



# **“MOLÉCULAS SIMPLES COM APLICAÇÃO NA MEDICINA”**

DISSERTAÇÃO PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM QUÍMICA,  
ESPECIALIZAÇÃO EM QUÍMICA PARA O ENSINO

Elsa Isabel Correia Cabo Marques

Orientador: Prof. Doutor Luís Filipe Guerreiro Martins

ÉVORA

*Dezembro de 2009*



# **“MOLÉCULAS SIMPLES COM APLICAÇÃO NA MEDICINA”**

DISSERTAÇÃO PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM QUÍMICA,  
ESPECIALIZAÇÃO EM QUÍMICA PARA O ENSINO

Elsa Isabel Correia Cabo Marques

Orientador: Prof. Doutor Luís Filipe Guerreiro Martins



ÉVORA

*Dezembro de 2009*

*“O sucesso, na maioria das vezes, orna as pessoas humildes, tolerantes e gentis. O fracasso é que as faz amargas e cruéis”.*

*William Somerset Maugham.*

*Aos meus pais,*

*Aos meus filhos,*

*Ao meu marido.*

*Pela Força, Alegria, Compreensão,  
Carinho e Amor que dia-a-dia me dão.*

*Obrigado*

## Agradecimentos

A realização deste trabalho apenas foi possível graças à colaboração e apoio de algumas pessoas que me auxiliaram na sua concretização. A todos eles expresso desta forma os meus sinceros agradecimentos, mesmo aqueles que involuntariamente poderei omitir.

- \* Ao meu orientador, Professor Doutor Luís Filipe Guerreiro Martins, pela competente orientação que dispensou para este trabalho, pelas observações sempre pertinentes, críticas e conselhos. Também o apoio e incentivo demonstrado foram fundamentais para serem superadas algumas dificuldades inerentes a um trabalho como este.
- \* À Professora Doutora Margarida Figueiredo, Presidente da Comissão deste Curso de Mestrado em Química para o Ensino.
- \* Aos professores e colegas do Mestrado, pela partilha de saberes e experiências.
- \* Aos meus pais, Carlos Cabo e Felicidade Cabo, por me terem educado e ajudado ao longo da minha vida, fazendo de mim a pessoa que sou. Por todos os incentivos e apoio que sempre me deram para alcançar os meus objectivos.
- \* Ao meu marido, Nuno Marques, por todo o apoio, incentivo e força que me tem dado desde sempre e ainda pela extrema paciência que tem para comigo nos momentos mais cansativos que tenho vivido para a concretização deste projecto.
- \* Aos meus filhos, João Carlos e Guilherme Maria, por serem os melhores filhos que Deus me podia ter dado. Dois filhos que me dão força e coragem para lutar sempre por mais.

- \* À minha colega e amiga Maria Clarisse Falardo, pela passagem para inglês do resumo desta dissertação.
- \* Ao meu grande amigo, Luís Quintano, pela amizade, incentivo, respeito e apoio que sempre me deu bem como por toda a ajuda prestada na formatação e organização digital deste trabalho.
- \* Às minhas grandes, grandes amigas e prima, Berta Rodrigues, Ana Rosa e Susana Cardoso, pela força, amizade, incentivo, carinho, respeito e cumplicidade que sempre tivemos.
- \* Às minhas colegas da escola, pela paciência, apoio e incentivo que sempre me deram ao longo deste moroso processo.
- \* A toda a minha família pela confiança demonstrada, pelo incentivo e pelo carinho que manifestam ter por mim.
- \* Aos meus sogros, pelo respeito que sempre me demonstraram, pelo apoio que sempre me manifestaram, por me incentivarem e ajudarem ao longo da vida.
- \* Aos meus amigos em geral.

A TODOS VÓS UM

**MUITO OBRIGADO**

## **Resumo**

O trabalho apresentado, foi realizado no âmbito do mestrado em Química para o ensino, da Universidade de Évora e tem como tema “ Moléculas Simples de Aplicação na Medicina”.

A abordagem deste tema deve-se à necessidade cada vez maior de um ensino que motive os alunos e lhes proporcione um gosto maior pelo estudo das ciências, uma vez que cada vez mais os jovens estudantes revelam pouca motivação e gosto pelo estudo das áreas científicas quer ao nível do ensino secundário quer ao nível do ensino superior. Pretende-se também tentar compreender e explicar o porquê das suas desmotivações e tentar adaptar novas abordagens a temas que suscitem nos jovens um maior interesse, uma melhor compreensão da importância das ciências, da tecnologia na vida quotidiana de todos nós no que respeita ao nosso bem-estar e à nossa saúde.

Numa primeira parte é feita uma revisão sobre os principais conteúdos propostos a desenvolver em sala de aula, conteúdos esses que sustentam o estudo do xénon como anestésico e dos perfluorocarbonetos como substitutos do sangue.

A segunda parte integra um programa orientador, seguindo as metodologias e estrutura do programa homologado pelo ME para o 12º ano de escolaridade, e protocolos de algumas actividades de carácter experimental laboratorial propostas. Estas actividades têm como finalidade estimular a curiosidade e facilitar a consolidação das matérias.

### **PALAVRAS – CHAVE**

Educação em Ciência; Ensino CTS; Moléculas simples; Anestesia; Xénon;

Substitutos do sangue; Perfluoroalcanos;

## **Abstract**

The present study was carried out under the Master's Degree in Chemistry for Teaching, taught at the University of Évora under the theme "Implementation of Simple Molecules in Medicine". The approach to this issue is due to an increasing need for teaching that motivates students and sharpen their senses for the study of science because, increasingly, young students show little motivation and passion for the study of science, both at secondary school and higher education terms. The aim is also trying to understand and explain the reason of their discouragement and try new approaches to issues that raise young in a better understanding of the importance of science and technology in everyday life for all of us in what concerns to our welfare and our health.

In the first part there is an overview of the major content areas to develop in the classroom. These contents support the study of xenon as an anesthetic and perfluorocarbons as blood substitutes.

The second part includes the syllabus, following the methodologies and structure of the curriculum approved by the ME to the 12th grade and protocols of some activities for an experimental laboratory. These activities intend to stimulate curiosity and facilitate the consolidation of materials.

### **Key words**

Education in Science, Education STC; simple molecules; Anesthesia; Xenon, Blood Substitutes; Perfluoroalkanes;



# Índice Geral

Dedicatória	ii
Agradecimentos	iii
Resumo	v
Abstract	vi
<b>1. Introdução</b>	<b>1</b>
1.1 Apresentação do tema	3
1.1.1 Moléculas Simples	4
1.1.1.1 Alcanos	4
1.1.1.2 Gases Raros	5
1.1.1.3 Gases Atmosféricos	6
1.1.1.4 Hidrogénio	7
1.1.1.5 Oleofinas	8
1.1.1.6 Óxido Nítrico	8
1.1.2 Origem do Projecto	10
1.1.2.1 Importância do ensino CTS	10
1.1.2.2 Educação em ciência, para quê?	15
1.1.2.3.Objectivo do trabalho	19
<b>2. Revisão Científica do tema</b>	<b>21</b>
<u>2.1 Moléculas simples com potencial anestésico</u>	<u>21</u>
2.1.1 Anestesia	21
2.1.2 Xénon – Características e usos	22
2.1.3 Xénon e a anestesia	24
2.1.4 Xénon – Propriedade termodinâmicas e anestesia	26
2.1.4.1 O xénon, os alcanos e a anestesia	32
2.1.5 Em busca do mecanismo de anestesia	36
2.1.5.1 A membrana neuronal	36

2.1.5.2	Mecanismo de acção	37
2.1.5.3	Teoria lipidica	38
2.1.5.2.2	Acção sobre canais e receptores	39
2.1.5.2.3	Acção sobre o sistema nervoso central	42
2.1.5.3	Como produz o xénon a anestesia	43
2.1.6	Anestesia usando xénon	48
2.1.6.1	Efeitos na circulação cerebral	49
2.1.6.2	Indução e emergência	50
2.1.6.3	Fases da anestesia	51
2.1.6.4	Utilização em massa	51
2.1.7	Outros anestésicos	52
2.1.7.1	Ciclopropano	52
2.1.7.2	Ciclobutano	55
 <u>2.2 Substitutos do sangue</u>		56
2.2.1	Transfusões	56
2.2.2	Substitutos do sangue, da Química à clínica	57
2.2.3	A necessidade dos substitutos do sangue	58
2.2.4	Propriedades químicas	58
2.2.4.1	Solubilidade de gases	63
2.2.5	PFC como transportadores de oxigénio	63
2.2.6	Administração no organismo	65
2.2.6.1	Primeira geração de substitutos do sangue	66
2.2.6.2	Optimização das emulsões – melhor PFC	66
2.2.6.3	Segunda geração de substitutos do sangue	68
2.2.6.4	Emulsionantes, adjuvantes e co-surfactantes	68
2.2.6.5	Perspectivas	70
2.2.7	Bolhas de gás e emulsões invertidas	71
2.2.7.1	Bolhas de gás	71
2.2.7.2	Emulsões invertidas	71

<b>3. Programa da unidade opcional proposta</b>	<b>73</b>
3.1 Introdução	73
3.2 Enquadramento da unidade	76
3.3 Princípios Gerais	82
3.4 Alinhamento Temático	83
3.5 Apresentação do programa	84
3.5.1 Conteúdos Propostos	86
3.5.2 Objecto de Ensino	86
3.5.2.1 Moléculas simples	86
3.5.2.2 Anestesia por inalação	86
3.5.2.3 Substitutos do sangue	87
3.5.3 Objectivos de Aprendizagem	88
3.5.3.1 Moléculas simples	88
3.5.3.1.1 O que são moléculas simples e porque são assim	88
3.5.3.1.2. Revisão sobre o conceito de polaridade e ligação por pontes de hidrogénio.	88
3.5.3.1.3. Propriedades das moléculas simples.	89
3.5.3.1.4. As moléculas simples como base para a compreensão de estruturas mais complexas.	89
3.5.3.2 Anestesia	90
3.5.3.2.1 O que é a anestesia e as diferentes formas de anestesia.	90
3.5.3.2.2 Exemplos de anestésicos. Os anestésicos por inalação.	90
3.5.3.2.3. Formas de medir o poder anestésico, exemplo MAC.	90
3.5.3.2.4 Gases Nobres: O Xénon	90
3.5.3.2.5 Xénon como anestésico por inalação.	91
3.5.3.2.6. Alcanos e cicloalcanos.	91
3.5.3.2.7 Conceitos de entalpia de vaporização, energia coesiva, parâmetro de Hildebrand, polarizabilidade.	91
3.5.3.2.8. Comparação das propriedades do xénon com as dos alcanos.	91
3.5.3.2.9. Mecanismo da acção anestésica (xénon e cicloalcanos)	92

3.5.3.2.10. Biomembranas e proteínas. Hidrofobia e hidrofília.	92
3.5.3.3 Substitutos do sangue	92
3.5.3.3.1. A necessidade de substitutos do sangue.	92
3.5.3.3.2 Principais substâncias utilizadas como substitutos do sangue.	93
3.5.3.3.3 Principais propriedades dos PFC:	93
3.5.3.3.4 PFC como substitutos do sangue.	94
3.5.3.3.5 Administração. Emulsões	95
3.5.3.3.6 Optimização das emulsões. Estratégias de desenvolvimento de substitutos do sangue.	96
3.6 Metodologia	97
3.6.1 Moléculas simples	97
3.6.2 Anestesia	97
3.6.3 Substitutos do sangue	98
3.7 Protocolos para as actividades experimentais	101
Actividade Prática laboratorial 1.1	102
Actividade Prática laboratorial 2.1	105
Actividade Prática laboratorial 2.2	108
Actividade Prática laboratorial 3.1	110
<b>Referências Bibliográficas</b>	112
<b>Referências na Web</b>	122
<b>Anexos</b>	125

## 1. Introdução

A grande evolução registada na Medicina nos últimos anos é fruto de uma grande pesquisa e busca de novos produtos, fármacos e novas metodologias de tratamento a pacientes. Esta procura de conhecimento remete-nos inevitavelmente para o importante papel da Química e dos produtos químicos na nossa vida. A síntese e utilização massiva de novos produtos químicos (fármacos), bem como a compreensão e modelação das reacções químicas que ocorrem no organismo e a forma como elas são perturbadas por factores externos, constituíram avanços nos quais a medicina sempre se apoiou. O conhecimento das propriedades físicas e químicas mais relevantes (do nível molecular ao macroscópico) das substâncias químicas de uso médico é de extrema importância para a qualidade da sua aplicação.

Este projecto trata de moléculas simples (umas estranhas ao organismo, outras familiares; umas naturais outras sintéticas) bem como das suas aplicações. Para além de úteis em termos médicos, elas podem fornecer informações importantes e fundamentais: sendo simples, é em geral mais fácil compreender o seu mecanismo de actuação, servindo depois de modelo para o estudo mais global da razão para o efeito pretendido, envolvendo moléculas de estrutura mais complexa.

No contexto das metodologias de ensino/aprendizagem ao nível básico e secundário, tem sido demonstrado que o recurso constante às relações entre a sociedade e a ciência desperta nos jovens uma maior motivação e interesse pelas questões de carácter científico. Torna-se pois necessário o desenvolvimento de conteúdos pedagógicos que permitam, cada vez mais, estabelecer a ligação com o mundo de todos os dias, sendo, no caso da Química, as áreas da Ciência e Tecnologia de Materiais, Ambiente, Química da Vida e Medicina aquelas que porventura mais se adequam ao estabelecimento dessa conexão. Deste modo, e reconhecendo-se a Saúde e a Medicina como temas estruturantes da sociedade, para qual os jovens têm revelado grande apetência, é interessante equacionar a possibilidade de reforçar a

---

componente de aplicação da Química em Medicina como exemplo da importância da Química na sociedade.

Pretende-se com este trabalho que os alunos entendessem a Química como uma ciência central e que intervém na nossa vida quotidiana, em particular, num tema tão delicado e precioso para a vida. Também se pretende que obtivessem as primeiras noções da relação que existe entre estrutura molecular, propriedades macroscópicas e funções em estudo. Pretende-se também que os alunos assimilem a utilidade da Ciência bem como adquiram a noção real de que a Ciência é útil, dinâmica e cada vez mais se faz através da interdisciplinaridade.

Requer-se no entanto para uma boa compreensão e desenvolvimento do tema escolhido uma revisão dos conceitos anteriormente adquiridos pelos alunos. Nesta revisão deverão ser lembrados os principais conceitos que envolvem: polaridade molecular, forças inter e intramoleculares, tipos de forças envolvidas nas ligações químicas e ainda os tipos de ligações químicas estudadas. É ainda importante que sejam revistos os conceitos sobre movimentos moleculares, rotação, translação e vibração.

Do ponto de vista do candidato, este trabalho é sobretudo útil para a aquisição de saberes (especialização) e desenvolvimento de competências ao nível de:

- a) Principais características e propriedades de algumas moléculas simples e da sua aplicação na área da Saúde humana;
- b) Delineamento de programas pedagógicos para o ensino secundário num domínio especializado, para complemento da formação científica do aluno.

## **1.1 Apresentação do tema**

Este trabalho aborda o estudo das moléculas simples, bem como a sua aplicação em medicina.

Do ponto de vista puramente científico, o estudo de substâncias constituídas por moléculas simples, tem sido extremamente útil na compreensão de fenómenos físico-químicos e na tentativa de explicação, de um modo sistemático, das propriedades das substâncias e as suas misturas com base em princípios fundamentais. A simplicidade das moléculas em causa permite, numa base estruturada de experimentação, isolar e separar efeitos, divisar tendências e regras, percebendo o que se encontra na base dos fenómenos, sendo em parte aplicável e extrapolável para substâncias constituídas por moléculas mais complexas.

Boa parte dos fenómenos de interesse prático e tecnológico ocorre em fases condensadas (sólido e líquido), pelo que é importante estudar substâncias puras ou misturas líquidas ou sólidas. Ao estudar moléculas simples, uma larga maioria das substâncias de interesse são gases em condições de pressão e temperatura normais ou possuem pressões de vapor elevadas, o que conduziu à necessidade de desenvolvimento de técnicas de criogenia específicas que revolucionaram a medida de propriedades termofísicas de sistemas bi e multicomponente.

Uma vez que algumas substâncias compostas por moléculas simples possuem aplicação prática quotidiana, tal contribui para que fossem, desde sempre, objecto de interesse científico redobrado, quando as potenciais aplicações são na área da medicina. O facto de, moléculas simples ou estruturas simples, poderem desencadear no corpo humano efeitos normalmente atribuíveis a substâncias com uma estrutura mais complexa, é simultaneamente interessante do ponto de vista científico e estimulante do ponto de vista pedagógico.

De uma forma geral, situações deste género remetem ou para a compreensão dos mecanismos pelos quais os efeitos se manifestam, ou, quando estes são conhecidos, para a expansão do conceito a outras entidades químicas, que permitam uma

aplicação prática mais abrangente do fenómeno.

### 1.1.1 Moléculas Simples

Consideram-se moléculas simples, todas aquelas cuja constituição e fórmula de estrutura seja relativamente simples, isto é, constituídas por um reduzido número de átomos, de forma esférica, maioritariamente apolares ou fracamente polares e cujo potencial de interacção é esfericamente simétrico, deixando excluídas deste conceito as moléculas de elevada complexidade estrutural (com polaridade, ligações de hidrogénio, etc.).

Neste trabalho, o conceito de molécula simples foi estendido a moléculas com um número razoável de átomos, sempre apolares ou fracamente apolares, cuja estrutura seja caracterizada pela sequência de unidades estruturais simples, como cadeias carbonadas com ou sem substituintes.

#### 1.1.1.1 Alcanos

Os alcanos são hidrocarbonetos saturados com fórmula geral  $C_nH_{2n+2}$ , constituintes do petróleo, gás natural e são usados (puros ou misturados) como combustíveis e lubrificantes. O primeiro elemento da série homóloga é o metano, de fórmula química,  $CH_4$ , é uma molécula apolar e que apesar de ter uma geometria tetraédrica, é modelado por potenciais esfericamente simétricos. O seu movimento de rotação, faz com que a molécula seja “vista” pelas moléculas vizinhas como esférica. O metano é o principal componente do gás natural e é também o gás resultante da maioria dos processos de biodigestão para produção de biogás.

Os alcanos seguintes, etano, propano e butano, apresentam-se gasosos à temperatura ambiente, e são componentes minoritários do gás natural. O propano e butano são os principais componentes do Gás de Petróleo Liquefeito (GPL), usado para aquecimento doméstico.



A partir do pentano, os alcanos são líquidos razoavelmente voláteis e são componentes sucessivamente de nafta, gasolina, querosene e gasóleo, etc. A complexidade estrutural destas moléculas vai aumentando com o aumento da cadeia carbonada. São no entanto, constituídas por unidades estruturais simples ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_3$ ).

### 1.1.1.2 Gases Nobres

Os Gases Nobres, também denominados por gases raros, devido à sua escassez, pertencem ao XVIII grupo da tabela periódica, são gases incolores, insípidos e não mantêm a vida.

