

QUÍMICA

BOLETIM DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE QUÍMICA



Fogo de Artifício: a química das percepções fugazes

Vanádio e diabetes

Simulação de proteínas usando métodos de mecânica/dinâmica molecular

BOLETIM DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE QUÍMICA



Orientação Editorial

Química, Boletim da Sociedade Portuguesa de Química, versa todos os assuntos relacionados com a Química, e em particular aqueles que dizem respeito à Química em Portugal.

Química publica entrevistas, reportagens, artigos solicitados e propostos, noticiário, resenhas de livros e outras publicações e correspondência dos leitores.

Nenhum texto será considerado a priori inaceitável, mas é dada preferência a artigos de carácter relativamente geral e escritos de modo a poderem interessar a um vasto leque de leitores.

Normas de Colaboração e Instruções para os Autores

1. Enviar três exemplares, dactilografados a dois espaços, com as páginas numeradas e em formato A4, endereçados a: Director de *Química*, Boletim da SPQ, Av. da República, 37-4º, 1050 LISBOA. Não enviar os originais das eventuais ilustrações. Fazer acompanhar os exemplares de uma carta onde conste o nome, instituição, morada, telefone, fax e e-mail de todos os autores.

2. A Redacção acusará a recepção das colaborações propostas e os textos serão apreciados por um ou mais avaliadores.

Com base nas apreciações obtidas, a Direcção decidirá da aceitação ou recusa das colaborações propostas.

Eventualmente, proporá aos autores a reelaboração dos textos antes de tomar uma decisão definitiva.

3. Os artigos devem conter um resumo de 50 a 100 palavras com a descrição do respectivo conteúdo. Salvo casos excepcionais os textos não devem exceder 15 páginas A4.

Os autores deverão sugerir e apre-

sentar ilustrações para os seus textos, até ao máximo de oito por artigo. As fórmulas complexas, os esquemas, etc. deverão ser preparados como ilustrações mas não estão incluídos no número limite anterior.

As ilustrações deverão ter a qualidade indispensável a uma boa reprodução gráfica, devendo ser acompanhadas de legendas.

4. Os artigos devem seguir, tanto quanto possível, as recomendações da IUPAC quanto à nomenclatura e unidades.

5. Na Bibliografia, a indicação abreviada de artigos em publicações periódicas deve obedecer à convenção autor-volume-ano-página, por exemplo W. Krätschmer, L.O. Lamb, K. Fostropoulos, D.R. Huffman, *Nature* **347** (1990) 354. A indicação de livros deverá seguir a convenção autor-editor-título-editora-ano, por exemplo S.J. Formosinho, I.G. Czimadia, L.G. Arnaut (Editores), *Computational and Theoretical Models for Organic Chemistry*, Kluwer, 1991.

6. Em casos especiais, sujeitos à concordância da Direcção do *Química*, as contribuições poderão ser publicadas em inglês, ou noutra língua estrangeira, devendo então conter um resumo suplementar em português.

7. No caso dos autores desejarem corrigir pessoalmente as provas dos textos aceites para publicação, deverão indicá-lo expressamente ao enviá-los para a Redacção.

8. Após a aceitação da colaboração, será solicitado o envio da mesma em disquete, preferencialmente em *Word Macintosh* ou em *Word for Windows*, gravado com extensão "RTF". Embora não obrigatório, este meio permite um processamento mais fácil e mais rápido do texto.

9. A inobservância de qualquer das normas de colaboração poderá levar à devolução do texto recebido.

10. Os autores de cada artigo receberão gratuitamente 20 separatas do mesmo.

BOLETIM DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE QUÍMICA



Na capa:

"Fogo de artificio sobre o Tamisa"
(cortesia de Kimbolton Fireworks, U.K.)

Propriedade de:

Sociedade Portuguesa de Química
ISSN 0870-1180
Registo na DGCS n.º 101 240 de 28/9/72
Depósito Legal n.º 51 420/91
Publicação Trimestral
N.º 64 - Janeiro-Março 1997

Redacção e Administração

Avenida da República, 37 - 4.º 1050 LISBOA
Telefone: (01) 793 46 37 - Telefax : (01) 795 23 49

Director

Mário N. M. S. Berberan e Santos

Directores-Adjuntos

Maria Helena Adão, Miguel Castanho,
Hermínio Diogo, Jorge Lampreia
Benilde J. V. Saramago, Pedro C. Simões

Direcção Gráfica

Luís Moreira (TVM Designers)

Secretária de Redacção

Cristina Campos

Comissão Editorial

Rita Delgado (IST),
Luís Rocha San Miguel (RAR, S.A.)
Maria Gabriela Cepeda Ribeiro (UM),
José A. Martinho Simões (FCUL)

Colaboradores

António Amorim da Costa (UC)
João Paulo Leal (INETI)
Manuel E. Minas da Piedade (IST)

Publicidade

DIRECÇÃO:
Maria Helena Adão

COLABORADORES:

Manuel Alexandre Branquinho, Gonçalo Moreira Guerra
Maria da Conceição Mesquita, José Ferreira Pinto

Tratamento de texto e paginação

Cristina Moreira

Execução Gráfica

FACSIMILE, Offset e Publicidade, Lda.
Rua Alexandre Sá Pinto, n.º 177, Tel.: 364 99 95
1300 LISBOA

Tiragem: 2400 exemplares

Preço avulso: 2500\$00

Assinatura anual-quatro números:

9000\$00 (Continente, Açores, Madeira e Macau)
10000\$00 (Estrangeiro / via aérea)

Distribuição gratuita aos sócios da SPQ

As colaborações assinadas são da exclusiva responsabilidade dos seus autores, não vinculando de forma alguma a SPQ, nem a Direcção de «Química». São autorizadas e estimuladas todas as citações e transcrições, desde que seja indicada a fonte, sem prejuízo da necessária autorização por parte do(s) autor(es) quando se trate de colaborações assinadas.

A Orientação Editorial e as Normas de Colaboração são publicadas anualmente no número de Janeiro.



Publicação subsidiada pela

Junta Nacional de Investigação Científica e Tecnológica

2 notícias

3 notícias SPQ

10 notícias IUPAC

13 artigos

Fuegos artificiales: la química de las percepciones fugaces

FELIX M. GOÑI

21 Vanádio e Diabetes
– a mimetização da acção da insulina

HELENA PAULA CALDEIRA, MADALENA HUMANES,
JOSÉ ARMANDO L. DA SILVA, J. J. R. FRAÚSTO DA SILVA

33 Simulação de proteínas usando métodos de mecânica/dinâmica molecular

CLÁUDIO M. SOARES

45 ensino
Estimular para Ensinar

ÁLVARO M. FOLHAS FERREIRA

47 antologia
Ferreira da Silva

RÓMULO DE CARVALHO

50 técnicas experimentais
A Microscopia por Varrimento de Sensor (SPM)

J. BORGES DE ALMEIDA

54 software
O Clube de Software da SPQ (2ª Parte)

JOÃO PAULO LEAL

56 novos produtos

Nova licenciatura em Química

O Instituto Superior Técnico vai iniciar no próximo ano lectivo de 1997/98 uma licenciatura em Química. Esta licenciatura, com um *numerus clausus* de 40

alunos, terá a duração de 5 anos, sendo o último de estágio em instituição de investigação ou empresa. O curso terá dois perfis (Química e Bioquímica). Para

além da licenciatura em Química, o Departamento de Engenharia Química do IST oferece duas outras licenciaturas, uma renovada, Engenharia Química (70

vagas) e outra igualmente nova, Engenharia Biológica (50 vagas). As três licenciaturas funcionarão na Torre Sul do IST, actualmente em construção.

III Congresso Hispano-Luso de Libertação Controlada de Medicamentos

Realiza-se em Lisboa, de 6 a 9 de Setembro de 1998, o III Congresso Hispano-Luso de Libertação Controlada de Medicamentos, com sessões nas

áreas seguintes: "Lipossomas", "Niossomas", "Nanopartículas", "Transfersomas", "Micelas", "Ciclodextrinas", "Terapia genética", "Resposta biológica a

sistemas de libertação", "Vacinas", e "Adaptação dos sistemas às vias de administração". Para mais informações contactar o Secretariado do Encontro

ou o Comité Organizador (Dr^a M. Eugénia Cruz), INETI, tel. 7162712 ext. 2249, telefax 7163636, e-mail alzira.botequim@ibqta.ineti.pt.

Jornadas de Engenharia Química 97 - Tecnologia e Segurança

Vão ter lugar, nos próximos dias 13 e 14 de Maio, no Salão Nobre do Instituto Superior Técnico, as **Jornadas de Engenharia Química**, organizadas pela Comissão de Finalistas Química 97, e subordinadas ao

tema "**Tecnologia e Segurança**".

Estas jornadas têm como objectivo abrir um espaço de apresentação e debate de ideias, onde participarão profissionais de Engenharia Química.

Haverá também espaço para a discussão das expectativas da Indústria Química, tanto no seu aspecto tecnológico como nas suas exigências de segurança.

Para mais informações contactar

a Comissão de Finalistas Química 97, Departamento de Engenharia Química, Instituto Superior Técnico, 1096 Lisboa Codex, e-mail quimic97@alfa.ist.utl.pt, internet <http://ltideq.ist.utl.pt/quimica97>.

Informação científica: crescimento até quando?¹

Para o serviço do *Chemical Abstracts (CA)*, 1994 revelou-se um ano excepcional no que respeita ao crescimento das bases de dados e a uma melhoria significativa do sistema de distribuição de informação. O número de artigos, patentes e outras publicações indexado no *CA* durante 1994 atingiu o valor recorde de 653 053; por outro lado 777 212 novas substâncias químicas foram registadas, ultrapassando o anterior recorde de 690 313 registos atingido em 1992.

No ano de 1994 foi registada uma nova poli(amida imida), um polímero sintetizado por três investigadores alemães da universidade de Friburgo, que elevou a 13 milhões o número de substâncias químicas registadas no *CA*.

O abstract n^o 15 000 000 foi

publicado em Março de 1994 sobre "Fire- and dripping-resistant resin compositions" patenteado por dois investigadores japoneses.

Em 1994, a maior contribuição para as publicações em revistas científicas veio dos Estados Unidos (29,2%), seguidos pelo Japão (12,7%), Alemanha (6,6%), República Popular da China (6,2%), Reino Unido (5,5%) e Rússia (4,6%). Entre os 192 países que contribuíram para o elevado número de publicações registadas contam-se o Chipre (2 artigos), Fiji (5 artigos), Moçambique (2 artigos) e a Namíbia (3 artigos).

A grande maioria dos artigos foram publicados em inglês (81,9%), seguindo-se 5,2% em russo e 4,6% em chinês. Mas houve também publicações em

línguas menos conhecidas tais como cambojano, georgiano e tailandês.

Entre as 107 226 patentes citadas no *CA* em 1994, 61 % eram provenientes do Japão, seguindo-se os Estados Unidos com 8,5% e a Europa com 8,3%.

Os domínios da química onde o número total de *abstracts* (resumos) aumentou mais foram a Química Aplicada e a Engenharia Química seguindo-se de perto a Bioquímica.

Mas não foram só as bases de dados do *CA* que aumentaram. O sistema de distribuição da informação melhorou substancialmente com a introdução da nova base de dados *CAplus* acessível através da rede internacional STN desde Janeiro de 1994. Para além dos assuntos cobertos

tradicionalmente pelo serviço do *Chemical Abstracts*, o *CAplus* inclui rubricas biográficas, revisões de livros, editoriais, etc.

Outros serviços novos introduzidos em 1994 estendem o serviço do *CA* ao ciberespaço: *CAS Web Server* e *SciFinder*. O *Web Server* possibilita o acesso ao *CA* aos utilizadores da internet através do endereço <http://www.cas.org>. Através do *SciFinder* os cientistas podem fazer perguntas sobre assuntos da sua especialidade e receber respostas imediatas usando uma interface gráfica intuitiva para usufruir dos imensos recursos do *CA*.

¹ Resumo de uma nota publicada pelo Dr. W. Val Metanomski, membro da IUPAC, no *Chemistry International* 18 (1996).

O Futuro da Química na Europa

A AllchemE, Aliança para a Química e Tecnologia na Europa, constituída pelo CEFIC (Conselho da Indústria Química Europeia), pelo CERC3 (Presidentes das Comissões de Química dos organismos nacionais de coordenação da investigação), pelo COST (Comité Técnico para a Química da Cooperação Europeia Científica e Técnica), pela EFCE (Federação Europeia de Engenharia Química) e pela FECS/ECCC (Federação das Sociedades Europeias de Química/

European Communities Chemistry Council), publicou recentemente um relatório intitulado "Química: a Europa e o Futuro", onde se faz o ponto da situação actual e se perspectiva o futuro da Química e da Indústria Química europeias. Este documento tem por objectivo informar (e se possível influenciar de forma positiva) a Comissão Europeia e os órgãos nacionais de decisão, e tem por subtítulo "Ciência e tecnologia para a melhoria da qualidade de vida na Europa".

São apresentadas algumas das áreas de investigação em desenvolvimento em vários laboratórios universitários e instituições de investigação, realçando-se o forte contributo destas entidades para o desenvolvimento da indústria química europeia. Mencionam-se ainda os principais problemas com que esta se defronta actualmente, bem como possíveis vias de resolução dos mesmos.

Por último, descreve-se a importância das regulamentações

nacionais e da União Europeia na promoção da investigação e desenvolvimento por parte dos químicos europeus, como forma de sustentar a Química e a Indústria Química Europeias.

O relatório "Química: a Europa e o Futuro" (em inglês) encontra-se disponível para consulta na biblioteca da SPQ. O seu texto é também acessível via internet, no endereço da Royal Society of Chemistry (Reino Unido), <http://chemistry.rsc.org/rsc/allchcef.htm>.

n o t í c i a s S P Q

Periódicos da SPQ no *Chemical Abstracts*

"Química" e "Revista Portuguesa de Química" já constam nas bases de dados de publica-

ções mais importantes, incluindo o *Chemical Abstracts* (American Chemical Society), de onde

a RPQ, em virtude da sua irregularidade de há alguns anos, tinha desaparecido.



Sala de Leitura na Sede da SPQ

Por acordo das quatro Sociedades Científicas que partilham as instalações sitas no nº 37, 4º andar da Av. da Repúbli-

ca, Lisboa, foi criada, por proposta da SPQ, uma sala de leitura para os sócios das Sociedades de Química, Física, Mate-

mática e Filosofia. Nesta estação em exposição e para consulta os periódicos recebidos pelas quatro sociedades, sendo

também possível efectuar fotocópias e consultar livros e outras obras existentes nas bibliotecas das Sociedades.

Reunião anual do Conselho Directivo da SPQ

Nos dias 7 e 8 de Março, realizou-se a Reunião Anual do Conselho Directivo da SPQ, constituído pelo Presidente (Sebastião Formosinho), Vice-Presidente (José Lopes da Silva), Secretário-Geral (José Gaspar Martinho), Secretários-Gerais Adjuntos (Mário Berberan e Santos, António Gonçalves da Silva), Tesoureira (Laura Ilhar-

co Almeida Santos), e presidentes das Delegações de Braga (Hernâni Maia), Coimbra (Luís Arnaut), Lisboa (Eurico de Melo) e Porto (José Luís Figueiredo). O presidente da Delegação de Aveiro (Fernando Domingues) não pôde estar presente. Fez-se o balanço do ano de 1996, e discutiu-se o plano de actividades para 1997.

Foram examinadas e aprovadas as contas de 1996, tendo-se aprovado os montantes das quotas para 1997. Foi decidido estudar a possibilidade de o pagamento destas se poder fazer nos caixas automáticos (multibanco). Foi decidido envidar todos os esforços para assegurar que a SPQ esteja presente na Comissão Editorial da nova Re-

vista de Química Europeia, a lançar brevemente. A SPQ organizará em princípio o encontro anual da ECCC de 1998. Durante o presente ano serão efectuadas as eleições previstas nos estatutos para as Delegações do Porto, Coimbra e Lisboa. Também se realizarão eleições para a Direcção Nacional ainda este ano.

À atenção dos professores do ensino secundário

Reproduzimos em seguida a correspondência trocada com o Instituto de Inovação Educacional (Ministério da Educação) sobre o pedido de financiamento da SPQ para que "Química", Boletim da SPQ, continuasse a ser enviado para as Escolas Secundárias do país. Recordase que em 1994 e 1995 esse envio fora feito, por interesse explícito do Ministério da Educação e do IIE, mas a título quase gratuito, dada a irregularidade de financiamento do mesmo. No entanto, os custos eram demasiado elevados para que continuasse a ser a SPQ a suportá-los na quase totalidade. Tratava-se pois de solicitar ao IIE pelo menos o mínimo necessário para que a impressão e o envio do *Química* para cerca de 500 escolas não onerasse financeiramente a SPQ, como até aí tinha sucedido. O estilo e o teor do parecer usado para justificar uma recusa, reiterados aquando do recurso apresentado pela SPQ, leva-nos a tornar públicos os documentos.

A Direcção da SPQ

Documento 1- Parecer do avaliador nomeado pelo IIE (25/10/96)

"Esta publicação não se destina, a não ser muito marginalmente, a docentes do ensino não superior; não se afigura portanto como muito relevante para o desenvolvimento profissional dos professores do ensino básico e secundário ou para o fomento da inovação educacional e da qualidade da educação em Portugal.

Não se conhecem outras publicações congêneres, a não ser as da SPQ; claramente, faz-se sentir a necessidade de uma revista para professores de Química, ou, melhor ainda, de Física e de Química.

A qualidade científica não merece reparos mas não faz sentido discutir a qualidade pedagógica, uma vez que esta publicação não se destina nem a alunos nem a professores do ensino não superior.

Tendo em conta as considerações superiores não deve ser concedido subsídio à publicação em apreço."

Documento 2 - carta de resposta da SPQ (4/11/96)

"Foi com surpresa e desapontamento que recebi a sua carta (ref. SIQE/04.01 -007684), onde é comunicado o parecer da Comissão de Apreciação referente ao financiamento da publicação "Química", da Sociedade Portuguesa de Química.

Apraz-me saber que a Comissão de Apreciação não tem reparos a fazer à qualidade científica da referida publicação. No entanto, considera a referida Comissão que a publicação não se destina, a não ser marginalmente, a docentes do ensino não superior. Permita-me que discorde do parecer da Comissão no que se refere a este ponto e apresente dados concretos que contrariam frontalmente esta apreciação.

Em primeiro lugar gostaria de referir que no boletim "Química" se incluem secções tão diversas como: Técnicas Experimentais, Educação, Notícias, Antologia, Artigos, Novos Produtos, Software, que certamente são do interesse dos Professores do Ensino Secundário. Tem sido preocupação constante da Direcção da SPQ e da Comissão Redactorial do "Química" incluir nestas secções informação útil aos referidos docentes. Concretizando, na parte de "Técnicas Experimentais" (originada aliás por uma acção de formação para Professores do Ensino Secundário, realizada na Escola Secundária Fonseca Benevides), e "Artigos" têm sido descritas técnicas experimentais e princípios de operação das mesmas. Já foram publicados artigos sobre Cromatografia (Química 57, 38 (1995)); Destilação ((Química 58, 48 (1995)), Polarografia ((Química 55, 66 (1994)); Espectrofluorimetria (Química 54, 88 (1995)), Espectroscopia de Absorção no Ultravioleta e Visível (Química 52, 44 (19954)), Electroforese Capilar (Química 56, 26 (1995)), Extração por solventes (Química 60, 14 (1996)), e muitas outras que me dispense de assinalar. É assim demonstrada a ligação entre o conteúdo destas matérias e os programas do Ensino Secundário, nomeadamente no que se refere às disciplinas de carácter laboratorial e/ou tecnológico. Não tem o boletim esquecido a passagem de datas importantes sobre grandes descobertas em Química, sendo de referir entre outros os artigos que publicou sobre o Bicentenário de Lavoisier (Química 52, 16 (1995), 52, 24 (1995)); o Centenário da morte de Louis Pasteur (Química 59, 8 (1995), Química 59, 52 (1995)), a descoberta dos Raios X (Química 61, 26 (1996), Química 61, 38 (1996)), entre outros. Estes temas são relevan-

tes para o Ensino Secundário e tenho conhecimento de que vários Professores têm usado estes artigos para motivarem os seus alunos. No domínio do ensino da Química têm sido publicados diversos artigos sendo de referir os seguintes: "Epistemologia da Química e a Estrutura e Lógica dos seus Discursos" ((Química 57, 22 (1995)); "A Passagem da Corrente Eléctrica num Condutor Electrolítico: Esclarecimento de um conceito erroneamente interpretado em alguns círculos do Ensino Secundário" (Química 52, 41 (1994)) e no último número três artigos, um deles duma Professora do Ensino Secundário "Intensidade da Corrente num Condutor Electrolítico" (Química 62, 32 (1996)); "O Ensino das Soluções Aquosas de Electrólitos a Nível Secundário - Parte 1 Análise dos Manuais para o Ensino Secundário" (Química 62, 37 (1996)); "O Ensino das Soluções Aquosas de Electrólitos a Nível Secundário - Parte 2 Uma proposta para o Ensino do Fenómeno da Condução Eléctrica em Soluções Aquosas" (Química 62, 42 (1996)).

Quanto a software tem a SPQ vindo a adquirir programas de interesse para o ensino da Química (é de referir em especial o software adquirido à "American Chemical Society" que é descrito na revista Journal of Chemical Education desta Sociedade), procedendo à sua divulgação no "Química" e nos Encontros que a SPQ anualmente realiza. Não poderei ainda deixar de referir a importância que considero ter para os Professores do Ensino Secundário a actualização permanente dos seus conhecimentos científicos. Neste aspecto o "Química" tem publicado artigos de excelente qualidade pedagógica que estou certo têm sido de extrema utilidade para os Professores do Ensino Secundário, em total contradição com o parecer que teve a gentileza de me enviar. Tal é confirmado pelos autores dos livros de Química do Ensino Secundário mais usados. A título de exemplo indico (cópias anexas) duas obras relativas ao 12º ano. Na primeira, da autoria de Victor Gil, é referido que todas as escolas do Ensino Secundário devem, entre outras revistas, possuir o Boletim da Sociedade Portuguesa de Química (a única em Português). Na segunda, da autoria de Alda Pereira e Filomena Camões, são frequentemente indicados como bibliografia artigos publicados no Boletim da Sociedade Portuguesa de Química.

Por fim gostaria de referir que cerca de 40% dos nossos sócios são Professores do Ensino Secundário e que a Direcção da SPQ tem procurado, com os meios de que dispõe, pro-

porcionar a estes seus sócios uma actualização científica e pedagógica que não têm tido possibilidade de obter por outras vias. Está esta Direcção activamente empenhada na dinamização da "Divisão de Educação", e correu recentemente com um projecto Multimedia para o Ensino Secundário no âmbito do programa "Ciência Viva", e espera poder organizar no próximo ano um Encontro sobre "Educação em Química".

O não financiamento do "Química" por parte do IIE que Vossa Excelência dirige, certamente trará dificuldades acrescidas à Sociedade Portuguesa de Química e sobretudo aos Professores de Química do Ensino Secundário. Continuaremos, no entanto, a fazer um grande esforço para manter a qualidade do boletim "Química", que, contrariamente ao infundado parecer da Comissão de Apreciação, contribui objectivamente, como demonstrei, para que tenhamos nas nossas Escolas Secundárias um ensino moderno da Química.

Não queria terminar sem referir que a Sociedade Portuguesa de Química já editou os 2 primeiros números de 1996 desta publicação, cuja tiragem teve em conta o envio para as Escolas Secundárias. A Sociedade Portuguesa de Química disponibilizará gratuitamente ao IIE estes exemplares, para que proceda à sua distribuição pelas Escolas Secundárias.

Com grande pesar, a SPQ não poderá continuar a custear a publicação e o envio para as Escolas Secundárias do "Química", pelo que suspenderá o seu envio já a partir do próximo número. Lamentamos ter de tomar esta atitude que só será alterada caso o Instituto de Inovação Educacional, que Vossa Excelência dirige, reveja a posição tomada quanto ao financiamento. Espero ter convencido Vossa Excelência, com factos e não com palavras, da utilidade desta publicação para o Ensino da Química no Ensino Secundário. Aguardo, com expectativa, que Vossa Excelência reveja a posição tomada, baseada ao que parece, num parecer que factualmente contesto.

Com os melhores cumprimentos,
J.M. Gaspar Martinho
(Secretário Geral da SPQ)

Documento 3- Parecer do mesmo avaliador em resposta ao recurso da SPQ (3/1/97)

"Este parecer diz respeito à revista Química: Boletim da Sociedade Portuguesa de Química, propriedade da Sociedade Portuguesa de Química. A apreciação é realizada com

base num exemplar que foi para o efeito enviado ao IIE, o qual contém

a) um artigo que apresenta resumidamente a INTERNET, as suas origens, dimensão e actual (sic) e principais serviços.

b) um artigo de cunho histórico, sobre Röntgen (sic).

c) dois artigos sobre Raios-X em Química e Bioquímica.

d) uma entrevista com um químico eminente, galardoado com o prémio Ferreira da Silva (em que praticamente não se fala dos problemas do ensino).

e) uma página de antologia dedicada ao Pe. Rafael Bluteau.

f) informação diversa sobre novos produtos para laboratórios químicos.

g) 10 notícias sobre congressos na área da Química (e nenhuma sobre encontros na área do ensino da Química).

Esta publicação não tem um

único artigo que se debruce sobre os processos de aprendizagem dos alunos em Química, sobre problemas de ordem curricular, sobre métodos de ensino ou formas de avaliação, não descreve experiências realizadas na sala de aula, não contém qualquer discussão sobre a problemática real da formação de professores. Trata-se portanto de uma revista de cunho claramente científico, devendo procurar os seus apoios junto dos organismos vocacionados para o efeito e que para tal dispõem dos mecanismos adequados (JNICT; Ministério da Ciência e Tecnologia, etc.).

É de reconhecer e louvar o esforço que a SPQ afirma ter tido em anos anteriores no desenvolvimento de actividades com interesse educativo. No entanto, frases como: "Não poderei ainda deixar de referir a importância que considero ter para os Professores do Ensino Secundário a actualização permanente dos seus

conhecimentos científicos. Neste aspecto o "QUÍMICA" tem publicado artigos de excelente qualidade pedagógica..." deixam perceber que a sua grande preocupação é de facto com a "actualização científica" e que para esta Sociedade a "qualidade pedagógica" é equiparada a uma exposição mais ou menos interessante dos assuntos científicos (noção que remete para a pré-história da educação).

Como consequência, reafirmo a minha posição anterior de que esta publicação não se destina, a não ser muito marginalmente, a docentes dos ensinos básico e secundário, e não se afigura portanto como muito relevante para o seu desenvolvimento profissional ou para o fomento da inovação educacional e da qualidade da educação em Portugal. Reafirmo igualmente que não faz sentido discutir a sua qualidade pedagógica, uma vez que ela não se destina nem a alunos nem a professores do ensino não superior.

Finalmente, faço notar que a argumentação de que o IIE deveria subsidiar esta revista por ser largamente referida como contendo artigos úteis para as escolas portuguesas, e que é apoiada por diversas fotocópias, é perfeitamente impropriedade. Adoptando esse critério, o IIE teria de passar a subsidiar a maior parte das editoras portuguesas, nomeadamente todas aquelas cujas publicações constam, ou poderiam constar, nas bibliotecas escolares.

Tendo em conta as considerações anteriores, mantenho o parecer que não deve ser concedido subsídio à publicação em apreço.

Isto não significa que a SPQ não possa continuar a tentar servir o ensino não superior. Significa, apenas, que talvez tenha interesse em encontrar outras formas de o fazer, nomeadamente no quadro de publicações em que se faça ouvir mais claramente a voz dos professores e dos alunos."

Divisão de Educação

Foi constituída nova comissão organizadora da Divisão, presidida por Domitila Meneses (Escola Superior de Educação de Lisboa), e composta também por Luís do Rosário (Escola Secundária Maria Amália Vaz de Carvalho), Maria Helena Ribeiro da Silva Lima (Escola Secundária Passos Manuel) e Palmira Ferreira da Silva (Insti-

tuto Superior Técnico). Foi decidido tomar, desde já, as seguintes medidas: 1) Adquirir para a biblioteca da SPQ vários livros e revistas especialmente apropriados aos actuais programas do ensino secundário. 2) Idem, no que se refere a material informático. 3) Promover a realização de ciclos de conferências e debates sobre assun-

tos de importância para o ensino secundário. No próximo mês de Maio terá início o primeiro ciclo, no Auditório da sede da SPQ, às 18h30m, com as seguintes conferências: Prof. Jorge Calado, "Uma defesa da memória" (20/5), Dra. Regina Tavares, "Produtos Naturais" (27/5), Prof. Jorge Dias de Deus, "História Breve do Uni-

verso" (3/6). Os interessados deverão contactar o Secretariado da SPQ (793 46 37). 4) Realizar nas Escolas acções para apoio à componente experimental exigida nos programas actualmente em vigor. Será feito um levantamento prévio das condições de material e equipamento existentes nas Escolas.

A Sociedade Portuguesa de Química e a Avaliação do Ensino Secundário

Em Junho de 1996 assistiu-se em Portugal a um período de grande agitação e preocupação a propósito dos Exames Nacionais do 12º ano. Tratou-se de uma relativa novidade após um interregno de 20 anos em que os exames foram a excepção e não a regra. De facto nunca deixou de haver exames mas, excepção feita aos alunos autopropostos, i.e. não inscritos regularmente num estabelecimento de ensino reconhecido oficialmente, eles destinavam-se praticamente só à seriação para acesso ao Ensino Superior.

Desde então não tem parado o apelo dos *media* à atenção do público, com alguns momentos altos coincidindo com datas ou eventos chave. Tal acutilância dos *media* está, para

além do mais puro anseio por uma boa Educação para o País, justificada por uma mudança governativa em Outubro de 1995, com uma apreçada tônica na Educação.

Em 1995/96 foram reintroduzidos os Exames Nacionais com possibilidade de reprovação, ou seja, permitindo que um aluno aprovado em sistema de avaliação contínua viesse de facto a reprovar no cômputo com um eventual mau resultado no exame da disciplina.

Também de há 20 anos para cá assistimos ciclicamente à angústia de algumas dezenas de milhares de candidatos ao Ensino Superior Estatal perante a possibilidade de não colocação, ou de colocação em instituições e cursos não do seu inteiro

agrado. O acesso à Universidade tem surgido como o mau da fita no sistema nacional de Ensino.

A minha vivência dos sucessivos mecanismos de avaliação e das *nuances* do sistema foi experimentada, principalmente, através dos meus filhos. Como Professora do Ensino Superior, numa Instituição que forma Professores para o Ensino Secundário, constato sistematicamente, inicialmente com espanto, não direi a ignorância ou alheamento, mas a distância em relação a esta problemática.

A minha situação de multiplicidade como Mãe, Professora de Química, Orientadora de Estágios da Licenciatura do Ensino da Química, Coordenadora de algumas Acções de Forma-

ção de Professores do Ensino Secundário e autora de manuais de Química do Ensino Secundário tem despertado em mim um acentuado sentido de responsabilidade de actuação.

Foi assim, que quando em Abril de 1996 recebi um "inocente" convite para participar numa reunião da Divisão de Educação da Sociedade Portuguesa de Química, aceitei sem desgosto a nomeação para vogal do novel Conselho Nacional de Exames do Ensino Secundário que o Ministério da Educação - Secretaria de Estado da Educação e Inovação - tinha solicitado à Sociedade Portuguesa de Química, à semelhança do que fez para outras disciplinas e correspondentes associações científicas e profissionais:

A SPQ divulgou esta situação no QUÍMICA nº 61 de 1996.

Reuni-me ao grupo de conselheiros das várias disciplinas, que já funcionavam em conselho havia cerca de um mês. Não estava ainda bem ciente do espectro das funções para que seria solicitada. Quer pelas informações recebidas do Presidente do CNEES (Prof. Bárto Paiva Campos - Presidente do Instituto de Inovação Educacional), quer pelo texto do Diário da República (DR nº 28-B/96 de 4 de Abril e Despacho 83/ME/96 de 6 de Maio) apercebi-me que aos conselheiros cabia um papel de arbitragem, estando alheios ao processo de feitura das Provas atribuída a uma equipa de autores, coordenador e auditor, a elaborar vários exames escritos das diferentes disciplinas nas múltiplas vertentes de Reformas Educativas. Dessas provas escritas uma seria sorteada e divulgada a título de Prova Modelo; as restantes destinavam-se às sucessivas datas de exame que se avizinhavam, 1ª e 2ª chamada, época especial, 2ª época e prova extra para eventuais emergências. Os conselheiros do CNEES analisaram as propostas de Provas Modelo e sobre elas apresentaram recomendações a um grupo de autores teoricamente desconhecido deles e do público em geral, pois que, ao contrário dos conselheiros do CNEES, a sua nomeação é mantida secreta. Essas recomendações foram ou não foram seguidas numa ou noutras provas que assim resultaram de maior ou menor qualidade.

A qualidade, em muitos casos deficiente, levantou várias preocupações no CNEES e à pergunta generalizada dos conselheiros "Como foram seleccionados os Autores?", a Senhora Secretária de Estado respondeu com a garantia de competência dada pelo Departamento do Ensino Secundário à mesma per-

gunta que ela própria terá feito ao tomar posse desta máquina já em andamento.

Entretanto, as Provas que iriam examinar os alunos e que eram do desconhecimento teórico dos conselheiros, estavam em impressão. O momento previsto para a intervenção seguinte seria o dia da 1ª chamada do Exame Nacional para o qual foi pedido aos conselheiros que durante a Prova estivessem contactáveis numa Escola previamente combinada, onde lhes seriam facultadas Provas e Instruções de Correção; sobre elas apresentariam imediatamente um relatório de opinião geral e de pormenor e estariam disponíveis para elaborar pareceres que lhes fossem solicitados em casos de reclamação.

De uma das duas provas de Química todos se lembram da falta de um dado, a constante de Planck, que era essencial para a elaboração de um cálculo solicitado. Foi esse "erro" da Prova de Química que a comunicação social explorou à exaustão. A deficiente qualidade da prova e das instruções anexas ficou longe de se dever só a este aspecto que foi no entanto o único mediatizado.

Face ao impacto altamente negativo desta prova sobre a opinião pública, a prova da 2ª chamada foi revista e reimpressa, não tendo sido alvo de críticas. Entretanto houve a divulgação dos resultados e apesar das bonificações, a disciplina de Química foi uma das disciplinas com mais baixas classificações a seguir a Física, Matemática e Latim.

Houve, como seria de esperar, reclamações escritas, grande número das quais terão sido respondidas sem nos terem sido apresentadas. Se a prova era má, as reclamações não eram melhores; das que nos foram apresentadas a grande generalidade era totalmente improcedente em termos científicos,

para além de virem em casos complementadas com argumentos de toda a ordem, inclusivamente políticos, invocando até números de cédula partidária.

Poder-se-ia dizer que com estas intervenções se tinham esgotado as competências do CNEES. No entanto, o acompanhamento ao processo motivou os conselheiros a fazer uma análise mais profunda das causas que terão contribuído para tudo o que aconteceu nos exames do 12º ano e de tudo o que eles revelaram sobre o Processo Educativo.

Há algum tempo que se avolumavam os sinais de alerta sobre a qualidade do ensino básico e secundário em Portugal, como por exemplo, as reclamações das Universidades e os resultados de vários estudos nacionais e internacionais que apontavam para a iliteracia dos nossos jovens, colocando-os na cauda de uma longa lista de países.

As causas serão muitas, todas deverão ser ponderadas e umas não são prioritárias sobre as outras, são todas igualmente merecedoras de atenção e resolução: formação básica e contínua de professores dos vários níveis, avaliação de professores, programas, escolaridade, tamanho das turmas, modelos educativos, condições sócio-económicas de alunos e professores, etc.

Como resultado do seu trabalho em 95/96, o CNEES elaborou um relatório (existe um exemplar na SPQ) que avança com algumas conclusões e recomendações. Elas não são só por si a receita infalível de sucesso, mas uma tentativa de contribuir que se espera positivo. Muitas delas foram já acatadas no ano em curso, 96/97, outras serão tidas em conta no processo global de melhoria do sistema de ensino, em que o Governo afirma estar francamente empenhado, quer pelas consequências directas quer indirec-

tas que uma boa educação acarreta para a sociedade.

Estamos já com a máquina dos exames de 1997 em andamento. As Provas Modelo foram elaboradas pelos autores e comentadas pelos conselheiros; as suas versões revistas, enviadas para as Escolas e amplamente divulgadas, tendo inclusivamente sido comentada a Prova de Química, no diário O PÚBLICO de 25 de Fevereiro pelo Secretário Geral da SPQ, Prof. Gaspar Martinho. Espera-se que as incorrecções presentes na versão prévia da Prova Modelo de Química e que foram na sua grande maioria corrigidas, sejam tidas em consideração num processo de extrapolação para as Provas com que de facto os alunos irão ser examinados.

Houve certamente uma melhoria generalizada em relação ao ano transacto e a Prova Modelo atingiu por fim um nível em que as críticas fundamentadas serão mínimas. Tal não significa que a situação seja brilhante. Confirma-se a situação de crise que urge ampla terapia.

Se as provas de exame são más e elas são supostamente elaboradas pelos melhores, tal revela que os professores que fazem estas más provas, também fazem más ou piores provas no dia a dia com os seus alunos, efectuam um ensino deficiente e escrevem maus textos.

A pormenorização exaustiva dos itens não cabe neste apontamento escrito, mas seria mais do que curioso ou interessante organizar um Fórum para discussão com os intervenientes activos e passivos no processo. Caberá talvez à SPQ/Divisão de Educação ser mentora de Acções que conduzam à aquisição de competências a níveis satisfatórios.

Maria Filomena Gomes Ferreira
Crujo Camões
(Professora Associada com Agregação em Química, FCUL)

Livros Recebidos

"Electroquímica. Princípios, métodos e aplicações", de Ana Maria Oliveira Brett e Christopher M. A. Brett, Almedina, Coimbra, 1996 (versão portuguesa da edição original em in-

glês publicada pela Oxford University Press em 1993). "Apesar de a linguagem científica ser fundamentalmente em inglês, deve procurar-se, em nosso entender, escrever-se ou

traduzir-se para a língua materna todos os livros de texto que sejam necessários para a aprendizagem dos fundamentos dos diferentes capítulos das ciências. Assim, esperamos que

a edição portuguesa seja da maior utilidade e possa aumentar o interesse pela Electroquímica e mostrar as suas aplicações." (do Prefácio da Edição Portuguesa).

Química Computacional. EUCCO-CC2, Lisboa, Setembro 1997

1. Introdução

A maioria dos trabalhos de rotina e de investigação em Química partilha um elemento comum: a manipulação e a redução de uma quantidade muito grande de dados de modo a extrair deles a informação crucial que conduza à resolução de problemas concretos, e a decisões acertadas, em áreas fundamentais ou de aplicação imediata.

O advento de instrumentos controlados por computadores tornou possível um tal aumento de aquisição de dados que mesmo o pessoal de laboratório mais treinado e competente não tem capacidade para extrair desses dados, por meios tradicionais, as informações importantes. De facto, a razão de ser desses instrumentos desapareceria sem a aplicação de métodos computacionais para o tratamento e redução dos dados.

Actualmente, os químicos orgânicos e inorgânicos realizam uma vasta série de sínteses químicas. Os grupos de investigação farmacêutica testam milhares de potenciais medicamentos. Os bioquímicos e biólogos analisam longas cadeias de aminoácidos em diferentes moléculas vitais. Os analistas comparam enormes bases de dados de espectros ou trabalham em imagens multidimensionais produzidas por espectrometros sofisticados. Os químicos teóricos, com base nos princípios unificadores das mecânicas quântica, clássica e estatística produzem quantidades enormes de resultados a partir de modelos cada vez mais sofisticados. Em complexos industriais milhares de procedimentos são manipulados, monitorados e alterados de modo a encontrarem-se os melhores requisitos de controlo tendo em conta os aspectos ecológicos e económicos.

A formação científica dos químicos actuais não ficará completa sem uma atenção séria às técnicas de computação científica. Assim, os educadores devem ter a responsabilidade de expor às novas gerações de químicos o poder de mais um *instrumento de laboratório* insubstituível: o computador. É claro que a aplicação de qualquer instrumento científico deve ser julgada de acordo com o projecto ou estudo a realizar. O computador não é excepção. Apenas será um ins-

trumento útil quando usado com senso em aplicações para as quais esteja bem adaptado. Isto significa que a apreciação das possibilidades e limitações do computador deve acompanhar a aprendizagem das técnicas de computação científica.

