

Boletim da Sociedade
Portuguesa de Química

5,00 € - Distribuição
gratuita aos sócios da SPQ

julho - setembro
Vol. 47 | N.º 170 | 2023
Publicação Trimestral

Química

Química precisa-se!



Ongoing

145

Nano4fresh: Nanomateriais para a Redução de Desperdícios de Produtos Agroalimentares Percíveis | **145**

SMART-E: Conceito Multissensorial para Eléctrodos de Bateria Inteligentes para Monitorização em Funcionamento | **146**

Artigos

147

Défice de Elementos Químicos na Produção Industrial: a Importância das Fontes Secundárias | **147**

Paroxetina – O Comprimido da Felicidade | **153**

Alprazolam, um Modulador Alostérico para os Recetores GABA_A | **160**

O Potencial dos Ácidos Resínicos na Descoberta de Novos Fármacos Antimicrobianos | **165**

Dextrinas a Nanoesponjas: um Caminho de Êxito Trilhado pelas Ciclodextrinas | **172**

Nas Redes | 179

Química Entre Nós | 180

Espaço dos Mais Novos | 181

Destques | 183

Agenda | 187

Editorial | 130

Direção | 131

Notícias

133

Atualidades Científicas | 142



No final do mês de agosto foram divulgadas as colocações da 1.ª fase do Concurso Nacional de Acesso (CNA) ao Ensino Superior. Foram cerca de 59 mil os candidatos às vagas disponíveis para o ano letivo 2023/2024, tendo sido colocados 49 438 novos estudantes, o que representa uma taxa de colocação de 84%. Segundo a informação do Ministério da Ciência, Tecnologia e Ensino Superior (MCTES) de 26 de agosto, 56% dos candidatos conseguiram vaga na primeira opção escolhida e 87% numa das três primeiras opções. Sobraram 5 212 vagas para a 2.ª fase do concurso, o que representa o menor número de vagas sobranes em 24 anos. O MCTES destaca pela positiva o número de estudantes colocados

em licenciaturas em Educação Básica, em cursos de Medicina e nos cursos apoiados pelo Plano de Recuperação e Resiliência (PRR) em áreas STEAM (*Science, Technology, Engineering, Arts and Mathematics*), bem como o número de colocados em instituições sedeadas em regiões com menor procura e menor densidade demográfica.

Na área da Química e afins salienta-se a elevada procura dos cursos de Engenharia (Engenharia Química e Engenharia Química e Biológica) oferecidos pelas universidades (95% das vagas preenchidas). No caso dos institutos politécnicos, a procura foi inferior (59% das vagas preenchidas). Os cursos de Bioquímica obtiveram um resultado excelente (99,5% das vagas preenchidas). Nos cursos de Química, o panorama foi menos animador. Considerando o universo dos cursos existentes (Química, Química Aplicada, Química Tecnológica, Química Industrial, Química Medicinal, Tecnologia Química), foram preenchidas cerca de 59% das vagas disponíveis.

O papel dos professores no sucesso escolar dos alunos e na ajuda à decisão sobre as suas escolhas no âmbito das candidaturas ao ensino superior e futuras carreiras é fundamental. Torna-se, por isso, premente garantir que os alunos possam ter bons professores e de atrair para esta nobre profissão os mais capazes de entre as gerações mais jovens. No entanto, Portugal depara-se com um significativo envelhecimento do corpo docente, pelo que um número elevado de docentes atingirá a idade da reforma nos anos mais próximos. A necessidade de aumentar o número de professores para substituir aqueles que saem a cada ano do sistema educativo, contrasta com a diminuição da procura por cursos do ensino superior na área de formação de professores. São várias e bem conhecidas as razões que penalizam a atratividade da profissão e que contribuem para a baixa satisfação profissional que é reportada frequentemente pelos professores portugueses, nomeadamente a falta de estabilidade, de progressão na carreira e salarial, e os altos níveis de *stress* vividos.

Neste contexto, o panorama no ensino da Química no nosso país para os próximos anos é alarmante, como se pode ler no texto do Secretário-Geral Adjunto da Sociedade Portuguesa de Química neste número do QUÍMICA. Prevê-se uma diminuição significativa do número de docentes do grupo de recrutamento 510 para o Ensino da Física e da Química na próxima década por via das aposentações, situação que é agravada pela diminuição drástica dos diplomados nos cursos de formação nestas áreas ao longo dos últimos 20 anos. Que futuro se espera para o ensino da Química (e da Física) no nosso país e para estas importantes áreas científicas? Quais serão as consequências nas outras áreas científicas onde a Química (e a Física) desempenham um papel essencial? Salas e laboratórios de aulas (onde outrora se lecionavam estas disciplinas no 3.º ciclo do ensino básico e secundário) vazias? Uma diminuição do número de candidatos aos cursos do ensino superior nestas áreas? Impõe-se, por isso, o título do texto de João Paulo Leal e a procura de soluções a curto, médio e longo prazo. São necessários professores de Física e de Química!

>

Paulo Mendes

BOLETIM DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE QUÍMICA

PROPRIEDADE DE SOCIEDADE PORTUGUESA DE QUÍMICA
 NIPC: 501 139 265
 ISSN 0870 – 1180
 Registo na ERC n.º 125 525
 Depósito Legal n.º 51 420/91
 Publicação Trimestral
 N.º 170, julho - setembro 2023

REDAÇÃO, EDIÇÃO E ADMINISTRAÇÃO

Av. da República, 45 - 3.º Esq. - 1050-187 Lisboa
 Tel.: 217 934 637 - Fax: 217 952 349
 bspq@uevora.pt - www.spq.pt

Diretor: Paulo Mendes

Diretores-adjuntos: Ana Paula Esteves, Bruno Machado, Maria José Lourenço, Pedro S. F. Mendes, Vasco D. B. Bonifácio

Comissão de Aconselhamento Editorial:

Augusto Tomé, Helder T. Gomes, João Paulo R. F. André, Joaquim L. Faria, Jorge Morgado, Mário N. Berberan-Santos

ESTATUTO EDITORIAL

Disponível em:
www.spq.pt/boletim/estatuto_editorial

PUBLICIDADE

Sociedade Portuguesa de Química
 secretariado@spq.pt

DESIGN GRÁFICO E PAGINAÇÃO

Rodrigo Nina
www.rodrigonina.com
rodrigo.pnina@gmail.com
 Tel.: 964 819 822

IMPRESSÃO E ACABAMENTO

Sersilto, Empresa Gráfica, Lda.
 Travessa Sá e Melo, 209, Apartado 1208
 4470-116 Gueifães, Maia
 +351 229 436 920
administracao@sersilto.pt
 Tiragem: 1.350 exemplares

As colaborações assinadas são da exclusiva responsabilidade dos seus autores, não vinculando de forma alguma a SPQ, nem a Direção do QUÍMICA. São autorizadas e estimuladas todas as citações e transcrições, desde que seja indicada a fonte, sem prejuízo da necessária autorização por parte do(s) autor(es) quando se trate de colaborações assinadas. As normas de colaboração e as instruções para os autores podem ser encontradas no sítio web da SPQ.

PUBLICAÇÃO SUBSIDIADA PELA

FCT Fundação
 para a Ciência
 e a Tecnologia

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

O Fim da Física e da Química no Nosso Ensino Secundário?

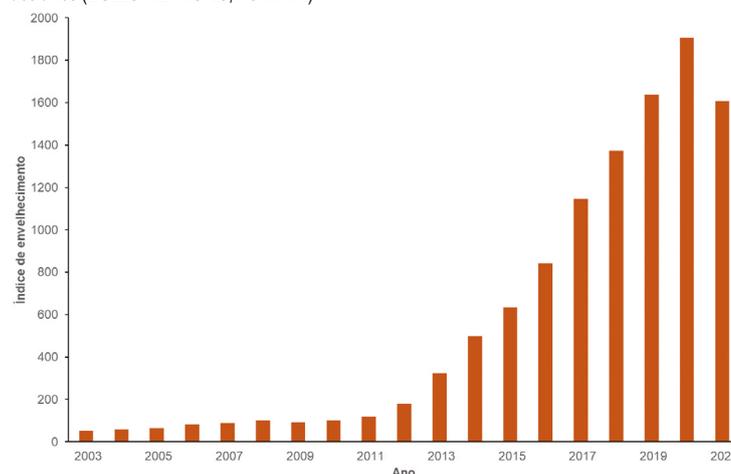
O envelhecimento dos professores do ensino secundário em Portugal é um desafio significativo para o sistema educacional do país. A maioria dos docentes que lecionam nesse nível de ensino tem uma idade avançada, o que pode trazer consequências a curto/médio prazo. Por um lado, a experiência acumulada ao longo dos anos pode ser valiosa, uma vez que esses professores possuem um vasto conhecimento e uma compreensão profunda dos *currícula*. No entanto, por outro lado, o envelhecimento pode levar a uma menor capacidade de adaptação às novas metodologias de ensino, tecnologias e abordagens pedagógicas emergentes. Além disso, a aposentação em massa desses professores pode criar uma lacuna de conhecimento e experiência, tornando absolutamente necessário um esforço para atrair e formar novos profissionais qualificados para ocupar essas vagas.

Temos hoje uma população envelhecida em Portugal e também nos docentes dos ensinos básico e secundário. De acordo com o relatório sobre o Estado da Educação 2021 do Conselho Nacional de Educação (EE2021-CNE), a percentagem de docentes do Ensino Público em Portugal com idade superior a 60 anos aproxima-se dos 22%. No terceiro ciclo do ensino básico e no ensino secundário (3.º CEB+5) 55,3% dos professores têm mais de 50 anos e somente 1,7% tem menos de 30 anos. Este facto torna-se ainda mais claro se verificarmos como variou o índice de envelhecimento no 3.º ciclo e no ensino secundário de acordo com dados da Direção-Geral de Estatísticas da Educação e Ciência compilados pela PORDATA (DGEEC/ME-MCTES, PORDATA) (Figura 1). Este índice de envelhecimento é definido como o número de professores com 50 ou mais anos por cada 100 professores com menos de 35 anos. Hoje temos mais de 15 professores com mais de 50 anos por cada professor com menos de 35.

E o que se passa na área do ensino da Química? O ensino da Química no nosso país é lecionado por docentes do grupo de recrutamento 510 para o Ensino da Física e da Química. De acordo com a publicação *Perfil do Docente 2020/2021 – Análise Sectorial* da autoria da Direção-Geral de Estatísticas da Educação e Ciência (DGEEC), da Direção de Serviços de Estatísticas da Educação (DSEE) e da Divisão de

Estatísticas do Ensino Básico e Secundário (DEEBS), existiam 6018 docentes em 2020/2021 no grupo de recrutamento 510 (5484 no ensino público e 534 no ensino privado). Atente-se que o número de professores de Física e Química que se reformou durante o decénio entre 2011/2012 e 2021/2022 foi de 581, e com tendência crescente nos últimos anos. Esta tendência não é estranha atendendo ao número elevado de professores com idade avançada. É mesmo de esperar que os professores agora com mais de 50 anos se reformem maioritariamente nos próximos dez anos. Se atendermos a que mais de 50% dos atuais professores tem acima dessa idade, podemos ter na próxima década um número de professores de Física e de Química a reformar-se que poderá ascender a valores da ordem de 3000. No mesmo sentido vão os dados de um outro estudo do Conselho Nacional de Educação (Regime de Seleção e Recrutamento do Pessoal Docente da Educação Pré-Escolar e Ensinos Básico e Secundário - CNE), estudo pedido pela Assembleia da República ao CNE em 2018. Na sua página 51 aponta que entre 2019 e 2030 ir-se-ão aposentar 50,3% dos professores de Física e Química atualmente em exercício de funções. Parece assim seguro que na próxima década vamos ter a aposentação de cerca de 3000 docentes de Física e Química.

Figura 1 – Índice de envelhecimento no 3.º ciclo e no ensino secundário ao longo dos anos (DGEEC/ME-MCTES, PORDATA).



Este número, por si enorme, pode também ser uma oportunidade de renovação do corpo docente. Impõe-se assim saber como está a ser assegurada essa renovação e perguntar o que está a ser feito para contrariar esta tendência.

Mais uma vez vamos recorrer aos números. De acordo com dados da DGEEC/ME-MCTES, PORDATA, podemos afirmar que no quinquénio 2003-2007 houve, em média, por ano, 5340 diplomados nos cursos de formação de professores para todos os níveis de ensino (do pré-escolar ao secundário). No quinquénio 2017-2021 este número baixou significativamente para apenas 1562 diplomados por ano. Verifica-se assim que cada vez mais a profissão de professor aparece como menos atrativa para os candidatos ao ensino superior.

Convém recordar que nestes períodos analisados, o número global de candidatos ao ensino superior aumentou.

Estes números, já por si preocupantes, tomam uma outra dimensão quando se olha para os professores de Física e Química para o 3.º CEB e secundário que se formaram em cada ano (Figura 2). A quebra é de tal modo abrupta que se torna difícil, na escala apresentada, saber os números dos últimos anos: 2017 – 5; 2018 – 6; 2019 – 6; 2020 – 8; 2021 – 3. A manter-se esta tendência, nos próximos cinco anos formar-se-ão menos de 25 professores de Física e Química a nível nacional e na próxima década não será possível chegar aos 50 novos professores.

Temos assim a tempestade perfeita. Na próxima década ir-se-ão aposentar cerca de 3000 professores de Física e de Química e ir-se-ão formar menos de 50. O erro associado a estas previsões é muito baixo

pois as aposentações dependem essencialmente do avançar inexorável do tempo, e quanto aos novos professores, o número de admissões dos últimos anos para os cursos de formação de professores de Física e de Química leva a pensar que a estimativa de 50 novos professores é francamente otimista.

Quais são as consequências para os futuros alunos do 3.º CEB e do secundário?

A primeira consequência é o número de turmas disponibilizado pelas escolas ir diminuindo, podendo no futuro, por falta de professores, algumas escolas nem colocarem a possibilidade de terem turmas de Física e Química. A segunda é que a educação dos nossos cidadãos fica mais incompleta, em especial num Mundo em que os conhecimentos básicos de Química e de Física são fundamentais para uma cidadania informada. E finalmente, irá acontecer uma diminuição do número de estudantes que no seu acesso ao Ensino Superior se candidatam a estas áreas do conhecimento.

O poder político tem conhecimento da situação tal como se comprova pelo estudo pedido em 2018 pela Assembleia da República ao CNE. Mas, pelo menos até ao presente, não se têm visto medidas para que a situação descrita seja seriamente abordada. A SPQ tudo fará para que este problema, que forçosamente se avizinha, seja transmitido a quem de direito para que se possa encontrar soluções a curto, médio e longo prazo.

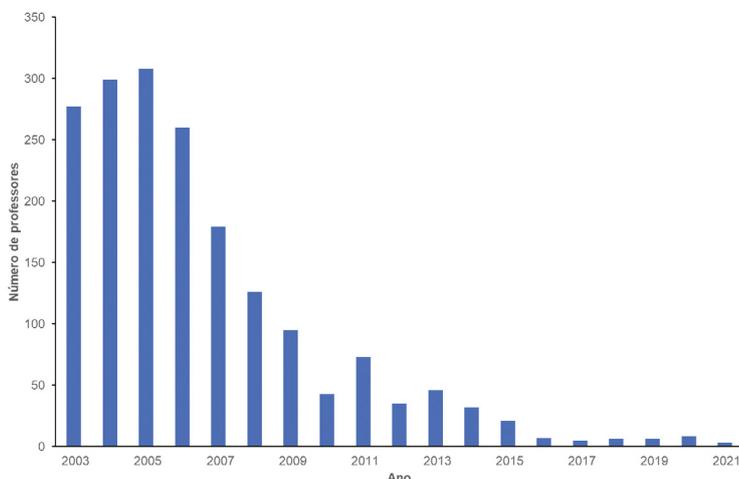
>

J. P. Leal

Secretário-Geral Adjunto da SPQ

jpleal@ctn.tecnico.ulisboa.pt

Figura 2 - Diplomados nos cursos de formação de professores de Física e Química ao longo dos anos (DGEEC/ME-MCTES, PORDATA).



XXVIII Encontro Nacional da Sociedade Portuguesa de Química

Foto de Grupo do XXVIII EN-SPQ.



O XXVIII Encontro Nacional da Sociedade Portuguesa de Química (XXVIII EN-SPQ) teve lugar no centro de congressos de Aveiro de 24 a 26 de julho de 2023 e contou com o alto patrocínio de Sua Excelência o Presidente da República Portuguesa. O tema do congresso foi “Química Sem fronteiras Com diversidade”.

Participaram no encontro cerca de 450 congressistas, que contribuíram com oito lições plenárias, incluindo as dos galardoados com os prémios Ferreira da Silva, Fraústo da Silva e Luso-Espanhol “Prémio Lourenço-Madinaveitia” e a comunicação do prémio Vicente de Seabra. Foram, ainda, apresentadas 26 comunicações convidadas, 66 comunicações orais e 228 comunicações em cartaz.

A sessão de abertura contou com a presença do Presidente da SPQ, Joaquim Faria, dos *Chairs* do XXVIII EN-SPQ, Artur Silva (que também interveio enquanto Vice-Reitor da Universidade de Aveiro) e João Rocha, e do Diretor do Departamento de Química da Universidade de Aveiro, Armando Silvestre.

O programa científico do XXVIII EN-SPQ iniciou-se, como é habitual, com a lição plenária do prémio Ferreira da Silva 2022, José J. G. Moura (*Embracing metals with proteins - a personal history*, Universidade Nova de Lisboa). Esta sessão inicial contou, também, com a lição plenária do prémio Fraústo da Silva, Carlos F. G. C. Geraldés (*Lanthanide nuclear paramagnetic shift and relaxation in structural NMR and MRI - a personal experience*, Universidade de Coimbra), galardão criado

recentemente, no mandato da anterior direção da SPQ. As restantes conferências plenárias foram proferidas por cientistas estrangeiros, um deles recipiente do prémio Lourenço-Madinaveitia, Luis Liz-Marzan (*From anisotropic to asymmetric nanoparticle growth*, Bionanoplasmonics Lab, CIC biomaGUNE, Donostia/San Sebastián, Espanha). Estas comunicações abordaram diferentes áreas da Química e as suas interfaces, nomeadamente: Jose Luis Mascareñas (*Transition metal catalysis in biological habitats*), Karine de Oliveira Vigier (*Catalytic amination of bio-based compounds*), Robert Pascal (*Tormented polycyclic aromatic compounds*), Alberto Credi (*New directions for artificial molecular machines and motors*) e Sixto Malato (*Development of solar photoreactors for water treatment*).

No que concerne às comunicações convidadas, procurou-se que representassem de forma equilibrada as diferentes instituições em que se investiga e ensina Química, tendo o encontro contado com apresentações de 10 instituições portuguesas de Ensino Superior e três estrangeiras.

No quadro da celebração do centenário da morte do Prof. Ferreira da Silva e do nonagésimo aniversário do nascimento do Prof. Fraústo da Silva, o programa do XXVIII EN-SPQ dedicou duas sessões a estes vultos da Química portuguesa.

Palestrantes da sessão comemorativa do nonagésimo aniversário do nascimento do Professor Fraústo da Silva.



Sessão de abertura.





Entrega da medalha do Prémio Ferreira da Silva ao bisneto Dr. Vicente Ferreira da Silva, que participou na sessão de homenagem.

Na última sessão do XXVIII EN-SPQ o químico galardoado com o prémio Vicente de Seabra 2022, Tiago Rodrigues, da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, proferiu a palestra intitulada *Machine learning tools to accelerate the chemical sciences*.

Na sessão de encerramento estiveram presentes o Presidente da SPQ, o Presidente da Comissão Organizadora e Científica e o Senhor Engenheiro Dias de Sousa em representação da Fundação Jacqueline



Entrega do prémio Vicente de Seabra 2022 a Tiago Rodrigues.



Entrega de um dos prémios para melhor comunicação em cartaz.

Dias de Sousa, a entidade patrocinadora dos três prémios de melhores comunicações em cartaz que foram entregues nesta sessão. O sucesso do XXVIII EN-SPQ ficou, também, a dever-se à contribuição dos mais de vinte patrocinadores, que interagiram ativamente com os participantes do congresso e aos quais estamos muito reconhecidos.

O XXVIII EN-SPQ terminou com um enorme agradecimento aos palestrantes, participantes, patrocinadores, comissões organizadora e científica e, muito em especial, a todos os voluntários que trabalharam abnegadamente, mesmo ao fim de semana, em prol da organização do evento, sem os quais este não teria acontecido. Foi, ainda, anunciado que o próximo Encontro Nacional da SPQ terá lugar em Coimbra. Mais informações sobre o XXVIII EN-SPQ podem ser encontradas em xxviiienspq.events.chemistry.pt.

>

Artur M. S. Silva
Chair do XXVIII EN-SPQ
artur.silva@ua.pt

João Rocha
Co-Chair do XXVIII EN-SPQ
rocha@ua.pt

International Symposium on Synthesis and Catalysis

A quinta edição do congresso *International Symposium on Synthesis and Catalysis (ISySyCat2023)* decorreu na Universidade de Évora, no Colégio do Espírito Santo (CES), entre 5 e 8 de setembro de 2023 e foi, mais uma vez, um grande sucesso pelo número de participantes e conteúdo programático. A importância da promoção do diálogo entre a academia e a indústria foi mais uma vez demonstrada pela dinâmica entre os participantes no evento, proporcionando contactos de interesse.

Com perto de 220 participantes, oriundos de 32 países, pertencentes a várias instituições académicas e também associados ativos da indústria química, o congresso destacou-se pelo seu programa científico

de excelência e pelo apelativo e descontraído programa social. A síntese química e a catálise foram as áreas nucleares do evento, promovendo sinergias entre estas e temas da atualidade, nomeadamente a sustentabilidade, a energia e a saúde, com grande foco no desenvolvimento de fármacos. Os temas discutidos, entre outros, foram os seguintes: síntese total; síntese em química medicinal, química biológica e ciência de materiais; novos reagentes, catalisadores, estratégias e conceitos em síntese orgânica; biocatálise em síntese; organocatálise; utilização da química em fluxo para a síntese de compostos-chave; aplicações de compostos organometálicos em síntese e catálise; síntese estereossele-

tiva; síntese e propriedade de moléculas funcionais e materiais orgânicos; métodos catalíticos, sustentáveis e “verdes”; desenvolvimento de processos para alvos farmacêuticos chave; instrumentos computacionais para síntese e catálise e síntese de polímeros.



Sessão de abertura, com a presença da Professora Hermínia Vasconcelos Vilar (Reitora da Universidade de Évora), Professora Maria Clara Canotilho Grácio (Diretora da Escola de Ciências e Tecnologia da Universidade de Évora), Professor Rui Paulo Vasco Salgado (Diretor do Instituto de Investigação e Formação Avançada da Universidade de Évora), Professor Joaquim Luís Bernardes Martins de Faria (Presidente da Sociedade Portuguesa de Química) e Professor Anthony Burke (Universidade de Coimbra e *Chairman* do Congresso).

Quanto ao programa científico, este contou com 15 lições plenárias, 22 comunicações orais convidadas e 53 comunicações orais *flash*. Foram apresentadas 112 comunicações em painel, em três sessões, tendo-se verificado uma ativa discussão dos trabalhos apresentados entre os participantes e a comissão científica.

De entre os oradores de renome internacional convidados há que destacar a presença do Professor Bernard Lucas (“Ben”) Feringa, químico orgânico especialista em nanotecnologia e catálise assimétrica e laureado com o prémio Nobel da Química em 2016. Considerado “um dos mais criativos químicos dos dias atuais”, o seu trabalho sobre a conceção e síntese de máquinas moleculares valeu-lhe (em conjunto com Sir J. Fraser Stoddart e Jean-Pierre Sauvage) um dos mais prestigiados prémios do mundo.

Foram atribuídos sete prémios aos participantes que apresentaram trabalhos de destaque: um prémio para a melhor comunicação oral (patrocinado pela Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA) e seis prémios para comunicações em painel (patrocinados pela Thieme Group Stuttgart e pela Royal Society of Chemistry).

Além do programa científico de excelência, houve ainda tempo e espaço para os participantes desfrutarem de um variado programa social, que contou com pausas para convívios e discussão em *coffee breaks*, um *cocktail* de receção com animação musical e um jantar de gala para todos os participantes num dos hotéis mais famosos da cidade. Uma visita guiada à histórica cidade de Évora, patrocinada pela câmara municipal/posto de turismo foi disponibilizada gratuitamente para todos os participantes interessados e uma visita às



Lição plenária do Professor Bernard Lucas (“Ben”) Feringa, Prémio Nobel da Química em 2016.



Espaço dedicado às sessões das comunicações em painel.

instalações da adega Plansel em Montemor-o-Novo, com almoço acompanhado de degustação de vinhos, foi outra das opções disponíveis no evento.

A quinta edição do ISySyCat superou mais uma vez os seus objetivos e foi um enorme sucesso. A sexta edição do ISySyCat irá decorrer na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, de 2 a 5 de setembro de 2025.

A Comissão Organizadora agradece a todas as pessoas e entidades que colaboraram, tornaram possível e contribuíram indubitavelmente para o sucesso deste congresso, nomeadamente os patrocinadores e instituições que apoiaram o evento. Uma palavra de reconhecido agradecimento é devida à Universidade de Évora e à Sociedade Portuguesa de Química. Por último, um agradecimento a todos os participantes que, com as suas contribuições, garantiram a qualidade do ISySyCat2023.

Mais informações sobre o evento encontram-se disponíveis na página web do congresso (isysycat2023.events.chemistry.pt) e numa reportagem efetuada pela Divisão de Comunicação da Universidade de Évora (uevora.pt/ue-media/noticias?item=38285).

>

A Comissão Organizadora

isysycat2023@chemistry.pt

6th Symposium on Medicinal Chemistry of University of Minho

O 6th Symposium on Medicinal Chemistry of University of Minho ocorreu a 15 de junho de 2023, no Campus de Gualtar, em Braga. Esta edição teve como tema *Drug Discovery in the 21st Century* e juntou cerca de uma centena de participantes provenientes de todo o país e estrangeiro, dos quais 75% jovens químicos, bioquímicos e farmacêuticos.

O programa contemplou lições plenárias e comunicações orais convidadas proferidas por oradores altamente conceituados, provenientes quer da academia, quer da indústria farmacêutica. Aos mais jovens foi dada a oportunidade de apresentarem os seus trabalhos sob a forma de comunicação oral ou poster. As palestras inspiradoras dos especialistas, e o entusiasmo dos mais jovens, marcaram o evento que se materializou na troca de experiências e saberes num ambiente descontraído e convidativo à discussão.



O Symposium on Medicinal Chemistry of University of Minho é um evento bienal, que terá a sua próxima edição em 2025. Informações sobre a 7.^a edição, em tempo útil, poderão ser encontradas nas notícias do Centro de Química da UMinho (cq.uminho.pt).

> **Maria Alice Gonçalves Carvalho**
mac@quimica.uminho.pt



6th Symposium
on Medicinal Chemistry
of University of Minho

Primeira Escola do Projeto *SupraLife* em Biomateriais Poliméricos Supramoleculares Funcionais

A primeira escola do projeto europeu *Twinning SupraLife* (Grant Agreement No. 101079482), intitulada Biomateriais Poliméricos Supramoleculares Funcionais, teve lugar na Universidade de Aveiro, entre os dias 19 e 24 de março de 2023.

Este evento contemplou um programa científico de excelência, de 19 a 21 de março, compreendendo palestras plenárias proferidas por cientistas de renome mundial provenientes de oito países: E. W. “Bert” Meijer (Universidade Tecnológica de Eindhoven, Países Baixos), Sébastien Lecommandoux (Universidade de Bordéus, França), Helena Azevedo (Universidade do Porto/i3S – Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Portugal), Alvaro Mata (Universidade de Nottingham, Reino Unido), Patricia Dankers (Universidade Tecnológica de Eindhoven, Países Baixos), Francesco Ricci (Universidade de Roma Tor Vergata, Itália), Roxanne Kiełtyka (Universidade de Leiden, Países Baixos), Thomas Hermans (Universidade de Estrasburgo, França), Zaida Álvarez, (Instituto de Bioengenharia da Catalunha, Espanha), Andreas Walther (Universidade de Mainz, Alemanha), Iva Pashkuleva (Universidade do Minho/3B’s Research Group, Portugal), Manuel Melle-Franco (Universidade de Aveiro/CICECO – Instituto de Materiais de Aveiro, Portugal), Ghislaine Vantomme

(Universidade Tecnológica de Eindhoven, Países Baixos) e Claudio Perego (Universidade de Ciências Aplicadas e Artes do Sul da Suíça).

As palestras centraram-se em tópicos que incluíram polímeros supramoleculares funcionais, polímeros de inspiração biológica, estratégias biomiméticas, modelação molecular, plataformas/matrizes bioinstrutivas, biomateriais dinâmicos, hidrogéis supramoleculares e seu uso na libertação controlada de fármacos, diagnóstico, terapêutica, engenharia de tecidos ou medicina regenerativa. O programa científico incluiu ainda apresentações em painel, maioritariamente vocacionadas para estudantes e investigadores jovens, e contou com a presença de mais de 130 participantes.

Participantes presentes no programa científico.



Foram atribuídos prémios aos três melhores *posters* (Jana Fetzer, Max Planck Institute for Polymer Research, Alemanha; Akhil Venugopal, Instituto de Bioengenharia da Catalunha, Espanha; Daniele Del Giudice, Universidade de Roma “La Sapienza”, Itália), os quais foram patrocinados pela Avantor – VWR e Dias de Sousa.

O evento compreendeu ainda um programa de formação em competências transversais e transferíveis, de 22 a 24 de março, visando o desenvolvimento profissional e alargar as perspetivas de carreira de estudantes e investigadores em início de carreira. Este programa, que incluiu *workshops* e mesas redondas em tópicos subordinados aos temas de escrita de projetos, comunicação de ciência, escrita de artigos e publicações e desenvolvimento de carreira, foi desenvolvido em colaboração com outros projetos *Twinning* vigentes e também coordenados pela Universidade de Aveiro, nomeadamente os projetos EpiViral (*Grant Agreement No. 952373*), EPIBOOST (*Grant Agreement No. 101078991*) e FONDA (*Grant Agreement No. 101079134*) e contou com a presença de mais de 260 participantes.



Participantes presentes no programa de formação em competências transversais e transferíveis.

Os participantes salientaram o ambiente estimulante e a excelente qualidade das palestras plenárias, assim como dos *workshops* em competências transversais.

Mais informação acerca deste evento em supralife.eu/firstschool.

>

João Borges

supralife@ciceco.ua.pt

Portugal Ganha Medalha de Bronze e Menção Honrosa na Olimpíada Internacional de Química



Simone Pinto ganhou a medalha de bronze e Tiago Sousa obteve uma menção honrosa na 55.ª edição da Olimpíada Internacional de Química (IChO), que teve lugar em Zurique, no *campus* ETH Zurich Hönggerberg, entre os dias 16 e 25 de julho.

A IChO é a maior competição internacional de Química. A 55.ª edição envolveu 348 estudantes de 89 países. Neste evento, estudantes de nível secundário de todo o mundo aplicam os seus conhecimentos numa prova exigente que consiste em dois exames de 5 h, um prático e um teórico. Os tópicos excedem o programa do Ensino Secundário, o que requer uma preparação anual

promovida pela Sociedade Portuguesa de Química.

A delegação portuguesa foi constituída por Ana Armada (Colégio Dom Diogo de Sousa), Miguel Gomes (Escola Secundária Lima-de-Faria), Simone Pinto (Colégio Luso-Francês) e Tiago Sousa (Escola Secundária São João do Estoril), selecionados através das Olimpíadas de Química. Foram acompanhados pelos mentores Dr. Vasco Batista e João Pereira.

Portugal atingiu este ano o melhor resultado de sempre, o que só foi possível com o apoio da Universidade de Aveiro e do Colégio Internato dos Carvalhos. Nestas preparações estiveram envolvidos a Professora Alzira Rebelo, Professor Avelino Silva, Dr. Carlos Silva, João Pereira, Ricardo Santos, Vasco Batista, Professora Diana Pinto e Professora Maria do Amparo Faustino.

A organização procura continuar esta série de bons resultados, encontrando-se a preparar agora a participação na 27.ª Olimpíada Ibero-Americana de Química, que irá decorrer no Equador e na 56.ª IChO, que irá decorrer na Arábia Saudita entre 21 e 31 de julho de 2024.

>

João Pimenta

joao.mp.pereira@outlook.com

>

Vasco Batista

vfb@live.ua.pt

12.^a Edição do Concurso ChemRus – ChemRus 2023

O Grupo de Químicos Jovens lançou um desafio empolgante para os alunos do ensino básico e secundário: criar vídeos originais realizando experiências relacionadas com o tema “A química das cores”. Neste ano, o evento ChemRus teve uma adesão incrível, com mais de 40 vídeos enviados por escolas de várias regiões do continente. É notável destacar a criatividade, o rigor científico e a segurança demonstrados pelos participantes ao manusear os reagentes em laboratório durante a realização das experiências. A competição apresentou um alto nível, tanto em termos científicos quanto na qualidade das artes gráficas utilizadas nos vídeos. O Júri teve uma tarefa difícil em selecionar os vencedores, tendo sido escolhidos dois projetos como vencedores e outros quatro receberam menções honrosas.

Os vencedores foram: “Fogo Azul”, da equipa constituída por Daniela Pereira e Mariana Bencomo e pela professora Ema Afonso da Escola Secundária da Amadora e “A Couve-roxa como Indicador de Ácido-base”, da equipa constituída por Carolina Nunes e Joana Graça e pela professora Filipa Batalha do Colégio Vasco da Gama.

As menções honrosas foram: “Semáforo Químico”, da equipa constituída por Gonçalo Simões, Ricardo Rocha e Rodrigo Timóteo e pela professora Maria José Henriques do Agrupamento de Escolas de Vagos; “Azul Veloz”, da equipa constituída por Afonso Fernandes, António Lima e Letícia Rodrigues e pela professora Isménia Loureiro da Escola Secundária de Maximinos; “Espectrofotometria”, da equipa constituída por Alexandru Rusu, Andreia Ernesto e Mariana Castro e pela professora Manuela Sofia Gonçalves de Almeida da Escola Secundária Padre António Macedo; “Reciclagem de Metais”, da equipa constituída por Daniela Lavado e Lara Hine Chinita e pela professora Filipa Batalha do Colégio Vasco da Gama.

Os vídeos dos vencedores e menções honrosas podem ser vistos em jovens.spq.pt/chemrus2023.

Parabéns a todos os envolvidos pela sua dedicação e entusiasmo em mostrar a magia da química através das cores!

>

Carolina Jesus

carolinaajesus@gmail.com

José Luís Figueiredo Eleito Sócio Efetivo da Academia das Ciências de Lisboa

José Luís Figueiredo, professor Emérito da Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto (FEUP), foi eleito sócio efetivo da 3.^a Secção (Química) da Classe de Ciências da prestigiada Academia das Ciências de Lisboa (ACL). A eleição teve lugar na reunião plenária que decorreu no dia 25 de maio de 2023, depois de quase uma década como sócio correspondente. A tomada de posse dos/das novos/as sócios/as da ACL teve lugar no dia 6 de julho de 2023, no Salão Nobre da ACL.

Licenciado em Engenharia Químico-Industrial pela Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto em 1968, diplomado em Engenharia Química pelo *Imperial College of Science and Technology* e doutorado pela Universidade de Londres em 1975, José Luís Figueiredo iniciou a sua carreira docente na FEUP em 1969, tendo dado a sua última aula em 2015. Professor Catedrático desde dezembro de 1979, desenvolveu a sua investigação nas áreas da



catálise heterogénea, processos químicos e materiais de carbono. Conta com mais de 350 artigos científicos publicados em revistas internacionais, e inúmeras distinções e prémios nacionais e internacionais que colecionou ao longo da sua extensa carreira.