O Árgon, o Kripton, o Néon e o Xénon representam uma reduzida quantidade face aos restantes gases que compõem o ar atmosférico. O Kripton, o Néon e o Xénon representam uma proporção de 1/1000 do ar que nos envolve e a soma das suas percentagens não ultrapassa os 0,003%; já o Árgon, se apresenta em quantidade aproximada de 1% no ar seco. Estes gases são também conhecidos por gases inertes devido à sua pouca reactividade química, dado que praticamente não reagem nem se combinam com outras substâncias químicas.

As aplicações destes gases são diversas, e é precisamente a sua extrema inércia que os torna muito preciosos para certas aplicações, nomeadamente em medicina. O Néon, por exemplo, é aplicado em lâmpadas, tais como as lâmpadas publicitárias de reclames luminosos.

O Hélio é utilizado em dirigíveis e balões com fins recreativos, publicitários, reconhecimento de terrenos, filmagens aéreas e para investigações das condições atmosféricas. É também utilizado, numa mistura hélio/oxigénio, em mergulho a grande profundidade, já que é inerte e menos solúvel no sangue que o azoto e difunde-se 2,5 vezes mais depressa, reduzindo o tempo necessário para a descompressão. É igualmente utilizado como refrigerante em reactores nucleares, em criogenia e em ímanes supercondutores, a temperaturas extremamente baixas, dado que tem um baixo ponto de liquefacção. Além das aplicações anteriormente mencionadas, o hélio é

ainda utilizado, como gás transportador inerte, em cromatografia de gases; na soldadura em arco e na fabricação de silício e germânio, bem como na pressurização de combustíveis líquidos de foguetes. O hélio líquido tem cada vez maior utilização em aplicações médicas, nomeadamente na imagem por ressonância magnética.

Os gases nobres são o exemplo mais evidente de substâncias estruturalmente simples, que podem constituir o ponto de partida para um estudo sistemático de propriedades macroscópicas de substâncias com base molecular.

### *1.1.1.3 Gases atmosféricos*

A nossa atmosfera é constituída por diversos gases, sendo o mais predominante, o azoto representando cerca de 78% (em volume), seguido do oxigénio com cerca de 21%.

O azoto na forma gasosa é neutro e incolor, muitas vezes considerado como um gás inerte mas não mantém a vida.

Este gás apresenta diferentes aplicações, quer ao nível da indústria química, na protecção da qualidade dos produtos e instalações, na indústria alimentar, na ultracongelação para conservar e proteger os alimentos (utilizado puro ou misturado com  $\text{CO}_2$ ), na área da saúde, nomeadamente na conservação a baixa temperatura das células e tecidos vivos, nos laboratórios é utilizado puro ou em misturas para as análises e o controlo de qualidade em meios industriais e hospitalares, entre muitas outras aplicações.

O oxigénio aparece como uma substância elementar em duas variedades alotrópicas: o oxigénio natural ( $\text{O}_2$ , segundo constituinte do ar) e o ozono ( $\text{O}_3$ ).

O dióxigénio reage com alguns complexos de metais de transição que actuam como transportadores daquela substância, i.e., captam e cedem  $\text{O}_2$  de forma reversível. Alguns destes complexos constituem grupos prostéticos de proteínas indispensáveis ao processo metabólico da respiração nomeadamente, a hemoglobina, existente nos

glóbulos vermelhos e de certas hemocianinas que são transportadoras naturais de oxigénio.

O oxigénio tem um papel vital nos processos de respiração e metabolismo dos organismos vivos. Na indústria metalomecânica, é utilizado principalmente como comburente de maçaricos para soldagem e corte de materiais de aço; utiliza-se também na produção de gás de síntese, quer por oxidação do gás natural quer por redução do vapor de água pelo carbono. Utiliza-se ainda na produção de uma grande variedade de substâncias de interesse industrial, como o acetileno, a acroleína, o peróxido de hidrogénio (água oxigenada), o cloro (por oxidação do HCl), o óxido de etileno, o ozono, etc.

#### *1.1.1.4 Hidrogénio*

A molécula de Hidrogénio,  $H_2$ , pelas características que apresenta é identificada como uma molécula simples, constituída por apenas dois átomos de hidrogénio, ligados entre si por uma ligação covalente simples. À temperatura e pressão normais, apresenta-se como um gás, inodoro, incolor e extremamente inflamável. É cerca de 14,5 vezes mais leve que o ar, no estado líquido, é utilizado como líquido criogénico.

O hidrogénio é utilizado na hidrogenação de gorduras e óleos, hidroalquilações, hidrossulfuração, hidrocraking, bem como na produção de metanol e de amoníaco pelo processo Haber-Bosch.

O hidrogénio é hoje visto como um combustível alternativo, sobretudo através do uso da tecnologia de pilhas de combustível, que apresentam ganhos e termos de eficiência energética e produção de efluentes gasosos.

### 1.1.1.5 Olefinas

Dentro das olefinas, o composto com maior aplicação prática é o elemento mais leve da família é o eteno (ou etileno).

De fórmula química  $C_2H_4$ , apresenta-se como um gás incolor e insolúvel em água. É altamente inflamável e possui um odor adocicado e sabor característico, não sendo porém tóxico.

O etileno é uma das mais importantes matérias-primas da indústria petroquímica sendo utilizado na síntese de uma série de produtos, tais como: óxido de etileno, etilenoglicol, álcool etílico, polietileno, poliestireno, e outros plásticos, etc.

Este composto orgânico é também utilizado, misturado com azoto, no rápido amadurecimento de bananas e outras frutas climatéricas, podendo também ser utilizado para melhorar a cor de frutas cítricas, dando-lhes um aspecto de maduras. Trata-se de um claro exemplo de uma substância molecular simples que produz um efeito fisiológico complexo: hormona vegetal.

Pode ser também utilizado como agente refrigerante para obtenção de temperaturas criogénicas e eventualmente como agente anestésico.

### 1.1.1.6 Óxido Nítrico

De fórmula química  $NO$ , o óxido nítrico é à temperatura e pressão normais um gás incolor e tóxico.

A descoberta das suas funções na década de 80, vieram surpreender e mexer com a comunidade científica. Foi nomeada "Molécula do Ano" em 1992 pela Science, foi fundada a Nitric Oxide Society e foi criada uma revista científica só para estudos relacionados com esta molécula.

O  $NO$  é uma molécula gasosa com curto tempo de semi-vida e apresenta efeitos variados ao nível dos sistemas biológicos.

Foi identificada pela 1ª vez em 1987, como factor de relaxamento derivado do endotélio (EDRF). É conhecida a importante acção que desempenha na regulação do tónus vascular, função plaquetária, acção bactericida e moduladora do sistema imunitário. O endotélio (a fina camada de células mais interna dos vasos sanguíneos) usa o óxido nítrico para comandar o relaxamento do músculo liso da parede do vaso, fazendo com que este dilate aumentando assim o fluxo sanguíneo e diminuindo a pressão arterial. Isto explica o uso da nitroglicerina, nitrito de amilo e outros derivados no tratamento da doença coronária: estes compostos são convertidos em óxido nítrico (por um processo não muito bem conhecido) que por sua vez dilata as artérias coronárias (vasos sanguíneos na parede do coração) aumentando assim a sua irrigação.

Em 1988 foi descrita a sua utilização como vasodilatador pulmonar em doentes com hipertensão e mais tarde, em 1995 nos doentes com Síndrome de Dificuldade Respiratória do Adulto (ARDS).

Desde então tem havido interesse crescente pela sua utilização na hipoxia refractária, apesar dos estudos realizados não revelarem um impacto positivo na morbilidade e mortalidade desta entidade clínica.

No entanto o NO, também apresenta uma potencial toxicidade relacionado com a formação de metemoglobina e de dióxido de azoto (NO<sub>2</sub>), mas desconhece-se qualquer toxicidade directa.

## 1.1.2 A Origem do Projecto

### 1.1.2.1 A importância do ensino CTS

Hoje reconhece-se como manifestamente útil para a motivação dos jovens uma maior proximidade com a Ciência bem como com a investigação científica e com a experimentação, uma vez que poderá despertar neles a curiosidade pela procura de respostas, pela compreensão de fenómenos quotidianos e explicações para factos aparentemente “bizarros”.

Através das actividades científicas os jovens podem expandir o seu conhecimento e a sua compreensão do mundo físico e biológico que os rodeia e, através destas, o educador alarga e contextualiza os conhecimentos do jovem, estimulando a sua curiosidade natural e o desejo de saber mais, de compreender os fenómenos naturais que ocorrem no seu quotidiano e os factores que influenciam esses mesmos fenómenos.

A importância de despertar nos jovens a curiosidade e o gosto pela ciência, o fazer ciência é um dos desafios com que se enfrentam os educadores. Devem ser utilizadas diferentes metodologias e novos estímulos no sentido de despertar nos jovens a curiosidade na procura de respostas e no gosto em fazer ciência quando estes já adquiriram alguns, ainda que escassos, conhecimentos científicos. Deve salientar-se a importância de que os primeiros conceitos a ser adquiridos, deverão ser elementares mas sólidos, e a ciência deverá apresentar-se de forma suficientemente atractiva para cativar muitos dos alunos para a continuação de estudos na área das Ciências e Tecnologias, na escolaridade de nível secundário.

A escolha pela área de prosseguimento de estudos estará dependente, em grande parte, dos interesses que na escolaridade obrigatória os alunos tiverem conseguido desenvolver. Trata-se de uma questão difícil de resolver mas nem por isso irrelevante. Normalmente, a maioria dos alunos escolhe prosseguir os estudos de ciências quando pensam que lhes é útil pessoal e profissionalmente. No entanto, a procura de cursos de ciências no ensino secundário, tem vindo a diminuir, embora a situação seja mais

desfavorável no caso da Física, e até da Química, do que no caso da Biologia.

A escolaridade enquanto obrigatória é dirigida a todos os alunos (daí Ciência para Todos), e tem necessariamente de cumprir dois grandes objectivos:

- ensinar o que é básico, de forma a facilitar a assimilação e compreensão dos conteúdos, bem como permitir que o aluno consiga crescer cientificamente sobre essas primeiras bases que lhes foram criadas;
- ensinar como esse saber é importante, uma vez que os alunos devem, desde cedo, tomar consciência da importância das ciências para a sua/nossa vida e para o seu/nosso bem estar. Deste modo, os alunos devem ter presente que as ciências não existem apenas para ser mais uma disciplina que lhes ocupam o horário da escola, mas que são na realidade um factor importante para lhes garantir qualidade de vida.

Se toda a aprendizagem carece de motivação, este último aspecto é, porventura, aquele que mais dela depende.

No ensino secundário, o ensino das ciências ocupa um lugar central. Neste nível, o ensino com vista ao prosseguimento de estudos de nível superior em áreas científicas e/ou técnicas é de extrema importância pois será destes grupos profissionais que sairão muitos dos quadros indispensáveis ao desenvolvimento sócio-económico de cada país. Torna-se, portanto, indispensável encontrar formas de cativar os jovens para estas áreas e quiçá contornar a imagem social da ciência e da tecnologia que prolifera, e que se revela, em muitos casos, profundamente anti-humanista.

Muitos autores defendem hoje que todos os modelos de ensino e de aprendizagem onde os alunos são envolvidos em percursos de investigação genuínos e privilegiem integração de interrelações CTS (Ciência, Tecnologia e Sociedade), promovem o desenvolvimento de capacidades, competências e atitudes que dificilmente se desenvolveriam em abordagens baseadas em modelos de ensino tradicional (Magalhães e Tenreiro-Vieira, (2006)).

Ao mesmo tempo a elaboração de programas orientados para ensino por transmissão e não para estratégias de ensino orientadas para mudança conceptual e/ou para investigação, são meios para construir, disciplinar e multidisciplinarmente, soluções educativa e culturalmente relevantes. Esta perspectiva de integração de interrelações CTS nos currículos de qualquer ciência parece estimulante, já que contribuirá para que se tornem, aos olhos dos alunos, “mais reais, compensadoras e práticas”.

O ensino das ciências pode e deve abordar questões actuais, bem como, mostrar que a ciência pode estar ao serviço do progresso de toda a humanidade na melhoria da sua qualidade de vida, em particular de grupos mais desfavorecidos. É importante mostrar que a ciência pode ser um veículo para a paz e para o desenvolvimento, em particular na promoção da solidariedade intelectual da humanidade, base de uma cultura da paz, fundamental para a diminuição das desigualdades, o respeito pela diferença e a adopção de medidas em prol do desarmamento; e finalmente mostrar que conhecimento científico faz parte da sociedade onde desempenha um papel social, nomeadamente, na redução da pobreza e em práticas de desenvolvimento sustentável das gerações futuras.

Estes princípios foram defendidos na Conferência Mundial sobre Ciência, em Budapeste. (UNESCO e ICSU, (1999)).

Actualmente os sistemas educativos insistem na necessidade de motivar a juventude para actividades de carácter lúdico e recreativo resultantes das descobertas científicas e das suas aplicações. A promoção do Programa Ciência Viva, a realização de iniciativas visando a aproximação dos jovens às universidades e centros de investigação, a construção de planetários e parques de Ciência são exemplos de um certo esforço geral dedicado ao aumento da motivação dos jovens pela Ciências, sem daí se observem os resultados mais desejáveis.

Em pleno século XXI, face a todos os avanços da Ciência, é de estranhar que a Ciência não desperte maior interesse sobre as pessoas.

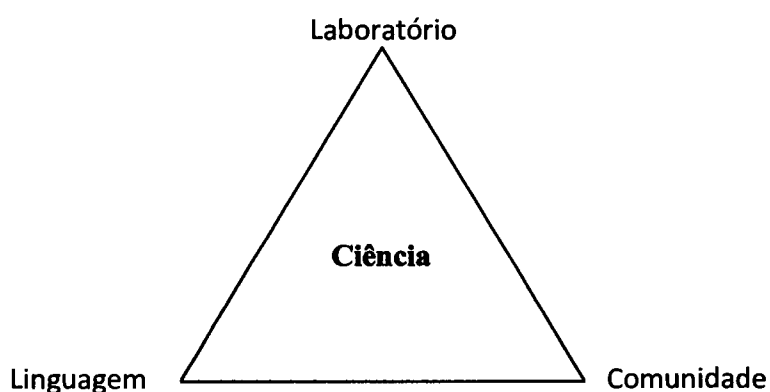
Surgiram, nos últimos anos, novos meios que prometem estimular a curiosidade, aumentar o conhecimento e preparar os participantes em áreas tão distintas como



astronomia, arqueologia, matemática e biologia. Em alguns programas de férias para jovens, actividades puramente lúdicas como “mergulho” convivem pacificamente com actividades científicas como visitas a Museus de Ciência, passando por “Laboratórios para mini-cientistas”. A Fundação Champalimaud, por exemplo, promove a divulgação e motivação do estudo das ciências no 2º e 3º ciclos do ensino básico, através do Champimóvel, veículo que percorre as escolas do país, e que oferece um conjunto de actividades centradas nas escolas que, de forma contínua e integrada, despertem e mantenham o interesse dos jovens na ciência.

O afastamento de muitos jovens de estudos científicos e até da adopção de posicionamentos anti-científicos tem muito a ver com o receio do controlo tecnológico e com efeitos colaterais do desenvolvimento científico, tecnológico com que somos frequentemente confrontados. Para Pierre Gilles de Gennes (Cachapuz *et al.*(2002)), prémio Nobel da Física, “...no espírito do cidadão comum instala-se a ideia de que é a ciência a culpada pelas armas mortíferas e pela poluição ambiental mesmo que as decisões de produzir armamento sejam, por natureza, políticas e não científicas.”

Para Cachapuz *et al.* (2002) existem três pilares básicos para um estudo da ciência de qualidade:



Considera-se o laboratório, como o espaço privilegiado de produção de conhecimento, a linguagem é considerada não só como um instrumento de simbolização (função

cognitiva) mas também de veículo de difusão desse conhecimento e finalmente a comunidade científica é o instrumento de legitimação desse conhecimento. Deste modo, não faz sentido falarmos de ciência se retirarmos um desses pilares.

O ensino das ciências em Portugal, não permite o desenvolvimento de uma cultura científica adequada ao nível da escolaridade básica, nem entusiasmar suficientemente os alunos para seguirem percursos académicos na área de estudos dos cursos científicos – tecnológicos.

Cachapuz *et al* (2002), defendem que o ensino básico dá aos jovens uma caricatura das ciências, ensinando-lhes muitos nomes e poucos porquês. Esta consideração é preocupante, uma vez que é no ensino básico que deve começar o gosto e o entusiasmo pelo estudo da ciência, é quando os alunos devem começar a colocar questões e tentar encontrar as suas primeiras respostas; no entanto não é o que acontece, dado que é precisamente nesta altura que se começam a verificar o desajustamento e descoordenação de políticas educativas. Desta forma, não é de estranhar que muitos dos jovens, talvez demasiados jovens, não se entusiasmem pelo estudo das ciências, não encontrem nenhum estímulo para desenvolverem a sua curiosidade natural, não percebem sequer para que vale a pena estudar ciências. Deste modo, formularam-se 9 pontos críticos que justificam as alterações a aplicar na forma de ensinar ciência.

1. O ensino das ciências começa demasiado tarde e termina demasiado cedo, não se inserindo numa perspectiva de aprendizagem ao longo da vida.
2. É um ensino marcado por uma visão positivista de ciência, sobrevalorizando contextos académicos onde são, quase sempre ignoradas articulações essenciais C/T/S/A (Ciência/Tecnologia/Sociedade/Ambiente), ou ainda Ciência/Ética, ajudando a situar culturalmente a Ciência no quadro de uma educação para a cidadania responsável.
3. O ensino das ciências tem apenas lugar, na maioria das vezes, em ambientes formais, nomeadamente, a escola, não havendo qualquer tipo de exploração juntamente com a comunidade científica, por exemplo, trabalhos de campo, clubes de ciências, visitas a centros de investigação, entre outros.

4. O ensino das ciências sub-valoriza o desenvolvimento de competências e atitudes científicas.
5. Ensino não experimental onde o uso pelos alunos das novas tecnologias de informação e comunicação como recurso didáctico é praticamente simbólico.
6. Ensino das ciências onde a interdisciplinaridade e a transdisciplinaridade estão ausentes.
7. Ensino das ciências onde o carácter transmissivo asfixia o investimento.
8. Ensino das ciências onde se burocratizou a função do professor.
9. Ensino das ciências privilegiando a extensão e não a profundidade nas abordagens programáticas (confusão entre cumprir o programa e promover a excelência das aprendizagens).

Num estudo efectuado por Cachapuz *et al* (1991), a 9089 alunos portugueses, 26% consideraram irrelevante o que aprenderam a Ciências Físico-Químicas, justificando a sua opinião com frases, como: "são assuntos que só interessam a quem quer seguir cursos científicos", "não temos conteúdo para aplicar na vida de cada um" ou ainda "...é à base de cálculos e experiências, o que não é importante para o nosso dia-a-dia." Os alunos não compreendem que o importante não são os cálculos ou experiências, mas sim para que servem.