Quando se discute a importância da educação computacional, as opiniões dos químicos e académicos diferem apreciavelmente. Um número significativo de químicos argumenta que podendo adquirir-se instrumentos altamente sofisticados e automatizados, incluindo software de suporte, não nos devemos preocupar com a formação e a cultura computacional. Tudo está aparentemente à mão, ou, pelo menos, nas prateleiras, à espera que os químicos o adquiram e usem! Alguns críticos ficam convencidos da necessidade dessa formação quando se lhes faz notar que os especialistas na matéria requerem um tratamento de dados a um nível muito mais sofisticado do que o oferecido, a um utilizador médio, pelos produtores de computadores e software. Contudo, muitos ainda contraem que a maioria dos químicos e laboratórios devem executar tarefas muito especializadas e profissionais, mas no entanto tarefas rotineiras, sem a necessidade de um conhecimento de algoritmos e métodos computacionais. Um argumento para esse cepticismo, talvez seja o de pedir para indicar um responsável de qualquer laboratório que tenha solicitado ao seu pessoal a realização de uma análise não rotineira sem causar um estado de confusão no laboratório.

Um outro argumento muito típico é que os estudantes obtêm a informação relevante e suficiente acerca de métodos computacionais em Química noutros cursos. Em geral, os críticos nunca identificam precisamente esses cursos, e os respectivos conteúdos, e talvez não pensem o que diria, por exemplo, um professor de geografia se lhe sugerissem que os estudantes recebem conhecimentos suficientes de geografia em aulas de história, botânica ou economia!

A aprendizagem e divulgação de técnicas de computação científica em Química é fundamental de modo a que os químicos sejam capazes de realizar manipulação de dados e modelação,

resolvendo os problemas pelo caminho que eles efectivamente desejem, sem ficarem dependentes de um "menu" que os produtores de software, eventualmente, forneçam. Isto não significa, de modo algum, que o software orientado para o utilizador, fornecido com os computadores, ou adquirido comercialmente, seja inútil. Pelo contrário, em muitas ocasiões, ele oferece a única possibilidade de se resolver um problema de rotina em tempo útil. Contudo, o ponto fundamental é que o trabalho mais importante de um químico começa após o tratamento inicial e rotineiro dos seus dados. A compreensão dos fundamentos dos métodos computacionais é essencial para uma continuação bem sucedida da sua investigação. Os procedimentos que se seguem têm de ser programados, os arquivos de dados manipulados e os resultados avaliados, transformados, projectados, comparados, visualizados e arquivados. Não existe software comercial que ofereça tudo o que um químico pretende. Após esgotar as opções dos pacotes comerciais os químicos só podem contar com eles próprios. Os códigos fontes desses pacotes não estão normalmente disponíveis. Assim, os químicos não podem reprogramá-los, ou executar alterações, sendo forçados a partir do princípio. Mas mesmo que esses códigos sejam disponibilizados, é evidente que é imprescindível um conhecimento dos métodos computacionais envolvidos de modo a executar alterações nas respectivas rotinas.

Finalmente, a outra razão fundamental para que os químicos dominem os métodos computacionais de tratamento de informação e de modelação, é a aquisição da capacidade de avaliarem o software fornecido com os instrumentos laboratoriais. Infelizmente, a documentação que os acompanha é, tipicamente, insuficiente, inconsistente e com enormes falhas nos fundamentos. Nos manuais, as operações de entrada/saída, opções e formatação dos dados são mal descritas e não contêm sugestões sobre os algoritmos, fórmulas ou modo como as rotinas executam as tarefas. Os utilizadores confrontam-se com os resultados finais tal como eles são impressos! As limitações dos métodos utilizados, as simplificações e assun-

ções realizadas antes e durante os procedimentos, os erros expectáveis ou a possibilidades de se aplicarem outras técnicas não são, em geral, mencionados. *E, afinal, todos esses detalhes são cruciais para estimar a credibilidade dos resultados!*

2. Química Computacional

Sob o nome de Química Computacional entende-se, dum modo geral, o domínio dos métodos computacionais aplicados à Química. Dado que existe um largo número de procedimentos computacionais, a Química Computacional apresenta-se como um domínio interdisciplinar, ramificando-se pelas diferentes áreas em que, tradicionalmente, é costume dividir a Química: Química-Física, Química Orgânica, Química Farmacêutica, Bioquímica, Química Inorgânica, Química Analítica, Química Tecnológica, etc e, também, pela Ciência dos Computadores.

Nos últimos 15 anos muitas das áreas de aplicação da Química Computacional sofreram um desenvolvimento significativo devido ao aparecimento de novos computadores, de software sofisticado e de uma melhor compreensão dos princípios básicos.

O potencial oferecido pela actual tecnologia de hardware e software teve como consequência o desenvolvimento de uma grande variedade de técnicas para cálculos numéricos e simbólicos. Esses métodos abriram muitas áreas de aplicação e o aumento espectacular do potencial da referida tecnologia torna a Química Computacional como um dos domínios interdisciplinares mais promissores na direcção do século XXI.

De modo a perspectivar o potencial da Química Computacional é importante recordar que, em última instância, o objectivo fundamental da Química é *a compreensão e o domínio das reacções químicas*. Esse objectivo é tão ambicioso e complexo que levou, nos últimos séculos, a uma atitude reducionista no sentido em que para se compreender um todo é necessário estudar as respectivas partes. No caso presente, as partes são os átomos e moléculas constituintes das substâncias, as suas interacções e a energia envolvida nos processos. No entanto,

mesmo identificando as partes, a complexidade mantém-se e os químicos começaram a sistematizar as moléculas em famílias, com base em determinados critérios. Inventaram, assim, as Químicas Orgânica e Inorgânica. Por outro lado, existe o problema das interacções e descobriu-se que o electromagnetismo é, em significativa parte, responsável por elas. Mas o electromagnetismo é, tradicionalmente, do foro da Física. Inventaram, assim, a Química-Física, onde incluíram o problema das trocas de energia envolvidas, globalmente, nos processos. Depois, há que identificar as moléculas e isso implica, em princípio, estratégias e métodos particulares. Surgiu, assim, a Química Analítica. Começaram a inventar modelos que reproduziram as propriedades experimentais. Nasceu, assim, a Química Teórica. Deram-se conta de que existe uma relação importante entre a Química e a Vida. Inventaram, então, a Bioquímica. Com o detalhar da revolução industrial começaram a entender que há processos mais importantes do que outros, em termos económicos, políticos, etc. Surgiram, assim, a Química Tecnológica e a Ciência dos Materiais nas suas inúmeras versões.

O exposto acima é, evidentemente, uma caricatura, mas o ponto que se gostaria de realçar é que, no meio de tantas reduções, o objectivo fundamental da Química continua invariante: **a compreensão e o domínio das reacções químicas!** Esse objectivo, no entanto, não é de todo visível para um olho desprevenido pelas razões óbvias do reducionismo em Química.

Pode a Química Computacional contribuir para a inversão desta tendência reducionista?

Há muito que se sabe que não há distinção fundamental entre energia e massa e entre espaço e tempo. Há muito que se sabe que a geometria euclidiana não pode descrever os fenómenos à escala cosmológica. Há muito que se sabe que há outras linguagens que traduzem melhor a realidade, sob o ponto de vista oral e de pensamento, do que as linguagens indo-europeias. Recentemente, sabe-se que existe uma geometria que pode descrever melhor as estruturas complexas do que a geometria euclidiana. Há muito que se sabe que existe uma harmonia universal que é necessário unificar. Esta as mensagens das Teorias da Relativida-

de e Quântica, da Geometria Fractal e da Linguística.

A Química Computacional é um vector na direcção da unificação. Ao identificar-se como um domínio interdisciplinar com base num omnipresente instrumento laboratorial - o computador - é a ferramenta capaz de tratar simultaneamente a Modelação Quântica e Clássica, a Geometria e a Informação Química. Esta característica essencial e, porventura única, fez surgir uma nova comunidade científica baseada na habilidade do computador para resolver problemas químicos e na reunião de cientistas de diferentes áreas, tradicionalmente separadas. A interacção entre eles tem conduzido a realizações científicas e tecnológicas da maior importância bem como ao estímulo de novas gerações de jovens investigadores.

As bases da interpretação de todos os fenómenos químicos residem nos princípios unificadores das Mecânicas Quântica, Clássica e Estatística e da Geometria (melhor dizendo, das Geometrias) sejam quais forem as áreas tradicionais da Química: Inorgânica, Orgânica, Química-Física, Química Analítica, Bioquímica, etc. Essas bases estão, actualmente, bem estabelecidas e conduzem a cálculos quânticos que englobam problemas tão importantes como a reactividade química, espectroscopia, mecânica e dinâmica moleculares. As simulações quânticas e clássicas, baseadas nos métodos de Monte Carlo, dinâmica molecular e dinâmica browniana, são ferramentas indispensáveis no estudo dos estados sólido e líquido, de misturas de sistemas simples e complexos assim como no teste de potenciais, intra e intermoleculares, e de teorias mecânico-estatísticas.

Adicionalmente, como se referiu atrás, qualquer dessas áreas, quer numa perspectiva fundamental, quer numa perspectiva de aplicações bioquímicas e tecnológicas, confronta-se, actualmente, com o problema do tratamento de quantidades brutais de informação. Esse problema pode, também, ser resolvido de uma forma unificada no âmbito da Química Computacional. Assim, os métodos de aquisição e processamento de dados com vista à obtenção de conclusões finais, ou de decisões vitais, são actualmente um dos objectivos da Química Computacional. Esses métodos são, normalmen-

te, catalogados sob nomes sonantes como Quimiometria, Redes Neurais, Sistemas Inteligentes, Geometria Fractal, Grafismo Molecular, etc.

As enormes bases de dados de compostos químicos - mais de 14 milhões de compostos estão actualmente identificados e registados - acompanhadas de dados obtidos por variadíssimas técnicas (Infravermelho, Raman, RMN, Espectrometria de Massa, Cromatografia, etc.) e de outras informações específicas, só podem ser manipuladas, de uma forma unificada, pela presente tecnologia computacional. A manipulação dessas bases de dados conduz à resolução de uma enorme gama de problemas: planeamento de sínteses, relações quantitativas de estrutura-reatividade, projecção de potenciais electrostáticos, análise de dados espectroscópicos, reconhecimento de estruturas químicas, autómatos celulares, análise de populações, etc.

Finalmente, a Química Computacional tornou-se parte da investigação e desenvolvimento industrial. As alterações económicas e tecnológicas na indústria química provenientes da necessidade de novos produtos e requisitos para controlo de custos e processos químicos aceitáveis, sob o ponto de vista económico e ecológico, apresentam oportunidades extremamente importantes para a Química Computacional. O desenvolvimento de novos medicamentos, drogas e materiais está fortemente dependente dos métodos computacionais. Assim, o sucesso futuro da indústria química, como uma das geradoras importantes de empregos, está directa e criticamente dependente dos desenvolvimentos da Química Computacional.

Uma referência especial deve ser feita ao papel da Internet como parte integrante do desenvolvimento da Química Computacional. A Internet é um meio poderoso de promoção da Química Computacional, troca de informação e de experiências entre investigadores e uma ferramenta indispensável no estabelecimento de pólos de Tecnologia de Informação e de Telemática em Química.

Do exposto acima, parece evidente que a Química Computacional permite uma unificação da Química, e dos químicos, conferindo-lhe uma característica multi-dimensional em que as diferentes dimensões não podem jamais ser desligadas como enti-

dades independentes e isoladas. O carácter unificador da Química Computacional é, em princípio, conferido pelas enormes capacidades de armazenamento e de cálculo dos computadores. No entanto, o computador é um produto da inteligência humana e é, afinal, nessa inteligência que, em última análise, reside a procura incessante da unificação. O computador é, porventura, tão-somente e não mais, do que a ferramenta. *A dimensão humana está sempre presente e é inseparável de todo o complexo multi-dimensional que não é só a Química, mas também toda a Ciência, Arte, Técnica e Linguística ou seja, toda a realidade Universal. Assim, a procura da unificação é cada vez mais um instinto universal do qual a Química Computacional é, por sua vez, uma dimensão.*

3. A 2ª Conferência Europeia de Química Computacional (EUCCO-CC2).

Lisboa, Setembro 1997.

O grupo de Química Computacional - Working Party on Computational Chemistry (WPCC) - foi criado em 1988, a nível da Federação das Sociedades de Química Europeias (FECS) e aberto à representação de todas as Sociedades de Química da Europa. Os objectivos fundamentais do grupo são:

- Definir o âmbito da Química Computacional.
- Avaliar o *estado da arte* na Europa e no Mundo.
- Organizar Conferências Europeias periódicas.
- Estimular os contactos entre cientistas de diferentes áreas com particular atenção para os estudantes, jovens investigadores e cientistas que trabalhem na indústria.
- Manter uma base de dados actualizada de todas as acções em Química Computacional na Europa e no Mundo.
- Divulgar a sua actividade e informações com especial atenção para a Internet.

A definição do âmbito e filosofia da Química Computacional foi traçada nos parágrafos anteriores e será revista periodicamente.

A primeira avaliação directa do *estado da arte* na Europa foi efectuada na 1ª Conferência Europeia de Química Computacional (EUCCO1) realizada em Nancy, França, em Maio de 1994 e organizada pela Sociedade de Química Francesa. A Conferência foi

um sucesso tendo reunido mais de 300 cientistas de cerca de 30 países e versando temas desde a Química Quântica à Química Industrial. Foram recebidas mais de 220 comunicações, 20% de investigadores do Leste da Europa, a maioria delas com um nível científico internacional muito bom. Foram rejeitadas poucas comunicações e a Comissão Científica selecionou um grande número para uma apresentação completa nos *Proceedings*.

As conclusões da Conferência mostram que a percentagem de jovens cientistas presentes foi notavelmente superior relativamente a outras reuniões científicas. O sentimento de pertencer a uma nova comunidade científica foi partilhado por todos os participantes. A Conferência reflectiu uma riquíssima variedade de investigações na Europa e para além da Europa. Como consequência da Conferência foram iniciadas muitas colaborações científicas internacionais.

A representação de Portugal constou da presença de 6 cientistas, oriundos das Universidades do Porto, Coimbra, Lisboa, Nova de Lisboa e IST, com a apresentação de 7 comunicações publicadas, pelo *American Institute of Physics*, nos *Proceedings* da Conferência.

O grupo de Química Computa-

cional da FECS realizou uma reunião em Nancy e, aí, foi decidido que a 2ª Conferência Europeia de Química Computacional (EUCCO-CC2) seria realizada em Lisboa, em 1997, organizada pela Sociedade Portuguesa de Química.

O objectivo fundamental da próxima Conferência é avaliar as realizações presentes e discutir os desafios futuros da Química Computacional.

A Comissão Organizadora da Conferência está a envidar todos os esforços para que ela tenha um sucesso comparável com o da Conferência em França. Na página da EUCCO-CC2 na Internet (consultar: <http://elixir.cc.fc.ul.pt/euco-cc2>), pode apreciar-se a variedade de temas abordados e o leque de cientistas de renome internacional, das mais variadas áreas e países, que acederam honrar a Química Computacional e Portugal com a sua presença. Os leitores encontrarão todos os detalhes da Conferência na referida página e poderão, também, inscrever-se directamente através dela.

*Fernando M.S.S. Fernandes
Departamento de Química e
Bioquímica, Faculdade de Ciências,
Universidade de Lisboa*

EUCCO-CC2

**SECOND EUROPEAN CONFERENCE
ON
COMPUTATIONAL CHEMISTRY**

Present Achievements and Future Challenges

Lisboa, 2-6 September 1997

*Organised by
Working Party on Computational Chemistry (WPCC)
of the
Federation of European Chemical Societies (FECS)
Hosted by
Sociedade Portuguesa de Química*

CALL FOR PAPERS

Focal Points

1. Large Molecules.
2. Chemical Reactivity.
3. Materials Science. Solid and Liquid States.
4. Excited States. Spectra.
5. Chemistry in the Internet.

INFORMATION, REGISTRATION AND SUBMISSION OF PAPERS

Conference WEB page : <http://elixir.cc.fc.ul.pt/euco-cc2>

**Prof. Fernando Fernandes
EUCCO-CC2 Organising Committee
Department of Chemistry and Biochemistry, Faculty of Sciences
Rua Ernesto de Vasconcelos, Bloco C1, Piso 5
1700 Lisboa Portugal**

Email: qsilva@cc.fc.ul.pt **Fax:** +351-1-7500088 **Phone:** +351-1-7500133

URL: <http://elixir.cc.fc.ul.pt/euco-cc2>

Encontros Luso-Galegos de Química

Na sequência do protocolo de cooperação bilateral entre a Delegação do Porto da Sociedade Portuguesa de Química (SPQ) e o Colégio Oficial de Químicos / Associação Nacional de Químicos - Agrupamentos da Galiza, teve lugar o X Encontro Luso Galego de Química, que decorreu na Exponor, Feira Internacional do Porto, em Matosinhos, de 27 a 29 de Novembro de 1996. Desde a sua instituição, em 1985, o Encontro Luso-Galego, realizado alternadamente em Portugal, na região Norte, e em Espanha na Galiza, tem servido o propósito de estreitar e intensificar os laços existentes entre académicos e indústrias com interesses comuns nos diferentes aspectos fundamentais e aplicados da Química. São exemplo disso, a existência de cooperações científicas de longa data, bem como a constante troca de informação e conhecimento ao nível da investigação e indústria, entre grupos das duas

regiões. Na realidade, o facto de cada vez mais nos chegarem comunicações dos diversos pontos de Espanha, mostra como o Encontro já superou mesmo as barreiras geográficas demarcadas pelo seu título.

Esta edição do Encontro, constituiu mais um marco no historial destes eventos ao ter sido estabelecido entre a SPQ e a Associação Industrial Portuguesa (AIP), um protocolo de cooperação que fixa a sua realização (nos anos pares em Portugal) nas instalações da Feira Internacional do Porto, paralelamente à Quimitec, Feira da Química Aplicada, do Plástico e da Borracha, e à Ambiente/ Eneeren, Exposição Internacional de Equipamentos e Serviços para Protecção do Meio Ambiente / Salão de Energias Renováveis e Conservação de Energia. Com esta medida, conseguimos dotar o Encontro de um espaço adequado e condigno para a sua realização, bem como oferecer a

todos os participantes, pontos de interesse adicionais para a sua actividade, o que se traduz numa valorização real da sua participação. O protocolo estabelecido, inclui ainda uma permuta de publicações e de divulgação de actividades, que vem alargar a área de intervenção quer da SPQ quer da AIP. A medida desta acção foi da responsabilidade da Delegação do Porto da SPQ.

O número de participantes inscrito nesta edição foi de 184, incluindo convidados e organizadores. A sessão de abertura foi Presidida pelo Exmo. Sr. Prof. Dr. Miranda Magalhães, Vice-Reitor da Universidade do Porto, e contou ainda com as presenças do Decano do Colégio Oficial de Químicos, D. Juan Vieites Baptista de Sousa, o Presidente Regional da ANQUE, D. José Luís Negro, e o representante da Delegação do Porto da SPQ, o Prof. José Luís Costa Lima.

Foram proferidas 6 lições

plenárias e 96 comunicações orais além de 22 apresentações em painel. Os textos das plenárias, bem como os resumos de todas as comunicações foram compiladas num Livro de Resumos, que constitui o X volume duma série dedicada a estes encontros.

O XI Encontro Luso-Galego de Química terá lugar no Ferrol (Galiza), de 26 a 28 de Novembro de 1997, estando aberto o convite à apresentação de comunicações nas seguintes áreas: Química Orgânica; Química Inorgânica; Química-Física; Bioquímica e Biotecnologia; Catálise, Colóides e Superfícies; Química dos Materiais; Química Analítica, Química e Ambiente, e Química Agroalimentar; Engenharia Química.

A primeira circular encontra-se em distribuição pelo que pode ser solicitada nas várias delegações da SPQ. A data limite para a submissão de comunicações será 31 de Outubro de 1997.

Congressos, Conferências e Reuniões Científicas

IUPAC

9th IUPAC Symposium on Organometallic Chemistry

Gotemburgo, Alemanha
Julho, 20-25, 1997
Prof. Armin de Meijere
Chairman, OMCOS 9
Institut für Organische Chemie
Georg-August-Universität
Göttingen
Tammannstraße 2
D-37077 Göttingen
Germany
Fax.: 49-551-399475
e-mail: ucoc@uni-goettingen.de
http://www.gwdg.de/~ucoc/index.htm

36th IUPAC Congress- Frontiers in Chemistry, New Perspectives for the 2000s.

Geneve, Suíça
Agosto 17-22, 1997
Prof. Jacques Weber
Section of Chemistry
University of Geneva
30, Quai Ernest-Ansermet
CH-1211 Geneva 4, Suíça
Tel.: 41-22 702 65 30
Fax.: 41-22 702 65 18
e-mail: weber@sc2a.unige.ch

13th IUPAC International Symposium on Plasma Chemistry

Pequim, China
Agosto, 18-22, 1997
Dr. Lin He
The Chinese Society of
Theoretical & Applied
Mechanics
15 Zhong Guan Cun Road,
Beijing 100080, China
Fax.: (86-10) 62559588
e-mail: cstam@sun.ihep.ac.cn

12th Bratislava IUPAC International Conference on Polymers- Modified Polyolefins for Advanced Polymeric Materials.

Bratislava, República Eslovaca
Agosto, 25-28, 1997
12th Bratislava IUPAC
International Conference on
Polymers
Polymer Institute of the Slovak
Academy of Sciences
Dúbravská cesta 9, 842 36
Bratislava
Slovak Republic
Tel.: 42-7- 378 2198
Fax.: SAVPOLYMER bratislava
0042-7-375923
e-mail: upolebor@savba.sk

IUPAC International Conference on Biodiversity and Bioresources-Conversation and Utilization

Phuket, Tailândia
Novembro, 23-27, 1997
Prof. Dr. Sakarindr Bhumiratana
"IUPAC Biodiversity
Conference"
National Center for Genetic
Engineering and
Biotechnology (BIOTEC)
National Science and
Technology Development
Agency (NSTDA) Building
73/1 Rama VI Road, Bangkok
10400
Thailand
Tel.: 66-2-6448150-4 ext. 433,
532, 534
Fax.: 66-2-6448109

9th IUPAC International Congress on Pesticide Chemistry

Londres, Inglaterra
Agosto, 2-7, 1998
Dr. John F. Gibson
9th IUPAC International
Congress on Pesticide Chemistry
The Royal Society of Chemistry
Burlington House
London W1V 0BN, UK
Tel.: 44-171-437 8656
Fax.: 44-171-734 1227

XXXIII International Conference on Coordination Chemistry-The Chemistry of Metal Ions in Everyday Life

Florença, Itália
Agosto 30-Setembro 4, 1998
33rd ICCS Secretariat,
Department of Chemistry
University of Florence,
Via Gino Caponi,7
50121 Firenze, Italy
Tel.: 39-55-245990
Fax.: 39-55-2478366

SPQ

3º Encontro da Divisão de Catálise da SPQ

Instituto Superior Técnico,
Lisboa
Maio 23, 1997
Prof. Isabel Maria Santos Silva
3º Encontro da Divisão de
Catálise
Departamento de Química
Universidade Nova de Lisboa
Faculdade de Ciências e
Tecnologia
Quinta da Torre
2825 Monte da Caparica
http://flemos.ist.utl.pt/divcat97

EUCCO-CC2 Second European Conference on Computational Chemistry

2-6 Setembro, 1997
Prof. Fernando Fernandes
EUCCO-CC2 Organising
Committee
Departamento de Química e
Bioquímica, Faculdade de
Ciências
Rua Ernesto de Vasconcelos,
Bloco C1, Piso 5
1700 LISBOA
Tel.: 01-7500133
Fax: 01-750088
e-mail: qsilva@cc.fc.ul.pt
URL:
http://elixir.cc.fc.ul.pt/euco-cc2

ESEAC'98 - 7th European Conference on ElectroAnalysis

Coimbra, Portugal
Maio, 24-28, 1998
Prof. Dr. C. M. A. Brett /
ESEAC'98
Departamento de Química
Universidade de Coimbra
3049 Coimbra, Portugal
Tel.: 039-35295

Geral

The First European Congress on Chemical Engineering

Florença, Itália
Maio, 4-7, 1997
AIDIC Secretariat c/o Studio
Ambra Poli
Via Ludovico Muratori, 29
I - 20135 Milão, Itália
Tel.: +39-2-5519 1025
Fax.: +39-2-5519 0952
email:
AIDIC@ipmch8.chin.polimi.it

Chemistry of Metals in Biological Systems

Tomar, Portugal
Maio, 7-11, 1997
Dr. R. N. F. Thorneley
Nitrogen Fixation Laboratory
Norwich Research Park
Norwich, NR4 7UH
Inglaterra
Tel.: 44-1603 456900 Ext.:
2739
Fax.: 44-1603 454970
e-mail:
roger.thorneley@bbsrc.ac.uk

Workshop sobre Misturas de Polímeros

Lisboa, Portugal
Maio, 15-17, 1997
Prof. Donald R. Paul
Universidade do Texas, EUA
Inscrições: Maria Olívia Pereira
Complexo I, CQFM, IST
Tel.: 1-8419259
Fax.: 1-3535985

9th International Conference on High Temperature and Materials Chemistry

State College, USA
Maio 19-23, 1997
Prof. Karl E. Spear, Conference
Chair
Materials Science and
Engineering Department
The Pennsylvania State
University
118 Steidle Building
University Park PA 16802-5005
USA
Tel.: 814-863-0990
Fax.: 814-865-2917,
814-865-0016
e-mail: kes@psu.edu

International Symposium on New Approaches in Polymer Synthesis and Macromolecular Formation

S. Petersburgo, Russia
Junho, 16-20, 1997
Symposium Coordinator
Mrs Irina Kovalenko
Institute of Macromolecular
Compounds
Bolshoy pr. 31, 199004 St.
Petersburg, Russia
Tel.: 812-213-10-70
Fax.: 812-218-68-69
e-mail: IMC@MACRO.SPB.SU

First Symposium "In Vino Analytica Scientia"

Bordéus, França
Junho, 18-20, 1997
"In Vino Analytica Scientia"
Congress Rive Droite
10, rue de Nuits
33100 Bordeaux, France
Tel.: +33-56-328 229
Tel.: +33-1-44 08 16 48

Perspectives on Protein Engineering

Norwich, Inglaterra
29 de Junho a 1 de Julho, 1997
Biodigm
64, Langdale Grove, Bingham,
NG13 8SS
Inglaterra
Fax.: 44-1-949 876 156
e-mail:
biodigm@dial.pipex.com
http://www.biodigm.com/pope/
pope6.htm

The International Conference on Bioinorganic Chemistry - ICBIC 8

Yokohama, Japão
27 de Julho a 1 de Agosto, 1997
Prof. Masanobu Hidai
Chairman ICBIC 8
Dept. of Chemistry and
Biotechnology
Graduate School of Engineering
The University of Tokyo
Hong, Bunkyo-ku, Tokyo 113,
Japan
Tel.: +81-3-3812 2111 ext.:7261
Fax.: +81-3-5800 6945

XXXII International Conference on Coordination Chemistry

Santiago, Chile
Agosto, 24-29, 1997
Prof. Dr. Juan Costamagna
Chairman XXXII-ICCC
Departamento de Química
Facultad de Ciencia
Universidad de Santiago do Chile
Casilla 307, Santiago, Chile
Tel.: +56-2-681 1644
Fax.: +56-2-681 2108
email.: jcosta@lauca.usach.cl

3º Encontro Nacional de Espectrometria de Massa

Lisboa, Portugal
Setembro 3, 1997
Fundação da FCT/UNL or CeFITec
2825 Monte da Caparica,
Portugal
Tel.: 1-2948553, 1-2954464
Fax.: 1-2954461
e-mail: fundacao@mail.fct.unl.pt

VI th European Conference on Solid State Chemistry

Zurique, Suíça
Setembro, 17-20, 1997
Mrs. E. Fahrnbühl
ECSSC '97
Laboratory of Inorganic Chemistry
Universitätstr. 6
CH 8092 Zürich
Tel.: 41-1-6329101
Fax.: 41-1-6321149
e-mail:
ECSS@inorg.chem.ethz.ch

XXX Colloquium Spectroscopicum Internationale

Melbourne, Austrália
Setembro, 21-26, 1997
The Meeting Planners
108 Church Street
Hawthorn Victoria 3122
Australia
Tel.: +61-3-9819 3700
Fax.: +61-3-9819 5978

World Congresson EMULSION

Bordéus, França
Setembro, 23-26, 1997
CME
50 place Marcel-Pagnol
92100 Boulogne-Billancourt,
France
Tel.: 33-1-47 61 76 89
Fax.: 33-1-47 61 74 65

Euro Food Chem IX Conference on Authenticity and

Adulteration of Food - the Analytical Approach

Setembro, 24-26, 1997
Prof. Werner Pfannhauser
Institut für Biochemie und Lebensmitteltechnologie
Technische Universität Graz
Petersgasse 12/2
A-8010 Graz, Austria
Endereço para solicitar 2ª circular:
Dr. Reto Battaglia
P. O. Box 266
CH-8031 Zurich, Suíça
Fax : 41-1 2772170
e-mail:
Reto.Battaglia@mgb.migros.inet.ch

V Encontro Nacional de Fotoquímica

Universidade do Minho, Braga
Outubro, 10-11, 1997
Prof. Dr. João A. Ferreira
Departamento de Física
Universidade do Minho
4709 Braga Codex
Tel.: 53-604324
Fax.: 53-678981
e-mail: ja-ferreira@fisica.uminho.pt

4th FGIPS Meeting in Inorganic Chemistry

European Mediterranean Conference in Inorganic Chemistry
Corfu, Grécia
Outubro, 14-18, 1997
Dr. Aglaia Koutsodimou
NCSR "Demokritos"
Institute Physical Chemistry
Gr-15310 Ag. Paraskevi, Attikis
Grécia
Tel.: 30-1 6513111-9 ext.: 131
Fax.: 30-1 6511766
e-mail:
koutsad@cyclades.nraps.ariadne-t.gr

14th International Conference on Physical Organic Chemistry

Florianópolis, Brasil
Agosto, 16-21, 1998
Prof. Eduardo Humeres
Department of Chemistry
Universidade Federal de Santa Catarina
Campus Universitário - Trindade
88040-900, Florianópolis, SC,
Brasil
Tel.: 55-48-231-9219
Fax.: 55-48-231-9711
e-mail: humeres@mbox1.ufsc.br
humeres@qmc.ufsc.br
http://www.cfm.ufsc.br/icpoc14/

HAAKE

Líder mundial no fabrico de equipamentos de controle de temperatura, circulação de líquidos e viscosidade

Gama de produtos:

- Temperatura
 - Termostatos de inversão
 - Banhos termostáticos com aquecimento e refrigeração
 - Recirculadores com temperaturas diversas
 - Criostatos
- Viscosidade
 - Vicosímetros rotativos de cilindro coaxial
 - Viscosímetros de queda de bola

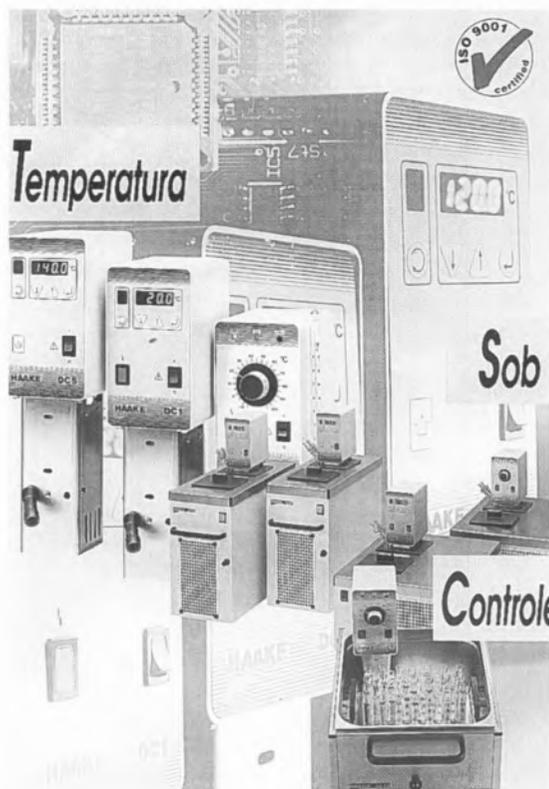
Solicite-nos Catálogo Geral

REPRESENTANTE:

LaboControle Equipamentos Científicos e de Laboratório, Lda.

Largo Prof. Fernando Fonseca, 5-B
2795 LINDA-A-VELHA
Tels. (01) 419 79 45 / 415 14 29 / 414 31 48
Fax (01) 415 14 30

Rua do Aqueiro, 97, 5º - Fracção AA
4400 VILA NOVA DE GAIA
Tel. (02) 370 49 09
Fax (02) 370 49 09



*Contrariamos
a **tradição** ...
... fazemos
**Depressa
e Bem!***

DIGITALIZAÇÃO

TRATAMENTO DE IMAGEM

PRÉ-IMPRESSÃO

IMPRESSÃO



Rua Alexandre Sá Pinto, nº 177 • 1300 LISBOA
Tels.: 364 99 59 / 364 99 95 / 364 22 61 • Fax: 364 52 41

Fuegos artificiales: la química de las percepciones fugaces

FELIX M. GOÑI*

Probablemente no haya otro espectáculo que, como los fuegos artificiales, atraiga y seduzca por igual a grandes y pequeños, mujeres y hombres, sin distinción de raza, nivel cultural, ideas políticas o religiosas. Un ramillete de cohetes de brillantes colores o una cascada de chispas plateadas van a impresionar siempre a los espectadores más variados, con la especial seducción que ejerce en nosotros todo lo que es fugaz e irreplicable. La pirotecnia es una actividad típicamente artesanal, como la cerámica, o la cocina, y difícilmente podrá ser mecanizada sin perder algunas de sus virtudes más sobresalientes. Esto no quiere decir, en ningún caso, que las técnicas tradicionales no puedan ser interpretadas de acuerdo con los paradigmas científicos. Esta actitud es incluso imprescindible si se quiere ayudar a los pirotécnicos, o a los otros artesanos, a trabajar con mayor calidad y seguridad utilizando los datos de la ciencia, sin por ello alterar lo más mínimo el carácter artesanal de su labor. La tradición que no cambia, muere, y esto lo han demostrado en la práctica los "fogueteiros" portugueses y de otros países, siempre atentos a ofrecer a su público cuantos efectos nuevos llegan a conocer. En este artículo repasaremos brevemente algunos aspectos históricos de la pirotecnia y describiremos ciertas técnicas básicas de fabricación, examinando más despacio los principios físico-químicos que subyacen en el arte de la pirotecnia.

HISTORIA

Dejando aparte antecedentes remotos y mal documentados (como el fuego griego) la pirotecnia tal y como hoy la entendemos nace con el descubrimiento de la pólvora negra y éste se produce, según documentación recientemente publicada por

J. Needham, en China, en el siglo IX de nuestra era, bajo la dinastía Thang, por uno o varios alquimistas desconocidos. Sin embargo, sólo en el siglo XII encontramos en fuentes chinas descripciones de piezas inconfundibles de pirotecnia festiva. Los conocimientos pirotécnicos se transmiten a Occidente durante los siglos XIII y XIV, aparentemente por medio de los árabes. El "Tratado de Caballería y Estratagemas Bélicas" de al-Rammah (h. 1280) es la primera fuente occidental con descripción detallada de la pólvora y sus aplicaciones, en este caso bélicas. El fraile inglés Roger Bacon (1219-1292?), que dejó escrita en clave la composición de la pólvora, puede haberla conocido de fuentes chinas, directas o indirectas. También correspondería a esta época el supuesto franciscano de Friburgo Berthold Schwartz, a quien se atribuye la invención de la artillería, pero la crítica actual discute la existencia real de este personaje.

La pirotecnia festiva, los fuegos artificiales, hacen su aparición en Europa, en la Italia de fines del *quattrocento*. Florencia parece haber sido el centro de esta actividad, que conoció un gran auge durante el siglo XVI, con espectáculos de fuegos artificiales ofrecidos frecuentemente en fiestas cívicas o religiosas y, sobre todo, el día de San Pedro y San Pablo (29 de junio). A partir de Italia, los fuegos artificiales se expanden con rapidez por toda Europa, de modo que en lugares relativamente alejados como Inglaterra ya hay espectáculos documentados en 1572. En Europa se van distinguiendo, sobre todo en el siglo XVII, dos estilos pirotécnicos, el meridional, con base en Florencia y Bolonia, y el septentrional, que irradiaba a partir de Nuremberg. La diferencia fundamental es que en el Norte los fuegos se ofrecen por sí solos, mientras que en el Sur las piezas pirotécnicas adornan una gran estructura arquitectónica (la "máquina"), que se ofrece a la curiosidad del público durante días o semanas, y que en la noche final es iluminada por los fuegos de artificio. Quizá sea éste el origen de la expresi-

ón española "castillo" para referirse a una sesión de fuegos artificiales. Las "máquinas" han pervivido, en formas más o menos evolucionadas, hasta bien entrado el siglo XX.

En el siglo XIX se produce en la pirotecnia, y precisamente en Francia, la "revolución del color". En efecto, hasta entonces los únicos efectos de color factibles en pirotecnia eran la gama de los dorados y plateados, que se obtenían con pólvora, carbón vegetal y limadura de hierro, únicos componentes de aquellas mezclas pirotécnicas. Los colores, tal y como hoy los conocemos, sólo son posibles con la aparición del clorato de potasio, obtenido por vez primera por Berthollet en 1786, y utilizado en pirotecnia festiva a partir de 1830. Los primeros tratados que contienen fórmulas para composiciones coloreadas son los de C.F. Ruggieri (1845) y P. Teissier (1859). Al mismo tiempo, con la disponibilidad del ácido pícrico, aparecen los efectos de "silbato". Por fin, el descubrimiento y obtención industrial del magnesio (1865) y del aluminio (1894) permiten dar a los fuegos artificiales una luminosidad incomparable. Sin duda, el extraordinario protagonismo de Francia en los avances de la pirotecnia en el siglo XIX es consecuencia directa del espíritu de la Ilustración, que en la centuria anterior tanto había impulsado las "artes aplicadas".

El caso de la historia de los fuegos artificiales en Japón merece tratamiento aparte por su curiosidad. A pesar de la cercanía geográfica a China, Japón recibe los fuegos artificiales, junto con la pólvora y las armas de fuego, de comerciantes holandeses o portugueses a principios del siglo XVII. Es decir, la pólvora ha hecho un larguísimo viaje del lejano Oriente a Europa occidental y vuelta, a través de Arabia, a lo largo de unos cuatrocientos años. El primer espectáculo del que tenemos noticia en Japón tuvo lugar en 1613, organizado por un emisario del rey Jacobo I de Inglaterra. Poco después comienza la producción de fuegos artificiales en Japón: hacía 1620 se funda la firma Marutamaya, hoy la más im-

portante del país, que ha estado ininterrumpidamente en manos de la familia Ogatsu. En 1733, con ocasión de un funeral budista por las víctimas de una epidemia de cólera, comienza la serie de disparos en el río Ryogoku, que se han celebrado anualmente hasta 1963. El clorato de potasa y los colores se introducen en la pirotecnia japonesa hacia 1880. En la actualidad, Japón exporta productos pirotécnicos de calidad a todo el mundo, incluida Europa Occidental, en lo que es el segundo periplo de la pólvora en dirección al Oeste, a los trescientos años de su llegada al archipiélago nipón.