A lista atual de membros da Classe de Ciências e, em particular, da 3.^a Secção (Química) pode ser encontrada em acad-ciencias.pt/academicos/classe-de-ciencias-2.

>

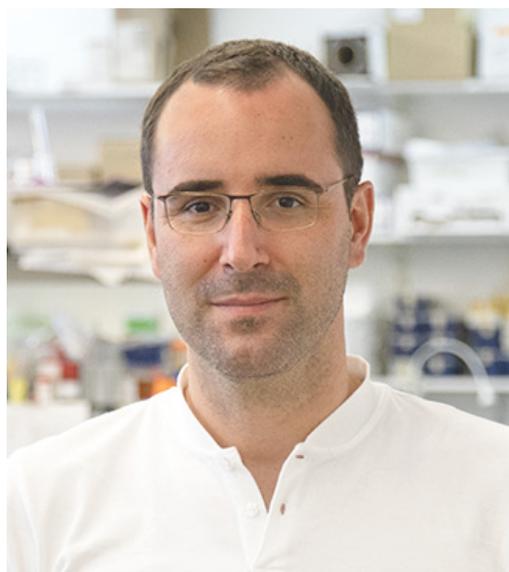
Bruno Machado

brunofm@fe.up.pt

Prémio EFMC-WuXi AppTec para Excelência em Biologia Química 2023

A Federação Europeia de Química Medicinal e Biologia Química (EFMC) atribuiu o primeiro Prémio EFMC-WuXi AppTec para Excelência em Biologia Química ao Professor Gonçalo Bernardes (*University of Cambridge*, Reino Unido, e Instituto de Medicina Molecular, Lisboa, Portugal), pela sua contribuição inovadora no campo da biologia química e biologia do cancro. A sua investigação inovadora aborda questões-chave em química e medicina molecular através de estratégias inovadoras que unem diferentes áreas.

O prémio consiste num diploma, um cheque de 7500 € e um convite para apresentar uma palestra no Simpósio Internacional EFMC em Biologia Química. O prémio será entregue no EFMC-ISCB 2023 (efmc-iscb.org), que se realizará em Basileia, Suíça, de 16 a 18 de novembro de 2023.



>
Bruno Machado
brunofm@fe.up.pt

Prémio de Inventor Europeu Atribuído a Avelino Corma

Avelino Corma Canós, cofundador do *Instituto de Tecnologia Química (ITQ)* da *Universitat Politècnica de València*, Espanha, e do *Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)*, recebeu o Prémio de Inventor Europeu pela sua Carreira Excepcional no campo da Química, atribuído pelo *European Patent Office (EPO)*. O prémio foi entregue durante uma cerimónia em Valência, Espanha, em 4 de julho de 2023.

O Prémio de Inventor Europeu é um dos prémios de inovação mais prestigiados da Europa e homenageia indivíduos e equipas que encontraram soluções para alguns dos maiores desafios do nosso tempo, contribuindo para o progresso técnico, desenvolvimento social e sustentável e prosperidade económica. O prémio de carreira, em particular, honra a contribuição



continuada de um inventor europeu cuja dedicação, esforços incansáveis e inventos patenteados tiveram um grande impacto no seu campo técnico e na sociedade.

>
Bruno Machado
brunofm@fe.up.pt

Prémio Internacional IUPAC-Zhejiang NHU de 2023 para Avanços em Química Verde

O Prémio Internacional IUPAC-Zhejiang NHU, atribuído bienalmente, foi estabelecido em 2019 para encorajar químicos jovens em início de carreira e químicos mais experientes com uma carreira consolidada,

bem como realçar a importância dos avanços em Química Verde. Os vencedores da edição de 2023 deste prémio foram anunciados durante o 49.º Congresso Mundial de Química da IUPAC.



Xile Hu



Mirabbos Hojamberdiev



Jiayu Peng



Zhe Zhuang

O Professor Xile Hu do *Swiss Federal Institute of Technology*, Suíça, foi o vencedor do prémio para químico experiente pelas suas descobertas científicas feitas nas áreas de Catálise Verde e Energia Verde. Os vencedores do prémio de início de carreira foram: Mirabbos Hojamberdiev, da *Technical University Berlin*, Alemanha, em reconhecimento pelo seu trabalho no desenvolvimento de estratégias para sintetizar compostos de aniões mistos para a fotossíntese artificial; Jiayu Peng do M.I.T., E.U.A., em reconhecimento pelo seu trabalho no desenvolvimento de princípios para a otimização de catalisadores; e Zhe Zhuang da *Stanford University*, E.U.A., em reconhecimento pelo seu trabalho no avanço do campo das reações de funcionalização C-H de substratos nativos usando oxidantes e catalisadores eficientes.

O Professor Xile Hu foi convidado a proferir uma lição plenária na 10.ª Conferência Internacional da IUPAC sobre Química Verde, que decorrerá de 25 a 29 de outubro de 2024 em Pequim, China. Os três jovens vencedores do prémio foram convidados a apresentar palestras convidadas na mesma conferência. Adicionalmente, cada um dos vencedores do prémio terá a oportunidade de escrever uma breve revisão crítica sobre o seu tema para publicação na revista *Pure and Applied Chemistry*.

Mais informações sobre este prémio em iupac.org/awardees-of-the-2023-iupac-zhejiang-nhu-international-award-for-advancements-in-green-chemistry.

>

Bruno Machado

brunofm@fe.up.pt

Prémio Jovem Investigador EurJIC–Wöhler 2023

A Dr.ª Felicitas Lips é a vencedora do Prémio Jovem Investigador EurJIC–Wöhler 2023 pela sua publicação inovadora *Synthesis and Reactivity of a Neutral Homocyclic Silylene* (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202114485; DOI: 10.1002/anie.202114485). A Dr.ª Lips concluiu o seu Doutoramento em 2011 sob a supervisão de S. Dehnen. Após dois pós-doutoramentos (com P. P. Power na *University of California Davis* e com W. Uhl na *Westfälische Wilhelms-Universität Münster*), tornou-se líder júnior de um grupo de investigação nesta última universidade em 2015.

O Prémio Jovem Investigador EurJIC–Wöhler destina-se a homenagear um jovem cientista doutorado pela publicação de trabalhos científicos de destaque no campo da Química Inorgânica. Este trabalho, do qual o jovem cientista deverá ser o autor correspondente, já deve estar publicado e não deverá ter mais de dois anos no momento da candidatura.

O prémio é concedido pela *Wöhler Association for Inorganic Chemistry* da GDCh e pelo *European Journal of Inorganic Chemistry* (EurJIC), e foi entregue à Dr.ª Felicitas Lips durante o simpósio *Highlights from Inorganic Chemistry* no *GDCh Science Forum Chemistry*, que decorreu entre 4 e 6 de setembro de 2023 em Leipzig,



Alemanha. Este incluiu um certificado de prémio e uma recompensa monetária de 1500 €. Os prémios são apoiados financeiramente pela *Chemistry Europe*, uma associação de 16 sociedades químicas europeias que representam mais de 75 000 químicos.

A lista de todos os premiados pode ser encontrada em: chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/hub/journal/10990682c/eurjicwoehleryounginvestigatorprize.

>

Bruno Machado

brunofm@fe.up.pt

Prémio *EuChemS Lecture* 2022 Atribuído a **Athina Anastasaki**



>

Bruno Machado
brunofm@fe.up.pt

O Prémio *EuChemS Lecture* 2022 foi concedido à Investigadora Júnior do ETH Zürich Athina Anastasaki pelo seu trabalho no campo da química dos polímeros. Todos os anos são premiados os principais resultados atingidos por um investigador júnior que trabalha no campo da Química num país com uma organização pertencente à *EuChemS*.

Athina Anastasaki é *Assistant Professor* no ETH Zürich, onde lidera o Laboratório de Materiais Poliméricos. As principais áreas de investigação da sua equipa incluem a síntese fundamental de polímeros, auto-agregação (*self-assembly*) e reciclagem química, predominantemente na área de polimerização radicalar controlada. Como coautora de inúmeras publicações, Editora Associada do *Journal Polymer Chemistry* (RSC), vencedora de uma bolsa ERC e de vários prémios, possui um perfil de investigação excepcional, que agora é reconhecido pela *EuChemS* com a atribuição do *Lecture Award*.

Athina Anastasaki receberá formalmente o prémio e dará uma lição plenária convidada no 9.º Congresso de Química da *EuChemS* (ECC9), que será realizado em Dublin, Irlanda, em 2024. Mais informações acerca deste prémio disponíveis em euchems.eu/awards/lecture-award.

Prémio *EuChemS Walter Thiel* Atribuído a Felix Plasser

Felix Plasser, da *Loughborough University*, Reino Unido, foi homenageado com o primeiro Prémio *EuChemS Walter Thiel* em Química Computacional e Teórica pela Divisão de Química Computacional e Teórica da *EuChemS*.

Walter Thiel foi um dos principais químicos teóricos europeus do final do século XX e início do século XXI. O prémio, concedido bianualmente, reconhece a contribuição científica notável de um jovem investigador de um país afiliado à *EuChemS* e consiste numa medalha e de um cheque no valor de 1000 euros. O prémio é patrocinado pelo *Max Planck Institute for Coal Research*, Mülheim an der Ruhr, Alemanha, pelas Sociedades Alemã e Suíça de Química e pela *Chemistry Europe*. Felix Plasser recebeu o prémio na Conferência Europeia de Química Computacional e Teórica (*EuChemS CompChem* 2023) que decorreu a 27 de agosto de 2023, em Tessalónica, Grécia.

A investigação de Felix Plasser centra-se na fotoquímica computacional e no desenvolvimento de métodos químicos quânticos, sendo reconhecido pelo seu trabalho em funções de onda no estado



excitado. Os métodos desenvolvidos fornecem novas informações conceituais ao incorporar ideias da Teoria do *Exciton*, da Teoria da Ligação de Valência e da aromaticidade do estado excitado. Mais informações acerca deste prémio disponíveis em euchems.eu/divisions/computational-chemistry-2/walter-thiel-award.

>

Bruno Machado
brunofm@fe.up.pt

Arilação de Alcinos Terminais

Os alcinos são componentes estruturais úteis em síntese orgânica e importantes em ciência dos materiais devido à rigidez estrutural e às propriedades eletrônicas peculiares. Por exemplo, os alcinos arílicos podem estar presentes em produtos naturais e em compostos bioativos. Para a formação de ligações C(sp)-C(sp²) conducentes à síntese deste tipo de compostos, existem métodos catalisados por metais de transição, e outros que não fazem uso destes metais. No entanto, o desenvolvimento de novos métodos eficientes para a síntese de alcinos arílicos que não necessitem de metais de transição perspectiva-se de grande utilidade.

Qiuling Song (Fujian Province University, Fuzhou, e Henan Normal University, Xinxiang, ambas na China) e colegas desenvolveram um acoplamento do tipo-Sonogashira sem metais de transição para a arilação *one-pot* de alcinos terminais (estrutura geral apresentada na imagem). A abordagem baseia-se na remoção do hidrogênio acetilénico por ação de *n*-BuLi, seguida pela adição de trifenilborato de piridina, originando um intermediário trifenilborato de alquinilo, que por uma transformação mediada por *N*-iodossuccinimida (NIS) origina o alcino arílico pretendido.

Usando esta abordagem *one-pot* com três etapas, os investigadores realizaram a arilação de vários alcinos terminais aromáticos e alifáticos. O método de síntese utilizado evidenciou boa compatibilidade com grupos



Crédito: ChemistryViews

funcionais e rendimentos moderados a excelentes. Outros boranos também foram usados com sucesso, incluindo um triaquilborano e triarilboranos com grupos eletroaceitadores ou eletrodadores. Os investigadores propõem que o mecanismo da reação envolva uma adição eletrofílica de I⁺ ao intermediário de boro tetracoordenado, seguida por uma migração e uma eliminação *syn* de modo a restabelecer a ligação tripla.

Fontes

Arylation of Terminal Alkynes, chemistryviews.org/arylation-of-terminal-alkynes (acedido em 12/03/2023).

M. Ye, M. Hou, Y. Wang, X. Mai, K. Yang, Q. Song, *Org. Lett.* **2023**, 25, 1787-1792. DOI: 10.1021/acs.orglett.3c00586.

>

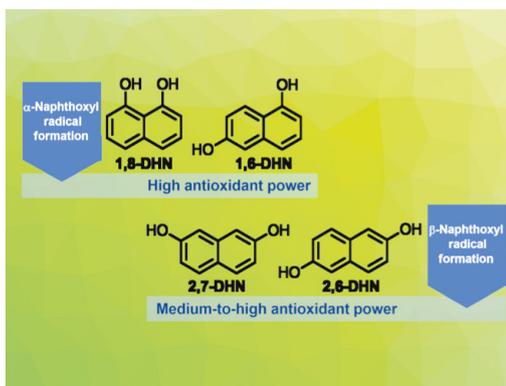
Ana Paula Esteves

aesteves@quimica.uminho.pt

Atividades Antioxidantes de Naftalenos Hidroxilados

Sistemas antioxidantes eficientes, sustentáveis e biocompatíveis podem ter aplicações diversas, nomeadamente em nanomedicina, indústrias química e alimentar, embalagem e ciência de materiais. Neste contexto, a nível molecular, tem surgido interesse em unidades estruturais de ocorrência natural com grande capacidade de doar átomo(s) de hidrogénio e/ou com propriedades de transferência de eletrões. Como exemplo, pode referir-se o 1,8-di-hidroxinaftaleno (1,8-DHN), um derivado policetídeo de ocorrência natural, envolvido na biossíntese de pigmentos de alomelanina em vários fungos, como *Aspergillus fumigatus* e *Cladosporium sphaerospermum*. Este composto possui propriedades antioxidantes excelentes, as quais podem ser atribuídas à estabilização dos radicais ariloxilo resultantes da transferência do átomo de hidrogénio (HAT, do inglês *hydrogen atom transfer*) via ligação de hidrogénio intramolecular e deslocalização.

Paola Manini (Universidade de Nápoles Federico II, Itália) e colegas investigaram o potencial antioxidante



Crédito: ChemistryViews

de naftalenos hidroxilados e procuraram estabelecer relações entre estrutura e propriedades antioxidantes. A equipa de investigação comparou quatro isómeros de di-hidroxinaftaleno (DHN): 1,8-DHN, 1,6-DHN, 2,6-DHN e 2,7-DHN (na imagem) usando abordagens experimental

e teórica combinadas. Compararam ainda os compostos referidos com o 1-naftol (1-HN) e o 2-naftol (2-HN), usados como referência. Como complemento dos estudos computacionais, os investigadores realizaram ensaios de antioxidantes, estudos de fotólise *laser flash* e o isolamento de intermediários oligoméricos formados em processos de polimerização oxidativa para comparar essas espécies.

Nestes estudos, descobriram que um maior poder antioxidante e processos HAT mais rápidos estão associados com um padrão de substituição α (1,8-DHN e 1,6-DHN), comparativamente com os DHNs com padrão de substituição β (2,6-DHN e 2,7-DHN). Referem ainda que os principais fatores que regem a atividade antioxidante dos DHNs são a formação e a extinção dos radicais naftoxilo

intermediários. Este trabalho pode ser útil para a conceção de antioxidantes da próxima geração.

Fontes

Antioxidant Activities of Hydroxylated Naphthalenes, chemistryviews.org/antioxidant-activities-of-hydroxylated-naphthalenes (acedido em 05/02/2023).
V. Lino, P. Manini, M. Galeotti, M. Salamone, M. Bietti, O. Crescenzi, A. Napolitano, M. d'Ischia, *ChemPlusChem* **2023**, *88*, e202200449. DOI: 10.1002/cplu.202200449.

>

Ana Paula Esteves

aesteves@quimica.uminho.pt

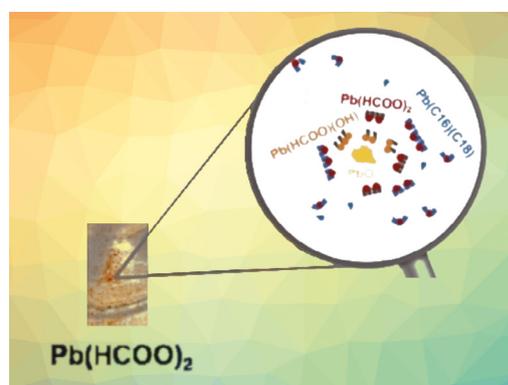
Uma Pintura Incomum com um Composto de Chumbo Raro

Rembrandt van Rijn (1606-1669) foi um dos mais inovadores e importantes pintores holandeses do século XVII. O seu quadro mais famoso, *The Night Watch*, pintado em 1642, e exposto atualmente no *Rijksmuseum* em Amsterdão, é uma das suas obras-primas mais importantes, sendo a maior de todas, com uma dimensão de 3,79 × 4,53 m. Rembrandt mostrou o seu virtuosismo, não apenas pela composição ousada com luz marcante e efeitos de sombra presente nas suas obras, mas também pela procura constante por novos materiais e técnicas de pintura.

Victor Gonzalez (Universidade Paris-Saclay, Gif-sur-Yvette, França, e *Rijksmuseum Conservation & Science*, Amsterdão, Países Baixos) e colegas identificaram formato de chumbo, um composto muito pouco comum para pinturas, em várias áreas do *The Night Watch*.

A "Operação *Night Watch*" é um projeto de investigação e conservação abrangente no qual conservadores, historiadores de arte e outros cientistas de várias áreas científicas colaboram na análise de *The Night Watch* de Rembrandt. Como parte deste projeto, a composição e distribuição de materiais foram examinadas por difração de raios-X-macro. Estudos de difração de raios-X-micro baseados em sincrotrão e estudos de microscopia infravermelha foram também realizados em paralelo usando amostras muito pequenas, o que tornou possível que os investigadores identificassem e mapeassem vários compostos de chumbo presentes nas camadas de tinta de Rembrandt.

Os pigmentos de chumbo foram muito utilizados por Rembrandt. O mais comum foi o chumbo branco,



Crédito: ChemistryViews

uma mistura de carbonatos de chumbo - hidrocerussita ($Pb_3(CO_3)_2(OH)_2$) e cerussita ($PbCO_3$). O chumbo também está presente noutros pigmentos e nos seus produtos de decomposição. No entanto, esta equipa de investigação descobriu a presença (improvável) de formato de chumbo(II) ($Pb(HCOO)_2$), um composto que nunca havia sido encontrado em pinturas a óleo históricas. O formato de chumbo, o sal de chumbo do ácido fórmico, foi encontrado em várias áreas do *The Night Watch*, por vezes associado com plumbonacrita ($Pb_3(CO_3)_3O(OH)_2$), outro composto raro de chumbo.

Para investigar a origem química do formato de chumbo, os investigadores produziram modelos de camadas de tinta de acordo com "receitas" antigas. Por exemplo, o óleo sicativo era preparado aquecendo óleo de linhaça, o aglutinante mais comum para tintas na época, com óxido de chumbo (PbO). O óxido de chumbo é um secante metálico, fazendo com que as tintas endureçam mais rapidamente. Este estudo mostrou que o PbO na tinta a óleo pode reagir para formar formato de chumbo. Embora não tenha sido detetado PbO em *The Night Watch*, os resultados sustentam a hipótese de que terá sido usado um óleo contendo este secante de chumbo. Estes resultados fornecem pistas sobre

as práticas pictóricas de Rembrandt e a reatividade dos agentes secantes de chumbo nas matrizes a óleo de pinturas históricas. No entanto, outras hipóteses também devem ser consideradas. Trabalhos de conservação anteriores do *The Night Watch*, em particular a possível adição de um verniz à base de óleo no século XVIII, podem ter favorecido a formação de formato de chumbo na pintura. Estes investigadores prosseguem os trabalhos com a investigação da cinética de formação de formato de chumbo e compostos associados, bem como a sua estabilidade em tinta a óleo.

Fontes

An Unusual Painting with an Unusual Lead Compound, chemistryviews.org/an-unusual-painting-with-an-unusual-lead-compound (acedido em 06/02/2023).
V. Gonzalez, I. Fazlic, M. Cotte, F. Vanmeert, A. Gestels, S. De Meyer, F. Broers, J. Hermans, A. van Loon, K. Janssens, P. Noble, K. Keune, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, e202216478. DOI: 10.1002/anie.202216478.

>

Ana Paula Esteves

aesteves@quimica.uminho.pt

Papel Higiénico como Fonte de PFAS em Águas Residuais

As águas residuais podem conter compostos potencialmente nocivos, nomeadamente substâncias per- e polifluoroalquiladas (PFAS), que podem ser libertadas no meio ambiente. Os PFAS foram encontrados, por exemplo, em produtos de higiene pessoal e o papel higiénico pode ser uma fonte de PFAS em águas residuais. Alguns fabricantes de papel usam PFAS como agentes humectantes, que podem contaminar o papel final e, além disso, o papel higiénico reciclado pode ser feito com fibras provenientes de materiais que contenham PFAS.

Timothy G. Townsend (Universidade da Flórida, Gainesville, EUA) e colegas avaliaram esta potencial fonte de contaminação por PFAS em sistemas de águas residuais, caracterizando quer papel higiénico, quer lamas de águas residuais. No seu estudo, a equipa de investigação utilizou rolos de papel higiénico vendidos em diferentes regiões do mundo e recolheu amostras de lamas de esgoto de estações de tratamento de águas residuais dos EUA. Após extração dos PFAS presentes nos papéis e em sólidos de lamas, a sua análise foi realizada por cromatografia líquida de ultra alta resolução-espectrometria de massa *tandem* (UHPLC-MS/MS).

Os investigadores detetaram seis compostos-alvo nas amostras de papel higiénico: ácido perfluoro-hexanóico (PFHxA), ácido perfluoro-octanóico (PFOA), ácido perfluorodecanóico (PFDA), diéster de fosfato de fluorotelómero 6:2 (diPAP 6:2), diéster de fosfato de fluorotelómero 6:2/8:2 (diPAP 6:2/8:2) e diéster de fosfato de fluorotelómero 8:2 (diPAP 8:2). Os DiPAPs encontravam-se também entre os PFAS mais abundantes presentes em lamas de tratamento de águas residuais. Contudo, o diPAP



Crédito: ChemistryViews

6:2 foi o PFAS mais prevalente detetado em ambos os tipos de amostras.

Dos resultados obtidos, os investigadores calcularam que o papel higiénico contribui potencialmente com menos de 4% do diPAP 6:2 total presente no esgoto nos EUA e no Canadá, 35% na Suécia, podendo atingir 89% em França. De acordo com esta equipa de investigação, as percentagens calculadas sugerem ainda que a maior parte dos PFAS entra nos sistemas de águas residuais dos EUA a partir de outras fontes. No entanto, este trabalho de investigação identifica o papel higiénico como uma fonte de PFAS em sistemas de tratamento de águas residuais, podendo ser possivelmente uma fonte importante destes compostos em algumas regiões.

Fontes

Toilet Paper as a Source of PFAS in Wastewater, chemistryviews.org/toilet-paper-as-a-source-of-pfas-in-wastewater (acedido em 11/03/2023).
J. T. Thompson, B. Chen, J. A. Bowden, T. G. Townsend, *Environ. Sci. Technol. Lett.* **2023**, *10*, 234-239. DOI: 10.1021/acs.estlett.3c00094.

>

Ana Paula Esteves

aesteves@quimica.uminho.pt

Nano4fresh: Nanomateriais para a Redução de Desperdícios de Produtos Agroalimentares Perecíveis

>

Vasco Bonifácio

vasco.bonifacio@tecnico.ulisboa.pt

• • • A maior parte dos produtos frescos da UE é produzida em países mediterrânicos devido ao seu clima favorável. Um problema associado a estes produtos é a sua perecibilidade, pois alguns sofrem aceleradamente alterações das suas características após a colheita. Os produtos climatéricos (ex.: tomate, abacate, pera e maçã) exibem amadurecimento contínuo pós-colheita, envolvendo gases da respiração e produção de compostos orgânicos voláteis, como o etileno, que funciona como hormona natural do amadurecimento. Tal leva ao amadurecimento e senescência indesejados e progressivos durante as etapas de armazenamento e/ou transporte à temperatura ambiente. As alterações bioquímicas associadas ao amadurecimento também causam alterações fisiológicas e patológicas, impedindo a sua comercialização e conduzindo a consideráveis perdas económicas. A otimização do manuseamento dos produtos perecíveis é assim um grande desafio na cadeia agroalimentar com vista a prolongar a vida pós-colheita e o transporte para novos mercados.

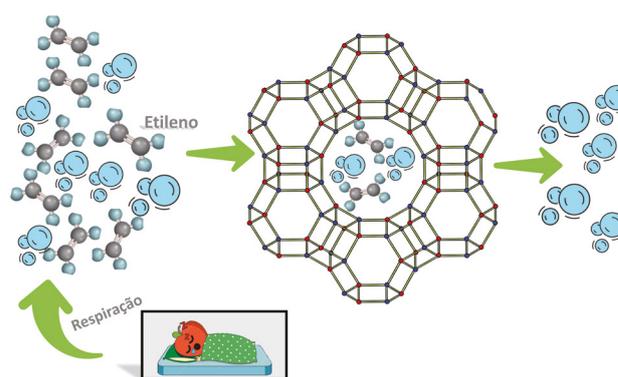
O projeto *Nano4fresh* tem como objetivo prolongar a vida útil de produtos perecíveis, reduzindo tratamentos químicos pós-colheita, perdas e o desperdício alimentar. Tal será alcançado através do desenvolvimento de nanomateriais (carvões, zeólitos, MOFs e PCPs) com características inovadoras e versáteis em termos de adsorção, fotoatividade catalítica e desempenho antibacteriano/fungicida. Novos filtros e fotorreatores serão desenvolvidos para controlar o processo de amadurecimento durante o armazenamento, transporte e distribuição, através da remoção do etileno, levando à erradicação do uso de produtos químicos na pós-colheita para prevenir o amadurecimento. O projeto reúne uma equipa multidisciplinar de investigadores de Portugal, Espanha, Itália e Marrocos, e apresenta ligação com o sector industrial através de uma central frutífera portuguesa (FRUTUS - Estação Fruteira do Montejunto) e do Laboratório RochaCenter (Bombarral), um laboratório de investigação detido por um conjunto de empresas produtoras de pera Rocha.

• • •



>

Ficha Técnica do Projeto

Prof.ª Filipa Ribeiro**Acrónimo:** Nano4fresh**Financiamento:** PRIMA Project ID 1473, Fundação para a Ciência e a Tecnologia - PRIMA/0015/2019.**Equipa:** IST/CQE - Filipa Ribeiro (Coordenador e IR), A. Fernandes, J. M. Silva, I. M. João (CEG-IST), J. P. Lourenço, R. Ferreira, L. V. Dias; **FRUTUS/RochaCenter** - A. Torres Paulo, A. Cristina Rodrigues; **Univ. Granada** - F. Maldonado (IR); **Univ. Camerino** - F. Marchetti (IR); **Univ. Cadi Ayyad** - Abdelaziz Bacaoui (IR).**URL:** nano4fresh.eu

SMART-E: Conceito Multissensorial para Eléctrodos de Bateria Inteligentes para Monitorização em Funcionamento

>

Vasco Bonifácio

vasco.bonifacio@tecnico.ulisboa.pt

• • • A necessidade de controlar as alterações climáticas e a pegada de carbono é crucial para assegurar o desenvolvimento sustentável da sociedade, sendo uma força motriz para a eletrificação do sector dos transportes. No entanto, são necessárias soluções inovadoras para satisfazer a autonomia de condução, o carregamento rápido e a segurança, para as quais a monitorização da bateria é da maior relevância. A implementação de um conceito de monitorização de baixo custo e omnipresente terá um impacto elevado na vida útil de baterias que sirvam múltiplas aplicações que não apenas veículos elétricos (VE).

O armazenamento de energia tornou-se crítico em muitos sectores que vão desde dispositivos portáteis a grandes unidades estacionárias. Além da implementação de sensores de temperatura e deformação, principalmente no exterior das células, não há soluções efetivas implementadas para monitorização avançada do estado e desempenho ao nível de cada célula individualmente. Isto contrasta com a importância da monitorização simultânea de parâmetros cruciais como tensão, estado de carga e estado de saúde,

além dos parâmetros básicos como temperatura e deformação, que são da maior importância para o tempo de vida da bateria e a segurança.

O impacto da monitorização avançada da bateria a nível da célula é claro: impacto na segurança, situações perigosas serão detetadas numa fase inicial e as ações de mitigação podem ser executadas; impacto positivo na janela térmica funcional da bateria, o que permite implementar uma carga rápida sem problemas de segurança e sem reduzir a vida útil da bateria; impacto na monitorização ao nível de célula, permitindo um equilíbrio adequado no funcionamento da bateria. A miniaturização e ubiquidade do conceito de deteção SMART-E permite a sua adaptação e extensão a outras químicas e arquiteturas de células, contribuindo para a redução de custos, que será de grande relevância para a implantação de sensorização, não apenas em bateria de grandes dimensões e de alta potência utilizadas em VE, mas também a células de baterias utilizadas em dispositivos portáteis, onde as tecnologias de deteção existentes hoje em dia não são possíveis de implementar.

• • •



>

Ficha Técnica do Projeto

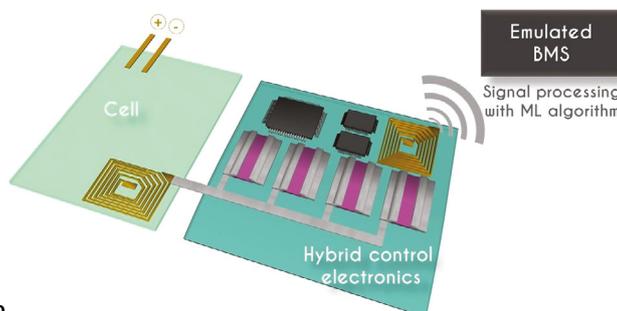
Prof. Luís Pereira

Acrónimo: SMART-E

Financiamento: Fundação para a Ciência e a Tecnologia - 2022.04012.PTDC.

Equipa: UNINOVA - Luís Pereira (IR); ALMASCIENCE - Diana Gaspar (co-IR);

Centro de Química UMinho - Maria Manuela Silva.



Défice de Elementos Químicos na Produção Industrial: a Importância das Fontes Secundárias

>
Filipe LS Monteiro*
João Pinto
João Colónia
Nicole Ferreira
Thainara Viana
Jéssica Jacinto
Daniela Tavares
Carlos Vale
Eduarda Pereira
Bruno Henriques

Deficit of Chemical Elements in Industrial Production: The Importance of Secondary Sources. *The European Union has classified rare earth elements as critical raw materials of high economic value and commercial interest, essential for the needs associated with technological development. These elements are difficult to obtain (mining and subsequent processing) which, associated with negative environmental impacts and high supply risk due to growing demand and the current hegemony of China in the field of supply, makes it pertinent to explore alternative technologies to obtain these elements. For this purpose, we evaluated the potential of live macroalgae to remove and concentrate rare earths from industrial waste as an economic and ecological alternative to conventional methods for obtaining them. As an example, special focus was given to the concentration of these elements from waste fluorescent lamps.*

A União Europeia classificou os elementos terras raras como matérias-primas críticas de elevado valor económico e interesse comercial, fundamentais para as necessidades associadas ao desenvolvimento tecnológico. Estes elementos são de difícil obtenção (mineração e posterior processamento), o que, associado aos impactos ambientais negativos e elevado risco de fornecimento pela crescente procura, e à atual hegemonia da China no campo do seu provimento, torna pertinente a exploração de tecnologias alternativas para a obtenção desses elementos. Com este propósito, procedeu-se à avaliação do potencial das macroalgas vivas para remover e concentrar terras raras a partir de resíduos industriais para a sua obtenção como alternativa económica e ecológica aos métodos convencionais. A título exemplificativo, foi dado especial enfoque à concentração destes elementos a partir de resíduos de lâmpadas fluorescentes.

1. Introdução

As tecnologias industriais e os produtos dependem das matérias-primas e das energias disponíveis. Atualmente, muitos dos recursos naturais do planeta requerem uma gestão sustentável que evite o seu esgotamento [1], bem como a dependência de mercados externos monopolistas. Na atual fase do desenvolvimento industrial, alguns elementos químicos, como as terras raras (ETR), o lítio (Li), o cobalto (Co) e o telúrio (Te), têm um papel fundamental enquanto matérias-primas essenciais. A baixa disponibilidade ou acessibilidade destes elementos na natureza levou a que a União Europeia os considerasse como elementos críticos de elevado valor económico e interesse comercial, principalmente devido aos elevados custos na sua obtenção [2]. O risco de fornecimento destes elementos é, assim, um fator determinante que contribui para

a sua criticidade [3]. Neste artigo, apresenta-se um método com potencial para a recuperação sustentável dos ETR através do uso de macroalgas vivas que, em contacto com soluções contaminadas por estes elementos, os incorporam rapidamente na sua estrutura. Após isolamento, secagem das macroalgas e separação seletiva, os elementos podem ser recuperados.

2. Os elementos terras raras

A designação “terras raras” é usada para referir um grupo de elementos com propriedades químicas semelhantes [4], que incluem o ítrio (Y), o escândio (Sc) e os elementos da série dos lantanídeos: lantânio (La), cério (Ce), praseodímio (Pr), neodímio (Nd), promécio (Pm), samário (Sm), európio (Eu), gadolínio (Gd), térbio (Tb), disprósio (Dy), hólmio (Ho), érbio (Er), túlio (Tm),

itérbio (Yb) e lutécio (Lu) (Figura 1). Contrariamente ao que o seu nome pressupõe, estima-se que existam 130 milhões de toneladas de reservas no mundo [5]. Apesar disso, a produção e a oferta de ETR estão fortemente influenciadas por fatores geopolíticos, uma vez que a China é responsável por 97% da produção e comercialização global [6]. As consequências deste monopólio foram sentidas pela primeira vez em 2006, quando a China introduziu restrições à exportação de ETR [7]. Em 2010, os países dependentes da importação voltaram a ser confrontados com a falta de ETR depois da China ter reduzido repentinamente 70% das suas quotas de exportação. O rápido crescimento na procura destes elementos levou a um aumento do seu preço em mais de 800%, no que veio a ser conhecido como a crise das terras raras [8]. A procura de tecnologias de recuperação de ETR a partir de resíduos é urgente, uma vez que o seu risco de abastecimento é maior do que qualquer outra matéria-prima crítica [7].

Tabela Periódica dos Elementos Químicos

Os elementos terras raras (ETR) são destacados na tabela. Os ETR não lantanídeos (Sc, Y, La, Ce, Pr, Nd, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Lu) estão localizados no bloco d. Os ETR lantanídeos (La, Ce, Pr, Nd, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Lu) estão localizados no bloco f.

Figura 1 - Posição dos elementos terras raras na tabela periódica dos elementos (SPQ 2023) [9].

3. Fontes secundárias de elementos terras raras

O fornecimento de matérias-primas críticas como os ETR é normalmente assegurado a partir da mineração e transformação de minérios naturais. A alternativa explorada neste artigo visa a obtenção destes elementos a partir de produtos em fim de vida, como os resíduos elétricos e eletrônicos (*e-waste*), ou de efluentes industriais, onde se encontram presentes em elevada concentração [10]. Deste modo, fomentar-se-á a economia circular, reduzindo o elevado impacto ambiental que o incremento da sua procura e utilização tende a gerar. Os equipamentos elétricos e eletrônicos englobam uma grande variedade de produtos que vão desde dispositivos móveis pessoais (telefones e computadores) a aparelhos domésticos, como micro-ondas e frigoríficos. A sua renovação gera grandes quantidades de resíduos com elementos críticos valiosos, além de substâncias potencialmente tóxicas [11]. Estima-se que o valor global das matérias-primas presentes nestes resíduos ultrapasse os 55 mil milhões de euros. Todavia, este

fluxo crescente de *e-waste* não tem sido acompanhado por um aumento das taxas de reciclagem [11].