### 1.1.2.2 Educação em Ciência, para quê?

Cachapuz *et al* (2002), relatam que segundo Chassot<sup>1</sup>, a educação em ciência deve dar prioridade à formação de cidadãos cientificamente cultos capazes de participar activamente e responsabilmente em sociedades que se querem abertas e democráticas. Até há cerca de uma década atrás, havia uma incapacidade na população estudantil universitária, em utilizar a ciência aprendida na escola, não se atingiam bons níveis de literacia científica, havia uma redução no interesse pela ciência

---

<sup>1</sup> Attico Chassot - Licenciado em Química (UFRGS), mestre e doutor em Educação (UFRGS) e em 2002, fez pós-doutoramento em Ciências Humanas. Professor do Centro Universitário Metodista IPA onde se envolveu no ensino, tanto na graduação como na pós-graduação e faz pesquisa na área de Alfabetização Científica e de História da Ciência.

à medida que se progredia no sistema educativo e havia pouco estímulo pela criatividade como uma competência dos alunos.

Actualmente, defende-se que o ensino das Ciências deve, acima de tudo, promover a formação de indivíduos cientificamente literados (Magalhães e Tenreiro-Vieira, (2006)).

A educação em Ciências deve ter como objectivos, a compreensão das relações entre a Ciência, a Tecnologia e as diferentes esferas da Sociedade e o uso, pelos alunos, de capacidades de pensamento, nomeadamente de pensamento crítico, na tomada de decisão e na resolução de problemas a nível pessoal, profissional e social. Visa-se, pois, um ensino das Ciências com uma orientação CTS e promova o pensamento crítico. Ao contrário do ensino tradicional da ciência, que remete a tecnologia para um plano secundário, a abordagem CTS, utiliza a tecnologia como factor de ligação entre a ciência e a sociedade, como uma aplicação da ciência que pode tornar o estudante mais habilitado a funcionar em sociedade, para compreender e ajudar a resolver determinados problemas sociais.

De facto, a educação CTS e o pensamento crítico têm vindo a ser incorporados nos currículos de Ciências de diversos países, incluindo Portugal, constituindo-se como finalidades basilares no ensino desta disciplina, encarado este, sobretudo, como promotor da literacia científica dos alunos. Esta ideia é defendida por diversos autores, nomeadamente, Canavarro (2002), Magalhães e Tenreiro-Vieira (2006)

Segundo Canavarro (1999), o ensino CTS assume-se como uma forma estruturada de ensinar ciência e tecnologia, como um esforço de reforma no sentido de se atingirem níveis aceitáveis de literacia científica por parte da população em geral. A tecnologia é hoje em dia, entendida ao nível da ciência, mas raramente constitui objecto de estudo.

A abordagem CTS, enquanto “reforma” para o nível de ensino da ciência tem como base a incapacidade da maioria dos alunos na utilização das informações recebidas durante as aulas e na utilização dos processos científicos treinados e supostamente aprendidos nos laboratórios escolares, em contextos diferentes daqueles onde foram objecto de tratamento e aplicação. Assim, uma abordagem CTS permite o

desenvolvimento de competências que possibilitem aos estudantes um papel consciente e activo na sociedade e deste modo, contribui para um maior número de cidadãos cientificamente letrados.

O actual currículo nacional para o Ensino Básico (Ministério da Educação — Departamento de Educação Básica [ME-DEB], 2001) preconiza um ensino das Ciências de cariz CTS ao assumir, por exemplo, que a "interacção Ciência, Tecnologia, Sociedade e Ambiente deverá constituir uma vertente integradora e globalizante da organização e da aquisição dos saberes científicos" (ME-DEB, 2001, p. 134). O currículo nacional remete também para a importância de promover o pensamento crítico dos alunos quando preconiza que os alunos devem, por exemplo: interpretar, avaliar a evidência recolhida, construir argumentos persuasivos, tomar decisões, formular problemas e hipóteses, planear investigações, prever e avaliar resultados e fazer inferências.

Efectivamente, é hoje amplamente defendido um ensino das Ciências com uma orientação CTS com o propósito de ensinar acerca dos fenómenos de uma maneira que ligue a Ciência com o mundo tecnológico e social do aluno. A educação em Ciências deve permitir a todos os indivíduos um melhor conhecimento da Ciência e das suas inter-relações com a Tecnologia e a Sociedade, conhecimento este que deve estar imbuído de pensamento crítico (Vieira & Martins, (2004)).

Para Norris & Phillips (2003), os alunos só obtêm uma educação em ciência adequada, se verificar a existência de determinadas concepções, nomeadamente:

- ✓ Compreensão das ideias científicas básicas.
- ✓ Compreender a ciência e as suas aplicações.
- ✓ Conhecer o que conta como ciência; a capacidade de distinguir ciência de não ciência.
- ✓ Capacidade e desejo de ser um independente aprendiz de ciência.
- ✓ Capacidade de recorrer aos conhecimentos científicos para resolução de problemas.
- ✓ Conhecimento necessário para participações inteligentes.
- ✓ Compreender a natureza da ciência.
- ✓ Apreciação de ciência incluindo um sentido de admiração e curiosidade.

- ✓ Conhecer os riscos e benefícios da ciência.
- ✓ Capacidade de ter um pensamento crítico sobre ciência e lidar com os conhecimentos científicos.

No sentido de se inculcar e estimular nos alunos a curiosidade, a procura, a criatividade e o sentido crítico, criaram-se, nos planos de estudos do ensino secundário, as disciplinas de Área de Projecto e Projecto Tecnológico, como espaço de confluência e integração de saberes e competências adquiridas ao longo do curso, em torno do desenvolvimento de metodologias de estudo, investigação e trabalho em grupo. Pretende-se ainda, com a introdução destas disciplinas no ano terminal (12º ano), desenvolver nos alunos a capacidade de elaborarem um trabalho de pesquisa cuja estruturação e conteúdo se apresente cientificamente correcto. O seu carácter terminal tende a valorizar a preparação para o prosseguimento de estudos a nível superior, a preparação para o ingresso no mercado de trabalho e avaliar a maturidade intelectual dos alunos. A definição de um conjunto de disciplinas científicas estruturantes nos cursos científico – humanísticos, que garantam a aquisição dos conhecimentos considerados mais significativos, face aos objectivos de cada curso e a inclusão de disciplinas diversificadas, consideradas opcionais, nos diversos cursos científico – humanísticos, poderá permitir uma resposta aos mais diferentes e diversificados interesses dos jovens. Também a definição de um projecto curricular enriquecido, é uma aposta nas novas reestruturações do ensino secundário.

A elaboração deste projecto tem ainda a finalidade de, de certa forma, os alunos poderem desenvolver um pouco mais a sua literacia científica, na medida em que a carga horária das disciplinas específicas dos cursos científico – humanísticos diminuiu com a reestruturação do ensino secundário, nomeadamente: Físico-Química (80m); Biologia e Geologia (80m); Física/12º ano (130m); Química/12º ano (130m); Biologia/12º ano (130m); Geologia /12º ano (130m). Tendo em conta o anteriormente exposto, torna-se necessário orientar e sugerir novas estratégias que permitam reforçar o ensino experimental das ciências, motivar os alunos para o ensino e aprendizagem das ciências.

A consciência de que o conhecimento e a inovação a ele associado pode ser determinante para a afirmação de um determinado espaço geográfico levou a que se multiplicassem iniciativas locais de promoção da literacia científica para os públicos mais jovens, como os Centros de Ciência Viva, o incremento da presença da Ciência na comunicação social e diversas acção de divulgação de ciência em escolas básicas ou de ensino pré-escolar.

A nível da formação superior, a participação dos alunos em trabalhos de investigação desde cedo, é cada vez mais incentivada. A Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT), criou recentemente Bolsas de Incentivo à Investigação. Estas bolsas têm como finalidade promover o contacto dos alunos com a investigação científica, estimulando-os para o início de actividades científicas e o desenvolvimento do sentido crítico, da criatividade e da autonomia dos estudantes do ensino superior através da prática da investigação, da aprendizagem dos seus métodos e da participação na vida de instituições de investigação, devendo os bolseiros ser integrados em equipas de projectos de investigação. Destinam-se a estudantes do ensino superior nos anos iniciais de formação e com bom desempenho escolar, inscritos em instituições nacionais do ensino superior.

Esta medida, discutível do ponto de vista da eficácia quanto ao incremento do desempenho das equipas de investigação, é reveladora da preocupação quanto à necessidade de promover o contacto dos jovens alunos com a Ciência desde os primeiros passos do seu percurso escolar.

### *1.1.2.3 Objectivo do trabalho*

O objectivo deste trabalho é estruturar uma proposta de uma unidade optativa no âmbito do programa da disciplina de Química do 12º ano, dedicada a moléculas simples e sua aplicação na medicina. Trata-se de um tema específico (por isso se propõe que seja uma unidade optativa) e avançado, numa lógica de preparação pré-universitária. Tal proporciona o contacto com realidades de desenvolvimento científico

---

actual e de como esse conhecimento é aplicado na vida de todos os dias.

Por outro lado, não obstante a sua especificidade, este tema permite que alguns conceitos básicos de química (e até de física e biologia) sejam revisitados, contribuindo para a consolidação de conhecimentos, numa perspectiva evolutiva e sistémica (o mesmo conjunto de princípios fundamentais a suportarem uma enorme diversidade de observações).

Neste trabalho, optou-se por fazer, em primeiro lugar, uma revisão bibliográfica sobre o tema e os seus mais recentes desenvolvimentos. Com objectivo de circunscrever o tema, tornando-o mais facilmente tratável, optou-se por abordar dois tipos de moléculas e suas aplicações: anestésicos por inalação (xénon e cicloalcanos leves) e substitutos do sangue (perfluorocarbonetos, essencialmente perfluoroalcanos). O facto de alguns destes temas se prestarem ainda, nos dias de hoje, a alguma incerteza do ponto de vista de interpretação científica, faz com que seja possível, com este pretexto, estimular o espírito de pesquisa e busca de respostas, reforçando o espírito científico.

Seguidamente, apresenta-se uma revisão bibliográfica sobre o estudo do xénon como anestésico e sobre os perfluorocarbonetos utilizados como substitutos do sangue. Posteriormente, será apresentada uma proposta de um programa curricular para uma unidade opcional, devidamente circunstanciada e enquadrada, incluindo objectos e objectivos de estudo, bem como algumas sugestões metodológicas.



## 2. Revisão Científica do Tema

A evolução, o crescimento e o desenvolvimento da investigação e respectivas descobertas científicas, para melhorar as condições de vida e de saúde do Homem, têm sido desde sempre uma constante.

A utilização de novas substâncias na anestesia ou substâncias substitutas do sangue, foram alguns dos alvos de estudo, por parte da comunidade científica ao longo das últimas décadas.

De entre as substâncias anteriormente referidas, destaca-se como ponto comum o facto de uma grande parte serem constituídas por moléculas bastante complexas do ponto de vista estrutural e funcional.

No entanto, há algumas moléculas estruturalmente simples e que, apesar da sua simplicidade, produzem efeitos no organismo e podem ser usadas em benefício da saúde humana.

Neste trabalho, abordar-se-ão dois exemplos interessantes dessa realidade: a anestesia por agentes inalatórios constituídos por moléculas simples; preparações baseadas em perfluorocarbonetos para transporte de oxigénio (substitutos do sangue).

### ***2.1 Moléculas simples com potencial anestésico***

#### **2.1.1 Anestesia**

A técnica usada para a anestesia varia com a finalidade, consoante seja para diagnóstico, terapêutica ou cirurgia. Normalmente, é usada a indução por agentes pré-operatórios (frequentemente benzodiazepinas), indução de anestesia com agentes intravenosos (como por exemplo tiopental ou propofol) e manutenção por uma

combinação entre anestésicos inalatórios (halotano, dióxido de azoto) e um anestésico intravenoso. Muitas vezes também se usa em simultâneo um relaxante muscular.

Existem pois dois tipos básicos de anestésicos gerais: anestésicos inalatórios e anestésicos intravenosos. É em geral da combinação de ambos que resulta a totalidade da acção anestésica.

A maioria das substâncias usadas como anestésicos possui, ao nível molecular, alguma complexidade estrutural. Desde o clorofórmio ou o éter etílico até ao isoflurano, sevoflurano, propofol, passando pela morfina ou as benzodiazepinas, muitos destes compostos são constituídos por moléculas complexas estruturalmente ou do ponto de vista da descrição das interacções intermoleculares.

No entanto, existem alguns anestésicos (usados em indução e manutenção de anestesia por inalação) cuja unidade estrutural é notavelmente simples, neles se incluem, óxidos, gases raros e cicloalcanos. Trata-se de substâncias, em geral quimicamente inertes nas condições em que actuam, constituídas por moléculas que não possuem associação, apolares ou fracamente apolares e de pequena dimensão, às quais dificilmente se lhes atribuirá uma acção baseada em interacção específica.

O exemplo mais interessante desta classe de anestésicos é o xénon, o gás raro estável mais pesado.

### **2.1.2 Xénon – Características e usos**

Descoberto por William Ramsay e Morris Travers em 1898, o xénon é um dos gases nobres da Classificação Periódica dos Elementos. É inodoro, muito pesado, incolor e existe na natureza na forma de gás monoatómico. Trata-se de um dos elementos mais raros do universo, sendo que a atmosfera da Terra contém cerca de 2 000 vezes menos xénon que os outros planetas.

O xénon é a espécie mais rara existente no ar, apresentando uma concentração de cerca de 0.0000087% e a sua produção industrial é feita por destilação fraccionada do ar a baixa temperatura. Após várias etapas de separação, obtém-se o xénon com uma pureza de 99,995%; no entanto, a produção de apenas 1dm<sup>3</sup> de xénon envolve o processamento de 400.000kg de oxigénio e consome aproximadamente 220 Watt-hora (792 KJ) de energia, o que permite avaliar do elevado custo do xénon e das dificuldades inerentes ao seu uso generalizado e em larga escala, como no caso da anestesia. Dos seis milhões de litros de xénon obtidos anualmente, um milhão de litros é utilizado em medicina, principalmente para a anestesia. É provável que a produção de xénon venha a aumentar nos próximos anos devido à crescente necessidade da sua utilização em anestesia. Paralelamente a um aumento da capacidade extracção deste gás por parte de fábricas especializadas, várias equipas científicas estão em busca de xénon, uma vez que este se encontra em baixa quantidade.

Dos estudos feitos ao longo dos últimos anos, sabe-se que o xénon pode formar compostos químicos com flúor e oxigénio. No entanto, a probabilidade de participar em reacções químicas no interior o corpo é extremamente baixa. Devido à saturação da sua camada externa de electrões, o átomo de xénon é muito estável e não cede electrões a outros átomos. É usado na indústria e na investigação (electrónica, iluminação, indústria alimentar, cristalografia). No domínio da saúde, é utilizado para medir o fluxo sanguíneo, como agente de contraste em Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e permite ainda executar *scans* aos pulmões. O principal e mais famoso uso deste gás é a fabricação de dispositivos emissores de luz, tais como lâmpadas bactericidas, tubos electrónicos, lâmpadas estroboscópicas e flashes fotográficos. Entre as já citadas aplicações do xénon, existem outras, nomeadamente:

- Anestésico, em anestesia geral.
- Em instalações nucleares, em câmaras de bolha, sondas, e em outras áreas onde o seu alto peso molecular é desejável.
- O isótopo Xe-133 é usado como radioisótopo na Cintigrafia de Ventilação do Pulmão na medicina nuclear.

### 2.1.3 Xénon e a anestesia

As propriedades anestésicas do xénon são conhecidas desde o final dos anos trinta. Na sequência de estudos envolvendo gases nobres, o xénon foi considerado o único com consideráveis propriedades anestésicas em condições normais de pressão.

Mais tarde, Benke e outros cientistas (PRECKEL, B. *et al.* (2005)), demonstraram que o árgon quer em condições hiperbáricas quer em condições normais de pressão tinha efeitos narcóticos mais potentes que o azoto. Posteriormente, Lawrence juntamente com outros cientistas (PRECKEL, B. *et al.* (2005)), postulou o efeito narcótico para o cripton e xénon. O efeito narcótico era atribuído à elevada solubilidade de gorduras e ao elevado coeficiente de partição óleo/água<sup>2</sup> (20,0, o mais elevado de todos os gases nobres). Nas suas experiências, estes efeitos eram reversíveis, 15 minutos após remoção do xénon.

O coeficiente de partição óleo/ água é determinante na acção farmacológica de uma molécula, uma vez que, para produzir a resposta farmacológica pretendida, uma molécula precisa atravessar a barreira biológica de proteínas e lípidos que actua como barreira lipofílica. A capacidade da molécula do fármaco em penetrar esta barreira fundamenta-se em parte na sua afinidade para os lípidos em comparação com sua afinidade pela fase aquosa.

O hélio e o néon falharam como anestésicos, uma vez que não produziram qualquer efeito, mesmo em condições hiperbáricas.

Em 1951 Cullen e Gross (PRECKEL, B. *et al.* (2005)), demonstraram em pacientes seus, que após inalação de 50% de xénon se verificava um aumento da resistência à dor seguida de perda de consciência. Após a inalação de 80% de xénon verificava-se um acentuado efeito narcótico. Estes autores levaram a cabo com sucesso a primeira

---

<sup>2</sup> O coeficiente de partição óleo-água ( $P$ ) é a medida da sua distribuição num sistema de fase lipofílica/hidrofílica e indica a sua capacidade de penetrar em sistemas multifásicos, sendo definido como a relação das concentrações da substância em óleo e em água.

anestesia com xénon. Concluiu-se assim que este gás inerte é capaz de produzir uma anestesia completa.

O xénon, é muitas vezes considerado como um anestésico ideal, apesar de algumas das suas características não se enquadrarem nesta descrição, o que pode ser observado na tabela apresentada (Tabela 1).

O anestésico ideal deve induzir a anestesia rapidamente e permitir rápida recuperação após sua administração. Deve igualmente possuir uma larga utilização terapêutica, uma baixa incidência de efeitos adversos e toxicidade, para além de um preço adequado. Esta é, porém, como veremos, a sua principal desvantagem.

**Tabela 1:** Características do anestésico ideal/xénon

Propriedades do anestésico ideal	Aplicadas ao Xénon
• Não explosivo	Sim
• Volátil ou gasoso	Sim
• Estabilidade química	Sim
• Não reagem com absorventes	Sim
• Amigos do ambiente	Sim
• Baixo custo	Não
• Fácil de produzir	Não
• Inodoro	Sim
• Insípido	Sim
• Baixo coeficiente de partição sangue/gás	Sim
• Elevada potência	Não
• Analgésico	Sim
• Efeitos secundários mínimos	Sim (maioritariamente)
• Degradação do sangue mínima	Sim
• Não tóxico	Sim
• Ponto de fusão do xénon	-199°C



- Ponto de ebulição do xénon -107°C.
- Densidade e viscosidade é 3,2 vezes e 1,7 vezes melhor que a do ar
- Coeficiente de partição sangue/gás baixo 0,14

### 2.1.4 Xénon – propriedades termodinâmicas e anestesia

O xénon existe na natureza como gás monoatômico, inerte, quando não em condições de temperatura e pressão extremas. Na tabela 2 apresentam-se algumas características físicas e estruturais do átomo de xénon. Dada a ausência de momentos eléctricos de qualquer ordem e associação, o xénon é gasoso à temperatura ambiente e pressão normal, sendo o mais condensável dos gases nobres estáveis.