En el siglo XX, la pirotecnia presenta características comunes a casi todas las actividades eminentemente sociales: los espectáculos atraen a grandes masas de espectadores, y esto hace que los fuegos terrestres desaparezcan en favor de los fuegos aéreos, que pueden ser vistos a gran distancia y por una gran cantidad de público; además, la información y el comercio de artículos de pirotecnia se internacionalizan, de manera que los grandes productores (China y, a distancia, Japón, España e Italia) invaden todos los mercados, con el consiguiente cierre de pequeños talleres y pérdida de especialidades locales; los polímeros revolucionan la técnica con productos como el cloruro de polivinilo que sustituyen al tradicional clorato y al más moderno perclorato de potasa como dadores de cloro en las reacciones pirotécnicas (ver más abajo), así como la crucial sustitución de la cartuchería de papel y cartón por cartuchos de plástico, que han abaratado considerablemente los productos; en fin, el disparo eléctrico o electrónico de las colecciones, a menudo controlado por ordenador y, a veces acompañado, con mayor o menor fortuna, por grabaciones musicales (espectáculos piromusicales) han cambiado considerablemente las dimensiones, el ritmo y la espectacularidad de los disparos. Se debe recordar a este respecto, como uno de los grandes espectáculos del siglo, el disparado en 1986 en Nueva York, con ocasión del centenario de la Estatua de la Libertad,

con un presupuesto de dos millones de dólares y 40.000 piezas disparadas electrónicamente desde barcazas.

LOS MATERIALES DE LA PIROTECNIA.

La pirotecnia moderna utiliza una enorme variedad de materiales entre productos químicos puros (p.ej. el ya mencionado perclorato potásico), sustancias naturales (como el aceite de linaza) y productos manufacturados (papel, plástico). Entre ellos destaca, por numerosas razones, la pólvora negra, de la que hablaremos aparte. En cuanto al resto, R. Lancaster (1) distingue hasta diez clases de productos, a saber: (a) agentes oxidantes o dadores de oxígeno, como los nitratos y percloratos; (b) combustibles, o dadores de electrones, como los metales (aluminio, magnesio, titanio) o el azufre; (c) agentes colorantes de la llama, como el sodio para el color amarillo, el estroncio para el rojo, etc.; (d) sustancias que mejoran determinados efectos, como el cloruro de polivinilo, que aumenta la intensidad de ciertos colores; (e) sustancias generadoras de humo, como la lactosa o la sacarosa; (f) agentes aglutinantes, como la goma laca; (g) agentes flematizantes, que reducen la sensibilidad de las mezclas, como la estearina o la vaselina; (h) estabilizantes, que impiden reacciones químicas no deseadas, como el dicromato potásico para estabilizar el magnesio metálico en polvo; (i) sustancias que aceleran o retardan la combustión, como los cloratos o los carbonatos, respectivamente, y (j) aditivos que ayudan a la fabricación, como los lubricantes. Se observará que la clasificación es más técnica que físico-química, y el propio Lancaster advierte que puede haber superposiciones. Así, por ejemplo, el magnesio es un combustible y también se utiliza para aumentar la luminosidad de las composiciones coloreadas, el cloruro de polivinilo se usa para intensificar el color, y es también un combustible, etc. Lancaster incluye en su obra (1) 86 materia-

les, sin intentar ser exhaustivo, y Shimizu cita en la suya (2) 90 (incluyendo siete clases de papel).

La pólvora negra requiere mención especial tanto por su importancia histórica como por su papel fundamental en los fuegos artificiales. Quizá se trate de la única preparación de la industria química cuya fórmula no ha variado sustancialmente en los últimos cuatrocientos años, a saber, nitrato potásico, carbón vegetal y azufre en proporciones cercanas a 75: 15: 10. La elaboración es también peculiar: la mezcla cuidadosa de estos componentes, finamente pulverizados, da origen a un material combustible, pero que en ningún caso se convierte en explosivo. La preparación de la pólvora requiere una mezcla íntima que, antes de la mecanización, exigía machacar la mezcla con un mortero de madera de unos seis kilogramos de peso, durante seis horas seguidas. La fabricación industrial, hoy ya casi desaparecida por falta de grandes consumidores (ejército, minas) tiene seis etapas según la descripción de T.L. Davis (3): (a) mezcla de los componentes humedecidos, (b) molienda, con molinos de ruedas de piedra de 4 a 5 toneladas métricas, que muelen unos 150 kilogramos de mezcla durante 3 horas a razón de unas 10 revoluciones por minuto, (c) pressado, en una prensa hidráulica, entre placas de aluminio, (d) granulado en el que las "tortas" resultantes del pressado se fragmentan entre dos rodillos, (e) acabado en el que los gránulos se redondean o pulen y se abrillantan haciéndolos rodar en un barril de madera, al tiempo que se secan, y (f) tamizado y separación por tamaños. En pirotecnia se utiliza la pólvora en polvo impalpable tanto como la granulada. A falta de esta pólvora preparada industrialmente, los pirotécnicos la suelen obtener mezclando los componentes en molinos de bolas, cuyos bombos se hacen girar durante varias horas. La mezcla parcialmente molida, lo que se llama el "crudo", se emplea a veces para cargar cohetes. A diferencia de las aplicaciones industriales o militares, las aplicaciones festivas exigen además que la pólvora arda

con chispas vistosas; por ello es importante el origen del carbón vegetal, que en el sur de Europa suele ser de sarmiento o de pino.

PRINCIPIOS GENERALES DE LA PIROTECNIA

La espectacularidad de una colección de fuegos artificiales esconde una gran complejidad de fenómenos físicos y químicos. A continuación, haremos una breve revisión de los más importantes.

Principios Físicos

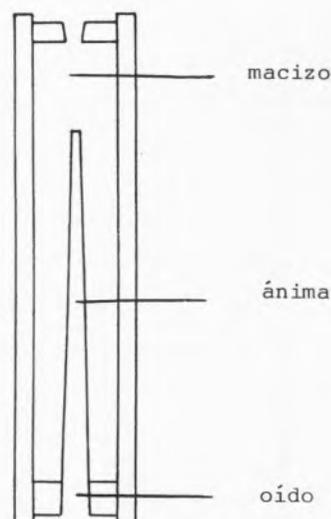
La combustión está en la base de casi todos los fenómenos de la pirotecnia. Un parámetro importante para la comprensión de la combustión aplicada a los fenómenos es la velocidad de combustión. Para una materia sólida, como un grano de pólvora, se distingue la velocidad de combustión superficial y la velocidad de internamiento; la primera depende del espacio en torno al combustible, hay una distancia óptima, por encima y por debajo de la cual desciende la velocidad de combustión superficial. Por esta razón, en la pólvora en grano, en la que hay una cierta distancia entre un grano y otro, la combustión se propaga más fácilmente que en la pólvora en polvo, en la que esa distancia es necesariamente más pequeña. La velocidad de internamiento depende de diversos factores como composición del combustible, densidad del mismo, presión y temperatura. Según la velocidad de combustión superficial se distingue la combustión propiamente dicha (velocidad: milímetros/segundo) como en el caso de las bengalas o humos de colores, la deflagración o explosión (velocidad: metros/segundo) como ocurre con la pólvora negra en un recipiente cerrado, y la detonación (velocidad: más de un kilómetro/segundo) propia de los llamados "altos explosivos": dinamita, TNT, etc. Esta velocidad de combustión es un parámetro físico que se aplica tanto a

Fabricando Cohetes

El cohete volador, o simplemente cohete, es sin duda la pieza más antigua de fuego aéreo, atestiguada en China ya en el siglo XII de nuestra era. Las dimensiones del cartucho (sin la cana o timón) pueden variar extraordinariamente, desde unos 6 por 40 mm para fuegos infantiles, hasta 25 por 200 mm o más en los grandes cohetes gallegos o portugueses (Figura). A estos tamaños extremos corresponden varillas desde 40 cm hasta 4 metros. Lancaster (1) ha explicado con sencillez y precisión el principio del cohete: el cohete es un motor a reacción. Tras la ignición, la carga propelente produce gases a alta temperatura y la presión, dentro del cartucho, aumenta. El gas escapa por la estrecha abertura (el oído, o venturi) en un extremo del tubo, de modo que se cumple la ley de conservación de la cantidad de movimiento, y el producto "masa del cohete x velocidad del cohete" es igual al producto "masa del gas liberado x velocidad del gas" en todo momento.

Aunque existen métodos muy diversos de manufactura de cohetes, un procedimiento empleado comúnmente en la Península Ibérica comienza por sujetar el cartucho sobre un soporte que contiene un saliente del diámetro de lo que luego será el oído. Se introduce entonces una carga de barro, que se comprime, para cerrar el tubo por un extremo y formar, al mismo tiempo, el oído. Una vez seco el barro, el cohete está listo para ser cargado, generalmente con pólvora negra o con mezclas de composición similar. Para la carga, el cartucho se sujeta en un soporte que tiene en su centro una "aguja", cuya forma corresponde a la cavidad cónica estrecha (el ánima) que el cohete tiene en el interior de su carga. Esta cavidad permite que tras la ignición tome fuego a la vez una gran cantidad de propelente. La composición propelente se va anadiendo en porciones, y cada porción se comprime

con un cilindro que posee un hueco para albergar la aguja. Cuando la columna de composición alcanza la altura de la aguja, el resto de las porciones de carga se comprimen con un cilindro macizo. El cohete se termina con una fina capa de barro, con un pequeño orificio central, para pasar el fuego a la guarnición. Esta se halla contenida en una bolsa de papel o caperuza de plástico que se ajusta a la parte superior del cartucho. La guarnición o remate puede ser variadísima: uno o varios petardos, estrellas de todo tipo, serpentinas, o bengalas con paracaídas. Los pirotécnicos gallegos y portugueses han desarrollado como nadie el arte de los grandes cohetes (*foquetões*) en los que dos grandes cohetes unidos a una misma cana de bambú de hasta 4 metros suben a gran altura más de un kilogramo de estrellas, o de la guarnición de que se trate. Estas son estas piezas excepcionales, que merecen ser admiradas de una en una y despaciosamente, como producto que son de una artesanía insuperable.



Pie de figura Sección de un cohete cargado [Modificado de Lancaster (1)].

sustancias puras (azufre, carbón) como a mezclas (pólvora negra), y no debe ser confundida con el parámetro químico velocidad de reacción que, para una mezcla de sólidos, es mayor cuanto menor es el tamaño de la partícula. En la práctica, hay que tener en cuenta a la vez los parámetros físicos y los químicos. Por ejemplo, ya se ha indicado que la pólvora negra sólo deflagra cuando sus componentes, nitrato potásico, azufre y carbón han sido finalmente pulverizados e íntimamente mezclados: esto permite una alta velocidad de reacción. Además, si la pólvora se granula tendremos una alta velocidad de combustión y, por tanto, máxima deflagración. En ocasiones puede convenir lo contrario, como en la fabricación de espoletas o retardos, en los que la pólvora se utiliza en polvo para disminuir la velocidad de propagación superficial y comprimida para aumentar la densidad y, por tanto, disminuir la velocidad de internamiento.

La combustión requiere una ignición (la cerilla o el mechero que enciende un cigarro, o una hoguera). Se define el punto de ignición (T_b) como la temperatura a la que una composición se inflama; desgra-

ciadamente T_b no es constante, sino que depende de numerosos factores como, por ejemplo, la temperatura ambiente. En términos termodinámicos, la ignición proporciona la energía de activación (E_a) que desencadena el proceso. Se distinguen tres mecanismos de ignición, aunque en la práctica es frecuente que actúen los tres a la vez: radiación de calor, como sería la ignición causada por el sol, conducción de calor, que es el más importante en la ignición de la pólvora, y acción mecánica, como ocurre, típicamente, al encender una cerilla. En relación con la ignición hay dos parámetros físicos importantes, que se aplican frecuentemente para estudiar la estabilidad de las mezclas pirotécnicas, y que son la sensibilidad a la fricción y la sensibilidad al choque. Estos dos parámetros suelen aumentar o disminuir en paralelo, aunque no necesariamente ha de ocurrir siempre así. Para el pirotécnico, estas medidas tienen más interés que el punto de ignición, ya que en las mezclas usadas en los fuegos artificiales la estabilidad térmica suele ser mayor que la mecánica. La sensibilidad al choque se mide poniendo una cierta cantidad de producto en una superficie lisa y dejando

caer sobre ella una masa conocida desde alturas crecientes hasta que se produce la ignición. La sensibilidad a la fricción se mide colocando el producto entre dos placas de porcelana, a una de las cuales se aplican fuerzas crecientes hasta producir la ignición. Sustancias particularmente sensibles a la fricción o al choque son el ácido pícrico o la mezcla de clorato potásico y ácido gálico; en el extremo menos sensible de la escala, dentro de las composiciones pirotécnicas, está la pólvora negra. En las condiciones habituales de disparo, el punto de ignición (T_b) de casi todas las composiciones pirotécnicas está por debajo de 500°C , de manera que basta "cebarlas" con pólvora negra para conseguir su rápida ignición. En algunos casos T_b es más alto (p.ej. mezclas de nitrato de bario y aluminio atomizado) y, entonces, es necesario recubrir la composición principal con cebos que alcanzan altas temperaturas, como los basados en nitrato potásico y silicio.

La deflagración o explosión es un proceso de combustión rápida que conduce a la dilatación brusca del aire o de otros gases. Normalmente, este proceso rápido produce gases y calor, calor que, a su vez, es el responsable de la dilatación de los gases (Fig. 1). Esta dilatación produce la vibración del aire que conocemos como ruido. Es importante señalar, sin embargo, que la explosión no es siempre como la que acabamos de describir. Hay explosiones sin explosivo, de hecho la mayor explosión conocida en la Tierra fue de este tipo, al penetrar el agua del mar en la caldera del volcán Krakatoa en 1883. El agua se vaporizó por el calor del volcán y el súbito aumento de volumen (18 mililitros de agua líquida corresponden a 22,4 litros de agua en fase de vapor en condiciones normales) originó la tremenda explosión, que llegó a ser oída, días después, en Europa. Otros explosivos, como el acetiluro cuproso, no originan gases en la explosión, sino sólo calor. También hay que considerar que hay explosivos que, en ciertas condiciones, pueden arder liberando energía, sin explotar: es el caso de la

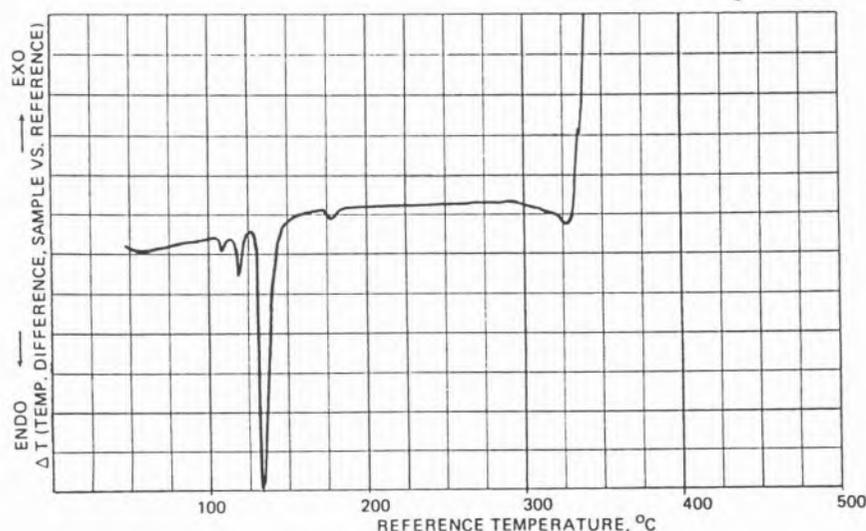


Fig. 1 - Análisis térmico diferencial de una mezcla nitrato potásico/azufre/aluminio. Se distinguen las endotermas del azufre a 105 y 119°C , y una transición de fase del nitrato potásico hacia 130°C . Cerca del punto de fusión del KN_3 (334°C) se observa un gran exoterma, resultado de una deflagración. Tomado de Conkling (4).

pólvora cuando arde en un recipiente no confinado. La **fuerza** de los explosivos es un parámetro relacionado sobre todo con el efecto proyector de los mismos y, por lo tanto, con la cantidad de gas generado en la explosión. Los explosivos se suelen clasificar en tres grupos, (a) **impulsores**, que contienen oxígeno en su molécula, pueden arder sin explotar y producen gran cantidad de gases (ej. la pólvora negra), (b) **primarios**, o iniciadores, que explotan por calor o choque, pero no arden (ej. el fulminato de mercurio), y (c) los **altos explosivos**, poco o nada combustibles, poco sensibles a calor o choque y que, sin embargo, detonan como consecuencia de la explosión de un explosivo primario (ej. dinamita, TNT).

Parte de la energía liberada en los procesos de combustión o explosión se emite como **energía luminosa** (luz). Este es el principio básico de la utilización de explosivos y mezclas de alta energía en los espectáculos de fuegos artificiales. La luz es un fenómeno electromagnético, de naturaleza, por tanto, a la vez corpuscular y ondulatoria. El parámetro más útil para caracterizar la luz es la **longitud de onda** (o parámetros relacionados con ella, como la frecuencia). La luz visible contiene longitudes de onda desde unos 380 nanómetros (violeta) hasta unos 750 nanómetros (rojo). Otro parámetro importante es la amplitud de la radiación, que se corresponde más o menos con la intensidad luminosa. En pirotecnia, es frecuente preparar mezclas cuyos componentes, llevados a una alta temperatura por la combustión, emiten luz. La emisión luminosa puede deberse a uno o varios de estos tres procesos: incandescencia, emisión atómica y emisión molecular. En la incandescencia, o "radiación de cuerpo negro", se emite a la vez luz de todas las longitudes de onda con parecida intensidad, el efecto es una luz dorada (a baja temperatura, 1500 - 2000°C) o blanca (a alta temperatura, 2500 - 3000°C). Combustibles como la laca o el carbón vegetal (baja T), el magnesio o el aluminio (alta T) producen luz sobre todo por incandescencia. La emisión atómica se debe

a la relajación de átomos que previamente han sido excitados por la energía térmica de la combustión. En la práctica de los fuegos artificiales, la emisión atómica sólo tiene interés en el caso del átomo de sodio, que emite una intensísima luz amarilla a 589 nanómetros. El resto de los átomos que intervienen en las composiciones pirotécnicas emiten por sí solos radiaciones de débil intensidad, pero no así cuando están combinados formando determinadas moléculas inestables. Así, el estroncio (Sr) atómico da una débil luz azul, pero la molécula del cloruro de estroncio SrCl, que sólo

existe a altas temperaturas, emite un color rojo muy intenso. Otros ejemplos de emisión molecular son el cloruro de bario BaCl (luz verde) o el de cobre CuCl (luz azul). Todas estas son moléculas inestables que sólo se forman en condiciones de combustión. Las mezclas pirotécnicas de color tienen como finalidad obtener estas moléculas que son capaces de originar fenómenos de emisión molecular intensa (Fig. 2).

Desde el punto de vista técnico, una fuente luminosa (p.ej. una bengala de pirotecnia) se caracteriza por su **brillo, tono y pureza**. La brillan-

Fabricando Estrellas de Colores

Las **estrellas** de composición coloreada son las responsables de los brillantes colores de los fuegos artificiales aéreos. Hay varios métodos de preparación de estrellas, en el más sencillo se humedece la composición con agua o alcohol, se extiende en una superficie lisa y se corta en cuadrados con un cuchillo. Las estrellas cúbicas resultantes (de unos milímetros de lado) se recubren de pólvora en polvo fino y se dejan secar. En otras ocasiones, la composición humedecida se introduce y comprime en moldes cilíndricos, dando lugar a las llamadas bombetas; ciertas composiciones exigen ser prensadas en seco a alta presión. Algunas estrellas consisten en tubos de papel rellenos de la composición prensada en seco y cebada con pólvora negra, a veces con su mecha; estas estrellas son laboriosas pero ofrecen resultados espectaculares por su luminosidad y duración. La escuela galaico-portuguesa perfora estas estrellas por un extremo antes de cebarlas, con lo que cada una se convierte en un pequeño cohete borracho, dando lugar al efecto de "estrellas fugaces". Los japoneses han popularizado en todo el mundo las estrellas esféricas o bolas, obtenidas incorporando capas sucesivas de la composición humede-

cida sobre un núcleo inerte, típicamente semillas de cereales, en un bombo rodante. Las bolas tienen diámetros desde menos de 10 hasta más de 20 mm, según sus aplicaciones, y las sucesivas capas pueden ser de distinta composición, con lo que se obtienen estrellas que cambian de color.

Algunas composiciones para estrellas coloreadas (de las que se cortan en cubitos) son:

Rojo	
Perclorato potásico	70
Carbonato de estroncio	15
Resina acaroides	9
Carbón malla 150	2
Dextrina	4
Amarillo	
Perclorato potásico	70
Oxalato sódico	14
Resina acaroides	6
Shellac malla 80	6
Dextrina	4
Verde	
Clorato básico	72
Resina acaroides	12
Carbón malla 150	8
Dextrina	4
Carbonato básico	4

tez es proporcional a la intensidad luminosa, cuya unidad de medida en el SI es la candela (cd). El tono se refiere a la longitud de onda máxima de la emisión, expresada en las unidades correspondientes (ej. nanómetros). La pureza viene indicada por la anchura de la banda espectral que contribuye

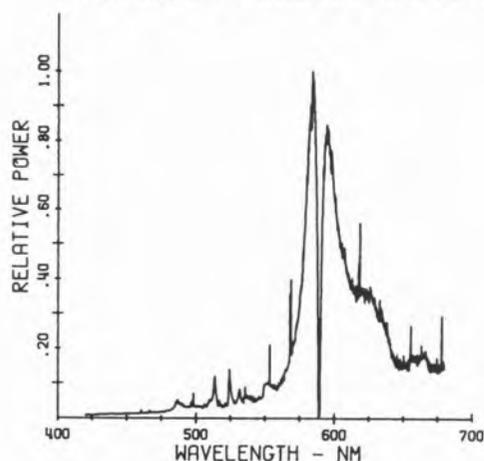


Fig. 2 - Espectro de emisión de una bengala amarilla. La principal especie emisora es el sodio atómico, centrada hacia 589 nm. Se observa, además, una banda ancha y continua de emisión de incandescencia ("cuerpo negro"). Tomado de Webster (5).

al efecto luminoso (en la práctica anchura de la banda a la mitad de su altura), y se mide también en nanómetros. Idealmente, una llama coloreada debe tener a la vez brillo y pureza (p.ej. un verde muy luminoso y muy intenso). En la práctica, lo que aumenta el brillo es generalmente incandescencia, o sea, una emisión de amplio espectro, que contamina la pureza, por lo que se debe llegar a un compromiso entre brillo y pureza para cada tonalidad de color deseada.

Principios Químicos

También desde el punto de vista químico debemos comenzar por considerar la combustión. Al tratarse de un proceso de oxidorreducción, la combustión necesita un agente reductor, que es el combustible (ver el apartado Los materiales de la pirotecnia) y de un agente oxidante. En las combustiones domésticas (el gas de la cocina, el carbón de la barba-

coa) el agente oxidante es el oxígeno de la atmósfera. En las mezclas pirotécnicas, el oxígeno atmosférico no basta, y se incluye una fuente de oxígeno o agente oxidante, como el nitrato potásico (KNO_3) en la pólvora negra, o el perclorato potásico (KClO_4) en numerosas formulaciones de color. En la combustión, el fenómeno básico es la transferencia de electrones del combustible (reductor) al oxígeno (oxidante), que se acompaña de la liberación de energía en forma de luz y calor. En todas las composiciones pirotécnicas nos encontramos con, al menos, un oxidante y un combustible/reductor. Un caso sencillo es la composición para "truenos" o petardos que consiste sólo en perclorato potásico y aluminio, el primero oxidante, fuente de oxígeno y pozo de electrones, y lo contrario el segundo, reductor, dador de electrones, combustible. Las composiciones coloreadas suelen ser algo más complejas, por las razones ya mencionadas. Una composición para estrellas amarillas, que arde a relativamente baja temperatura, contiene perclorato potásico (oxidante), oxalato sódico (proporciona el elemento colorante, sodio), resina acaroides, goma laca y dextrina (los tres últimos combustibles de baja temperatura y aglutinantes). Una composición roja de alta temperatura contiene nitrato de estroncio (oxidante y fuente de elemento colorante, estroncio), magnesio (combustible de alta temperatura y emisor de luz por incandescencia) y cloruro de polivinilo (combustible y dador de cloro para la formación del emisor molecular SrCl). En una composición de este tipo se recomienda mantener un exceso de combustible (balance de oxígeno negativo) que mantenga desplazada hacia la izquierda la reacción de oxidación del SrCl : $2 \text{SrCl} + \text{O}_2 \rightleftharpoons 2 \text{SrO} + \text{Cl}_2$.

Pero el químico pirotécnico se encuentra con frecuencia con reacciones secundarias o colaterales que, en la práctica, son tan importantes como la combustión. Un ejemplo notorio es la reactividad de las mezclas de clorato de potasio con azufre, que

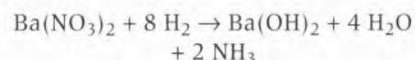
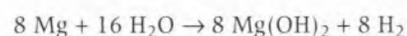
tantas vidas humanas ha costado. Parece que la inestabilidad de estas mezclas se debe a que el aire oxida la superficie de las partículas de azufre originando ácido sulfuroso, y que éste reacciona inmediatamente con más azufre dando lugar a ácidos politiónicos ($\text{H}_2\text{S}_n\text{O}_6$). A su vez, éstos se pueden descomponer dando ácido sulfúrico y dióxido de azufre (SO_2).



El SO_2 reacciona con el clorato en presencia de humedad para dar dióxido de cloro (ClO_2), muy explosivo.

Estas reacciones se pueden desencadenar por el calor, incluido el de la luz solar, la fricción y el impacto, así como por impurezas de los reactivos (p.ej. clorato cálcico, muy inestable). Muchos de estos problemas se evitan sustituyendo el clorato por el perclorato de potasio como oxidante. Al parecer las mezclas a base de perclorato son sólo un poco menos sensibles a la fricción y al choque que las basadas en clorato, pero son más estables químicamente.

Toda una serie de reacciones indeseadas se deben a la humedad. Este problema es tanto más importante cuanto que los fuegos artificiales deben ser susceptibles de almacenamiento durante largos períodos de tiempo y en condiciones muy variadas. Un caso típico de mezclas sensibles a la humedad es el de aquéllas que contienen magnesio y nitratos, frecuentemente utilizadas para obtener llamas rojas o verdes muy luminosas. El magnesio reacciona con el agua, de manera exotérmica, liberando hidróxido magnésico e hidrógeno, y éste reacciona con el nitrato, para dar amoníaco con lo que, tanto el combustible como el oxidante, quedan alterados.



Para evitar estos problemas, el magnesio se trata previamente con aceite de linaza o algún tipo de resina que forma una fina película en

torno a las partículas, aislándolas de la humedad. El aluminio es más estable que el magnesio con respecto a la humedad, porque su superficie se recubre de una capa de óxido que protege el resto de la partícula. En los últimos años, se ha introducido en este tipo de mezclas el titanio, que no se afecta por la humedad, o aleaciones de magnesio y aluminio, que se estabilizan espontáneamente al recubrirse de óxido de aluminio. Los problemas causados por la humedad obligan también a evitar en las mezclas pirotécnicas las sustancias higroscópicas, o sea, que absorben agua del ambiente. Así, por ejemplo, no sólo el clorato sódico es desaconsejable, por higroscópico, sino que también se debe evitar mezclas, por ejemplo, de clorato potásico y oxalato sódico que, en presencia de agua, pueden dar origen a la sal citada, a través de una doble descomposición. Otra importante reacción de doble descomposición es la que puede ocurrir al mezclar clorato potásico con sales de amonio (el perclorato amónico se utiliza para obtener luces azules), pues se origina clorato amónico, altamente explosivo. Naturalmente, esto no ocurre si se utiliza perclorato potásico en vez de clorato.

A menudo es importante controlar la acidez o basicidad que puedan aparecer en una mezcla en presencia de humedad. Así, en composiciones con cloratos, p.ej. de bario, que tienden a descomponerse en presencia de ácidos, conviene añadir un pequeño porcentaje del carbonato correspondiente, que contrarresta la acidez. Por el contrario, la reacción del aluminio con agua se facilita en medio básico, y puede ser neutralizada con una pequeña proporción de ácido bórico.

Otro interesante fenómeno químico de aplicación a la pirotecnia es el de las reacciones oscilantes, combustiones en las que el proceso va siendo progresivamente más rápido hasta que se produce, en el seno de la mezcla, una microdeflagración. Esta pequenísima explosión deja un rescoldo, que reaviva la combustión, iniciándose un nuevo ciclo. En la práctica, se utilizan diversas mezclas, como perclorato po-

La Pirotecnia Iberica

La **Península Ibérica** es quizá el lugar del mundo donde conviven en menor espacio tradiciones pirotécnicas más distintas. En efecto, se pueden distinguir tres escuelas o tradiciones, que curiosamente corresponden a las tres franjas lingüísticas más importantes: la galaico-portuguesa, la central y la catalano-valenciana. La primera, con centros en **Galicia y Norte de Portugal** (Viana do Castelo y provincia del Miño) ha desarrollado al máximo la técnica de los cohetes voladores, como se ha dicho al describir estas piezas. Los grandes cohetones se disparan de uno en uno, alternando con ramilletes de cohetes más pequeños, con efectos a juego con los de los grandes. A diferencia de la carcasa, que es necesariamente ruidosa por las cargas de ascensión y de apertura, el espectáculo de voladores es de por sí completamente silencioso, de manera que el pirotécnico puede añadir a voluntad y, generalmente en pequeñas dosis, composiciones de trueno, creanso así ritmos variados. El espectáculo de los callados cohetones, liberando las brillantes estrellas fugaces, que cubren el cielo de color en completo silencio, es una imagen fantasmagórica que cuadra bien con las historias de meigas del folklore local. Desgraciadamente, este tipo de fuego es también víctima de la tendencia universal a homogeneizar las costumbres. Actúa en su contra el alto costo en mano de obra cualificada y el resquemor con que se ve la caída de canas y cartuchos encendidos en tierras no banadas por el orvallo, lo que lo hace no exportable. Entre unas cosas y otras, es hoy más fácil ver en las fiestas gallegas una buena carcasa china que un buen cohetón local. Para compensar, Rocha y otros artesanos gallegos venden en

toda España sus famosos cohetones de paracaídas con gusanos de color. No debemos olvidar en este apartado el inimitable virtuosismo que en el terreno del fuego terrestre ("fuego preso") han desarrollado los Fernandes y los Silvas en Portugal. En la **costa mediterránea** y, justamente en la parte catalano-parlante, ha florecido desde tiempo inmemorial el gusto y la habilidad por un tipo de pirotecnia caracterizado por la ruidosidad y el barroquismo de sus formas, junto con una notoria capacidad para incorporar novedades desarrolladas en otros lugares. En la actualidad, parece que no hay pieza o efecto pirotécnico en el mundo que no se fabrique con calidad y dispare con abundancia en Valencia, la capital reconocida de la pirotecnia levantina. Estos artesanos fabrican por igual el cohete, la candela y la carcasa, y ésta en sus formas cilíndrica o esférica, todo ello con una relación calidad-precio que les convierte en líderes mundiales, junto a Japón, del comercio de fuegos artificiales de calidad.

En sus espectáculos se combinan todos los elementos citados de manera que, por ejemplo, las candelas romanas, carcasas de pequeño calibre y carcasas de grueso calibre, disparadas a la vez, llenan el escenario aéreo desde el suelo hasta la máxima altura. El disparo de un "castillo" o colección de fuegos artificiales por los miembros de las dinastías Caballer o Brunchú es, sin duda, una de las experiencias más singulares de la pirotecnia mundial. Junto a estas dos distinguidísimas tradiciones, occidental y levantina, la zona central, correspondiente a las lenguas vasca y castellana, resulta algo deslucida, con un estilo ecléctico influenciado por las otras dos.

tásico/salicilato potásico, en las que el ciclo se repite unas 2600 veces por segundo. El resultado auditivo es el de un silbido agudo. Otras reacciones oscilantes, de ciclo mucho más lento (2-4 veces por segundo), se aplican a composiciones coloreadas para producir efectos de luz intermitente.

Como resumen y aplicación de los principios químicos aquí mencionados, podemos indicar seguidamente algunas composiciones usuales para colores. Los rojos se confeccionan habitualmente con perclorato potásico y carbonato de estroncio, mientras que para el verde se utiliza el nitrato de bario. El azul es más complicado, y requiere mantener una baja temperatura de llama, pues el CuCl es inestable por encima de 1200°C; el agente colorante más común es el llamado verde de París (acetarseniuro de cobre), aunque se obtienen efectos excelentes con

perclorato amónico y carbonato básico de cobre, siempre con perclorato potásico como oxidante. El amarillo se consigue con oxalato sódico (higroscópico) o, mejor, con criolita, un fluoruro natural de aluminio y sodio. Los colores blancos y plateados resultan de la combustión del aluminio o del titanio, mientras que los dorados se obtienen, en general, con carbón vegetal.

Desde el punto de vista de las reacciones indeseadas y la seguridad, se puede decir que nunca se deben mezclar cloratos con azufre o sulfuros, con sales de amonio, con fósforo, picratos o metales pulverizados, y que las mezclas de cloratos y ácido gálico son muy peligrosas. Tampoco se deben mezclar cloratos y oxalato, por el problema de la humedad, ya mencionado. Las mezclas con clorato son muy sensibles a la fricción y al choque. Por su parte, el perclorato potásico no se debe mez-

clar con azufre o sulfuros, con fósforo, ni con picratos. Las mezclas de perclorato y metales pulverizados son peligrosas. Las mezclas que contienen perclorato son también muy sensibles a la fricción y al choque.

* Departamento de Bioquímica, Universidad del País Vasco, Apto. 644, 48080

BIBLIOGRAFIA

1. R. Lancaster. *Fireworks, Principles and Practice* (2nd edition). Chemical Publishing Co., Nueva York, 1992.
2. T. Shimizu. *Fireworks. The Art, Science and Technique*. Maruzen, Tokyo, 1981.
3. T.L. Davis. *The Chemistry of Powder and Explosives*, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1941.
4. J.A. Conkling. *Chemistry of Pyrotechnics*. Marcel Dekker, New York, 1985.
5. H. A. Webster III. *Visible Spectra of Santandard Navy Colored Flares*. En: *Proceedings, Explosives and Pyrotechnics Applications Section, American Defense Preparedness Association*, Fort Worth, Texas, 1983.

EN EQUIPAMENTOS DE ANÁLISE E ENSAIO, LDA.

Só com uma lupa poderá ver a verdadeira dimensão das grandes marcas que representamos!



MMM Estufas de Laboratório

Struers Metalografia

SHIMADZU Ensaio Tração / Dureza / Microdureza

SPECTRO Espectrometros de emissão óptica: ICP.CHISPA.RAIOS-X

Retsch Moinhos / Peneiros / Análise granulométrica laser

IKA Equipamento de laboratorio / Calorímetros / Reactores

AND Balanças de precisão / Instrumentação para controlo ambiental

LaMOTTE Kits análises de águas, solos e ar

LISBOA
Tels. (01) 352 85 41 - 352 73 29 - 352 72 93 - Fax (01) 352 87 52

PORTO
Tels. (02) 948 69 05 - 948 68 68 - 948 68 47 - Fax (02) 948 61 32

Vanádio e Diabetes

– a mimetização da acção da insulina*

HELENA PAULA CALDEIRA¹, MADALENA HUMANES²,
JOSÉ ARMANDO L. DA SILVA³, J. J. R. FRAÚSTO DA SILVA³

1. INTRODUÇÃO

O papel determinante de vários iões metálicos em biologia é hoje amplamente reconhecido; há, todavia, que distinguir aqueles que são essenciais e têm funções metabólicas identificadas (sódio, potássio, cálcio, ferro, cobre, etc.) de outros para os quais embora tenha sido reconhecida a sua essencialidade não se conhece a forma como actuam (por exemplo o crómio) e ainda daqueles, sem estas características, que são usados como fármacos (por exemplo o lítio, o bismuto, o ouro) ou em diagnóstico médico (por exemplo o gadolínio).

A utilização de metais em sistemas biológicos não é assim, necessariamente, sinónimo da sua essencialidade. Em alguns casos um elemento essencial pode ser substituído por outros em consequência da sua semelhança de características, por exemplo dimensão, carga, configuração electrónica, etc., ou do seu comportamento ácido-base ou redox. Esta substituição pode inibir ou activar uma enzima, ter um efeito sinérgico, actuar num processo alternativo de biomineralização ou de transporte de iões, etc. Assim, estas substituições podem ter efeitos nocivos, mas podem ser também toleradas e aproveitadas com finalidades terapêuticas. Na realidade, muitos metais são usados como agentes terapêuticos há longo tempo, mas em muitos casos ainda se ignora o seu papel. Entre estes está o vanádio, um elemento para o qual é conhecida a sua presença em alguns organismos - tunicados, fungos, algas, azotobactérias, um líquen e um verme marinho - e que é aceite como essencial em alguns animais superiores (por exemplo pintos), embora entre estes não se lhe conheçam funções biológicas próprias. Entre os seus efeitos farmacológicos destaca-se actualmente um, o efeito mimético da insulina, observado com alguns dos seus compostos [1,2], ainda bastante pouco conhecido e que é objecto deste trabalho.

2. A INSULINA E A DIABETES

A glucose é a principal fonte de energia do organismo humano. A manutenção da concentração sanguínea deste açúcar dentro de determinados níveis e o controlo do seu transporte para o interior das células envolvem mecanismos fisiológicos muito complexos, constituindo um dos exemplos mais importantes da integração do metabolismo nos mamíferos. Nele desempenham funções básicas diversas hormonas (mensageiros químicos) que são os principais reguladores do metabolismo dos combustíveis biológicos - hidratos de carbono, gorduras e proteínas. A utilização de um ou de outro destes combustíveis em reacções cujo fim principal é a produção de energia utilizável - sob a forma de ATP (adenosina tri-fosfato) - constitui um excelente exemplo da coordenação necessária entre as vias metabólicas destas substâncias, que são accionadas alternativamente ou complementarmente quando se torna conveniente ou necessário [3].

Interessa recordar que o objectivo do metabolismo é produzir energia (ATP), capacidade redutora (NADH, nicotinamida adenina dinucleotido, forma reduzida, e FADH₂, flavina adenina dinucleotido, forma reduzida) e fragmentos moleculares para as construções biológicas. A energia necessária para a síntese de ATP é obtida na oxidação de moléculas como a glucose, ácidos gordos e aminoácidos, e o intermediário comum na maioria destas oxidações é um composto chamado acetil coenzima A. Todos os átomos de carbono do grupo acetil são completamente oxidados a CO₂ com a formação concomitante de NADH e FADH₂. Estes transportadores de equivalentes redutores [3] transferem os seus electrões através da cadeia respiratória até ao oxidante terminal - O₂ - (fosforilação oxidativa) levando ao bombeamento de protões através da membrana mitocondrial interior. O gradiente protónico assim obtido é

utilizado para sintetizar ATP quando os protões regressam à matriz através de um sistema enzimático (ATP-sintase). A glicólise, oxidação da glucose a piruvato, também produz ATP, mas fornece apenas 2 ATP enquanto que a fosforilação oxidativa produz 30 ou 32 ATP quando a glucose é totalmente oxidada a CO₂. Todavia, a glicólise é rápida e dá-se em condições anaeróbicas, enquanto que a fosforilação oxidativa requer o abastecimento constante de O₂. O principal regulador destes mecanismos é uma hormona, a insulina (do latim *insula, ilha*), produzida e segregada pelas chamadas células β , localizadas nos ilhéus de Langerhans do pâncreas, ver Figura 1, sendo a sua acção antagonizada por outra hormona pancreática, a glucagina (nota 1), segregada pelas chamadas células α do mesmo órgão, por outras duas hormonas, a epinefrina (adrenalina) e a nor-epinefrina, segregadas pela medula adrenal e pelos terminais dos nervos do sistema simpático, por glicocorticóides (cortisona, cortisol, corticosterona) segregados pelo córtex adrenal, e ainda pela hormona de crescimento (GH). Disfunções do mecanismo de regulação da glicémia (concentração de glucose no sangue) resultando em insuficiência de insulina e excesso relativo de glucagina dão origem a uma situação patológica - a diabetes *mellitus* (diabetes-do grego *sifão* e *mellitus*-do latim e grego *mel*) - com grande incidência populacional, principalmente nos países desenvolvidos, atingindo

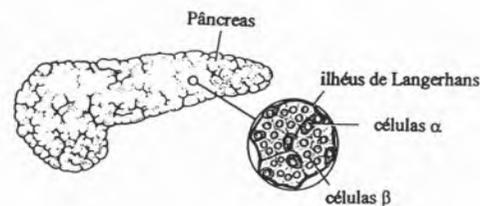


Fig. 1 - Representação simplificada do pâncreas

cerca de 2% dos homens e 4% das mulheres acima dos 50 anos [4] e cuja prevalência tem vindo a crescer. A designação deriva da excessiva excreção de urina doce (por conter glucose) característica da doença.