Os elevados custos da reciclagem de *e-waste* levam os países desenvolvidos a exportá-los para países em vias de desenvolvimento, onde o desmantelamento ocorre em condições não regulamentadas e perigosas para o ambiente e as suas populações. Com efeito, muitos destes resíduos contêm concentrações elevadas de elementos tóxicos e persistentes, gerando lixeiras a céu aberto que constituem fontes contaminantes para o solo e águas subterrâneas [12]. A reciclagem dos elementos constitui, assim, uma prática mais segura para a gestão dos resíduos e, como tal, deve ser incentivada [13]. Os *e-waste* podem conter matérias-primas críticas em elevadas concentrações, por vezes superando em uma ordem de grandeza os valores encontrados em minérios extraíveis [14]. Esta situação tem incentivado a procura de métodos para a remoção de elementos presentes nos *e-waste* mais promissores e eficazes do que os métodos clássicos, geralmente dispendiosos e pouco eficazes, o que resulta em produtos com valores não competitivos relativamente aos provenientes da mineração. A procura de métodos eficazes e ambientalmente sustentáveis para a sua recuperação é, presentemente, um desafio para a sociedade [12].

4. Metodologias de recuperação

A maioria dos estudos indicam que a recuperação e purificação de ETR a partir de fontes secundárias são geralmente feitas por processos hidrometalúrgicos. A técnica de separação mais comum é a extração com solventes envolvendo duas fases líquidas, embora existam técnicas envolvendo um líquido e uma fase sólida, como a troca iónica, a separação por membranas, e a separação por processos de sorção [15,16].

A adsorção é provavelmente a metodologia mais apelativa para a recuperação de ETR devido à sua elevada eficiência e ao baixo custo. Também, a vasta disponibilidade de adsorventes tem promovido um forte incremento por parte da comunidade científica no estudo desta técnica [17]. Na essência, a adsorção refere-se à ligação de um ião em fase aquosa na superfície de um adsorvente sólido. Os adsorventes mais comuns para a recuperação de ETR incluem materiais à base de sílica, zeólitos naturais ou modificados, argilas naturais ou modificadas, nanocompósitos e materiais híbridos, entre outros [18-20].

Na biossorção, uma determinada substância é incorporada na superfície de uma matriz biológica [15], ocorrendo o processo na superfície da parede celular do biossorvente, independentemente do metabolismo. Os biossorventes típicos podem incluir bactérias, fungos, algas, resíduos da agricultura, subprodutos industriais e outros biomateriais, como os biopolímeros. Quando o biossorvente se encontra metabolicamente ativo,

pode ocorrer a acumulação intracelular da substância (bioacumulação). Na primeira fase, a substância é incorporada na superfície da parede celular, tal como na biossorção e, depois, é transportada através da parede celular (transporte ativo) e acumula-se no interior da célula. A bioacumulação possibilita maiores percentagens de remoção já que, à medida que a acumulação intracelular prossegue, os locais de ligação na superfície da parede celular são libertados, ficando disponíveis para nova captação. Vários estudos têm demonstrado uma grande variedade de organismos com capacidade para bioacumular ETR, com destaque para as bactérias. Nos últimos anos, as atenções têm sido direcionadas para diversas plantas aquáticas, nomeadamente para as micro e macroalgas [16].

5. As algas na gestão sustentável dos elementos terras raras

As algas são um vasto grupo de organismos fotossintéticos presentes em sistemas aquáticos naturais que têm um papel ecológico essencial, designadamente como sumidouro de dióxido de carbono (CO_2), ajudando a mitigar os efeitos das emissões antropogénicas deste gás de efeito estufa, consequentemente, no combate às alterações climáticas [18]. Para além da clorofila, o principal pigmento fotossintético, as algas possuem outros pigmentos e apresentam diferenças na composição da parede celular, nos produtos de armazenamento e nos flagelos, que permitem a sua classificação em três grupos principais: algas verdes (*chlorophyta*), algas castanhas (*phaeophyta*) e algas vermelhas (*rhodophyta*).

Ao utilizar as águas residuais como meio de cultivo das algas, assumindo as condições ótimas de luz e nutrientes [19], levanta-se a possibilidade de estas serem incorporadas num processo industrial com vista a economia circular. De facto, as tecnologias biológicas têm demonstrado ser uma alternativa promissora na reciclagem de resíduos e na recuperação de matérias-primas críticas de fontes secundárias [20]. Nos últimos anos observou-se um aumento no interesse científico pelo uso das algas, como se pode notar pelo crescente número de publicações científicas (Figura 2). Diversas espécies de algas foram testadas, quer metabolicamente inativas (processos de biossorção), quer metabolicamente ativas (bioacumulação), para a remoção de poluentes persistentes como os metais em águas contaminadas. O desempenho das algas na sorção de iões metálicos difere com as espécies [21]. Apesar da presença de alguns elementos em solução poderem ser tóxicos para as algas, diversos estudos têm mostrado que as macroalgas (por exemplo, *Ulva lactuca*, *Ulva intestinalis*, *Fucus spiralis*, *Fucus vesiculosus*, *Osmundea pinnatifida* e *Gracilaria sp.*) toleram a presença de ETR em águas contaminadas com diferentes forças iónicas e com concentrações de cada elemento na ordem de mg L^{-1} [22].

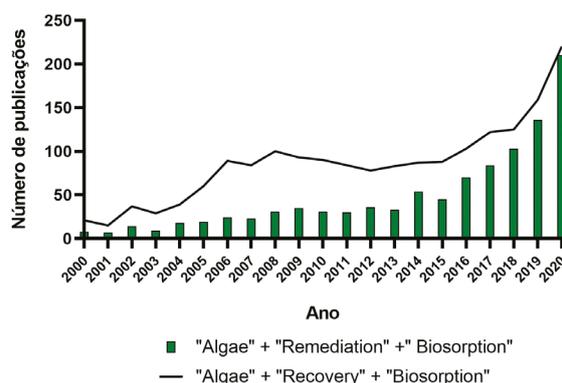


Figura 2 - Número de publicações em revistas ISI contendo as palavras-chave: "Algas", "Remediação", "Recuperação" e "Biossorção". Dados recolhidos em Elsevier ScienceDirect para o período de 2000 a 2020.

6. Principais fatores influenciadores dos processos de biossorção

A eficiência de um biossorvente para o processo pode ser afetada pela presença de outros iões em solução. A presença de vários ETR pode reduzir o desempenho da alga devido à competição entre iões com propriedades químicas semelhantes presentes na solução [23,24]. Também o pH da solução desempenha um papel relevante na biossorção dos ETR e de outros metais, quer influenciando a especiação dos elementos em solução, quer a carga elétrica dos grupos funcionais presentes na superfície dos biossorventes. Diversos estudos concluíram que a biossorção é baixa a pH 1-2 devido à abundância dos iões H^+ , que competem com os catiões ETR em solução. A eficiência aumenta gradualmente com o pH devido à formação de hidróxidos insolúveis [23]. A pH baixo ocorre a protonação dos locais de ligação por gerarem superfícies carregadas positivamente que repelem eletrostaticamente os iões ETR de carga igualmente positiva. Por sua vez, a quantidade do biossorvente adicionado à solução deverá permitir uma interação maximizada entre os iões ETR e os locais de sorção disponíveis. Vários estudos têm mostrado a capacidade das macroalgas vivas para a remoção de elementos em concentrações na ordem das dezenas a centenas de $\mu\text{g L}^{-1}$ [24].

A passagem da experimentação laboratorial para uma escala piloto pré-industrial traz novos desafios. Na futura aplicação desta tecnologia aos efluentes industriais é prevista a necessidade de ajustar as suas condições iniciais para permitir a remoção dos ETR através das macroalgas, nomeadamente o ajuste do pH e a diminuição das concentrações dos elementos tóxicos para as macroalgas. A otimização deste procedimento dificilmente será válida para um largo espectro de efluentes, dada a variabilidade e complexidade dos quelantes que poderão competir com os locais de sorção nas macroalgas.

7. Aplicação ao tratamento de resíduos de lâmpadas fluorescentes

Como exemplo, explora-se em maior detalhe o tratamento dos resíduos provenientes de lâmpadas, nomeadamente a recuperação dos ETR recorrendo a macroalgas marinhas, que de uma forma geral envolve cinco etapas: recolha, desmantelamento, solubilização, pré-concentração/separação do meio aquoso e purificação.

A primeira etapa envolverá a recolha dos resíduos de lâmpadas, sendo aquela que ditará a dimensão e impacto do processo, uma vez que quanto maior for a quantidade de “matéria-prima” angariada, maior será o volume de ETR recuperados.

Em seguida, e após uma pré-seleção, efetuar-se-á o desmantelamento das lâmpadas, com a separação dos componentes metálicos e não metálicos por meios físico-químicos. É de notar que a eficiência da separação depende das técnicas utilizadas, como trituração, corte, moagem e separação magnética ou eletrostática, existindo uma forte relação entre o preço e a eficácia [25]. Deve-se ter em consideração também a constituição da lâmpada, uma vez que os componentes de interesse estão normalmente revestidos e vedados com polímeros que aumentam a resistência e durabilidade do equipamento, os quais poderão ser removidos por aplicação de calor ou dissolução ácida [26].

Determinados tipos de lâmpadas, como as fluorescentes, contêm gás ou vapor interno no qual existe uma pequena quantidade de mercúrio, conferindo particular perigosidade a este tipo de lâmpadas. É recomendado um especial cuidado no seu manuseamento, sendo que o mercúrio deverá ser estabilizado quimicamente numa forma inerte, ou então retido em filtros de carvão ativado [27].

A etapa da solubilização, que permitirá extrair os elementos de interesse do resíduo sólido (Tabela 1), convencionalmente através da utilização de ácidos ou bases fortes, levará na maioria dos casos à solubilização de um conjunto de outros elementos não relevantes (frequentemente à solubilização total do sólido). Através do papel importante das algas, os elementos de interesse serão concentrados na sua biomassa e, desta forma, separados do meio aquoso. Num estudo recente, através da metodologia de resposta de superfície com um desenho experimental de Box-Behnken, Pinto *et al.* [28] otimizaram a remoção e a pré-concentração de Y de um lixiviado de um resíduo de lâmpadas em fim de vida, com alga viva *Ulva sp.*. Nas condições ótimas (salinidade 10 e massa de alga de 9 g L⁻¹, peso fresco), 52% do elemento foi removido da solução em apenas 3 h, ficando concentrado nos tecidos da alga (até 22 mg Y por g de alga). A concentração de Y na alga enriquecida é cerca de 40 vezes superior àquela encontrada num minério comum de apatite (0,5 mg Y

por g de minério), que é uma das fontes primárias de ETR para o mercado [28]. Apesar de estudos realizados com biomassa processada em soluções sintéticas possam reportar enriquecimentos superiores, para diferentes ETR [29-31] o estudo de Pinto *et al.* [28] foi pioneiro ao debruçar-se sobre um resíduo real, onde existe competição na sorção por outros elementos. Além disso, a aplicação da alga viva evita a etapa de processamento prévio da biomassa, assim como o uso de processos complexos para a sua separação do meio aquoso, pós-sorção do Y [28]. A biomassa da alga tem também a vantagem de ser facilmente solubilizada com recurso a soluções muito diluídas de ácido, obtendo-se uma solução muito concentrada nos ETR [32], o que facilita a etapa subsequente, a purificação.

Tabela 1 - Exemplos de estudos onde foi avaliada a extração de elementos terras raras de resíduos provenientes de lâmpadas usadas.

Amostra	Elementos terras raras	Reagentes usados na extração de ETR	Razão massa/volume (g/mL ⁻¹)	Notas	Ref.
Fósforos vermelhos de terras raras	Y, Eu, Tb, Ce	HCl (3-6 mol L ⁻¹)	1:3-1:5	94,6% de ETR	[33]
		HCl (5 mol L ⁻¹)	2:3		
Resíduo de pós fosforescentes	Y, Eu	HCl (1 mol L ⁻¹) combinado com H ₂ O ₂ (2 mL)	1:50	99,0% Y 61,0% Eu	[34]
Lâmpadas fluorescentes em fim de vida	Y, Eu, La, Gd, Tb, Ce, Dy, Nd	CH ₃ COOH (ácido acético) (1 mol L ⁻¹), C ₂ H ₄ O ₃ (ácido glicólico) (1 mol L ⁻¹), HNO ₃ (2 mol L ⁻¹), HCl (2 mol L ⁻¹)	1:10	Usou-se uma segunda extração com HNO ₃ ou HCl para remover todos os ETR	[35]
Resíduos de fósforo de lâmpadas	Y, La, Ce, Eu, Tb, Gd	HCl, H ₂ SO ₄ (2,65 mol L ⁻¹)	31:200	HCl foi mais eficiente do que H ₂ SO ₄ , alcançando recuperações de 86,0% Ce, 81,0% La e 85,0% Tb	[36]
Fósforos tricromáticos	Tb, Eu, Y, Ce	HCl, NaOH (5 mol L ⁻¹)	1:5	A recuperação total dos ETR alcançou 94,0%	[33]

A purificação tem como finalidade recuperar seletivamente os ETR, isto é, separar os elementos individualmente, eliminando as impurezas, para que um produto comercializável possa ser obtido (reintrodução dos ETR nos processos produtivos). Esta é provavelmente a etapa mais desafiante, visto que os ETR têm semelhanças químicas, o que dificulta a sua separação. Métodos de extração líquido-líquido são comumente usados em ambiente industrial porque apresentam bons resultados [27]. Contudo, exigem grandes quantidades de produtos químicos e energia, são complexos, e geram resíduos tóxicos [27]. Na literatura, é possível encontrar um conjunto diversificado de propostas alternativas para separar

os ETR. Dentro da extração líquido-líquido têm-se explorado o fosfato de bis(2-etil-hexilo) (HDEHP), o cloreto de tricapril metilo de amónio [27], os líquidos iónicos P81R.D2EHPA IL, P81R.Cy572 IL [37] e tiocianato de fósforo quaternário [38], entre outros. No entanto, estes métodos continuam a possuir alguma complexidade e requerem um grande número de ciclos de extração. Por exemplo, Patil *et al.* [27] conseguiram separar Eu e Tb com mais de 99% de pureza com HDEHP, usando 55 e 25 ciclos de extração, respetivamente. Métodos eletroquímicos [39], ou métodos que envolvem a redução química de Eu(III) a Eu(II) com zinco metálico, com subsequente precipitação do Eu(II) na forma de sulfato, têm sido também testados com algum sucesso para separar Y de Eu [40]. Usando este método, Strauss *et al.* conseguiram separar cerca de 73% de Eu de uma mistura que continha também Y, obtendo sulfato de európio com 95% de pureza [41]. Contudo, a solução de Y passou a conter também Zn, além do Eu residual, dificultando a obtenção de Y puro. Embora o poder de pré-concentração de ETR das algas vivas seja importante e vantajoso, ainda é necessária mais investigação no sentido de desenvolver métodos que sejam eficientes, sustentáveis e economicamente viáveis na purificação/separação individual dos ETR.

8. Conclusão

Em suma, as macroalgas vivas apresentam-se como

uma ferramenta para a obtenção de ETR através de fontes secundárias de baixo valor, recorrendo a uma biotecnologia simples e de baixo custo. O processo promove a remediação de efluentes com diversos elementos (ETR e outros metais), reduzindo os custos associados ao seu tratamento clássico. Permite, ainda, a obtenção de elementos com enorme procura e de custo elevado (com a perspectiva de subir ainda mais), face às carências existentes no mercado, ao monopólio da China sobre estes elementos de terras raras, e ao constante aumento na sua procura para os componentes eletrónicos e diversos equipamentos para as indústrias e tecnologias.

Agradecimentos

Este trabalho foi financiado pela Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT), I.P. e Ministério da Educação (MEC) através de fundos nacionais, e cofinanciado pelo FEDER, no âmbito do Acordo de Parceria PT2020 e Compete 2020, pelo apoio financeiro ao REQUIMTE e CIIMAR (UIDB/50006/2020, UID/Multi/04423/2019, respetivamente). Bruno Henriques agradece à FCT o contrato de investigação (CEECIND/03511/2018) no âmbito do CEEC Individual 2018, enquanto João Pinto e Jéssica Jacinto agradecem as suas bolsas de doutoramento (2020.05323.BD e UI/BD/151290/2021, respetivamente). Este trabalho foi apoiado pelo projeto N.º 46998_N9ve-REE, cofinanciado pelo programa Portugal 2020 (PT2020), PO Centro e Fundo Europeu de Desenvolvimento Regional.

Referências

- [1] T. Kobayashi, L. Nakajima, *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.* **2021**, *28*, 100439. DOI: 10.1016/J.COGLSC.2020.100439.
- [2] G. A. Blengini, C. E. L. Latunussa, U. Eynard, C. Torres de Matos, D. Wittmer, K. Georgitzikis, C. Pavel, S. Carrara, L. Mancini, M. Unguru, D. Blagoeva, F. Mathieux, D. Pennington, *Publications Office Euro*. DOI: 10.2873/904613.
- [3] M. Hofmann, H. Hofmann, C. Hagelüken, A. Hool, *Sustain. Mater. Technol.* **2018**, *17*, e00074. DOI: 10.1016/J.SUSMAT.2018.E00074.
- [4] X. Wang, Y. Lei, J. Ge, S. Wu, *Resour. Policy* **2015**, *43*, 11-18. DOI: 10.1016/J.RESOURPOL.2014.11.002.
- [5] U. S. Geological Survey, Rare Earths: pubs.usgs.gov/periodicals/mcs2023/mcs2023-rare-earth.pdf (acedido em 12/03/2023).
- [6] S. Massari, M. Ruberti, *Resour. Policy* **2013**, *38*, 36-43. DOI: 10.1016/j.resourpol.2012.07.001.
- [7] M. L. Keilhacker, S. Minner, *Resour. Conserv. Recycl.* **2017**, *125*, 349-362. DOI: 10.1016/J.RESCONREC.2017.05.004.
- [8] N. A. Mancheri, *Resour. Policy* **2015**, *46*, 262-271. DOI: 10.1016/J.RESOURPOL.2015.10.009.
- [9] Sociedade Portuguesa de Química, tabela_periodica.pdf: https://www.spq.pt/files/files/tabela_periodica.pdf (acedido em 14/05/2023).
- [10] K. Parajuly, C. Fitzpatrick, O. Muldoon, R. Kuehr, *Resour. Conserv. Recycl. X* **2020**, *6*, 100035. DOI: 10.1016/J.RCRX.2020.100035.
- [11] R. H. Arduin, F. Mathieux, J. Huisman, G. A. Blengini, C. Charbuillet, M. Wagner, C. P. Baldé, N. Perry, *Resour. Conserv. Recycl.* **2020**, *157*, 104772. DOI: 10.1016/j.resconrec.2020.104772.
- [12] D. Rodríguez-Padrón, Z. A. Allothman, S. M. Osman, R. Luque, *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.* **2020**, *25*, 100357. DOI: 10.1016/j.cogsc.2020.100357.
- [13] R. Ahirwar, A. K. Tripathi, *Environ. Nanotechnol., Monit. Manag.* **2021**, *15*, 100409. DOI: 10.1016/j.enmm.2020.100409.
- [14] A. Islam, T. Ahmed, M. R. Awual, A. Rahman, M. Sultana, A. A. Aziz, M. U. Monir, S. H. Teo, M. Hasan, *J. Clean. Prod.* **2020**, *244*, 118815. DOI: 10.1016/J.JCLEPRO.2019.118815.
- [15] K. Chojnacka, *Environ. Int.* **2010**, *36*, 299-307. DOI: 10.1016/j.envint.2009.12.001.
- [16] S. Dev, A. Sachan, F. Dehghani, T. Ghosh, B. R. Briggs, S. Aggarwal, *Chem. Eng. J.* **2020**, *397*, 124596. DOI: 10.1016/J.CEJ.2020.124596.
- [17] I. Anastopoulos, A. Bhatnagar, E. C. Lima, *J. Mol. Liq.* **2016**, *221*, 954-962. DOI: 10.1016/j.molliq.2016.06.076.
- [18] A. H. Alami, S. Alasad, M. Ali, M. Alshamsi, *Sci. Total Environ.* **2021**, *759*, 143529. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2020.143529.
- [19] R. Kothari, S. Ahmad, V. V. Pathak, A. Pandey, A. Kumar, R. Shankarayan, P. N. Black, V. V. Tyagi, *Biomass Convers. Bioref.* **2021**, *11*, 1419-1442. DOI: 10.1007/s13399-019-00533-y.
- [20] M. Bilal, T. Rasheed, J. E. Sosa-Hernández, A. Raza, F. Nabeel, H. M. N. Iqbal, *Mar. Drugs* **2018**, *16*, 65. DOI: 10.3390/md16020065.
- [21] Z. Lin, J. Li, Y. Luan, W. Dai, *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **2020**, *190*, 110089. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2019.110089.
- [22] M. Costa, B. Henriques, J. Pinto, E. Fabre, M. Dias, J. Soares, L. Carvalho, C. Vale, J. Pinheiro-Torres, E. Pereira, *Chemosphere* **2020**, *252*, 126562. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2020.126562.
- [23] N. K. Gupta, A. Gupta, P. Ramteke, H. Sahoo, A. Sengupta, *J. Mol. Liq.* **2019**, *274*, 148-164. DOI: 10.1016/j.molliq.2018.10.134.
- [24] J. Pinto, B. Henriques, J. Soares, M. Costa, M. Dias, E. Fabre, C. B. Lopes, C. Vale, J. Pinheiro-Torres, E. Pereira, *J. Environ. Manage.* **2020**, *263*, 110376. DOI: 10.1016/j.jenvman.2020.110376.
- [25] M. Kaya, *Waste Manage.* **2016**, *57*, 64-90. DOI: 10.1016/j.wasman.2016.08.004.
- [26] B. K. Reck, T. E. Graedel, *Science* **2012**, *337*, 690-695. DOI: 10.1126/science.1217501.
- [27] A. B. Patil, M. Tarik, R. P. W. J. Struis, C. Ludwig, *Resour. Conserv. Recycl.* **2021**, *164*, 105153. DOI: 10.1016/j.resconrec.2020.105153.
- [28] J. Pinto, J. Colónia, T. Viana, N. Ferreira, D. Tavares, J. Jacinto, A. Abdolvasei, F. L. Monteiro, B. Henriques, E. Pereira, *J. Clean. Prod.* **2022**, *369*, 133299. DOI: 10.1016/j.jclepro.2022.133299.
- [29] D. L. Ramasamy, S. Porada, M. Sillanpää, *Chem. Eng. J.* **2019**, *371*, 759-768. DOI: 10.1016/j.cej.2019.04.106.
- [30] K. Vijayaraghavan, S. Rangabhashiyam, T. Ashokkumar, J. Rockiaraj, *J. Taiwan Inst. Chem. Eng.* **2017**, *74*, 113-120. DOI: 10.1016/j.jtice.2017.02.003.
- [31] A. R. Keshtkar, M. A. Moosavian, H. Sohbatazadeh, M. Mofras, *Groundw. Sustain. Dev.* **2019**, *8*, 144-155. DOI: 10.1016/j.gsd.2018.10.005.

- [32] J. Jacinto, B. Henriques, A. C. Duarte, C. Vale, E. Pereira, *J. Hazard Mater.* **2018**, 344, 531-538. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2017.10.054.
- [33] H. Liu, S. Zhang, D. Pan, J. Tian, M. Yang, M. Wu, A. A. Volinsky, *J. Hazard Mater.* **2014**, 272, 96-101. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2014.02.043.
- [34] Y. Wu, X. Yin, Q. Zhang, W. Wang, X. Mu, *Resour. Conserv. Recycl.* **2014**, 88, 21-31. DOI: 10.1016/j.resconrec.2014.04.007.
- [35] S. Pavón, B. Lapo, A. Fortuny, A. M. Sastre, M. Bertau, *Sep. Purif. Technol.* **2021**, 272, 118879. DOI: 10.1016/j.seppur.2021.118879.
- [36] L. Yurramendi, L. Gijsemans, F. Forte, J. L. Aldana, C. del Río, K. Binnemans, *Hydrometallurgy* **2019**, 187, 38-44. DOI: 10.1016/j.hydromet.2019.04.030.
- [37] S. Pavón, T. Lorenz, A. Fortuny, A. M. Sastre, M. Bertau, *Waste Manage.* **2021**, 122, 55-63. DOI: 10.1016/j.wasman.2020.12.039.
- [38] R. Banda, F. Forte, B. Onghena, K. Binnemans, *RSC Adv.* **2019**, 9, 4876-4883. DOI: 10.1039/c8ra09797f.
- [39] K. Kim, R. Candeago, G. Rim, D. Raymond, A. H. A. Park, X. Su, *iScience* **2021**, 24, 102374. DOI: 10.1016/j.isci.2021.102374.
- [40] B. B. Mishra, N. Devi, K. Sarangi, *Miner. Eng.* **2019**, 136, 43-49. DOI: 10.1016/j.mineng.2019.03.007.
- [41] M. L. Strauss, B. Mishra, G. P. Martins, *REWAS 2019. The Minerals, Metals & Materials Series. Springer, Cham.*, pp 305-309. DOI: 10.1007/978-3-030-10386-6_35.

>

Bruno Henriques

Departamento de Química, Universidade de Aveiro.

LAQV-REQUIMTE – Laboratório Associado para a Química Verde.

Doutorado em Química, é investigador no Departamento de Química da Universidade de Aveiro. A sua área de atividade científica inclui a Química Analítica e Ambiental, e a Biotecnologia, aplicadas à melhoria da qualidade da água, e recuperação de elementos de alto valor económico e/ou estratégico, num contexto de sustentabilidade e economia circular; assim como a avaliação da contaminação ambiental e seus impactos na biota. brunogalinho@ua.pt
ORCID.org/0000-0002-6472-5479

>

Carlos Vale

CIIMAR – Centro Interdisciplinar de Investigação Marinha e Ambiental.

Possui habilitação/agregação em oceanografia química, ex-diretor de departamento, diretor do conselho científico e vice-diretor do IPMA, e vice-presidente do CIEM. A sua especialização inclui o comportamento de contaminantes nos ecossistemas marinhos, as interações com os organismos e os impactos dos contaminantes nos sistemas ambientais em evolução. carlos.vale@ciimar.up.pt
orcid.org/0000-0003-0162-1960

>

Daniela Tavares

Departamento de Química, Universidade de Aveiro.

É doutorada em Química pela Universidade de Aveiro e Técnica Superior de Investigação no âmbito do Projeto de Copromoção N9ve-Rare Earth Elements. A sua investigação tem-se focado no desenvolvimento e

aplicação de novos nanomateriais, bem como na aplicação de biossorventes em novas tecnologias para a remediação de águas contaminadas.

danielatavares@ua.pt

ORCID.org/0000-0002-3196-7922

>

Eduarda Pereira

Departamento de Química, Universidade de Aveiro.

LAQV-REQUIMTE – Laboratório Associado para a Química Verde.

É professora associada no Departamento de Química da Universidade de Aveiro e coordenadora do Laboratório Central de Análises da mesma Universidade. Possui larga experiência científica na avaliação da qualidade ambiental e poluição de zonas estuarinas e costeiras, incluindo bioacumulação e bioamplificação de elementos potencialmente tóxicos ao longo de cadeias tróficas estuarinas. eduper@ua.pt
ORCID.org/0000-0002-6046-5243

>

***Filipe LS Monteiro**

Departamento de Química, Universidade de Aveiro.

É licenciado em Química Analítica pela Universidade de Aveiro. Trabalhou na Indústria, com funções na área da qualidade, de direção de produção e desenvolvimento de novos produtos e tecnologias. É divulgador de ciência, realizando sessões de promoção da Química com recurso ao ilusionismo. Integra este grupo de investigação na procura de soluções aplicadas ao Ambiente e recuperação de elementos de alto valor económico e/ou estratégico. filipelsmonteiro@ua.pt
ORCID.org/0000-0002-9536-0302

>

Jéssica Jacinto

Departamento de Química, Universidade de Aveiro.

LAQV-REQUIMTE – Laboratório Associado para a Química Verde.

É mestre em Biotecnologia Ambiental e Industrial pela Universidade de Aveiro. Atualmente, é bolsista no programa doutoral em Química Sustentável, na mesma instituição. O trabalho de investigação que desenvolve tem por objetivo criar soluções mais sustentáveis para o fornecimento de matérias-primas críticas que encontram aplicação em tecnologias verdes emergentes
jessicajacinto@ua.pt
ORCID.org/0000-0003-0752-9911

>

João Colónia

Departamento de Química, Universidade de Aveiro.

É licenciado em Biotecnologia pelo Departamento de Química da Universidade de Aveiro. Atualmente está a finalizar o mestrado em Biotecnologia Industrial e Ambiental, sendo bolsista de investigação no Departamento de Química. A sua investigação foca-se na recuperação de elementos de elevado interesse tecnológico a partir de resíduos eletrónicos com recursos a macroalgas marinhas vivas. joaocolonia@ua.pt
ORCID.org/0000-0001-5928-1845

>

João Pinto

Departamento de Química, Universidade de Aveiro.

LAQV-REQUIMTE – Laboratório Associado para a Química Verde.

Mestre em Ciências do Mar e da Atmosfera e aluno de doutoramento em Química no Departamento de Química da Universidade de Aveiro. A

sua investigação baseia-se na avaliação de toxicidade de contaminantes emergentes e na sua recuperação através de processos de bioacumulação por parte de macroalgas marinhas.

joao.pedro.pinto@ua.pt

ORCID.org/0000-0002-6175-2906

>

Nicole Ferreira

Departamento de Química, Universidade de Aveiro.

É mestre em Química Analítica e Controlo de Qualidade e licenciada em Química pela Universidade de Aveiro, sendo atualmente bolsista de investigação no Projeto em Copromoção I&D Empresas intitulado MAREmPó. A sua investigação tem como foco a validação de metodologias para quantificação de elementos macro, micro e potencialmente tóxicos em matrizes ambientais e alimentares, além da fortificação de minerais essenciais em macroalgas marinhas. nicoleferrera@ua.pt
ORCID.org/0000-0001-8150-5227

>

Thainara Viana

Departamento de Química, Universidade de Aveiro.

É mestre em Biotecnologia Molecular e licenciada em Biotecnologia pela Universidade de Aveiro, sendo bolsista de investigação no Projeto de Copromoção N9ve-Rare Earth Elements, no Departamento de Química da mesma instituição. A sua investigação baseia-se na biotecnologia ambiental e molecular aplicada à remoção e recuperação de elementos de alto valor económico, como terras raras, através da utilização de macroalgas vivas. thainara@ua.pt
ORCID.org/0000-0001-5246-4809

Paroxetina – O Comprimido da Felicidade

>
Beatriz Dedeiras
Beatriz Machado
Beatriz Raimundo

Paroxetine – The Happiness Pill. *Paroxetine is used to treat many psychological diseases, especially major depressive disorder (MDD). It is a selective serotonin reuptake inhibitor and, thus, a serotonin transporter (SERT) antagonist. In this article, we will discuss the MDD mechanism, the pharmacodynamics and pharmacokinetics of the drug, as well as computational studies, clinical trials, synthesis and commercialization.*

A paroxetina é utilizada no tratamento de muitas doenças psicológicas, especialmente na perturbação depressiva maior (PDM). É um inibidor seletivo de recaptção de serotonina e, desta forma, um antagonista dos transportadores de serotonina (SERT). Neste artigo de revisão irá ser discutido o mecanismo da PDM, a farmacodinâmica e a farmacocinética do fármaco, bem como os estudos computacionais, os ensaios clínicos, a síntese e a comercialização.

Introdução

Uma em cada cinco pessoas experiencia um episódio de perturbação depressiva maior (PDM) na sua vida. Acredita-se que, durante a pandemia de COVID-19, este número tenha aumentado [1]. Como é uma condição tão comum na população, esta foi a nossa motivação para compreender este quadro clínico e como esta doença pode ser tratada. O fármaco escolhido foi a paroxetina (também conhecida como Paxil®, Paxil® CR, Seroxat®, Brisdelle®, Aropax, Pondera, Deroxat, Paroxat, Cebrilin, Pexeva®), a qual pertence à classe de inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS), sendo também um dos fármacos mais utilizados *off-label*, especialmente em crianças e adolescentes [2].

A depressão

Um episódio depressivo maior é caracterizado por um baixo humor ou incapacidade de sentir prazer, ou ambos, durante mais de duas semanas, combinado com alguns sintomas vegetativos e a ocorrência de angústia ou imparidade [1].

Não existe consenso na comunidade científica para concluir o mecanismo através do qual ocorrem episódios depressivos. No entanto, sabe-se que uma redução na síntese de serotonina pode resultar em depressão e isto, por sua vez, pode também resultar numa redução da síntese da serotonina, ou então existe um terceiro fator que pode ser responsável por ambos, ou seja, pela diminuição das taxas de síntese de serotonina e pelo desencadeamento da depressão.

Alguns genes responsáveis pela PDM foram identificados com modificações – polimorfismos – que podem aumentar a sua predisposição para este fenómeno. Estes genes codificam proteínas importantes, tais como: transportadores de recaptção de serotonina; constituintes de recetores; reguladores de sistemas serotoninérgicos ou a enzima triptofano hidroxilase [3].

A 5-hidroxitriptamina (5-HT), ou serotonina, é uma amina biogénica conhecida pelo seu papel como neurotransmissor hormonal. É derivada do triptofano por uma reação de oxidação realizada pela enzima triptofano hidroxilase, seguida de descarboxilação pela descarboxilase de L-aminoácidos aromáticos, nos terminais serotoninérgicos, onde são armazenadas (Figura 1). Encontra-se em maiores concentrações nas terminações nervosas do cérebro, onde se localizam os seus recetores, sendo responsável por diversas atividades, tais como humor, comportamento, ciclos de sono e apetite [4].

Quando existe um excesso de 5-HT, esta é metabolizada pela enzima monoamina oxigenase e aldeído desidrogenase, originando o metabolito ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA).

Após despolarização neuronal, a serotonina é libertada na fenda sináptica e liga-se aos recetores pós-sinápticos de serotonina. A ligação ao recetor desencadeia um mecanismo de *feedback* negativo que reduz a libertação adicional de serotonina para a fenda sináptica. Este mecanismo de *feedback* faz com

que a serotonina seja transportada para o neurónio pré-sináptico (pelo transportador de serotonina, SERT), onde é reciclada de volta para as vesículas pré-sinápticas, ficando assim protegida do metabolismo (Figura 1) [5,6]. Se algum destes mecanismos de síntese ou metabolização falhar, devido a polimorfismos ou situações de stress elevado, pode ocorrer um evento de PDM. Para melhorar a condição do paciente, são prescritos antidepressivos.

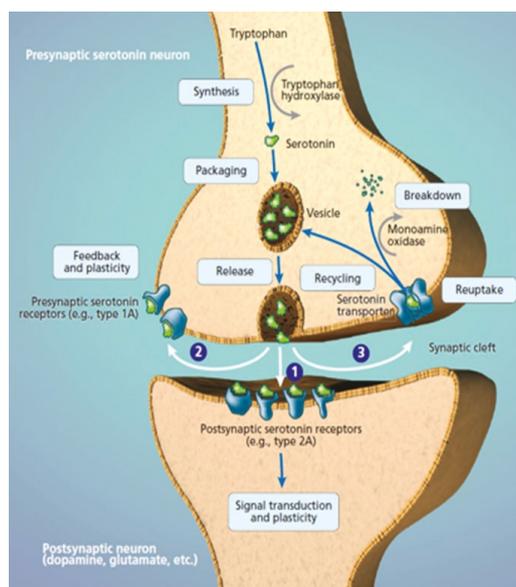


Figura 1 - Sistema de captura de serotonina nos terminais serotoninérgicos. Adaptado de [1].