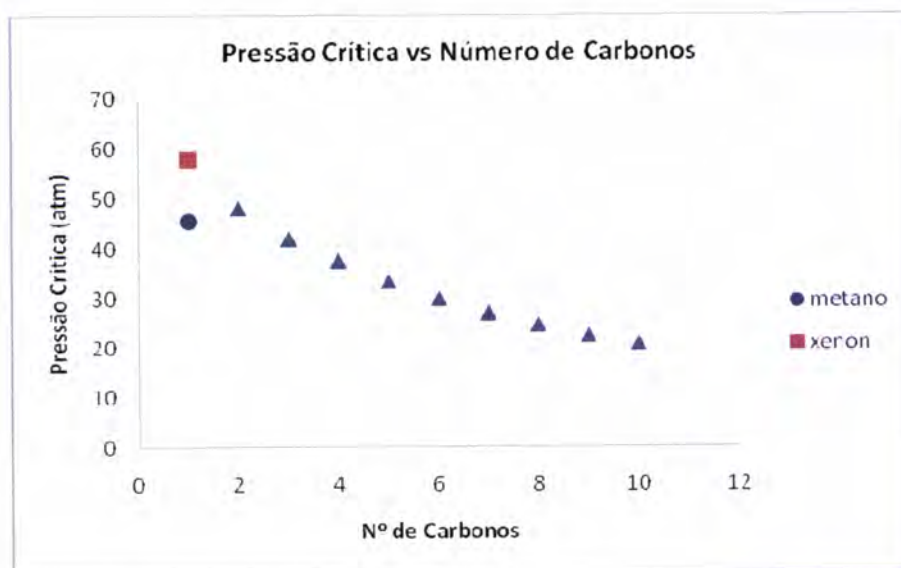
**Tabela 2** – Características físicas e estruturais do átomo de Xénon

• Ponto de ebulição (K)	165,05
• Ponto de Fusão (K)	161,3
• Pressão Crítica (atm)	57,,656
• Temperatura Crítica (atm)	289,733
• Densidade Crítica (mol/l)	8,4
• 1ª Energia de Ionização	1170
• Electronegatividade	2,6
• Polarizabilidade (cm <sup>3</sup> )	4,044x10 <sup>-24</sup>
• Raio Atómico (pm)	124
• Volume Atómico (cm <sup>3</sup> /mol)	37,3
• Raio Covalente (pm)	131
• Estrutura Cristalina	Cúbica de face centrada
• Configuração Electrónica	[Kr] 4d <sup>10</sup> 5s <sup>2</sup> 5p <sup>6</sup>



Apolar, mas muito polarizável dado o número apreciável de electrões que possui, o xénon é lipofílico, característica que se observa pela sua solubilidade em alcanos, cerca de uma ordem de grandeza superior à solubilidade em água (ver tabela de solubilidades, anexo 11).

Foi colocada a hipótese segundo a qual o comportamento termodinâmico do xénon seria muito semelhante ao dos *n*-alcanos. A simples correlação das propriedades críticas entre si ( $p_c$  vs.  $T_c$  e  $V_{m,c}$  vs.  $T_c$ ) para a série dos *n*-alcanos e para o xénon era sintomática quanto a esta semelhança de comportamentos. É sabido que o primeiro membro da série (o metano) se desvia do comportamento regular da generalidade dos outros *n*-alcanos quanto à variação de algumas propriedades macroscópicas em função do comprimento da cadeia carbonada ou de algum parâmetro que com ele se relacione. Nas figuras 1 e 2, representam-se os valores experimentais de entalpia de vaporização e pressão crítica, respectivamente, ambas em função do comprimento da cadeia. É visível que o xénon praticamente toma o lugar do metano como primeiro elemento da série dos *n*-alcanos.



**Figura 1** - Representação gráfica da pressão crítica dos *n*-alcanos e do xénon

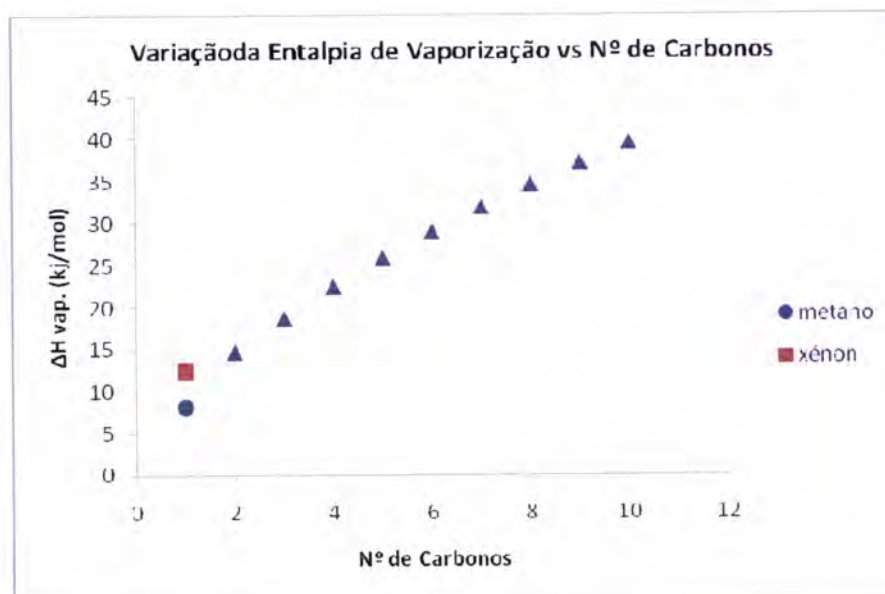


Figura 2 – Representação gráfica da  $\Delta H_{vap.}$  para os *n*-alcenos e para o xénon

A modelação teórica de sistemas envolvendo xénon e *n*-alcenos pela Statistical Associating Fluid Theory (SAFT, principalmente na sua versão VR) trouxe mais alguns dados a esta hipótese. (JACKSON, G. *et al*, 1989)

A teoria trata a molécula de um alcano como uma sequência de segmentos esféricos justapostos, interagindo segundo um potencial esfericamente simétrico, cuja natureza depende da versão da teoria: esferas rígidas na primeira versão (BHS) (Chapman, W.G., *et al*, (1988)), fosso quadrado de largura variável (SAFT-VR) (Gil-Villegas, A. *et al*, (1997)), (Galindo, A. *et al*, (1998)) e Lennard-Jones (*soft*-SAFT) (Blas, F.J., *et al*, (2002)).

Os parâmetros de energia e diâmetro molecular ( $\epsilon$  e  $\sigma$ ) de cada segmento são obtidos por ajuste de dados de pressão de vapor, densidade e eventualmente outras propriedades das substâncias puras.

Para os *n*-alcenos, cada segmento não corresponde exactamente a uma unidade  $\text{CH}_2$  ou  $\text{CH}_3$ . A relação empírica, usada frequentemente na aplicação da teoria, que



relaciona o número de segmentos de um  $n$ -alcano ( $m$ ) e o seu número de átomos de carbono é dada pela equação 1.1.

$$m = 1 + \frac{(C - 1)}{3} \quad (\text{Equação 1.1})$$

onde  $m$  corresponde ao número de esferas que caracterizam um alcano e  $C$  o número de átomos de carbono da molécula.

Atribuindo quer ao xénon, quer ao metano um segmento, os parâmetros da equação por segmento (energia e diâmetro) para o xénon e para os  $n$ -alcanos, obtidos por ajuste de dados experimentais, são muito próximos entre si. Pelo contrário, os valores obtidos para o metano apresentam desvios significativos em relação aos valores médios dos  $n$ -alcanos, como se pode constatar nas figuras 4 e 5 bem como na tabela 3 (FILIPE, E.J.M. *et al* (2002)).

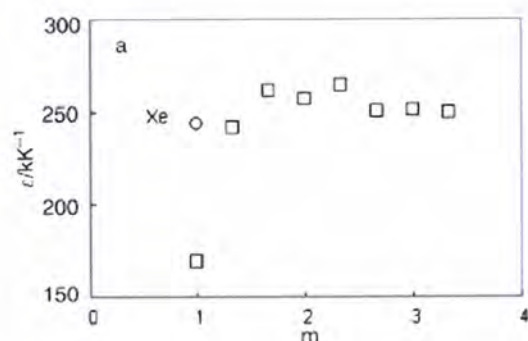
Este fenómeno pode estar relacionado com uma coincidência ao nível das dimensões moleculares. O diâmetro, medido em termos de raio de van der Waals, do átomo de xénon é muito próximo do diâmetro da secção recta do cilindro de revolução imaginário que se pode desenhar em torno das moléculas dos  $n$ -alcanos (figura 3). É o carácter angular da estrutura molecular dos  $n$ -alcanos que permite estabelecer esta analogia. (Martins, L.F.G. (1999))



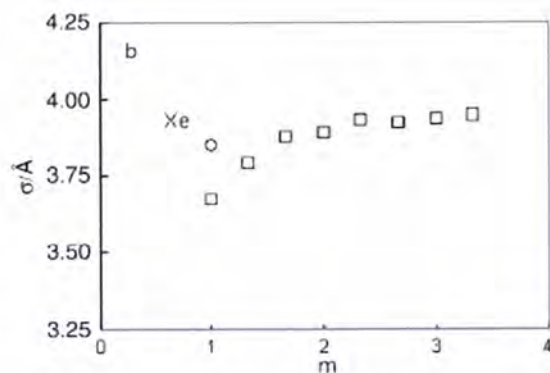
**Figura 3:** Visualização do xénon e de uma molécula “cilíndrica”  $n$ -alcano (butano), de acordo com os raios de Van der Waals.

Mas a semelhança de comportamento entre xénon e  $n$ -alcanos foi pela primeira vez postulada em consequência do comportamento termodinâmico observado em

misturas líquidas de xénon com alcanos e pela comparação destas com as que envolviam apenas n-alcanos. As misturas líquidas binárias do tipo xénon/alcano só podem ser estudadas em toda a gama de composições, por uma questão de sobreposição de gamas líquidas, para os primeiros elementos da série dos n-alcanos a baixas temperaturas (a baixo da temperatura do ponto crítico do xénon). Ora o comportamento termodinâmico (em particular propriedades termodinâmicas de mistura e de excesso e a sua variação com a temperatura) dos sistemas envolvendo xénon e alcanos leves é semelhante ao encontrado em misturas de alcanos de maiores dimensões (MARTINS, L.F.G., (1999)).



**Figura 4** - Potencial intermolecular parâmetro profundidade,  $\epsilon$ . (MARTINS, L.F.G., (1999)).

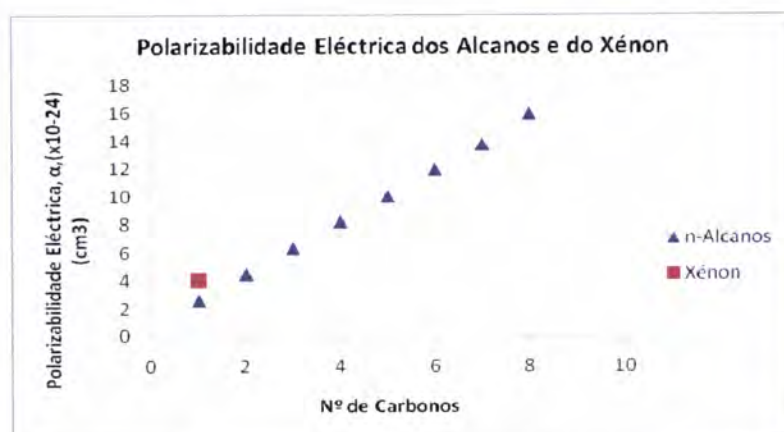


**Figura 5** - Representação da variação do parâmetro,  $\sigma$ , diâmetro do segmento, obtido a partir da teoria SAFT-VR para o xénon (esfera) e para os n-alcanos (quadrados), em função do número de segmentos esféricos,  $m$ . (MARTINS, L.F.G., (1999)).

**Tabela 3:** Parâmetros de potencial dos *n*-alcanos e de xénon ajustados aos dados experimentais, usando a SAFT-VR.

Substância	$m$	$\sigma/\text{nm}$	$\epsilon/k(\text{K})$	$\lambda$
Metano	1	0.3670	168.8	1.444
Etano	1.33	0.3788	241.8	1.448
Propano	1.67	0.3873	261.9	1.452
Butano	2	0.3887	257.2	1.501
Pentano	2.33	0.3931	265.0	1.505
Hexano	2.67	0.3920	250.4	1.552
Heptano	3	0.3933	251.3	1.563
Octano	3.33	0.3945	250.3	1.574
Xénon	1	0.3849	243.9	1.478

As semelhanças entre o xénon e os *n*-alcanos estendem-se igualmente a propriedades moleculares, como a polarizabilidade dielétrica (FILIPE, E. J.M. *et al*, 2002) (figura 6), embora neste caso (e em geral para propriedades moleculares) também o metano não se afasta da correlação desenhada pelos *n*-alcanos superiores. Deste modo, o afastamento do metano em relação às correlações desenhadas pelos alcanos superiores e a sua substituição pelo xénon parece ser uma consequência de um efeito observável apenas do ponto de vista macroscópico e menos ao nível molecular.

**Figura 6:** Polarizabilidade dielétrica,  $\alpha$ , do xénon e dos *n*-alcanos em função do número de carbono da cadeia, *n* (LIDE, D.R., (1994))



#### 2.1.4.1. O xénon, os alcanos e a anestesia

Existindo tantas semelhanças de comportamento entre o xénon e os *n*-alcanos procuraram-se mais confirmações dos comportamento já manifestados noutros campos, como no caso da anestesia.

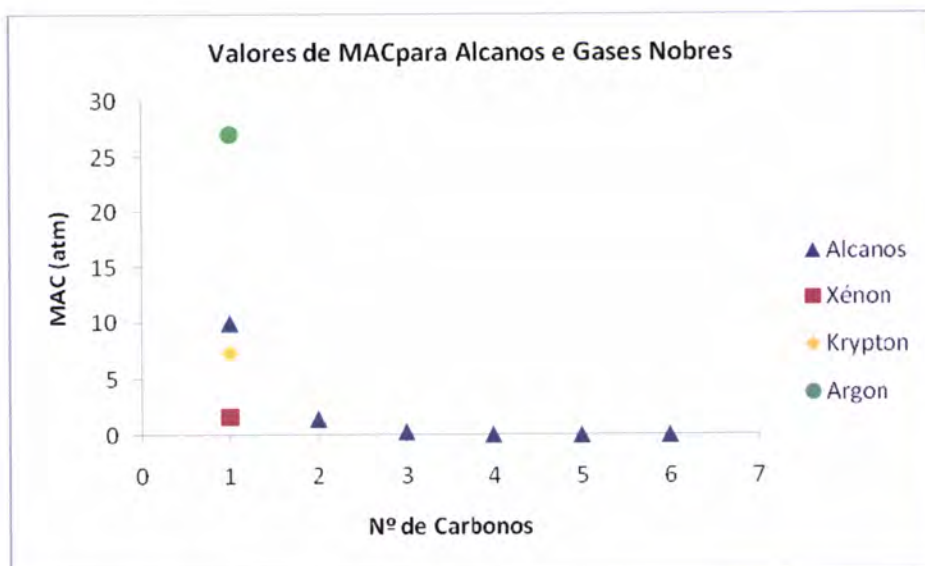
O mecanismo da anestesia tem suscitado grande curiosidade aos cientistas quer no que diz respeito à procura de melhores anestésicos, quer na procura da explicação da sua actuação no processo anestésico, como e onde actuam. Deste modo, tem-se verificado uma constante e exaustiva pesquisa nas últimas décadas, tendo-se já obtido algumas respostas satisfatórias mas deixando ainda bastantes dúvidas e algum desconhecimento sobre o processo de actuação dos anestésicos.

Liu *et al.*, estudaram as propriedades anestésicas dos *n*-alcanos em ratos, a sua solubilidade em água, no sangue e em alguns lípidos. Posteriormente efectuaram experiências idênticas com gases raros, incluindo o xénon e, com base nos resultados obtidos, puderam comparar as propriedades anestésicas das duas famílias anteriormente referidas, os *n*-alcanos e os gases raros. (EGER, E. *et al*, (1994)), (HARRIS, P. *et al*, (2008))

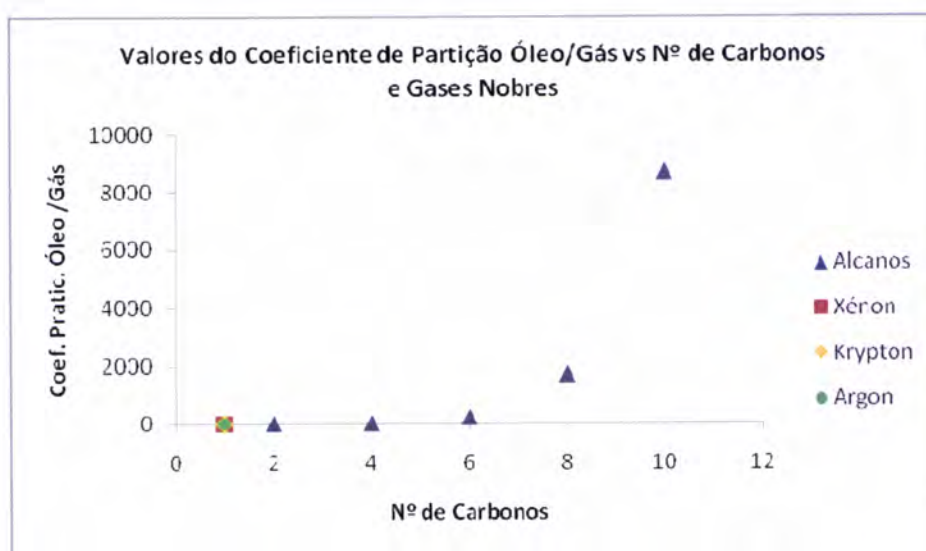
Na figura 7 representam-se os valores de MAC<sup>3</sup> em ratos para a série de *n*-alcanos, em função do comprimento da cadeia, e para gases raros (considerando-os na posição 1 da série, enquanto que na figura 8 estão representados os valores do coeficiente de partição óleo/gás para ambas as série.

---

<sup>3</sup> MAC - a concentração alveolar do anestésico necessária para evitar o movimento em resposta a um estímulo padrão em 50% dos indivíduos.



**Figura 7** – Valores de MAC registados para *n*-alcanos e gases nobres



**Figura 8** – Coeficiente de Partição óleo/gás dos *n*-alcanos e gases nobres



Verifica-se que, quer para os alcanos, quer para os gases nobres, MAC (e portanto o inverso do poder anestésico) diminui com o aumento do peso molecular da substância. E é precisamente o xénon que se coloca na primeira posição da série dos alcanos substituindo o metano. Esta observação leva a supor que o mecanismo pelo qual alcanos e gases nobres fazem anestesia será semelhante, bem como o local específico da sua acção.

Tem sido verificado que o poder anestésico dos anestésicos inalatórios convencionais se correlaciona com o seu carácter lipofílico, medido pelo coeficiente de partição óleo/gás (O/G) e usando normalmente o azeite como modelo. Trata-se no fundo da solubilidade do gás no líquido. Esta tendência é conhecida como a hipótese de Meyer-Overtone, segundo a qual o produto do poder anestésico (medido pela MAC) e lipofilicidade da molécula (medida pelo coeficiente de partição óleo/gás) seria uma constante, independente da natureza da substância em causa.