A glicémia varia, num adulto normal e em jejum, entre 60-80 mg/dl. Quando a concentração de glucose no sangue aumenta, por exemplo após uma refeição rica em hidratos de carbono, há libertação de insulina para a corrente sanguínea. Esta insulina vai actuar em receptores específicos localizados nas membranas celulares de diversos órgãos acelerando o transporte da glucose através destas membranas (difusão passiva facilitada por transportadores provenientes de vesículas internas), seguindo-se a sua fosforilação (a glucose 6-fosfato) e, depois, a sua degradação para produzir energia, ou a sua polimerização na forma de glicogénio (reserva), ou a sua conversão em ribose 5-fosfato por incorporação em nucleótidos e glicerol 3-fosfato para a síntese de gorduras (ésteres de ácidos gordos e glicerol). De todo este processo resulta uma diminuição dos níveis de glucose circulante até que haja reposição dos níveis observados antes da refeição. As células β reagem por sua vez a esta diminuição por um mecanismo de "feed-back" negativo, isto é, reduzindo a secreção de insulina, cujos níveis também regridem aos observados antes da refeição, enquanto as células α segregam glucagina que estimula o fígado a mobilizar as suas reservas de glucose na forma de glicogénio e a produzir mais glucose a partir do lactato, glicerol e aminoácidos por um mecanismo metabólico designado por gluconeogénese. Esta acção é complementada pelos glicocorticóides ao nível do fígado e especialmente pela adrenalina ao nível dos músculos esqueléticos e cardíaco. O mecanismo bioquímico pormenorizado destes processos é descrito em textos didácticos de nível adequado [3,5].

Se houver um defeito em qualquer destes processos que cause falta, insuficiência ou impedimento da acção da insulina, haverá uma perda de controlo sobre a glicémia verificando-se um aumento exagerado da concentração de glucose no sangue (hiperglicémia) a qual, todavia, não é devidamente utilizada pelas células dos diferentes órgãos e tecidos. Assim, o organismo tem de recorrer a outras fontes de energia, designadamente a mobilização das reservas de glucose (glicogénio) e a libertação de gorduras com libertação de ácidos gordos e de proteínas com libertação de aminoácidos. Os aminoácidos são convertidos em glucose (através da gluconeogénese), com consequente aumento da produção deste açúcar e eliminação de amónia e ureia, e os ácidos gordos são convertidos no fígado nos chamados corpos cetónicos (ácido acetoacético, acetona, ácido β -hidroxi-butírico), os quais funcionam como combustíveis alternativos à glucose, especialmente no cérebro e músculo cardíaco. (Neste processo verifica-se um aumento relativo da concentração da glucagina, que é responsável pelo estímulo da glicogénolise bem como do catabolismo das gorduras (lipólise) e incremento da sua utilização a partir dos depósitos de reserva. O mesmo se verifica com a hormona de crescimento.) O excesso de ácido acetoacético e hidroxi-butírico resultam em acidose [4,6,7], levando ao abaixamento do pH do sangue, com consequências graves quando prolongada.

A necessidade de eliminação do excesso de glucose e os efeitos da mobilização de gorduras e proteínas levam às manifestações clínicas características da doença: poliúria (excreção excessiva de urina, resultando por vezes em grave desidratação), polidipsia (sede desmesurada), polifagia (apetite excessivo), perda de peso, astenia, letargia e outras. Estabelece-se também um meio propício ao desenvolvimento bacteriano, com infecções difíceis

de debelar, nomeadamente ao nível da pele e dos aparelhos respiratório e urinário [4,6,7].

Com o decorrer dos anos a diabetes complica-se com fenómenos vasculares, por exemplo obstrução de vasos sanguíneos, um quadro clínico a que se chama microangiopatia, fenómenos esses que são detectados ao nível da retina, do rim e dos nervos, originando as chamadas retinopatia, nefropatia e neuropatia diabéticas. Também se observam lesões vasculares do miocárdio, das artérias cerebrais e dos membros inferiores, mas todo o território arteriolar pode ser atingido sendo de notar que o excesso de glucose pode determinar a ocorrência de reacções anormais de glicosilação. Na prática a gravidade da diabetes é directamente proporcional aos valores da glicémia [8] há todavia, outros factores a ter em conta (por exemplo, hormonais). Por outro lado, a desidratação devida à maior eliminação de água intra e extracelular determinada pela elevada concentração de glucose, que aumenta a pressão osmótica no sangue, aliada a acidose prolongada e perda de cationes essenciais pode levar ao estado de coma e mesmo à morte.

Apesar dos meios e da terapêutica farmacológica actuais terem aumentado a esperança de vida dos doentes diabéticos, não se consegue ainda um controlo glicémico perfeito. Torna-se assim urgente o conhecimento dos mecanismos moleculares e celulares que estão na base desta doença, bem como a sua correcção por via farmacológica, genética ou outra.

2.1. Tipos de Diabetes

A diabetes *mellitus* considera-se subdividida em dois tipos [6,9,10]:

Tipo I - Diabetes *mellitus* insulino-dependente

É também designada por diabetes juvenil pois ocorre normalmente antes dos 40 anos. É a forma menos comum (talvez cerca de 10% dos

casos) e corresponde à ausência quase total de secreção de insulina pelo pâncreas. Trata-se sempre de uma forma grave de diabetes. Pode ser desencadeada por diferentes factores, tais como infecções várias, o caso mais frequente, por agressão directa do pâncreas, ou como resultado de uma reacção de autoimunidade que ataca as células produtoras de insulina. O seu início é brusco e a terapêutica eficaz consiste na administração de insulina exógena a estes doentes.

Tipo II - Diabetes *mellitus* não insulino-dependente

Neste caso o pâncreas pode produzir insulina em quantidades normais mas o organismo não responde à hormona, por qualquer razão ainda não identificada, pelo que a glucose se acumula no sangue e pode provocar danos irreversíveis em vários tecidos [8]. Verifica-se num grupo mais heterogêneo de doentes. É geralmente uma diabetes do adulto obeso e do idoso, embora possa também surgir na criança. Neste caso não há agressão do pâncreas, como se disse, e não há dependência da insulina. É de início lento, podendo ser desencadeada por um factor extrínseco, e tem uma certa relação de antecedentes familiares. Com frequência os doentes alimentam-se em excesso, pois a estimulação excessiva das células β devido à glucose leva a um aumento da insulina no sangue, provocando a sensação de fome. As crises de hiperinsulinémia ligam-se não só à obesidade mas também à inactividade muscular (vida sedentária) e à insuficiência hepática [4]. A terapêutica deste tipo de diabetes (não insulino-dependente) não requer, normalmente, terapêutica com esta hormona. Habitualmente consegue-se um bom controle da glicémia através da administração de antidiabéticos orais e de uma dieta adequada. Estes doentes podem, no entanto, ao fim de sete a dez anos de curso da doença, passar a ter necessidade de uma terapêutica insulínica [4,9-11].

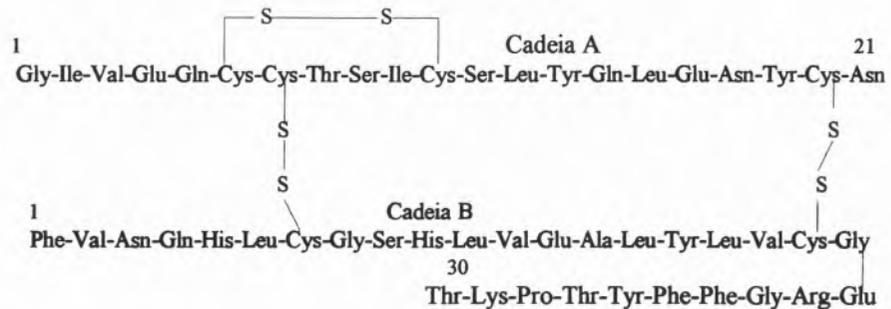


Fig. 2 - Estrutura primária da insulina humana

3. INSULINA

A insulina, Figura 2, é um dipeptido com uma massa molecular de cerca de 6 kDa, constituído por 51 resíduos. É uma proteína globular, com reacção ácida, que possui aminoácidos hidrófilos à superfície e hidrófobos no seu interior [12,13]. Difere de animal para animal, mas tem as mesmas características gerais. As insulinas bovina, porcina e humana são bastante semelhantes. Em particular, a humana e a porcina diferem apenas num aminoácido [4,12,14]. As moléculas de insulina podem agregar-se em dímeros e hexâmeros, sendo cada um destes estabilizado por dois iões Zn^{2+} . Pensa-se que é sob a forma de hexâmeros que a hormona se encontra nos grânulos secretores das células β .

A regulação da taxa de secreção de insulina pelas células β é o resultado da interacção de vários activadores e inibidores dessa secreção. Os activadores da secreção de insulina são, principalmente, os açúcares metabolizáveis, como a glucose, mas também, entre outros agentes e substâncias, aminoácidos, como a leucina, diversas hormonas como, por exemplo, a própria glucagina (um efeito tipo "feed-back" cruzado para contrariar grandes oscilações do nível médio de glicémia) e várias hormonas gastrointestinais, e ainda

o neurotransmissor acetilcolina [4,12,13,15,16], bem como o ião Ca^{2+} . Outras espécies químicas inibem essa secreção, como, por exemplo, os iões Mg^{2+} e Na^+ e os neurotransmissores adrenalina (epinefrina) e nor-epinefrina [12,16], do grupo das catecolaminas.

As principais acções da insulina são:

1) Facilitar a entrada de glucose nas células hepáticas, do tecido muscular e adiposo, bem como a síntese do glicogénio (este facto é particularmente importante no caso do músculo esquelético, dado o seu muito maior volume, bem como no fígado, mas também se verifica no tecido adiposo) [12,13,17];

2) Facilitar a entrada de aminoácidos, de nucleosidos e de iões (K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+}) no tecido muscular, tecido adiposo e glândula mamária [12,18];

3) Estimular processos intracelulares tais como a síntese de ácidos nucleicos, proteínas, lípidos e ácidos gordos [12,18];

4) Inibir a gluconeogénese no fígado e a degradação intra-celular de proteínas.

A deficiência de insulina resulta no aumento da glicogenólise (despolimerização do glicogénio) no fígado e da lipólise (hidrólise dos lípidos) nos tecidos adiposos. Do aumento da glicogenólise resulta ele-

1
His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-
16
-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asn-Thr
15
29

Fig. 3 - Estrutura primária da glucagina

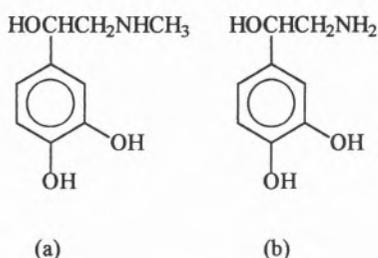


Fig. 4 - Fórmula da epinefrina (adrenalina) (a) e da nor-epinefrina (b)

vação da glucose em circulação e da lipólise resulta um aumento dos ácidos gordos livres [12,16]. Verifica-se também um aumento da síntese dos corpos cetónicos nas células hepáticas, o que tem consequências importantes pois a sua saída para a circulação e posterior excreção do excesso na urina é acompanhada de saída de cationes essenciais [12,14,16].

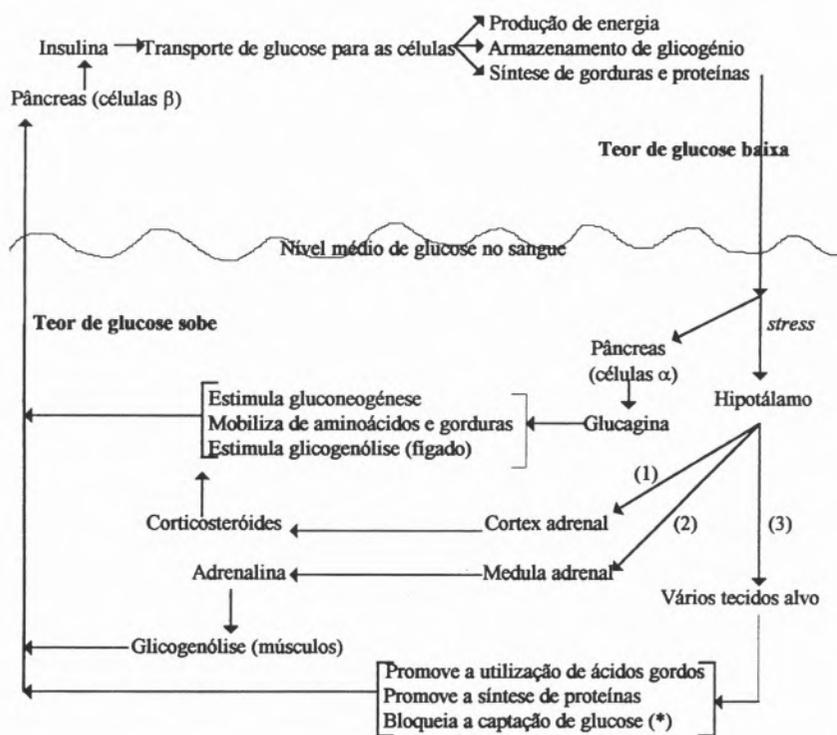
Um outro processo metabólico que aumenta na falta de insulina é a transformação da glucose em sorbitol, um açúcar-alcool. Deste processo podem resultar consequências graves, tais como lesões neurológicas, devidas à acumulação de sorbitol nos neurónios [14,16].

4. GLUCAGINA E OUTRAS HORMONAS "ANTI-INSULINA"

A glucagina, Figura 3, é um polipeptídeo com 29 resíduos, massa molecular 3,5 kDa, segregado pelas chamadas células α do pâncreas em resposta a baixos níveis de glucose no sangue. O principal alvo deste mensageiro químico primário é o fígado, no qual, através de uma cascata de sinais [3,5], estimula a despolimerização

do glicogénio e a síntese de glucose a partir de lactato, glicerol e aminoácidos por gluconeogénese, inibindo simultaneamente a formação de glicogénio e a síntese de ácidos gordos. O resultado destas acções é a libertação de glucose pelo fígado e a elevação do teor deste açúcar no sangue. Da mesma forma, a glucagina activa uma enzima (lipase) que mobiliza ácidos gordos (tri-acil gliceróis) nos tecidos adiposos. De notar que a acção da glucagina é semelhante à das catecolaminas epinefrina (adrenalina), Figura 4-a, e, em menor grau, nor-epinefrina, Figura 4-b, hormonas segregadas

pela medula adrenal e pelos terminais dos nervos do sistema simpático em resposta a baixos níveis de glucose no sangue, mas estas últimas são mais activas nos músculos que no fígado. A epinefrina estimula também a secreção de glucagina e inibe a secreção de insulina, pelo que estas hormonas têm de ser consideradas no mecanismo de manutenção do nível de glucose no sangue, aumentando a quantidade de glucose libertada pelo fígado e reduzindo a captação pelos músculos. De notar que estas hormonas actuam no exterior das membranas celulares.



(*) Excepto no tecido nervoso

- (1) Estimulo pela ACTH (hormona adrenocorticotropina)
- (2) Via neurónios pré-ganglionares do sistema nervoso simpático (na medula espinal) que estimulam a medula adrenal através de acetilcolina
- (3) Estimulo pela GH (hormona do crescimento)

Fig. 5 - Esquema muito simplificado da regulação da glucose num organismo

Na Figura 5 apresenta-se um esquema simplificado do mecanismo de regulação da glucose no sangue.

5. TRATAMENTO DA DIABETES

Para evitar as deficiências de insulina foram desenvolvidos diversos métodos terapêuticos, que são referidos seguidamente.

5.1. Insulinas Terapêuticas

A insulina é apenas administrada na forma de injectável, por via subcutânea, intramuscular, ou em situações de urgência por via endovenosa, pois não é activa por administração oral. Desde a sua descoberta em 1922 e até 1936, a única insulina que se utilizou, de origem animal, era impura e de acção curta. Em 1936 Hagedorn *et al.* [19] obtiveram a primeira insulina neutra e de acção prolongada juntando-lhe uma proteína básica, a protamina. Posteriormente foi adicionado zinco, formando a insulina-protamina-zinco de acção ainda mais prolongada. A cristalização da insulina permitiu o seu isolamento numa forma pura, o que levou a uma acentuada diminuição de reacções imunológicas e ao aumento da potência, tornando menores as quantidades administradas necessárias ao equilíbrio do doente. Mais tarde, um processo de recombinação enzimática, por acção da tripsina, da insulina de porco tornou possível obter um produto igual à insulina humana, que se denominou insulina humana monocomponente

(IHM). Actualmente produz-se insulina recorrendo às técnicas da engenharia genética utilizando a bactéria *Escherichia coli* como sistema de expressão [4,6,9,20].

A administração injectável de insulina tem, todavia, efeitos que são normalmente consequência de um mau controlo da terapêutica, como por exemplo hipoglicémia (a mais perigosa), reacções alérgicas no local de injeção, hipopotassiémia (abaixamento do nível do teor do ião K⁺) e desenvolvimento de resistência ao medicamento [4,9,21]. A terapêutica por via oral surge assim como uma alternativa interessante.

5.2. Antidiabéticos Orais

Um dos acontecimentos importantes na história do tratamento da diabetes *mellitus* foi a introdução de agentes hipoglicemiantes eficazes por via oral [6]. Hoje conhecem-se dois grupos principais de antidiabéticos orais: as diguanidas e as sulfonilureias.

a) Diguanidas

Pouco depois da descoberta da insulina foi introduzido no mercado o primeiro composto com acção anti-diabética oral, a sintonina (dihidrocloreto de decametilenodiguanida) depois de Watanabe, em 1918, ter descoberto que a guanidina (Figura 6-a) era hipoglicemiante em coelhos [22].

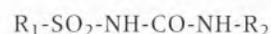
A guanidina e seus derivados por substituição revelaram-se, porém, demasiado tóxicos para serem usados em terapêutica. As diguanidas (Figura 6-b) revelaram-se mais eficazes e menos tóxicas que as guanidinas substituídas. Existem no mercado as seguintes: fenformina (hidrocloreto de 1-feniletildiguanida), metformina (hidrocloreto de 1,1-dimetildiguanida) e butformina (hidrocloreto de 1-butildiguanida). As diguanidas apresentam o risco de desenvolver acidose láctica, pelo que se deve evitar utilizá-las em doentes com insuficiência hepática,

insuficiência renal e doenças cardiovasculares. Podem provocar perturbações gastrointestinais e estão contra-indicadas durante a gravidez. Actualmente a mais utilizada é a metformina, a menos prejudicial. Normalmente escolhem-se as diguanidas quando o diabético é obeso [4,6,9,13,21].

As diguanidas são fármacos que não induzem a secreção de insulina; embora ainda não se conheça bem o seu mecanismo de acção pensa-se que actuam atrasando a absorção intestinal da glucose e de outros hidratos de carbono (o que é vantajoso para os obesos). Podem também reduzir a glicémia em jejum sem alterar os níveis de insulina [9,21].

b) Sulfonilureias

Em 1943, Janbon *et al.* [23] descobriram, no decorrer de estudos clínicos sobre o tratamento da febre tifóide, que uma sulfamida, a *p*-amino-benzeno-sulfonamida-iso-propiltiazol, induzia o abaixamento do nível de glucose, isto é, provocava hipoglicémia. Um colega de Janbon, Loubatières [24], aprofundou o estudo desta substância e de outras sulfonamidas e verificou que eram activas sobre a produção de insulina, sendo inactivas em animais cujo pâncreas havia sido removido [4,6]. A fórmula geral destes compostos (sulfonilureias) é a seguinte, Figura 7:



R₁ é um grupo arilo; R₂ é um grupo alquilo, (normal ou cíclico).

Fig. 7 - Fórmula geral das sulfonilureias

Franke e Fuchs [25] verificaram também que o agente anti-bacteriano carbutamida (R₁ = 1-(4-aminofenil-); R₂ = *n*-butilo) baixava a glicémia. Algum tempo depois foi

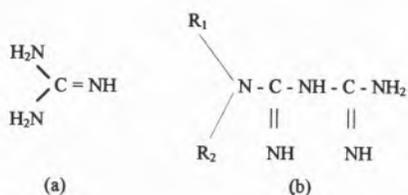


Fig. 6 - Fórmula da guanidina (a) e fórmula geral das diguanidas (b)

introduzido o composto tolbutamida ($R_1=CH_3$; $R_2=n$ -butilo) que igualmente baixava a glicémia, não tinha acção antibacteriana e era menos tóxico que a carbutamida [4,6].

Nos anos que se seguiram foram sendo estudados vários compostos semelhantes, com comportamentos diferentes relativamente ao início e duração da sua acção. Embora muitos destes compostos tenham sido experimentados e alguns sejam ainda hoje usados, o aparecimento de uma segunda geração de sulfonilureias, muito mais potentes, veio alterar a terapêutica oral da diabetes com este tipo de compostos. Estas novas sulfonilureias, por exemplo a glipizida ($R_1=N$ -{4-[2-(5-metil-pirazino-2-carboxamido)etil]fenil-; $R_2=ciclo$ -hexilo) são administradas em doses muito mais pequenas mas têm uma acção muito prolongada. A sua toxicidade é nitidamente menor, mas a sua acção prolongada faz aparecer o perigo de hipoglicémias tardias [4].

Não se conhece exactamente o mecanismo de acção das sulfonilureias, mas pensa-se que, em contraste as diguanidas, a sua acção hipoglicemiante se deve sobretudo a efeitos pancreáticos, resultantes de uma estimulação da libertação de insulina pelas células β dos ilhéus de Langerhans. Além desse efeito, e ainda ao nível do pâncreas, pensa-se que as sulfonilureias bloqueiam a saída de potássio das células, com consequente abertura dos canais de cálcio e aumento intracelular deste ião, o qual posteriormente determina a libertação de insulina [6,9,21]. Recentemente foi sugerido que as sulfonilureias actuam, de facto, em diversos passos da secreção da insulina [8].

Os principais efeitos secundários das sulfonilureias consistem em perturbações cutâneas, reacções alérgicas (incluindo fotossensibilidade), perturbações gastrointestinais, disfunção hepática (icterícia) e hipoglicémia em alguns casos (raros). Algumas sulfonilureias podem ser teratogénicas [4,6,9,21].

6. NOVOS HORIZONTES NO TRATAMENTO DA DIABETES -VACINAS

Em 1993, investigadores americanos das Universidades da Califórnia e de Stanford demonstraram que ao inocularem uma proteína denominada GAD (do inglês, Glutamic Acid Decarboxylase) em ratos predispostos para a diabetes tipo I não se verificava a necrose das células do pâncreas responsáveis pela produção de insulina. Ora como antes se referiu, a diabetes tipo I pode surgir quando há uma infecção, designadamente viral, e aqueles investigadores confirmaram que o vírus que desencadeia este processo é o vírus "cox-sackie", causador de constipações e infecções de garganta, muito encontrado em diabéticos jovens. Acontece que este vírus possui uma proteína semelhante a uma outra presente nas células β do pâncreas e induz o sistema imunológico a produzir anticorpos contra essas células ao reagir com a proteína do vírus [26].

Ao ser injectado o GAD em ratos predispostos para a diabetes tipo I, o resultado observado demonstra que se obteve a que o sistema imunológico não reconhecesse as células β como próprias do organismo, deixando assim de produzir anticorpos contra elas. Nestas condições este processo funciona como uma vacina [26], havendo que estudar a possibilidade de extensão a seres humanos.

7. O EFEITO MIMÉTICO DA INSULINA APRESENTADO POR ALGUNS IÕES INORGÂNICOS

Sendo conhecida a importância dos iões metálicos na regulação dos processos biológicos e observadas as maiores perdas de iões metálicos nos diabéticos, consequência da maior frequência de excreção de urina, uma outra linha de investigação tem sido desenvolvida com o

objectivo de verificar o possível efeito mimético da insulina por compostos de iões metálicos.

Diversos elementos têm sido utilizados para este fim, sendo de referir, entre outros, o zinco, o crómio, o manganês, o cobre, o vanádio e também o não-metal selénio [27,28]. Assim, a partir dos anos 80 diversos investigadores verificaram o efeito hipoglicémico em ratos de, por exemplo, alguns complexos imidazólicos e de salicilaldeído com cobre(II) [28,29]. No caso dos complexos imidazólicos [29] verificou-se que os níveis de glucose foram reduzidos numa forma dose-dependente e que o seu efeito máximo foi atingido ao fim de 3 horas. Este efeito verificou-se ser reversível ao fim de 24 horas. Doses mais elevadas do mesmo composto causaram choque hipoglicémico irreversível e foram letais. Verificou-se ainda que a actividade hipoglicémica varia com o tipo de ligando imidazólico do complexo [29].

Estas experiências foram determinadas pela verificação de que a ocorrência de diabetes faz subir o nível de cobre no soro sanguíneo e na urina, bem como os níveis de concentração hepática e renal [27], com provável redução da actividade superoxidase (Cu/Zn) das células pancreáticas β [27]. Também em relação ao zinco (que, como se referiu, participa directamente na estabilização da insulina pancreática, modulando a sua acção) se verificou um aumento de excreção urinária do metal, provavelmente devido a um aumento da concentração de aminoácidos no plasma sanguíneo [27] e a uma diminuição da absorção intestinal. Os níveis hepáticos e renais do zinco são também elevados sendo contraditórios os resultados obtidos no plasma [27]. Uma explicação interessante relativa à remoção do cobre e do zinco nas células pancreáticas poderá ser a possibilidade de que um excesso de glucagina promova o aumento da formação de metalotioneína que complexa aqueles metais [27].

Outro metal que se tem demonstrado ter um papel importante na manutenção dos níveis de glucose é o crómio, que tem sido apontado como componente de um "factor de tolerância à glucose" [30]. Embora os resultados obtidos na tentativa de isolar este factor não tenham sido bem sucedidos até à data, é um facto que a deficiência de crómio leva a um metabolismo anormal dos açúcares tendo a administração de complexos deste metal um efeito favorável [31, entre outras]. Mertz sugeriu em 1989 [32] que os diabéticos não conseguem converter o Cr^{3+} numa forma fisiologicamente activa, mas as razões deste efeito ainda não foram demonstradas.

Também os compostos de vanádio mimetizam muitas acções da insulina *in vitro* e *in vivo*. Este elemento tem sido o mais estudado sobre este ponto de vista. O seu comportamento deve ser enquadrado nas suas propriedades químicas e no conhecimento das suas acções e funções nos organismos vivos, que analisaremos adiante com maior pormenor.

8. O VANÁDIO E A DIABETES

Na Natureza o vanádio existe essencialmente no estado de oxidação cinco, na forma de vanadato. No homem o vanádio tem sido encontrado nos fluidos corporais sob a forma de vanadato (estado de oxidação +5) e intracelularmente na forma de oxovanádio(IV), correntemente designado por vanadilo (estado de oxidação +4). A entrada do vanadato na célula é provavelmente feita através de um sistema transportador de aniões como o fosfato, HPO_4^{2-} , e uma vez dentro da célula, é reduzido a vanadilo pela glutatona [33-37]. No interior das células menos de 1% do vanádio fica livre [2], consequência da afinidade do vanádio pelos componentes intracelulares.

O vanadato é, como se referiu, um ião análogo ao fosfato, o que po-

derá justificar o seu efeito inibitório em enzimas envolvidas no mecanismo de transferência e libertação de fosfato [37]. Entre outras enzimas inibidas pelo vanádio destacam-se as ATP fosfohidrolases, a ribonuclease, a gliceraldeído-3-fosfato-desidrogenase, a fosfatase alcalina, a ATPase de Ca^{2+}/Mg^{2+} , a ATPase de Na^+/K^+ e a fosfotirosil-proteína fosfatase [37]. Entre estas saliente-se o poder inibitório do vanadato na actividade da ATPase de Na^+/K^+ em membranas de ilhéus pancreáticos [35] e a inibição da fosfotirosil-proteína fosfatase [37,38], importante no metabolismo da glucose.

As propriedades insulinomiméticas de compostos de vanádio, e o facto deste ser um elemento essencial ao crescimento e desenvolvimento de certas espécies, levou a que se pusesse a hipótese de que pudesse estar envolvido no próprio mecanismo de acção da insulina.

Fizeram-se então determinações do conteúdo em vanádio em vários órgãos, designadamente no rim, músculo e fígado de ratos "BB Wistar" normais e diabéticos. Este estudo mostrou haver um decréscimo do conteúdo deste metal no fígado destes últimos, sugerindo que poderá, de facto, estar directa ou indirectamente envolvido no mecanismo de acção da insulina [39]. De qualquer forma, o estudo não é conclusivo nem dele se pode inferir que o vanádio é um elemento essencial.

Desde 1979 diversos grupos têm descrito os efeitos insulinomiméticos do vanádio no metabolismo da glucose usando como modelos vários tipos de células, por exemplo células do tecido adiposo (adipócitos), células musculares ou células hepáticas (hepatócitos) isoladas [33]. No entanto, o mecanismo de acção não é conhecido, tanto para o

Tabela 1 - Algumas acções miméticas da insulina apresentadas pelo vanádio documentadas em sistemas *in vitro* [35,40-43]

Actividade	Direcção de activação	Tecido alvo
Transporte de hexoses ^{1,5}	Estimulado	Adipócitos do músculo de ratos e de seres humanos
Síntese de lípidos ²	Estimulada	Adipócitos de rato
Oxidação da glucose ^{1,2,3,4}	Estimulada	Adipócitos de rato
Degradação de lípidos ²	Inibida	Adipócitos de rato
Enzima glicogénio-sintetase ²	Estimulada	Adipócitos de rato
Glicogénese ^{1,2,3}	Estimulada	Fígado de rato
Actividade mitogénica ^{2,4}	Aumentada	Várias células cultivadas
Transporte de K^+ ^{4,5}	Estimulado	Várias células
Influxo de sódio ⁵	Estimulado	Células cardíacas de rato e de seres humanos
ATPase de Ca^{2+}/Mg^{2+} ⁵	Inibida	Membranas plasmáticas de adipócitos de rato
Influxo de Ca^{2+} ^{4,5}	Estimulado	Tecido adiposo
Glicogénólise ⁵	Inibida	Vários tipos de células

¹meta-vanadato (VO_3^-); ²orto-vanadato (VO_4^{3-}); ³peróxidos de vanadato ($VO(O_2)_2^-$ ou $(VO(O_2)_2)^+$); ⁴vanadilo (VO^{2+});

⁵vanadato (casos não especificados nos artigos).

caso dos compostos de vanádio, como da própria insulina. Os estudos efectuados permitem sugerir a possibilidade de obter novos fármacos preparados com compostos de vanádio, assim como apresentar hipóteses verosímeis sobre o mecanismo de acção da insulina. Apresentam-se seguidamente alguns exemplos do efeito mimético da insulina causado por compostos de vanádio. Os estudos com células isoladas são menos complexos do ponto de vista de interpretação, sendo assim precursores de análises mais aprofundadas.

8.1. Estudos *In Vitro*

Na Tabela 1 resumem-se algumas das acções *in vitro* mimetizadas por compostos de vanádio.

No entanto, nem todos os efeitos *in vitro* dos compostos de vanádio e da acção metabólica da insulina são comparáveis e parecem depender do tipo de tecido [2].

Um aspecto interessante é, sem dúvida, o facto de não se terem encontrado em algumas experiências grandes diferenças de comportamento entre as várias formas de vanádio. Um outro aspecto relevante é a ausência de efeito na inibição da lipólise por adição de glutatona (uma proteína intracelular contendo grupos tiólicos oxidáveis pelo vanadato, que é reduzido a vanadilo). Estes resultados podem levar a supor que o vanadilo é uma das formas do vanádio que actua preferencialmente.

8.2. Estudos *In Vivo*

Os ratos tornados diabéticos pela estreptozotocina (STZ) (uma droga que destrói as células β do pâncreas [34]) revelaram ser o modelo animal mais apropriado para estes estudos, uma vez que reflectem tanto os sintomas da diabetes insulino-dependente como da não-insulino-dependente. Estes animais exibem uma baixa produção de insulina e altos níveis de glucose circulante [44]. A administração de vanádio

por via oral faz diminuir os teores de glucose no sangue e faz desaparecer bastantes sintomas da doença, como sejam por exemplo a hiperfagia (apetite desmesurado), a polidipsia (sede excessiva), a poliúria (excreção excessiva de urina), etc. [2]. Descrevem-se seguidamente os estudos *in vivo* realizados com vanadatos, com peroxovanadatos e com sais de vanadilo.

8.2.1. Estudos com vanadato

A administração oral de vanadato, parece ser uma terapêutica profilática eficaz para ratos com diabetes induzida [45], verificando-se que conduz a uma normalização dos níveis de glucose plasmática. A administração oral normaliza também os níveis basais de insulina plasmática, enquanto que a secreção de insulina induzida pela glucose é só muito ligeiramente aumentada; isto é, há uma normalização da glicémia na ausência de um significativo aumento da secreção de insulina [46]. Isto leva a crer que os locais de acção do vanadato são os tecidos alvo da insulina [44]. A interrupção do tratamento com o vanadato leva a um rápido reaparecimento da hiperglicémia [46].

Embora a terapêutica com insulina seja mais eficaz a nível cardíaco, a terapêutica com vanadato também preserva a função contráctil basal e a reactividade à norepinefrina do miocárdio relativamente à diabetes não tratada [45], para além de aumentar o peso corporal.

Estes resultados sugerem que o vanádio, no estado de vanadato, poderá ter uma acção semelhante à da insulina em relação ao metabolismo da glucose, *in vivo*, no coração, no fígado e tecidos periféricos [46], e que a terapêutica oral com este agente poderá reduzir a severidade da diabetes e melhorar a "performance" do miocárdio [45].

Verificou-se [44] também que o vanadato atinge a circulação sanguínea e mimetiza a insulina no processo de aceleração do transporte da glucose através das membranas celulares e seu metabolismo,

conduzindo a estados normais de glicémia na ausência de qualquer aumento significativo da insulina. Adicionalmente, o vanadato restitui a resposta dos tecidos à insulina, normaliza os níveis de glicogénio hepático e activa a síntese de enzimas-chave para o metabolismo dos hidratos de carbono [44].

A sua administração melhora também a manutenção dos níveis de glucose em ratinhos geneticamente insulino-resistentes, hiperglicémicos e obesos, os quais apresentam anomalias metabólicas semelhantes ao homem diabético não insulino-dependente. Este anião parece assim exercer um efeito directo, semelhante à insulina, no fígado e tecidos periféricos, produzindo uma acção hipoglicemiante, aumentando a glicogénese e a oxidação da glucose diminuindo também a hipercetonémia (aumento de corpos cetónicos no sangue) e a hipertrigliceridémia (aumento de triglicéridos no sangue), sem afectar os níveis de insulina [47]. Indirectamente, previne a exaustão do "stock" pancreático de insulina [48,49].

Deve referir-se que Malabu *et al.* [50], através da administração de metavanadato de sódio na comida de ratos tornados diabéticos pela estreptozotocina, verificaram, utilizando como controlos animais diabéticos com alimentação restringida (igual à ingerida pelos ratos diabéticos tratados com vanadato), que o efeito hipoglicemiante do vanadato no referido estudo poderia ser inteiramente atribuído à inibição da alimentação. Face aos resultados obtidos por muitos outros autores, esta hipótese afigura-se improvável embora possa admitir-se uma contribuição derivada deste efeito.

8.2.2. Estudos com peroxovanadatos

Os compostos de peroxovanádio(V), tanto os monoperoxovanadatos como os diperoxovanadatos [51,52], são muito mais potentes como agentes insulinomiméticos do

que o vanadato. A administração destes compostos *in vivo* activa o receptor (nota 2) da insulina, assim como a fosforilação da tirosina no fígado. Para além disso, estes compostos diminuem a insulina circulante e as concentrações plasmáticas de glucose[51]. Os estudos com este tipo de compostos são em número reduzido e o seu interesse tende a diminuir por razões de toxicidade, ver 8.3.

8.2.3. Estudos com vanadilo

Como se referiu, a penetração intracelular do vanadato está associada à sua redução a vanadilo pela glutatona. Se o efeito do vanádio envolver uma interacção com o receptor de insulina a nível intracelular, então poderá por-se a hipótese de que a forma activa do vanádio seja efectivamente a forma vanadilo, VO^{2+} .

Ramanadham *et al.* [53] examinaram os efeitos da administração oral de vanadilo (solução aquosa de sulfato de vanadilo) a ratos tornados diabéticos pela estreptozotocina. Os animais tratados, apesar de exibirem pesos corporais e níveis de insulina mais baixos, apresentavam concentrações plasmáticas normais de glucose, lípidos, creatinina e hormonas tiroideias. Além disto, as alterações da função cardíaca e da produção de glicerol pelo tecido adiposo dos animais diabéticos foram também corrigidas após o tratamento com o vanadilo. O sulfato de vanadilo exerce igualmente um efeito hipoglicémico, sendo este efeito directamente proporcional aos níveis de glucose antes do tratamento, isto é, quanto mais hiperglicémicos são os ratos maior a quantidade de sulfato de vanadilo necessária para a normalização da glicémia [2,54]. Mais recentemente, Özçelikay *et al.* [55] confirmaram também a normalização dos níveis de glucose sanguíneos em ratos tornados diabéticos, pela administração de sulfato de vanadilo. Verificaram ainda que as artérias aorta dos ratos tornados diabéticos pela estreptozotocina são mais reactivas aos efeitos contrácteis

da nor-epinefrina e do KCl que os ratos controlo, e que o tratamento com sulfato de vanadilo é benéfico para a prevenção e recuperação destas alterações da reactividade vascular de forma semelhante à insulina.

Pederson *et al.* [36] concluíram que após a administração de vanadilo durante 3 semanas e posterior interrupção durante 13 semanas os ratos permanecem normoglicémicos, isto é, apresentam níveis normais de glucose no sangue, durante as referidas 13 semanas. A tolerância à glucose verificou-se ser normal, apesar dos níveis plasmáticos de insulina, estimulados pela glucose, estarem diminuídos. O tamanho e conteúdo em insulina dos ilhéus de Langerhans do pâncreas permanecem mais semelhantes aos dos ilhéus controlo [36], provavelmente porque a normalização dos níveis de glucose atenua a estimulação das células β residuais protegendo-as da exaustão [34]; parece assim verificar-se que há uma protecção dos ilhéus pancreáticos impedindo a sua destruição pela estreptozotocina [36]. Cam *et al.* [56], procuraram testar esta hipótese atrasando a administração de sulfato de vanadilo 3, 10 ou 17 dias após a indução da diabetes, demonstrando o vanadilo leva à normalização dos níveis plasmáticos dos triglicéridos e do colesterol sem aumentar a insulina circulante e reduz os níveis de glucose em todos os casos. A lipólise estimulada pela epinefrina no tecido adiposo isolado também é normalizada. Este estudo leva a crer que a eficácia do sulfato de vanadilo como anti-diabético não está relacionada com a protecção das células β em relação aos efeitos tóxicos da estreptozotocina e que a melhoria da função pancreática resulta da diminuição da hiperglicémia por acção directa do vanádio [56].

Com base nos resultados obtidos, pode dizer-se que o sulfato de vanadilo permite um controlo do estado diabético com base em diferentes critérios [33]:

– Clínicos (Redução do consu-

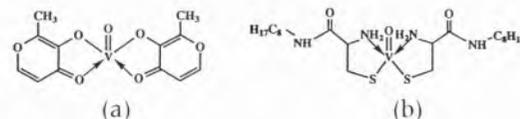


Fig. 8 - Fórmula do bis(maltolato)oxovanádio(IV) (a) e do Naglivan (b)

mo hídrico e prevenção das cataratas associadas à diabetes)

- Bioquímicos (redução da glicémia e da hiperlipidémia)
- Farmacológicos (prevenção da insuficiência contráctil cardíaca)
- Celulares (diminuição da lipólise medida em adipócitos)

Estes resultados sugerem que o vanadilo poderá normalizar a tolerância à glucose e poderá substituir a insulina na correcção do estado diabético [36].