Outro fator que pode desencadear um episódio de PDM são situações *stressantes*, as quais afetam o mecanismo da serotonina. Esse estado induz a libertação de hormonas e neuropeptídeos (endorfinas, encefalinas e dinorfinas), que ativam os recetores opióides κ (KOR) (proteínas G - G_i e G_o) no sistema nervoso central e periférico. A ativação das proteínas G irá gerar uma cascata de transdução de sinal, a qual fosforila uma enzima que promove a translocação do SERT (transportador de monoamina, seletivo para a serotonina) entre a fenda sináptica e a membrana plasmática, aumentando assim a recaptção de 5-HT [7]. A sinalização prolongada dos KOR em resposta ao *stress* crónico ou incontrolável pode levar à expressão persistente de sinais comportamentais característicos dos transtornos depressivos humanos [5]. Alguns antagonistas desse tipo de recetor estão em ensaios clínicos para combater o *stress* [8].

A extensão da proteína SERT permite a existência de mais do que um local de alta afinidade onde pode ocorrer a ligação dos ISRS, nomeadamente o sítio de ligação principal (cuja localização exata ainda não é conhecida), e mais do que um sítio de ligação alostérica. Estes são responsáveis pelo transporte de iões sódio e cloreto, através do qual é gerado um gradiente eletroquímico capaz de co-transportar ativamente a serotonina para o neurónio [9,10].

Com base nos pontos referidos anteriormente, foram desenvolvidos vários tipos de antidepressivos que já se encontram no mercado, possuindo cada classe uma finalidade diferente [11]:

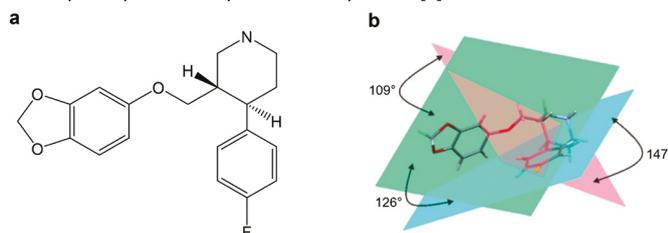
- Inibidores Seletivos de Recaptção de Serotonina (ISRS);
- Inibidores de Recaptção de Serotonina e Norepinefrina (IRSN);
- Antidepressivos Noradrenérgicos e Serotoninérgicos Específicos (ANSE);
- Antidepressivos Tricíclicos (ADT);
- Antagonistas de Serotonina e Inibidores de Recaptção (ASID);
- Inibidores da Monoamina Oxidase (IMAO).

Os ISRS são o foco desta revisão. Estes inibidores bloqueiam o transporte ativo de recaptção de serotonina, inibindo o mecanismo de *feedback* negativo. Este tipo de inibidores faz com que a concentração de serotonina na fenda sináptica aumente, resultando numa maior ativação do neurónio pós-sináptico. Desta forma, os ISRS podem aumentar a transmissão serotoninérgica. Estes são inibidores competitivos de elevada afinidade e especificidade para o sítio de ligação principal dos SERT, e também podem ser responsáveis pela inibição não competitiva alostérica desse mesmo recetor através dos seus sítios de ligação alostéricos. O conhecimento dos sítios de ligação dos ISRS é limitado devido à falta de modelos estruturais fiáveis [12].

Mecanismo de ação e farmacodinâmica

A paroxetina é um derivado da fenilpiperidina, sendo o seu princípio ativo um composto enantiomericamente puro, denominado (-)-(3S,4R)-3-[(2H-1,3-benzodioxol-5-iloxi)metil]-(4-fluorofenil)piperidina (Figura 2a). Os grupos fluorofenilo e benzodioxol estão ligados ao anel de piperidina. A molécula possui dois centros quirais, encontrando-se os seus anéis em três planos distintos (Figura 2b). Possui um doador de ligação por pontes de hidrogénio, quatro aceitadores de ligação por pontes de hidrogénio e quatro ligações rotáveis [4,13]. Estas funcionalidades são de extrema importância para a interação da paroxetina com o centro ativo da enzima.

Figura 2 - (a) Estrutura molecular e (b) representação dos três planos presentes na paroxetina. Adaptado de [4].



Ao pertencer ao grupo dos ISRS, a paroxetina liga-se competitivamente ao SERT, localizado na membrana plasmática dos neurónios e composto por doze secções transmembranares (TM) com *N*- e *C*-terminais intracelulares (Figura 3a), e tem a capacidade de impedir o mecanismo de transporte ativo que leva à recaptção do neurotransmissor de volta ao neurónio pré-sináptico [9,14]. Adicionalmente, é também um inibidor fraco dos recetores de norepinefrina sendo, contudo, mais potente neste local do que outros ISRS. Apesar de ser o ISRS com a maior afinidade conhecida ($K_D = 702 \pm 0,6 \text{ pM}$), este fármaco também apresenta alguns efeitos laterais, pelo que vários estudos têm sido realizados para descobrir qual o mecanismo da sua ligação ao SERT, mas sem sucesso [9]. Algumas informações relacionadas com este fármaco estão presentes na Tabela 1.

Tabela 1 - Propriedades da paroxetina.

IC ₅₀ <i>in vitro</i> (nM) [9]	LD ₅₀ em ratos (mg/kg) [15]	EC ₅₀ em ratos (μM) [16]	LogP [13]	Área da superfície polar (Å) [13]
4 ± 1	350	3,70 ± 0,73	3,6	39,7

Apesar de se desconhecer o mecanismo de ligação ao SERT, através da utilização de cristalografia de raios-X e crio-EM foi possível fazer alguns avanços que demonstraram a ligação do anel de piperidina a um local A, e que os restantes grupos benzodioxol e fluorofenilo ocupam os locais B e C, respetivamente (Figura 3b). Os resultados quanto às posições destes últimos grupos nos locais B e C ainda não são claros, uma vez que foram obtidos resultados contraditórios aos obtidos por cristalografia de raios-X (em ensaios de mutagénese, dinâmica molecular e estudos de ligação com análogos da paroxetina) (Figura 3c) [9].

Na literatura estão presentes resultados de cristalografia de raios-X do complexo paroxetina-SERT a partir dos quais, por comparação com estruturas de raios-X de complexos deste transportador com outros antidepressivos, é possível determinar que o aminoácido T497 sofre um desvio, o que pode ser explicado pelo facto da paroxetina diferir de outros antidepressivos pela presença de um substituinte fluorado que interage exatamente com este aminoácido através de pontes de hidrogénio (Figura 3d). Em adição às pontes de hidrogénio, a interação da paroxetina ao sítio de ligação do SERT baseia-se também em interações hidrofóbicas (entre os anéis aromáticos e interações catião-π), iónicas e não-iónicas [9,17].

Utilizando modulação computacional é possível estudar o sítio de ligação do fármaco. O estudo detalhado dos locais A, B e C permitiu a compreensão das interações que são estabelecidas, sendo também possível encontrar informação relacionada ao estudo da importância do local B para a interação entre este fármaco e o sítio ativo. Este último estudo foi realizado através da introdução de uma mutação num dos aminoácidos, o que resultou na perda de uma ponte de hidrogénio. Porém, esta observação não foi suficiente para compreender em qual dos locais (B ou C) eram inseridos os grupos benzodioxol e fluorofenilo, permanecendo esta dúvida em aberto [9].

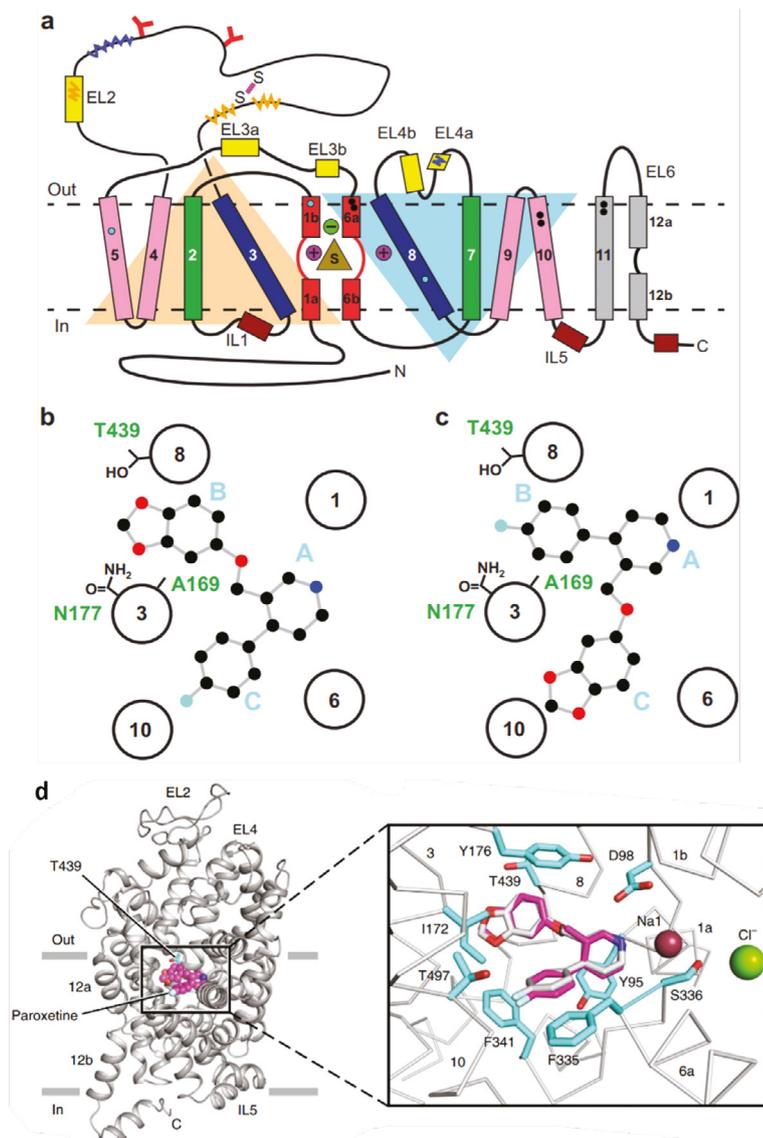


Figura 3 - (a) Representação das doze secções TM do transportador SERT - o triângulo representado pela letra S corresponde ao sítio ativo principal do SERT, circundado por íões sódio (monopositivo, roxo) e cloreto (mononegativo, verde); (b) e (c) Representações simplificadas dos locais A, B e C com duas posições possíveis para a paroxetina; (d) Interações entre a paroxetina (demonstradas em magenta) com alguns dos aminoácidos presentes no sítio de ligação do SERT (demonstrado em azul). Na representação da esquerda, as estruturas da paroxetina e do aminoácido T439 estão destacadas (como esferas de cor magenta e hastes azuis). Adaptado de [9,16].

Os ensaios pré-clínicos envolveram estudos *in vitro* em sinaptossomas de cérebros de ratos, que demonstraram que o fármaco em estudo possuiu a inibição mais potente da recaptção de 5-HT dos ISRS e que os principais metabolitos produzidos após a sua administração oral têm uma atividade mínima, pelo que é improvável que estes contribuam para os seus efeitos clínicos. A partir de estudos *in vitro* e *ex vivo*, compreendeu-se que o bloqueio da recaptção de serotonina nos sinaptossomas depende da dose administrada – são necessárias concentrações mais elevadas de paroxetina para inibir a recaptção de NE e DA, embora a concentração de paroxetina necessária para inibir a recaptção de NE seja inferior à concentração de quaisquer outros ISRS necessária para alcançar o mesmo efeito (devido à sua potência na inibição da recaptção de 5-HT) [14].

Estudos *in vitro* com radioligandos indicaram que a paroxetina tem também uma baixa afinidade com os recetores muscarínicos, adrenérgicos (α e β), dopaminérgicos (D_2), serotoninérgicos (5-HT₂) e histaminérgicos (H_1), quando comparada com os antidepressivos tricíclicos (TCA) e, desta forma, tem uma propensão reduzida para causar efeitos colaterais secundários [4]. Os TCA são agentes psicoativos também usados na depressão e têm baixa seletividade, o que significa que apresentam efeitos sobre um grande número de recetores em todo o corpo.

Os efeitos da administração repetida na sensibilidade do recetor também foram estudados, sendo que a paroxetina não demonstrou desregulação dos adrenorreceptores β centrais e que causa a ativação indireta dos autorreceptores 5-HT_{1A} pós-sinápticos, o que leva a uma redução na atividade serotoninérgica, sendo que a diminuição da capacidade de resposta dos autorreceptores somatodendríticos 5-HT_{1A} resulta no regresso ao normal do disparo serotoninérgico neuronal. Esta poderá ser a causa do atraso no início do tratamento e da resposta aos sintomas. Testes de comportamento múltiplo demonstraram que a paroxetina é um inibidor potente e seletivo da recaptção central de serotonina. Tem sido sugerido que a administração repetida de doses elevadas de paroxetina pode resultar na perda de seletividade na recaptção de 5-HT e do possível efeito na recaptção de NE [14]. Estudos em ratos também mostraram o desenvolvimento da síndrome de serotonina, se esta for combinada com paroxetina ou qualquer outro ISRS. Os ensaios clínicos em humanos indicaram que a paroxetina não deverá ser combinada com um IMAO, L-triptofano, ou outro qualquer fármaco que aumente os níveis de serotonina cerebral. Ainda assim, numa fase pré-clínica, foi estudada a toxicologia do fármaco, onde não se observou qualquer efeito teratogénico ou qualquer evidência de cardiotoxicidade em animais [18].

Farmacocinética

Após administração oral, a paroxetina é completamente absorvida no trato gastrointestinal, com uma excreção muito reduzida (apenas 2% da dosagem administrada é recuperada nas fezes). Através da sua ligação a proteínas plasmáticas (> 90% ligada), este fármaco pode ser distribuído extensivamente através do corpo (incluindo o sistema nervoso central – SNC – porque, devido ao carácter hidrofóbico/lipofílico da amina secundária, pode atravessar a barreira hematoencefálica – BHE), sendo que apenas 1% do fármaco absorvido pode ser encontrado remanescente no plasma. A principal proteína responsável pelo transporte da paroxetina através da BHE é a glicoproteína-P (P-gp), atuando tanto como um substrato como um inibidor desta mesma proteína. Este fármaco sofre um efeito de primeira passagem extenso, com apenas 50% da dose oral a alcançar a corrente sanguínea, sendo que os metabolitos formados são polares (catecol de paroxetina, através da abertura do anel de benzodioxol) e produtos conjugados de reações de oxidação e metilação – estudos *in vivo* concluíram que estes metabolitos são farmacologicamente inativos, não contribuindo para o efeito da paroxetina. Para uma dose oral de 30 mg de hidrocloreto de paroxetina, administrado diariamente durante 30 dias a indivíduos do sexo masculino, verificou-se que o seu tempo de meia-vida era de cerca de 21 h (sendo um tempo relativamente longo, pode ser administrado apenas uma vez por dia). A presença de flúor na posição *para* do anel aromático previne outras metabolizações do fármaco. O fígado é o principal responsável pela depuração deste fármaco, com dois terços dos seus metabolitos a serem excretados na urina e o resto nas fezes, sob a forma de conjugados do ácido glucorónico ou sulfato. No entanto, apenas 1 a 2% da paroxetina é eliminada inalterada na urina [4,18].

Os citocromos P450, também denominados por CYP, são o grupo de enzimas responsáveis por mais de 75% das biotransformações de fármacos que ocorrem no corpo. Estão organizados em famílias, subfamílias e isoformas, de acordo com a percentagem de homologia entre as suas sequências de aminoácidos. Os centros ativos consistem numa zona rígida (composta por um grupo hemo rígido – necessário para as reações de oxidação destes mesmos substratos) e numa zona flexível (cuja flexibilidade permite que o sítio ativo seja exposto, dependendo do tamanho dos substratos que se irão ligar ao hemo). A paroxetina é metabolizada maioritariamente pela isoforma CYP2D6, podendo haver também alguma contribuição de outros CYP, tais como o CYP2C19, CYP3A4/5 e CYP2B6 (Figura 4) [4]. Contudo, este fármaco é também responsável pela inibição dos CYP2D6 e CYP2B6, o que deverá ser tido em conta caso o paciente esteja a tomar outros

fármacos que possam interferir nesta terapêutica. Se os CYP2D6 e CYP2B6 forem os responsáveis pelo metabolismo dos fármacos em co-administração, estes estarão inibidos, o que levará ao aumento da sua concentração no organismo (não são depurados), com um efeito tóxico [4].

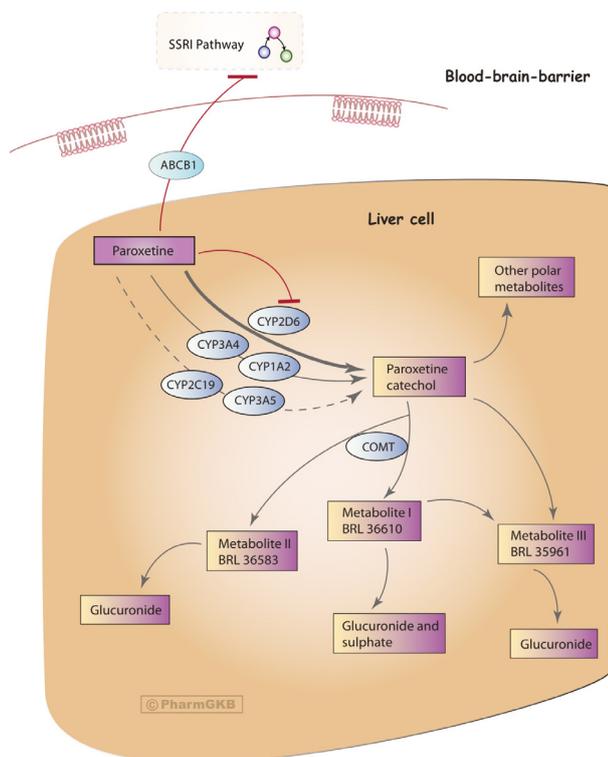


Figura 4 - Metabolização da paroxetina [19].

A farmacocinética do mesilato de paroxetina é muito semelhante em todos os aspetos, apenas com a contraindicação de que não deverá ser administrado juntamente com antipsicóticos, uma vez que pode levar a um aumento na concentração deste fármaco no organismo [12].

Ensaio clínicos

Devido à dimensão que a depressão assumiu ao longo dos anos, foram desenvolvidos ensaios clínicos que compararam a paroxetina com um placebo, com a imipramina e a fluoxetina, de forma a concluir a potência e eficácia deste princípio ativo em relação a outros já presentes no mercado [20-22].

Um elevado número de ensaios clínicos iniciais demonstrou que a paroxetina, em doses de 20 a 50 mg/dia, era mais eficaz do que o placebo na redução dos sintomas da depressão. Um vasto estudo relatou uma redução média na Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HDRS) de 47,8% em pacientes administrados com paroxetina quando comparada com pacientes administrados com placebo (32,6%) [23].

Os ensaios clínicos seguintes compararam a paroxetina com antidepressivos tricíclicos e relacionados, revelando equivalência terapêutica semelhante. Um grande estudo, envolvendo 717 pacientes ambulatoriais com sintomas de PDM, demonstrou a principal redução dos resultados basais de HDRS quando administrados com paroxetina. A eficácia equivalente da paroxetina, fluoxetina, fluvoxamina e sertralina também foi estudada em ensaios clínicos aleatórios, paralelos e duplo-cegos, no qual um estudo implicou que a paroxetina tem um início de ação mais rápido e pode ser mais eficaz no alívio da ansiedade associada do que a fluoxetina (embora as diferenças no início de ação e atividade ansiolítica não tenham sido confirmadas noutro estudo), enquanto que a eficácia no tratamento de curto prazo pode não ser necessariamente traduzida numa profilaxia adequada a longo prazo.

Estudos de recaída compararam a paroxetina com um placebo e a imipramina. A incidência de recaída em pacientes administrados com paroxetina foi significativamente menor do que em pacientes com placebo, mas maior do que em pacientes com imipramina. Como o tratamento em pacientes de idade mais avançada é mais suscetível a efeitos adversos e interações medicamentosas do que em adultos mais jovens, é necessário ter uma abordagem mais cautelosa e racional à terapia antidepressiva. Uma comparação de paroxetina com fluoxetina em 106 pacientes idosos deprimidos em ambulatório favoreceu a paroxetina e, embora as taxas de resposta global tenham sido bastante baixas, qualquer um dos dois fármacos melhorou o funcionamento cognitivo. Em vários outros estudos, incluindo um estudo em pacientes com depressão e demência, foi relatado que a paroxetina tem um rápido início de ação [21].

Ao tratar uma PDM sem complicações, recomenda-se iniciar o tratamento com 20 mg/dia de paroxetina numa dose única matinal. Para os pacientes que não respondem à dose ideal, pode ser administrada gradualmente até um máximo de 50 mg/dia [21].

Os efeitos secundários relatados nos ensaios clínicos nos primeiros dias foram sintomas tais como alterações de humor, dores de cabeça, cansaço, alterações de sono, e breves sensações semelhantes a choque elétrico. Os efeitos secundários graves podem incluir pensamentos suicidas em menores de 25 anos, síndrome de serotonina e loucura [20].

Síntese e comercialização

Em 1995, a empresa Ferrosan A/S (com sede na Dinamarca) patenteou a síntese de vários compostos com o esqueleto 1-alkil-4-piperidina, que inclui o fármaco paroxetina, e descreveu o seu potencial como antidepressivo e contra a doença de Parkinson. A síntese ilustrada na patente original (patente US

4007196) inicia com um carbinol de piperidina, obtido a partir do sesamol. Diferentes processos permitem a transformação de piperidina carbinol ($-\text{CH}_2\text{OH}$) num éter de interesse ($-\text{CH}_2\text{OR}$), como por exemplo [24]:

(a) Tratamento com brometo de fenilmagnésio – a forma *cis* do carbinol origina a forma *cis* do éter entre os átomos de carbono 3 e 4 do anel de piperidina, enquanto o *trans*-carbinol origina a forma *trans* do éter;

(b) Utilização de cloreto de metanossulfonilo em piperidina, e depois reagindo com NaOMe – a forma *cis* do carbinol origina a forma *cis* do éter, enquanto o *trans*-carbinol origina uma mistura de *cis* e *trans* (maioritariamente *cis*);

(c) Usando diciclo-hexilcarbodiimida para realizar a condensação de dois grupos hidroxilo – o *cis*-carbinol origina *cis*-éter, enquanto o *trans*-carbinol origina uma mistura de *cis*- e *trans*-éteres.

Desta forma, obtém-se uma mistura de diastereoisómeros e apenas um deles é o intermediário do princípio ativo desejado, pelo que a resolução desta mistura racémica pode ocorrer após a formação do grupo éter pela adição de metóxido de sódio, sendo a forma *cis* (-) a ativa. A próxima etapa corresponde à adição de uma mistura racémica de (-) ésteres de mentol, seguida da redução destes ésteres com LiAlH_4 . Os intermediários obtidos podem então reagir com cloreto de 1,3-benzodioxolil para obter a estrutura desejada.

Este fármaco foi aprovado pela FDA (EUA) e MHRA (Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos para a Saúde de Inglaterra) em 1992 sob os nomes Paxil e Seraxat, respetivamente. Na patente original da GlaxoSmithKline (patente WO1997003670A1), este fármaco era indicado para o tratamento de alcoolismo, ansiedade, depressão, transtorno obsessivo-compulsivo, ataques de pânico, demência, entre outros [25]. É vendido comercialmente sob a forma de hidrocloreto de paroxetina ou mesilato de paroxetina. A última forma é uma forma genérica da primeira, e a sua principal diferença é baseada na separação entre a forma ativa

(paroxetina) e inativa (hidrocloreto ou mesilato) do sal no trato gastrointestinal. No entanto, ambas as formas são bastante semelhantes em termos das suas propriedades bioquímicas [26].

O fármaco é administrado sob a forma de comprimidos e, para obter uma libertação controlada, utiliza-se poliacarbofil de cálcio como excipiente, que é um polímero de ácido poliacrílico reticulado com divinilglicol, tendo o cálcio como contra-íon, higroscópico mas insolúvel em água. Os íons cálcio são libertados, promovendo a difusão do fármaco da rede polimérica, uma hora e meia a três horas após a ingestão do comprimido [23].

Em 2019, a paroxetina foi o 78.º medicamento mais prescrito nos Estados Unidos e estava no top 10 de antidepressivos prescritos, com mais de 9 milhões de prescrições [27]. Também tem sido investigada noutras doenças além da depressão, como por exemplo na inibição do crescimento de células pancreáticas [28], no tratamento da esquistossomose [29], como anticonvulsivo [30] e no tratamento da ejaculação precoce [31], mostrando versatilidade pelo potencial dos seus efeitos secundários.

Conclusões

Esta revisão aborda a depressão, uma das doenças mais disseminadas na sociedade nos dias de hoje, explicando a forma como se manifesta e como os ISRS são uma solução apropriada, em particular a paroxetina. É também descrita a síntese deste fármaco, como pode chegar ao SERT, e também a forma como interage através de uma resposta como antagonista. Também são demonstrados os efeitos deste fármaco quando se liga ao SERT e quando interage com diferentes alvos.

Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer à Professora Maria Manuel Marques, docente da unidade curricular de Química Medicinal, pela oportunidade desafiante que foi realizar este trabalho de revisão sobre um tema numa área que nos cativa muito.

Referências

- [1] M. A. H. Rot, S. J. Mathew, D. S. Charney, *Can. Med. Assoc. J.* **2009**, *180*, 305-313. DOI: 10.1503/cmaj.080697.
- [2] EMedExperts, Paroxetine (Paxil), emedexpert.com/facts/paroxetine-facts.shtml (acedido em 17/12/2021).
- [3] J. Best, H. F. Nijhout, M. Reed, *Theor. Biol. Med. Model.* **2010**, *7*, 1-26. DOI: 10.1186/1742-4682-7-34.
- [4] M. Kowalska, J. Nowaczyk, Ł. Fijałkowski, A. Nowaczyk, *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 1-21. DOI: 10.3390/ijms22041662.
- [5] V. del Barrio, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, American Psychiatric Association, **2004**, 607-614.
- [6] L. Moses, L. Mohammad-Zadeh, *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **2008**, *31*, 187-199. DOI: 10.1111/j.1365-2885.2008.00944.x.
- [7] L. Zhou, E. L. Stahl, K. M. Lovell, K. J. Frankowski, T. E. Prisinzano, J. Aubé, L. M. Bohn, *Neuropharmacology* **2015**, *99*, 131-141. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2015.07.001.
- [8] W. A. Carlezon, A. D. Krystal, *Depress. Anxiety* **2016**, *33*, 895-906. DOI: 10.1002/da.22500.
- [9] J. A. Coleman, V. Navratna, D. Antermite, D. Yang, J. A. Bull, E. Gouaux, *Elife* **2020**, *9*, 1-38. DOI: 10.7554/eLife.56427.
- [10] H. Zhong, K. B. Hansen, N. J. Boyle, K. Han, G. Muske, X. Huang, J. Egebjerg, C. Sánchez, *Neurosci. Lett.* **2009**, *462*, 207-212. DOI: 10.1016/j.neulet.2009.07.030.
- [11] A. T. Knoll, W. A. Carlezon, *Brain Res.* **2010**, *1314*, 56-73. DOI: 10.1016/j.brainres.2009.09.074.

- [12] U. Gether, P. H. Andersen, O. M. Larsson, A. Schousboe, *Trends Pharmacol. Sci.* **2006**, *27*, 375–383. DOI: 10.1016/j.tips.2006.05.003.
- [13] G. Patrick, *An Introduction to Medicinal Chemistry*, Oxford University Press, **2013**, 737.
- [14] K. Dechant, S. Clissold, *Drugs* **1991**, *41*, 225–253. DOI: 10.2165/00003495-199141020-00007.
- [15] P. M. Ryan, J. P. Kelly, P. L. Chambers, B. E. Leonard, *Pharmacol. Toxicol.* **2001**, *88*, 59–66. DOI: 10.1034/j.1600-0773.2001.d01-84.x.
- [16] C. M. La Cour, C. Boni, N. Hanoun, K. P. Lesch, M. Hamon, L. Lanfumey, *J. Neurosci.* **2001**, *21*, 2178–2185. DOI: 10.1523/jneurosci.21-06-02178.2001.
- [17] J. A. Coleman, E. Gouaux, *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2018**, *25*, 170–175. DOI: 10.1038/s41594-018-0026-8.
- [18] W. E. Heydorn, *Expert Opin. Investig. Drugs* **1999**, *8*, 417–441. DOI: 10.1517/13543784.8.4.417.
- [19] M. Whirl-Carrillo, E. M. McDonagh, J. M. Hebert, L. Gong, K. Sangkuhl, C. F. Thorn, *Clin. Pharmacol. Ther.* **2021**, *92*, 414–417. DOI: 10.1038/clpt.2012.96.
- [20] G. C. Dunbar, *Pharmacology* **1995**, *51*, 137–144. DOI: 10.1159/000139327.
- [21] N. S. Gunasekara, S. Noble, P. Benfield, *Drugs* **1998**, *55*, 85–120. DOI: 10.2165/00003495-199855010-00007.
- [22] A. Szegedi, H. Wetzel, D. Angersbach, M. Philipp, O. Benkert, *J. Affect. Disord.* **1997**, *45*, 167–178. DOI: 10.1016/S0165-0327(97)00072-4.
- [23] M. Bourin, P. Chue, Y. Guillon, *CNS Drug Rev.* **2006**, *7*, 25–47. DOI: 10.1111/j.1527-3458.2001.tb00189.x.
- [24] J. Christensen, R. Squires, *4-phenylpiperidine compounds*, Patente US 4007196, **1977**. patents.google.com/patent/US4007196A/en.
- [25] L. Graham, *Paroxetine controlled release compositions*, Patente WO 97/03670, 1997. patents.google.com/patent/WO1997003670A1/en?q=WO+97%2f03670.
- [26] C. U. Pae, A. Misra, B. J. Ham, C. Han, A. A. Patkar, P. S. Masand, *Expert Opin. Pharmacother.* **2010**, *11*, 185–193. DOI: 10.1517/14656560903451708.
- [27] ClinCalc, *Paroxetine*, clincalc.com/DrugStats/Drugs/Paroxetine (acedido em 8/01/2022).
- [28] R. Isaac, S. Boura-Halfon, D. Gurevitch, A. Shainskaya, Y. Levkovitz, Y. Zick, *J. Biol. Chem.* **2013**, *288*, 5682–5693. DOI: 10.1074/jbc.M112.408641.
- [29] B. J. Neves, R. F. Dantas, M. R. Senger, W. C. G. Valente, J. D. M. Rezende-Neto, W. T. Chaves, L. Kamensky, A. Carpenter, F. P. Silva-Junior, C. H. Andrade, *Medchemcomm* **2016**, *7*, 1176–1182. DOI: 10.1039/c5md00596e.
- [30] J. Franco-Perez, *Ann. Depress. Anxiety.* **2014**, *1*, 1–2. ISSN: 2381-8883
- [31] C. G. McMahon, K. Touma, *Int. J. Impot. Res.* **1999**, *11*, 241–245. DOI: 10.1038/sj.jir.3900415.

>

Beatriz Dedeiras

NOVA School of Science and Technology (FCT-NOVA).

Licenciou-se em 2021 em Bioquímica pela Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa e frequenta o Mestrado em Química Bioorgânica na mesma instituição. Neste momento desenvolve a sua tese de mestrado na síntese de aminoácidos não naturais tendo por base reagentes de iodo hipervalente.

b.dedeiras@campus.fct.unl.pt

ORCID.org/0009-0006-2527-101X

>

Beatriz Machado

NOVA School of Science and Technology (FCT-NOVA).

Licenciou-se em 2021 em Química Aplicada pela Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa e frequenta o Mestrado em Química Bioorgânica na mesma instituição. Neste momento desenvolve a sua tese de mestrado na área da oxidação catalítica de álcoois com catalisadores de cobre(I).

bp.machado@campus.fct.unl.pt

ORCID.org/0009-0009-6363-8662

>

Beatriz Raimundo

NOVA School of Science and Technology (FCT-NOVA).

Licenciou-se em 2021 em Química Aplicada pela Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa e frequenta o Mestrado em Química Bioorgânica na mesma instituição. Neste momento desenvolve a sua tese de mestrado na área de sensores supramoleculares para a deteção de estupefacientes.

b.raimundo@campus.fct.unl.pt

ORCID.org/0000-0002-6755-5583

Alprazolam, um Modulador Alostérico para os Recetores GABA_A

> Johander I. Azuaje

Alprazolam, an Allosteric Modulator for GABA_A Receptors. *Anxiety and panic disorders and depression result from a dysfunctional regulation of the central nervous system, including the inhibitory pathway of γ -aminobutyric acid. Thus, different drugs were synthesized to act in GABA receptors and release the somatic symptoms. Though benzodiazepines, tricyclic and non-benzodiazepine compounds are effective, clinical studies report side effects during their administration. Alprazolam was developed as a solution to suppress or decrease those effects, and being a benzodiazepine analogue, it shows more effectivity and fewer side effects in comparison with tricyclic compounds and non-benzodiazepines. It shows similar pharmacokinetic properties compared to other benzodiazepines, and its structure avoids the production of usual long-lived active benzodiazepines metabolites. However, the administration of this drug depends on the patient's health state, weight, age, and pregnancy in women. These factors might affect pharmacokinetic properties.*

Os transtornos de ansiedade e pânico, bem como a depressão, são um resultado da regulação disfuncional do sistema nervoso central, incluindo a via inibitória do ácido γ -aminobutírico. Por esta razão foram sintetizados diferentes fármacos para atuar nos recetores GABA e diminuir os sintomas associados. Embora as benzodiazepinas, os compostos tricíclicos e não benzodiazepínicos sejam efetivos, estudos clínicos reportaram efeitos secundários durante a sua administração. O alprazolam foi desenvolvido como uma solução para diminuir ou eliminar esses efeitos, e é um análogo benzodiazepínico que apresenta uma maior eficácia e menores efeitos secundários em relação aos compostos tricíclicos e aos não benzodiazepínicos. Mostra igualmente propriedades farmacocinéticas similares às outras benzodiazepinas, mas sem a produção de metabolitos ativos de larga duração. No entanto, a sua administração depende do estado de saúde do paciente, peso, idade e gravidez, no caso das mulheres, pois estes fatores podem afetar as suas propriedades farmacocinéticas.

Introdução

O ácido γ -aminobutírico (GABA) é um aminoácido neurotransmissor inibidor, sendo o principal neurotransmissor no sistema nervoso central (SNC) dos vertebrados, e amplamente distribuído no neuroeixo [1,2]. Este neurotransmissor liga-se aos recetores GABA, os quais se encontram aproximadamente em 30% dos neurónios no SNC. As funções do GABA são, principalmente, manter o equilíbrio entre a excitação e a inibição neuronal, controlar temporal e espacialmente a sinalização trans-sináptica e manter as atividades oscilantes em várias regiões do cérebro [3].

Os estudos sobre transtornos como a ansiedade e o pânico têm demonstrado que estes podem ser resultado de uma disfunção na modulação dos

circuitos no cérebro, os quais regulam as respostas emocionais, e estes circuitos incluem as redes de interneurónios GABAérgicos [3]. Em estudos clínicos de pacientes com transtornos de pânico e ansiedade também se tem verificado que os níveis de GABA no cérebro são inferiores aos níveis normais em sujeitos de controlo. Adicionalmente, estudos em animais demonstraram que baixos níveis de GABA estão associados a comportamentos relacionados com a ansiedade, enquanto altos níveis de GABA estão associados a ansiólise, o que evidencia a importância da regulação do GABA no SNC [4,5].

