma de nossas prioridades, pois o até 2009 o Estado que não contar com essa lei terá problemas para receber recursos federais. A lei permitirá a transferência de recursos, principalmente federais, para o desenvolvimento de pesquisas dentro das empresas. Goiás também tem atuado de forma decisiva pela popularização da ciência. Fechamos o ano com uma conquista, a realização em Goiânia da exposição sobre Darwin, do Museu de História Natural de Nova York, que foi considerada pelo Instituto Sangari (curador da exposição) como a mais bem montada do país. Esta exposição esteve apenas em cinco capitais. E foi trazida numa parceria entre SECTEC, Secretaria de Educação, FAPEG e Instituto Sangari. Para o próximo ano, pretendemos trazer a exposição sobre Einstein. O objetivo é popularizar a ciência e estimular o gosto pela pesquisa de crianças e adolescentes. A exposição de Darwin, por exemplo, recebeu a visita de 30 mil estudantes. Também estamos finalizando projeto para a criação do Museu de Ciência e Tecnologia de Goiás. Visitamos o museu de Nova York e estamos buscando parcerias para o projeto, que tem verba disponível da FINEP. Também de forma exemplar, Goiás investiu recentemente R\$ 1,5 milhão no seu Sistema de Meteorologia, que é referência nacional e atualmente hospeda seis estados do Nordeste.

Comemoramos todas as essas conquistas conscientes dos novos desafios que se impõem. Caminhamos muito e

de maneira firme. Mas acelerar o passo é nossa obrigação, porque as novas demandas do Estado exigem. Esses desafios nos animam a seguir em frente com a missão de agregar cada vez mais ciência e tecnologia ao processo de desenvolvimento de Goiás. Comemoramos os resultados alcançados em 2008, na certeza de que plantamos uma semente boa para uma colheita farta em 2009.

Joel Sant'ana Braga Filho

Secretário de Ciência e Tecnologia do Estado de Goiás

Ações Nacionais do SENAI em Inovação Tecnológica



O termo “inovação tecnológica” realmente entrou no discurso das entidades ligadas ao tema ciência e tecnologia. Contudo, inovação tecnológica não deve ser vista como uma ação fim, e sim como uma ação meio, pela qual se eleva a competitividade das empresas. Por esse motivo, o Serviço Nacional de Aprendizagem Industrial (SENAI) tem tratado a inovação tecnológica prioritariamente no atendimento às demandas industriais. Norteado por sua missão de elevar a competitividade das empresas por meio da inovação, e por sua visão de ser reconhecido como indutor da inovação tecnológica, o SENAI, por meio do Programa SENAI de Inovação, vem promovendo ações que buscam estimular a prática da pesquisa aplicada no ambiente industrial e acadêmico.

Em uma dinâmica de atendimento às necessidades das empresas no campo da inovação, foram criados mecanismos próprios para fortalecer suas estratégias nessa área, dos quais podemos destacar o Edital SENAI Inovação, as Metodologias Inovar para Competir e o processo de Gestão do Design, que viabilizaram, entre 2005 e 2007, o desenvolvimento de 527 produtos e processos.

Desde 2004, o Edital SENAI Inovação, cujo propósito é incentivar projetos de pesquisa aplicada entre centros do SENAI e empresas, recebeu um total de 292 projetos de todas as regiões do país. Até o momento, o Edital já computou o montante de R\$20.039.350,00, sendo R\$6.237.280,00 recursos do SENAI e R\$ 13.802.070,00 contrapartida de empresas, Ministério da Ciência e Tecnológica (MCT/CNPq) para os 70 projetos apoiados.

Os resultados dessa ação beneficiaram as empresas com agregação de valor aos produtos, aumento da

Para o SENAI, há a absorção de conhecimento, aproximação com o mercado e contribuição para fortalecimento da visão de ser reconhecido como indutor da inovação no país.

competitividade e maior alcance de mercado. Para o SENAI, há a absorção de conhecimento, aproximação com o mercado e contribuição para fortalecimento da visão de ser reconhecido como indutor da inovação no país.

Para enriquecimento das ações de inovação e tecnologia, os projetos aprovados no Edital SENAI Inovação, a partir de 2008, passaram a incorporar bolsistas, categoria DTI – Desenvolvimento industrial, através da parceria assinada com o Ministério da Ciência e Tecnologia (MCT), por meio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). Ao total, foram disponibilizados R\$2,2 milhões na forma de bolsas e custeio de projetos aprovados.

Esses números expressivos são resultado da atuação das Unidades do SENAI, que também interagem através da Rede SENAI de Laboratórios de Metrologia, englobando 175 laboratórios, entre eles 77 acreditados pelo INMETRO, além de outros organismos credenciadores, tais como: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

(ANVISA), Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento (MAPA) e Ministério do Trabalho e Emprego (MTE).

Para o ambiente acadêmico, o evento INOVA SENAI tem reunido uma média de 250.000 visitantes, na sua maioria alunos de ensino básico, o principal impacto desse evento é a sensibilização da sociedade para problemas do cotidiano, que são solucionados por idéias simples e de grande utilidade. Com base nas ações apresentadas, podemos observar que o SENAI, junto com empresas e parceiros, vem conseguindo conciliar investimentos reduzidos com resultados diretos em um número expressivo de empresas de diversos setores industriais. Temos clareza quanto ao tamanho e complexidade do desafio da efetiva incorporação da inovação no país.