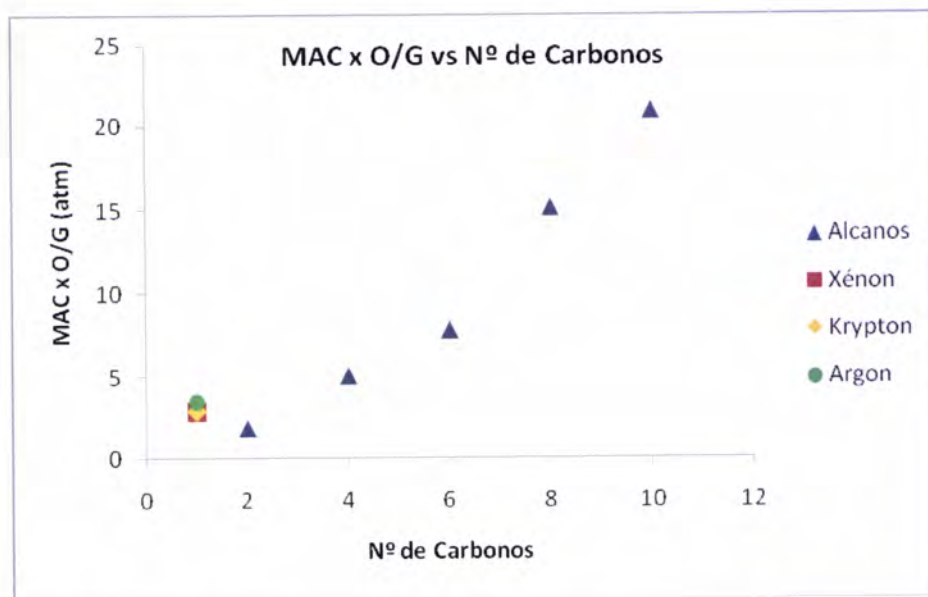
Porém, Liu *et al.* (Liu *et al.* (1994)), observaram que o poder anestésico dos *n*-alcanos não respeita a hipótese de Meyer-Overtone, usando o coeficiente de partição azeite/gás, tendo concluído que este óleo não mimetiza de uma forma satisfatória o comportamento do local de acção do anestésico.

O referido estudo conclui ainda que, para os *n*-alcanos, o produto  $MAC \times (\text{coeficiente de partição óleo/gás}) \times (\text{coeficiente de partição solução salina/gás})$  é mais constante do que o simples produto entre MAC e o coeficiente de partição óleo/gás, o que leva a supor que o local da acção anestésica seja mais hidrofílico do que a hipótese de Meyer-Overtone pressupõe. O coeficiente de partição solução salina gás (S/G) é uma medida da solubilidade do gás numa solução salina mimética do soro do sangue.

Curiosamente, a regra de Meyer-Overtone é aproximadamente seguida pelos gases nobres com propriedades anestésicas, como se pode observar na tabela 4 e na figura 9, onde se encontram os produtos  $MAC \times (O/G)$  e  $MAC \times (O/G) \times (S/G)$  para alguns *n*-alcanos e o produto  $MAC \times (O/G)$  para os gases nobres. Na tabela também se apresentam as médias dos referidos produtos, os desvios padrão e os desvios relativos retirados de (KOBLEN, *et al* (1998), LIU, J. *et al* (1994))

**Tabela 4** – Produtos MACxOG e MACxOGxSG para alguns n-alcenos e gases nobres

Alcanos	Gases	MAC	O/G	MAC x O/G	MAC x O/G x S/G
Etano		1,46	1,294521	1,89	0,048
Butano		0,29	17,37931	5,04	0,09
Hexano		0,035	220,8571	7,73	0,072
Octano		0,0088	1715,909	15,1	0,091
Decano		0,0024	8708,333	20,9	0,096
<b>Média ± SD</b>				10,1±7,75	0,077±0,018
<b>Desvios relativos</b>				76,5%	23,5%
	Xénon	1,61	1,801242	2,9	
	Krypton	7,31	0,399453	2,92	
	Argon	27	0,13	3,51	

**Figura 9** – Relação dos valores do produto de MAC x O/G com o Nº de carbonos e com os gases nobres



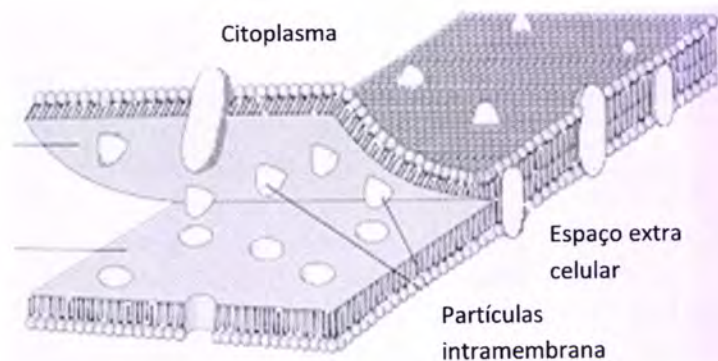
### 2.1.5 Em busca do mecanismo da anestesia

O comprovado efeito anestésico do xénon a pressões normais constituiu um importante incentivo para o estudo do mecanismo geral da anestesia, nomeadamente a identificação de receptores de moléculas de anestésicos ao nível do sistema nervoso.

Este é constituído por células excitáveis especializadas em transmitir estímulos ou impulsos nervosos devido a uma série de complexas actividades físico-químicas na sua membrana.

#### 2.1.5.1 A membrana neuronal

A membrana neuronal serve como uma barreira na união do citoplasma interno do neurónio e excluir certas substâncias dissolvidas ou em suspensão no fluido que banha o neurónio.



**Figura 10** – Representação esquemática da membrana neuronal

A membrana apresenta-se como um grande mosaico de proteínas e é a grande responsável por funções muito importantes, tais como:

- manter certos iões e pequenas moléculas fora da célula, permanecendo outras no seu interior;



- acumular nutrientes, e rejeitar substâncias nocivas;
- catalisar reacções enzimáticas;
- estabelecer um potencial eléctrico dentro da célula;
- conduzir um impulso;
- ser sensível a certos neurotransmissores e neuromoduladores.

A membrana neuronal é constituída por lípidos e proteínas - gorduras e cadeias de aminoácidos. A estrutura básica desta membrana é uma camada bilateral ou um "sandwich" de fosfolipídios, organizado de tal forma que a região polar (carregada) está voltada para fora e a região não polar para dentro do citoplasma do neurónio.

A face externa da membrana contém receptores, pequenas regiões moleculares especializadas que funcionam como hospedeiros para outras moléculas externas, num esquema análogo a uma chave e fechadura.

Os mecanismos de acção dos anestésicos inalatórios no Sistema Nervoso Central (SNC) podem ser divididos em três níveis: macroscópico, microscópico e molecular. Ao nível macroscópico, estudos comportamentais mostraram ser a espinal-medula o principal local da acção anestésica para promover imobilidade em resposta à estimulação dolorosa. Ao nível celular, a excitabilidade dos motoneurónios, neurónios nociceptivos e a transmissão sináptica estão todos, envolvidos na acção dos anestésicos inalatórios. Sob o ponto de vista molecular, diversos receptores são afectados pelos anestésicos, mas poucos devem mediar directamente a acção anestésica. Entre estes, destacam-se os receptores de glicina, NMDA de glutamato, 5-HT<sub>2A</sub>, e canais de sódio. (DUARTE, L. e SARAIVA, R., (2005))

#### *2.1.5.2 Mecanismo de Acção*

Ainda não é conhecido o verdadeiro mecanismo da anestesia, mas significativos progressos têm sido feitos nas duas últimas décadas. Estudos feitos de como é possível um gás inerte, como o xénon, produzir anestesia será um importante passo na busca do mecanismo da anestesia. Actualmente, pensa-se que o receptor NMDA é o primeiro

sítio para a acção anestésica e trabalhos recentes também destacaram o papel dos canais TREK-1, (canais de potássio activados por um ligando), embora as suas respectivas contribuições sejam difíceis de estimar, dado que também os locais de acção são susceptíveis de ser envolvidos (SANDERS, *et al.* (2005)).

#### 2.1.5.2.1 Teoria lipídica

Esta teoria está intimamente ligada à hipótese de Meyer-Overtone que, como já se disse, relaciona o poder anestésico com o coeficiente de partição óleo/água. Meyer, em 1837, expôs a sua teoria segundo a qual “a anestesia começa quando qualquer molécula atinge uma certa concentração molar nos lípidos da célula”. Os lípidos seriam principalmente os da membrana celular (WLODARCZIK, A. *et al.* (2006)).

Esta teoria não possui carácter explicativo explícito de como a introdução de moléculas estranhas na membrana da célula irá perturbar o funcionamento das funções desta e de como isto contribuirá para a anestesia. Foram então propostos dois mecanismos, a expansão de volume e o aumento da fluidez membranar, no entanto, ambos estão actualmente desacreditados.

A teoria da expansão do volume, proposta por Mullins, formulou a hipótese de que a anestesia resultaria de uma expansão da parte da membrana hidrofóbica além de um volume crítico. Esta expansão, dever-se-ia a uma absorção de moléculas de anestésico, que, por sua vez alterariam as propriedades de diferentes canais iónicos ou as propriedades eléctricas da própria membrana.

Esta teoria prevê vários fenómenos que podem ser testados experimentalmente. Uma previsão considerada é a anestesia poder ser revertida por compressão, que efectivamente podem inverter os efeitos anestésicos.

A inversão dos referidos efeitos por pressão é provavelmente causada por um aumento do nível geral de excitabilidade do sistema nervoso central, uma vez que sem agentes de anestesia, as altas pressões podem produzir tremores e convulsões.

Embora tenham sido propostas diferentes variações sobre este mesmo tema, a conclusão geral de que a interacção com anestésicos de uma proteína, a luciferase, livre de lípidos, poderia resultar numa mudança de função, promoveu as proteínas como o local de acção anestésica.

É sabido que o coeficiente de partição óleo/gás tem uma maior influência na farmacocinética do anestésico do que no poder seu poder anestésico, afigurando-se como hipótese de explicação do mecanismo da anestesia apenas em algumas fases do processo, como o início da acção, o tempo de recuperação ou a passagem da barreira hemato-cefálica.

#### *2.1.5.2.2 Acção sobre canais e receptores*

Na sequência do elevado número de trabalhos realizados sobre o tema e do muito que se avançou na área nos últimos anos, chegou-se à conclusão que para exercer a sua actividade, os anestésicos gerais teriam de se ligar a proteínas, mais especificamente a canais iónicos ou receptores de excitação ou inibição. Esta ligação pode alterar a sua actividade e desta forma interferir na sensação dolorosa.

Os primeiros trabalhos foram efectuados com a luciferase (proteína responsável pela luminescência dos pirilampos). Posteriormente, noutros estudos, foi provado que os anestésicos possuíam a capacidade de se ligar a proteínas da membrana.

- Receptores Glutamato

Desde a sua descoberta em 1950, o *L*-glutamato tem sido visto como o maior excitante neurotransmissor no sistema nervoso central dos vertebrados. Diversos receptores são sensíveis ao glutamato e têm sido classificados de acordo ao seu agonista selectivo. O receptor de NMDA (N-metil-D-aspartato) tem sido extensivamente estudado relativamente a agentes anestésicos e pensa-se que os seus antagonistas podem exercer efeitos ansiolíticos tais como benzodiazepinas que também podem contribuir

para o estado de anestesia (DZOLJIC, M. (2000)). O anestésico dissociativo cetamina inibe o receptor NMDA. O etanol em concentrações de 50 mM foi utilizado para reduzir a corrente de activação do NMDA, enquanto o óxido nítrico foi utilizado para inibir os receptores AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4), outro canal iónico glutamato e receptores NMDA (DZOLJIC, M. (2000)). Adicionalmente, anestésicos voláteis como o halotano, isoflurano, enflurano e éter dietílico inibem o NMDA mediante respostas em diferentes preparações celulares (DZOLJIC, M. (2000)). Contudo, as concentrações usadas para mostrar a modulação dos receptores do glutamato são normalmente elevadas (acima de 3 vezes a  $EC_{50}$ ). O óxido nítrico, por exemplo, mostrou alterações significativas nos receptores cinéticos AMPA apenas a uma pressão de 1,5 atm (DZOLJIC, M. (2000)).

- Receptores GABA<sub>A</sub><sup>4</sup>

Ficou estabelecido que GABA, era um inibidor neurotransmissor numa série de experiências iniciadas nos anos 50. Brevemente ficou claro que GABA poderia ligar-se a dois tipos diferentes de receptores, que ficaram conhecidos como GABA<sub>A</sub> e GABA<sub>B</sub>. No caso do receptor GABA<sub>A</sub> a permeabilidade da membrana ao Cloro é aumentada após interacção com o GABA, enquanto o receptor GABA<sub>B</sub> pertence aos receptores acoplados da proteína-G. (DZOLJIC, M. (2000)).

---

<sup>4</sup> O complexo GABA<sub>A</sub> é um pentamero formado por duas subunidades  $\alpha$ , duas  $\beta$  e uma subunidades  $\gamma$  formada por uma espiral de porções de uma só proteína transmembranar. Trata-se de um canal ligante Cl<sub>2</sub> com uma acção inibidora sobre a neurotransmissão. O receptor permite a ligação entre o agonista GABA e as espécies neuroactivas e também do antagonista bicuculina sobre as subunidades  $\alpha$  e  $\beta$ . Também existem sites vinculativos sobre o receptor de barbitúricos e sobre as benzodiazepinas. Todas estas substâncias potenciam o canal de abertura de acção do GABA. (WLODARCZIK, A. et al. (2006))

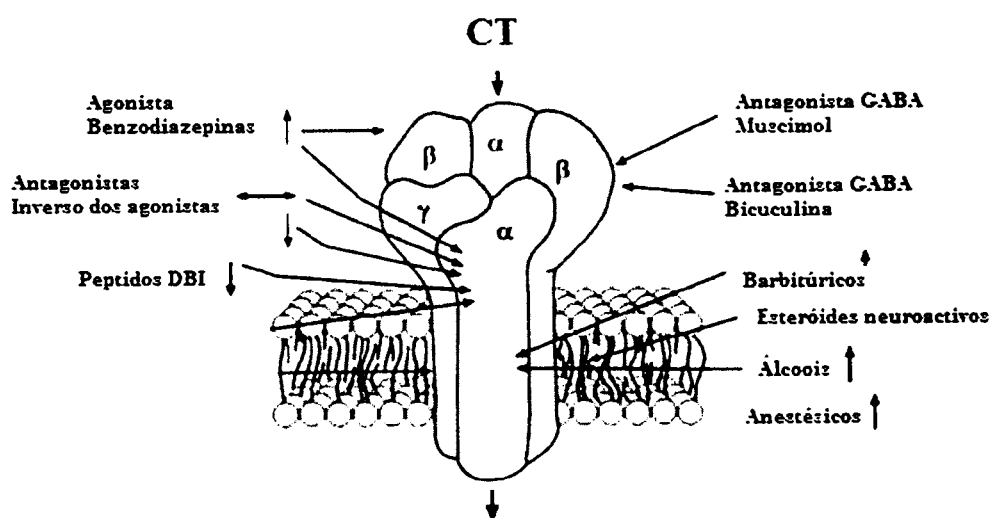


Figura 11: Modelo geral do receptor GABA<sub>A</sub>. (WLODARCZIK, A. et al. (2006))

Após a introdução das benzodiazepinas nos anos 60 tornou-se claro que estes compostos interagem com o sistema GABA-érgico e é agora sabido que eles se ligam aos receptores GABA<sub>A</sub> e intensificam o efeito do transmissor endógeno GABA.

Os agentes anestésicos podem actuar em vários pontos sendo alguns comuns a vários agentes.

- ✓ Podem activar directamente o receptor do ácido-γ-aminobutírico (GABA), mais especificamente o receptor GABA<sub>A</sub>. Em menores concentrações podem potenciar os efeitos do GABA. Este é um importante mensageiro inibitório do sistema nervoso central que, ao ser activado, leva à entrada de iões cloreto na célula causando a sua hiperpolarização e dificultando a geração de um potencial de acção. Neste receptor vão actuar, por exemplo, anestésicos inalatórios, barbitúricos, benzodiazepinas, etomidato e o propofol. É interessante notar que as benzodiazepinas ansiolíticas que não possuem efeitos anestésicos gerais, tal como o midazolam, apenas potenciam o efeito do GABA não actuando directamente sobre os receptores.

O receptor do GABA é uma proteína pentamérica, ou seja, formada pela junção de 5 proteínas que por sua vez são derivadas de diferentes polipeptídeos. A combinação de três subunidades principais α, β e γ da maneira correcta é necessária para um

funcionamento perfeito e dá origem a diferentes subtipos, que possuem funções mais ou menos distintas.

Os vários anestésicos gerais actuam por ligação a um local diferente do local de ligação do GABA no receptor, tal como certos ensaios com receptores mutados o provaram, e em locais diferentes entre si, embora por vezes possam ser próximos (DZOLJIC, M. (2000)). Os locais de ligação apresentam estereoespecificidade para fármacos quirais. Estes locais de ligação encontram-se nas subunidades  $\alpha$  e  $\beta$ , em domínios transmembranares. Dois resíduos de aminoácidos, nomeadamente o Ser 270 e Ala 291, dos segmentos 2 e 3 do receptor GABA<sub>A</sub>, na subunidade  $\alpha_2$ , são críticos para a potenciação dos receptores do GABA<sub>A</sub> pelos anestésicos inalatórios. Contudo, tal como foi dito anteriormente, existem diferenças entre os vários agentes.

- ✓ Outro local de acção são os canais de potássio activados por ligando, também conhecidos por TREK. Estes canais têm uma distribuição ubíqua no Sistema Nervoso Central. A sua activação leva à saída de potássio da célula, promovendo a sua hiperpolarização e tornando mais difícil o despoletar de um potencial de acção. Estes canais estão ligados a vários neurotransmissores, entre os quais acetilcolina, dopamina, noradrenalina, e serotonina.
  
- ✓ A maioria dos anestésicos inalatórios tem também a capacidade de inibir os efeitos excitatórios causados pela acetilcolina. Inibem as isoformas dos receptores nicotínicos, particularmente aqueles que possuem a subunidade  $\alpha_4$ . Contudo, estas acções não estão envolvidas com os efeitos imobilizadores.

### *2.1.5.2.3 Acção Sobre o Sistema Nervoso Central*

Existem três formas básicas de se inibir a transmissão sináptica:

1. Reduzir a libertação de neurotransmissor
2. Reduzir a excitabilidade pós-sináptica
3. Reduzir a actividade do neurotransmissor

Estes três efeitos foram evidenciados nos anestésicos inalatórios, embora os efeitos números 1 e 2 sejam quantitativamente mais importantes.

A diminuição da libertação de acetilcolina e a menor excitabilidade pós-sináptica foi verificada em sinapses periféricas o que indica que há uma redução da transmissão tanto a nível periférico quanto a nível central.