O tratamento para os transtornos de pânico e ansiedade incluem diferentes tipos de fármacos,

como as benzodiazepinas (BZ), compostos tricíclicos e outros categorizados como não benzodiazepínicos. Apesar da maioria destes fármacos serem efetivos para os tratamentos, estes apresentam vários efeitos secundários durante a sua administração. Estudos clínicos sobre os compostos tricíclicos têm reportado efeitos secundários anticolinérgicos como hipotensão, boca seca, sonolência, obstipação, retenção da urina, bem como, a produção de severos efeitos tóxicos cardíacos em doses elevadas [6]. Os estudos clínicos de compostos benzodiazepínicos, uma classe importante de compostos com numerosas aplicações farmacêuticas, determinaram efeitos secundários como a sonolência e sedação, fraqueza ou cansaço, problemas na memória e fala arrastada durante o seu uso, além da sua metabolização no fígado produzir metabolitos ativos de longa duração [7,8].

Recetores GABA_A, o alvo biológico

Os recetores GABA_A são uma superfamília de canais pentaméricos de ião cloreto controlados por ligandos, os quais estão envolvidos no processo chamado de hiperpolarização inibitória. Assim, nos neurónios dos vertebrados, os iões cloreto são bombeados para o meio extracelular, mas quando os recetores GABA_A são ativados, os canais iónicos abrem-se e os iões cloreto difundem-se para o interior das células [2]. Estes recetores encontram-se nos neurónios GABAérgicos pós sinápticos, e são constituídos por uma variedade de subunidades, as quais são codificadas no genoma humano a partir de 19 genes diferentes: α 1-6, β 1-3, γ 1-3, δ , ϵ , θ , π e ρ 1-3. A maioria dos recetores GABA_A contém duas subunidades α , duas subunidades β e uma subunidade γ , bem como dois sítios de ligação para o GABA constituídos pelas subunidades α e β [9]. Além disso, alguns podem ser sensíveis às BZ, mas isto depende do tipo de subunidade α , já que o sítio de ligação para as BZ é formado por uma subunidade α e a subunidade γ (Figura 1) [10].

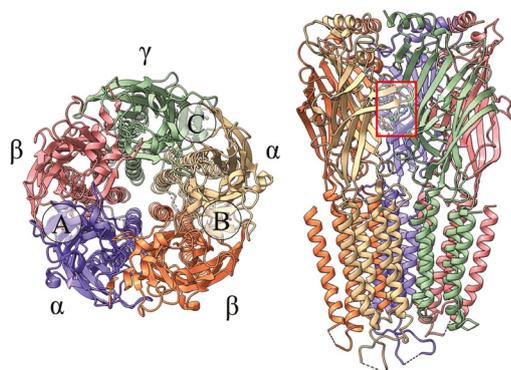


Figura 1 - Esquerda: A e B representam os sítios de ligação do GABA, e C representa o sítio de ligação das BZ. Direita: Localização do sítio de ligação das BZ entre as subunidades α e γ . Imagem criada com o programa ChimeraX 1.2.5 a partir do PDB:6HUO [11].

A diversidade dos recetores GABA_A é representada, por aproximadamente: 60% do subtipo de recetores contendo a combinação de subunidades α 1 β 2 γ 2; 15-20% contendo a combinação α 2 β 3 γ 2; 10-15% contendo α 3 β γ ; 5% contendo as combinações α 4 β γ ou α 4 β δ ; menos de 5% contendo a combinação α 5 β 2 γ 2; e menos de 5% contendo a combinação α 6 β 2/3 γ 2. Adicionalmente, diferentes estudos dos recetores GABA_A reportaram que, unicamente, os recetores contendo as subunidades α 1, α 2, α 3 ou α 5 são sensíveis e respondem à presença das BZ [11,12].

Síntese do alprazolam e a sua introdução no mercado

O alprazolam (8-cloro-6-fenil-1-metil-4H-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]-[1,4]-benzodiazepina) foi sintetizado pela primeira vez por Jackson B. Hester, que trabalhava para a empresa *The Upjohn Company*. A primeira patente foi submetida em 1971, tendo sido aprovado em 1981 pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos para o tratamento dos transtornos de pânico e ansiedade com ou sem agorafobia, embora seja indicado em muitos casos para o tratamento da insónia, do síndrome pré-menstrual e da depressão [13,14].

Diferentes vias de síntese foram propostas por Jackson B. Hester e *The Upjohn Company*. Assim, para a via de síntese linear patenteada como US3709898A, foi considerado um processo extenso usando o composto 2-amino-5-clorobenzofenona como material de partida, e convertendo este em 2-benzoil-4-cloroacetanilida pela reação com cloreto de acetilo e piridina, em éter, à temperatura ambiente [15]. Este produto foi convertido em 6-cloro-4-fenil-2(1H)-quinolina usando hidróxido de sódio, e a seguir foi transformado em 2,6-dicloro-4-fenilquinolina, composto considerado como material de partida para uma via mais curta de síntese. Desta maneira, uma mistura de 2,6-dicloro-4-fenil-2(1H)-quinolina (**1**) e hidrazina, sob refluxo, produz a 6-cloro-2-hidrazino-4-fenilquinolina (**2**), a qual, numa reação com ortoacetato de trietilo em xileno, produz, por via de heterociclicação, 7-cloro-5-fenil-1-metil-[1,2,4]triazolo[4-3a]-quinolina (**3**). O composto triazolo foi submetido a uma clivagem oxidativa por uma reação com periodato de sódio e óxido de ruténio numa mistura de acetona/água como solvente, obtendo-se como produto a 2-[4-(3-metil-1,2,4-triazolo)]-5-clorobenzofenona (**4**). O produto oxidado foi tratado com formaldeído e tribrometo de fósforo, transformando-se em 2-[4-(3-metil-5-bromometil-1,2,4-triazolo)]-5-clorobenzofenona (**5**). Finalmente, este último produto foi tratado com uma solução saturada de NH₃ em metanol, originando o alprazolam (**6**) através de uma heterociclicação intramolecular (Figura 2) [15,16].

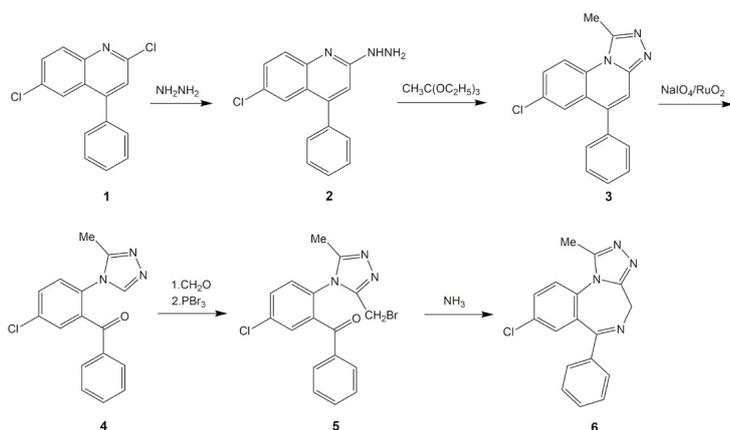


Figura 2 - Versão curta da síntese linear do alprazolam. Figura adaptada de [16].

No entanto, Jackson B. Hester também propôs outro processo de síntese usando a 7-cloro-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona como material de partida para produzir o alprazolam através de uma reação com acetil-hidrazida em etanol absoluto [17].

Farmacodinâmica do alprazolam

Durante os anos 80 e 90 do séc. XX, o mecanismo de ação do alprazolam e de outras BZ não era totalmente conhecido. Assim, o desenvolvimento da tecnologia e os conhecimentos da quimiinformática permitiram a realização de estudos aprofundados sobre as interações dos recetores com as BZ. A eficiência da ação do alprazolam e o seu *design* foram explicados pelos resultados de diferentes estudos de modelação molecular sobre as relações estrutura-atividade (SAR) de vários análogos benzodiazepínicos e as suas interações com a estrutura dos recetores GABA_A. Desta maneira, os estudos mostram que o farmacóforo geral das BZ, além de incluir o anel aromático fundido ao anel diazepina, é constituído por um substituinte no átomo N-4 ou C-5 no anel de diazepina, e grupos aceitadores de pontes de hidrogénio no mesmo anel, ou heterociclos fundidos a este anel que podem incluir, ou não, grupos aceitadores de pontes de hidrogénio [18]. Também, vários análogos benzodiazepínicos considerados como agonistas ou moduladores alostéricos positivos, tais como o diazepam, flunitrazepam, midazolam e triazolam, mostram estruturas muito semelhantes ao alprazolam. Assim, a correlação entre as estruturas e o seu efeito positivo demonstraram que a presença de um substituinte eletronegativo no anel aromático fundido ao anel de diazepina, bem como grupos hidrofóbicos como o fenilo, e grupos aceitadores de pontes de hidrogénio, como heterociclos e carbonilos, são cruciais para obter um efeito de modulação positiva [19].

O alprazolam é considerado um modulador alostérico positivo para os recetores GABA_A porque produz um aumento dos efeitos do GABA. Assim,

quando o alprazolam está ligado ao sítio de ligação das BZ, aumenta a afinidade do GABA ao recetor, e induz uma mudança na relação resposta-contracção de GABA para concentrações menores. Além disso, este composto modifica o equilíbrio entre os estados de repouso e pré ativados, aumentando a população de estados pré ativados antes dos canais iónicos abrirem, e consequentemente, os neurónios são mais hiperpolarizados, diminuindo assim a transmissão sináptica, não afetando a amplitude máxima da corrente provocada pelo GABA [20]. No entanto, também foi verificado que a presença do alprazolam ligado ao sítio das BZ na ausência do GABA não é suficiente para ativar o recetor e produzir a abertura dos canais iónicos [10].

Estudos da ligação do alprazolam à estrutura $\alpha 1\beta 3\gamma 2$ (PDB:6HU0) do recetor GABA_A de humanos reportaram que o alprazolam se liga no sítio das BZ na interface das subunidades $\alpha 1/\gamma 2$, local onde formam interações extensas. A ligação do alprazolam ao recetor resulta das: i) interações entre o átomo de cloro e o resíduo de histidina ($\alpha 1$ -H102); ii) pontes de hidrogénio entre o resíduo de serina ($\alpha 1$ -S205) e o átomo de nitrogénio do anel benzodiazepínico ou o átomo de nitrogénio no anel triazol; iii) interações π - π entre o anel aromático do alprazolam e o anel aromático dos resíduos de tirosina ($\alpha 1$ -Y210 e $\gamma 2$ -Y58) e fenilalanina ($\alpha 1$ -F100 e $\gamma 2$ -F77) (Figura 3) [11].

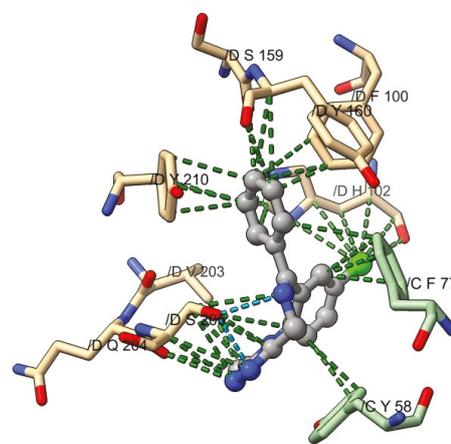


Figura 3 - Interações entre o alprazolam e os resíduos das subunidades α e γ . As pontes de hidrogénio são representadas pelas linhas tracejadas de cor azul-claro. As interações de van der Waals são representadas pelas linhas tracejadas de cor verde. /D (Subunidade α). /C (Subunidade γ). Imagem criada com o programa ChimeraX 1.2.5 a partir do PDB:6HU0 [11].

Adicionalmente, estudos *in vitro* de diferentes recetores GABA_A mostraram que o alprazolam se liga ao sítio de ligação das BZ com elevada afinidade para a interface $\alpha 1/\gamma 2$, e uma afinidade relativamente baixa à interface contendo subunidades $\alpha 2$ ou $\alpha 3$, não exibindo afinidade significativa com recetores contendo subunidades $\alpha 5$ [12].

Propriedades farmacocinéticas do alprazolam

As propriedades farmacocinéticas do alprazolam foram estudadas baseando-se na dose mais comum (1 mg). Depois de ser administrado oralmente, atravessa a parede intestinal, sendo absorvido com um grau de biodisponibilidade superior a 80%, ligando-se depois às proteínas séricas (e.g., albumina). Uma vez na corrente sanguínea, o tempo para atingir a concentração máxima no plasma (t_{max}) é de 1 a 2 h pós dose, e uma única dose de 1 mg produz uma concentração máxima (C_{max}) no plasma de 12 a 22 $\mu\text{g/L}$, e valores do volume de distribuição (VD) de 0,8 a 1,3 L/kg [8,14]. Este fármaco, na sua forma completa, é um intermediário benzodiazepínico ativo com um tempo de meia-vida ($t_{1/2}$) de 10 a 18 h, e mostra valores de excreção de 0,7 a 1,5 mL/min/kg. O alprazolam, comparado com o diazepam, é absorvido mais rapidamente após a administração oral, mas a sua distribuição no SNC é mais retardada devido à diferença de lipofilicidade, já que o diazepam é mais lipofílico do que o alprazolam [13,14].

O alprazolam, assim como outras BZ, é metabolizado no fígado pelo citocromo P450 3A4 através de uma oxidação hepática microsossomal, mas em comparação com outras BZ não produz metabolitos ativos de larga duração devido à presença do anel triazolo na sua estrutura [8]. Este facto corrobora os estudos efetuados com 1,4-benzodiazepinas, como ansiolíticos, os quais mostraram que usualmente estes fármacos produzem este tipo de metabolitos, e o anel triazolo evita a sua produção [13]. A análise do plasma sanguíneo reporta a existência de 29 metabolitos provenientes do alprazolam, sendo os dois mais importantes o 4-hidroxi-alprazolam e o α -hidroxi-alprazolam, os quais apresentam alguma atividade, no entanto existem em concentrações muito baixas no plasma e mostram uma menor afinidade aos recetores GABA_A comparado com o alprazolam. Portanto, foi considerado que estes metabolitos não contribuem para os efeitos clínicos [8].

Além disso, foi determinado que aproximadamente 80% do alprazolam é excretado através dos rins como um fármaco não metabolizado, e em análises de urina foram detetados o α -hidroxi-alprazolam, a benzofenona, o 4-hidroxi-alprazolam e o α ,4-dihidroxi-alprazolam como produtos maioritários. Outros estudos sobre estes metabolitos têm indicado que o α -hidroxi-alprazolam está praticamente presente como um conjugado com o ácido glucurónico, e provavelmente a benzofenona também exista nesta forma (Figura 4) [8,14].

Os estudos dos fatores que influenciam as propriedades farmacocinéticas do alprazolam têm demonstrado que, comparando a administração oral e sublingual, o t_{max} da administração sublingual

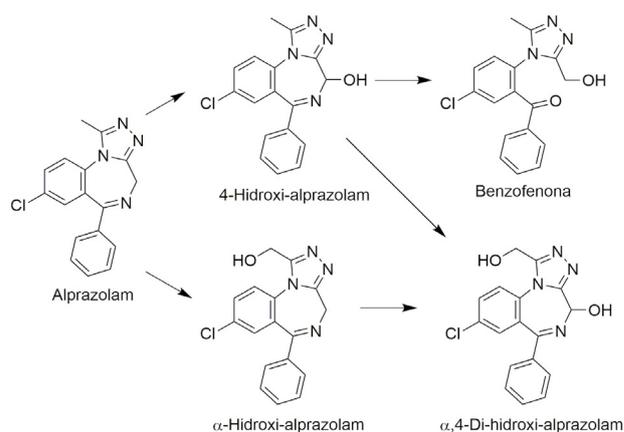


Figura 4 - Exemplos de metabolitos do alprazolam. Figura adaptada de [14].

é maior, sendo de aproximadamente 2,8 h, mas todas as outras propriedades não sofrem qualquer alteração. Apesar do alprazolam ser normalmente administrado por via oral, este pode também ser administrado por via intravenosa, sem mudança das propriedades farmacocinéticas, à exceção do t_{max} que é inferior, sendo de 0,48 h, pelo que os efeitos do fármaco aparecem mais rapidamente. Os estudos farmacocinéticos também mostram que existe uma relação diretamente proporcional entre a dose administrada e a C_{max} [8].

Outros estudos das propriedades farmacocinéticas determinaram que as mesmas não são influenciadas pelo género, ou pelo ciclo menstrual no caso das mulheres, mas comparando jovens e idosos foi observado que nos idosos existem valores de C_{max} maiores, bem como a excreção é mais retardada, resultando em maiores valores de $t_{1/2}$ comparativamente aos obtidos em jovens. Adicionalmente, foi observado que as propriedades farmacocinéticas do alprazolam não variam significativamente durante o tratamento com doses diárias, bem como os metabolitos não são acumulados após repetição das doses. Por outro lado, estas propriedades podem ser afetadas pela presença de doenças, como doenças renais e hepáticas, e a obesidade. As doenças hepáticas afetam a metabolização do alprazolam, a sua excreção é retardada e, conseqüentemente, o $t_{1/2}$ aumenta. As doenças renais diminuem a eficácia da excreção e permitem a acumulação de metabolitos e do alprazolam, aumentando o $t_{1/2}$. Finalmente, a obesidade diminui significativamente a metabolização do alprazolam [8].

Eficácia clínica e riscos do alprazolam

O alprazolam para o tratamento do transtorno de ansiedade apresenta a mesma eficiência do que outras BZ, como o diazepam e o lorazepam, mas é muito mais efetivo do que os fármacos tricíclicos, tais como a imipramina, para aliviar os sintomas somáticos. Por outro

lado, tem sido comparado com outros fármacos, como a buspirona, mostrando uma eficiência semelhante, mas produzindo menos efeitos secundários. Adicionalmente, estudos para o tratamento da ansiedade moderada e severa durante a abstinência alcoólica mostraram uma redução significativa da ansiedade. Estudos em pacientes com cancro revelaram que existe uma melhoria de comportamento durante a primeira semana [8].

O alprazolam para o tratamento do transtorno de pânico é igualmente eficaz como outras BZ, mas mostra uma maior eficácia quando é comparado com fármacos não benzodiazepínicos, como o propranolol. Além disso, comparando o alprazolam com fármacos tricíclicos, como a imiprimina, foi observado que os dois são igualmente eficazes, mas a imiprimina produz efeitos secundários anticolinérgicos, os quais diminuem a tolerância ao fármaco num número significativo de pacientes [8].

O alprazolam como um antidepressivo é tão eficaz como os fármacos tricíclicos, mas a sua eficácia depende do tipo de depressão. Assim, a administração do alprazolam é um melhor tratamento para a depressão severa, mas não para a depressão moderada [8].

Apesar do alprazolam mostrar bons resultados como ansiolítico e antidepressivo, este fármaco não deve ser administrado durante a gravidez, já que produz um aumento no risco do aparecimento de anomalias congénitas durante o primeiro trimestre, bem como não deve ser administrado durante os

períodos de lactação porque, segundo os resultados de alguns estudos, as propriedades farmacocinéticas do alprazolam são iguais no sangue e no leite materno. Adicionalmente, embora este fármaco produza menores efeitos secundários quando comparado com outros fármacos, podem existir em alguns casos os mesmos efeitos observados pela administração de outras BZ, mas estes efeitos tendem a desaparecer ou diminuir durante o tratamento [8].

Conclusões

O alprazolam é um fármaco eficaz para o tratamento da depressão severa, transtornos de pânico e ansiedade, bem como transtornos pré-menstruais. Este fármaco apresenta a mesma eficiência, ou até superior, quando comparado com outros tipos de fármacos no mercado, apresentando menores efeitos secundários. No entanto, deve ser administrado sob uma estrita supervisão médica, já que diferentes aspetos na saúde do paciente podem afetar as suas propriedades farmacocinéticas, podendo existir o aparecimento de efeitos secundários.

Agradecimentos

Agradeço à Professora Maria Manuel B. Marques o seu apoio e orientação na unidade curricular de Química Medicinal do Mestrado em Química Bioorgânica, no Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade NOVA de Lisboa, disciplina que inspirou a escrita deste artigo.

Referências

- [1] K. R. Jessen, R. Mirsky, M. Denninson, G. Burntock, *Nature* **1979**, 281, 71-74. DOI: 10.1038/281071a0.
- [2] S. J. Enna, "The GABA receptors", in *The Receptors* (3rd Ed.), Humana Press, **2007**, 1-21.
- [3] P. Nuss, *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* **2015**, 11, 165-175. DOI: 10.2147/NDT.S58841.
- [4] A. W. Goddard, G. F. Mason, M. Appel, D. L. Rothman, R. Gueorguieva, K. L. Behar, J. H. Krystal, *Am. J. Psychiatry* **2004**, 161, 2186-2193. DOI: 10.1176/appi.ajp.161.12.2186.
- [5] A. W. Goddard, G. F. Mason, A. Almai, D. L. Rothman, K. L. Behar, O. A. Petroff, D. S. Charney, J. H. Krystal, *Arch. Gen. Psychiatry* **2001**, 58, 556-561. DOI: 10.1001/archpsyc.58.6.556.
- [6] A. R. Remick, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **1988**, 12, 225-231. DOI: 10.1016/0278-5846(88)90039-5.
- [7] N. Arora, P. Dhiman, S. Kumar, G. Singh, V. Monga, *Bioorg. Chem.* **2020**, 97, 103668. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.103668.
- [8] J. C. Verster, E. R. Volkerts, *CNS Drug Rev.* **2004**, 10, 45-76. DOI: 10.1111/j.1527-3458.2004.tb00003.x.
- [9] P. S. Miller, A. Aricescu, *Nature* **2014**, 512, 270-275. DOI: 10.1038/nature13293.
- [10] U. Rudolph, F. Knoflach, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2011**, 10, 685-697. DOI: 10.1038/nrd3502.
- [11] S. Masiulis, R. Desai, T. Uchański, I. S. Martins, D. Laverly, E. Karia, T. Malinauskas, J. Zivanov, E. Pardon, A. Kotecha, J. Steyaert, K. W. Miller, A. R. Aricescu, *Nature* **2019**, 565, 454-459. DOI: 10.1038/s41586-018-0832-5.
- [12] A. R. Massah, S. Gharaghani, H. A. Lordejani, N. Asakere, *Med. Chem. Res.* **2016**, 25, 1538-1550. DOI: 10.1007/s00044-016-1585-z.
- [13] J. A. Fawcett, H. M. Kravitz, *Pharmacotherapy* **1982**, 2, 243-253. DOI: 10.1002/j.1875-9114.1982.tb03191.x.
- [14] D. J. Greenblatt, C. E. Wright, *Clin. Pharmacokinet.* **1993**, 24, 453-471. DOI: 10.2165/00003088-199324060-00003.
- [15] J. B. Hester, *Process for the production of triazolo-benzodiazepines and intermediates*. Patente U.S. 3709898, **1973**. patents.google.com/patent/US3709898A.
- [16] M. M. Heravi, V. Zadsirjan, *RSC Adv.* **2020**, 10, 44247-44311. DOI: 10.1039/D0RA09198G.
- [17] J. B. Hester, *6-phenyl-4H-5-triazolo-[4,3-a]-[1,4]-benzodiazepines*. Patente U.S. 3987052, **1976**. patents.google.com/patent/US3987052.
- [18] M. Filizola, D. L. Harris, G. H. Loew, *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, 8, 1799-1807. DOI: 10.1016/S0968-0896(00)00112-7.
- [19] T. Clayton, J. L. Chen, M. Ernst, L. Richter, B. A. Cromer, C. J. Morton, C. C. Kaczorowski, F. J. Helmetetter, R. Furtmuller, G. Ecker, M. W. Parker, W. Sieghart, J. M. Cook, *Curr. Med. Chem.* **2007**, 14, 2755-2775. DOI: 10.2174/092986707782360097.
- [20] E. Sigel, M. Ernst, *Trends Pharmacol.* **2018**, 39, 659-671. DOI: 10.1016/j.tips.2018.03.006.

>

Johander I. Aзуaje

NOVA School of Science and Technology (FCT-NOVA).

Aluno de mestrado em Química Bioorgânica na FCT-NOVA. Pertence ao Programa Erasmus Mundus Joint

Master+ na formação do mestrado duplo em Química Bioorgânica e Quimioinformática. É licenciado em Bioquímica pela Universidade da Madeira. j.azuaje@campus.fct.unl.pt
ORCID.org/0000-0002-4851-2414

O Potencial dos Ácidos Resínicos na Descoberta de Novos Fármacos Antimicrobianos

>
Vânia M. Moreira

Harnessing the Power of Resin Acids for Antimicrobial Drug Discovery. *Resin acids are by-products of the human forestry industry available in considerable amounts at a global scale, which conversion into added value products, including drugs to treat human illnesses, is highly desirable from the circular economy perspective. Research into the medicinal chemistry of resin acids is a current topic in search of ways to improve their potency and physicochemical properties through chemical derivatization. The medicinal properties of the resins that comprise them in treating infected chronic wounds drew attention towards the resin acids as antimicrobial compounds since very early on. In a context where resistance to antimicrobials is recognized worldwide as one of the most dangerous threats imposed on human health, these commercially available tricyclic compounds may have a fundamental role in the development of innovative therapies. This article highlights the utility of the resin acids for discovering novel antimicrobial drugs, based on a brief anthology of the chemical derivatization and optimization work that has been part of this article's author research activity.*

Os ácidos resínicos são subprodutos da atividade humana de exploração florestal, obtidos em volume considerável à escala mundial, cuja conversão em produtos de valor acrescentado, incluindo fármacos, é desejável do ponto de vista da economia circular. A investigação da química medicinal dos ácidos resínicos é um tema atual, onde se procura melhorar a sua potência e propriedades físico-químicas através da derivatização química. As propriedades medicinais das resinas que os contém, na reparação e cicatrização de feridas infetadas, chamaram desde cedo a atenção para o potencial dos ácidos resínicos como compostos antimicrobianos. Num contexto em que a resistência aos fármacos antimicrobianos tradicionais é reconhecida globalmente como uma das ameaças mais prementes à saúde humana, estes compostos tricyclicos disponíveis comercialmente poderão vir a ter um papel fundamental no desenvolvimento de novas terapias. Este artigo demonstra a utilidade dos ácidos resínicos na descoberta de novos fármacos antimicrobianos, ilustrada numa breve antologia do trabalho de derivatização química e otimização realizada no âmbito da atividade de investigação da autora deste artigo.

1. Origem e importância dos ácidos resínicos

Os ácidos resínicos são ácidos orgânicos encontrados na fração não volátil da oleoresina de muitas espécies de coníferas. Na natureza, a oleoresina é fundamental na proteção das árvores contra as agressões externas e as espécies invasoras. Em caso de incisão, as árvores exsudam oleoresina viscosa, que aprisiona os insetos invasores. Quando os seus componentes voláteis evaporam, deixam uma porção sólida de componentes não voláteis que fecha a ferida, promovendo a recuperação da árvore.

Da destilação da oleoresina recolhida das árvores vivas resulta uma fração volátil, chamada terebintina ou aguarrás, e outra não volátil, designada goma de colofónia, *gum rosín*, pez ou breu, onde se encontram os ácidos resínicos. A colofónia tem sido historicamente usada no fabrico de tintas, colas, vernizes, borrachas, adesivos, cosméticos (batons, rímel, protetores solares, ceras depilatórias), bem como nas indústrias farmacêutica (suturas, selantes e fitas dentárias) e alimentar (pastilhas elásticas) [1,2].

Atualmente, os maiores exportadores mundiais de colofônia são a China, o Brasil, a Índia e a Indonésia [2]. Na Europa, as coníferas ocupam cerca de 46% das florestas, com predomínio na taiga dos países nórdicos Finlândia, Noruega e Suécia.

Os ácidos resínicos presentes na colofônia são, assim, subprodutos da atividade humana de exploração florestal, que podem ser obtidos em volume considerável à escala mundial. A conversão destes resíduos da atividade florestal em produtos de valor acrescentado, incluindo fármacos, é altamente desejável porque impulsiona a economia circular. De facto, o interesse na elucidação das estruturas químicas dos ácidos resínicos remonta à década de 1930, devido ao seu enorme potencial enquanto matérias-primas de baixo custo no fabrico de uma ampla gama de produtos de uso humano [3,4]. O interesse nas suas propriedades medicinais é ainda mais remoto. Já desde a época de da Vinci que a colofônia era incluída em cataplasmas para o tratamento de lesões da pele, tendo sido documentado o seu uso no tratamento da psoríase, problemas urinários, bronquite, fraturas ósseas, tinhas e reumatismo [1,5-7]. Contudo, a colofônia é um alérgeno de contacto, estando bem documentadas várias situações de desenvolvimento de dermatite de contacto após exposição e também de asma ocupacional causada por produtos contendo colofônia [8,9]. Esta toxicidade tem sido essencialmente atribuída aos produtos de oxidação que se formam durante o seu processamento.

2. Os ácidos resínicos presentes na colofônia

Atualmente, a produção anual mundial de colofônia ultrapassa o milhão de toneladas, um valor que se tem mantido estável nas últimas décadas, refletindo o seu enorme valor para a indústria [2]. Apesar de ser possível obter colofônia por outras duas vias diferentes, nomeadamente por extração da madeira (*wood rosin*) e por destilação do *Tall Oil* bruto oriundo do processo *kraft* (*Tall oil rosin*), a goma de colofônia é líder, representando 60% do mercado total de resinas.

A colofônia é sólida e quebradiça, com uma aparência vítrea e coloração que pode variar de praticamente incolor a amarelada ou castanho-escura. É insolúvel em água e apenas solúvel em alguns solventes orgânicos. Na sua composição química complexa, destacam-se os ácidos resínicos, representando cerca de 95% em peso, que são maioritariamente diterpenóides do tipo abietano e pimarano (Figura 1), sendo os restantes constituintes materiais neutros [10]. Esta composição depende não só da espécie de árvore de onde foi obtida, mas também da sua localização geográfica e do seu historial de exposição térmica, uma vez que os ácidos resínicos do tipo abietano isomerizam a temperaturas elevadas.

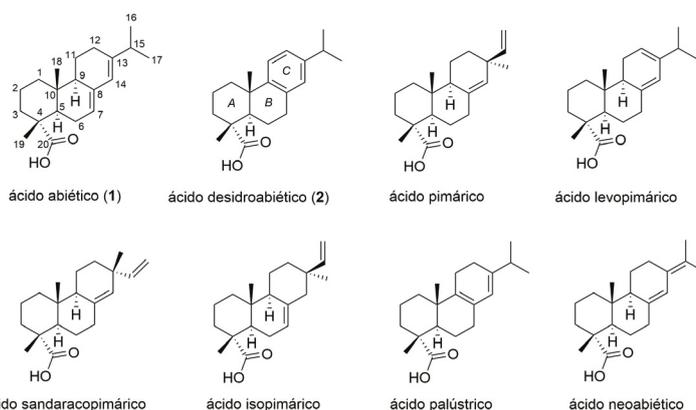


Figura 1 - Principais ácidos resínicos presentes na colofônia.

Os abietanos, onde se incluem os ácidos resínicos, são diterpenóides tricíclicos, contendo 20 átomos de carbono, em que três anéis de seis átomos estão fundidos, com substituintes alquilo nos carbonos 4, 10 e 13 (Figura 1). Nas plantas, são sintetizados em cascatas de reações enzimáticas envolvendo ciclases e quatro unidades de isopreno, a partir do precursor pirofosfato de geranylgeranilo [11]. Os abietanos são apolares e insolúveis em água. O ácido desidroabiético **2** apresenta uma estabilidade química adicional em relação aos restantes ácidos da colofônia por conter um anel aromático (anel C), o que tem facilitado grandemente a exploração das propriedades biológicas dos seus derivados semissintéticos [12-15].

3. Os ácidos resínicos e o desenvolvimento de novos antimicrobianos

3.1. Atividade antibacteriana e antibiofilme

No norte da Finlândia, a resina de abeto é usada desde há séculos para tratar, com sucesso, feridas crónicas infetadas [16]. Foram reconhecidas desde cedo as suas propriedades antimicrobianas, cicatrizantes e reparadoras. Desde 2002, uma equipa de investigadores e médicos levou a cabo estudos mais profundos, que incluíram ensaios clínicos com uma pomada de resina de abeto da Noruega, no tratamento de feridas cirúrgicas complicadas [17]. O ensaio prospetivo, randomizado e controlado, demonstrou que a pomada de resina é superior ao mel medicinal na promoção da cicatrização das feridas, tendo potência antibacteriana equivalente. Outro ensaio clínico revelou ainda que a pomada de resina sara úlceras de pressão infetadas e não infetadas melhor do que os pensos convencionais usados na prática clínica (Figura 2) [18].

Já em 1991, Soderberg *et al.* sugeriam que os ácidos abiético **1** e desidroabiético **2** (Figura 1), como componentes maioritários da fração não volátil das resinas, seriam os responsáveis pelas suas propriedades antimicrobianas [19,20]. Sabe-se atualmente que ambos

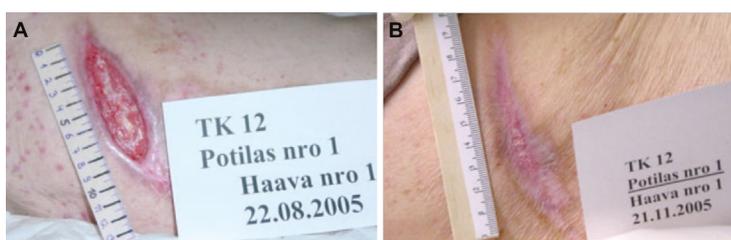


Figura 2 - Úlcera de pressão no grande trocânter antes (A) e depois (B) de tratamento com pomada de resina, por três meses (ensaio prospectivo randomizado número 160/2004). Adaptado de [18].

têm ainda a capacidade de afetar estirpes bacterianas resistentes aos antibióticos tradicionais [21,22]. A título de exemplo, o ácido desidroabiético **2** tem atividade bactericida sobre o *Staphylococcus epidermidis*, que é um dos mais importantes patógenos implicados nas infeções sistêmicas nosocomiais geradas pelo uso recorrente de cateteres vasculares [21], e o ácido abiético **1** sobre o *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), sendo capaz de aumentar a suscetibilidade de estirpes resistentes à oxacilina [22].

A resistência aos antimicrobianos (RAM) representa hoje uma enorme ameaça à saúde humana a nível mundial e requer a ação de todos os setores do governo e da sociedade. Apenas em 2019, as infeções resistentes mataram cinco milhões de pessoas no mundo e está previsto morrer uma pessoa a cada três segundos em 2050, se nada se fizer para reverter este fenómeno [23]. A RAM acontece sempre que os antibióticos que conhecemos deixam de ser eficazes contra as infeções que costumavam tratar. É um fenómeno que ocorre naturalmente, resultando geralmente de alterações genéticas nas bactérias. Infelizmente, para todos os antibióticos atualmente conhecidos, sem exceções, já existem estirpes resistentes e nenhum método para reverter este fenómeno. Para resolver este problema, o desenvolvimento de novos antimicrobianos é fundamental e urgente.

Já desde o início dos anos 2000 que se estabeleceu inequivocamente que as bactérias não existem isoladamente (planctónicas), mas sim em comunidade, especialmente quando aderem a superfícies, em estruturas chamadas biofilmes [24-26]. Nos biofilmes, as bactérias ficam rodeadas por uma matriz espessa de substâncias poliméricas extracelulares que produzem e as protegem de agressões externas, incluindo dos antibióticos. É importante realçar que as bactérias nos biofilmes sofrem maiores taxas de mutação e transferem, por isso, mais facilmente genes de resistência [27,28]. Os biofilmes estão implicados em cerca de 80% das infeções humanas com pior prognóstico, incluindo periodontites, otites, fibrose cística, infeções do trato urinário, osteomielites e infeções associadas ao uso prolongado de dispositivos médicos [29]. Contudo, não existem quaisquer fármacos aprovados que atuem diretamente sobre biofilmes e o tratamento destas

infeções é frequentemente feito com *cocktails* de antibióticos, exacerbando o problema da resistência.