Por isso, nosso compromisso presente é contribuir para ampliação da receita e emprego no setor industrial, através da inovação. Nossa visão de futuro é, apoiando empresas, difundindo informação e formando técnicos orientados para inovação, contribuir com o desempenho econômico do país e contribuir para termos uma sociedade mais justa e inclusiva para todos os brasileiros.

Orlando Clapp Filho

Diretor da Unidade de Tecnologia Industrial (SENAI/DN)

SENAI Serviço Nacional de Aprendizagem Industrial



Faculdade de Tecnologia Senai Ítalo Bologna
R. Armogaste J. Silveira, n° 612, Setor Centro-Oeste
CEP 74560-020 - Goiânia-GO
Fone: (62) 3226-4500 - Fax: (62) 3226-4504
e-mail: fatecib.senai@sistemafieg.org.br

Núcleo de Confeção de Trindade
Rua 7, esquina com Rua 8, Quadra 10, n° 939
Setor Guarujá Parque
CEP 75380-000 - Trindade-GO
Fone: (62) 3505-1293

Núcleo de Confeção de Jaraguá
Av. Cristóvão Colombo de Freitas, Quadra 4
Lotes 1 e 2, Setor Aeroporto
CEP 76330-000 - Jaraguá-GO
Fone/Fax: (62) 3326-3737

Faculdade de Tecnologia Senai Roberto Mange
Rua Engenheiro Roberto Mange, n° 239
Bairro Jundiá - CEP 75113-630 - Anápolis-GO
Fone: (62) 3902-6200 - Fax: (62) 3902-6226
e-mail: fatecrm.senai@sistemafieg.org.br

Núcleo de Educação Profissional Senai Luziânia
Rua Bahia, s/n, Parque Viegas - Luziânia-GO
CEP 72800-000 - Fone: (61) 3622-1103

Faculdade de Tecnologia Senai de Desenvolvimento Gerencial
Rua 227-A, n° 95, Setor Leste Universitário
CEP 74610-060 - Goiânia-GO
Fone: (62) 3269-1200 - Fax: (62) 3269-1233
e-mail: fatesg.senai@sistemafieg.org.br

Escola Senai Itumbiara
Rua Olívia Garcia Fagundes, n° 32
Bairro Paranaíba - CEP 75503-970 - Itumbiara-GO
Fone/Fax: (64) 3404-2002

Escola Senai Vila Canaã e Unidades Móveis
Rua Prof. Lázaro Costa, n° 348, Vila Canaã
CEP 74415-420 - Goiânia-GO
Fone/Fax: (62) 3558-3344
e-mail: canaa.senai@sistemafieg.org.br

Escola Senai Catalão
Av. Dr. Lamartine P. Avelar, n° 1.400
Setor Universitário - CEP 75704-020 - Catalão-GO
Fone/Fax: (64) 3411-1065
e-mail: catalao.senai@sistemafieg.org.br



Unidade Integrada Sesi Senai Rio Verde
Av. Guanabara, n° 217, Setor Pausanes
CEP 75902-740 - Rio Verde-GO
Fone/Fax: (64) 3602-2752 / (64) 3612-1110
e-mail: senaifb@sistemafieg.org.br

Unidade Integrada Sesi Senai Aparecida de Goiânia
(Centro de Atividades Prof. Venerando de Freitas Borges)
Rua dos Pirineus, Quadra 1, Lote 1
Residencial Village Garavelo
CEP 74912-260 - Aparecida de Goiânia-GO
Fone/Fax: (62) 3283-1300
e-mail: aparecida.sesi@sistemafieg.org.br

Unidade Integrada Sesi Senai Niquelândia
Av. Brasil, Quadras 26 e 27,
Conjunto Habitacional Codemin, Jardim Atlântico, 1ª etapa
CEP 76420-000 - Niquelândia-GO
Fone/Fax: (62) 3354-1802 / (62) 3354-1750
e-mail: misclay.senai@sistemafieg.org.br

Núcleo Integrado Sesi Senai Barro Alto
Rua Américo Borges, Centro - CEP 76390-000
Barro Alto-GO - Fone: (62) 3347-6150
Fax: (62) 3354-1750

Unidade Integrada Sesi Senai Sama
Mina Cana Brava, Caixa Postal 04 - Minaçu-GO
CEP 76450-000 - Fone: (62) 3379-1039
Fax: (62) 3379-7012
e-mail: sama.senai@sistemafieg.org.br



Em resumo, Faculdade de Tecnologia **SENAI Roberto Mange**

Pioneirismo e vanguarda em Educação Profissional
e Serviços Técnicos e Tecnológicos



FIEG SENAI

Faculdade de Tecnologia Senai Roberto Mange

Rua Engenheiro Roberto Mange, nº 239, Bairro Jundiá - Anápolis-GO - CEP 75113-630
Fone: (62) 3902-6200 - Fax: (62) 3902-6226 - e-mail: fatecrm.senai@sistemafieg.org.br

PRODUTO SENAI É ASSIM:

**COMPETITIVIDADE PARA A INDÚSTRIA,
GANHO PARA O TRABALHADOR!**

Educação Profissional, Tecnologia e Inovação



Além de promover a Educação Profissional, a Tecnologia e a Inovação, o SENAI oferece à indústria e ao trabalhador vários produtos de qualidade, contribuindo para especializar ainda mais a mão-de-obra industrial e elevar a competitividade das empresas.

Conheça os produtos que o SENAI coloca à sua disposição. Eles são os diferenciais qualificados que vão fazer sua indústria se destacar.

Mais informações: (62) 3219-1300

SENAI

www.senaigo.com.br