Foi estudada qual a parte do cérebro onde a acção dos anestésicos seria maior, para que o seu efeito pudesse ser produzido. Os resultados apontam para que o núcleo sensorial talâmico e a porção mais profunda do córtex (para onde este núcleo se projecta) sejam particularmente sensíveis aos anestésicos. Note-se que esta é a via de chegada dos estímulos sensoriais ao córtex e sua inibição leva ao bloqueio destes estímulos. Mais relacionado com a acção sobre a memória temos o hipocampo, já que este está ligado à memória de curta duração. Algumas das sinapses do hipocampo são extremamente sensíveis à inibição pelos anestésicos.

Na realidade todas as funções do sistema nervoso são afectadas pelos anestésicos, em maior ou menor grau, o que converge para o efeito geral. De acordo com o aumento da dose, a depleção das funções vai também aumentando culminando com paragem respiratória, cardíaca e morte.

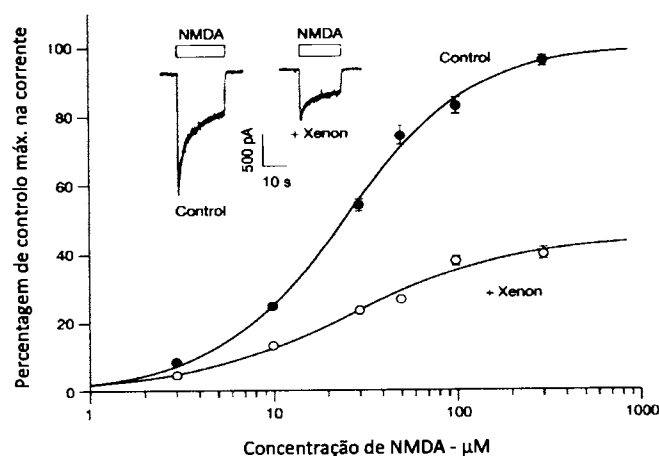
### *2.1.5.3 Como produz o xénon a anestesia*

Desde a descoberta de que o gás xénon pode produzir anestesia geral sem causar efeitos secundários indesejáveis, que o mecanismo subjacente a esta acção clínica do gás inerte permaneceu na maior dúvida.

Embora a maior parte dos anestésicos gerais reforce a actividade inibitória nos receptores GABA<sub>A</sub> (ácido- $\gamma$ -aminobutírico, tipo A), os efeitos do xénon sobre estes receptores parecem ser negligenciáveis (FRANKS, *et al* (1998)). Em vez disso, inibe o potencial excitatório dos receptores NMDA.

Verificou-se que o xénon também teve pouco efeito sobre o receptor funcional GABA<sub>A</sub> com 80% xénon, reduzindo o pico inibitório pós correntes em apenas  $8 \pm 2\%$ . Este resultado indica que os efeitos pré-sinápticos do xénon também devem ser muito modestos.

Além do GABA<sub>A</sub>, o único alvo neurológico geralmente aceite como receptor inibitório é o NMDA. Este sub-tipo de canal ionotrópico está implicado no mecanismo sináptico, subjacentes à aprendizagem, à memória e à percepção da dor. Acredita-se que o receptor NMDA é também um possível alvo para a anestesia geral intravenosa, cujo agente é a cetamina e possivelmente o óxido nitroso.



**Figura 12:** Xénon inibe os receptores NMDA nos neurónios da zona hipocampal, em ratos. (SANDERS, *et al.* (2005))

Verificou-se, que o xénon inibe potencialmente os receptores não competitivos do N-metil-D-aspartato (NMDA), com pequenos efeitos nos receptores GABA<sub>A</sub> ou nos receptores glutamargénicos.

Franks e co-autores, (FRANKS, *et al* (1998)), demonstraram que 80% de xénon reduziu as correntes do NMDA activado em aproximadamente 60%, não havendo alterações significativas no valor de CE<sub>50</sub> do NMDA (concentração eficaz), nem no valor do Coeficiente de Hill, o que reforça a ideia de estarmos perante uma inibição não competitiva. (SANDERS, *et al.* (2005)).



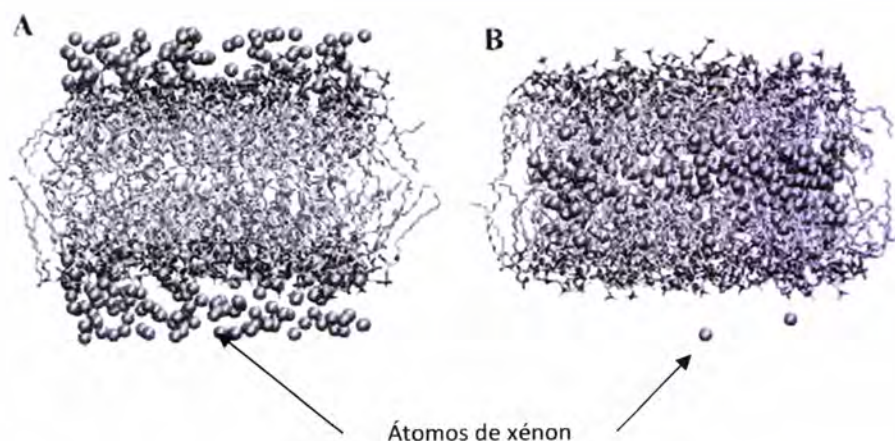
Esta inibição não competitiva indica que o xénon pode ser um forte inibidor da transmissão neural, mesmo com concentrações elevadas de glutamato (o neurotransmissor mais comum para os receptores NMDA) presentes no espaço sináptico.

O estudo mostra igualmente que o efeito do xénon em receptores não NMDA é mínimo. Aliás, o perfil farmacológico do xénon mostrou ser semelhante ao dos antagonistas típicos dos receptores NMDA, com características comuns como o alívio da dor e a produção de amnésia.

Recentemente, foi proposto que o xénon pode influenciar a acção de alguns dos tipos de canais de potássio (TREK-1, mas não TREK-3), que modulam a excitabilidade dos neurónios. (SANDERS, *et al* (2005)). Em particular, foi verificado que 80 % de xénon activam os canais TREK-1, 35 % em relação à experiência controlo. A activação dos canais TREK conduz ao chamado efeito de hiperpolarização neuronal, reduzindo a excitabilidade celular. Pensa-se que a interacção do xénon com os receptores NMDA e os canais TREK produzem um efeito sinérgico que potencia a sua acção anestésica.

Por outro lado, o xénon bloqueia de uma forma competitiva os receptores 5HT<sub>3A</sub>, razão pela qual, se crê que a anestesia com xénon induz náuseas e vômitos no período pós-operatório (SUZUKI, *et al* (2002)).

Como já foi dito, a interacção do agente anestésico com a membrana celular, da célula nervosa, foi sugerida como hipótese de explicação da acção anestésica geral. No caso sobretudo dos anestésicos inalatórios, a acomodação das moléculas voláteis de anestésicos causariam alterações das propriedades estruturais e dinâmicas da bicamada, que afectam a estrutura e função das proteínas embutidas na membrana.



**Figura 13:** Sistema com 250 átomos de xénon. **A** – Configuração inicial; **B** – Após 100 ns. Xénon - esferas; água foi removida para maior clareza

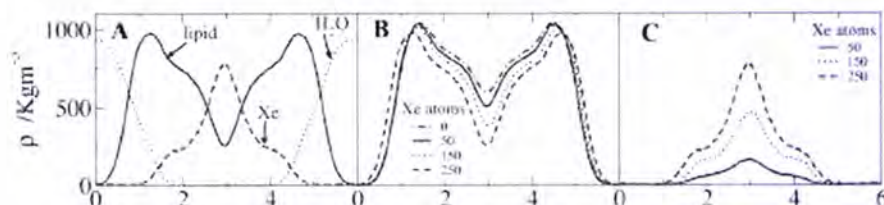
Um trabalho recente, recorrendo a estudos de dinâmica molecular, permite ter uma ideia do destino dos átomos de xénon quando entram em contacto com uma membrana celular e o efeito de volume que a membrana pode ter nesse processo. (STIMSON, L. *et al* (2005)).

A figura 13A mostra a configuração inicial de um sistema constituído por 250 átomos de xénon, todos na fase do solvente.

A figura 13B, mostra o mesmo sistema no final da simulação (após 100ns). É de notar que os átomos de xénon, pequenas esferas, se moveram da fase do solvente para o interior da bicamada e ocupando preferencialmente as regiões centrais e interfaciais da membrana podendo-se constatar que apenas uma pequena quantidade de xénon permanece na fase do solvente.

Nas figuras 14, mostram-se as densidades parciais e total do sistema em função da distância em relação ao solvente, permitindo aceder à localização do xénon e sua distribuição. É evidente que o xénon ocupa os espaços entre as extremidades (cabeça)

e o centro da membrana. A figura 14B representa o efeito de um aumento da concentração de xénon na densidade parcial dos lípidos. Pode ainda verificar-se que uma elevada concentração de xénon causa depleção no centro da bicamada e também parece ser causa de um ligeiro espessamento da mesma.



**Figura 14:** Funções de densidade parcial.

A figura 14C mostra o efeito do aumento da concentração na distribuição dos átomos de xénon na bicamada. Como a região central da membrana se torna mais congestionada há preferência para a ocupação do espaço com alguns átomos de xénon noutros locais do núcleo hidrofóbico, menos na região interfacial e poucos na fase solvente.

Estudos RMN, *in vivo*, efectuados para estudar o comportamento temporal do xénon nos tecidos neurais, mostram substanciais acumulações deste elemento na massa cinzenta do cérebro e sendo o xénon um gás lipofílico, encontrar-se-ia em maior quantidade nas bicamadas dos lípidos. (STIMSON, L. *et al* (2005))

Embora muito limitados há estudos experimentais que revelam indícios de que o xénon está localizado, em parte, na zona lipídica da membrana. Esta localização dos átomos de xénon difere um pouco da do etanol, outro anestésico geral, que preferencialmente se localiza imediatamente abaixo da cabeça polar do grupo. A principal razão para isto acontecer é que, ao contrário do xénon, o etanol forma pontes de hidrogénio, e a sua localização na região interfacial da membrana é estabilizada pelas pontes de hidrogénio entre o etanol e as cabeças lipídicas do grupo.

### 2.1.6 Anestesia usando xénon

O xénon é usado em anestesia geral em momentos como a indução e a manutenção, sendo das substâncias mais promissoras para este uso específico.

O seu uso como anestésico foi aprovado na Rússia em 2000 e na Alemanha em 2005 e espera-se que ganhe importância no contexto dos anestésicos inalatórios.

Cullen *et al.* (CULLEN, *et al* (1969)) estimaram inicialmente um valor para a concentração alveolar mínima para o xénon de aproximadamente 71% (71% atm); no entanto, mais recentemente Nakata *et al* (NAKATA, *et al* (2001)) estimaram que esta seria ligeiramente mais baixa, cerca de 63% atm, numa população de meia-idade. O mesmo grupo também notou uma diferença nos valores da MAC em pessoas mais velhas (> 65 anos), verificando-se serem as mulheres a ter valores mais baixos de MAC comparativamente aos homens (51%atm vs 69% atm).

Como já foi dito, o xénon é considerado um anestésico quase perfeito. É um gás inerte, não intervindo portanto em reacções químicas no organismo. O facto de possuir um coeficiente de partição sangue/gás muito mais baixo do que os anestésicos convencionais, torna a indução e emergência da anestesia mais rápidas. Por outro lado, caracteriza-se por ter um perfil hemodinâmico seguro, não exercendo quaisquer efeitos na função cardíaca e vascular (LUTTROP, H.H, *et al*, (1993))

Aliás, pensa-se que o xénon terá propriedades cardioprotectoras e neuroprotectoras (WEBER, N.C. *et al.* (2005)) e (MA, D. *et al.* 2002)).

A anestesia com xénon pode portanto tornar-se uma opção terapêutica para indicações específicas em pacientes com doença neurológica, ou em doentes com alto risco de isquémia cardíaca ou com a função do miocárdio severamente comprometida.

Entretanto, estudos efectuados em diferentes espécies não revelaram nenhuma propriedade tóxica, alérgica, mutagénica ou carcionégena do xénon.

### 2.1.6.1. Efeitos na circulação cerebral

Alguns agentes inalatórios e outros intravenosos provocam um aumento do fluxo sanguíneo cerebral e perturbam a autorregulação cerebral. No entanto em síndromes de aumento de fluxo sanguíneo estes agentes são contra-indicados.

A influência do xénon na autorregulação do fluxo sanguíneo do cérebro é ainda assunto em debate.

Verificou-se experimentalmente que o xénon em concentrações entre os 33 e os 80% provocava um aumento no fluxo sanguíneo cerebral em alguns animais, não se verificando o mesmo efeito nos macacos.

Em pacientes que apresentavam lesões cerebrais, o xénon em concentrações de 32% não provocou qualquer aumento na pressão intracraniana. Fink *et al*, relataram recentemente a realização de uma experiência hermeticamente controlada em porcos, e verificou-se que o fluxo sanguíneo no cérebro se manteve inalterado após a inalação de 70% de xénon e que a autorregulação se manteve constante.

Os efeitos do xénon no fluxo sanguíneo do cérebro parecem variar de acordo com o modelo utilizado e as espécies estudadas. Na radiologia, isótopos radioactivos do xénon têm sido utilizadas desde há muito tempo para a determinação do fluxo sanguíneo cerebral.

Em voluntários, a administração de 33% vol. xénon conduziu a um aumento significativo na perfusão cerebral<sup>5</sup>. Aumento este também observado em pacientes com lesões cerebrais traumáticas. Assim, alguns autores têm recomendado o uso profilático de hiperventilação em doentes que receberam xénon para fins de diagnóstico.

---

<sup>5</sup> Perfusão cerebral – entende-se por perfusão cerebral, o fluxo de sangue nos vasos sanguíneos para irrigação do cérebro. A irrigação sanguínea deve ser suficiente para manter a perfusão cerebral e assim fornecer oxigénio e outros nutrientes aos tecidos cerebrais.

### 2.1.6.2 Indução e Emergência

Uma propriedade importante dos anestésicos é a sua reversibilidade. Quando a cirurgia termina, o anestesiológista necessita interromper o anestésico e acordar o paciente do sono induzido. Uma vez que o gás anestésico é interrompido, a corrente sanguínea traz de volta o gás para os pulmões, onde ele será eliminado. Quanto mais solúvel for o gás no sangue, mais demorada será a sua eliminação. O caso do óxido nitroso e do desflurano são gases anestésicos de curta duração uma vez que são menos solúveis no sangue.

O xénon apresenta um valor de coeficiente de partição sangue/gás de apenas 0,115, o que é significativamente mais baixo que o apresentado por muitos outros anestésicos inalatórios (óxido nitroso – 0,47, sevoflurano 0,65 e o desflurano 0,42).

Consequentemente, alguns estudos efectuados relataram uma indução e emergência extremamente rápida quando para a anestesia foi utilizado o xénon. Verificou-se que a recuperação foi duas a três vezes mais rápida, independentemente do tempo de duração da anestesia, com o xénon que com o sevoflurano ou desflurano. (MENDES, F. *et al* (2003)).

A indução da anestesia com xénon é mais rápida que com o sevoflurano e também a emergência da anestesia é duas a três vezes mais rápida que a anestesia com concentrações equi-MAC de óxido nitroso/isoflurano ou óxido/sevoflurano. Dingley co-autores reportaram uma mais rápida e significativa recuperação quando comparada com a mesma situação mas em que o anestésico utilizado foi o propofol (3min.11s comparado com 25m23s). A extrema rapidez da emergência após a anestesia com xénon pode ser vista como uma vantagem não só em pacientes ambulatoriais mas também em cirurgia cardíaca, a rápida monitorização e estabilidade cardiovascular são características desejáveis.



### 2.1.6.3 Fases da Anestesia

Durante o processo de anestesia com as proporções de 70% de xénon e 30% de oxigénio, verificam-se a existência de 4 fases distintas, nomeadamente:

- Parestesia de corpo inteiro e hipo-algesia.
- Estado de euforia e aumento da actividade psicomotora
- Analgesia com parcial amnésia (após 3 a 4 minutos)
- Anestesia cirúrgica com relaxamento muscular

Apesar do xénon, apresentar elevada densidade e viscosidade, apresenta também elevada resistência à respiração, o que pode constituir um problema para pacientes que respirem espontaneamente. (PRECKEL, B. *et al* (2006)).

### 2.1.6.4 Utilização em massa

Dado o seu elevado custo, a utilização em larga escala do xénon em anestesia obriga a que se encontre uma forma de este ser reciclado, no entanto actualmente ainda não há qualquer máquina no mercado que permita fornecer xénon para anestesia aos pacientes e posteriormente efectuar a sua reciclagem. A máquina deverá ser de circuito aberto, com um sistema de sequestro de gases que permita reaproveitar grande parte do xénon aplicado. O desenvolvimento de sistemas de entrega eficientes, sendo efectuada a recuperação e reciclagem de gases residuais, e desenvolvendo-se métodos de produção mais económicos reduziria, certamente, os custos e poderia fazer o uso de xénon uma alternativa viável no futuro. (HARRIS, P.D. (2008))

## 2.1.7 Outros anestésicos

### 2.1.7.1 Ciclopropano

O ciclopropano é um gás à temperatura e pressão normais, tendo um conjunto de características resumidas na tabela 5.

Tabela 5 - Propriedades do Ciclopropano

Fórmula Química	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub>
Pressão Crítica (atm)	55,067
Temperatura Crítica (K)	389,3
Densidade Crítica (mol/l)	6,1429
Ponto de ebulição (K)	241,67
Ponto de Fusão (K)	145,15
Massa Molar (g/mol)	42,08

Ao contrário dos alcanos, a série dos cicloalcanos não apresenta uma regularidade acentuada nas suas propriedades termodinâmicas (figura 14), o que decorre, pensa-se da não conformidade dos seus potenciais de interação.

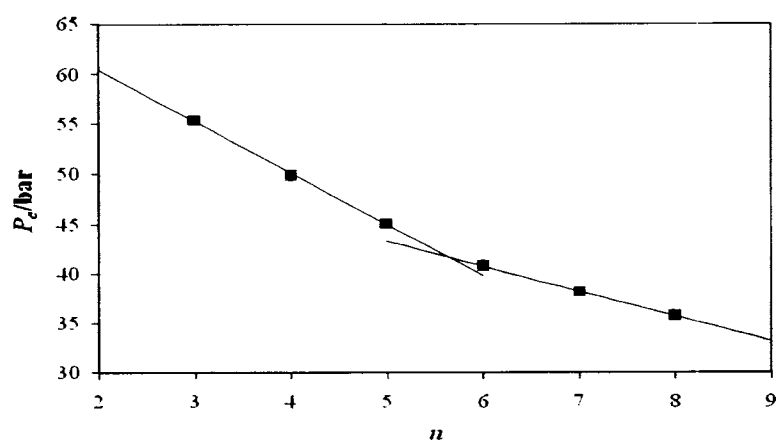


Figura 15 - Representação da Pc em função de n e cicloalcanos correspondentes



O ciclopropano é o cicloalcano que apresenta uma maior tensão de anel por cada átomo de carbono, dada a disposição triangular dos átomos de carbono, incompatível com os ângulos de ligação característicos da hibridação  $sp^3$ . No entanto, a tensão de anel total é semelhante ao do ciclobutano, dado o maior número de ligações tensionadas presentes neste último (ESTEBAN, A.L. *et al* (1991)). A tensão de anel é um efeito que se faz sentir decisivamente nos cicloalcanos até  $C_5$ , razão pela qual o ciclopentano possui um comportamento muito diferente dos seus congêneres com um maior número de átomos de carbono (ciclohexano, ciclooctano, etc.), quer em termos de propriedades dos compostos puros, quer em propriedades das misturas em que estão envolvidos. Pensa-se que os cicloalcanos mais leves sigam a tendência evidenciada pelo ciclopentano em detrimento da desenhada pelos ciclos superiores (MARTINS, L.F.G., *et al.* (2001)) no que concerne às misturas, dado que já o fazem para as propriedades dos puros (figura 14).