Um dos aspetos mais relevantes da atividade antibacteriana dos ácidos resínicos, demonstrada experimentalmente [30-32], é a sua capacidade de inibir a formação de biofilmes pelas bactérias planctónicas, e em especial de os afetar quando já estão estabelecidos. Em contrapartida, nas mesmas condições experimentais, os antibióticos convencionais não têm a capacidade de afetar biofilmes já estabelecidos, mesmo se forem usados em concentrações muito elevadas, que seriam impraticáveis num cenário clínico. Acresce ainda que a formação de biofilmes pelas bactérias tem sido apontada como um dos fatores que mais contribui para diminuir a sensibilidade das bactérias aos antibióticos, ou seja, para promover o aparecimento de estirpes resistentes [27,28]. As bactérias dos biofilmes chegam a ser entre 10 a 1000 vezes mais resistentes à ação dos antibióticos do que as bactérias isoladas (planctónicas).

Numa tentativa de caracterizar esta translação do papel ecológico dos ácidos resínicos em novos compostos antimicrobianos para o tratamento de patologias humanas, foram estudadas as propriedades antimicrobianas e antibiofilme do ácido desidroabiético **2** [30]. No ensaio da atividade antibiofilme (Tabela 1), a capacidade de um composto de inibir a sua formação é dada pelo paradigma "Pre", em que suspensões bacterianas contendo o composto são monitorizadas para averiguar se formam biofilmes e a viabilidade dos mesmos. Este tipo de ensaio correlaciona-se com a atividade antimicrobiana do composto, expressa na forma de MIC (*Minimum Inhibitory Concentration*), avaliada nas células isoladas (planctónicas), uma vez que se o composto matar as bactérias, elas não poderão formar um biofilme. Em contrapartida, a capacidade de um composto afetar um biofilme já formado é dada pelo paradigma "Post", em que é permitido às bactérias formar primeiro o biofilme antes de qualquer contacto com o composto. Um parâmetro importante é o "fold", que representa o número de vezes que é necessário aumentar a concentração de um composto para que este passe a afetar significativamente os biofilmes já formados, dando uma indicação da sua seletividade para afetar biofilmes em relação às bactérias planctónicas.

O estudo realizado mostrou que o ácido desidroabiético **2** é capaz de prevenir a formação de biofilmes em concentrações micromolares ("pre"), mas mais significativamente, de reduzir a viabilidade e a biomassa de biofilmes já formados ("post"), algo impossível de atingir com a penicilina G (PenG) e a vancomicina (Van), ainda que a uma concentração de 400 μM (Tabela 1). O ácido desidroabiético **2** foi o mais seletivo a impactar a viabilidade e biomassa dos biofilmes de estirpes de *S. aureus*, sendo bem tolerado por linhas celulares de mamíferos.

Tabela 1 - Atividade antimicrobiana e antibiofilme do composto **2** e dos compostos híbridos mais representativos (Figura 3), no modelo *S. aureus* ATCC 25923. Adaptado de [30,31].

Composto	<i>S. aureus</i> ATCC 25923			Células HL	
	Biofilmes (IC ₅₀ , μM)		Fold ^a	Bactérias planctônicas	
	Pre	Post		MIC ^b (μM)	LC ₅₀ ^c (μM)
2	27,8	112,8	4	70	106,4
4e	35,5	108,7	3	50	--
4i	37,4	98,2	3	70	--
4j	33,2	86,1	3	60	--
4f	9,4	27,9	3	15	^d
7f	60,6	145,3	2	100	--
PenG	0,13	57% a 400 μM	--	0,12	--
Van	0,71	25% a 400 μM	--	2,7	--

^a Fold = IC₅₀(Post)/IC₅₀(Pre); ^b MIC = concentração inibitória mínima, correspondente à mais baixa concentração de composto capaz de inibir o crescimento visível de uma estirpe de bactérias; ^c LC₅₀ = concentração letal 50%, correspondente à concentração de composto que mata 50% da população de células em estudo; ^d sem efeito na viabilidade das células HL (pulmão humano) em concentrações até 100 μM.

Com o objetivo de melhorar a potência do ácido desidroabiético **2**, foi concebida uma estratégia de hibridização com aminoácidos ligados no anel A [31], com base em literatura que mostrava a capacidade de vários D-aminoácidos causarem a desagregação de biofilmes em algumas estirpes bacterianas [33]. A biblioteca de híbridos foi construída maioritariamente por meio de reações de acoplamento de vários ésteres alquílicos de aminoácidos ao ácido carboxílico do anel A mediadas por uma carbodiimida, seguidas de desproteção dos respetivos ésteres em meio básico e de modificações no anel B dos derivados produzidos (Figura 3).

A primeira ronda de síntese, em que foram usados L-aminoácidos apolares, revelou que o composto mais promissor continha o aminoácido fenilalanina **4e** (Figura 3-I), aquele de cadeia lateral apolar mais volumosa e aromática, e que a presença do ácido carboxílico livre se revelou fundamental para a atividade dos compostos,

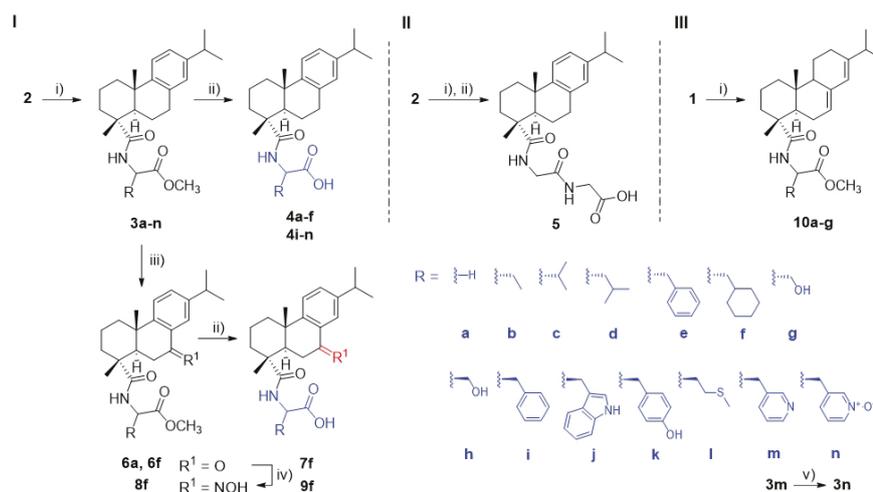
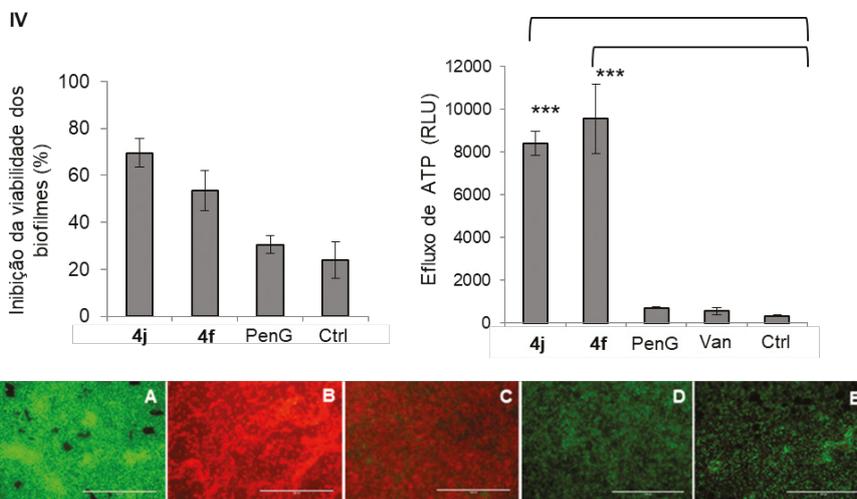


Figura 3 - I-III. Biblioteca de derivados dos ácidos resínicos **1** e **2**, com base na estratégia de hibridização com aminoácidos. Condições reacionais: i) EDC, HOBT, DIPEA, éster alquílico de aminoácido, solvente, t. a.; ii) NaOH, THF:MeOH, 0 °C → t. a.; iii) CrO₃, EtOAc, HOAc, 50 °C; iv) H₂NOH·HCl, piridina, etanol, 100 °C; v) *m*-CPBA, CHCl₃, 0 °C → t. a. Ac = acetilo; Et = etilo; *m*-CPBA = ácido *m*-cloroperoxibenzóico; DIPEA = *N,N*-diisopropiletilamina; DMF = *N,N*-dimetilformamida; EDC = 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida; HOBT = *N*-hidroxibenzotriazole; MeOH = metanol; t. a. = temperatura ambiente; THF = tetra-hidrofurano. IV. Alterações da viabilidade e efluxo de ATP em biofilmes de *S. aureus* em resposta à exposição aos compostos **4j** (100 μM), **4f** (100 μM), penicilina G (400 μM) e vancomicina (400 μM), ao fim de 1 h. As imagens de microscopia de fluorescência mostram as alterações na permeabilidade da membrana nos biofilmes formados após exposição aos mesmos tratamentos. ****p* < 0,001 (comparado com biofilmes não tratados). Adaptado de [31,34].



uma vez que os respectivos ésteres alquílicos eram todos inativos. O alongamento da cadeia lateral peptídica no derivado **5** (Figura 3-II) também não demonstrou benefício para a atividade antibiofilme. Na segunda ronda de síntese explorou-se a possibilidade de usar D-aminoácidos, que gozam de melhor estabilidade metabólica, em substituição dos respetivos L-enantiómeros, verificando-se que a atividade antibiofilme do derivado da D-fenilalanina **4i** era comparável à obtida com o composto **4e**. Contudo, as modificações químicas com maior expressão na atividade dos compostos resultaram da ab-rogação da aromaticidade da fenilalanina por síntese do derivado **4f** a partir da L-ciclo-hexilalanina, e do derivado do D-triptofano **4j**. O composto **4f**, com baixo potencial citotóxico, foi capaz de prevenir a formação de biofilmes, não só na estirpe *S. aureus* ATCC25923, mas também na *S. aureus* Newman e na *S. epidermidis*, sendo necessárias concentrações entre três e seis vezes mais elevadas para reduzir a viabilidade e biomassa de biofilmes já estabelecidos (Tabela 1). Estudos mecanísticos revelaram ainda que a ação dos compostos **4f** e **4j** nos biofilmes já formados é rápida, resultando em perda da sua viabilidade com comprometimento das membranas das bactérias dos biofilmes, avaliada pelo efluxo significativo de ATP e desenvolvimento de coloração vermelha pelo iodeto de propídeo (Figura 3-IV).

No contexto deste estudo da atividade antimicrobiana dos derivados hibridizados com aminoácidos, foram preparados ainda os compostos **10a-g** (Figura 3-III) a partir do ácido abiético **1** [34]. O estudo confirmou a elevada seletividade destes compostos para as bactérias Gram-positivas. Contudo, o estudo destes derivados não foi continuado devido à sua menor estabilidade química quando comparada com a dos derivados com anel C aromático.

Em geral, a estratégia seguida de otimização da potência antibiofilme do ácido desidroabiético **2** foi bem-sucedida, tendo gerado compostos com melhores propriedades antimicrobianas e antibiofilme, que pela sua facilidade de preparação e purificação, poderão alavancar estudos de biofilmes *in vitro* funcionando como controlos positivos, bem como ser alvo de estudos mais específicos para elucidar os seus mecanismos de ação primários nas bactérias planctónicas e nos biofilmes. O interesse nas propriedades antibiofilme do ácido abiético **1** continua a ser um tópico atual, e outros autores têm enaltecido o seu potencial uso em odontologia, para prevenir a formação de biofilmes de *Streptococcus mutans* [35]. O efeito deste ácido resínico foi considerado equivalente ao da iodopovidona e ao do cloreto de cetilpiridínio na prevenção do estabelecimento de biofilmes de *S. mutans*, com um nível de toxicidade geral muito inferior, sugerindo que pode ser, por exemplo, incorporado em materiais de enchimento para o tratamento de cáries dentárias.

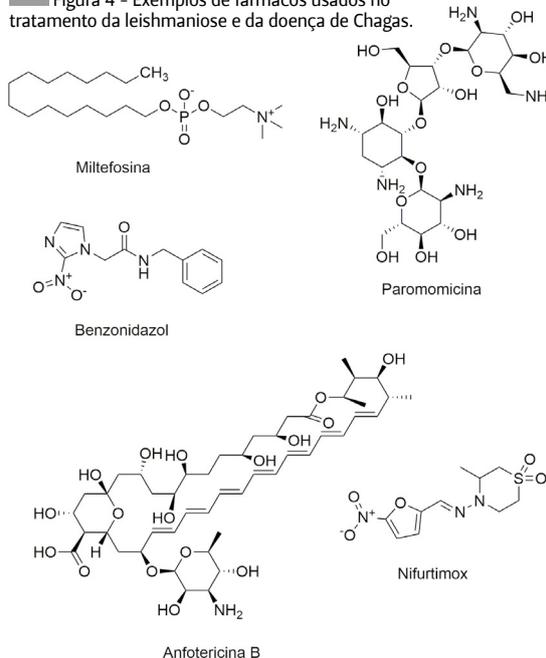
3.2. Atividade antiprotozoária

As doenças protozoárias ameaçam a saúde das populações

a nível global há décadas, estimando-se que cerca de 37 milhões de pessoas estejam infetadas com estes parasitas [36,37]. Juntamente com a malária e a amebíase, as doenças protozoárias causam aproximadamente um milhão de mortes por ano. Entre as mais letais estão as causadas pelos tripanossómídeos, nomeadamente a leishmaniose [37], a doença de Chagas [38] e a tripanossomíase africana (doença do sono). Os tripanossómídeos são parasitas protozoários com ciclos de vida que incluem o homem como hospedeiro, onde causam doença, e vários insetos são vetores que a transmitem [39,40]. A doença de Chagas é causada pelo *Trypanosoma cruzi*, a leishmaniose por várias espécies de *Leishmania* e a doença do sono pelo *Trypanosoma brucei*.

A leishmaniose tem três apresentações diferentes de entre as quais a visceral que, se não tratada, é fatal. As outras duas são a mucocutânea, com lesão completa ou parcial das membranas mucosas do nariz, garganta e boca, e a cutânea, que causa lesões na pele em partes expostas do corpo que quando saram deixam cicatrizes muito evidentes. O tratamento da leishmaniose assenta nos compostos de antimónio que são mal tolerados e em combinações de fármacos incluindo a miltefosina, a paromomicina ou a anfotericina B lipossomal (Figura 4), para os quais existem já muitas estirpes resistentes [41,42]. A imunossupressão causada por estes fármacos é também um desafio no tratamento da leishmaniose.

Figura 4 - Exemplos de fármacos usados no tratamento da leishmaniose e da doença de Chagas.



A doença de Chagas desenvolve-se em duas etapas, em que a crónica se caracteriza por alargamento dos ventrículos, conducente a insuficiência cardíaca e a distúrbios nas funções do esófago e do cólon. O seu tratamento é feito com benzonidazol e nifurtimox (Figura 4) isoladamente ou em combinação, com uma

taxa de cura da doença em fase aguda de 80% [42]. A eficácia é, contudo, severamente comprometida na fase crônica da infecção, onde o sucesso é atingido em apenas 5–20% dos casos. Neste cenário, novos fármacos para o tratamento destas infecções são uma prioridade.

Os parasitas protozoários são, tal como as bactérias, organismos unicelulares, sendo comum que compostos com atividade antibacteriana sejam capazes de inibir também o seu desenvolvimento. Desta forma, surgiu o interesse em fazer um *screening* da biblioteca de derivados dos ácidos resínicos (Figura 3) em modelos da doença de Chagas e de leishmaniose [43]. Aos compostos desta biblioteca foram adicionados ainda uma série de derivados da desidroabietilamina **11** (Figura 5), contendo também ligações amida no anel A [44]. Estes compostos foram preparados com vários ácidos carboxílicos usando a *N,N'*-diciclo-hexilcarbodiimida (DCC) como agente de acoplamento ou a partir de vários cloretos de acilo ou anidridos, com catálise básica.

Os modelos escolhidos foram a *Leishmania donovani* e o *T. cruzi*. Os compostos foram primeiro testados em amastigotas axénicas de *L. donovani*, com determinação do IC_{50} dos mais promissores (Tabela 2). Para despistar uma possível citotoxicidade geral, todos os compostos foram também testados em macrófagos humanos (THP-1) e o seu índice de seletividade (SI) calculado. Mais significativamente, os compostos foram testados em células THP-1 infetadas com *L. donovani*, o que demonstra a sua capacidade de permear membranas e também de combater a infecção em diferentes estádios, *i.e.*, tanto nas formas isoladas do parasita como nas células parasitadas. Os ensaios com *T. cruzi* seguiram um modelo semelhante, em que se usaram amastigotas do parasita isoladamente ou quando residentes em mioblastos do músculo esquelético de rato (L6).

O aspeto mais promissor da atividade de todos os compostos testados, e em particular dos derivados **3m** (Figura 3-l) e **21** (Figura 5), foi sem dúvida a sua capacidade de afetar os parasitas dentro das células infetadas, com excelentes índices de seletividade.

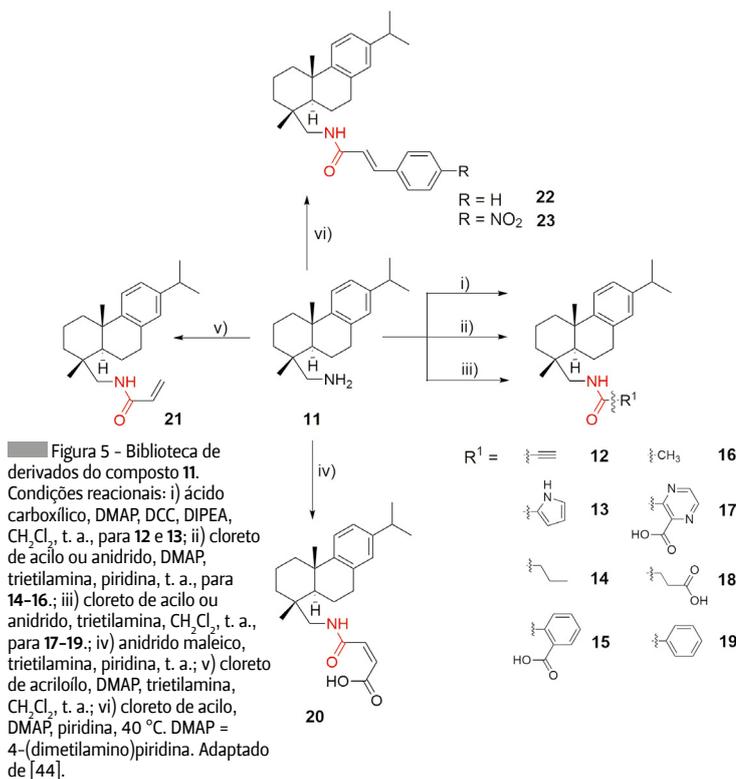
Conclusões

Os ácidos resínicos são matérias-primas abundantes, de baixo custo e elevado interesse no desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento de doenças humanas. A conversão destes subprodutos da atividade florestal em produtos de valor acrescentado é altamente desejável para impulsionar a economia circular. A atividade antimicrobiana dos ácidos resínicos foi reconhecida desde cedo pelas propriedades medicinais das resinas que constituem. A caracterização experimental desta atividade e a produção de vários derivados semissintéticos têm permitido aferir o seu potencial para afetar diversos patógenos humanos, incluindo bactérias e protozoários. Destaca-se a sua capacidade de afetar biofilmes bacterianos quando

Tabela 2 - Atividade antiprotozoária dos compostos mais representativos nos modelos *L. donovani* e *T. cruzi*. Adaptado de [43,44].

Composto	IC_{50} (μ M) <i>L. donovani</i>	SI ^a	IC_{50} (μ M) <i>L. donovani</i> em THP-1	IC_{50} (μ M) <i>T. cruzi</i>	IC_{50} (μ M) <i>T. cruzi</i> em células L6	SI ^b
4f	1,7 \pm 0,6	24	5,0 \pm 0,6	22,8 \pm 6,4	29,1 \pm 17,5	1
3m	--	--	--	1,4 \pm 0,3	24,1 \pm 10,3	17
6f	4,6 \pm 0,0	14	6,6 \pm 1,1	4,2 \pm 1,6	33,5 \pm 21,9	8
7f	4,0 \pm 1,2	13	2,3 \pm 0,6	3,9 \pm 1,4	77,2 \pm 35,8	20
4e	2,5 \pm 0,0	33	9,0 \pm 2,2	33,1 \pm 7,7	45,4 \pm 4,7	1
16	2,4 \pm 0,10	14	--	3,7 \pm 1,2	24,3 \pm 11,2	6
20	1,9 \pm 0,09	76	34,7 \pm 8,0 ^c	9,5 \pm 5,4	33,5 \pm 15,5	4
21	0,37 \pm 0,02	63	94,7 \pm 2,2 ^{c,d}	0,6 \pm 0,5	36,7 \pm 12,3	58
Bnz	--	--	--	2,1 \pm 0,1	--	--
Podo	--	--	--	--	0,02 \pm 0,01	--

SI = índice de seletividade. ^a SI = IC_{50} (THP-1)/ IC_{50} (*L. donovani*). ^b SI = IC_{50} (L6)/ IC_{50} (*T. cruzi*); ^c valor da % de inibição do crescimento do parasita em macrófagos infetados a uma concentração de 5 μ M; ^d o IC_{50} do composto **21** em macrófagos infetados foi 0,06 μ M (n = 2).



estes estão já estabelecidos, o que pode torná-los bons compostos líder para o desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos com mecanismos de ação originais, para serem usados isoladamente ou em tratamentos de combinação com outros fármacos, nas infecções mediadas por biofilmes. Além desta capacidade de afetar os biofilmes estabelecidos, que pressupõe a capacidade de se difundirem ao longo da matriz extrapolimérica que os reveste, os ácidos resínicos e seus derivados permeiam com alguma facilidade membranas celulares para afetar parasitas alojados no seio de células humanas infetadas.

Esta capacidade é imprescindível no desenvolvimento de novos fármacos antiprotozoários.

Face a esta evidência experimental e à conjugação de propriedades físico-químicas desejáveis à sua atividade, torna-se imperativo num futuro próximo direcionar esforços no sentido de elucidar os mecanismos de ação primários destes compostos. A breve antologia dos trabalhos aqui apresentados visa, assim, evidenciar as propriedades antimicrobianas excepcionais dos ácidos resínicos e seus derivados, que deverão ser úteis num contexto de procura de novos fármacos antibacterianos e/ou antiprotozoários, capazes de responder à crise provocada pela emergência da resistência aos atualmente existentes.

Referências

- [1] A. F. Feliciano, M. Grodaliza, M. A. Salinero, J. M. Miguel del Corral, *Planta Med.* **1993**, *58*, 485-490. DOI: 10.1055/s-2006-959744.
- [2] Tall oil rosin market - growth, trends, Covid-19 impact, and forecasts (2023-2028): mordorintelligence.com/industry-reports/tall-oil-rosin-market (accedido em 28/04/2023).
- [3] H. H. Zeiss, *Chem. Rev.* **1948**, *42*, 163-187. DOI: 10.1021/cr60131a004.
- [4] S. Sadhar, I. S. Found, C. N. Gray, D. Koh, K. Gardiner, *Ann. Occup. Hyg.* **1994**, *38*, 385-396. DOI: 10.1093/annhyg/38.4.385.
- [5] E. F. Anderson, *Econ. Botany* **1986**, *40*, 442-450. [jstor.org/stable/4254904](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9490-4_442).
- [6] N. K. Bhattarai, *Econ. Botany* **1992**, *46*, 257-261. [jstor.org/stable/4255441](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9490-4_257).
- [7] S. Savluchinske-Feio, M. J. M. Curto, B. Gigante, J. C. Roseiro, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2006**, *72*, 430-436. DOI: 10.1007/s00253-006-0517-0.
- [8] A. M. Downs, J. E. Sansom, *Contact Dermatitis* **1999**, *41*, 305-310. DOI: 10.1111/j.1600-0536.1999.tb06178.x.
- [9] T. Keira, Y. Aizawa, H. Karube, M. Niituya, S. Shinohara, A. Kuwashima, H. Harada, T. Takata, *Ind. Health* **1997**, *35*, 1-7. DOI: 10.2486/indhealth.35.1.
- [10] S. Kugler, P. Ossowicz, K. Malarczyk-Matusiak, E. Wierzbicka, *Molecules* **2019**, *24*, 1651. DOI: 10.3390/molecules24091651.
- [11] E. M. Davis, R. Croteau, "Cyclization Enzymes in the Biosynthesis of Monoterpenes, Sesquiterpenes, and Diterpenes", in F. J. Leeper, J. C. Vederas, (Eds.) "Biosynthesis. Topics in Current Chemistry", Springer, Berlin, Heidelberg, **2000**, vol. 209.
- [12] M. A. Gonzalez, *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32*, 684-704. DOI: 10.1039/C4NP00110A.
- [13] M. Hao, J. Xu, H. Wen, J. Du, S. Zhang, M. Lv, H. Xu, *Toxins* **2022**, *14*, 632. DOI: 10.3390/toxins14090632.
- [14] L. E. Kolsi, A. S. Leal, J. Yli-Kauhaluoma, K. T. Liby, V. M. Moreira, *Sci. Rep.* **2018**, *8*, 15923. DOI: 10.1038/s41598-018-34131-1.
- [15] T. J. Ahonen, J. R. Savinainen, J. Yli-Kauhaluoma, E. Kalso, J. T. Laitinen, V. M. Moreira, *ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, *9*, 1269-1273. DOI: 10.1021/acsmchemlett.8b00442.
- [16] J. J. Jokinen, A. Sipponen, *Adv. Wound Care* **2016**, *5*, 198-207. DOI: 10.1089/wound.2013.0492.
- [17] A. Sipponen, O. Kuokkanen, R. Tiihonen, H. Kauppinen, J. J. Jokinen, *Int. J. Dermatol.* **2012**, *51*, 726-32. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2011.05397.x.
- [18] A. Sipponen, J. J. Jokinen, P. Sipponen, A. Papp, S. Sarna, J. Lohi, *British J. Dermatol.* **2008**, *158*, 1055-1062. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08461.x.
- [19] T. A. Soderberg, R. Gref, S. Holm, T. Elmroost, G. Hallmans, *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. Hand. Surg.* **1990**, *24*, 199-205. DOI: 10.3109/02844319009041279.
- [20] T. A. Soderberg, S. Holm, H. Gref, G. Hallmans, *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. Hand. Surg.* **1991**, *25*, 19-24. DOI: 10.3109/02844319109034918.
- [21] L. F. Leandro, M. J. O. Cardoso, S. D. C. Silva, M. G. M. Souza, R. C. S. Veneziani, S. R. Ambrosio, C. H. G. Martins, *J. Med. Microbiol.* **2014**, *63*, 16491653. DOI: 10.1099/jmm.0.081711-0.
- [22] E. Buommino, A. Vollaro, F. P. Nocera, F. Lembo, M. DellaGreca, L. De Martino, M. R. Catania, *Antibiotics* **2021**, *10*, 80. DOI: 10.3390/antibiotics10010080.
- [23] Antimicrobial Resistance Collaborators, *Lancet* **2022**, *399*, 629-655. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0.
- [24] D. Davies, *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2003**, *2*, 114-122. DOI: 10.1038/nrd1008.
- [25] L. Hall-Stoodley, J. W. Costerton, P. Stoodley, *Nat. Rev. Microbiol.* **2004**, *2*, 95-108. DOI: 10.1038/nrmicro821.
- [26] T. Bjarnsholt, O. Ciofu, S. Molin, M. Givskov, N. Høiby, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2013**, *12*, 791-808. DOI: 10.1038/nrd4000.
- [27] P. S. Stewart, *Int. J. Med. Microbiol.* **2002**, *292*, 107-13. DOI: 10.1078/1438-4221-00196.
- [28] P. Bowler, C. Murphy, R. Wolcott, *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* **2020**, *9*, 162. DOI: 10.1186/s13756-020-00830-6.
- [29] L. K. Vestby, T. Grønseth, R. Simm, L. L. Nesse, *Antibiotics* **2020**, *9*, 59. DOI: 10.3390/antibiotics9020059.
- [30] A. Fallarero, M. Skogman, J. Kujala, M. Rajaratnam, V. M. Moreira, J. Yli-Kauhaluoma, P. Vuorela, *Int. J. Mol. Sci.* **2013**, *14*, 12054-12072. DOI: 10.3390/ijms140612054.
- [31] S. Manner, M. Vahermo, M. E. Skogman, S. Krogerus, P. Vuorela, J. Yli-Kauhaluoma, A. Fallarero, V. M. Moreira, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *102*, 68-79. DOI: 10.1016/j.ejmech.2015.07.038.
- [32] V. M. Moreira, M. Vahermo, A. Fallarero, J. Yli-Kauhaluoma, P. Vuorela, *Abietane-type diterpenoids*, WO 2016/051013 A1, **2016**. worldwide.espacenet.com/patent/search/family/053836116/publication/WO2016051013A1?q=WO%202016%2F051013%20A1.
- [33] I. Kolodkin-Gal, D. Romero, S. Cao, J. Clardy, R. Kolter, R. Losick, *Science* **2010**, *328*, 627-629. DOI: 10.1126/science.1188628.
- [34] A. Helfenstein, M. Vahermo, D. Nawrot, F. Demirci, G. İşcan, S. Krogerus, J. Yli-Kauhaluoma, V. M. Moreira, P. Tammela, *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 132-137. DOI: 10.1016/j.bmc.2016.10.019.
- [35] Y. Ito, T. Ito, K. Yamashiro, F. Mineshima, K. Hirai, K. Omori, T. Yamamoto, S. Takashi, *Odontology* **2020**, *108*, 57-65. DOI: 10.1007/s10266-019-00456-0.
- [36] M. Grayson, *Nature* **2010**, *465*, S4-S5. DOI: 10.1038/nature09220.
- [37] World Health Organization (WHO). Disponível em who.int/news-room/factsheets/detail/leishmaniasis (accedido em 24/03/2023).
- [38] World Health Organization (WHO). Disponível em who.int/news-room/factsheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis) (accedido em 24/03/2023).
- [39] A. H. Lopes, T. Souto-Padrón, F. A. Dias, M. T. Gomes, G. C. Rodrigues, L. T. Zimmermann, T. L. Alves e Silva, A. B. Vermelho, *Open Parasitol. J.* **2010**, *4*, 30-59. DOI: 10.2174/1874421401004010030.
- [40] M. P. Barrett, R. J. S. Burchmore, A. Stich, J. O. Lazzari, A. C. Frasca, J. J. Cazzulo, S. Krishna, *Lancet* **2003**, *362*, 1469-1480. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14694-6.
- [41] F. Frézard, C. Demicheli, R. R. Ribeiro, *Molecules* **2009**, *14*, 2317-2336. DOI: 10.3390/molecules14072317.
- [42] S. Sundar, T. K. Jha, C. P. Thakur, J. Engel, H. Sindermann, C. Fischer, K. Junge, A. Bryceson, J. Berman, *N. Engl. J. Med.* **2002**, *347*, 1739-1746. DOI: 10.1056/NEJMoa021556.
- [43] M. Vahermo, S. Krogerus, A. Nasereddin, M. Kaiser, R. Brun, C. L. Jaffe, J. Yli-Kauhaluoma, V. M. Moreira, *Med. Chem. Commun.* **2016**, *7*, 457-463. DOI: 10.1039/C5MD00498E.
- [44] M. Pirttimaa, A. Nasereddin, D. Kopelyanskiy, M. Kaiser, J. Yli-Kauhaluoma, K. M. Oksman-Caldentey, R. Brun, C. L. Jaffe, V. M. Moreira, S. Alakurtti, *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 362-368. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.5b00990.

>

Vânia M. Moreira

Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra, Portugal.

Faculdade de Farmácia, Universidade de Helsínquia, Finlândia.

É Professora Auxiliar na FFUC e Visiting Scholar da Universidade de Helsínquia, que lhe atribuiu o Título de "Dosentti", em 2015. É investigadora no Centro de Inovação em Biomedicina e Biotecnologia

(CIBB/CNC-UC) e colaboradora do Centro de Química de Coimbra (CQC). Desenvolve o seu trabalho de investigação na área da Química Medicinal. É membro permanente do comité do GP₂A (Group for the Promotion of Pharmaceutical Chemistry in Academia), desde 2019. vmoreira@ff.uc.pt
ORCID.org/0000-0001-6169-5035

Dextrinas a Nanoesponjas: um Caminho de Êxito Trilhado pelas Ciclodextrinas

>
Gianluca Utzeri
Dina Murтинho
Artur J. M. Valente*

Dextrins to Nanosponges: a Successful Path Taken by Cyclodextrins. *Cyclodextrins are oligosaccharides with a wide range of applications since the last decades of the 20th century, although their discovery occurred at the end of the 19th century. Due to their donut-like structure and, essentially, their amphiphilic characteristics, cyclodextrins make it possible to modify the physicochemical properties of many compounds through the formation of supramolecular complexes. One of the most common modifications is making insoluble or sparingly soluble compounds soluble in aqueous systems. With so many predicates, many other ways of using cyclodextrins have been developed. Due to the presence of hydroxyl groups on both ends of the donut, cyclodextrins allow both polymerization and their use as substituent groups in polymers or nanoparticles, among others. In recent years, methods of synthesizing cyclodextrin nanosponges have markedly developed, as they combine high surface areas with a high complexation capacity, finding numerous applications in biomedical and environmental areas. This article summarizes the path followed by cyclodextrins since their discovery.*

As ciclodextrinas são oligossacarídeos que têm tido uma vasta gama de aplicações desde as últimas décadas do século XX, muito embora a sua descoberta tenha ocorrido em finais do século XIX. Devido à sua estrutura de donut e, essencialmente, às suas características anfífilas, as ciclodextrinas permitem modificar as propriedades físico-químicas de muitos compostos através da formação de complexos supramoleculares. Uma das modificações mais comuns consiste em tornar solúvel, em sistemas aquosos, compostos insolúveis ou parcialmente solúveis. Com tantos predicados, muitas outras formas de utilização de ciclodextrinas têm vindo a ser desenvolvidas. Devido à presença de grupos hidroxilo em ambos os topos do donut, as ciclodextrinas permitem quer a polimerização, quer a sua utilização como grupos substituintes de polímeros ou nanopartículas, entre outros. Nos últimos anos, métodos de síntese de nanoesponjas de ciclodextrinas têm tido um desenvolvimento acentuado, pois combinam elevadas áreas de superfície com uma elevada capacidade de complexação, encontrando inúmeras aplicações nas áreas biomédica e ambiental. Neste artigo faz-se um resumo do caminho trilhado pelas ciclodextrinas desde a sua descoberta.