Embora a toxicidade do vanadilo seja reduzida, ver 8.3, é conveniente otimizar a sua absorção celular. Assim se forem utilizados compostos neutros, especialmente complexos metalo-orgânicos, para permitir maior solubilidade em meio não-aquoso (como as membranas celulares) é possível reduzir as doses terapêuticas e desenvolver novos meios na terapêutica da diabetes. Foram estudados alguns compostos de vanadilo obedecendo a estes critérios, como por exemplo, o bis(maltolato)oxovanádio(IV), Figura 8-a. Este composto normaliza os valores dos lípidos e glucose num espaço de tempo inferior ao de outros compostos, e regulariza também a ingestão de líquidos e comida, sem aumentar os níveis de insulina. A potência do bis(maltolato)oxovanádio(IV) é aproximadamente 50% maior que a do sulfato de vanadilo [57]. Como se referiu, o complexo é neutro, o que facilita a sua entrada nas células. Schechter *et al.* [58], tentaram também melhorar a permeabilidade do ião vanadilo sintetizando outros transportadores hidrófobos para facilitar a penetração nas células. Verificaram assim que estes transportadores, contendo grupos hidroxamato,

exibiam um efeito potenciador na estimulação do metabolismo da glucose quando administrados conjuntamente com os iões vanadilo. Diversos compostos de coordenação de oxovanádio(IV) têm sido utilizados com as mesmas características, como o Naglivan (bis(N-octilcisteínaamida)oxovanádio(IV), Figura 8-b, que embora não seja solúvel em água não leva a uma perda de peso, como acontece por administração do vanadilo. Outros complexos com ligandos como o salicilaldeído, os ácidos oxálico, malónico e tartárico, e ainda o ester metílico da cisteína, têm sido testados. Este último mostrou-se levemente mais eficaz no abaixamento dos níveis de glucose no sangue quando comparado com os outros complexos [2].

8.3. Toxicidade

A introdução do vanádio como agente na terapêutica impõe conhecimentos profundos dos riscos toxicológicos da sua administração, o que exige estudos a longo prazo por forma a provar que é clinicamente seguro. Será assim necessária uma mais completa avaliação dos efeitos laterais do vanádio em animais antes de eventuais estudos no homem [33,34]. Por exemplo, recentemente foi descoberto que os compostos de peroxovanadato podem ser activados química ou fotoquimicamente levando à cisão das cadeias de ADN dos pacientes. Isto quando vários investigadores procuravam identificar o mecanismo molecular pelo qual estes compostos destroem células cancerosas. Embora esta propriedade de cindir o ADN possa ser benéfica numa droga anti-cancerosa, poderá ter sérias implicações no tratamento a longo prazo da diabetes [59].

Cam *et al.* [56] verificaram que o tratamento prolongado com sulfato de vanadilo (cinco meses) não causa toxicidade hepática aparente, nem alterações morfológicas ao nível do rim. Todavia, Domingo *et al.* [60], demonstraram que, apesar de se verificar que a administração

de metavanadato de sódio, ortovanadato de sódio e sulfato de vanadilo a ratos com diabetes induzida pela estreptozotocina melhorava significativamente alguns sintomas da diabetes (hiperglicémia, hiperfagia, polidipsia), também se observaram sinais de toxicidade em todos os ratos tratados através da avaliação de vários parâmetros da função hepática e renal. Estes efeitos incluem perda de peso, lesões ao nível do fígado e rim e mesmo efeitos letais. Além disso houve uma acumulação tecidual geral de vanádio o que implica um risco adicional de toxicidade. A ordem de toxicidade encontrada foi vanadilo < ortovanadato < metavanadato [60].

A administração de «tiron» (sal dissódico do ácido 4,5-dihidroxi-1,3-benzenodissulfónico), um agente quelante largamente utilizado em química analítica, a ratos diabéticos tratados com metavanadato de sódio, resultou numa diminuição da toxicidade sem afectar a sua acção mimética da insulina [61].

Noutras experiências, realizadas por Bhanot *et al.* [62], o bis(maltolato) oxovanádio (IV) não mostrou a toxicidade verificada com as administrações do sulfato de vanadilo, não se verificando diarreia nem mortalidade em ratos após 6 meses de estudo [2].

No seguimento destes resultados, e no sentido de reduzir o efeito da toxicidade do vanádio e aumentar a sua eficiência de absorção no tracto gastrointestinal, o grupo de que os autores do presente artigo fazem parte está a desenvolver estudos preliminares com complexos neutros de vanadilo com 1-alquil-3--hidroxi-2-metilpiridin-4-onas, ligandos obtidos na reacção do maltol com diversas aminas [63]; enquanto outro grupo desenvolve trabalhos com complexos de vanádio com bases de Schiff resultantes da reacção de aldeídos aromáticos (*e.g.* piridoxal, salicilaldeído, *o*-vanilina, etoxi-salicilaldeído) com aminoácidos (*e.g.* alanina, va-

lina, isoleucina, tirosina, *o*-tirosina, β -(3-4-dihidroxifenil)-L-alanina e outros) [64]. Estes ligandos poderão formar complexos neutros com o vanadilo e o facto de assim se poder modificar a sua hidrofobicidade poderá eventualmente ajustar a maior ou menor facilidade de entrada no interior das células. Aí, a libertação do vanadilo em meio ácido, que reduz a estabilidade efectiva dos complexos, permite que este ião actue.

9. O MECANISMO DE ACÇÃO DA INSULINA E A ACÇÃO INSULINO-MIMÉTICA DO VANÁDIO - HIPÓTESES EXPLICATIVAS

Existem várias hipóteses para o mecanismo de acção do vanádio no que diz respeito, principalmente, ao metabolismo da glucose. A ideia mais frequentemente admitida é a das propriedades inibitórias do vanadato sobre as fosfatases tirosina-específicas intracelulares, pois tudo parece indicar que a acção da insulina está associada à activação de uma tirosina-quinase [37]. Também tem sido referida a possibilidade de o vanadato activar a autofosforilação dos receptores da insulina. Estas hipóteses podem ser explicáveis pela semelhança entre o vanadato e o fosfato.

Outras hipóteses têm sido propostas, como por exemplo o aumento do cálcio intracelular (mensageiro secundário), a inibição da ATPase de Ca^{2+}/Mg^{2+} (tanto os iões vanadato como os iões vanadilo inibem a ATPase de Ca^{2+}/Mg^{2+}), a alteração do pH intracelular ou intravesicular e a modificação dos transportadores de glucose [33,44].

Embora muitos dos mecanismos propostos se baseiem no estudo da acção do vanadato, o sucesso da administração de compostos de vanadilo pode tornar aquelas hipóteses menos credíveis. De facto, alguns investigadores referem o vanadilo como possível inibidor de al-

gumas enzimas envolvidas no processo de manutenção dos níveis de glucose no sangue [38], a que nós acrescentamos uma nota sobre a possibilidade de complexação deste ião pelas catecolaminas epinefrina e nor-epinefrina [35,65], que pode anular a acção antagonónica destas relativamente à insulina.

10. COMENTÁRIOS FINAIS

Do ponto de vista clínico a utilização de vanádio oferece perspectivas interessantes por ser uma substância que atravessa a barreira gastrointestinal e mimetiza a insulina em vários tecidos-alvo, sendo mesmo superior à insulina na estimulação de determinados efeitos em tecidos já pouco sensíveis ou mesmo insensíveis à hormona [33-35]. Por outro lado, e para além da sua possível importância como anti-diabético, a utilização do vanádio, através das suas propriedades insulino-miméticas, poderá ser também muito importante para a elucidação dos mecanismos de acção da insulina, tanto ao nível celular como molecular, que não estão ainda esclarecidos.

AGRADECIMENTOS

À Prof Matilde Marques do I.S.T. pelos esclarecimentos de terminologia de alguns fármacos, ao Prof. J. Costa Pessoa por diversas indicações bibliográficas e à Eng. Isabel Cavaco pelo apoio dado na elaboração das figuras.

As investigações próprias referidas no presente artigo são suportadas pelo programa PRAXIS, PRAXIS/2/2.1/QUI/14/94.

* Este trabalho corresponde a uma adaptação da monografia apresentada nas provas de capacidade científica e aptidão pedagógica de Helena Paula Caldeira

1 Universidade da Madeira

2 Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa

3 Centro de Química Estrutural - Instituto Superior Técnico

NOTAS

¹ Alguns autores usam a forma inglesa glucagon e outros o aporuguesamento desta, glucagão.

² A insulina actua por ligação aos receptores que se encontram na membrana plasmática nas células alvo. Os receptores são glicoproteínas. A insulina liga-se fortemente a eles comportando-se o conjunto como uma enzima que catalisa a fosforilação de resíduos de tirosina em certas proteínas intracelulares [3].

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. J. J. R. Fraústo da Silva, R. P. J. Williams, *The Biological Chemistry of the Elements - the Inorganic Chemistry of Life*, Oxford University Press, Oxford, 1991.
2. C. Orvig, K. H. Thompson, M. Battell, J. H. Mcneill, em *Metal Ions in Biological Systems - vanadium and its role in biology*, vol.31, ed. H. Siegel com A. Siegel, Marcel Dekker, Inc., 1995, 575-594.
3. L. Stryer, *Biochemistry*, 4ª Edição, Freeman, New York, 1995.
4. J. Garrett, W. Osswald, *Terapêutica Medicamentosa e Suas Bases Farmacológicas- Manual da farmacologia e Terapêutica*, 2ª Edição, Porto Editora, Porto, 1987.
5. R. Eckert, D. Randall, G. Augustine, *Animal Physiology - mechanisms and adaptations*, 3ª Edição, Freeman, 1988, cap. 9.
6. Goodman & Gilman, *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 5ª Edição, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1976.
7. E. Peres, *Revista Portuguesa de Clínica Geral*, **11** (1994) 284-295.
8. L. Eliasson, E. Renström, C. Åmmälä, P.-O. Berggren, A. M. Bertorello, K. Bokvist, A. Chibalin, J. T. Deeney, P. R. Flatt, J. Gäbel, J. Gromada, O. Larsson, P. Lindström, C. J. Rhodes, P. Rorsman, *Science* **271** (1996) 813-815.
9. M. A. Soares, *Diabetes Mellitus*, 2ª Edição, Associação Nacional das Farmácias, CEDIME, 1992.
10. A. C. Guyton, *Tratado de Fisiologia Médica*, 6ª Edição, Editora Guanabara, Rio de Janeiro, 1986.
11. R. E. Rakel, *Conn's Current Therapy*, W. B. Saunders Company, 1986.
12. C. Manso, A. Freire, M. Azevedo, *Introdução à Bioquímica Humana*, 3ª Edição, Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa, 1986.
13. P. Petrides, L. Weiss, G. Löffler, O. Wieland, *Diabetes Mellitus: Theory and Management*, Urban & Schwarzenberg, Baltimore-Munich, 1978.
14. M. S. Azevedo, Dissertação de Doutoramento, Faculdade de Medicina da Universidade Clássica de Lisboa, 1981.
15. L. M. Rosário, *Colóquio/Ciências* **15** (1994) 17-30.
16. E. L. Smith, R. L. Hill, I. R. Lehman, R. J. Lefkowitz, P. Handler, A. White, *Principles of Biochemistry- Mammalian Biochemistry*, McGraw-Hill International Editions, 1988.
17. J. H. Weil, *Bioquímica geral*, 4ª Edição, Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa, 1983.
18. N. Tietz, *Fundamentals of Clinical Chemistry*, 3rd Edition, W. B. Saunders Company, 1987.
19. H. C. Hagedorn, B. Norman Jensen, N. B. Krarup, I. Wodstrup, *J. Am. Med. Assoc.* **106** (1936) 177-80.
20. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Ed. Barbara Elvers, VCH, 5ª Edição, 1989.
21. P. J. Guillausseau, *La Revue du Practicien* **XLII** (1992) 1069-124.
22. C. K. Watanabe, *J. Biol. Chem.* **33** (1918) 253-68.
23. M. Janbon, P. Lazergues, J. -H. Métropolitanski, *Presse méd.* **51(4)** (1943) 37.
24. a) A. Loubatières, *Compt. Rend. Soc. biol.* **138** (1944) 766-7; correção *Compt. Rend. Soc. biol.* **139** (1945) 150; b) A. Loubatières, *Compt. Rend. Soc. biol.* **138** (1944) 830-1; correção *Compt. Rend. Soc. biol.* **139** (1945) 150.
25. H. Franke, J. Fuchs, *Deut. Med. Wochschr.* **80** (1955) 1449-52.
26. D. L. Kaufman, M. Clare-Salzer, J. Tian, T. Forsthuber, G. S. P. Ting, P. Robinson, M. A. Atkinson, E. E. Sercarz, A. J. Tobin, P. V. Lehmann, *Nature* **366** (1993) 69-72.
27. *Handbook of Metal-Ligand Interaction in Biological Fluids Bioinorganic Medicine*, vol. I e II, Ed. Guy Berthou, Marcel Dekker Inc., 1995 e referências aí incluídas.
28. J. H. McNeill, H. L. M. Delgatty, M. L. Battell, *Diabetes* **40** (1991) 1675-78.
29. A.-S. Abdul-Ghani, A. L. Abu Hijleh, N. Nahas N., R. Amin, LAICM1242P, Santiago de Compostela (Espanha) 13-17 Setembro 1993.

30. K. Schwarz, W. Mertz, *Arch. Biochem. Biophys.* **85** (1959) 292-95.
31. R. A. Anderson, M. M. Polansky, N. A. Bryden, E. E. Roginski, W. Mertz, W. Glinsmann, *Metabolism* **32** (1983) 894-99.
32. W. Mertz, E. Morris, J. C. Smith, E. Udomkesmalee, M. Fields, O. Lavander, R. Anderson, *Nutrition, Aging and the Elderly*, Eds. H. Munro, D. Danford, Plenum, New York, 1989.
33. G. Cros, J. J. Mongold, J. J. Serrano, S. Ramanadham, J. H. McNeill, *Flammarion Médecine-Sciences - Journées de Diabétologie* 1991, 193-201.
34. S. M. Brichard, J. Lederer, J. C. Henquin, *Diabete & Metabolisme* **17** (1991) 435-440.
35. J. A. Fagin, K. Ikejiri, S. R. Levin, *Diabetes* **36** (1987) 1448-52.
36. R. A. Pederson, S. Ramanadham, A. M. J. Buchan, J. H. McNeill, *Diabetes* **38** (1989) 1390-95.
37. Y. Shechter, J. Meyerovitch, S. Amir, *Biochemical Pharmacology* **37** (1988) 1891-1896.
38. Diversos artigos de *Molecular and Cellular Biochemistry* **153** (1995).
39. F. G. Hamel, S. S. Solomon, A. S. Jespersen, A. Blotcky, E. Rack, W. C. Duckworth, *Metabolism* **42** (1993) 1503-1505.
40. Y. Shechter, J. Meyerovitch, Z. Farfel, J. Sack, R. Bruck, S. Bar-Meir, S. Amir, H. Degani, S. J. D. Karlsh, em *Vanadium in Biological Systems - physiology and biochemistry*, Ed. N. D. Chasteen, Kluwer Academic Publishers, 1990, 129-142.
41. K. Werdan, G. Bauriedel, B. Fischer, W. Krawietz, E. Erdmann, W. Schmitz, H. Scholz, *Biochimica et Biophysica Acta* **687** (1982) 79-93.
42. H. Degani, M. Gochin, S. J. D. Karlsh, Y. Shechter, *Biochemistry* **20** (1981) 5795-5799.
43. B. Leighton, G. J. S. Cooper, C. Dacosta, E. A. Foot, *Diabetologia* **33** (suppl.), A70, 1990. (Abstract).
44. Y. Shechter, *Diabetes* **39** (1990) 1-5.
45. D. J. Paulson, S. J. Kopp, J. P. Tow, D. G. Peace, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **240** (1987) .
46. O. Blondel, D. Bailbe, B. Portha, *Diabetologia* **32** (1989) 185-190.
47. N. L. Ferguson, B. S. Donahue, K. A. Tenney, E. T. Morgan, *Drug Metabolism and Disposition* **21** (1993) 745-746.
48. R. Bruck, H. Prigozin, Z. Krepel, P. Rotenberg, Y. Shechter, S. Bar-Meir, *Hepatology* **14** (1991) 540-544.
49. S. M. Brichard, C. J. Bailey, J. Henquin, *Diabetes* **39** (1990) 1326-32.
50. U. H. Malabu, S. Dryden, H. D. McCarthy, A. Kilpatrick, G. Williams, *Diabetes* **43** (1994) 9-15.
51. B. I. Posner, R. Faure, J. W. Burgess, A. P. Bevan, D. Lachance, G. Zhang-Sun, I. G. Fantus, J. B. Ng, D. A. Hall, B. S. Lum, A. Shaver, *The Journal of Biological Chemistry* **269** (1994) 4596-4604.
52. A. Shaver, J. B. Ng, D. A. Hall, B. S. Lum, B. I. Posner, *Inorg. Chem.* **32** (1993) 3109-3113.
53. S. Ramanadham, J. J. Mongold, R. W. Brownsey, G. H. Cros, J. McNeill, *Am. J. Physiol.* **257** (1989) H904-H911.
54. K. H. Thompson, J. Leichter, J. H. McNeill, *Biochemical and Biophysical Research Communications* **197** (1993) 1549-1555.
55. A. T. Özçelikay, C. Pekiner, N. Ari, Y. Öztürk, A. Özüari, V. M. Altan, *Diabetologia* **37** (1994) 572-578.
56. M. C. Cam, R. A. Pederson, R. W. Brownsey, J. H. McNeill, *Diabetologia* **36** (1993) 218-224.
57. J. H. McNeill, V. G. Yuen, H. R. Hoveyda, C. Orvig, *Journal of Medicinal Chemistry* **35** (1992) 1489-91.
58. Y. Shechter, A. Shisheva, R. Lazar, J. Libman, A. Shanzer, *Biochemistry* **31** 1992.
59. *Chemistry in Britain* **30** (1994) 886.
60. J. L. Domingo, M. Gómez, J. M. Llobet, J. Corbella, C. Keen, *Pharmacology & Toxicology* **68** (1991) 249-253.
61. J. L. Domingo, M. Gomez, D. J. Sanchez, J. M. Llobet, C. L. Keen, *Life Sciences* **50** (1992) 1311-1317.
62. S. Bhanot, M. Bryer-Ash, A. Cheung, J. H. McNeill, *Diabetes* **43** (1994) 857-861.
63. Fraústo da Silva *et al.* em preparação.
64. J. Costa Pessoa *et al.* em preparação.
65. P. Buglyó, A. Dessi, T. Kiss, G. Micera, D. Sanna, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (1993) 2057-63.



Equipamento de Laboratório
 Balanças - Centrífugas - Aparelhos de pH - Tituladores
 Condutímetros - Agitadores - Espectrofotômetros
 Microscópios - etc.

Vidros e Plásticos de Laboratório
 Distribuidores NORMAX

Material Didático
 Ensino Secundário e Superior
 Representantes exclusivos SISTEDUC - Sistemas Educativos S.A.

Rua Soeiro Pereira Gomes, 15 r/c Frente
 Bom Sucesso - 2615 Alverca
 Telef. (01) 957 04 20/1/2 - Fax (351-1-957 04 23) - Portugal

Simulação de proteínas usando métodos de mecânica/dinâmica molecular

CLÁUDIO M. SOARES*

São descritas técnicas de simulação de proteínas utilizando métodos baseados em mecânica/dinâmica molecular. Estas técnicas consistem no desenvolvimento de funções de energia potencial molecular, ou campos de forças, que descrevem a energia das moléculas em diferentes conformações. Os diferentes termos das funções de energia potencial são introduzidos e o seu significado físico é elucidado. A partir destas funções de energia potencial molecular e de conceitos simples de mecânica clássica é possível simular a dinâmica molecular de proteínas em diferentes condições e utilizando diversas metodologias. Com estes métodos é possível estudar problemas conformacionais, problemas termodinâmicos e fazer estudos de índole mecanística em proteínas. Os fundamentos desses estudos são analisados e são descritas aplicações representativas destas metodologias.

1. INTRODUÇÃO

De todas as moléculas que constituem aquilo que chamamos vida, as proteínas são talvez as mais multifacetadas. É extraordinário como o mesmo tipo de organização molecular pode servir para as mais diversas funções; assim existem proteínas de transporte, como a hemoglobina, proteínas estruturais como o colágeno, proteínas com propriedades catalíticas, um grande grupo designado por enzimas, sendo a lisozima um bom exemplo, proteínas envolvidas em transformações mecânicas, como a actina e a miosina, proteínas que fazem canais em membranas, como as porinas, etc. A diversidade de funções apresentadas derivam da organização espacial a diversos níveis dos resíduos de α -L-aminoácidos e também das propriedades dinâmicas apresentadas por estas organizações espaciais. As proteínas são de nature-

za dinâmica e não estruturas estáticas. A "proteína rígida" é uma ideia que deriva muitas vezes das limitações experimentais, mas também é sugerida pelo modo como as proteínas são representadas a duas ou três dimensões. Para além das dificuldades de representação, falou-se igualmente em dificuldades experimentais. De facto, não existem técnicas experimentais que permitam, de uma forma directa, a obtenção de informação precisa sobre o movimento dos átomos na proteína. As técnicas estruturais mais divulgadas neste campo, a cristalografia por difracção de raios X e as técnicas de NMR multidimensional, possibilitam a obtenção de uma estrutura média, ou de várias estruturas: essa estrutura ou estruturas são o resultado de um *ensemble* (conjunto estatisticamente representativo) de moléculas ao longo do tempo de medida. Estas técnicas não possibilitam a obtenção de "filmes" detalhados do movimento molecular. No entanto, estas metodologias contêm elas mesmas dados que permitem inferir sobre a natureza dinâmica das moléculas: no caso da cristalografia por difracção de raios X temos os factores B, que quantificam de uma forma média o movimento atómico, e por vezes a existência de varias formas configuracionais para o mesmo resíduo ou grupo de resíduos. Ainda no caso da cristalografia por difracção de raios X, observa-se que diferentes cristais da mesma proteína podem revelar conformações diferentes [1], uma indicação clara de comportamento dinâmico. No caso do NMR multidimensional, o tipo de refinamento da estrutura origina múltiplas estruturas que respeitam as restrições obtidas experimentalmente: se nalguns casos esta multiconfiguracionalidade resulta de um conjunto insuficiente de dados experimentais, em muitos casos é um verdadeiro indicativo do comportamento dinâmico das proteínas. Em ambas as técnicas, o que se obtém são indicações de comportamento, mais do que movimentos detalhados com expressão temporal. Actualmente, para se obterem informações com detalhe atómi-

co sobre o comportamento dinâmico das proteínas as melhores técnicas não são experimentais, mas técnicas de simulação de dinâmica molecular. Daí o grande interesse despertado por este tipo de metodologias e a importância do seu desenvolvimento. No entanto, dada a natureza simplificada destas técnicas, é necessário ponderar a sua aplicabilidade caso a caso e sempre que possível comparar os resultados obtidos com os resultados experimentais.

Mas afinal qual é a importância do comportamento dinâmico das proteínas? Para além da função estrutural, deve haver muito poucas funções desempenhadas pelas proteínas que não sejam consequência do comportamento dinâmico ou onde este não intervenha. Para haver catálise enzimática, o substrato tem que entrar no centro activo, ser deformado para atingir o estado de transição [2, 3] e o produto tem que ser libertado. Muitas vezes o centro activo está internalizado no interior da proteína e para se dar a entrada do substrato é necessário que ocorram alterações conformacionais significativas [4]. No caso das proteínas transportadoras, as características dinâmicas são importantes de uma forma óbvia. Os diferentes estados observados em proteínas envolvidas em transporte transmembranar, tais como as porinas [5], têm que ter uma origem conformacional diferente, sendo esta origem uma consequência das condições físicas do meio [6].

Embora se possa pensar que a investigação e desenvolvimento neste campo seja um domínio essencialmente académico, cada vez mais este tipo de metodologias é aplicado na indústria, em especial na indústria farmacêutica, onde o seu uso é já indispensável no *design* ou concepção de fármacos.

2. MOVIMENTOS MOLECULARES

Até aqui falou-se de movimentos moleculares, mas ainda não se referiu o tipo, escala de tempo e im-

portância destes movimentos moleculares. As proteínas assim como as moléculas em geral, exibem diversos tipos de movimentos em diversas escalas de tempo, como se indica no quadro I:

Quadro I. Escalas de tempo dos períodos de movimentos moleculares [7]

vibração de ligações químicas	10^{-14} a 10^{-13} s
rotação de cadeias laterais (à superfície da proteína)	10^{-11} a 10^{-10} s
movimentos do tipo "dobradiça" de pedaços da cadeia polipeptídica	10^{-11} a 10^{-7} s
transições alostéricas e desnaturação local	10^{-5} a 10 s

As escalas de tempo dos movimentos moleculares podem ser bastante variadas, desde o fentosegundo (10^{-15} s) até ao segundo. Como todos estes movimentos são importantes para a função proteica, estas escalas de tempo díspares colocam problemas muito particulares na simulação, pois não é possível estudá-las simultaneamente com apenas um método.

3. MODELAÇÃO MOLECULAR DE PROTEÍNAS USANDO DESCRIÇÕES MECANICAS.

Os modelos físicos utilizados para o estudo de proteínas são similares aos utilizados para outras moléculas, principalmente em fases condensadas. As particularidades destes modelos no caso das proteínas dependem essencialmente do número elevado de átomos que é necessário modelar.

Como qualquer sistema microscópico, a única maneira correcta de tratar uma proteína seria utilizar uma equação de Schrödinger dependente do tempo. Se tal já é muito difícil para moléculas pequenas, torna-se praticamente impossível para proteínas ou líquidos. Mesmo considerando a aproximação de Born-Oppenheimer (núcleos fixos), o número

de núcleos e electrões a tratar está várias ordens de grandeza acima daquilo que está hoje ao alcance das técnicas vulgarmente utilizadas em química quântica [8]. Para além disso, este tipo de técnicas não são em muitos casos suficientemente precisas (devido às aproximações que é necessário fazer) para darem valores quantitativamente aceitáveis para as forças moleculares.

Devido às dificuldades acima enunciadas, para simular moléculas ou agregados com um número considerável de átomos foram desenvolvidos modelos simplificados, de natureza empírica, que podem ser calibrados para reproduzirem dados experimentais (ou de natureza químico-quântica) com uma precisão aceitável para as utilizações a que são destinados. Designam-se normalmente estes modelos funções de energia potencial molecular ou campos de força. São muitas vezes referidos como modelos de física clássica para simulação molecular, mas tal designação é incorrecta, pois as funções de energia não são deriváveis de leis fundamentais da física clássica, apenas a integração das equações do movimento é feita dentro do formalismo da física clássica. As funções de energia potencial, tal como vamos ver, são melhor descritas como representações empíricas da aproximação de Born-Oppenheimer, onde se considera que o estado fundamental das moléculas é descrito como uma função contínua das coordenadas atómicas [9]. De um modo geral, existindo uma função de energia potencial multinuclear, podem derivar-se as forças sobre cada um dos átomos e, por aproximação, resolver as equações do movimento do sistema para um determinado intervalo de tempo (ver adiante). Dado que os movimentos atómicos se dão na escala do fentosegundo e dado que o número de partículas a considerar é razoavelmente elevado, tais métodos necessitam de considerável capacidade de cálculo.

Históricamente a primeira simulação da dinâmica molecular de um sistema atómico foi feita em 1957

por Alder e Wainwright [10-12] em sistemas de esferas rígidas. No entanto, nestes sistemas as funções de energia potencial não eram contínuas (daí as esferas rígidas). A primeira simulação de dinâmica molecular considerando uma função contínua de energia potencial foi feita em 1964 por Rahman [13] usando um potencial de Lennard-Jones para simular argon líquido. Não é de admirar que a simulação molecular tenha tido um desenvolvimento tão tardio: tal é devido ao desenvolvimento dos meios computacionais que, como se sabe, são uma aquisição relativamente tardia na história da tecnologia. Desde então, inúmeras simulações de sistemas moleculares foram efectuadas.

Embora antes se tivessem utilizado funções de energia potencial para proteínas em técnicas de minimização de energia [14-16], a primeira simulação de dinâmica molecular de uma proteína só foi efectuada em 1977 por McCammon, Gelin e Karplus [17]. Este estudo consistiu em nove picosegundos de simulação da dinâmica molecular do inibidor da tripsina pancreática bovina (BPTI) em vácuo. Esta simulação foi o "primeiro olhar" sobre o modo como as proteínas se comportam à escala atómica: o comportamento era semelhante a um fluído, certas regiões tinham diferentes graus de flexibilidade, o movimento era largamente não-harmónico, etc. Esta simulação foi mais tarde extendida a 100ps [18], tendo sido confirmados os resultados anteriores, mas desde logo se verificou que as proteínas tinham movimentos com flutuações longas no tempo, maiores que o tempo total da simulação, demonstrando as limitações das escalas de tempo simuladas.

Desde o entusiasmo gerado por estes estudos iniciais, a simulação molecular de biomoléculas tornou-se extremamente popular tendo sido desenvolvidos modelos mais sofisticados e atingidas escalas de tempo mais longas. No entanto, existem ainda muitas limitações que é necessário resolver.

4. CAMPOS DE FORÇAS

As funções de energia potencial ou campos de forças são funções contínuas das coordenadas nucleares dos átomos que constituem o sistema molecular. Estas funções não dependem dos electrões como partículas sendo o efeito destes englobado nas propriedades globais dos átomos. Nem poderia ser de outro modo, dado que a dinâmica electrónica não pode ser descrita com as equações determinísticas do movimento da mecânica clássica - uma consequência do princípio de incerteza de Heisenberg. Em relação ao movimento nuclear, dadas as massas envolvidas serem muito mais elevadas que a do electrão, a sua dinâmica pode ser descrita, em muito boa aproximação, pelas leis clássicas. Mesmo assim, a descrição dos átomos de hidrogénio é problemática.

As funções de energia potencial representam a energia potencial de um sistema molecular numa determinada conformação, ou seja de um conjunto de coordenadas cartesianas de todos os átomos do sistema. Estas funções de energia potencial molecular são normalmente compostas por vários termos com um significado físico mais ou menos preciso. Obviamente existem diferenças entre as funções e os parâmetros dos diferentes campos de forças, mas em geral existem muitas semelhanças. Como exemplo, vai-se falar do caso representativo do campo de forças GROMOS [19]. A função de energia potencial deste campo de forças é a seguinte:

$$V(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_{N_{at}}) = \sum_{n=1}^{N_b} \frac{1}{2} K_{b_n} (b_n - b_{0_n})^2 + \sum_{n=1}^{N_\theta} \frac{1}{2} K_{\theta_n} (\theta_n - \theta_{0_n})^2 + \sum_{n=1}^{N_\xi} \frac{1}{2} K_{\xi_n} (\xi_n - \xi_{0_n})^2 + \sum_{n=1}^{N_\phi} [1 + \cos(n_n \phi_n - \delta_n)] + \sum_{i < j}^{N_{at}} \left[\frac{C_{12}(i,j)}{r_{ij}^{12}} - \frac{C_6(i,j)}{r_{ij}^6} + \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 \epsilon_r r_{ij}} \right] +$$

termos especiais

A função V é função das coordenadas generalizadas $\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_{N_{at}}$, sendo N_{at} o número de átomos do sistema, e contém vários termos. Mas, a que correspondem e que significado tem cada um dos termos envolvidos na equação anterior? Assim o primeiro termo,

$$\sum_{n=1}^{N_b} \frac{1}{2} K_{b_n} (b_n - b_{0_n})^2$$

corresponde à soma dos potenciais de todas as N_b ligações covalentes do sistema, e é uma função quadrática descrita pela distância, b_n , entre os dois átomos, por uma constante de força para cada tipo de ligação, K_{b_n} e por uma distância de equilíbrio, b_{0_n} . Este potencial mantém as ligações covalentes em torno da distância de equilíbrio. Por ser uma função quadrática, imediatamente se infere que não pode haver dissociação, e que este potencial não pode ser aplicado a estados vibracionais de muito alta energia.

Analogamente existem termos de potencial aplicado aos N_θ ângulos de ligação do sistema

$$\sum_{n=1}^{N_\theta} \frac{1}{2} K_{\theta_n} (\theta_n - \theta_{0_n})^2,$$

sendo cada termo caracterizado por de uma constante de força, K_{θ_n} e por um ângulo de equilíbrio, θ_{0_n} , para além de obviamente depender do ângulo θ_n formado entre os três átomos. As características são pois semelhantes às do potencial de ligação covalente.

Para acabar de definir a estereoquímica de um sistema molecular falta apenas definir os ângulos diedros, isto é, as interações do tipo ligante definidas entre quatro átomos. É necessário introduzir dois tipos de diedros: os que definem geometrias sem transição, normalmente designados diedros impróprios, e os que definem geometrias com transição, ou periódicas, designados por diedros próprios. Os primeiros são definidos pelo seguinte potencial:

$$\sum_{n=1}^{N_\xi} \frac{1}{2} K_{\xi_n} (\xi_n - \xi_{0_n})^2.$$

Como se vê, são mais uma vez funções quadráticas com uma constante de força K_{ξ_n} e um ângulo de equilíbrio ξ_{0_n} . Este tipo de diedros serve, por exemplo, para definir quiralidades em tetraedros ou planaridade em anéis, tal como está ilustrado na seguinte figura:

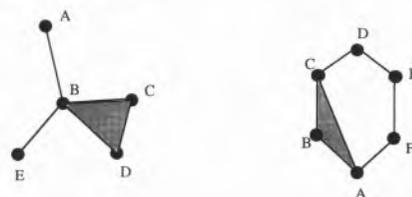


Fig. 1 - Uso de diedros impróprios. No caso da esquerda, o potencial de diedro impróprio serve para manter o ângulo ξ_n formado pela ligação AB com o plano BCD (o mesmo se aplicada a BE). Assim a quiralidade é mantida. No caso da direita, ilustra-se o uso do potencial de diedros impróprios para manter a ligação CD no plano ABC. Neste caso o ângulo de equilíbrio será zero para manter a planaridade.

Finalmente temos o caso do potencial de diédros próprios, que, pela primeira vez no caso dos potenciais ligantes, não é uma função quadrática:

$$\sum_{n=1}^{N_\phi} [1 + \cos(n_n \phi_n - \delta_n)].$$

Este tipo de potencial, que se aplica a todos os N_ϕ diédros do sistema, contém uma constante de força, K_{ϕ_n} , mas contém para além do ângulo de equilíbrio, δ_n , um outro termo, n_n que é designado por multiplicidade do diedro. A expressão acima representa obviamente uma função periódica. Estas funções aplicam-se em torno de ligações simples (embora haja excepções), onde a rotação é possível, mas onde as diferentes posições de rotação não têm a mesma energia. O caso do etano é ilustrativo deste tipo de interações: tem dois extremos em energia, a configuração em estrela e a configuração em eclipse, sendo a última a de mais alta energia. Dada a simetria do sistema, temos três possíveis configurações de cada um dos tipos, daí que a função de energia potencial seja degenerada (periódica) e daí a razão do uso de uma constante de multiplicidade.

Os termos descritos até agora definem o sistema químico tal como ele é localmente. No entanto, quando passamos para moléculas maiores que o alcance destes termos locais, ou quando consideramos as interacções intermoleculares, têm que ser considerados outro tipo de funções para garantir a descrição destas mesmas interacções. São estas normalmente as interacções de van der Waals e as interacções electrostáticas, descritas no penúltimo termo da função de energia potencial e que, em geral, se designam interacções não ligantes.

As interacções de van der Waals são normalmente descritas por uma equação de Lennard-Jones:

$$\frac{C_{12}(i,j)}{r_{ij}^{12}} - \frac{C_6(i,j)}{r_{ij}^6}$$

Esta expressão tem um termo repulsivo que depende da distância r_{ij} entre os dois átomos elevado à potência de doze, e um termo atractivo que depende igualmente desta distância, mas elevada à potência de seis. Ambos os termos contêm constantes de interacção, $C_{12}(i,j)$ e $C_6(i,j)$, que dependem dos dois tipos de átomos em interacção. A parte repulsiva evita que os átomos colapsem um no outro e a parte atractiva corresponde às forças de dispersão de London, que são do tipo dipólo induzido-dipólo induzido. A combinação destes dois termos origina um mínimo de energia potencial a uma determinada distância entre os dois átomos.

O potencial electrostático nos campos de forças mais comuns é normalmente descrito com uma equação de Coulomb:

$$\frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0\epsilon_r r_{ij}}$$

Esta depende das cargas dos dois átomos em interacção, q_i , q_j , da constante dieléctrica relativa ϵ_r (para além da permitividade eléctrica do vácuo, ϵ_0) e do inverso da distância entre os dois átomos, r_{ij} . Devido à dependência do inverso da distância, o potencial electrostático tem um alcance longo.

Os dois tipos de potenciais não ligantes acima descritos não se aplicam a todos os pares de átomos do sistema molecular. De facto, considera-se que a nível local, o sistema é apenas descrito pelas interacções ligantes (ligações covalentes, ângulos de ligação, diedros impróprios e próprios). Para as interacções electrostáticas, todos os pares de átomos entre os quais existe uma interacção do tipo ligante são pares excluídos. Para as interacções de van der Waals, todos os pares com uma distância menor que três ligações covalentes são excluídos, mas os que estão a uma distância de três ligações (podendo portanto formar um diedro) são contabilizados, embora com termos de interacção diferentes dos normais.

Existem campos de forças moleculares para todos os gostos e tal estado de coisas deriva do próprio carácter empírico destas funções, que implica que se derivem os parâmetros intervenientes para se ajustar os modelos aos dados experimentais. Os mais populares em proteínas são o CHARMM [20], o AMBER [21, 22] o GROMOS [19] o OPLS [23], CFF-DISCOVER [24, 25], TRIPOS [26]. São bastante equivalentes em termos de funcionais, embora possam conter diferenças substanciais nos parâmetros utilizadas. Deve-se notar que qualquer campo de forças só deve ser aplicado no tipo de moléculas para as quais foi desenvolvido. Para se obterem os parâmetros adequados para a simulação de um tipo de moléculas é necessário recorrer a um grande número de resultados experimentais ou de natureza químico-quântica. Estes resultados podem ser estruturas de moléculas modelo, estruturas de macromoléculas, dados de espectroscopia (por exemplo infravermelho), entalpias de formação, entalpias de sublimação, momentos dipolares, cargas obtidas por métodos quânticos, etc. O campo de forças tem que ser capaz de reproduzir estes resultados experimentais e para tal, muitas vezes ajustam-se os parâmetros por tentativa e erro até se obter o efeito dese-

jado. Existem no entanto métodos "racionalmente" para derivar campos de forças autoconsistentes [9]. As relações com os dados experimentais são em muitos casos óbvias, tal como nos casos em que comprimentos de ligação de equilíbrio são introduzidos, mas noutros casos é necessário recorrer a algum formalismo químico-físico.

5. USO DE CAMPOS DE FORÇAS

5.1 Minimização de energia

A função de energia potencial molecular pode ser utilizada de diversas maneiras. Uma das mais simples consiste em utilizar a função (e eventualmente a sua derivada) para se fazer minimização de energia, isto é, mover as coordenadas atómicas de modo a decrescer a energia potencial do sistema. Conformações com energia potencial mais baixa correspondem, dentro de certos limites, a conformações mais representativas da molécula em questão. No caso de proteínas, a minimização de energia não pode ser usada como um método geral de determinação de estrutura devido ao largo espaço conformacional. De notar que a minimização peca por uma irregularidade teórica fundamental que pode ser importante em muitos casos: a função a minimizar deveria ser a energia livre e não a energia potencial. Infelizmente as descrições de energia livre estão muito menos desenvolvidas do que as descrições de energia potencial, de modo que tal processo é difícil.

5.2 Metropolis Monte-Carlo

Outro dos usos frequentes de funções de energia potencial é o designado método de Metropolis Monte-Carlo [27]. Neste método, as coordenadas iniciais do sistema molecular são modificadas pela adição de um pequeno vector com uma direcção aleatória. A aceitação desta modificação depende do valor da diferença entre a energia final e a energia inicial, ΔE :

a) Se $\Delta E \leq 0$ o movimento é aceite.

b) Se $\Delta E > 0$ o movimento é aceite com uma probabilidade igual a $\exp(-\frac{\Delta E}{kT})$. Esta probabilidade é uma probabilidade de Boltzmann.

Se a condição a) origina um método similar à minimização de energia, a condição b) introduz um novo factor, a temperatura do sistema, e baseada nesta temperatura, vem uma probabilidade de transição entre os dois estados, o final e o inicial. Esta introdução da temperatura introduz algo verdadeiramente importante que é a possibilidade de o sistema aceder a configurações com um valor mais alto de energia, dependendo de um factor de probabilidade. Esta metodologia permite ao sistema libertar-se de mínimos locais e de barreiras de potencial, factores que afectam grandemente os métodos de minimização de energia.