Os cicloalcanos são mais “interactivos” do que os alcanos congêneres, apresentando valores mais elevados de entalpias de vaporização, pontos de ebulição e tensões superficiais (tabela 6).

**Tabela 6** - Valores da  $\Delta H_{vap}$ ,  $T_{eb}$ , e Tensão superficial de alguns alcanos e respectivos cicloalcanos.

	Entalpia vaporização (KJ/mol)	Temperatura de ebulição (K)	Tensão superficial ( $\gamma$ ), (mN.m <sup>-1</sup> )
Propano	18,7832	231,06	
Ciclopropano	20,05	241,67	
Hexano	28,862938	341,86	13,325
Ciclohexano	29,959414	353,886	18,073

Por outro lado, o comportamento das misturas entre cicloalcanos leves e xénon é diametralmente oposto ao das misturas deste gás nobre com alcanos. As misturas envolvendo cicloalcanos tendem a ser mais exotérmicas, fenómeno já explicado pelo

chamado efeito de condensação de Patterson *et al.* (TANCRÉDE, P. *et al.* (1977)) fenómeno de adsorção de uma molécula polarizável à superfície de uma outra rígida (MARTINS, L.F.G., *et al.* (2001)).

Possuindo até o momento aplicações muito limitadas, o ciclopropano tem sido utilizado com anestésico inalatório. No entanto, em alguns casos especiais é usado como matéria-prima em sínteses orgânicas. As propriedades anestésicas deste gás foram reconhecidas desde há vários anos atrás, no entanto devido ao seu elevado custo e principalmente à sua facilidade de explosão, o seu uso foi muito raro.

O ciclopropano é um anestésico que actua rapidamente, no entanto o relaxamento muscular não é suficiente para a cirurgia abdominal. Como apresenta baixa solubilidade no sangue, mais facilmente se conseguem obter níveis de anestesia profundos em pouco tempo. Pela mesma razão a emergência é rápida.

Também devido ao seu elevado custo e facilidade em explodir, o ciclopropano é administrado em circuito fechado com absorção de CO<sub>2</sub>. As concentrações de 3 a 5% produzem analgesia, entre 7 e 10% produz-se uma anestesia superficial e com concentrações entre 20 e 30% é produzida uma anestesia profunda. Se for administrada uma concentração igual ou superior a 40%, então corre-se o risco de uma paragem respiratória.

O gás ciclopropano, tal como o óxido nítrico e o xénon, é eficaz na activação dos canais TREK, não manifestando, no entanto, qualquer efeito sobre os canais TASK. Verificou-se que os canais TREK-1 são activados por concentrações relevantes de óxido nítrico, xénon e também ciclopropano. Estes gases parecem pertencer a uma classe específica de anestésicos gerais, que têm como principal mecanismo a inibição dos receptores NMDA, mas não potenciam os receptores GABA<sub>A</sub>. Gruss, *et al.* concluíram que o domínio dos canais TREK pode representar um importante alvo para a acção anestésica do xénon, óxido nítrico e ciclopropano (GRUSS, M. *et al.* (2003)).

### 2.1.7.2. *Ciclobutano*

O ciclobutano é um gás à temperatura e pressão normais não apresentando qualquer efeito anestésico, no entanto verifica-se que existem compostos derivados que têm substituintes halogéneos e que exercem anestesia. Dos compostos derivados anteriormente mencionados destaca-se, o F3 (1-cloro-1,2,2-triclorociclobutano). Pensa-se que o mecanismo de acção deste composto passe pela inibição da libertação de glutamato através da alteração da função de canais de sódio que medeiam esse processo.

## **2.2. Substitutos do Sangue**

### **2.2.1 Transfusões**

Ao longo dos tempos, a transfusão de sangue tem sido utilizada por vários povos e em vários lugares, tendo havido muitas tentativas de melhoria do processo pelo qual as transfusões são conseguidas.

Acredita-se que terão sido os Incas que realizaram a primeira transfusão sanguínea. No entanto, o registo da primeira transfusão feita com sucesso é datado de 1667. A técnica e os cuidados a ter em todo o processo eram, à época, bastante rudimentares, razão pela qual muitos dos destinatários morreram após a transfusão de sangue.

Para o processo da transfusão sanguínea ser feito com sucesso era necessário conhecer-se a circulação sanguínea e mais importante, conhecerem-se os grupos sanguíneos. Foi em 1616, que William Harvey, descreveu pela primeira vez a circulação do sangue no nosso corpo, descoberta que levou muitas pessoas a experimentarem o uso de diferentes fluidos como substitutos para o sangue, tais como: cerveja, urina, leite, resinas vegetais e sangue de animais. Até esta altura nenhum progresso ocorrido tinha permitido identificar os diferentes tipos de sangue, facto que se veio a registar no início do século XX, quando Karl Landsteiner, um médico austríaco, os descobriu. Agora, os médicos podiam efectuar transfusões com sangue compatível o que tornava as transfusões sanguíneas não só seguras, mas também um procedimento rotineiro. Durante a II Guerra Mundial, a preocupação cresceu mais devido à escassez de sangue para soldados feridos que não podiam ser tratados em hospitais. A investigação começou por um substituto de sangue que poderia reduzir esta carência após a Guerra do Vietname.

A quantidade de sangue ou produtos sanguíneos disponíveis para transfusão é cada vez menor quando comparado com as necessidades sempre crescentes da nossa sociedade. Cada vez mais são necessárias grandes quantidades de sangue ou de produtos do sangue, o que torna urgente a pesquisa na procura de substância que sirvam como substitutos do sangue em quantidade suficiente para sustentar as

necessidades, apresentarem o mínimo de efeitos secundários e complicações de saúde.

Alternativas à doação de sangue têm vindo a ser estudadas em grande parte para combater a deficiência que existe nas reservas de sangue. Contudo, novas biotécnicas estão associadas a um aumento da percepção que existe acerca dos riscos e da baixa receptividade, revelando também um desenvolvimento nas alternativas ao sangue.

A ideia de se desenvolverem substitutos do sangue foi estimulada pela necessidade de existirem grandes reservas de sangue durante as duas grandes guerras mundiais e também pela existência de doenças transmissíveis, (hepatite B em 1960, o HIV em 1980 e hepatite C em 1990), durante a transfusão de sangue, o que obrigou a uma maior vigilância e controlo dos dadores de sangue.

### **2.2.2 Substitutos do sangue, da Química à Clínica**

Os substitutos do sangue, que transportam oxigénio, são fluidos que visam proporcionar uma alternativa à transfusão de sangue. As preparações usadas para tal fim têm por base a hemoglobina, retirada das células, ou compostos sintéticos, capazes de armazenar grandes quantidades de gases respiratórios, como os hidrocarbonetos fluorados. Os mecanismos pelos quais os dois tipos de fluidos utilizados fazem o transporte de oxigénio são fundamentalmente diferentes entre si: enquanto os transportadores com base em hemoglobina se ligam quimicamente ao oxigénio através do elemento central do grupo Hemo (o ferro), os hidrocarbonetos fluorados dissolvem o oxigénio, evidenciando apenas interacções de natureza física.

A expressão “substituto do sangue”, quando utilizada no presente contexto é, incorrecta, a melhor forma será a de nos referirmos a “substitutos de glóbulos vermelhos” como transportadores artificiais de oxigénio. De uma maneira mais simples, podemos dizer que se trata de fluidos que, quando injectados no sangue, permitem uma expansão do volume e têm um contributo significativo para ambos os sistemas, o transporte de oxigénio e a oxigenação dos tecidos.

### 2.2.3 A necessidade dos substitutos do sangue

A quantidade de sangue disponível para transfusões é cada vez menor. Esta escassez deve-se ao crescente envelhecimento da população, o que implica uma maior necessidade de sangue disponível e simultaneamente implica uma menor disponibilidade de sangue uma vez que o número de doadores diminui.

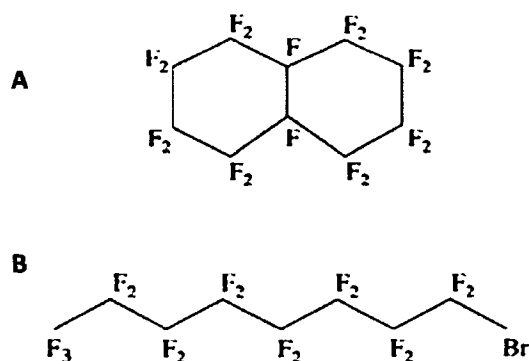
Também o controlo, cada vez mais exigente e apertado e um escrutínio mais rigoroso da qualidade de sangue, são factores determinantes na redução da quantidade de sangue disponível para administração em pacientes. Este, cada vez mais rigoroso, controlo na qualidade do sangue, deve-se em grande parte a doenças transmitidas durante a transfusão sanguínea, como são o caso da Sida e da Hepatite.

Deve ainda salientar-se que a necessidade de se produzirem substitutos do sangue, também se deve à relutância existente em algumas religiões, como é o caso das Testemunhas de Jeová, em receber sangue de outras pessoas.

### 2.2.4 Propriedades Químicas

A abordagem abiótica ao desenvolvimento de substitutos do sangue envolve o uso de perfluorocarbonetos (PFC) líquidos. Os PFC são hidrocarbonetos lineares, cíclicos ou policíclicos nos quais os átomos de hidrogénio foram substituídos por átomos de flúor. Estes podem conter na sua estrutura outros halogéneos em posições terminais ou heteroátomos como oxigénio e azoto.

Dois dos compostos mais largamente utilizados em sistemas biológicos são a perfluorodecalina, (Fig.16A), de fórmula empírica  $C_{10}F_{18}$ , alcano perfluorado bicíclico, e o 1-bromoperfluorooctano de fórmula empírica  $C_8F_{17}Br$ , uma molécula linear com um átomo de bromo terminal, também conhecido pelo nome de brometo de perfluoro-*n*-octilo (Fig. 16B)



**Figura 16:** Estrutura química dos PFCs, (A) – Perfluorodecalina e (B) - Perfluorobromo

Os perfluoroalcanos são os PFC mais simples do ponto de vista conceptual. São constituídos por uma cadeia carbonada, à semelhança dos alcanos, mas com a presença de átomos de flúor em vez dos átomos de hidrogénio. Esta última característica química introduz enormes diferenças entre o comportamento destas substâncias relativamente aos alcanos.

O átomo de flúor é o átomo mais electronegativo da tabela periódica e isso reflecte-se nas propriedades dos perfluoroalcanos e, em geral, em todas as famílias de perfluocarbonetos. A ligação C-F é das ligações simples mais fortes da química orgânica (ver tabela, anexo 1), o que confere aos perfluoroalcanos (e aos PFC em geral) uma grande inércia química, aumentada ainda pelo facto de o próprio esqueleto C-C das moléculas ser reforçado pela electronegatividade do átomo de flúor.

Estas características intramoleculares têm um reflexo directo na forma como os perfluoroalcanos interactivam com outras moléculas da mesma ou de outra natureza. A força de ligação e a electronegatividade do flúor fazem com que a nuvem electrónica de moléculas deste tipo seja localizada, pouco polarizável e, deste modo, com pouca capacidade para atrair outras moléculas por meio de forças de dispersão.

Este facto possui reflexos imediatos em algumas propriedades de perfluoroalcanos puros. Os perfluoroalcanos, apesar de mais pesados, apresentam pressões de vapor mais elevadas, pontos de ebulição mais baixos e tensões superficiais mais baixas do

que os alcanos com igual número de átomos de carbono (Freire *et al* (2006); Azizian, S. *et al.* (2008)). O facto de possuírem tensões superficiais das mais baixas que se conhecem (tabela 7), em conjunto com as suas elevadas densidades (dado o peso atómico do flúor) confere-lhes propriedades únicas para o uso médico em oftalmologia, nomeadamente em cirurgia ocular.

**Tabela 7** - Tensões superficiais de alcanos e perfluoroalcanos

	Tensão superficial ( $\gamma$ ), mN.m <sup>-1</sup>	Temperatura, (K)	Temperatura de Ebulição (K)
C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>	18.34 <sup>b</sup>	293,15	341,96
C <sub>6</sub> F <sub>14</sub>	12.97±0.06 <sup>c</sup>	293,15	330,35 <sup>a</sup>
C <sub>7</sub> H <sub>16</sub>	20.571	293,25	371,55
C <sub>7</sub> F <sub>16</sub>	14,09±0.04 <sup>c</sup>	293,25	355,15 <sup>a</sup>
C <sub>8</sub> H <sub>18</sub>	21,650	293,15	398,77
C <sub>8</sub> F <sub>18</sub>	14.92±0.04 <sup>c</sup>	293,15	377,15 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Valores retirados de Le, Thao *et al.* (1995)

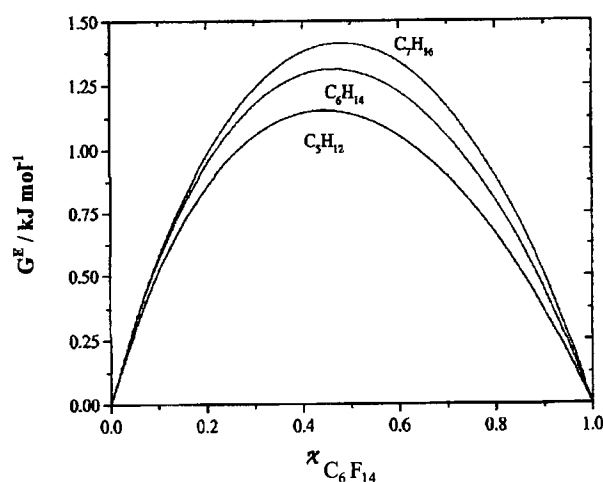
<sup>b</sup> Valores retirados de Azizian, S. *et al* (2008)

<sup>c</sup> valores retirados de Freire *et al* (2006)

Os perfluoroalcanos são altamente hidrofóbicos, apresentando os PFC em geral solubilidades em água algumas ordens de grandeza abaixo das dos hidrocarbonetos (DESCHAMPS, J., *et al.* (2006). Por exemplo, o perfluorohexano (C<sub>6</sub>F<sub>14</sub>) apresenta um valor de tensão interfacial, a 25°C, de 56,1 dyn/cm (NISHIKIDO, N., *et al.* (1988), valor extremamente elevado. No entanto, os perfluoroalcanos são também lipofóbicos. As misturas do tipo perfluoroalcano/alcano são, ao contrário do que se poderia esperar, extremamente não-ideiais (ROSSKY, P.J. *et al* (2003)), apresentando, em boa parte dos casos, largas zonas de imiscibilidade líquido-líquido. Na figura 17 estão representadas curvas de  $G_m^E$  em função da composição para várias misturas do tipo alcano/perfluoroalcano e na tabela 8, apresentam-se valores de UCST retirados de MORGADO, P. *et al* (2005), para um conjunto de sistemas alcano/perfluoroalcano. O



valor de UCST aumenta com o aumento da cadeia de ambos os componentes do sistema binário, sendo no entanto mais notório o efeito com aumento da cadeia do alceno.



**Figura 17** - Energias de Gibbs em função da composição de diferentes misturas (DUCE, C. *et al.* (2002))

**Tabela 8** - Valores de UCST para um conjunto de sistemas alceno/perfluoroalceno

	H5	H6	H7	H8
F5	266 <sup>a</sup>	288 <sup>a</sup>		
F6	273 <sup>a</sup>	296 <sup>a</sup> /294 <sup>b</sup>	315 <sup>b</sup> /316 <sup>a</sup>	335 <sup>a</sup>
F7	282 <sup>a</sup>	303 <sup>a</sup>	323 <sup>a</sup>	343 <sup>a</sup>
F8	288 <sup>c</sup>	299 <sup>c</sup>	320 <sup>c</sup>	349 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Valores obtidos de HICKS, R.L. *et al.* (1978)

<sup>b</sup> Valores obtidos de DUCE, C. *et al.* (2002)

<sup>c</sup> Valores obtidos de EDMONDS, B. (1972)

A modelação teórica do equilíbrio líquido-vapor e do equilíbrio líquido-líquido dos sistemas do tipo alceno/perfluoroalceno têm-se mostrado uma tarefa difícil. Para se obter concordância entre dados experimentais e resultados quer de simulação molecular, quer de abordagens teóricas, é necessário considerar a interação cruzada muito mais fraca que as interações homomoleculares e, em particular, a interação H/F (ROSSKY, *et al.* (2003)).

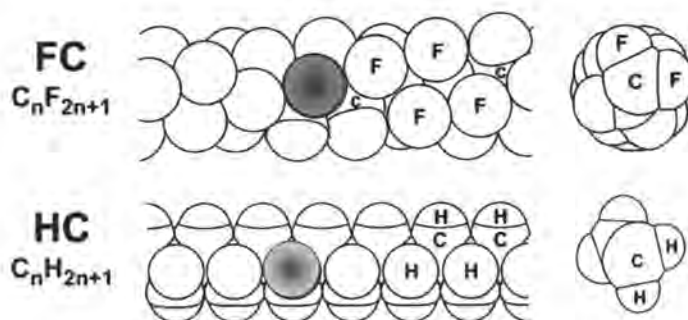
O facto de os compostos fluorados apresentarem imiscibilidade líquido-líquido quando misturados com cadeias alquílicas hidrogenadas, confere aos primeiros algumas aplicações ao nível do tratamento de superfícies, que se pretende que sejam simultaneamente hidrofóbicas e lipofóbicas. É o caso do teflon, polímero de base fluorada, muito usado em superfícies anti-aderentes em material de cozinha.

Apesar de mais densos do que os alcanos correspondentes, em termos mássicos, os perfluoroalcanos são menos densos do que estes em termos molares, o que evidencia a existência de mais espaços “vazios” no seio do líquido (ver tabelas e gráficos dos anexos 5,6,7,8 e 9).

Os PFA apresentam uma cadeia e uma estrutura moléculas bastante diferente da apresentada pelos alcanos.

A presença do átomo de F, o impedimento estereoquímico causado pelo maior volume dos átomos de flúor em relação aos de hidrogénio, faz com que os perfluoroalcanos adoptem uma estrutura helicoidal (RIESS, J. (2005)), ao contrário da usual configuração em zig-zag encontrada nas cadeias de alcanos (figura 18). É esta estrutura, apesar das forças coesivas, que confere aos PFA maior rigidez molecular e maior viscosidade em relação aos alcanos e aos hidrocarbonetos em geral.

Por outro lado, a rigidez das moléculas de PFA e dos PFC em geral provoca problemas de “arrumação” molecular no líquido, permitindo a existências de espaços “vazios” onde é possível acomodar moléculas de solutos voláteis.