Ciclodextrinas

A síntese, desenvolvimento e aplicação das ciclodextrinas (CDs), uma história com cerca de 130 anos, tem por base três importantes marcos. O primeiro data dos finais do século XIX e deve-se ao francês Antoine Villiers e aos seus estudos sobre o efeito de microrganismos, em particular do *Bacillus amylobacter* (*Clostridium butyricum*), na fermentação da fécula da batata. Os produtos principais da reação, que se apresentavam sob a forma de cristais, eram constituídos por dextrinas (em termo usado na época para definir os produtos da degradação do amido) [1,2], mais tarde designados por “cellulosines” [3,4], sendo esta a primeira referência às moléculas que posteriormente seriam conhecidas

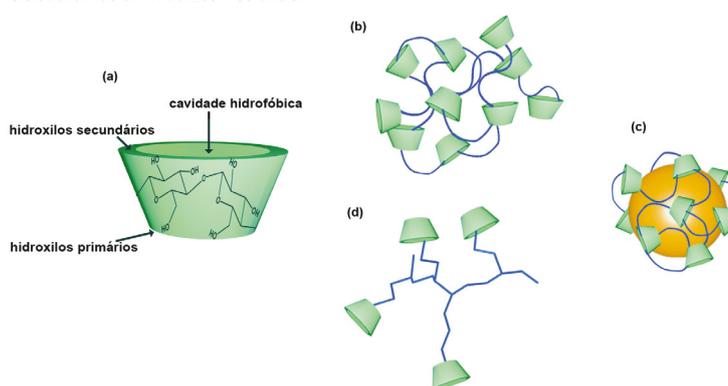
como ciclodextrinas. Cerca de 15 anos após as primeiras referências às *cellulosines*, Franz Scharndinger – um químico e bacteriologista austríaco – isola o *Bacillus macerans* (*Aerobacillus macerans*), tendo verificado que a sua ação sobre o amido da batata produzia dextrinas cristalinas similares às descritas por Villiers [5,6]. Scharndinger desenvolveu protocolos que permitiram a síntese e purificação de duas dextrinas diferentes, que denominou por α dextrina e β dextrina [5-7]. Scharndinger foi relevante no isolamento do microrganismo capaz de produzir a enzima extracelular CGTase (ciclodextrina glucosil transferase) que hidrolisa o amido [8] formando as dextrinas. A ele também se deve a primeira referência

à hipótese de as dextrinas serem polissacarídeos cíclicos. A relevância do trabalho de Scharvinger foi reconhecido ainda em vida e, durante mais de um século, as dextrinas foram descritas como dextrinas de Scharvinger [9]. Embora as dextrinas de Scharvinger, mais tarde também referidas como cicloamiloses [10], tenham continuado a despertar o interesse da comunidade científica [11], só no final do século XX, com as contribuições decisivas de Wollfram Saenger e József Szejtli, é que as ciclodextrinas passaram a ser uma das famílias de compostos mais usadas, quer na investigação fundamental, quer na aplicação em formulações industriais, devido às suas propriedades únicas, como seria posteriormente demonstrado. O papel destes investigadores foi crucial no desvendar da estrutura cristalina de ciclodextrinas [12] e na compreensão dos mecanismos de formação dos complexos supramoleculares de inclusão [13,14] (inicialmente descritos por Cramer *et al.* [15]). Szejtli teve ainda uma ação relevante na utilização das ciclodextrinas em larga escala, o que se mantém até aos dias de hoje.

Em termos estruturais, as ciclodextrinas são oligossacarídeos macrocíclicos constituídos por unidades de glucopiranosose, ligados por ligações glicosídicas $\alpha(1-4)$, com forma de um cone truncado oco em consequência da conformação em cadeira 4C_1 , rígida das referidas unidades (Figura 1a). As ciclodextrinas nativas mais comuns, designadas por α -, β - e γ -ciclodextrinas, são constituídas por seis, sete e oito unidades monoméricas, e possuem diâmetros externos de 13,7, 15,3 e 16,9 Å, e volumes da cavidade de 174, 262 e 427 Å³, respetivamente [16,17]. Contudo, em solução aquosa, a estrutura das ciclodextrinas sofre uma significativa distorção ou, embora menos frequente, apresentam uma conformação colapsada, suficientemente diferente da geometria de cone truncado com que normalmente são representadas [18]. O número de moléculas de água que podem localizar-se na cavidade das ciclodextrinas depende do volume destas; assim, considerando o volume de uma molécula de água igual a 30 Å³ [19], é possível a inserção de 5,8, 8,7 e 14,2 moléculas de água nas α -, β - e γ -ciclodextrinas, respetivamente [20]. No entanto, verifica-se que as moléculas de água na cavidade das β - e γ -ciclodextrinas apresentam uma estrutura semelhante à que ocorre na água líquida, enquanto as moléculas de água na α -ciclodextrina se apresentam menos ligadas por pontes de hidrogénio [21,22]. Um outro aspeto importante a considerar é a solubilidade das ciclodextrinas. Esta propriedade não segue uma tendência em função do número de grupos de glucopiranosose, sendo que as solubilidades das α - e γ -CDs são superiores à solubilidade da β -CD [16]. Este comportamento é justificado pela presença de grupos hidroxilo em ambos os topos da estrutura, quer no topo de maior diâmetro (onde se encontram os grupos hidroxilo secundários), quer no topo de menor

diâmetro (hidroxilos primários). A ocorrência de ligações de hidrogénio entre os hidroxilos secundários da β -CD, que ocorre devido às dimensões da sua cavidade interior, poderá justificar a sua baixa solubilidade [23,24], razão pela qual a substituição dos grupos -OH por grupos hidroxipropilo, conduz a um aumento significativo da solubilidade da respetiva ciclodextrina. Adicionalmente, a alquilação, a hidroxilação e a carboximetilação das CDs contribuem para o aumento da gama de moléculas *guest*, mantendo as propriedades características das CDs [25]. O interior das ciclodextrinas, ao contrário do seu exterior, apresenta características hidrofóbicas, em consequência da existência de pontes glicosídicas de oxigénio, o que lhe confere um carácter de base de Lewis.

Figura 1 – Representação esquemática de: (a) estrutura tipo *donut* das ciclodextrinas e de diferentes materiais derivados de ciclodextrinas; (b) policiclodextrinas; (c) revestimento de matrizes insolúveis com ciclodextrinas; (d) enxerto de ciclodextrinas em matrizes insolúveis.



A anfifilicidade das CDs, associada à estrutura do tipo *donut* e à solubilidade em água, permite a formação de adutos supramoleculares, essencialmente do tipo *host-guest*, de elevada estabilidade, com uma gama variada de compostos hidrofóbicos ou moderadamente hidrofóbicos [26-28]. Em termos termodinâmicos, a formação de complexos *host-guest* ocorre devido ao facto de esta ser uma reação exotérmica. No entanto, a desidratação do composto *guest*, assim como da cavidade das ciclodextrinas, necessárias à formação do complexo, conduz a uma variação da entropia que é, em geral, positiva [22]; de facto, por norma, a formação de complexos *host-guest*, envolvendo ciclodextrinas é controlado pelo fator entrópico.

A capacidade das ciclodextrinas para formar complexos *host-guest* teve (e tem) um impacto significativo no desenvolvimento de metodologias e formulações nas mais diversas indústrias [29-31], tais como a farmacêutica [32,33] e a alimentar [34-36]. Tal sucesso justifica-se devido à possibilidade das ciclodextrinas poderem ser usadas para modificar, melhorar ou controlar as propriedades dos compostos *guest*. Como exemplos, podemos

citar o aumento da solubilidade e da biodisponibilidade de fármacos [37-39], a diferenciação enantiomérica [40-42], o controle da volatilidade e das propriedades antioxidantes de alguns compostos [43-45], a modificação de parâmetros de micelização de tensoativos [46], o aumento do tempo de vida de prateleira de alimentos embalados [47] e a sua utilização em catálise [48,49].

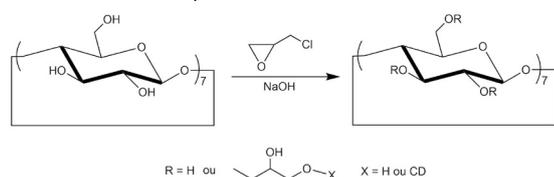
A versatilidade das ciclodextrinas, a sua reatividade e a facilidade em formar compostos supramoleculares em solução, conduziu ao aumento das áreas de aplicação através da sua utilização em estado sólido. As ciclodextrinas podem ser modificadas por reticulação ou por ligação covalente de moléculas de CDs a uma matriz insolúvel preexistente (por exemplo, polímeros sintéticos altamente reticulados, alginato, quitosano, nanofibras e zeólitos) [19,50-52]. Polímeros à base de CDs (Figura 1b), e CDs enxertadas ou revestidas em matrizes insolúveis (Figuras 1c e 1d) têm encontrado aplicações de relevo em áreas como a remediação ambiental, biomédica e farmacêutica [53-56]. Seguidamente será dado ênfase aos exemplos de policiclodextrinas, que consideramos mais significativos.

Policiclodextrinas

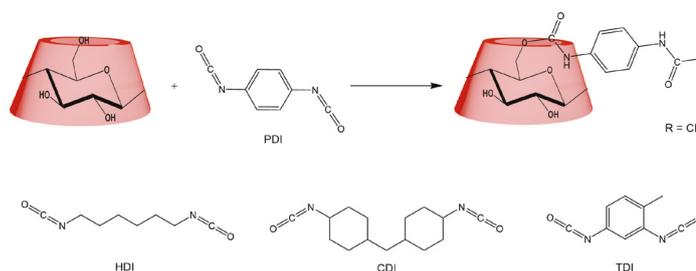
Os primeiros polímeros sintetizados utilizando ciclodextrinas como monómeros foram descritos em 1965 por Solms e Egli e resultaram da reação de α -, β - e γ -ciclodextrinas com epicloridrina (EPI), originando materiais reticulados com grupos glicerilo a ligar as CDs [57]. Desde este primeiro trabalho até hoje, muitos outros polímeros reticulados à base de ciclodextrina foram desenvolvidos, incluindo hidrogéis, espumas, esponjas, partículas, entre outros. As ciclodextrinas podem ser considerados monómeros polifuncionais, em resultado da presença de grupos hidroxilo nas posições 2, 3 e 6 de cada unidade de glucopiranosose. Estes grupos são suscetíveis de sofrerem reações de substituição ou eliminação, podendo comportar-se como nucleófilos ou eletrófilos e reagir com uma variedade de outros grupos funcionais, resultando em éteres, ésteres, haletos, etc.

Os polímeros reticulados de ciclodextrina são materiais versáteis, pois a alteração do tipo de CD, do reticulante e das condições de reação permitem modelar facilmente as características dos polímeros obtidos [58,59]. De entre as diversas opções de reticulantes, destaca-se claramente a EPI devido à simplicidade da reação (esta ocorre facilmente sob aquecimento e catálise básica, geralmente com NaOH), Esquema 1.

Esquema 1 - Reticulação da β -ciclodextrina com a epicloridrina.



No entanto, a EPI não é o único reticulante usado para polimerizar ciclodextrinas. Por exemplo, os diisocianatos podem reagir com as CDs para formar poliuretanos (Esquema 2). Dependendo da estrutura e da proporção molar relativa do diisocianato, podem ser obtidos materiais com diferentes áreas de superfície, distribuições de tamanho de poros, propriedades mecânicas e capacidades de sorção. Vários diisocianatos podem ser usados como agentes de reticulação, nomeadamente o 1,6-diisocianato de hexametileno (HDI), o 2,4-diisocianato de tolueno (TDI), o 1,4-diisocianato de fenileno (PDI) e o 4,4'-diisocianato de diciclo-hexilmetano (CDI) [60].



Esquema 2 - Representação da reação de uma ciclodextrina com diferentes isocianatos.

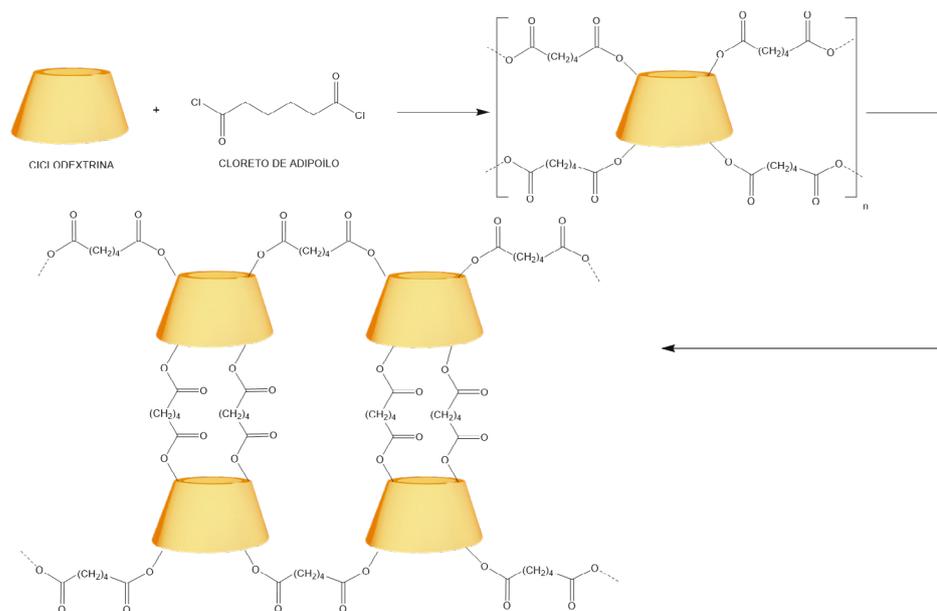
Os poliésteres de ciclodextrina constituem outra importante classe de polímeros de CD. Podem ser obtidos através da reação dos oligossacarídeos com diácidos, dicloreto de ácido ou dianidridos. Alguns dos primeiros exemplos desses polímeros foram desenvolvidos pela reação de CDs com cloreto de succinilo, cloreto de glutarilo e cloreto de adipóilo (Esquema 3) [61].

Outra abordagem para a síntese de copolímeros de ciclodextrina consiste em usar ácidos policarboxílicos (e.g., ácido cítrico, ácido succínico, ácido 1,2,3,4-butanotetracarboxílico e poli(ácido acrílico)) como agentes de reticulação [62-64]. O Esquema 4 mostra a síntese de polímeros de base CDs reticulados com ácidos policarboxílicos, neste caso ácido etilendiamino tetra-acético (EDTA) [65]. O polímero obtido apresenta um número significativo de sítios disponíveis para interagir com uma quantidade significativa de moléculas *guest*, independentemente de seu caráter hidrofílico/hidrofóbico.

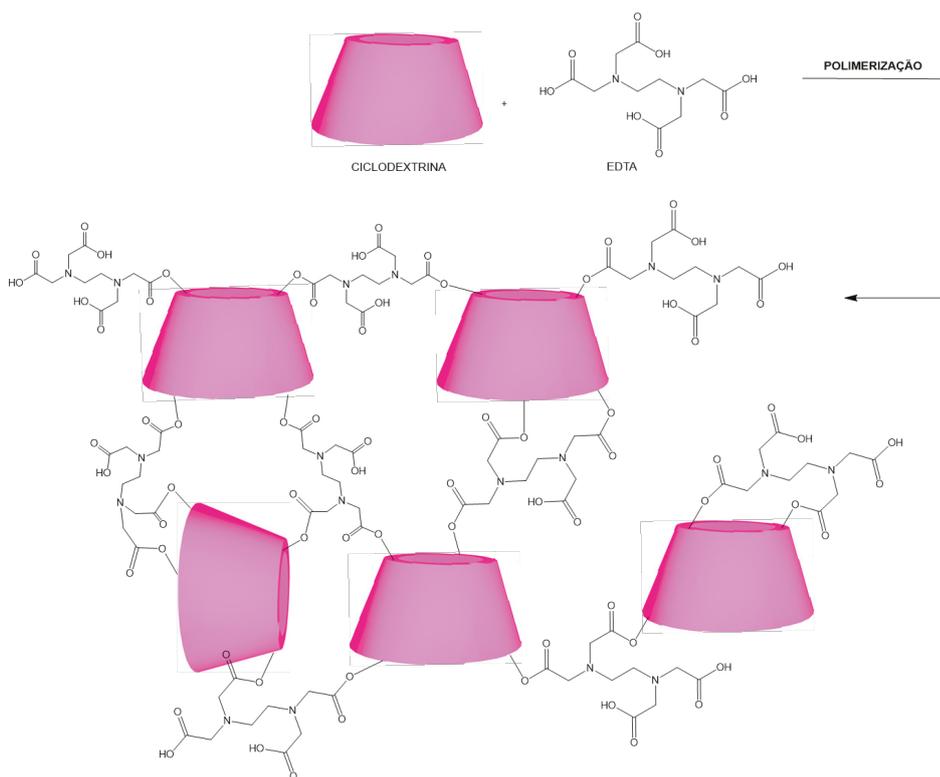
Nanoesponjas: um caso particular de policiclodextrinas

Embora diversos materiais hiperreticulados baseados em CDs tenham sido anteriormente sintetizados, o termo nanoesponja de ciclodextrina foi apenas introduzido em 1999 por Li e Ma [66,67]. Definidas como estruturas supramoleculares 3D, as nanoesponjas são polímeros altamente reticulados, nanoporosos, cristalinos ou semi-cristalinos, que formam dispersões coloidais em meio aquoso. Estes podem ser sintetizados na forma de pó ou de géis, em função do tipo de reticulante e da relação molar ciclodextrina-reticulante.

Esquema 3 -
Polimerização de uma
ciclodextrina com
cloreto de adipólio.



Esquema 4 -
Representação esquemática
da polimerização duma
ciclodextrina com EDTA.



As nanoesponjas podem ser sintetizadas através duma ampla gama de estratégias sintéticas: via húmida, mais tradicional, através de reações multi-etapas ou *one-pot*, que geralmente envolvem um maior consumo de volume de solvente, tempos prolongados e altas temperaturas; síntese assistida por micro-ondas e tempos reduzidos; e mecanoquímica, onde o uso de solvente é mínimo ou inexistente, com tempos de reação curtos,

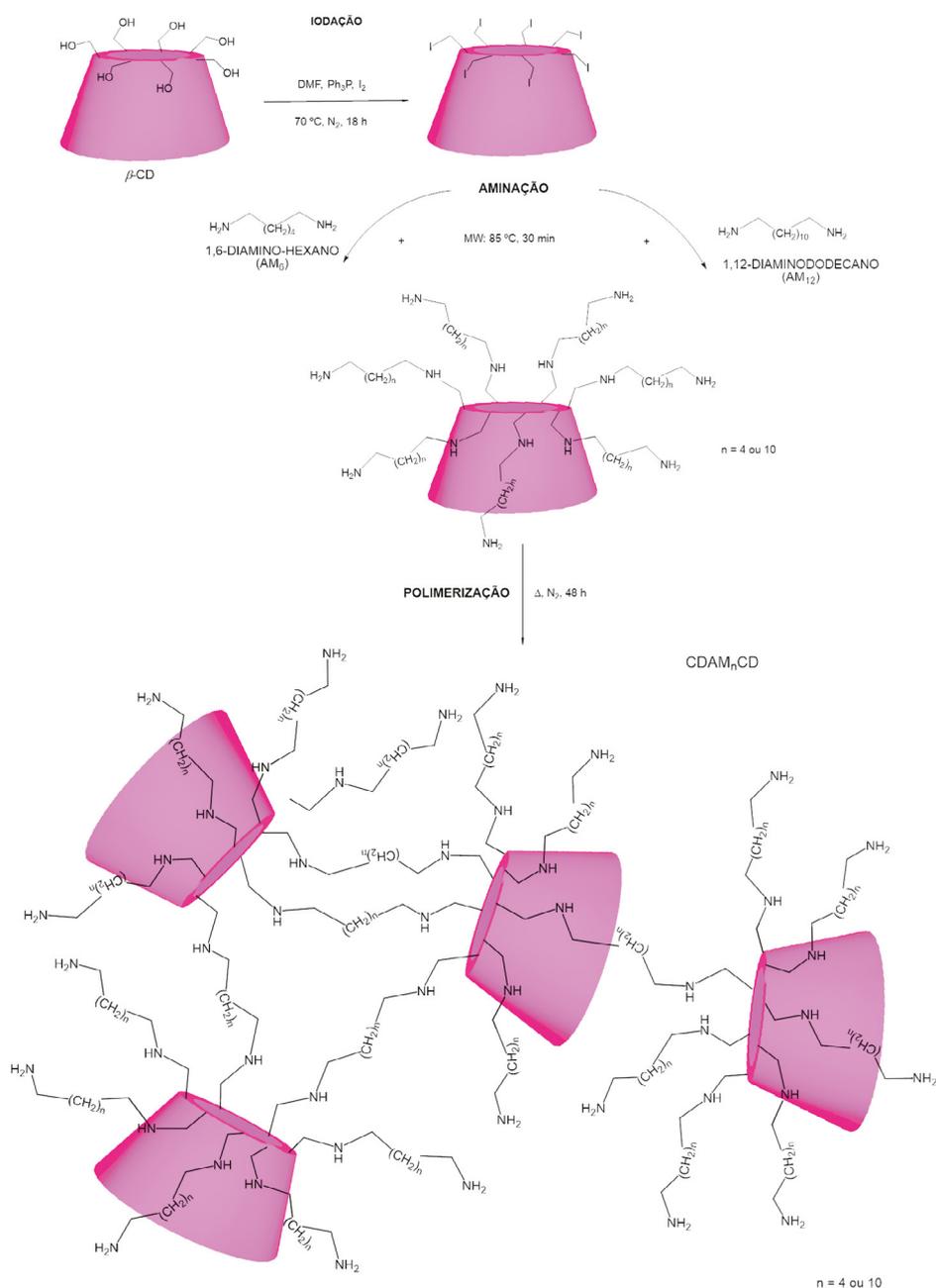
baixas temperaturas e que conduzem a materiais de maior cristalinidade. Assim, o elevado grau de liberdade na escolha das vias sintéticas permite obter materiais com propriedades físico-químicas específicas.

As nanoesponjas de ciclodextrinas (NECDs) apresentam um desempenho superior às ciclodextrinas nativas, quer no aumento da disponibilidade e eficácia de substâncias ativas (*e.g.*, produtos farmacêuticos ou fitofármacos), quer também na melhoria da libertação

controlada das referidas substâncias. Quando utilizados em aplicações farmacêuticas e biomédicas, as NECDs devem apresentar requisitos específicos, principalmente no que diz respeito à biocompatibilidade e biodegradabilidade. A não formação de produtos tóxicos de degradação em condições fisiológicas, bem como os mecanismos de excreção após o uso, são aspectos de especial relevância. Nesse contexto, a forma e o tamanho das partículas e a composição das nanoesponjas são parâmetros que podem afetar a sua biocompatibilidade e biodegradabilidade [68].

De uma forma geral, os reticulantes usados para a obtenção de nanoesponjas são semelhantes aos

descritos para a obtenção de policiclodextrinas. No entanto, na formação de nanoesponjas, a reticulação poderá envolver uma modificação prévia das ciclodextrinas. É o caso da utilização de diaminas ou poliaminas como reticulantes, em que as ciclodextrinas devem apresentar bons grupos abandonantes, tais como tosilatos ou halogêneos, obtidos através de mono-, di- ou per-substituições. O Esquema 5 mostra a síntese de nanoesponjas de ciclodextrina utilizando diaminas como reticulante [69,70]. A utilização de aminas com diferentes cadeias alquílicas permite a obtenção de nanoesponjas com diferentes propriedades físicas e químicas.



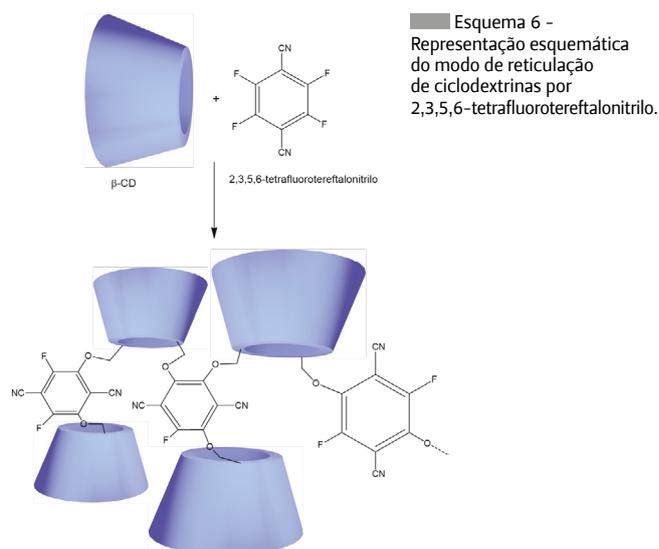
Esquema 5 - Representação do processo de síntese de nanoesponjas de ciclodextrinas.

As nanoesponjas podem ser sintetizadas tendo como objetivo apresentar uma função responsiva dual; isso pode ser conseguido através da utilização de, por exemplo, dois tipos diferentes de reticulantes [71-73].

A polimerização por reação em cadeia é outra técnica utilizada para a síntese de nanoesponjas, através do uso de monómeros altamente reativos, como o *N,N'*-metileno-bisacrilamida ou o ácido acrílico. As nanoesponjas obtidas utilizando estes dois monómeros são caracterizadas por possuírem elevada estabilidade química e térmica e elevado grau de intumescimento em água [69].

Compostos halogenados, tais como o 2,4,6-tricloro[1,3,5]triazina (cloreto cianúrico) ou o 2,3,5,6-tetrafluorotereftalonitrilo (TFTN), podem também ser usados como reticulantes na preparação de nanoesponjas através de reações de substituição nucleofílica aromática (Esquema 6) [74,75]. Várias estratégias de síntese podem depois ser usadas para a obtenção de NSCD com outras funcionalidades. Uma delas envolve a redução dos grupos nitrilo do TFTN a amina, usando $BH_3S(CH_3)_2$ [76]. Uma outra estratégia passa pela utilização de uma mistura de β -CD e de heptaquis-(6-desoxi-6-azido)- β -ciclodextrina na reação com TFTN, seguida pela redução da azida a amina e reação subsequente com o ácido D-(+)-glucónico δ -lactona [77].

Para além das classes de reticulantes acima mencionadas, é ainda de salientar a síntese de nanoesponjas por métodos de *click chemistry*, nomeadamente por reação de azido-ciclodextrinas com compostos contendo alcinos terminais, na presença de sais de cobre, originando triazóis. Nanoesponjas deste tipo podem ser sintetizadas através da reação de heptaquis-(6-desoxi)-(6-azido)- β -CD com tetraquis-(25,26,27,28-propargiloxi)-(5,11,17,23-terc-butil)-calix[4]areno usando diferentes



proporções de CD:calixareno [78,79]. Saliente-se a possibilidade de pós-modificação das nanoesponjas por redução dos grupos azida, que não reagiram, a aminas, ou por modificação do anel de triazina com grupos carboxilato [80,81].

A modificação de ciclodextrinas com monómeros vinílicos, que podem ser posteriormente reticuladas por reação com tióis ou através de poliadições de Michael, constitui também uma estratégia de síntese de nanoesponjas [82].

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Centro de Química de Coimbra, apoiado pela Fundação para a Ciência e a Tecnologia, o apoio financeiro através dos programas UID/QUI/00313/2020 e COMPETE. Gianluca Utzeri agradece à FCT a bolsa de doutoramento SFR/BD/146358/2019.

Referências

- [1] A. Villiers, *Bull. La Société Chim. Paris* **1891**, 45, 468-470.
- [2] A. Villiers, *Compte Rendus Des Séances de L'Académie Des Sci.* **1891**, 435-437.
- [3] A. Villiers, *Bull. La Société Chim. Paris* **1891**, 45, 470-472.
- [4] A. Villiers, *Compte Rendus Des Séances de L'Académie Des Sci.* **1891**, 536-538.
- [5] F. Schardinger, *Zeitschrift Für Untersuchung Der Nahrungs- Und Genußm* **1903**, 6, 865-880.
- [6] F. Schardinger, *Wien. Klin. Wochenschr.* **1904**, 17, 468-474.
- [7] F. Schardinger, *Zentralblatt Für Bakteriol. Parasitenkunde, Infekt. Und Hyg.* **1911**, 2, 188-197.
- [8] Y. Benavent-Gil, C. M. Rosell, E. P. Gilbert, *Food Hydrocoll.* **2021**, 112, 106316. DOI: 10.1016/j.foodhyd.2020.106316.
- [9] D. French, *Adv. Carbohydr. Chem.* **1957**, 12, 189-260. DOI: 10.1016/S0096-5332(08)60209-X.
- [10] G. Crini, A. D. French, K. Kainuma, J. Jane, L. Szente, *Carbohydr. Polym.* **2021**, 257, 117620. DOI: 10.1016/j.carbpol.2021.117620.
- [11] N. Morin-Crini, S. Fourmentin, G. Crini (Eds.), "Cyclodextrines", Presses Universitaires de Franche-Comté, **2015**.
- [12] W. Saenger, J. Jacob, K. Gessler, T. Steiner, D. Hoffmann, H. Sanbe, K. Koizumi, S. M. Smith, T. Takaha, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1787-1802. DOI: 10.1021/cr9700181.
- [13] J. Szejtli, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1743-1754. DOI: 10.1021/cr970022c.
- [14] J. Szejtli, "Cyclodextrin Technology", Springer Netherlands, Dordrecht, **1988**.
- [15] F. Cramer, H. Hettler, *Naturwissenschaften* **1967**, 54, 625-632. DOI: 10.1007/BF01142413.
- [16] E. Sabadini, T. Cosgrove, F. do C. Egídio, *Carbohydr. Res.* **2006**, 341, 270-274. DOI: 10.1016/j.carres.2005.11.004.
- [17] M. Messner, S. V. Kurkov, P. Jansook, T. Loftsson, *Int. J. Pharm.* **2010**, 387, 199-208. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2009.11.035.
- [18] A. Figueiras, J. M. G. Sarraça, R. A. Carvalho, A. A. C. C. Pais, F. J. B. Veiga, *Pharm. Res.* **2007**, 24, 377-389. DOI: 10.1007/s11095-006-9161-8.
- [19] T. F. Cova, D. Murtinho, A. A. C. C. Pais, A. J. M. Valente, *Front. Chem.* **2018**, 6. DOI: 10.3389/fchem.2018.00271.
- [20] T. F. G. Cova, S. M. A. Cruz, A. J. M. Valente, P. E. Abreu, J. M. C. Marques, A. A. C. C. Pais, "Aggregation of Cyclodextrins: Fundamental Issues and Applications", in *Cyclodextrin - A Versatile Ingredient*, InTech, **2018**. DOI: 10.5772/intechopen.73532.
- [21] L. -E. Briggner, I. Wadsö, *J. Chem. Thermodyn.* **1990**, 22, 1067-1074. DOI: 10.1016/0021-9614(90)90156-K.