Para além destas vantagens no campo da pesquisa conformacional, o método de Metropolis Monte-Carlo tem grande importância do ponto de vista termodinâmico, pois permite que o sistema experimente conformações com probabilidade de acordo com a distribuição de Boltzmann de energias à temperatura em questão. Se o método for executado durante um número suficiente de passos, a função de partição do sistema (uma função das configurações possíveis do sistema) pode efectivamente ser calculada e dela podem ser derivadas importantes funções termodinâmicas, tais como a energia livre. Infelizmente, isso apenas pode ser feito para sistemas de dimensão reduzida.

Muito embora a sua simplicidade e grande número de aplicações conhecidas, o método de Metropolis Monte-Carlo é considerado inferior à simulação de dinâmica molecular [28] em termos de eficiência de pesquisa conformacional.

5.3 Dinâmica molecular

Finalmente chegamos àquilo que é considerado o método mais

comum nos métodos baseados em campos de forças: simulação da dinâmica molecular. Embora não tão simples como nos métodos descritos anteriormente, os conceitos envolvidos em simulação de dinâmica molecular são conceitos comuns a qualquer aplicação mecânica. Assim, podemos começar com a clássica equação de Newton:

$$\mathbf{F}_i = m_i \mathbf{a}_i = m_i \frac{d^2 \mathbf{r}_i(t)}{dt^2}$$

$$\frac{d^2 \mathbf{r}_i(t)}{dt^2} = \frac{\mathbf{F}_i}{m_i}$$

onde m_i e \mathbf{r}_i são a massa e a posição da partícula i e \mathbf{F}_i o vector força actuando em i no instante de tempo t . A força sobre a partícula i , sendo conhecida a função de energia potencial $V(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n)$, pode ser obtida pela relação:

$$\mathbf{F}_i = -\frac{\partial V(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n)}{\partial \mathbf{r}_i}$$

ou de uma maneira mais geral:

$$\mathbf{F} = -\nabla V(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n)$$

A equação do movimento e a equação da força são suficientes para descrever a dinâmica de um sistema de partículas, tal como é um sistema molecular. Infelizmente não existem soluções exactas para a dinâmica deste sistema, o que significa que tem que se recorrer a métodos aproximados. Em geral, estes baseiam-se no conhecimento das posições e velocidades de um sistema a um determinado tempo t , e resolvem os sistemas de equações para o tempo $t+\Delta t$, e assim sucessivamente. Como exemplo, consideremos o mais simples desses métodos, o método de Euler:

$$\mathbf{v}_i(t + \Delta t) = \mathbf{v}_i(t) + \frac{\mathbf{F}_i}{m_i} \Delta t$$

$$\mathbf{r}_i(t + \Delta t) = \mathbf{r}_i(t) + \mathbf{v}_i(t)\Delta t$$

Como se vê, as velocidades e posições em cada passo são usadas para o cálculo das velocidades e posições no passo seguinte. Na realidade o método de Euler é bastante ineficiente (embora seja ilustrativo) e no caso dos sistemas moleculares o mais usado é o método de Verlet [29] que se baseia em princípios similares. O intervalo de tempo Δt a usar tem que ser suficientemente pequeno para o algoritmo ser estável e, dada a dinâmica dos sistemas moleculares, Δt tem em geral que se situar abaixo do femtosegundo. Para muitos casos Δt é de 2 femtosegundos, sendo que para fazer uma simulação de 100ps são necessários 50000 passos de integração. Simulações na escala do nanosegundo são normalmente necessárias para muitos estudos, pelo que uma simulação em solvente (ver adiante) pode levar mais de um mês de cálculo contínuo numa *workstation* comum.

Com a "maquinaria" descrita até aqui, já seria possível proceder à simulação da dinâmica molecular de um sistema. No entanto, com o que foi descrito até agora só se poderiam fazer simulações a energia constante e com moléculas em vácuo, o que é, em muitas aplicações, algo manifestamente inadequado. É necessário pois introduzir métodos para incorporar controlo de temperatura e métodos para simular solvatação.

5.4 Controlo de temperatura

O método mais simples para manter a temperatura constante é escalar as velocidades do sistema de modo a obter-se a temperatura desejada. Este processo tem no entanto o inconveniente de introduzir discontinuidades no sistema e de ser fisicamente pouco realista. Alternativamente, um dos métodos mais usados em simulação de sistemas macromoleculares é o chamado formalismo do banho térmico, descrito por Berendsen e colaboradores [30]. Em termos simplificados, considera-se um acoplamento entre o sistema a simular e um banho térmico. Para tal considera-se a seguinte equação diferencial,

que tem que ser obedecida de modo a haver acoplamento:

$$\left(\frac{dT}{dt} \right)_{\text{banho}} = 2\gamma(T_0 - T).$$

T_0 é a temperatura que se pretende atingir e T a temperatura do sistema, sendo γ uma constante que tem o significado físico de uma fricção, constante para todas as partículas (tal interpretação deriva da equação de Langevin). Com tal equação diferencial pode chegar-se a uma constante de escalamento λ que é efectuado em cada passo de integração:

$$\gamma = \sqrt{\left[1 + \frac{\Delta t}{\tau_T} \left(\frac{T_0}{T} - 1 \right) \right]} \tau_T = \frac{1}{\gamma},$$

sendo Δt a constante de integração e τ_T uma constante com dimensões de tempo, e que se designa por constante de acoplamento. Esta constante pode ser interpretada como um tempo de meia vida de uma perturbação térmica e, como tal, quanto mais pequeno o seu valor mais "forte" é o acoplamento e mais eficiente é a manutenção da temperatura em torno do valor padrão T_0 .

5.5 Fronteiras usadas em simulação de dinâmica molecular - inclusão da solvatação.

A inclusão do solvente e os seus efeitos está muitas vezes relacionada com a definição de fronteiras para a interacção, por isso estes dois temas são incluídos no mesmo tópico. O solvente tem basicamente dois tipos de efeitos: o efeito mecânico ou de fricção e o efeito devido a interacções não ligantes (electrostáticas e van der Waals). Os modelos de solvatação existentes tentam reproduzir pelo menos uma destas características. Em teoria, o efeito mecânico poderia ser tratado com o auxílio de uma equação de Langevin, introduzindo termos de fricção e forças aleatórias de superfície (ver [31]). Já os

efeitos do solvente devidos às interacções não ligantes entre o solvente e a molécula a simular são de muito mais difícil modelação, não obstante existirem numerosos modelos desenvolvidos para o efeito, principalmente para os componentes mais fortes que são as interacções electrostáticas (para uma revisão ver [32]). É necessário aqui fazer um pequeno parentesis sobre o cálculo de interacções não ligantes em grandes sistemas. O número de pares de átomos interactuantes num sistema molecular pode ser muito grande. Por exemplo se tivermos 1000 átomos, o número máximo de pares interactuantes é 499500. Se tal número até poderia ser manejável, deve referir-se que 1000 átomos correspondem a uma proteína pequena em vácuo, sendo de considerar muitos mais átomos numa simulação com solvente (ver adiante), pelo que o cálculo deste tipo de interacções pode tornar-se demasiado demorado. Grande esforço tem sido investido na redução da dimensão deste problema sem perda da realidade física. O método mais utilizado é o de estabelecer um raio máximo em redor de cada átomo, a partir do qual se considera que as interacções são desprezáveis. Raios desde 8Å até 14Å são valores comuns. De notar que se, devido ao rápido decaimento com a distância, as interacções de van der Waals são realmente desprezáveis para além de distâncias como estas, tal já não acontece com as interacções electrostáticas, pelo que o uso deste tipo de aproximações é ainda um problema grave. Existem maneiras de reduzir a sua gravidade, mas mesmo assim continua a ser uma das maiores fraquezas da simulação molecular.

Voltando à questão dos efeitos de solvente em geral, obviamente que o método mais simples é ignorar esses efeitos de todo e fazer a simulação em vácuo. Esta aproximação tem no entanto grandes limitações, pois não se pode esquecer que as proteínas são polieletrólitos, muitas vezes com um número elevado de grupos ionizáveis à superfície. Na ausência do efeito dieléctrico do solvente e de

contra iões, estas cargas originam enormes forças que podem levar à "destruição" da proteína na simulação. Para moléculas sem grupos ionizáveis, tal metodologia pode no entanto ser adequada. Para evitar os efeitos indesejáveis acima descritos, pode-se considerar que os grupos carregados à superfície estão neutralizados pelos efeitos de solvente e reduzir-lhes a carga formal [33]. Outra aproximação é utilizar uma constante dieléctrica dependente da distância entre grupos interactuantes. Tal faz com que as interacções electrostáticas decresçam mais rapidamente com a distância e os efeitos destrutivos são eliminados. No entanto, estas aproximações e outras mais sofisticadas, não são adequadas para a maioria dos problemas, embora possam ter grandes vantagens no caso da pesquisa conformacional. Hoje em dia, o melhor meio de simular solvente é colocá-lo explicitamente na simulação. Tal consegue-se rodeando a proteína de modelos de moléculas de água. Esses modelos são criados da mesma forma que se criaram os modelos de potencial para simular proteínas. Conjuntamente com estes modelos introduzem-se fronteiras, que podem ser regiões rígidas ou pseudo-rígidas, ou podem ser condições periódicas de fronteira. Essas fronteiras servem para manter as moléculas do solvente confinadas ao espaço em redor da proteína e para manter a correcta densidade do líquido.

O uso de regiões rígidas ou pseudo-rígidas pode ser exemplificado na figura 2:

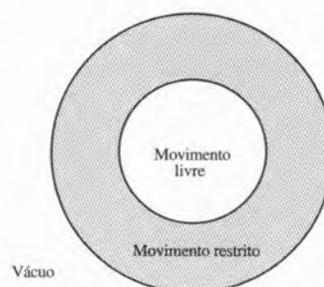


Fig. 2 - Representação esquemática do uso de regiões rígidas ou semi-rígidas.

Existe portanto uma região formada por solvente e/ou proteína que possui movimento restrito (o que pode significar que os átomos nessa zona oscilam em torno de posições de equilíbrio) e que delimita a região onde o movimento é livre. Fora disso existe o vácuo. A região onde se podem estudar as propriedades do sistema é apenas a região livre.

O uso de condições periódicas de fronteira é uma maneira mais elegante de simular solvatação. Consiste em circundar o sistema a simular por cópias dele próprio, como se pode ver na seguinte representação a duas dimensões (figura 3):

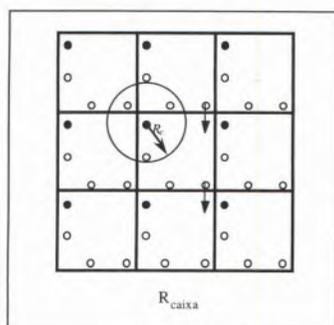


Figura 3.

Fig. 3 - Representação esquemática do uso de condições periódicas de fronteira a duas dimensões. O sistema central tem oito cópias dele próprio em seu redor. O átomo situado no centro da circunferência não "vê" as suas cópias nos sistemas circundantes, devido ao uso do raio de interação máxima R_c .

Esta metodologia, aliada ao uso de um raio de interação máxima para as interações não ligantes (R_c), como foi descrito anteriormente, faz com que o sistema em geral fique rodeado por uma "solução infinita" (dado que os átomos não "vêm" para além de R_c e R_c é menor do que R_{caixa}). Para além disso, com esta metodologia, um átomo que saia por um lado da "caixa" (como se vê na figura) entra pelo lado oposto da mesma, simulando efectivamente um contínuo. Obviamente que tal é um pseudo-contínuo, pois o sistema é periódico, mas dado o uso do raio R_c para as interações, os átomos do sistema não "vêm" tal periodicidade. A três dimensões, a construção

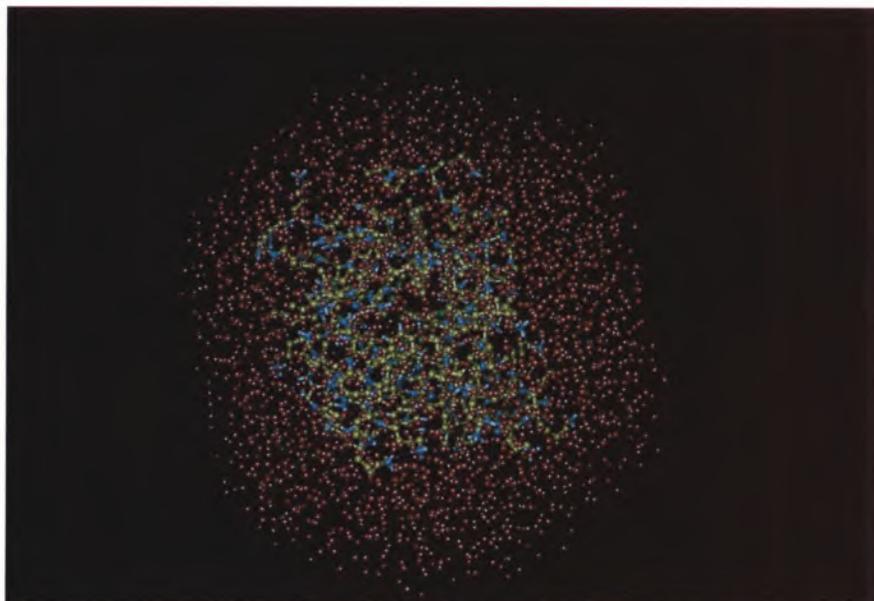


Fig. 4 - Citocromo c_3 dentro de uma caixa octaédrica de solvente. Apenas os átomos de oxigénio das moléculas de água estão representados para melhor visualização.

de tal metodologia pode assumir diversas formas. A mais simples é considerar um cubo com a proteína a simular solvatada numa quantidade suficiente de água (tipicamente a relação é de 1/10 (átomos da proteína)/(átomos de água)) e "replicar" este cubo em todas as direcções. Outras alternativas que proporcionam uma melhor eficiência de solvatação com menor número de moléculas de água são muitas vezes usadas. O octaedro truncado é um exemplo comum (Figura 4).

Relativamente à replicação das caixas em todas as direcções, deve-se dizer que tal não é feito na prática, mas dada a periodicidade do sistema é possível derivar algoritmos que entrem em conta com este dado sem aumentar o número de cálculos e o número de partículas. O processo é realmente eficiente e o uso deste tipo de solvatação é considerado hoje o mais avançado em simulação molecular. Mesmo assim, é necessário simular sistemas com dezenas de milhares de átomos o que continua a ser uma grande limitação.

De notar que com a inclusão de tal metodologia, existe outro factor que pode entrar em jogo, que é a pressão do sistema. A água tem valores de compressibilidade longe de

desprezáveis e nada garante que a pressão inicial do sistema, quando se rodeia de moléculas de água, seja a pressão adequada. Para tal, e de um modo similar ao usado com a temperatura, introduz-se um acoplamento a um banho externo de pressão [30]. Tal processo aumenta ou diminui a dimensão da caixa de simulação de modo a atingir a pressão desejada.

6. APLICAÇÕES

6.1 Movimentos moleculares

A compreensão do modo como as moléculas se movem é um fim em si mesmo. Como já foi dito anteriormente, nenhuma técnica experimental permite acompanhar a dinâmica molecular com o nível de detalhe acessível às técnicas de simulação. Os movimentos moleculares são múltiplos e variados. Como exemplo, na figura 5 apresentam-se pormenores da dinâmica do citocromo c_6 .

Para além de se observarem os fenómenos dinâmicos em si, também existe a possibilidade de se quantificarem as escalas de tempo características destes (e mesmo as barreiras de energia livre entre estados). Um exemplo clássico é a rotação de tiro-

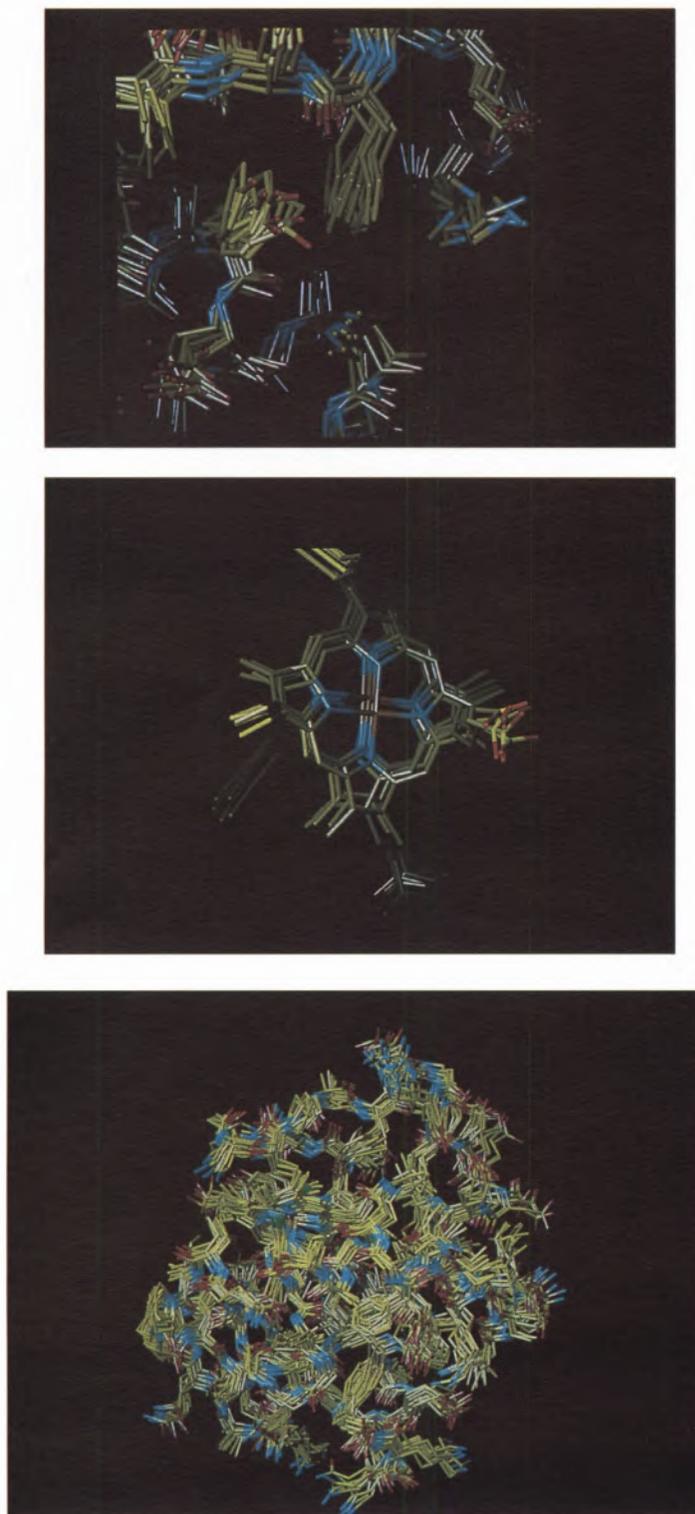


Fig. 5 - Pormenores da dinâmica do citocromo c_6 em solvente. Várias estruturas retiradas ao longo de uma simulação (separadas por 1 picosegundo) são sobrepostas usando modelos em que as ligações químicas se representam por segmentos unindo os átomos. Diferentes cores representam diferentes tipos de átomos. a. Dinâmica de cadeias laterais. b. Dinâmica do hemo (cadeias laterais não são representadas). c. Dinâmica da proteína.

sinas em proteínas [34]. O comportamento de pequenos ligandos e a sua interacção com as proteínas é também objecto de algum estudo. O movimento do monóxido de carbono dentro da mioglobina [35] é um exemplo deste tipo de estudos, embora aqui as técnicas de simulação de dinâmica molecular não sejam as habituais.

Movimentos de amplitude mais alargada em proteínas podem ser estudados com técnicas de simulação, mas muitas vezes requerem simulações mais longas ou o uso de técnicas especiais. Exemplos do estudo de vibrações de partes consideráveis da estrutura proteica existem na literatura [4, 36], tendo sido desenvolvidos métodos cujo objectivo é precisamente o tratamento deste tipo de movimentos [37, 38]. Estudos de ruptura da ligação entre duas moléculas [39] é outro exemplo interessante do estudo de movimentos alargados.

Dentro deste tema dos movimentos de longo período gostaria de referir o estudo de alterações conformacionais dependentes da electrostática do *loop* interno da porina de *Rodhobacter capsulatus* [6, 40]. As porinas formam largos canais transmembranares que podem controlar o seu estado de permeabilidade a pequenos solutos mediante alterações do potencial eléctrico da membrana onde se encontram. Com técnicas de dinâmica molecular, aliadas a perturbações electrostáticas, foi possível estudar transições reversíveis entre estados conformacionais com diferente permeabilidade do poro. Tal é exemplificado na figura 6:

6.2 Determinação conformacional

O estudo do *fold*ing de proteínas (modo como as proteínas adquirem a sua estrutura tridimensional) é um dos problemas fundamentais ainda não resolvidos da biologia molecular actual. A dinâmica molecular e outras técnicas relacionadas têm sido extensivamente utilizadas no estudo deste tipo de problemas, com vista a

desenvolver métodos de previsão de estrutura e a compreender o processo termodinâmico e cinético que tem lugar. No entanto, uma descrição completa do campo está além do âmbito deste artigo e dirijo o leitor para alguns trabalhos representativos [41-43].

A determinação da estrutura tridimensional *ab initio* (i.e., sem pressupostos iniciais) de proteínas a partir do conhecimento da sua sequência de resíduos de aminoácidos é difícil por duas razões: o grande número de graus de liberdade a considerar e a participação da solvatação em tal processo.

Para se determinar a conformação de moléculas em solução usando métodos físicos, é necessário recorrer a técnicas que aumentem a velocidade de pesquisa conformacional, pois a dinâmica molecular à temperatura fisiológica apenas consegue percorrer um número muito reduzido de estados conformacionais dentro da escala de tempo simulável. A técnica mais comum para acelerar este processo é o designado *simulated annealing* [44], cujo nome deriva de um procedimento comum em metalurgia [45]: se um metal é arrefecido subitamente torna-se frágil, o que é um indicativo que a estrutura ao nível atômico deste metal não está otimizada. Se pelo contrário o metal for arrefecido lentamente, torna-se muito mais difícil de quebrar. A relação entre este processo metalúrgico e a simulação molecular é simples: a simulação de moléculas complexas como as proteínas facilmente cai em mínimos locais da função de energia potencial devido à complexidade do espaço conformacional e devido a altas barreiras de energia entre estados. No entanto, se se simularem as moléculas a alta temperatura, essas barreiras podem ser transpostas, e se se arrefecer lentamente, a molécula tem tempo para pesquisar mais mínimos e acabar num hipotético mínimo global. De notar que não é no uso da alta temperatura que está o cerne do método, mas sim no arrefecimento lento.

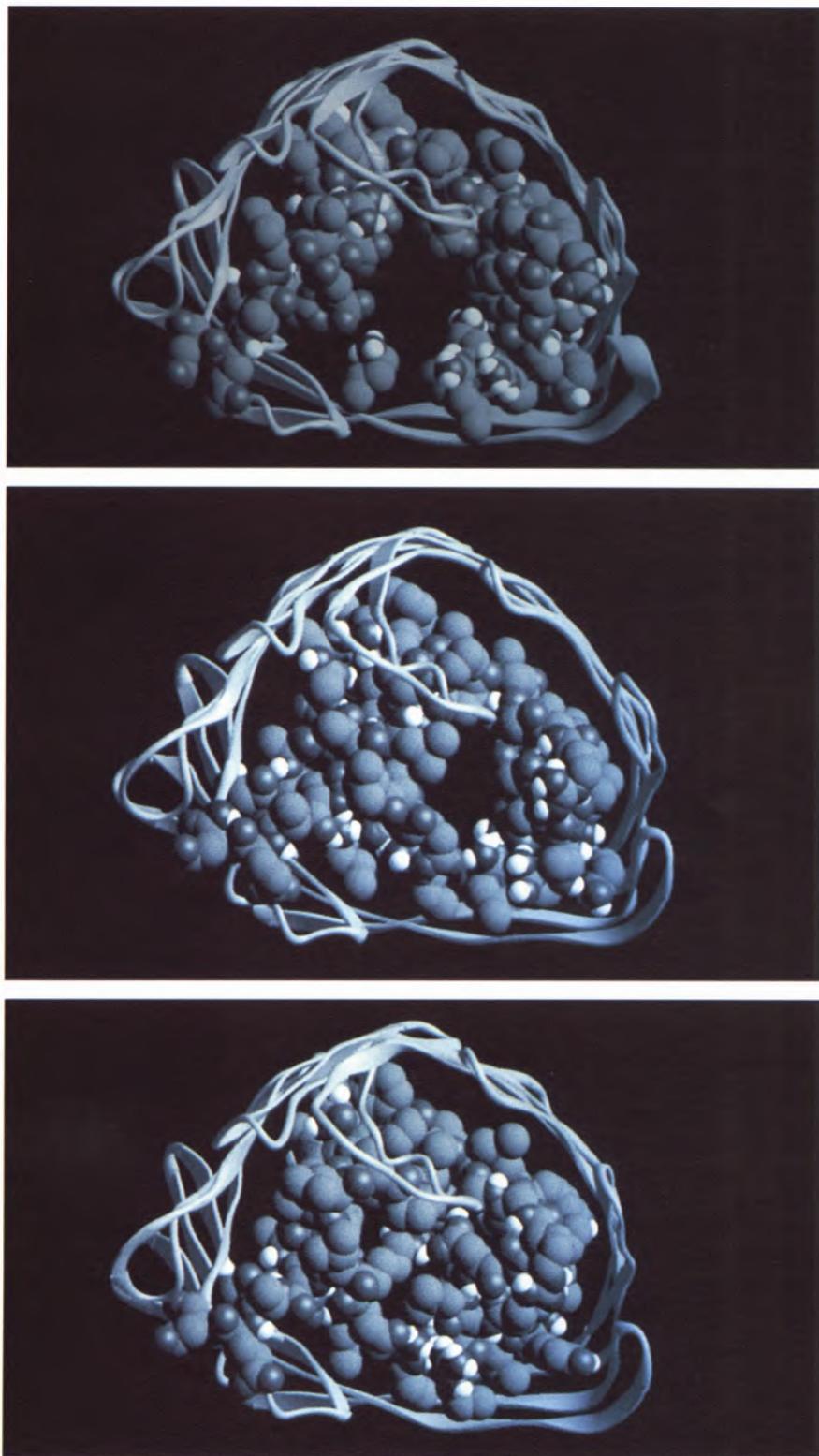


Fig. 6 - A figura a representa o estado aberto do poro (aquele encontrado na estrutura obtida por difração de raios X). A figura b representa um estado reversível semi-fechado do poro e a figura c representa um estado completamente fechado. De notar que a proteína está representada apenas de um modo simplificado, como se fosse uma fita, apenas os átomos do loop interno estão destacados.

Mesmo com *simulated annealing*, o limite para a determinação da estrutura de péptidos livres em vácuo parece ser de não mais de 12 resíduos [46, 47] utilizando descrições completas (todos os átomos) da molécula. Como se vê o problema é ainda de muito difícil resolução. Existem técnicas, como o *Locally enhanced sampling*, que permitem tornar o processo mais eficiente, sendo mesmo possível a determinação de estruturas em solvente [48, 49].

A técnica de *simulated annealing* tem grande utilização nos processos de determinação e refinamento de estruturas de proteínas utilizando cristalografia de difração de raios X [50-52] e NMR multidimensional [53, 54]. Nestes casos, para além do campo de forças convencional, são introduzidos dados experimentais obtidos com estas técnicas (também numa formulação semelhante à do campo de forças), o que leva a que a determinação da estrutura final seja possível com este método de optimização. O campo de forças é usado como um conjunto de regras químicas que dirigem a pesquisa e o *simulated annealing* como uma mera técnica de optimização.

6.3 Métodos termodinâmicos

Talvez a mais interessante aplicação dos métodos de simulação consista nos designados métodos termodinâmicos, por um lado, pela sua elegância e potencialidades e, por outro lado, porque permitem correlacionar o mundo microscópico das técnicas de simulação com o mundo real das quantidades termodinâmicas, tal como a energia livre, por exemplo.

A derivação das bases em que assentam os métodos termodinâmicos aplicados neste contexto foi feita em 1954 por Zwanzig [55]. A descrição destes métodos exige uma formulação de mecânica estatística que, embora simples, é um pouco extensa para ser aqui apresentada na totalidade. Para revisões remeto o leitor para [56-58].

A energia livre de um sistema pode ser obtida a partir da função de partição. Na prática tal é difícil excepto para sistemas muito pequenos [8]. No entanto, se estivermos interessados não na energia livre, mas em diferenças de energia livre devidas a uma perturbação de um sistema padrão, existem formulações que nos permitem obter tal diferença. Consideremos um sistema regido por um hamiltoneano (isto é energia cinética + energia potencial) H_0 e consideremos que este hamiltoneano é afectado por um hamiltoneano de perturbação H_1 , de modo a gerar um sistema com hamiltoneano $H = H_0 + H_1$. H corresponde a um sistema perturbado de H_0 (imaginem-se por exemplo que se quer estudar o efeito da variação de uma carga parcial de um átomo na energia livre). A diferença de energia livre de Helmholtz $\Delta A = A - A_0$ pode ser obtida por:

$$\Delta A = A - A_0 = -kT \ln \left\langle e^{-\frac{H_1}{kT}} \right\rangle_0$$

Tal expressão correlaciona a diferença de energia livre entre o estado perturbado e o estado padrão, fazendo uma média da quantidade (é o que representam os símbolos $\langle \rangle$) $e^{-\frac{H_1}{kT}}$ no sistema regido pelo hamiltoneano H_0 (é o que significa o subscrito '0'). Essa média pode ser calculada a partir de uma simulação de dinâmica molecular do sistema padrão, ou uma simulação do tipo Metropolis Monte-Carlo.

O método como descrito tem grandes limitações, sendo a maior das quais a de ser válido apenas para perturbações pequenas [59]: quando a perturbação é grande, o sistema padrão não tem informação estatística sobre o estado perturbado, i.e., configurações prováveis do estado perturbado não ocorrem com suficiente probabilidade no estado padrão, o que é uma condição necessária para o método funcionar. Para resolver este problema é necessário dividir a perturbação em perturbações mais pequenas. Imagine-se que temos um estado inicial A e um esta-

do perturbado B, que, considerando o exemplo da carga, podem ser dois estados com cargas parciais diferentes. Para dividir a perturbação entre A e B em passos manejáveis, podemos considerar o seguinte potencial misto (consideremos que a energia cinética é constante)

$$V(\lambda) = (1 - \lambda)V_A + \lambda V_B \quad \lambda \in [0, 1]$$

sendo λ um parâmetro que "transforma" o sistema A no sistema B (por um processo que tem mais de alquímico do que químico!). Nestas circunstâncias, com uma formulação designada por perturbação estatística, a energia livre total da perturbação pode ser dada por

$$A_B - A_A = \sum_{\lambda=0}^1 -kT \ln \left\langle e^{-\frac{\Delta V}{kT}} \right\rangle_{\lambda}$$

onde

$$\Delta V = V(\lambda + d\lambda) - V(\lambda).$$

Note-se que agora as médias são calculadas para cada valor de λ considerado ao longo do intervalo. O número de passos depende do valor da perturbação.

De notar que o caminho de perturbação é completamente irrelevante para os fundamentos teóricos do método, pois a energia é uma função de estado, que só depende do estado inicial e do estado final.

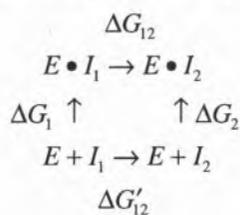
Outra metodologia que também se baseia no uso de um parâmetro de "transformação" é a designada integração termodinâmica artificial. Neste processo a diferença de energia livre entre os dois sistemas é dada por:

$$\Delta A = \int_{\lambda=0}^1 \left\langle \frac{\partial V(\lambda)}{\partial \lambda} \right\rangle_{\lambda} d\lambda.$$

Neste caso a média a calcular é uma média de uma derivada parcial. Este processo tem a vantagem em relação à perturbação estatística, de que as médias a diferentes valores de λ não dependem dos valores de λ anteriores, podendo ser calculados independentemente.

São óbvias as potencialidades de aplicação destes métodos termodinâmicos, embora estes não possam ser considerados uma panaceia universal para qualquer problema. Falemos primeiro das limitações dos métodos: estas são basicamente duas, a primeira metodológica e a segunda computacional. Metodologicamente é necessário notar que qualquer perturbação implica uma mudança de uma função de energia potencial de um sistema para um sistema alterado. Portanto é sensível à qualidade dos parâmetros do campo de forças e ao modo como as forças são calculadas. A limitação computacional é a de que dados os extensos espaços conformacionais acessíveis às proteínas, a obtenção de médias representativas é computacionalmente muito demorada pois implica simulações longas.

Falemos agora das aplicações. A maioria das aplicações destes métodos em proteínas consiste no cálculo de diferenças de energia livre de ligação de inibidores (este é um problema muito comum no *design* de fármacos). Para efectuar estes tipo de cálculos e outros temos que considerar ciclos termodinâmicos [60]:



Este ciclo representa a ligação de dois inibidores I_1 e I_2 , a um mesmo enzima E . ΔG_1 e ΔG_2 representam as energias livres de ligação do inibidor 1 e 2 respectivamente. É a diferença entre essas duas energias livres que vai indicar se 1 se liga mais do que 2 (em termos termodinâmicos) ou vice-versa. Esta diferença pode ser expressa a partir do ciclo como:

$$\Delta G_1 - \Delta G_2 = \Delta G'_{12} - \Delta G_{12}$$

correspondendo $\Delta G'_{12}$ e ΔG_{12} às diferenças de energia livre envolvidas nos

processos não-físicos de transformação do inibidor 1 no inibidor 2 quando ligados à proteína ou em solução, respectivamente. Estes processos, embora não-físicos, são mais simples de implementação e de cálculo que os processos de ligação dos inibidores. Em resumo, faz-se a transformação dos inibidores em solução e na enzima e com as energias livres obtidas pode calcular-se a diferença entre as energias livres de ligação.

Alguns exemplos de aplicação destas metodologias em proteínas são a determinação da afinidade relativa de inibidores [61], sobre a estabilidade de proteínas mutantes [62], cálculo de potenciais redox [63] ou diferenças de potenciais redox [64], etc.

6.5 Estudo de reacções em enzimas

O estudo de reacções químicas usando metodologias baseadas em campos de força pode parecer impossível à primeira vista. Mas na verdade, quando aliadas a um método quântico, este tipo de estudos podem ser extremamente interessantes. Talvez o precursor deste tipo de estudos tenha sido Karplus em 1965 quando estudou a cinética de permuta da reacção $H+H_2 \rightarrow H_2+H$ usando trajetórias clássicas [65].

Mesmo os aspectos termodinâmicos das reacções dentro de enzimas (em termos de energias de activação por exemplo) podem ser estudados com estas técnicas. É necessário definir um caminho reaccional e utilizar um método quântico para definir as propriedades das moléculas (cargas, constantes de força, geometrias, etc) ao longo desse caminho reaccional. Depois podem aplicar-se os métodos termodinâmicos descritos anteriormente para se estudar, em termos quantitativos, como a proteína modula a energia livre ao longo desse caminho de reacção (em relação ao vácuo, ou solução). Warshel foi pioneiro neste tipo de estudos e um exemplo é o mecanismo da reacção catalizada pela anidrase carbónica [66].

Métodos dinâmicos foram tam-

bém usados para observar o modo como a proteína reage após uma reacção química. Um exemplo deste tipo de estudos são os trabalhos realizados no centro reaccional do fotosistema [67].

7. DIRECÇÕES FUTURAS

Dado o ponto em que o campo se encontra é de prever avanços derivados de dois tipos de factores: desenvolvimento de metodologias e progressos ainda constantes no poder computacional. Em relação ao primeiro é óbvio que os métodos podem ser desenvolvidos com melhores parametrizações dos campos de forças, inclusão de importantes tipos de interacções, tais como, por exemplo, a polarizabilidade, melhores métodos de cálculo de interacções e, possivelmente, desenvolvimentos no campo de solvatação implícita (sem o uso de modelos de moléculas de água). Em relação ao sempre crescente aumento do poder computacional esse continua a ser um factor importante a considerar no campo da simulação molecular, pois este tipo de técnicas tem estado sempre nos limites do calculável. O desenvolvimento de meios de cálculo mais rápidos possibilitaria o acesso a novas escalas de tempo e o estudo de novos tipos de problemas. O futuro destas técnicas vai certamente ter grande impacto e importância na engenharia de proteínas, cujo objectivo último é fazer um *design* racional de macromoléculas com características úteis para os seus "criadores". Para tal é necessário entender a física destes sistemas e sonhar: "Proteins are dynamic molecules; a protein engineer must be a choreographer rather than a sculptor. The time has come to teach proteins new dances" [68].

AGRADECIMENTOS

Quero agradecer a Isabel Solange Oliveira, Joaquim Mendes e Paulo Martel

pela revisão do manuscrito e por sugestões. Agradeço também o apoio financeiro do JNICT e do PRAXIS XXI.

* Instituto de Tecnologia Química e Biológica, UNL,
Apartado 127, 2780 Oeiras, Portugal
Tel: 01 4417823, Fax 01 4411277,
e-mail: claudio@itqb.unl.pt

REFERENCIAS

- Faber, H. R. and Matthews, B. W., *Nature* **348** (1990) 263-266.
- Tapia, O., *J.Math.Chem.* **10** (1992) 139-181.
- Tapia, O. and Andres, J., *J.Molecular Structure* **335** (1995) 267.
- Gilson, M. K., Straatsma, T. P., McCammon, J. A., Ripoll, D. R., Faerman, C. H., Axelsen, P. H., Silman, I. and Sussman, J. L., *Science* **263** (1994) 1276-1278.
- Schindler, H. and Rosenbusch, J. P., *Proc.Natl.Acad.Sci. USA* **75** (1978) 3751-3755.
- Soares, C. M., Björkstén, J. and Tapia, O., *Protein Engineering* **8** (1995) 5-12.
- McCammon, J. A. and Harvey, S. C. Dynamics of proteins and nucleic acids. Cambridge: Cambridge University Press. 1987
- Brooks, C. L., Karplus, M. and Pettitt, B. M. Proteins: A theoretical perspective of dynamics, structure, and thermodynamics. New York: John Wiley & Sons. 1988.
- Lifson, S. and Warshel, A., *J.Chem.Phys.* **49** (1968) 5116-5129.
- Alder, B. J. and Wainwright, T. E., *J.Chem.Phys.* **27** (1957) 1208-1209.
- Alder, B. J. and Wainwright, T. E., *J.Chem.Phys.* **31** (1959) 459-466.
- Alder, B. J. and Wainwright, T. E., *J.Chem.Phys.* **33** (1960) 1439-1451.
- Rahman, A., *Phys.Rev.* **136** (1964) A405-A411.
- Gelin, B. R. and Karplus, M., *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* **72** (1975) 2002-2006.
- MacCammon, J. A., Gelin, B. R. and Karplus, M., *Nature* **262** (1976) 325-326.
- Gelin, B. R. and Karplus, M., *Biochemistry* **18** (1979) 1256-1268.
- McCammon, J. A., Gelin, B. R. and Karplus, M., *Nature* **267** (1977) 585-590.
- Karplus, M. and McCammon, J. A., *Nature* **277** (1979) 578.
- van Gunsteren, W. F. and Berendsen, H. J. C. Groningen molecular simulation (GROMOS) library manual. Biomos B.V. Nijenborgh 16, 9747. AG Groningen, The Netherlands. 1987.
- Brooks, B. R., Bruccoleri, R. E., Olafson, B. D., States, D. J., Swaminathan, S. and Karplus, M., *J.Comp.Chem.* **4** (1983) 187-217.
- Weiner, P. K. and Kollman, P. A., *J.Comp.Chem.* **2** (1981) 287-302.
- Weiner, S. J., Kollman, P. A., Case, D. A., Singh, U. C., Ghio, C., Alagona, G., Profeta, S. and Weiner, P., *J.Am.Chem.Soc.* **106** (1984) 765-784.
- Jorgensen, W. L. and Tirado-Rives, J., *J.Am.Chem.Soc.* **110** (1988) 1657-1666.
- Mapple, J. R., Dinur, U. and Hagler, A. T., *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* **85** (1988) 5350-5354.
- Dauber-Osguthorpe, P., Roberts, V. A., Osguthorpe, D. J., Wolf, J., Genest, M. and Hagler, A. T., *Proteins* **4** (1988) 31-47.
- Clark, M., Cramer III, R. D. and Van Opdenbosch, N., *J.Comp.Chem.* **10** (1989) 982-1012.
- Metropolis, N., Rosenbluth, A. W., Rosenbluth, M. N., Teller, A. H. and Teller, E., *J.Chem.Phys.* **21** (1953) 1087-1092.
- Northrup, S. H. and McCammon, J. A., *Biopolymers* **19** (1980) 1001-1016.
- Verlet, L., *Phys.Rev* **159** (1967) 98-103.
- Berendsen, H. J. C., Postma, J. P. M., van Gunsteren, W. F., DiNola, A. and Haak, J. R., *J. Chem. Phys.* **81** (1984) 3684-3690.
- van Gunsteren, W. F. and Berendsen, H. J. C., *Angew. Chem. Int.* **29** (1990) 992-1023.
- Smith, P. E. and van Gunsteren, W. F., Methods for the evaluation of long range electrostatic forces in computer simulations of molecular systems. In: "Computer Simulation of Biomolecular Systems. Theoretical and experimental applications.", van Gunsteren, W. F., Weiner, P. K. and Wilkinson, A. J. (eds.), Leiden: ESCOM, 1993:267-314
- Kollman, P., *Chem.Rev.* **93** (1993) 2395-2417.
- Soares, C. M. and Tapia, O., *Molecular Eng.* **4** (1995) 415-430.
- Mezei, M., *Mol.Phys.* **47** (1982) 1307-1315.
- Berendsen, H. J. C., Postma, J. P. M. and van Gunsteren, W. (1984) Statistical mechanics and molecular dynamics: The calculation of free energy., University of North Carolina
- Ferguson, D. M., Radmer, R. J. and Kollman, P. A., *J.Med.Chem.* **34** (1991) 2654-2659.
- Yun-yu, S., Mark, A. E., Cun-xin, W., Fuhua, H., Berendsen, H. J. C. and van Gunsteren, W. F., *Protein Eng.* **6** (1993) 289-295.
- Reynolds, C. A., *J.Am.Chem.Soc.* **112** (1990) 7545-7551.
- Soares, C. M., Martel, P. J. and Carrondo, M. A., *manuscript* (1997).
- Karplus, M., Porter, R. N. and Sharma, R. D., *J.Chem.Phys.* **43** (1965) 3259-3287.
- Åqvist, J., Fothergill, M. and Warshel, A., *J.Am.Chem.Soc.* **115** (1993) 631-635.
- Gehlen, J. N., Marchi, M. and Chandler, D., *Science* **263** (1994) 499-502.
- Nikkola, M. J. Structural and functional studies on glutaredoxin and thioredoxin., Swedish University of Agricultural Sciences. Uppsala, Thesis (1991).

Estimular para Ensinar

Alcançar sucesso no ensino da Física e da Química, implica conhecer os meios aos quais os alunos são mais sensíveis, face ao seu nível etário, e proporcionar-lhes a informação pretendida, tanto quanto possível através desses meios. Deste modo, venho apresentar dois exemplos: Uma banda desenhada para o 8º ano, dado que a idade dos 13 aos 15 anos é muito receptiva a este elemento, e uma letra para musicar para o 10º ano, dado que a faixa etária dos 16-18 anos está muito sensibilizada para a música.

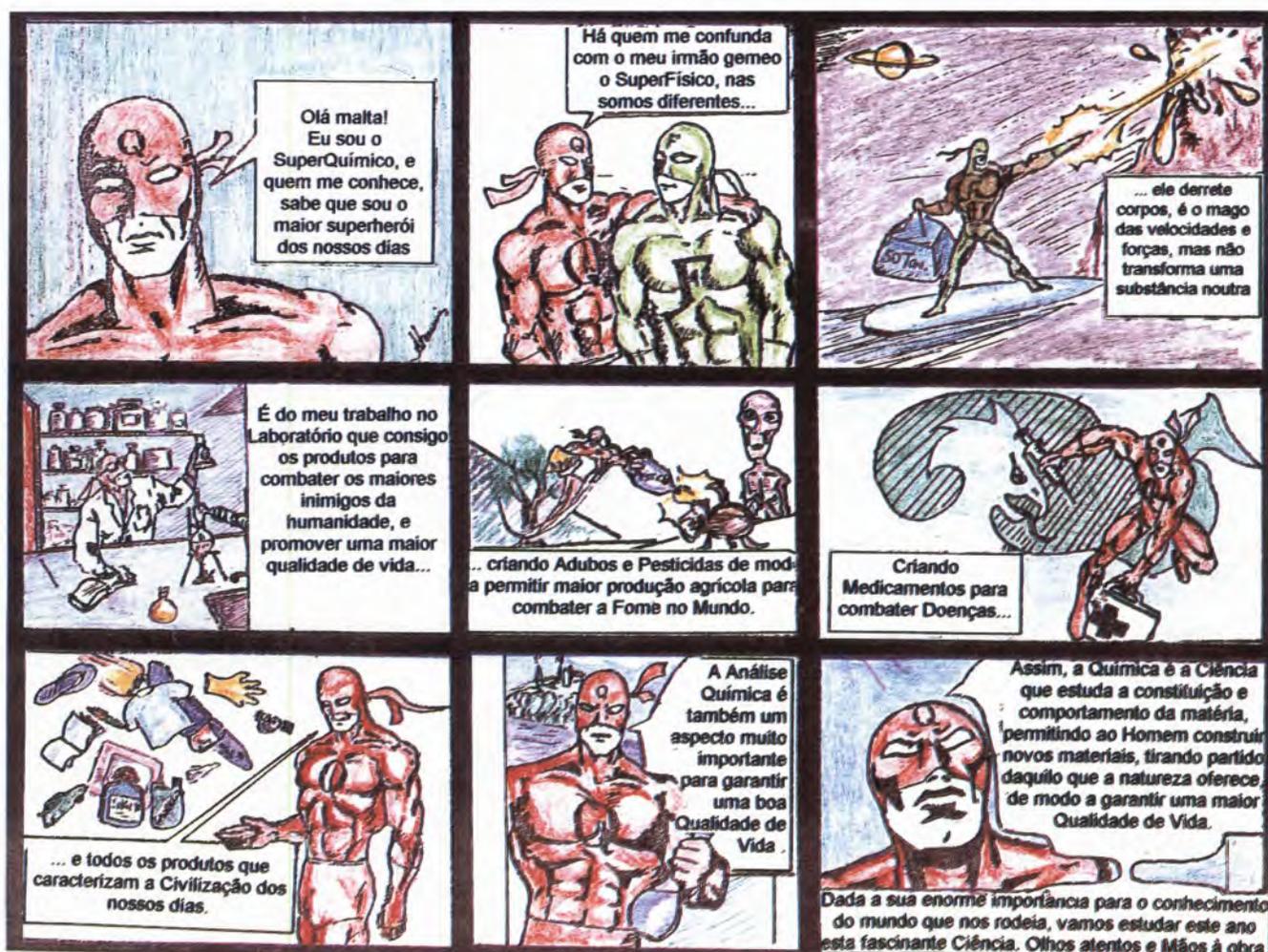
Alcançar sucesso no ensino da Física e da Química implica, cada vez

mais, conhecer os meios aos quais os alunos são mais sensíveis, face ao seu nível etário.

A um aluno do 8º ano, que se encontra no início do estudo da disciplina de Ciências Físico-Químicas, há que estimular-lhes os sentidos, de modo a encararem a disciplina de forma entusiástica, empenhando-se "sem dor" na aquisição dos seus conteúdos. O exemplo que apresento é uma Banda Desenhada (figura 1) onde se reproduz em os Super-Heróis que povoam o imaginário dos adolescentes dos 13 -15 anos. A cor reforça o estímulo, e o aluno é conduzido para a disciplina de forma natural.

Para um adolescente dos 16-18 anos, que se encontra no 10º ano, a música é sem dúvida um meio ao

qual são muito sensíveis. Transformar conteúdos programáticos em música é uma forma de apelar ao empenho na disciplina, tanto pela forma como respondem à informação, como também por se proporcionar uma aula com um perfil diferente da aula tradicional. O exemplo que apresento é apenas a letra para musicar sobre o tema da Mole (figura 2). Tema que, "por tradição", o aluno manifesta sempre alguma dificuldade. Propositadamente, esta letra não é acompanhada de qualquer pauta, dado que o docente não tem obrigatoriamente que saber música para se poder socorrer da estratégia. Dado ser uma letra ritmada, pode ser interpretada até com estalar de dedos ao estilo "Rap", ou até sugerir-se à turma que apresen-



te uma música para a letra. O objetivo, continua satisfeito. Devo referir que preparei esta letra com o intuito de rever e consolidar conhecimentos sobre o tema em causa, e não para apresentar o conteúdo. Motivo pelo qual reforço o conceito

através do refrão que separa as restantes estrofes, sendo cada conjunto de estrofes, dedicada a um subtema relacionado com o conceito de Mole.

Espero que as sugestões apresentadas possam merecer o interesse

dos colegas para a tarefa de estimular o gosto pelo estudo da Física e da Química.

Álvaro M. Folhas Ferreira
Escola C+S de Oliveira de Frades

Mole

Dos átomos e das moléculas
já nós ouvimos falar
Mas são coisas tão pequenas
Impossíveis de pesar

Como podemos trabalhar
Com coisas de tal dimensão
Usando o conceito de mole
Que é o tema desta canção.

**Seis vírgula zero vinte e dois
Vezes dez levantado a vinte e três
É uma mole e solução
Tal como doze é uma dúzia, cem um cento e
vinte cinco um quarteirão.
Este número de átomos de carbono
Pesa apenas doze gramas
e cabe na minha mão
Mas se for outro elemento
Este número de partículas
Pesará de acordo
Com a massa relativa
do elemento em questão.**

Posto isto então já sei
Qual a massa a utilizar
De cada um dos Reagentes
E dos Produtos a formar

Experimento então na prática
E avalio a previsão
Divido o dado pelo esperado
Que é o Rendimento da Reacção

**Seis vírgula zero vinte e dois
Vezes dez levantado a vinte e três
É uma mole e solução
Tal como doze é uma dúzia, cem um cento e
vinte cinco um quarteirão.
Este número de átomos de carbono
Pesa apenas doze gramas
e cabe na minha mão
Mas se for outro elemento
Este número de partículas
Pesará de acordo
Com a massa relativa
do elemento em questão.**

Mas se trabalhar com gases
O que é difícil de pesar
Sei que uma mole em PTN
Ocupa o Volume Molar.

Vinte e dois vírgula quatro
Litros de um gás ou vapor
É o volume ocupado
Pela quantidade da mole.

**Seis vírgula zero vinte e dois
Vezes dez levantado a vinte e três
É uma mole e solução
Tal como doze é uma dúzia, cem um cento e
vinte cinco um quarteirão.
Este número de átomos de carbono
Pesa apenas doze gramas
e cabe na minha mão
Mas se for outro elemento
Este número de partículas
Pesará de acordo
Com a massa relativa
do elemento em questão.**

Ferreira da Silva

Homem de Ciência e de Pensamento (1853-1923)



O nome de Ferreira da Silva merece, inegavelmente, que o apontem aos que o desconhecem e que o recordem aos que já o esqueceram. Ferreira da Silva foi mestre distintíssimo, cientista de grande mérito e caracter nobilíssimo. Qualquer destas três afirmações poderia ser demonstrada com largueza.

Ferreira da Silva foi um dos raros portugueses cujos estudos de Química passaram além das nossas fronteiras, merecendo os elogios de alguns dos mais respeitadores investigadores estrangeiros do seu tempo. São extremamente significativas as palavras consagradas à sua memória quando, em 1923, a notícia do seu falecimento chegou aos vários organismos científicos europeus. O professor Guillaume, director do Bureau International de Poids et Mesures, de Sèvres, escreveu, a propósito da triste notícia: «Il m'avait été donné de rencontrer pour la première fois le Professeur Ferreira da Silva à des réunions pour la création d'un Institut International des méthodes d'analyse et j'avais été frappé, comme cachun, de son intelligence claire et vive, de sa netteté dans l'exposition et de sa puissance de réalisation, en même temps que son immense savoir...»... «il laisse le précieux souvenir du bien qu'il a fait par son enseignement, par la fondation de la Société Chimique Portugaise, sou-

tout par ses travaux personnels qui assurent à sa mémoire la reconnaissance des générations futures». Sabatier, professor da Universidade de Toulouse e nome familiar aos estudiosos da Química, escrevia, em carta dirigida aos filhos de Ferreira da Silva: «J'ai appris la mort de votre regretté père dont j'avais depuis longtemps apprécié la haute valeur scientifique. Son souvenir demeure dans la domaine chimique où il a apporté un contingent de travaux».

Não lhe faltaram, enquanto vivo, as homenagens das agremiações estrangeiras. Pertenceu à «Sociedad Española de Física y Química», à «Real Accademia de Ciencias exactas, físicas e naturales», à «Société Chimique de France», à «Société de Pharmacie de Paris», à «Association des chimistes de Sucrerie et Distillerie de France et des colonies», à «Société française de Physique», à «Société scientifique d'hygiène alimentaire et d'alimentation rationnelle de l'homme», à «Comission internationale pour la repression des fraudes», à «Comission permanente de l'alimentation humaine», à «Association internationale pour les progrès de l'Hygiène», à «Société chimique de Belgique», à «Società chimica italiana», à «Pontificia Accademia Romana dei Nuovi Lincei», à «Deutschen Chemischen Gesellschaft», à «American Chemical Society».

Os portugueses, porém, são muito exigentes com os seus homens de valor. Dir-se-ia que lhes é mais fácil tecer elogios a quem menos os merece. Perante os reais valores, hesitam, regateiam, aviltam e espesinham. Somos poucos e não nos unimos; somos fracos e não nos auxiliamos; somos pequenos e não nos engrandecemos. Ferreira da Silva, a quem o Governo francês nomeou cavaleiro da Legião de Honra por decreto de 1908, foi a enterrar, seguido e chorado por amigos sinceros, sem qualquer repre-

sentação oficial do país que tanto enobreceu.

Como poucos — e exactamente por se ter evidenciado como poucos — sentiu a ferroadada dos invejosos, a insídia dos maldizentes, a rai-vazinha dos mediocres. «Quando se iniciou no Porto — escreveu Ferreira da Silva — a fiscalização sanitária dos géneros alimentícios, depois da descoberta de fraudes nas farinhas... tive de descer à estacada, no intuito de orientar esse serviço, que eu pensava estar mal encaminhado. Conci-tei contra mim imediatamente as más vontades, e até ódios, da medicina sanitária e não sanitária; fizeram-se-me as maiores injustiças, de que quase eu só tive de defender-me; e até os tribunais me olharam de soslaio».

A obra científica de Ferreira da Silva não é própria, pelos assuntos que versa, para impressionar o grande público como sucede, por exemplo, com certas aquisições espectaculares da técnica moderna. É uma obra de investigação aturada, minuciosa, paciente, que assegurou e alargou os conhecimentos no campo da Toxicologia, da Química aplicada à Alimentação, à Higiene, à Hidrologia, à Farmácia, à Indústria, ao Comércio e à Agricultura. São particularmente valiosos os seus estudos sobre os alcalóides, como o provam os trabalhos publicados pela Academia de Ciências de Paris: «Sur une nouvelle reaction de la cocaïne» (1890), «Sur l'emploi du sulfosélé-nite d'ammoniaque pour caracteriser les alcaloïdes» (1890) e «Sur une nouvelle reaction de l'éserine et une matière verte dérivée du même alcaloïde» (1892). São igualmente valiosos os seus escritos sobre a constituição dos derivados metálicos do acetileno, atestados pelos seguintes trabalhos: «Sur la constitution des carbonyles métalliques» (1896) e «Sur la réfraction atomique des métaux dans les carbonyles métalliques et les formules de constitution

de ces dérivés» (1900), ambos publicados no Bulletin de la Société Chimique de Paris, e «Sur la constitution des dérivés métalliques de l'acétylène, et sur l'acétylène comme lien entre la chimie minérale et la chimie organique» (1913) publicado em Roma nas memórias da Academia dei Nuovi Lincei.

De grande celebridade no seu tempo foi a polémica, longa, acesa e áspera sustentada por Ferreira da Silva contra adversários nacionais e estrangeiros, sobre a pretendida salicilagem dos vinhos portugueses. A questão que deu origem a centenas de páginas (a coletânea de documentos, publicada oficialmente, ocupa quase 600 páginas) deu ao nome do eminente químico português merecida fama e respeitado prestígio. O seu trabalho «Sur une cause d'erreur dans la recherche de l'acide salicylique dans les vins portugais», primeiramente publicado nos «Comptes Rendus» da Academia de Paris, foi reproduzido em várias revistas científicas de primeira plana.

Recordemos, em rápidas linhas, o que foi a questão da salicilagem.

Nos fins do século passado (1884) era permitido adicionar aos nossos vinhos uma pequena dose de ácido salicílico (10 a 15 g por hectolitro) para efeitos de conservação. Em particular, o vinho exportado beneficiava, desse modo, duma garantia maior de inalterabilidade. Sucedeu, porém, ter-se atribuído ao ácido salicílico certas qualidades prejudiciais ao nosso organismo, o que motivou, da parte dos países importadores, a mais rigorosa fiscalização alfandegária. Os vinhos eram analisados à chegada a esses países e recusados se a análise indicava qualquer sinal da presença do referido ácido.

A questão da salicilagem teve origem nos vinhos portugueses enviados para o Brasil. Embora os nossos exportadores acatassem a ordem que proibia a adição de ácido salicílico aos seus vinhos, os peritos brasileiros, encarregados da análise desses vinhos à chegada dos nossos navios, afirmavam que o ácido fora

adicionado e acusavam a nossa exportação de fraudulenta. Como a afirmação fosse insistente e, pelo menos aparentemente, fundamentada, o Brasil fechou as suas portas comerciais à entrada dos nossos vinhos.

A grave situação criada pelo encerramento dum mercado de tão grande importância para a nossa economia, traduziu-se em protestos clamorosos e indignados dos exportadores portugueses que afirmavam não adicionarem, aos seus vinhos, a mínima parcela de ácido salicílico.

Ferreira da Silva, encarregado de apreciar a questão no aspecto científico que era do seu domínio, analisou cuidadosamente amostras de vinhos de várias procedências, iguais aos exportados, e manteve a afirmativa de que não continham ácido salicílico. Entretanto, não se podia pôr em dúvida a afirmação categórica dos analistas brasileiros.

Os processos empregados para reconhecer a presença do ácido salicílico baseiam-se na sua reacção com o tricloreto de ferro caracterizada pelo aparecimento dum tom violáceo.

Começa-se por agitar o vinho com éter, o qual dissolverá o ácido salicílico que estiver presente. A solução etérea que, devido à sua fraca densidade, se separa da massa líquida restante, é decantada e evaporada. O resíduo, ao ser tratado pela solução de tricloreto de ferro, adquirirá então o tom violáceo.

Fundamentados nesta mesma propriedade, usavam-se dois processos que apenas diferiam em certos pormenores técnicos: o processo francês e o processo alemão. Ferreira da Silva, que empregava o processo alemão, teve conhecimento de que os brasileiros empregavam o processo francês. Ensaiou ambos e reconheceu que, para o mesmo vinho, (ao qual, de certeza, não fora adicionado ácido salicílico), o processo francês dava origem à reacção característica da presença do ácido (o tom violáceo) enquanto o alemão nada acusava! Surgia assim a primeira luz para o esclarecimento da questão.

O problema científico punha-se então deste modo: existe no vinho, que não sofreu qualquer adição, uma substância desconhecida que tem a mesma propriedade que o ácido salicílico de adquirir a tonalidade violácea quando reage com a solução de tricloreto de ferro. A presença dessa substância desconhecida só é revelada pelo processo francês, mais sensível do que o alemão, talvez por aquele exigir maior quantidade de vinho nas manipulações da sua análise.

Foi então que Ferreira da Silva escreveu o seu trabalho «Sur une cause d'erreur dans la recherche de l'acide salicylique dans les vins portugais», que o eminente químico Berthelot apresentou à Academia de Ciências de Paris (13 de Agosto de 1900). O alarme provocado por essa manipulação foi sensacional por levantar dúvidas, então insuspeitadas, acerca dos referidos métodos de análise. Pellet, um dos autores do processo francês de investigação do ácido salicílico nos vinhos (o processo tem a designação de Pellet-Grobert-Baudrimont) veio imediatamente, bem depressa se sentiu na necessidade de homenagear o químico português, apoiando-o sem reservas. «Ferreira da Silva — escreveu Pellet nos «Annales de Chimie analytique», em 15 de Novembro de 1900 — a donc rendu un réel service en signalant cette cause d'erreur, tant au point de vue scientifique qu'au point de vue commercial».

A questão levantada por Ferreira da Silva interessou grande número de químicos na procura de qual seria a tal substância de propriedades semelhantes ao ácido salicílico que existia no vinho e servia de fundamento à proibição da entrada dos nossos vinhos no Brasil. O professor alemão Mastbaum, que viveu mais de cinquenta anos em Portugal, o químico Pellet, em França, e muitos outros, dirigiram aturadamente as suas investigações sobre a misteriosa substância e chegaram à conclusão inesperada de que se tratava... do próprio ácido salicílico. Isto é, muitos vinhos contêm, por natureza, certa percentagem, muito fraca, de ácido salicílico. O processo

de análise de Pellet, mais sensível, distingue a presença dessa fraca percentagem; o processo alemão, menos sensível, não a distingue. Eis a chave do mistério.

A questão da salicilagem arrastou-se durante dois anos (1900-1902), tanto foi o tempo necessário para vencer a atitude dos analistas brasileiros que não se dispunham a aceitar as razões de Ferreira da Silva.

Entre nós, a actuação do químico português, em vez de ser alvo de unânime aplauso, foi motivo das mais insidiosas maledicências. A má língua nacional não teve pejo em acusar Ferreira da Silva de pretender encobrir, com a sua autoridade (aliás posta em dúvida pelos detractores), as fraudes, consideradas premeditadas, dos exportadores de vinhos. Estes, adicionariam criminosamente o ácido salicílico; Ferreira da Silva, com conhecimento da fraude, pretenderia demonstrar a inocência dos traficantes.

Finalmente, dois anos depois de iniciada a questão, o mercado brasileiro foi novamente aberto aos nossos vinhos.

A aridez dos assuntos tratados nas comunicações científicas a que nos temos referido, a estreiteza do âmbito da elevada especialização que revelam, poderiam fazer pensar que os interesses de Ferreira da Silva se confinavam às paredes do seu laboratório e das suas salas de aula. Não era assim. Espírito aberto e lúcido, caminhava, ele próprio, ao encontro dos grandes problemas, meditando-os, analisando-os e lutando pelas convicções adquiridas, com tanto ardor como pela sua ciência de eleição. Percorrendo a longa lista (mais de trezentos títulos) dos seus trabalhos impressos, encontram-se, ao lado das preocupações científicas, insistentes preocupações filosóficas. São dignos de ser recordados alguns dos seus trabalhos neste domínio, como, por exemplo, «A importância e a dignidade da ciência» ou «O ideal religioso e a cultura científica».

Ferreira da Silva, enquanto consumia a existência na investigação minuciosa dos fenómenos quí-

micos, debruçado sobre os seus cadinhos e sobre as suas retortas, não esquecia o papel social que ele próprio estava desempenhando, pelo facto de ser cultor de uma ciência. Compreendia claramente que a ambição do cientista não pode caber nas dimensões dum cadinho.

São de Ferreira da Silva estas serenas e esperançosas palavras: «Se a sciencia não tem pretensões (nem as pode ter) a esclarecer-nos sobre a natureza íntima das coisas, nem sobre as causas primeiras, mas se limita ao estudo restricto e positivo dos factos e às leis dos fenómenos, e estes, como já dissemos, podem ser verificados em toda a parte, não há dúvida que é a única disciplina capaz de crear a unanimidade entre os homens. Assim a ciência constitui um princípio de concórdia entre eles». «A ciência, por estes motivos, exerce uma acção de conciliação, de confraternidade e de solidariedade universais». «A humanidade conduzida pela ciência para a região serena da paz, eis o que muitos hoje poderão ter como utopia ou sonho, mas que poderá ser um dia realidade».

Mais algumas frases que são verdades de ontem e de hoje: «Não só a ciência é eminentemente própria para dar ao espírito a seriedade, a firmeza e a clareza de convicções que o tornam superior às sugestões da vaidade e do interesse pessoal, o que já é uma concepção do dever, como também é uma escola de modéstia e benevolência». «O facto científico rigorosamente observado a todos obriga, porque todos o podem verificar; a lei natural, correlação necessária entre os fenómenos, a todos se impõe, pelo mesmo motivo; não há declamações oratórias, dissertações literárias, ou discussões escolásticas, que os possam modificar, ou opôr-se aos progressos que dele dimanam».

Não deixaria de ter interesse um estudo comparativo entre as mentalidades de Ferreira da Silva e de Berthelot, de quem foi admirador estreme. Salvaguardadas as devidas proporções entre as contribuições científicas de cada um deles para o progresso dos homens, encontramos, entre ambos, certo paralelismo de

atitudes: o mesmo amor da Ciência, a mesma esperança no seu papel civilizador, a mesma rectidão de processos, o mesmo entusiasmo na luta a favor dos progressos do ensino, a mesma ansiedade em rever constantemente a posição moral do Homem dentro do teatro, sempre renovado, da Ciência. Enquanto Berthelot despiu a sua bata de químico para escrever a «Science et Philosophie», a «Science et Morale» ou a «Science et Libre Pensée», Ferreira da Silva reunia as suas palestras doutrinárias em «Ciencia e Crenças».

Todavia, Ferreira da Silva e Berthelot doutrinavam em campos opostos que só tinham de comum a honestidade dos processos. Berthelot era inimigo declarado da Igreja. A felicidade dos homens só poderia ser alcançada por via da Ciência. Só nesta encontrava «a força moral sobre que alicerçar a dignidade da personalidade humana». As únicas bases da Moral seriam as que a Ciência lhe fornecesse. Para Ferreira da Silva, que via na Religião a origem da única força moral capaz de amparar o Homem, os conceitos de Berthelot arrepiavam, como nefandas, insuportáveis blasfémias. Contudo, tão elevada era a independência do seu carácter, tão compreensivo o seu espírito, que não se encontra uma só palavra áspera nas várias páginas que escreveu sobre a vida e a obra de Berthelot, páginas essas que, na opinião de Jungfleisch, sucessor da cadeira de Berthelot, no Colégio de França, foram das mais belas que em todo o mundo se escreveram a propósito da morte do grande químico francês. Apesar da profundíssima incompatibilidade que os separava no campo ideológico, Ferreira da Silva escrevia acerca de Berthelot: «O seu carácter estava a par do seu talento; a sua vida pode, por mais de um motivo, tomar-se como exemplo e lição».

Só os homens excepcionalmente dotados conseguem apreciar os inimigos da sua ideologia com semelhante isenção.

Rómulo de Carvalho
(1953)

A Microscopia por Varrimento de Sensor (SPM)

J. BORGES DE ALMEIDA *

1. INTRODUÇÃO

Foi em 1982 que Binnig e Rohrer inventaram o microscópio de efeito túnel que, por permitir uma resolução atômica, abriu à comunidade científica novos horizontes no que respeita à observação directa da estrutura dos materiais.

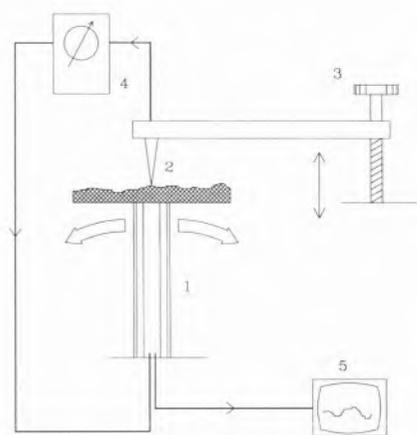


Fig. 1 - Esquema de um microscópio de varrimento de sensor

O mesmo princípio básico usado para a formação de imagens no microscópio de efeito túnel, ou seja o varrimento de toda a amostra por um sensor numa sucessão de linhas de varrimento paralelas, foi desde então aplicado a uma grande variedade de sensores, dando origem à família dos microscópios de varrimento de sensor (Scanning Probe Microscopes, SPM) dos quais os que têm apresentado resultados mais espectaculares são, sem dúvida, os microscópios de força atômica (Atomic Force Microscopes, AFM) e os de efeito túnel (Scanning Tunneling Microscopes, STM).

A figura 1 esquematiza o funcionamento de um microscópio SPM. Este é constituído por um sistema de varrimento da amostra (1), geralmente por meio de um elemento piezoeléctrico, de um sensor (2) com um sistema grosseiro de aproximação da amostra (3) e de um medidor do sinal do sensor (4) incorporado

numa malha de realimentação para o controlo fino da aproximação da amostra ao sensor. Um computador de controlo (5) actua sobre o sistema de varrimento, recolhe os dados do medidor de sinal e converte-os em imagem.

Na altura em que este artigo foi inicialmente escrito, os melhores microscópios faziam o varrimento da amostra mantendo fixo o sensor; hoje em dia existem modelos de grande qualidade em que se opta por mover o sensor mantendo fixa a amostra. Os princípios gerais de funcionamento são idênticos e muitas das considerações feitas podem ser transpostas ou adaptadas para os microscópios de amostra fixa.

2. OS DIFERENTES TIPOS DE SENSORES

2.1. Microscópio de força atômica

Neste caso o sensor é constituído por uma ponta aguçada, colocada na ponta de uma viga (cantilever) com 100 μm a 200 μm de comprimento; a altura da ponta é de alguns micra e tem um diâmetro nominal na ponta de menos de 100 \AA .

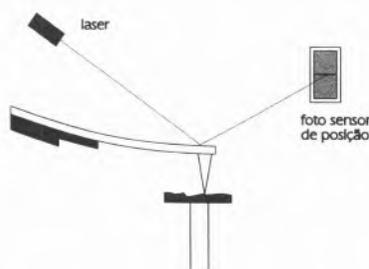


Fig. 2 - Detecção do encurvamento da viga

O sinal que é recolhido pela ponta resulta do encurvamento da viga, o qual é medido pela deflexão de um feixe laser, figura 2, ou pela variação do valor de uma piezo-resistência incorporada na própria viga. A deflexão da viga resulta das forças interatómicas, essencialmente

forças de Van der Waals, entre a ponta e a amostra, figura 3, as quais se podem apresentar repulsivas ou atractivas, consoante a distância entre os átomos.

2.1.1. Modo de contacto

Quando a ponta é levada a um contacto físico com a amostra as forças predominantes são repulsivas e a viga curva-se originando um sinal no detector (ver figura 2).

O varrimento da amostra origina uma variação na curvatura da viga, enquanto a ponta não perder o contacto com a amostra. Temos assim um primeiro modo de representar a superfície da amostra, que consiste em representar o valor da curvatura para cada ponto da superfície.

O método anterior não produz uma verdadeira representação topográfica mas se permitirmos que a malha de realimentação mova a amostra, por forma a manter a curvatura da viga constante, o movimento vertical pode ser usado para representação da topografia.

As forças de repulsão em jogo podem ir desde zero até um valor típico de 10^{-7} a 10^{-6} N; inesperadamente é geralmente possível operar em modo de contacto com forças atractivas que podem chegar a atingir 10^{-8} N, devido à camada de água que existe geralmente sobre a superfície e que segura a ponta à amostra, por capilaridade, antes de a deixar soltar-se.

2.1.2. Modo de não-contacto

Em modo de não-contacto as forças são atractivas de baixo valor, cerca de 10^{-12} N; este baixo valor é importante para não deformar amostras delicadas mas a força atractiva torna o sistema instável, porque a aproximação à amostra corresponde a um aumento do valor da força.

Neste modo trabalha-se com vigas mais rígidas e, para dar estabilidade ao sistema, a agulha e a viga vibram próximo da frequência natural de oscilação. A distância entre a ponta e a amostra afecta a frequência de ressonância, pelo que a variação dessa distância vai alterar a am-

plitude da oscilação e também a sua frequência; se o arranjo for tal que a uma aproximação corresponda uma diminuição de amplitude, o sistema tornou-se estável. O sinal recolhido pode ser retirado da amplitude ou da frequência da oscilação; naturalmente pode operar-se em amplitude, ou frequência, variáveis, mantendo constante a altura da amostra, ou em amplitude, ou frequência, fixas, sendo a malha de realimentação responsável pelo movimento vertical da amostra e permitindo uma representação topográfica.

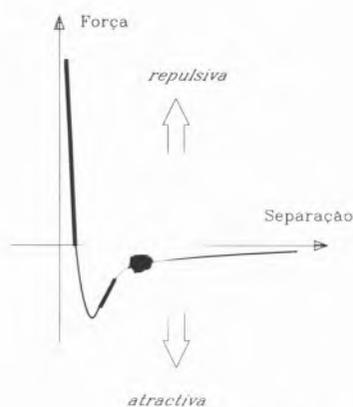


Fig. 3 - Força de Van der Waals versus separação ponta-amostra. A linha carregada indica as duas zonas de operação.

Em modo de contacto a representação corresponde à superfície da amostra porque a água que se encontra sobre esta é perfurada pela ponta; em modo de não-contacto a imagem que se forma é, na realidade, a da superfície da água depositada ou de quaisquer outras impurezas que não sejam arrastadas pela ponta.

2.1.3. Modo de toque (Tapping Mode)

Trata-se de uma variação do modo de não-contacto em que se permite que a agulha chegue a tocar na superfície, perfurando assim a camada de água. As forças em jogo têm que ser suficientes para que a agulha volte a soltar-se da superfície, mas evitam-se as forças laterais existentes no modo con-

tacto e que resultam do atrito da ponta sobre a superfície.

2.2. Microscópio de força lateral

Um aperfeiçoamento do microscópio de força atómica permite detectar não só o encurvamento da viga como a sua torção, a qual está relacionada com as forças laterais que são aplicadas sobre a ponta. Estas podem resultar do relevo da superfície mas podem também ser devidas a zonas com diferentes coeficientes de fricção. O Microscópio de Força Lateral (Lateral Force Microscope, LFM) permite recolher alguma informação adicional sobre a amostra; a interpretação dos resultados obtidos pode levantar algumas dificuldades.

2.3. Microscópio de força magnética

O Microscópio de Força Magnética (Magnetic Force Microscope, MFM) é também uma variação do AFM; agora a ponta é coberta com uma camada ferromagnética e previamente magnetizada, permitindo uma representação das forças magnéticas entre ponta e a amostra. A imagem obtida pode conter informação relativa a forças magnéticas e forças atómicas sobrepostas e poderão ser necessárias várias imagens obtidas a diferentes distâncias para discriminar entre os dois tipos de informação.

2.4. Microscópio de efeito túnel

O microscópio de efeito túnel (STM) foi o pioneiro dos SPM's; o sensor é constituído por uma ponta de um material condutor de electricidade, colocado a uma distância da ordem dos 10 \AA de uma amostra, também ela condutora. A distâncias desta ordem uma corrente eléctrica passa entre a ponta e a amostra por efeito túnel, corrente que é exponencialmente dependente da distância. Naturalmente que o STM pode operar tanto em modo de corrente constante como em modo topográfico

co, de forma análoga aos modos de força constante e topográfico do AFM; no entanto o STM mede uma propriedade da amostra diferente da que é medida pelo AFM e duas imagens topográficas da mesma amostra obtidas por processos diferentes podem não ser iguais.

2.5. Outros tipos de sensores

Merecem ainda referência outras técnicas que têm sido relatadas mas que se encontram ainda em desenvolvimento ou cuja aplicação é limitada:

- Microscópio Óptico de Campo Próximo (Scanning Near-Field Optical Microscope, SNOM), usa como sensor um "funil de luz" o qual permite colocar sobre a amostra um ponto luminoso com uma ou duas centenas de angstroms de diâmetro e obter uma imagem óptica de alta resolução;

- Microscópio de Força Electrostática (Electrostatic Force Microscope, EFM), usa uma tensão de polarização entre a ponta e a superfície para que se manifestem forças electrostáticas. Uma variação deste princípio permite construir um Microscópio de Varrimento de Capacidade (Scanning Capacitance Microscope, SCM).

2.6. Influência do ambiente

O ambiente mais habitual para utilização de SPM's é a própria atmosfera; no entanto algumas amostras exigem ambientes especiais dos quais se referem o ultra alto vácuo ou as temperaturas controladas, que exigem aparelhos especialmente construídos para o efeito; e os ambientes líquidos ou as células electroquímicas que são simples adaptações no instrumento básico.

3. O SISTEMA DE VARRIMENTO

Quase todos os microscópios de varrimento de sensor dispõem de um sistema piezoeléctrico como sistema de alta resolução para posicionar a amostra sob o sensor (ou o sensor

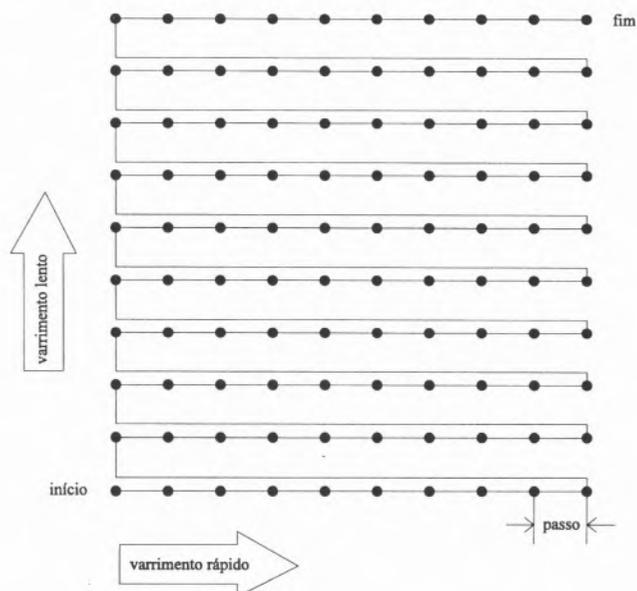


Fig. 4 - Varrimento durante a aquisição de dados

sobre a amostra). Os circuitos eletrônicos comandam o posicionamento formando um padrão de linhas paralelas, semelhante ao da exploração de um cinoscópio de televisão. O sistema explora a primeira linha em pequenos passos e depois volta ao início; passa então à segunda linha, à terceira, etc. até à última. A aquisição de dados é feita apenas numa das direcções em cada linha, sendo o retorno feito sem aquisição; a direcção das linhas é a direcção de varrimento rápido e a direcção perpendicular é a direcção de varrimento lento; habitualmente são adquiridos 256 ou 512 pontos por linha e é explorado um número igual de linhas, resultando num total de 256 x 256 ou 512 x 512 pontos.

O passo é a distância entre dois pontos consecutivos e naturalmente resulta da divisão da amplitude do varrimento pelo número de pontos por linha; a amplitude pode ir de algumas dezenas de angstroms até às centenas de micra.

3.1. Aspectos construtivos

Como se disse é um material piezoelétrico que é responsável

não só pelo varrimento nas direcções X e Y mas também pelo movimento vertical da amostra, direcção Z. A forma habitual de construção é a ilustrada na figura 5 e consiste num poste com a forma de um cilindro oco. Nas paredes externa e interna do cilindro existem eléctrodos, sendo o interno inteiro e o exterior dividido em quatro por separações verticais.

Alguns construtores optam por um sistema de varrimento baseado

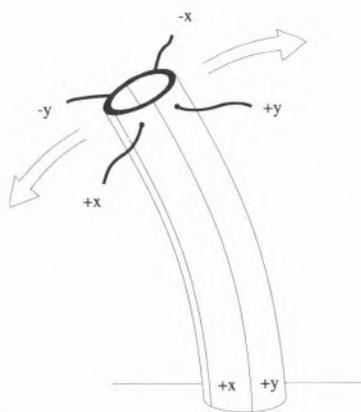


Fig. 5 - Sistema de varrimento piezoelétrico de tubo segmentado

em três actuadores lineares, segundo os três eixos, em vez do sistema poste aqui descrito.

Como é sabido, um material piezoelétrico varia as suas dimensões por efeito de campos eléctricos aplicados. O arranjo dos eléctrodos é tal que permite encurvamentos do poste em todos os planos e também extensão ou contracção vertical.