- [22] M. Nilsson, A. J. M. Valente, G. Olofsson, O. Söderman, M. Bonini, *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 11310–11316. DOI: 10.1021/jp802963x.
- [23] K. J. Naidoo, J. Y. -J. Chen, J. L. M. Jansson, G. Widmalm, A. Maliniak, *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108*, 4236–4238. DOI: 10.1021/jp037704q.
- [24] W. Cai, T. Sun, X. Shao, C. Chipot, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 3236. DOI: 10.1039/b717509d.
- [25] M. E. Skold, G. D. Thyne, J. W. Drexler, J. E. McCray, *J. Contam. Hydrol.* **2009**, *107*, 108–113. DOI: 10.1016/j.jconhyd.2009.04.006.
- [26] J. Wankar, N. G. Kotla, S. Gera, S. Rasala, A. Pandit, Y. A. Rochev, *Adv. Funct. Mater.* **2020**, *30*, 1909049. DOI: 10.1002/adfm.201909049.
- [27] A. J. M. Valente, O. Söderman, *Adv. Colloid Interface Sci.* **2014**, *205*, 156–176. DOI: 10.1016/j.cis.2013.08.001.
- [28] G. Wadhwa, S. Kumar, L. Chhabra, S. Mahant, R. Rao, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2017**, *89*, 39–58. DOI: 10.1007/s10847-017-0744-2.
- [29] C. Muankae, T. Loftsson, *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **2018**, *122*, 46–55. DOI: 10.1111/bcpt.12917.
- [30] L. Szente, J. Szemán, *Anal. Chem.* **2013**, *85*, 8024–8030. DOI: 10.1021/ac400639y.
- [31] Q. Wang, in *Handb. Macrocycl. Supramol. Assem.*, Springer Singapore, Singapore, **2020**, pp. 1665–1697.
- [32] T. Loftsson, D. Duchene, *Int. J. Pharm.* **2007**, *329*, 1–11. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2006.10.044.
- [33] P. Dhiman, M. Bhatia, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2020**, *98*, 171–186. DOI: 10.1007/s10847-020-01029-3.
- [34] Y. Liu, D. E. Sameen, S. Ahmed, Y. Wang, R. Lu, J. Dai, S. Li, W. Qin, *Food Chem.* **2022**, *370*, 131026. DOI: 10.1016/j.foodchem.2021.131026.
- [35] G. Astray, C. Gonzalez-Barreiro, J. C. Mejuto, R. Rial-Otero, J. Simal-Gándara, *Food Hydrocoll.* **2009**, *23*, 1631–1640. DOI: 10.1016/j.foodhyd.2009.01.001.
- [36] A. Cid-Samamed, J. Rakmai, J. C. Mejuto, J. Simal-Gándara, G. Astray, *Food Chem.* **2022**, *384*, 132467. DOI: 10.1016/j.foodchem.2022.132467.
- [37] P. Saokham, C. Muankae, P. Jansook, T. Loftsson, *Molecules* **2018**, *23*, 1161. DOI: 10.3390/molecules23051161.
- [38] D.-H. Kim, S.-E. Lee, Y.-C. Pyo, P. Tran, J.-S. Park, *J. Pharm. Investig.* **2020**, *50*, 17–27. DOI: 10.1007/s40005-019-00434-2.
- [39] T. Loftsson, M. D. Moya-Ortega, C. Alvarez-Lorenzo, A. Concheiro, *J. Pharm. Pharmacol.* **2016**, *68*, 544–555. DOI: 10.1111/jphp.12427.
- [40] G. Nagy, C. D. Chouinard, I. K. Attah, I. K. Webb, S. V. B. Garimella, Y. M. Ibrahim, E. S. Baker, R. D. Smith, *Electrophoresis* **2018**, *39*, 3148–3155. DOI: 10.1002/elps.201800294.
- [41] C. Hobbs, P. Řezanka, M. Řezanka, *Chempluschem* **2020**, *85*, 876–888. DOI: 10.1002/cplu.202000187.
- [42] A. C. Paiva-Santos, L. Ferreira, D. Peixoto, F. Silva, M. J. Soares, M. Zeinali, H. Zafar, F. Mascarenhas-Melo, F. Raza, P. G. Mazzola, F. Veiga, *Colloids Surf., B* **2022**, *218*, 112758. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2022.112758.
- [43] Y.-J. Jo, H.-S. Cho, J.-Y. Chun, *Food Sci. Biotechnol.* **2021**, *30*, 807–814. DOI: 10.1007/s10068-021-00914-y.
- [44] J. M. López-Nicolás, P. Rodríguez-Bonilla, F. García-Carmona, *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **2014**, *54*, 251–276. DOI: 10.1080/10408398.2011.582544.
- [45] B. Medronho, A. J. M. Valente, P. Costa, A. Romano, *Colloid Polym. Sci.* **2014**, *292*, 885–894. DOI: 10.1007/s00396-013-3124-5.
- [46] A. J. M. Valente, O. Söderman, *Adv. Colloid Interface Sci.* **2014**, *205*, 156–176. DOI: 10.1021/la061220e.
- [47] T. R. Arruda, C. S. Marques, N. F. F. Soares, *Polysaccharides* **2021**, *2*, 825–842. DOI: 10.3390/polysaccharides2040050.
- [48] C. Bai, B. Tian, T. Zhao, Q. Huang, Z. Wang, *Molecules* **2017**, *22*, 1475. DOI: 10.1002/tcr.201800016. DOI: 10.3390/molecules22091475.
- [49] D. S. Dalal, D. R. Patil, Y. A. Tayade, *Chem. Rec.* **2018**, *18*, 1560–1582. DOI: 10.1002/tcr.201800016.
- [50] F. Seidi, Y. Jin, H. Xiao, *Carbohydr. Polym.* **2020**, *242*, 116277. DOI: 10.1016/j.carbpol.2020.116277.
- [51] C. M. C. Filho, P. V. A. Bueno, A. F. Y. Matsushita, B. H. Vilsinski, A. F. Rubira, E. C. Muniz, D. M. B. Murtinho, A. J. M. Valente, *Polymers (Basel)* **2020**, *12*, 877. DOI: 10.3390/polym12040877.
- [52] L. C. Cesteros, C. A. Ramírez, A. Peciña, I. Katime, *J. Appl. Polym. Sci.* **2006**, *102*, 1162–1166. DOI: 10.1002/app.24390.
- [53] T. F. G. Cova, D. Murtinho, A. A. C. C. Pais, A. J. M. Valente, *Curr. Org. Chem.* **2018**, *22*, 2150–2181. DOI: 10.2174/1385272822666181019125315.
- [54] M. Petitjean, I. X. García, Z. José, R. Isasi, *Environ. Chem. Lett.* **2021**, *19*, 3465–3476. DOI: 10.1007/s10311-021-01244-5.
- [55] A. Concheiro, C. Alvarez-Lorenzo, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2013**, *65*, 1188–1203. DOI: 10.1016/j.addr.2013.04.015.
- [56] T. F. Cova, D. Murtinho, R. Aguado, A. A. C. C. Pais, A. J. M. Valente, *Polysaccharides* **2021**, *2*, 16–38. DOI: 10.3390/polysaccharides2010002.
- [57] J. Solms, R. H. Egli, *Helv. Chim. Acta* **1965**, *48*, 1225–1228. DOI: 10.1002/hlca.19650480603.
- [58] G. Crini, *Environ. Chem. Lett.* **2021**, *19*, 2383–2403. DOI: 10.1007/s10311-021-01204-z.
- [59] D. Landy, I. Mallard, A. Ponchel, E. Monflier, S. Fourmentin, *Environ. Chem. Lett.* **2012**, *10*, 225–237. DOI: 10.1007/s10311-011-0351-1.
- [60] J. M. Anne, Y. H. Boon, B. Saad, M. Miskam, M. M. Yusoff, M. S. Shahrman, N. N. M. Zain, V. Lim, M. Raoov, *R. Soc. Open Sci.* **2018**, *5*, 180942. DOI: 10.1098/rsos.180942.
- [61] J. Flores, V. Jiménez, J. Belmar, H. D. Mansilla, J. B. Alderete, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2005**, *53*, 63–68. DOI: 10.1007/s10847-005-0994-2.
- [62] W. Huang, Y. Hu, Y. Li, Y. Zhou, D. Niu, Z. Lei, Z. Zhang, *J. Taiwan Inst. Chem. Eng.* **2018**, *82*, 189–197. DOI: 10.1016/j.jtice.2017.11.021.
- [63] D. C. Bibby, N. M. Davies, I. G. Tucker, *J. Microencapsul.* **1998**, *15*, 629–637. DOI: 10.3109/02652049809008246.
- [64] H. Kono, T. Nakamura, *React. Funct. Polym.* **2013**, *73*, 1096–1102. DOI: 10.1016/j.reactfunctpolym.2013.04.006.
- [65] F. Zhao, E. Repo, D. Yin, Y. Meng, S. Jafari, M. Sillanpa, *Environ. Sci. Technol.* **2015**, *49*, 10570–10580. DOI: 10.1021/acs.est.5b02227.
- [66] D. Li, M. Ma, *Filtr. Sep.* **1999**, *36*, 26–28. DOI: 10.1016/S0015-1882(00)80050-6.
- [67] D. Li, M. Ma, *Clean Prod. Process.* **2000**, *2*, 112–116. DOI: 10.1007/s100980000061.
- [68] S. Allahyari, F. Zahednezhad, M. Khatami, N. Hashemzadeh, P. Zakeri-Milani, F. Trotta, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* **2022**, *67*, 102931. DOI: 10.1016/j.jddst.2021.102931.
- [69] G. Utzeri, T. F. Cova, D. Murtinho, A. A. C. C. Pais, A. J. M. Valente, *Chem. Eng. J.* **2023**, *455*, 140882. DOI: 10.1016/j.cej.2022.140882.
- [70] G. Utzeri, D. Murtinho, T. M. R. Maria, A. A. C. C. Pais, F. Sannino, A. J. M. Valente, *Colloids Surf., A* **2022**, *635*, 128044. DOI: 10.1016/j.colsurfa.2021.128044.
- [71] Y. Dai, Q. Li, S. Zhang, S. Shi, Y. Li, X. Zhao, L. Zhou, X. Wang, Y. Zhu, W. Li, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* **2021**, *64*, 102650. DOI: 10.1016/j.jddst.2021.102650.
- [72] M. Russo, M. L. Saladino, D. C. Martino, P. L. Meo, R. Noto, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 49941–49953. DOI: 10.1039/C6RA06417E.
- [73] M. Russo, A. Spinella, A. Di Vincenzo, G. Lazzara, M. R. Corroero, P. Shahgaldian, P. L. Meo, E. Caponetti, *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 873–879. DOI: 10.1002/slct.201803424.
- [74] J. Wang, M. Harrison, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2018**, *92*, 347–356. DOI: 10.1007/s10847-018-0851-8.
- [75] M. J. Klemes, Y. Ling, M. Chiapasco, A. Alsbaiee, D. E. Helbling, W. R. Dichtel, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 8883–8889. DOI: 10.1039/c8sc03267j.
- [76] M. J. Klemes, Y. Ling, C. Ching, C. Wu, L. Xiao, D. E. Helbling, W. R. Dichtel, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2019**, *58*, 12049–12053. DOI: 10.1002/anie.201905142.
- [77] X. Liao, Q. Zhang, *ACS Appl. Polym. Mater.* **2019**, *1*, 2089–2098. DOI: 10.1021/acsp.9b00399.
- [78] P. L. Meo, G. Lazzara, L. Liotta, S. Riela, R. Noto, *Polym. Chem.* **2014**, *5*, 4499–4510. DOI: 10.1039/C4PY00325J.
- [79] M. Massaro, M. Labbozzetta, G. Lazzara, P. L. Meo, P. Poma, S. Riela, R. Noto, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 50858–50866. DOI: 10.1039/C6RA06143E.
- [80] V. Cinà, M. Russo, G. Lazzara, D. Chillura, P. Lo, *Carbohydr. Polym.* **2017**, *157*, 1393–1403. DOI: 10.1016/j.carbpol.2016.11.018.
- [81] S. Cataldo, P. Lo, P. Conte, A. Di, D. Milea, A. Pettignano, *Carbohydr. Polym.* **2021**, *267*, 118151. DOI: 10.1016/j.carbpol.2021.118151.
- [82] V. Pifferi, E. Ferrari, A. Manfredi, P. Ferruti, J. Alongi, E. Ranucci, L. Falciola, *Environ. Sci. Pollut. Res.* **2023**, *30*, 6592–6603. DOI: 10.1007/s11356-022-22501-2.

>

***Artur Valente**

Departamento de Química, Universidade de Coimbra.

É Professor Associado com Agregação do Departamento de Química da Universidade de Coimbra e Investigador do CQC-IMS. Os seus interesses científicos incluem Sistemas Coloidais e Supramoleculares, Macromoléculas e Fenómenos de Transporte.
avalente@ci.uc.pt
ORCID.org/0000-0002-4612-7686

>

Dina Murtinho

Departamento de Química, Universidade de Coimbra.

É Professora Auxiliar do Departamento de Química da Universidade de Coimbra e Investigadora do CQC-IMS, grupo de

Química Orgânica. Desenvolve trabalho de investigação em Síntese Orgânica, Catálise e Química de Polímeros.
dmurtinho@ci.uc.pt
ORCID.org/0000-0002-1391-9855

>

Gianluca Utzeri

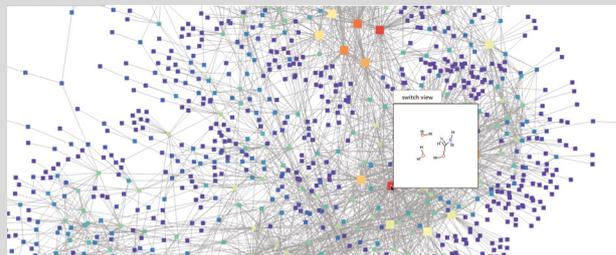
Departamento de Química, Universidade de Coimbra.

É estudante de doutoramento no Departamento de Química da Universidade de Coimbra, financiado através da bolsa de doutoramento da FCT (SFR/BD/146358/2019). Desenvolve o seu trabalho de investigação no ramo de Química Macromolecular.
gianlucautz@gmail.com
ORCID.org/0000-0002-8457-4217

Desvendar Reações com o SCAN



Uma reação química pode ser um processo complexo, envolvendo um número elevado de intermediários, e a sua total compreensão implica saber como os produtos são formados a partir dos reagentes. Isto significa que uma reação química pode ser tratada como uma rede complexa que consiste em numerosas interações moleculares. O *Searching Chemical Action and Network*, SCAN, é proposto como um ambiente alternativo para a compreensão de redes complexas de caminhos de reação, fornecendo a capacidade de desvendar os detalhes das reações químicas. A interface gráfica é amigável, e os utilizadores podem aceder, visualizar e analisar a rede de vias possíveis para uma dada reação (M. Kuwahara *et al. Digit. Discov.* **2023**, 2, 1104–1111. DOI: 10.1039/D3DD00026E). Atualmente, não há opção para os utilizadores fazerem o *upload* de redes pessoais de reações químicas, mas podem carregar, visualizar e analisar mapas de dados pré-carregados fornecido ao SCAN por uma equipa de



Exemplo de um mapa de uma reação química. @SCAN.

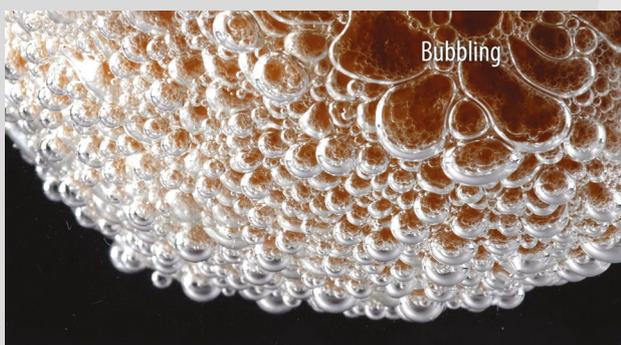
dados independente. Os dados escolhidos e fornecidos pela equipa são uma coleção de dados AFIR (*Artificial Force Induced Reaction*), que são gerados por um grupo de investigação liderado pelo Prof. Satoshi Maeda da Universidade de Hokkaido, no Japão. O código-fonte SCAN está disponível no *GitHub*.

Veja mais em scan.sci.hokudai.ac.jp

>

Vasco Bonifácio

vasco.bonifacio@tecnico.ulisboa.pt



Libertação de dióxido de carbono da casca do ovo. @BeautifulChemistry.

Veja mais em beautifulchemistry.net

>

Vasco Bonifácio

vasco.bonifacio@tecnico.ulisboa.pt

A Química é Linda!

O site BeautifulChemistry.net começou como uma colaboração entre a *University of Science and Technology of China* (USTC) e a *Tsinghua University Press* (TUP). O objetivo deste projeto é mostrar a beleza da química ao público em geral. A primeira versão do site foi lançada em 2014. Nesta versão, os autores usaram uma câmara 4K UltraHD e lentes macro para capturar reações químicas com detalhes surpreendentes sem a distração do material de vidro. A versão atual contém várias secções. A secção “História” resulta de uma pesquisa cuidadosa sobre referências históricas, e mostra renderizações CG fotorrealistas para reproduzir alguns dos instrumentos químicos mais importantes. Na secção “Estrutura” são incluídas estruturas químicas com uma nova aparência, e na secção “Reação” podemos encontrar diversos vídeos sobre reações químicas. A química que “nos rodeia”, como nunca a vimos!

Tinta para Imprimir

Passar a imagem ou um texto que vemos num qualquer ecrã para um papel é um processo que seria impossível de realizar sem química. A química do papel e a química da tinta têm que se aliar para dar lugar à impressão. A química do papel fica para outra ocasião. A química das tintas é deveras complexa, tanto na sua diversidade como na sua composição. Considerando apenas as tintas *inkjet*, as variantes desta tecnologia de impressão requerem a utilização de tintas com diferentes composições e, portanto, diferentes propriedades químicas que determinam as características de ejeção da gota, a fiabilidade do sistema de impressão e a qualidade do texto ou da imagem impressa.

A composição das tintas *inkjet* é bastante variada, dependendo dos diferentes sistemas de impressão e dos fabricantes de impressoras. Há tintas aquosas, tintas com solvente orgânico, tintas de cura por radiação UV e tintas de fusão a quente (*hot melt*). Em cada um destes casos, o processo de fornecimento da tinta ao papel e secagem é diferente. Nas tintas aquosas, o processo de secagem inclui processos de absorção e evaporação, tal como no caso das tintas que têm por base solventes orgânicos. Já nas tintas de cura por UV, a secagem envolve um processo de polimerização, e no caso das tintas de mudança de fase, o processo de secagem realiza-se através da solidificação dos componentes da tinta.

Em geral, uma formulação de tinta deve assegurar a estabilidade do fluxo (viscosidade e tensão superficial adequadas), secar rapidamente para evitar a mistura entre cores diferentes (elevada densidade ótica e uniformidade), boas características de cor - tonalidade, luminosidade e saturação (pureza), resistência à água e estabilidade no armazenamento.

Uma tinta aquosa, predominantes nas impressoras de uso doméstico, é constituída essencialmente por água (34,0-97,6%) e pela substância que confere cor (corante ou pigmento) numa proporção que varia entre 1 e 10%. Para ajustar as suas propriedades (fluidez, aderência, rapidez da secagem, etc.), muitos outros aditivos são utilizados em pequenas quantidades. Os agentes humectantes são adicionados para prevenir o entupimento dos injetores. Os agentes tensoativos são utilizados para ajustar a tensão superficial da tinta, permitindo acelerar a deposição na superfície do papel. Um aditivo polimérico é adicionado para controlar a viscosidade. Outros aditivos das tintas *inkjet* incluem biocidas para evitar o crescimento microbiano, tampões para controlar o pH, dispersantes, etc.

A maior parte das impressoras *inkjet* utiliza quatro



tintas: ciano (C), magenta (M), amarelo (Y) e preto (K). Contudo, nos sistemas de impressão *inkjet* mais recentes, para além da série CMYK, são também incluídos tinteiros com as cores magenta claro, ciano claro e branco, de modo a ampliar a gama de cores da impressora. Os corantes mais comuns são os corantes orgânicos sintéticos, destacando-se, nomeadamente, os corantes azóicos e as ftalocianinas. As moléculas de corante azóico são as mais comuns nas quatro cores de tinta *inkjet*, e contêm um ou mais grupos azo (-N=N-) ou (-N-N-), para além do grupo ácido sulfónico (-SO₃H), que confere solubilidade em água e que nas condições ligeiramente alcalinas (pH 7,5-9,0) em que a tinta é aplicada se encontra ionizado. Corantes azo são, por exemplo, o alaranjado de metilo, a tartrazina, o amarelo crepúsculo, a azorrubina, o amaranto, o Ponceau 4R, o vermelho allura, o negro brilhante BN, o marrom HT e muitos outros. As ftalocianinas são geralmente solúveis em água e originam cores fortes. A ftalocianina de cobre encontra-se entre os corantes azuis mais estáveis e com cor mais intensa. Os pigmentos quimicamente inertes utilizados incluem o negro de fumo (*carbon black*), azuis de ftalocianina, amarelos diarilido e vermelhos de sais metálicos.

Um gesto tão simples, tão quotidiano, impregnado de química, dá origem, entre outras coisas, aos maravilhosos livros que nos acompanham e que nos acompanham.

Saiba mais em:

S. C. Lopes de Sousa, *Estudo da interação tinta/papel na impressão inkjet*. Tese de doutoramento UBI, 2019. hdl.handle.net/10400.6/2776 (acedido em 15/07/2023).

S. Benkhaya, S. M'rabet, A. El Harfi, *Heliyon* 2020, 6, e03271. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e03271.

>

Marta Pineiro

mpineiro@qui.uc.pt

A Centrífuga da Bicicleta

> Marta C. Corvo

Introdução

E se precisássemos de utilizar uma centrífuga para separar dois líquidos, mas não houvesse nenhuma? Desde que exista uma bicicleta por perto, podemos resolver!



Material

- Tubo de ensaio de plástico;
- Tampa;
- 2 Atilhos;
- Água;
- Óleo;
- Tesoura;
- Bicicleta.



Procedimento

1.

Transferir a mesma quantidade de água e óleo para um tubo de ensaio de plástico e tapar firmemente com a tampa.

2.

Agitar o tubo de ensaio até que o óleo e a água estejam bem misturados. Observar.



3. Imobilizar a bicicleta de modo a soltar uma das rodas. Prender o tubo de ensaio a um dos raios da bicicleta usando os atilhos (ou fita adesiva). Girar a roda da bicicleta o mais rápido possível durante cerca de 60 segundos. Deixar que a roda se imobilize.



4. Retirar o tubo da roda da bicicleta e observar.

Explicação

Existem equipamentos chamados centrífugas que podem ser utilizados para separar misturas compostas por líquidos imiscíveis, ou seja, que não formam uma mistura homogénea quando os tentamos misturar. Estes equipamentos fazem girar as amostras a velocidades muito altas em torno de um eixo. Quando tal acontece, os líquidos mais densos depositam-se no fundo e os menos densos ficam no topo após a rotação. Na presente atividade, a roda da bicicleta atuou como a nossa centrífuga. Depois de agítarmos a mistura, ela ficou turva – sinal de que os dois líquidos não são miscíveis. Quando prendemos esta mistura no raio da roda e girámos rapidamente, os dois componentes da mistura começaram a separar-se – o líquido mais denso, a água, ficou por baixo, e o óleo ficou por cima. Se deixássemos a nossa mistura em repouso, acabaríamos por ter o mesmo efeito, mas após muito mais tempo.

Bibliografia

[1] Adaptado de Emma Vanstone, "Bicycle Centrifuge". science-sparks.com/bicycle-centrifuge (consultado em 20/06/2023).

>

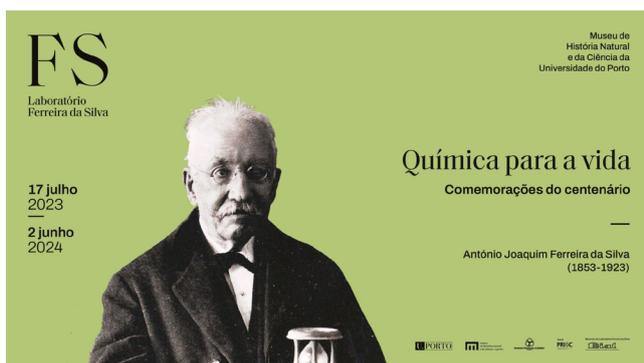
Marta C. Corvo

Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Nova de Lisboa. i3N/CENIMAT.

Marta Corvo é investigadora no i3N-CENIMAT, Dep. Ciência dos Materiais da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade NOVA de Lisboa, dedicada à

ressonância magnética nuclear. Além da divulgação de ciência, interessa-se pelo desenvolvimento de novos materiais para captura de CO₂, armazenamento de energia e preservação de obras de arte. marta.corvo@fct.unl.pt ORCID.org/0000-0003-0890-6133

Química para a Vida: Comemorações do Centenário António Joaquim Ferreira da Silva (1853–1923)



“

A ciência não é um entretenimento estéril... A ciência verdadeira é a escola do livre pensamento e, como tal, eminentemente emancipadora.

A. J. Ferreira da Silva, 1911

António Joaquim Ferreira da Silva (1853–1923) foi um químico português e um dos maiores expoentes da ciência portuguesa. Em 1911, ano da fundação da Universidade do Porto, Ferreira da Silva foi nomeado professor ordinário do grupo de Química da Secção de Ciências Físico-Químicas, tendo ocupado a posição de Vice-reitor entre 1918 e 1921. Foi o primeiro presidente da Sociedade Portuguesa de Química (SPQ) e, conjuntamente com Alberto Aguiar e José Pereira Salgado, fundou a “Revista de Chimica Pura e Applicada”, cuja publicação se iniciou em 1905, ainda antes da fundação da SPQ (1911). Cem anos após a sua morte, a Universidade do Porto, conjuntamente com a Sociedade Portuguesa de Química e o Agrupamento de Escolas Dr. Ferreira da Silva, rende-lhe uma justa homenagem com um programa de apontamentos académicos e culturais que se estende até junho de 2024. O programa está em construção. Os próximos eventos agendados são os seguintes:

10 de outubro de 2023

Inauguração da exposição *Ferreira da Silva/Química para a vida, uma vida de química*

Local: Biblioteca da Faculdade de Ciências da Universidade do Porto

Horário: 18:00 h

Entrada livre, limitada à lotação do espaço.

Nesta exposição, patente até ao dia 1 de junho de 2024, serão dados a conhecer alguns objetos do acervo de instrumentos históricos do MHNC-UP, livros do Fundo Antigo da Universidade do Porto e documentos do Arquivo Ferreira da Silva, bem como uma seleção de fotografias cedidas pela família.

03 de novembro de 2023

Sarau científico *A história química de uma vela*, por Sérgio Rodrigues, professor auxiliar da Universidade de Coimbra

Local: Auditório da Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto

Horário: 21:00 h

Entrada livre, limitada à lotação do espaço.

04 de novembro de 2023

Peça de Teatro *Ao encontro de Ferreira da Silva e a sua época: o químico, as suas ideias, as suas crenças*

Local: Laboratório Ferreira da Silva, Polo Central do MHNC-UP

Horário: 18:00 h

Entrada livre, limitada à lotação do espaço.

Trata-se de uma dramatização a partir da obra do historiador Rui Gomes, pelos alunos do 12.º ano do Curso de Línguas e Humanidades do Agrupamento de escolas Professor Doutor Ferreira da Silva, com encenação de Isabel Franco.

07 de novembro de 2023

Concerto de homenagem pela Orquestra Clássica da FEUP

Local: Auditório da Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto

Horário: 21:30 h

Entrada livre, limitada à lotação do espaço.

Concerto regido pelo Maestro Tiago Moreira da Silva, e cujo repertório incluirá peças de músicos que também foram cientistas, particularmente químicos.

Mais informações disponíveis em: mhnc.up.pt/quimica-para-a-vida

13th International Vanadium Symposium



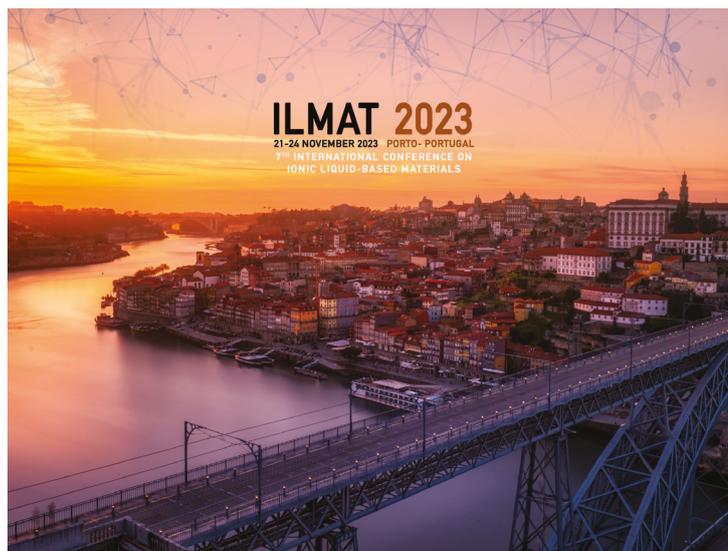
O 13th *International Vanadium Symposium*, V13, será realizado de 22 a 24 de novembro de 2023 na Fundação Gulbenkian, em Lisboa, Portugal. Será a segunda vez em 15 anos que esta importante conferência sobre a Química do Vanádio será realizada em Lisboa, após a 6.^a edição, V6, presidida pelo Professor João Costa Pessoa. O V13 segue os bem-sucedidos simpósios anteriores sobre vanádio realizados em Cancún (1997), Berlim (1999), Osaka (2001), Szeged (2004), São Francisco (2006), Lisboa (2008), Toyama (2010), Arlington (2012), Pádua (2014), Taipé (2016), Montevideu (2018) e Limassol (2021, edição virtual). Este evento interdisciplinar tem como objetivo reunir a

comunidade de investigadores que trabalham com o vanádio para apresentar as suas últimas descobertas em tópicos como química de coordenação, química bioinorgânica, química medicinal, catálise, química verde, toxicologia, química ambiental e ocupacional, ciências dos materiais e armazenamento de energia, entre muitos outros tópicos importantes. Além do programa científico, o V13 oferecerá oportunidades para explorar locais históricos e paisagens de beleza natural única em Lisboa e arredores, bem como eventos culturais, a deliciosa gastronomia e os vinhos portugueses.

Mais informações disponíveis em: vanadium13.events.chemistry.pt

7th International Conference on Ionic Liquid-Based Materials (ILMAT2023)

A ILMAT2023 | 7th *International Conference on Ionic Liquid-Based Materials*, organizada pela Faculdade de Ciências da Universidade do Porto em parceria com a Sociedade Portuguesa de Química (SPQ), irá realizar-se no Porto, Portugal, entre 21 e 24 de novembro de 2023. As ILMAT são conferências europeias bem estabelecidas que se concentram nas propriedades e aplicações de líquidos iónicos. As conferências anteriores foram realizadas com sucesso em Viena (2011), Montpellier (2013), Berlim (2015), Santiago de Compostela (2017), Paris (2019) e Alsácia (2021). Esta conferência é dedicada ao estudo de fluidos iónicos, com uma forte ênfase nos líquidos iónicos. Inclui uma ampla gama de tópicos, envolvendo as propriedades físico-químicas e biológicas dessas substâncias, bem como as suas potenciais aplicações. Nos últimos anos, o notável potencial de aplicação dos líquidos iónicos tem despertado o interesse de investigadores de várias áreas multidisciplinares, como a química, a física, a biologia e a engenharia de materiais. A



ILMAT2023 oferece uma oportunidade única para que os investigadores especializados em líquidos iónicos de todo o mundo possam apresentar as suas mais recentes descobertas e trocar valiosas experiências. O objetivo principal é promover discussões científicas e colaborações num ambiente socialmente dinâmico e intelectualmente estimulante, que inspire novas aplicações no campo do desenvolvimento sustentável.

Mais informações disponíveis em: ilmat2023.events.chemistry.pt

13.º Encontro Nacional de Cromatografia (13ENC)

O Grupo de Cromatografia da SPQ convida todos os interessados a participar no 13.º Encontro Nacional de Cromatografia (13ENC), que decorrerá na Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, entre 17 e 19 de dezembro de 2023. Este evento pretende criar uma atmosfera de boa interação e *networking* entre as comunidades portuguesas de cromatografia e proporcionar uma oportunidade única para a troca de conhecimentos científicos entre investigadores e especialistas da academia, empresas, laboratórios e instituições que utilizam a cromatografia como componente do seu estudo analítico. O programa incluirá palestras plenárias, *keynotes*, apresentações orais e *flash* de *posters*, visando abranger os principais aspetos das ciências de separação. Será dada especial atenção aos novos desenvolvimentos tecnológicos e aplicações em diferentes áreas do conhecimento, incluindo, mas não se limitando, a alimentos, saúde, ambiente e farmacêutica. A contribuição de expositores e patrocinadores será essencial para apresentar as mais recentes evoluções na



área e certamente destacará oportunidades emergentes para a cromatografia e tecnologias associadas, como a preparação de amostras e a deteção de compostos.

Mais informações disponíveis em: 13enc.events.chemistry.pt

Segunda Escola do Projeto *SupraLife* em Sistemas Supramoleculares Bioinspirados

No âmbito do projeto europeu *Twinning SupraLife*, terá lugar na Universidade de Aveiro, entre os dias 10 e 15 de março de 2024, a segunda escola subordinada ao tema *Sistemas Supramoleculares Bioinspirados*. Este evento contemplará apresentações plenárias por cientistas de renome internacional em tópicos que incluem: polímeros bioinspirados e biomiméticos,

sistemas supramoleculares funcionais, materiais bioinstrutivos, dinâmicos e responsivos, estruturas compartimentalizadas e sistemas que mimetizam os organismos vivos a serem aplicados em nanomedicina, biossensores, libertação controlada de fármacos, *soft robotics*, modelos de doença, engenharia de tecidos ou medicina regenerativa. Este evento incluirá um programa de formação em competências transversais organizado em parceria com três outros projetos europeus *Twinning* (*EPIBOOST*, *FONDA* e *EpiViral*) e com o projeto europeu *ERA Chair BESIDE*, cujos tópicos serão anunciados brevemente. Este programa visa o desenvolvimento profissional e alargar as perspetivas de carreira de estudantes e investigadores. A submissão de resumos para comunicação oral e em painel encontra-se disponível até 15 de novembro de 2023 e a inscrição no evento com taxa reduzida poderá ser efetuada até 31 de janeiro de 2024.



Mais informações disponíveis em: supralife.eu/secondschool

European Journal of Inorganic Chemistry

We publish significant research
advancing the diverse field of inorganic chemistry



22 countries
represented
in our
Editorial Advisory
Board



390+
articles
published in 2022



25 days to
review
completion



17 Special
Collections
in collaboration
with our community
in 2022



**China, USA,
Germany, India,
and Japan**

are the countries
with the highest
number of readers
of our content



full text
downloads
in 2022

1,168,669

“For 25 years, EurJIC has showcased an amazing variety of topics and vibrant research in inorganic chemistry worldwide. It is a privilege to work with my colleagues in the Editorial Board and the engaged EurJIC editorial staff in the goal of bringing to the readers the best of inorganic chemistry.”

*Prof. Ana Albéniz, Universidad de Valladolid, Spain.
Editorial Board Chair*

Submit your paper

We invite you to submit your exceptional and innovative studies across the whole spectrum of inorganic, organometallic, bioinorganic, solid-state and inorganic materials chemistry.



Our top cited articles in 2022:

Synthetic Applications of Sulfonium Salts

by *S. I. Kozhushkov
and M. Alcarazo*

Element-Ligand Cooperativity with p-Block Elements

by *L. Greb, F. Ebner, Y. Ginzburg
and L. M. Sigmund*

Small Molecule Activation by Two-Coordinate Acyclic Silylenes

by *S. Fujimori and S. Inoue*



Follow
@EurJIC
on Twitter to get
the latest updates.

Agenda

(por razões alheias ao *Química*, alguns dos eventos poderão sofrer ajustes de calendarização)

> novembro de 2023

03 de novembro de 2023, Porto, Portugal
Sarau científico *A história química de uma vela*
mhnc.up.pt/quimica-para-a-vida

04 de novembro de 2023, Porto, Portugal
Peça de Teatro *Ao encontro de Ferreira da Silva e a sua época: o químico, as suas ideias, as suas crenças*
mhnc.up.pt/quimica-para-a-vida

07 de novembro de 2023, Porto, Portugal
Concerto de homenagem a António Joaquim Ferreira da Silva
mhnc.up.pt/quimica-para-a-vida

07 de novembro de 2023, Porto, Portugal
II Jornadas Ibéricas de Fotocatálise
fotocatalisis.org

07 - 09 de novembro de 2023, Limburg, Alemanha
Beilstein Organic Chemistry Symposium –
 π -Conjugated Molecules and Materials
beilstein-institut.de/en/symposia/pisystems

15 - 18 de novembro de 2023, Oklahoma City, EUA
Southwest Regional Meeting of the American
Chemical Society (SWRM 2023)
swrm.org

16 - 18 de novembro de 2023, Basileia, Suíça
EFMC International Symposium on Chemical Biology
(EFMC-ISCB 2023)
efmc-iscb.org

21 - 24 de novembro de 2023, Porto, Portugal
7th International Conference on Ionic Liquid-Based
Materials (ILMAT2023)
ilmat2023.events.chemistry.pt

22 - 24 de novembro de 2023, Lisboa, Portugal
13th International Vanadium Symposium
vanadium13.events.chemistry.pt

22 - 24 de novembro de 2023, Porto, Portugal
XXVII Encontro Luso-Galego de Química
xxviiigq.events.chemistry.pt

27 - 28 de novembro de 2023, Basileia, Suíça
Automated Synthesis Forum 2023
automatedsynthesisforum.com

dezembro de 2023

12 -14 de dezembro de 2023, Nice, França
International Conference on Bioinspired and
Biobased Chemistry & Materials - NICE winter 2023
nice-conference.com

17 - 19 de dezembro de 2023, Lisboa, Portugal
13.º Encontro Nacional de Cromatografia (13ENC)
13enc.events.chemistry.pt

18 - 20 de dezembro de 2023, Singapura
13th International Symposium on Bioorganic
Chemistry (ISBOC-13)
iupac-isboc13.sg

fevereiro de 2024

20 - 21 de fevereiro de 2024, Telavive, Israel
87th Annual Meeting of the Israel Chemical Society (ICS)
chemistry.org.il/annual-meeting-page

27 de fevereiro de 2024, *online*
GWB2024 - Catalyzing Diversity in Science
iupac.org/gwb

27 - 29 de fevereiro de 2024, Kuala Lumpur, Malásia
International Conference on Advanced Materials for
Renewable Energy and Sensors Technology 2024
(ICAMREST24)
conference.postresearch.org/about-icamrest23

março de 2024

10 - 15 de março de 2024, Aveiro, Portugal
Segunda Escola do Projeto SupraLife em Sistemas
Supramoleculares Bioinspirados
supralife.eu/secondschool

17 - 21 de março de 2024, Nova Orleães, EUA
ACS Spring 2024 National Meeting & Exposition
acs.org/content/acs/en/meetings/acs-meetings/
about/future-meetings.html

abril de 2024

10 - 11 de abril de 2024, Helsínquia, Finlândia
Helsinki Chemicals Forum (HCF)
helsinkichemicalsforum.messukeskus.com

maio de 2024

27 - 31 de maio de 2024, Madrid, Espanha
POLY-CHAR 2024 - Polymers for our future
poly-char2024.org

junho de 2024

02 - 07 de junho de 2024, Pádua, Itália
1st International School in Photocatalysis and
Biocatalysis (PHOTOCAT24)
photocat24.com

10 - 14 de junho de 2024, Frankfurt, Alemanha
ACHEMA 2024
achema.de/en

24 - 28 de junho de 2024, Praga, República Checa
Polymers for Sustainable Future 2024
imc.cas.cz/sympo/85pmm

30 de junho - 03 de julho de 2024, Maastricht,
Países Baixos
19th International Biotechnology Symposium
ecb2024.com

julho de 2024

01 - 04 de julho de 2024, Coventry, Reino Unido
50th World Polymer Congress - MACRO2024
macro2024.org

07 - 11 de julho de 2024, Dublin, Irlanda
9th EuChemS Chemistry Congress (ECC9)
euchems.eu/events/9th-euchems-chemistry-
congress-ecc9

15 - 19 de julho de 2024, Pattaya, Tailândia
27th IUPAC International Conference on Chemistry
Education (ICCE2024)
icce2024thailand.com

agosto de 2024

11 - 16 de agosto de 2024, Toronto, Canadá
20th International Symposium on Novel Aromatic
Compounds (ISNA-2024)
isna2024.com

18 - 22 de agosto de 2024, Denver, EUA
ACS Fall 2024 National Meeting & Exposition
acs.org/content/acs/en/meetings/acs-meetings/
about/future-meetings.html



Hugh Douglas Burrows (n. 30 de março de 1945 f. 13 março 2023)

No último n.º da versão impressa do
QUÍMICA (N.º 169, vol. 47), na pág. 64,
título, onde se lê "13 março 2023"
deve ler-se "12 de março de 2023".

WILEY-VCH

 **Chemistry
Europe**

**Make an Impact with Your Chemistry
Research through Chemistry Europe Journals**

Chemistry Europe provides an openly accessible platform for exceptional chemistry
that inspires and innovates.

Submit your paper today.

www.chemistry-europe.org

Boletim da Sociedade
Portuguesa de Química

Química

www.spq.pt

julho - setembro
Vol. 47 | N.º 170 | 2023



Professor(a) de Física e



SOCIEDADE
PORTUGUESA
DE QUÍMICA