A simplicidade e reduzidas dimensões deste sistema são acompanhadas, infelizmente, de inúmeras não-linearidades, que em vários casos não podem ser corrigidas por uma tabela de conversão; este é o caso, por exemplo da histerese. A única correcção correcta para os problemas de não-linearidade consiste em dotar o sistema de sensores de posição de grande fiabilidade nos três eixos e aplicar aos eléctrodos as tensões que, em cada circunstância, se revelem necessárias para atingir a posição desejada. Sistemas de varrimento que se baseiam na linearidade do sistema ou que fazem uma linearização por meio de tabela de correcção não merecem confiança.

Há vários testes que se podem fazer para testar a linearidade, nomeadamente:

- 1 - Fazer a imagem de uma grelha bem conhecida e que obrigue a varrimento amplo.
- 2 - Fazer a imagem da mesma superfície trocando o sentido do varrimento rápido.
- 3 - Fazer um zoom rápido num canto de uma imagem.
- 4 - Fazer a imagem da superfície de uma lente de contacto e comparar o raio obtido com o raio conhecido da lente.

4. A PONTA E A VIGA DE AFM

As vigas e pontas de AFM são habitualmente fabricadas em silício. O desenho quer da viga quer da ponta tem em vista determinadas aplicações e o utilizador precisa de ter à sua disposição uma gama variada, a não ser que faça um uso repetitivo do seu microscópio. Além

disso, as pontas gastam-se com facilidade e é importante que a substituição se possa fazer sem grandes atribuições. Para utilizações em ambientes diferentes da atmosfera deve haver a garantia de se poderem experimentar várias pontas sem necessidade de trazer o sistema para a atmosfera.

4.1. Propriedades da viga

As vigas para AFM têm habitualmente uma forma triangular para garantir uma elevada resistência lateral e uma razoável "moleza" vertical. A constante de mola da viga, que caracteriza o seu comportamento, pode variar numa gama de quatro ordens de grandeza mas deve manter-se abaixo dos valores característicos para os átomos num sólido, cerca de 10 Nm^{-1} . As frequências de ressonância podem ir dos poucos kilohertz até várias centenas de kilohertz. Em geral, para o modo de contacto, as vigas serão compridas e terão uma constante de mola baixa e para o modo de não-contacto serão mais rígidas e com elevadas frequências de ressonância.

4.2. A forma da ponta e a resolução

A resolução lateral é determinada, em primeiro lugar, pelo passo do varrimento; quando este se torna inferior a cerca de 50 \AA passa a ser determinante a ponta, já que o valor mínimo de raio disponível tem aquele valor. Estas considerações aplicam-se em geral a singularidades da superfície; no entanto para estruturas periódicas como a estrutura atômica de um cristal, poderá conseguir-se resolução atômica porque os vários átomos da extremidade da ponta sofrem todos uma perturbação com a mesma frequência espacial, reproduzindo-se assim correctamente as constantes geométricas de uma estrutura periódica até à escala atômica. Alguns resultados recentes, no entanto, mostram já verdadeira resolução atômica obtida em AFM.

A forma da ponta é importante quando se encontram elementos da superfície com declives superiores ao da ponta. Neste caso dá-se uma convolução entre a forma da ponta e o elemento da superfície, a qual se manifesta geralmente pela repetição de uma mesma forma geométrica, correspondente a uma secção recta da ponta, em vários pontos da imagem. Os efeitos de convolução com a ponta podem ser confirmados produzindo uma imagem da amostra rodada de um ângulo conhecido e verificando se as formas observadas sofrem ou não a mesma rotação.

Em STM, pelo contrário, a dependência exponencial da corrente em relação à distância permite conseguir que seja apenas um átomo da ponta a conduzir a corrente e que se obtenha uma verdadeira resolução atômica.

5. ALGUNS EXEMPLOS DE UTILIZAÇÃO

Os exemplos que se seguem foram gentilmente cedidos pela CRIOLAB e resultam de observações feitas nas instalações daquela empresa, usando um microscópio Park Scientific.

* Universidade do Minho, Escola de Ciências
Departamento de Física, Largo do Paço, 4709
Braga Codex

Texto e desenhos do autor inicialmente publicado por CRIOLAB Lda e agora adaptado. Inspirado em: "How to buy a Scanning Probe Microscope", R. S. Howland, Park Scientific Instruments, 1993

Nota do editor: um outro artigo sobre esta técnica, escrito em italiano, foi anteriormente publicado no *Química*: B. Samorì, *Química - Boletim da Sociedade Portuguesa de Química*, **55**, (1994) 38.

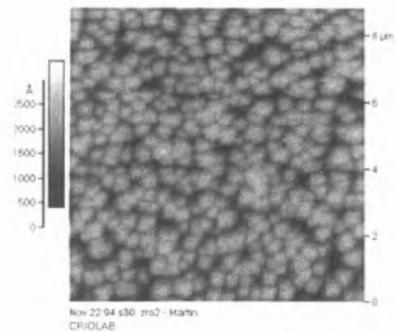


Fig. 6 - Filme de óxido de zircónio

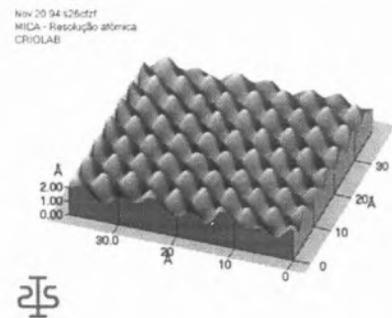


Fig. 7 - Demonstração da resolução atômica numa observação de átomos de mica

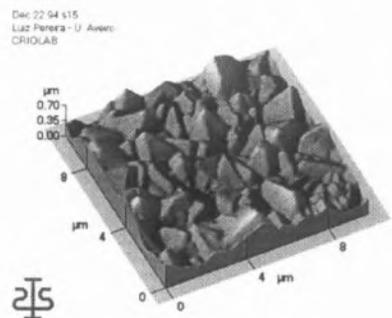


Fig. 8 - Filme de diamante

O Clube de Software da SPQ (2ª parte)

JOÃO PAULO LEAL*

No Seguimento da listagem publicada anteriormente nesta revista¹, apresenta-se aqui o software que a SPQ adquiriu ou lhe foi oferecido desde então, e que se encontra à disposição dos sócios para consulta na sede da SPQ. Tal como na primeira parte desta listagem procurou-se classificar os programas quanto à sua qualidade (1 a 5), adequação aos vários níveis de ensino (A, B e C) e recursos de inglês necessários (I, II e III, pois muitos dos programas continuam a ser em inglês). Pode-se reparar que os programas apresentados na primeira parte eram todos para o sistema operativo MS-DOS, ao passo que muitos dos agora apresentados necessitam um ambiente Windows para correrem, daí um quarto índice na classificação que especifica se o programa corre sobre MS-DOS (D) ou se necessita ambiente Windows(W). É de notar também que a qualidade média dos programas agora apresentados é superior à dos programas apresentados na 1ª parte, o que reflete uma procura de qualidade na aquisição do software. Por este facto, e também por se sentir que a brevíssima explicação dada sobre os programas anteriormente era insuficiente, o comentário a cada um dos programas vai ser um pouco mais extenso.

Chemical Education Software

Barreira Quântica (3,C,I,D) - Pequeno programa de demonstração que apresenta a noção de barreira quântica. Podem alterar-se vários pa-

râmetros como a altura e a largura da barreira ou a energia e intensidade do feixe incidente e verificar como esses parâmetros afectam o número e a energia das partículas que conseguem atravessar a barreira.

Difracção de Cristal Único (3,C,I,D) - Programa de demonstração que representa esquematicamente uma experiência de difracção mostrando como vão aparecendo as reflexões numa película fotográfica à medida que o cristal roda. É agradável à vista, mas não permite uma grande interactividade e a versão existente está limitada a um cristal com uma célula cúbica.

Laboratório de Cinética (4/5,B,II,D) - Programa muito bom começa com a escolha das condições reaccionais e do tipo de reacção e vai por aí fora: amostragem para análise das concentrações dos reagentes e produtos, representações gráficas, cálculo das ordens de reacção em relação aos vários reagentes, e finalmente constantes de velocidade e energias de activação. Tudo apresentado de maneira simples mas bem estruturada, e possuindo um auxiliar razoável para os casos de dúvidas.

SIR I (Simulations and Interactive Resources) (5,B,II,D) - O nome não é muito esclarecedor, mas é um muito bom programa. Apresenta uma série de "acetatos interactivos" sobre sete temas que vão desde cinética, a reacções ácido-base e a termoquímica, muitos deles com vários sub-temas num total de doze. Para quem tiver um "data-sheet" é um auxiliar precioso para apresentar estas matérias numa aula. Saiu recentemente uma nova versão (c/ 19

sub-temas) da qual se fará uma análise mais detalhada nas páginas desta revista.

WinDNMR (4,C,I,W) - O D do título refere-se a dinâmico, pois este simulador de espectros de Ressonância Magnética Nuclear(RMN) permite alterar dinamicamente os parâmetros de modo a demonstrar conceitos importantes neste tipo de espectroscopia. Quer perceber, ou explicar, porque é que as intensidades dos multipletos vem distorcida ou porque é que núcleos equivalentes não apresentam acoplamento entre si? Este programa tem a resposta.

HPLC for Windows (4,C,I,W) - É uma versão melhorada dum programa da mesma editora para DOS [1] mas com algumas novidades e a facilidade de ser para windows. Possui seis módulos que cobrem desde a preparação da amostra, à selecção do solvente e da coluna, ao controle do painel do instrumento ou ao sistema de aquisição de dados por computador. Muito pedagógico e um bom auxiliar a praticar antes do primeiro contacto com um aparelho de HPLC.

Molecular Dynamics Simulator (4, B/C, I, W) - Proporciona uma visualização do movimento molecular num sólido, líquido ou gás (dependendo das condições de temperatura e pressão escolhidas). Bastante bom para se compreender quais os parâmetros que determinam a fase de uma substância. Pena é que as 32 moléculas consideradas não sejam em número suficiente para que se possa simular um sistema bi-fásico.

Equilibrium Calculator (4, B, I, W) - Permite calcular as concentrações no equilíbrio para uma reacção qualquer com até 5 produtos e 5 reagentes distintos. Necessita que lhe sejam fornecidos os coeficientes estequiométricos, as concentrações iniciais e a constante de equilíbrio. Simples mas muito efectivo, dá sempre jeito.

Periodic Table CD (4,A/B,I,W) - Como é bom de ver, além do ambiente windows requer um leitor de CD-ROM preferencialmente de quádrupla velocidade. Mas vale a pena. Alguma vez pensou fazer a reacção de potássio com a água ou a ignição de um balão cheio de hidrogénio com um bico de Bunsen e desistiu, por razões de segurança ou de falta de meios? Pode agora ver estas e tantas outras reacções em sequências animadas sem perigo para si ou para os alunos numa sala de aulas. Com a vantagem de poder repetir a experiência as vezes que quiser ou analisá-la em câmara lenta para ver bem os detalhes.

SoftCiências

Jogos Químicos (4,A/B,-,D) - Programa que nos dá acesso a dois jogos que na sua simplicidade constituem uma ferramenta importante na aprendizagem da química e do método científico em geral. O jogo das substâncias em que o computador escolhe uma de uma lista de substâncias (sem nos dizer qual) e uma lista de propriedades (estado físico, solubilidade, etc.) sobre as quais podemos obter respostas de sim ou não. Pretende-se adivinhar qual a substância escolhida utilizando o menor número de perguntas. O jogo das adivinhas em que tudo gira

em redor de temas de química. Mas é bom não nos enganarmos ou aparece um tubo de ensaio muito zangado.

Le Chat (4, B, -,D) - De *Le Chatelier*. Este programa foi analisado em detalhe na ref. 2.

Energia (3,A,-,D) - Jogo em que nós vamos gerir os destinos do planeta nas próximas 15 décadas (acabamos o jogo já velhinhos) escolhendo que tipo de fontes (petróleo, gás natural, nuclear, energias alternativas) utilizamos para produzir a energia para o nosso mundo. Mas atenção com o crescimento populacional e a poluição. Bom para criar a consciência de que os recursos não são inesgotáveis e de que se necessita de uma gestão mais racional dos mesmos.

Millikan (4,B,-,D) - Trata-se da famosa experiência da gota de óleo efectuada por Millikan. Grafismo engraçado, boas ajudas ao longo do programa (experiência) e o facto de ser em português contribuem para a qualidade do programa. Uma maneira interessante de mostrar que a carga do electrão não é apenas mais um valor nos livros de texto mas que corresponde a uma realidade física bem determinada e que a sua determinação é o corolário de muito trabalho de muitos cientistas até chegar a Millikan.

Oxford University Press

DTMM (DeskTop Molecular Modeller) (5,B/C,I,D) - Se pretende desenhar moléculas de um modo simples, rodá-las, vê-las de todos os ângulos, com ou sem o raio de van der

Waals, projectá-las num plano ou ver uma conformação alinhada por uma ligação este programa pode ser uma solução. Muito intuitivo, possui de origem cerca de uma vintena de moléculas e dezena de fragmentos em memória. Mas podem adquirir-se as bibliotecas de Orgânica, Inorgânica e Bioquímica que elevam o número de estruturas em memória para lá das duas centenas. Conhece a estrutura da hélice do ADN? Não, então vá ver, está lá...

Synopsis Scientific Systems Ltd.1

Accord for Microsoft Excel (v.2.0) (4,-,I,W) - Trata-se de um programa que se adiciona ao Excel (folha de cálculo) de modo que este passe a reconhecer fórmulas químicas (estruturalmente desenhadas). Permite que se pesquise por estrutura ou subestrutura existindo ainda algumas facilidades como o cálculo da fórmula bruta, da massa molar, etc. É compatível com vários programas de desenho de estruturas (ChemDraw, ChemWindow).

Accord for Microsoft Access (v.1.10) (4,-,I,W) - Trata-se de um programa que se adiciona ao Access (base de dados) de modo que este passe a reconhecer fórmulas químicas (estruturalmente desenhadas). Apresenta o mesmo tipo de facilidades que o seu homónimo para o Excel.

* *Dep. Química, ITN (ex-ICEN-INETI), Sacavém.*

1. *Química* **52**, (1994) 60.
2. *Química* **54**, (1994) 92.

1 Uma análise detalhada dos dois programas apresentados será feita brevemente nesta revista.

A. ELNOR



A1- Analisador CHN/O/S - Exeter Analytical

O modelo CE 440 da nossa representada Exeter, foi melhorado e é fornecido com software em ambiente Windows, que permite o controle do equipamento, processamento de dados e funções de ajuda/diagnóstico.

Projectado para proporcionar resultados exactos e fiáveis, independentemente do tipo de amostra, este equipamento proporciona resultados inigualáveis em termos de precisão e exactidão.

Utilizando a técnica do estado estacionário de produtos de combustão, o equipamento é mais estável do que os sistemas baseados em técnicas cromatográficas, resultando em eficiência superior e precisão de amostragem. Com a análise simultânea de C, H e N em menos de 5 min., e de O e S em menos de 6 min., a produtividade é também elevada.

O desenho horizontal da fornalha permite a remoção automática do resíduo de cada amostra após a análise, eliminando efeitos de memória e problemas com o fluxo de gás. A estabilidade dos detectores de condutividade térmica proporciona uma vasta gama linear, mantendo-se a exactidão e a precisão.

B. EN

B1. Balanças A&D - Japão. Modelo HF6100

O novo modelo HF 6100 vem completar a gama de balanças laboratoriais com uma precisão de 0,01g e um



alcance de 6100g. Este modelo vem equipado com multifunções e saída RS232C.



B2. Balanças A&D - Japão. Balanças industriais de precisão HP-100K e HP-102K.

Na sua política de renovação e alargamento de versões disponíveis, a A&D acaba de lançar dois novos modelos de balanças industriais de precisão: com um visor montado em coluna ajustável em altura e inclinação, protecção contra pó e humidade (IP-65) (saída RS232 opcional). Estes novos modelos passam a constituir o novo topo de gama nesta série.

A A&D é uma empresa certificada (ISSO 9002).



B3. IKA - Nova hélice para Ultra Turrax T25/T20

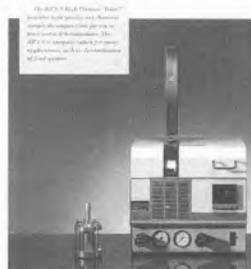
A IKA - Alemanha acaba de lançar novas hélices para trituração/dispersão de materiais fibrosos com uma



gama de trabalho entre 2 e 10 litros. Este tipo de hélice é especialmente indicado, entre outros, para as áreas alimentares completando a gama de modelos já tradicionais nesta área de trabalho.

A IKA é uma empresa certificada (ISO 9001)

C. ILC



C1. Perkin Helmer e a preparação de amostras. HPA-S High Pressure Asher.

O sistema HPA-S é um sistema de decomposição por via húmida que garante a reduzida contaminação necessária para análises em que as contaminações tenham de ser muito reduzidas. As maiores vantagens do HPA-S são: elevada qualidade de digestão, resíduo de carbono mínimo, elevada produtividade, método aceite como referência e elevada segurança. O HPA-S é um sistema para análises de rotina que utiliza vasos fechados aos quais se aplica uma temperatura máxima de 320°C. Assim, a decomposição é extremamente rápida e eficaz

C2. Perkin Helmer e a preparação de amostras. MULTIWAVE.

A Perkin Elmer comercializa o Sistema de Digestão de amostras MULTIWAVE



desenvolvido pela Anton Paar, Austria. O sistema MULTIWAVE é um sistema de microondas versátil e poderoso, com um rotor de seis vasos (quartz ou TFM) com controlo individual e simultâneo de pressão e temperatura em cada vaso. As características mais importantes são: 1) tempos de análise curtos, pela decomposição rápida e pela rapidez no ciclo de arrefecimento, 2) decomposição de superior qualidade, por serem utilizados vasos fechados e a alta temperatura/pressão, com sistema de controlo de microondas contínuo, e 3) máxima segurança, pela medida simultânea em todos os vasos da pressão e temperatura.

C3. LOVIBOND PFX990/P - TINTOMETER PETROQUÍMICA

O colorímetro automático Lovibond PFX990/P foi desenhado especialmente para análise de cor de óleos minerais e produtos petroquímicos. As medidas são efectuadas de acordo com as escalas aceites no mundo petroquímico - Normas ASTM D 1500, D 156, IP 17 e ASTM D 1209 e D 1544. A robustez e qualidade de construção tornam o Lovibond PFX990/P um equipamento ideal para a indústria e durável quer em laboratórios, quer na produção. A cor nos produtos petroquímicos é de especial importância como parâmetro de qualidade.

A Tintometer foi fundada há 100 anos pelo Sr. Joseph Lovibond que desenvolveu um sistema para controlar a cor da cerveja que ele próprio produzia. Os equipamentos Tintometer são agora utilizados numa gama muito variada de aplicações.

Hoje, os equipamentos Tintometer e as esclas LOVI-BOND são aceites em métodos oficiais.

C4. CATHODEON

A sua fonte para lâmpadas de cátodo oco, codificadas ou não, para qualquer aparelho de absorção atómica e para qualquer Marca. As lâmpadas têm uma garantia de dois anos ou de 500 mA.h.

As lâmpadas de deutério da CATHODEON são universais e compatíveis com todos os modelos concorrentes. As suas características e o seu baixo preço tornam-nas uma presença fundamental no seu laboratório.

A CATHODEON tem ainda filamentos para espectrómetros de massa e fontes de radiação para vários elementos.

A Cathodeon é uma empresa sediada em Cambridge, UK, e está certificada pela norma ISSO 9002.

C5. Nova coluna SGE para análise de pesticidas

A SGE acabou de introduzir no mercado uma nova coluna de GC capilar especial para análise de pesticidas e herbicidas. A coluna BPX50 - 50% Phenyl Polysilphenylene-siloxane permite trabalhos de rotina até 360/370°C, com muito baixo bleed. Apresenta ainda baixa degradação de oxigénio e água, e é inerte aos químicos. Está disponível em comprimentos de 15, 30 e 60 metros, com ID's de 0,25, 0,32 e 0,53 mm e filmes de 0,25µm e 0,53 µm.

D. LABOCONTROLE

D1. Agitadores IKA

Os modelos de agitadores IKA EUROSTAR POWER DIGIVISC e EUROSTAR POWER CONTROL-VISC permitem agitação e controle de viscosidade em simultâneo.



De desenho elegante, são silenciosos e permitem regulação de velocidade através de microprocessador. Estão dotados de escala de leitura digital com selecção por simples contacto. Utilizam diversos tipos de hélice consoante a viscosidade dos produtos a agitar.



D2. Produtos Químicos para Investigação

O catálogo geral da Boehringer Ingelheim - Bioproducts, com ca. de 400 páginas, está disponível para os utilizadores de produtos tais como: Bioquímicos em geral, enzimas, antibióticos, resinas catiónicas e aniónicas, proteínas, péptidos, gel para electroforese, microscopia electrónica.

Além destes produtos comercializa ainda outros, usados em Bioseparação, Biologia Celular, Imunologia, Biologia Molecular.



D3. Novas centrífugas Hettich

Além da sua linha geral de centrífugas com e sem refrigeração, a Hettich acaba de

lançar o modelo AHT 35, que se destaca pela elegância do seu design. Tem cabeças com capacidade para tubos de 1 ml a 50 ml.

As funções são totalmente controladas por microprocessador: arranque, pré-selecção da velocidade, capacidade de memorização de vários programas, auto-diagnóstico.

O motor não tem escovas, sendo de elevada fiabilidade e silencioso.

E. LABORTEQUE

E1. Novos Eléctrodos Selectivos (ISE) Radiometer

Agora, todos os eléctrodos selectivos da Radiometer são de enroscar no respectivo cabo. De acordo com os medidores utilizados, estão disponíveis cabos com ficha BNC, DIN, USA, Lemo e Radiometer tipo 7, que podem ser utilizados com qualquer dos seguintes eléctrodos:

Br^- , Ca^{2+} , Cl^- , CN^- , Cu^{2+} , F^- , I^- , K^+ , NH_4^+ , NO_3^- , Pb^{2+} , S^{2-} (Ag^+).



E2. P. S. Analytical - Sistemas de detecção por Fluorescência Atómica

A P. S. Analytical, líder em sistemas de análise de **Mercúrio** por fluorescência, completa a sua gama com um sistema capaz de analisar hidretos, na gama 5-10 p. p. t. Por uma simples mudança na fonte luminosa, pode-se alternar entre determinações de **Arsénio, Selénio, Telúrio, Antimónio e Bismuto**, com a mais elevada precisão.

Estão já validados métodos analíticos para águas, efluentes, lamas e muitas outras matrizes, incluindo as petroquímicas.



E3. Novos Aparelhos Portáteis Radiometer.

A Radiometer acrescenta agora à sua gama de equipamentos, 5 novos modelos portáteis para pH, iões, condutividade e oxigénio dissolvido. Todos têm um display alfanumérico para mais fácil utilização e um design ergonómico, pesando cerca de 450 g.

O modelo mais simples, **PHM202**, faz leituras com 2 casas decimais, tem compensação de temperatura e calibração a 2 pontos.

Quando se pretenda memorizar resultados, tem-se o modelo **PHM203**, que permite armazenar 50 valores na memória. Além disso, pode ser calibrado a 3 pontos.

Para determinações de iões, tem-se o modelo **PHM205**, que permite ler directamente em unidades de concentração, na gama 0,001 a 19999. As calibrações são a 3 pontos e as leituras de pH são feitas com 3 casas decimais. A memória permite guardar 50 resultados.

Para a condutividade, o modelo **CDM206** faz leituras na gama 0,00 mS a 199,9 mS e TDS na gama 0,00 mg/l a 199,9 mg/L. Corrige a temperatura a 20 ou 25°C e tem memória para 10 resultados.

O oxigénio dissolvido pode ser determinado com o modelo **OXM208**, na gama 0,0 a 200% ou 0,00 a 20,00 mg/L.

E4. Novo Titulador de pH-stat Radiometer

O novo titulador de pH-stat, modelo **PHM290**, tem um display alfanumérico 2x16 caracteres, para orientação do operador durante a pro-



gramação dos métodos e leitura dos resultados. Mede pH/mV e controla titulações a ponto final e a pH-stat com 2 algoritmos de regulação da velocidade de

adição, (de acordo com a capacidade tampão da amostra). Tem memória para 5 métodos completos, com 9 calibrações, 9 valores de pH/mV ou 9 valores de volume de titulante por cada método. Para além do eléctrodo e sensor de temperatura, permite ligações a uma autobu-reta **ABU901** (precisão 1,0 ml ou 0,1 ml) ou válvula magnética **MNVI**, impressora ou PC e ainda regista- dor analógico. É fornecido com um software que permite transferir todos os pontos para uma folha de cálculo (Excel ou Lotus 123), visualização das curvas de titulação em tempo real e cálculos automáticos.

E5. Novos Fornos de Hibridação da marca FOTODYNE



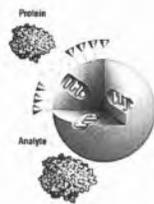
Com esta nova gama de fornos de hibridação da **FOTODYNE** elimina-se a necessidade de utilizar banhos de agitação, agitadores orbitais e sacos de plástico, permitindo uma maior preci-

são de temperatura e menor risco de contaminação. Devido à variedade de sistemas de rotação é possível trabalhar com frascos de hibridação de vários tamanhos, com um único forno.

F. MERCK

F1. Lichrospher® ADS para análise directa de moléculas pequenas em fluidos biológicos: fácil, rápido e económico

A nova Lichrospher® ADS foi desenvolvida como um

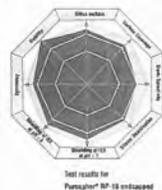


enchimento geral para a preparação de amostra integrada de fluidos biológicos em HPLC (sangue hemolizado, plasma, soro e meio de fermentação).

Utilizando uma pré-coluna Lichrospher® ADS os biofluidos são fraccionados em matriz (incluindo as proteínas) e compostos a analisar. As partículas da Lichrospher® ADS possuem duas superfícies distintas: na superfície exterior existem grupos DIOL electricamente neutros evitando qualquer interacção com as proteínas. Devido a um tamanho de poro especial as proteínas são excluídas no volume morto da pré-coluna. A superfície interior é coberta com cadeias alquílicas, de fácil acesso para compostos de baixo peso molecular. Após este passo de separação os compostos a analisar são transferidos "on-line" da pré-coluna para a coluna de separação analítica.

As vantagens da preparação de amostra integrada com Lichrospher® ADS são evidentes:

- Injecção directa de fluidos biológicos no HPLC
- Longa vida da coluna (até 2000 injeções de plasma humano), o que permite um elevado número de ciclos de análise e portanto um baixo custo por análise



F2. Purospher® RP-18e: finalmente a solução universal para separações complexas

As misturas e as matrizes complexas têm sido até agora um desafio para o utilizador de HPLC. Sílica-géis baseados em processos de

fabrico convencionais muitas vezes não resolvem este tipo de situações. É necessária uma coluna que permita uma eluição dos compostos com uma excelente simetria de pico em toda a gama de pH.

A nova Purospher® RP-18e tem essa característica. Esta fase estacionária baseia-se numa sílica de elevada qualidade, sem contaminantes metálicos, não formando complexos com certas componentes da amostra. A sua modificação é tal que a torna adequada para eluição de compostos básicos, neutros e ácidos, mesmo com eluentes muito simples.

Um processo de fabrico extremamente controlado, a completa caracterização da estrutura porosa e a descrição da sua selectividade garantem a esta coluna uma elevada reprodutibilidade. Mais ainda, Purospher® RP-18e é um adsorvente com elevada estabilidade ao longo do tempo.

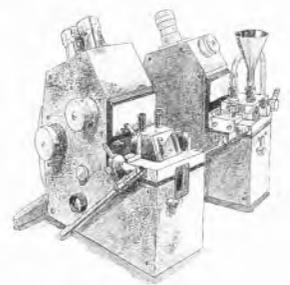
G. ROTOQUÍMICA



G1. Refractómetros digitais e automáticos BELLINGHAM & STANLEY da série RFM300

Estes são aparelhos caracterizados pela alta precisão e reprodutibilidade de leitura, com larga aplicação nas indústrias alimentares e química, assim como em investigação. São fáceis de operar e estão equipados com prisma em safira cercado por prato em aço inoxidável, escalas de açúcar de 0-95% e índice de refração de 1,33 a 1,54. As escalas variam com os diferentes modelos e estão incluídas outras esca-

las pré programadas, como Zeiss, Oechsle, Fructose, etc. Existe ainda a possibilidade de introduzir outras escalas, próprias do utilizador, num máximo de 16, através do software. Têm uma precisão na escala de açúcar de 0,1% a 0,01% e em índice de refração 0,0001 a 0,00001. Todos os modelos incluem compensação automática de temperatura, possibilidade de leitura simples ou em contínuo, simples calibração através de apenas uma tecla, saída RS 232 e ligação a impressora.



G2. Refractómetros de Abbe BELLINGHAM & STANLEY

Estão disponíveis em dois tipos, de leitura directa e alta precisão, estando os primeiros equipados com escala de açúcar de 0-95% e de índice de refração de 1,30 a 1,74. Os segundos somente com escala de índice de refração de 1,20 a 1,86 conforme o modelo. Incluem ainda sistema de circulação de água para banho termoestático na gama +5°C a +75°C, termómetro de vidro, iluminação de escala, permitindo leituras com luz do dia, luz branca ou luz de sódio.

G3. Polarímetros analógicos BELLINGHAM & STANLEY

Modelo de baixo custo, permite funcionar com larga variedade de tubos de amostras até 220 mm de comprimento. Escala angular de 0-



360° sub-dividida em 1° e iluminação por lâmpada de sódio.



G4. Polarímetros digitais automáticos BELLINGHAM & STANLEY

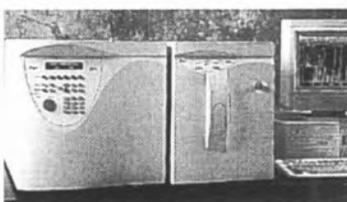
O novo modelo ADP 220 caracteriza-se pela simplicidade de operação e grande precisão. Leitura rápida por simples toque em uma tecla, mudança de escala, acerto do zero ou imprimir resultados. Os resultados podem ser visionados no display ou enviados para computador. Está equipado com duas escalas: angular, de -90° a +90°, e Internacional de Açúcar, de -30 a +120 ISS. A fonte de alimentação exterior permite baixa temperatura do aparelho e rápida estabilização. Inclui duas sondas de temperatura, uma para a câmara de amostra e uma Segunda para verificação directa da temperatura da amostra. Existe possibilidade de termoestabilização com banho.



G5. Refractómetros de mão BELLINGHAM & STANLEY

Estão disponíveis numa gama bastante larga de escalas e são indicados para uma rápida determinação de concentração de açúcar em sumos de frutas, doces, etc., assim como álcool em vinhos, salinidade em água, concentração de água no mel e muitas outras aplicações. Calibração simples com apenas uma gota de água destilada e acerto do zero.

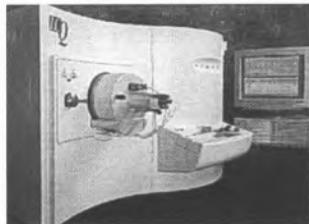
H. UNICAM



H1. Novo GC MS com a Sensibilidade FID e do ECD

O novo Cromatógrafo de Gases com Espectrometria de Massa - Modelo GCQ, com tecnologia Ion Trap, da nossa representada exclusiva Finnigan, combina as capacidades e vantagens do quadrupolo e as do ion trap, resolvendo problemas analíticos num sistema com um detector universal, que supera as capacidades do detector FID, ou até o ECD ou os NPD ou FPD. Inclui ainda a nova e versátil técnica ECD - Mscm os benefícios da sensibilidade da captura electrónica e a informação da espectrometria de massa. O GCQ incorpora também as vantagens do MS MS para a identificação positiva de componentes.

O modo ULTRA SIM supera o modo de varrimento SIM ate agora conhecido com níveis ultratraço de detecção mesmo em matrizes complexas.



F2. Novo HPLC com Espectrometria de Massa "Ion Trap" Finnigan - Modelo LCQ

O novo Cromatógrafo líquido com detector de espectrometria de massas - Mod. LCQ - é extremamente simples de utilizar e muito robusto, inclusive

PARA INFORMAÇÕES MAIS DETALHADAS SOBRE OS NOVOS PRODUTOS RECORTE AS FICHAS QUE LHE INTERESSAREM E ENVIE DENTRO DE UM SOBRESCRITO PARA A MORADA RESPECTIVA

ELNOR
Equipamentos Técnicos e de Laboratório, S.A.
Rua Camões, 835-845
4000 PORTO
Telax (01) 550 25 05
Fax (02) 550 28 31
Pretendo informações sobre o(s) produto(s):
A.1

EN - Equipamentos de Análise e Ensaio, Lda.
Campo Mártires da Pátria, 110-1º
1150 LISBOA
Tel. (01) 352 72 93
Fax (01) 352 87 52
Pretendo informações sobre o(s) produto(s):
B.1
B.2
B.3

ILC
Instrumentos de Laboratório e Científicos, Lda.
Rua Dr. Álvaro de Castro, 77
1600 LISBOA
Tel. (01) 796 21 72
Fax (01) 793 70 35
Pretendo informações sobre o(s) produto(s):
C.1
C.2
C.3
C.4
C.5

LABOCONTROLE
Equipamentos Científicos e de Laboratório, Lda
Largo Prof. Fernando Fonseca, 5-B
2795 LINDA-A-VELHA
Tel. (01) 419 79 45
Fax (01) 415 14 30
Pretendo informações sobre o(s) produto(s):
D.1
D.2
D.3

LABORTEQUE, Lda.
Rua das Chagas, 20
1200 LISBOA
Tels. (01) 342 17 58
Fax: (01) 342 31 85
Pretendo informações sobre o(s) produto(s):
E.1
E.2
E.3
E.4
E.5

MERCK
Farma e Química, S.A.
Rua Alfredo da Silva, nº 3 - C
1300 LISBOA
Tel. (01) 362 14 34
Fax (01) 362 18 27
Pretendo informações sobre o(s) produto(s):
F.1
F.2

ROTOQUÍMICA
R. Évora, lote 39 - I, 2º Dir.
Sala I, Pai do Vento
250 ALCABIDECE
Tels. (01) 486 68 51
Pretendo informações sobre o(s) produto(s):
G.1
G.2
G.3
G.4
G.5

UNICAM
Sistemas Analíticos, Lda.
Estrada da Rocha, nº2 - A
Apartado 47
2795 LINDA-A-VELHA
Tel. (01) 414 24 80 / 88
Fax (01) 414 20 06
Pretendo informações sobre o(s) produto(s):
H.1
H.2

Nome _____

 Morada _____

 Telefone _____
 Fax _____

Nome _____

 Morada _____

 Telefone _____
 Fax _____

Nome _____

 Morada _____

 Telefone _____
 Fax _____

Nome _____

 Morada _____

 Telefone _____
 Fax _____

Nome _____

 Morada _____

 Telefone _____
 Fax _____

Nome _____

 Morada _____

 Telefone _____
 Fax _____

Nome _____

 Morada _____

 Telefone _____
 Fax _____

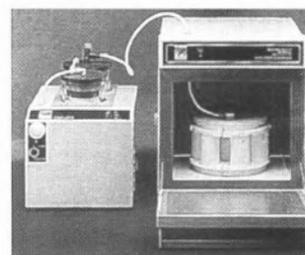
Nome _____

 Morada _____

 Telefone _____
 Fax _____

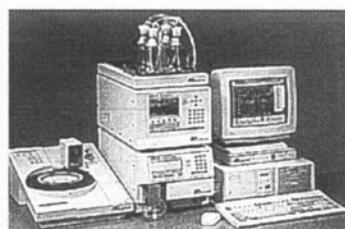
não são necessárias ferramentas especiais ou complicados procedimentos para a sua manutenção. A optimização do sistema é automática. Existe ainda uma potente instalação de tratamento de dados com software para processar toda a informação de forma rápida e muito simples.

Podemos fornecer informação sobre as novidades que se encontram neste sistema, ou aplicações específicas como sequenciação de proteínas, produtos farmacêuticos, etc..



F4. Novos Sistemas de Cromatografia Líquida da TSP (EX Spectra Physycs)

As novas bombas apresentam uma estabilidade nunca antes conseguida nesta gama de produtos. Para as complementar há uma completa gama de detectores com alta performance e amostradores automáticos para melhorar a produtividade do seu laboratório. Também a TSP oferece um extensivo serviço de validação do cromatógrafo seguindo o modelo de qualificação.

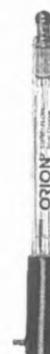


F3. Tecnologia de microondas para melhorar a produtividade do seu laboratório

O tempo de preparação de amostras é uma das restrições mais importantes na produtividade do laboratório.

Os novos sistemas para digestão em vaso fechado da MILESTONE permitem atingir pressões até 1500 psi (110 bar). No mesmo vaso pode evaporar os ácidos mais concentrados e perigosos protegendo o ambiente e o operador assim com evita a transferência de amostra. Este conceito de Processador de Amostras é o mesmo que é apresentado no método de digestão da EPA nº 3052.

Ainda existem mufas por microondas que diminuem drasticamente os consumos de energia eléctrica e reduzem bastante o tempo de calcinação das amostras. Para a determinação da humidade existem inúmeras vantagens em termos de produtividade e qualidade, como determinar o conteúdo de água de 6 amostras em menos de 15 minutos.



F5. Novos Eléctrodos de Iões Selectivos Combinados

A ORION lançou recentemente uma linha completa de eléctrodos e iões selectivos combinados. O eléctrodo do ião e o da referência ficam agora numa só unidade, com todas as vantagens dos eléctrodos combinados. Uma barra de agitação magnética pode ser incorporada ao eléctrodo para uma agitação mais correcta e garantir resultados mais correctos. Peça grátis o "Guia para a análise de Iões Selectivos", com informação sobre a teoria dos ISE.

Experimente irromper pela ICP-AES!



Os espectrómetros ICP-AES da VARIAN Liberty Serie II proporcionam extraordinários limites de detecção para todos os elementos, mesmo nas mais difíceis amostras. Nenhum outro ICP-AES lhe garante:

- Uma nova fonte RF de alta-eficiência permitindo obter excelentes resultados com solventes orgânicos difíceis, massas fundidas ou digestos oleosos.
- Um sistema de plasma de visão axial que lhe proporciona o limite de detecção que necessita mesmo nas amostras mais difíceis.
- Um sistema óptico rápido e de alta resolução para minimizar interferências espectrais.
- Além de tudo isto o novo software de operação Plasma 96 apresenta pela primeira vez a "Work-Sheet ICP". Este intuitivo software multi-tarefas baseado em Windows 95, proporciona a flexibilidade procurada e é de uso extremamente fácil.

Peça-nos catálogo descritivo.

GC • GC/MS • HPLC • AAS • ICP-AES • ICP-MS • UV-Vis-NIR • NMR • LIMS • Sample Preparation • Vacuum Products

varian 

ISO 9001
REGISTERED

Representantes:

EMÍLIO DE AZEVEDO
CAMPOS & CA., LDA.

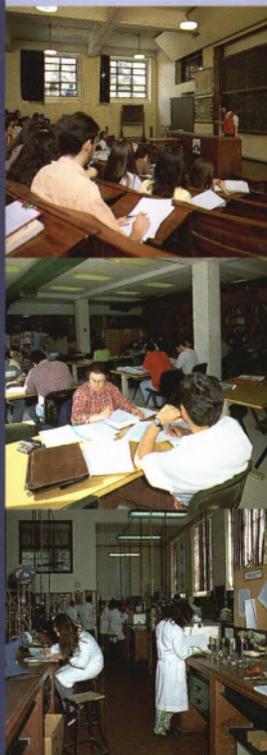
NO PORTO
Rua Senhora da Penha,
110-114
4460 Senhora da Hora
Telef.: (02) 9531183
Fax: (02) 9531430

EM LISBOA
Rua Antero de Quental,
17-1º / 1150 Lisboa
Telef.: (01) 8850194
Fax: (01) 8851397



INSTITUTO
SUPERIOR
TÉCNICO

Departamento de Engenharia Química



licenciaturas em 1997/98

- ▶ Engenharia Química
- ▶ Engenharia Biológica
- ▶ Química

informações:

Secretariado do Departamento
de Engenharia Química
IST - Pavilhão Central, 1º andar
telefone: (01) 841 72 59
<http://www.dequim.ist.utl.pt>