**Figura 18** – Estruturas dos perfluorocarbonetos e respectivos hidrocarbonetos (RIESS, J. (2005)).

#### 2.2.4.1 Solubilidade de gases

Os perfluorocarbonetos apresentam boa capacidade para dissolver gases, capacidade esta que é bastante superior aos hidrocarbonetos homólogos (ver figura e tabela no anexo 11). Por outro lado, a dissolução de gases em PFC obedece, em geral à lei de Henry, ou seja, a solubilidade de um determinado gás conhecido, num PFC é directamente proporcional à pressão parcial do gás, a uma dada temperatura.

A própria estrutura do PFC confere-lhes ainda a excelente facilidade da dissolução dos gases, uma vez que há formação de zonas, pequenas cavidades, que permitem o alojamento de moléculas de gases. Este facto é decisivo para a fácil e elevada capacidade de dissolução de gases pelos PFA.

No que se refere mais especificamente à solubilidade de oxigénio, dentro de uma série homóloga de PFA, esta depende não só da estrutura molecular do PFA como também do seu peso molecular, ou seja, a solubilidade do oxigénio num PFA, é tanto maior quanto maior o peso molecular do PFA (RIESS, J.(2001)).

Além da solubilidade do O<sub>2</sub> depender de diferentes factores, também a dos gases, CO<sub>2</sub>, CO, N<sub>2</sub>, H<sub>2</sub> e He, diminui na ordem apresentada, segundo o decréscimo do volume molecular do soluto. Verifica-se que, para pesos moleculares semelhantes, as diferenças na solubilidade do oxigénio podem variar entre 20 e 25%, facto que não pode ser negligenciado quando se selecciona um PFC para transporte de oxigénio *in vivo* (RIESS, J.(2001)).

#### 2.2.5 PFC como transportadores de oxigénio

Em 1966 foi publicado um trabalho essencial neste domínio por Clark e Gollan, onde se mostrava que um rato pode viver enquanto respira, submerso num PFC líquido saturado em oxigénio. Clark e Gollan mostraram de uma forma espectacular que os animais poderiam resistir/suportar a este tratamento, uma vez que os PFC suportam a

respiração e não causam problemas ao animal. Verificou-se na altura que os PFC têm maior capacidade para dissolver grandes quantidades de gases que outro solvente.

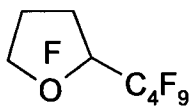
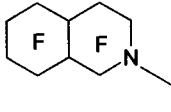
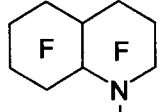
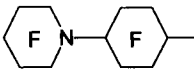

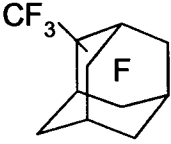
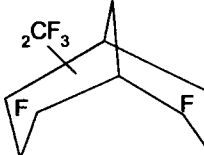
Além disso os PFC já haviam sido utilizados em microcirurgia celular, como oxigenadores do sangue e para isolar vírus. Esta experiência estimulou a imaginação e de alguma forma marcou a entrada dos PFC no campo biomédico. Os mesmos autores também relatam que alguns corações podem continuar a bater de uma forma vigorosa quando sujeito alternativamente a um PFC líquido oxigenado e com sangue diluído.

O facto de os PFC dissolverem grandes quantidades de oxigénio permite que sejam usados como líquidos puros no processo denominado ventilação líquida, em bebés prematuros que nascem com problemas respiratórios. Este processo baseia-se no preenchimento dos pulmões com PFC até um volume equivalente à capacidade residual funcional, sendo usado um líquido ventilador para gerar uma corrente respiratória com o PFC.

Mas é o uso de PFC líquidos como substitutos do sangue para transporte de oxigénio em situação de cirurgia e choque hemorrágico que os torna mais promissores na utilização em medicina. Esta perspectiva tem proporcionado, nas últimas duas décadas um grande esforço de investigação sobre melhor forma de obter formulações transportadoras de oxigénio baseadas em PFC, num contexto de grande complexidade do ponto de vista químico.

Muitos têm sido os PFC utilizados como princípio activo das preparações de transportadores de oxigénio submetidas a testes para eventual uso clínico. Estes apresentam diferentes características na sua estrutura química, nomeadamente; uns de cadeia linear, (perfluorooctano); outros são cíclicos, (perfluorodacalina); outros têm ainda na sua estrutura anéis aromáticos. Existem também os bicíclicos (condensados); os compostos contendo heteroátomos, os insaturados. Outros ainda possuem halogéneos nas posições terminais (1-bromoperfluorooctano).

**Tabela 8 :** Lista de compostos obtidos por fluorinação electroquímica. (Riess, 2001)

	$N(C_4F_9)_3$	$N(C_3F_7)_3$		
1.1 (FX-80)	1.2 (FTBA)	1.3 (FTPA)	1.4 (FMIQ)	1.5 (FMOQ)
	$ClC_8F_{16}Cl$			
1.6 (FMCP)	1.7 (PFDCO)	1.8 (FDC)	1.9 (FMA)	1.9a (FMN)
$C_8F_{17}Br$	$C_{10}F_{21}Br$	$C_4F_9CH=CHC_4F_9$		
1.10 (PFOB)	1.11 (PFOB)	1.12 (F-44E)		

## 2.2.6 Administração no organismo

Como já foi dito, os perfluorocarbonetos são significativamente mais hidrofóbicos que os hidrocarbonetos. Dado que o organismo é predominantemente aquoso, os PFC têm de ser administrados no organismo sob a forma de emulsões aquosas, fazendo uso de emulsionantes (surfactantes).

A estabilidade é uma característica fundamental das emulsões baseadas em PFC. Para que elas sejam estáveis, devem ser formadas por partículas de dimensão entre 0,1 e 0,2  $\mu m$ . Para além da estáveis, as emulsões, para serem administradas no organismo, devem possuir compatibilidade fisiológica, serem facilmente excretáveis do organismo, poderem ser esterilizáveis e conservarem-se em armazém, além de outras particularidades como o facto de se poderem produzir em quantidades industriais, possuírem o mínimo de efeitos secundários para o paciente e finalmente o facto de apresentarem uma viscosidade próxima da do sangue.

Uma vez que são de grande dificuldade na excreção, o PFC deverá apresentar um baixo peso molecular, uma vez que se verifica que o peso molecular é directamente proporcional ao tempo de semi-vida do PFC no organismo. Assim, sendo pretende-se a preparação de uma “solução” que seja facilmente excretada do organismo.

### 2.2.6.1 *Primeira geração de substitutos do sangue*

A primeira geração de preparações para obtenção de um substituto do sangue e o primeiro produto a ser licenciado, com fins medicinais como transportadores de oxigénio foi a emulsão de fluosol, produzida a partir do PFC, F-decalina e utilizando o pluronic F68 (poloxâmero) como surfactante. Trata-se de uma emulsão constituída por fluorocarbonetos que não reagem quimicamente com outros produtos, não é rejeitado pelo organismo porque não é uma proteína e pode ser administrado e colocado na corrente sanguínea até o organismo conseguir produzir as suas próprias células sanguíneas. No entanto, esta emulsão não teve grande sucesso comercial, principalmente pelo incómodo e moroso processo de preparação prévia necessário antes da sua administração. Numa segunda fase de preparações utilizou-se o PFC, F-decalina + FTPA:  $N(C_3F_7)_3$ , que dava uma maior estabilidade por ser um composto mais pesado.

### 2.2.6.2 *Optimização das emulsões – melhor PFC*

As emulsões baseadas em PFC (tal como todas as outras) estão sujeitas a um processo de decaimento designado por envelhecimento de Ostwald, no qual as partículas de maiores dimensões crescem à custa das menores pelo mecanismo de difusão molecular. Esse processo ocorre em virtude das moléculas das partículas menores, devido à sua maior curvatura, apresentarem um maior potencial químico do que as que se encontram nas partículas de maiores dimensões (equação de Kelvin). O envelhecimento de Ostwald conduz a um aumento do tamanho médio das partículas da emulsão e, no limite, à separação de fases. Dado estarmos em presença de um

processo de difusão molecular, o envelhecimento de Ostwald é mais rápido quando as moléculas que constituem a fase dispersa das emulsões têm menor peso molecular. Deste modo, a escolha de um PFC mais pesado, tende a aumentar a estabilidade das emulsões dos substitutos do sangue. Há, porém, outro factor a ponderar: o PFC a usar nas preparações para transporte de oxigénio deve ser também facilmente excretável. Para tal o PFC deverá apresentar um baixo peso molecular, uma vez que se verifica que o peso molecular é directamente proporcional ao tempo de semi-vida do PFC no organismo. Assim sendo, estas duas características essenciais das emulsões estão associadas a dois factores completamente incompatíveis, isto é, para um PFC ser facilmente excretado tem de apresentar baixo peso molecular, mas para que o PFC tenha baixa difusão molecular tem de ter, como vimos, elevado peso molecular. Desta incompatibilidade surge um dos maiores dilemas de sempre na produção do PFC adequado para as emulsões. Outros factores associados aos anteriormente mencionados têm a ver com a solubilidade do PFC em água, dado que a sua solubilidade é tanto maior quanto menor o peso molecular do PFC. Deste modo, interessava usar-se um PFC de elevado peso molecular, o que não seria adequado para a facilidade de excreção do organismo.

A resolução desse dilema passou pelo reconhecimento de que o carácter lipofílico da substância também influencia a retenção no organismo. Assim, se a substância for ligeiramente lipofílica será caracterizada por uma facilidade de excreção muito superior ao que o seu peso molecular faz prever (Riess, J. (2005)). Esse efeito deve-se provavelmente ao facto de a excreção se fazer por vezes através da associação a lipoproteínas.

O Brometo de F-Octilo, ou 1-bromoperfluorooctano ( $C_8F_{17}Br$ ) foi a substância escolhida para ultrapassar o dilema e constituir a solução de compromisso para uso como princípio activo em preparações de substitutos do sangue. Este composto revelou-se mais promissor uma vez que tem rápida excreção, forma facilmente emulsões estáveis e dissolve facilmente o  $O_2$  e o  $CO_2$ .

### 2.2.6.3 Segunda geração de substitutos do sangue

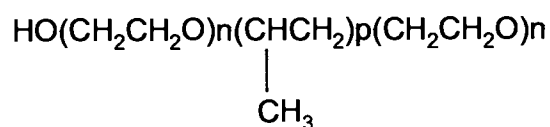
Uma segunda geração de substitutos do sangue sobreveio aos testes clínicos efectuados ao flusosol. Estas passaram a ser bastante mais concentradas no princípio activo, tendo um perfil reológico semelhante ao do sangue.

O bromoperfluorooctano foi o princípio activo mais usado nesta segunda geração de preparações de transportadores de oxigénio de que o oxygent foi o mais promissor dos candidatos. Dado que muitos dos efeitos adversos do Fluosol eram devidos ao emulsionante, este foi substituído por uma substância natural, usada igualmente na administração parentérica de emulsões gordas: lecitina ou fosfolípidos da gema do ovo. Para além do emulsionante e do PFC, o oxygent possuía um outro PFC mais pesado em pequena percentagem (neste caso o bromoperfluorodecano) para estabilização da emulsão, um tampão fosfato para controlo do pH, cloreto de sódio e tocoferol e EDTA para evitar que os fosfolípidos oxidem. Tratava-se de uma preparação pronta a usar, com um diâmetro médio de partículas de 0,16  $\mu\text{m}$  e prazo de validade de 24 meses, entre 5 e 10  $^{\circ}\text{C}$ . Também o Therox e Addox são exemplos de formulações pós-fluosol. O Therox é uma emulsão concentrada cujas partículas apresentam tamanho de aproximadamente 0,25 $\mu\text{m}$  e foi, tal como outras emulsões, utilizado em vários estudos. Posteriormente foi formulada uma nova emulsão de PFC, o Addox, com composição de 40%w/v. Ambas as emulsões, Therox e Addox, eram baseadas em fosfolípidos da gema de ovo e apresentavam uma validade de 1 ano a uma temperatura de 4 $^{\circ}\text{C}$ .

### 2.2.6.4 Emulsionantes, adjuvantes e co-surfactantes

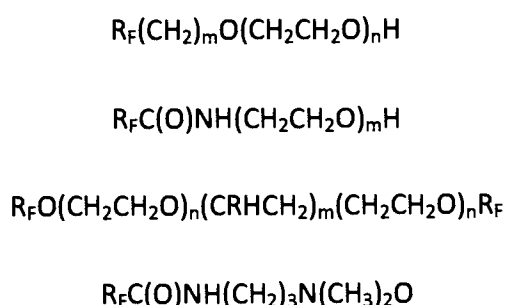
Os poloxâmeros, usados frequentemente sobretudo na primeira geração de substitutos do sangue (Fluosol, por exemplo), são polímeros polibloco contendo unidades polares e apolares na sua constituição. O poloxâmero 188 (pluronic 68 usado no Fluosol) é constituído por três blocos distintos (figura 19), dois polares de polióxido de etileno nas extremidades e um de polipropileno central hidrofóbico.





**Figura 19** – Pluronic 68, (Poloxâmero 188)

Para além dos poloxâmeros e dos fosfolípidos, outros emulsionantes parecem promissores para ser usados em transportadores de oxigénio, tendo sido alvo de diferentes estudos no sentido de perceber a sua adequação ao uso. Os surfactantes fluorados são os mais interessantes desse grupo. Muitos fluorosurfactantes têm sido sintetizados nos últimos tempos, na justa medida do incremento do uso de PFC para várias aplicações na vida quotidiana. Trata-se de moléculas com uma parte polar (normalmente com grupos polioxietileno, amina, hidroxilo, polioliol, carboxilo, éster, sacárido, etc.) e uma parte apolar carbonada na qual os átomos de hidrogénio são total ou parcialmente substituídos por flúor. Alguns exemplos destes compostos estão encontrados esquematicamente resumidos na figura 20.



**Figura 20** – Representação esquemática de alguns dos surfactantes fluorinados (fluorosurfactantes) (Riess, (2001))

A vantagem dos fluorosurfactantes é óbvia: dado que o composto da fase dispersa é fluorado, o fluorosurfactante terá por este maior afinidade do que qualquer cauda

hidrocarbonada de um surfactante convencional, contribuindo para a maior estabilidade da emulsão.

Outro avanço na melhoria da estabilidade das emulsões é o uso de co-surfactantes, normalmente alcanos parcialmente fluorados (que, como o nome indica, são moléculas constituídas por dois blocos alquílicos, um hidrogenado e um fluorado), adicionados à mistura, como componentes da fase dispersa e que têm como objectivo estabilizar as emulsões, fazendo o “contacto” entre o princípio activo fluorado e o surfactante normalmente hidrogenado. A fórmula geral deste tipo de compostos é  $CF_3(CF_2)_n(CH_2)_mCH_3$ , são “surfactantes” entre dois meios habitualmente imiscíveis (hidrocarbonetos fluorados e hidrogenados) e prevê-se que venham a ter um papel importante do desenvolvimento futuro das emulsão para transporte de  $O_2$  *in vivo*.

Outro importante componente das emulsões é o já mencionado adjuvante. Trata-se, em geral, de um PFC mais pesado, adicionado ao princípio activo principal, mas menos sujeito ao efeito ao fenómeno de difusão molecular e contribuindo para um envelhecimento de Ostwald mais lento.

### 2.2.6.5 *Perspectivas*

Os testes (fase III) usando oxygent foram interrompidos na sequência da verificação de efeitos adversos na sua aplicação em cirurgia cardiopulmonar. Apesar de os seus promotores argumentarem que os efeitos observados se deviam mais ao protocolo usado do que à preparação em si (RIESS, J. G. (2006)), o interesse quer científico quer industrial sobre este tipo de preparações caiu a pique nos últimos anos. Não é porém crível, que o conhecimento acumulado neste tempo e os avanços no sentido da aplicação eficaz e segura deste tipo de preparações não sejam aproveitados para novas tentativas de transportar oxigénio por via artificial. Em paralelo, este revés abriu as portas a novas aplicações dos perfluorocarbonetos, incluindo o transporte gasoso, como bolhas de gás e emulsões invertidas.

## 2.2.7 Bolhas de gás e emulsões invertidas

### 2.2.7.1 Bolhas de gás

Bolhas de gás não são mais que pequenas bolhas de ar em água, delimitadas por um surfactante (ou outras estruturas moleculares como polímeros, por exemplo) e simultaneamente estabilizadas por PFA pequenos e gasosos. Entre outras aplicações, são utilizadas em processos de transporte de O<sub>2</sub>.

As bolhas de gás quando envolvidas por um escudo fosfolípido apresentam maior persistência, por um factor de 10 ou mais, desde que, a fase aquosa se encontre saturada com o gás (KRAFFT, M.P. *et al.* (2008)). Por este motivo é benéfica a utilização de emulsões preparadas com PFC, uma vez que retardam a dissolução da bolha de gás de uma forma bastante eficaz, devido à baixa solubilidade do PFC em água.

### 2.2.7.2 Emulsões invertidas

Designa-se como emulsão invertida toda a emulsão constituída por partículas de água numa fase contínua de PFC, é uma emulsão com aplicação, por exemplo, na ventilação líquida para transporte de drogas.

As emulsões invertidas de água em PFC, foram uma das hipóteses colocadas para administração de medicamentos ao organismo no contexto de ventilação líquida, uma vez que estes não são na sua grande maioria solúveis em PFC. Várias drogas incluindo antibióticos, vasodilatadores e agentes utilizados no tratamento do cancro, foram incorporados na fase aquosa da emulsão. No entanto, para que a eficiência no transporte das drogas seja feita de forma correcta, a emulsão tem de ser quimicamente estável.

Esta estabilidade é conseguida através de um surfactante perfluoroalquilado, com um grupo dimorfolinofosfato, C<sub>n</sub>F<sub>2n+1</sub>C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>OP(O)[N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O]<sub>2</sub> (F<sub>n</sub>C<sub>m</sub>DMP), (SADTLER, V.

---

*et al.*(1997)) sendo também possível fazer-se por aquecimento ou filtração através de uma membrana de porosidade de 0,22 $\mu$ m.

A emulsão é considerada estável, quando a gotícula que inicialmente apresentava um diâmetro médio de 0.17  $\mu$ m e aumenta a sua dimensão apresentando um diâmetro de 0,26  $\mu$ m, após 1 ano a 25 ° C.

Os sistemas de fluorocarbonetos e sistemas coloidais fluorados apresentam um elevado potencial na medicina e estão a ser investigados para transporte de oxigénio. Devido à sua elevada e única capacidade de dissolver um gás, os fluorocarbonetos suportam a mudança de gases, provenientes da respiração, nos pulmões (KRAFFT, M.P. *et al.* (2003)).

### **3. Programa da unidade opcional proposta**

#### **3.1 Introdução**

O desenvolvimento da sociedade e da tecnologia leva a que cada vez mais se procurem respostas e se encontram soluções para questões pertinentes ao nível social, económico, cultural, ambiental e ético. Também a interligação entre as áreas da Medicina, da Biologia e da Química apresenta um envolvimento mais acentuado, uma vez que a procura de soluções para dar resposta a questões quotidianas como é o caso da cura para determinadas doenças, a busca do conhecimento de mecanismos biológicos, a actuação de fármacos no organismo, são uma mais valia na nossa sociedade. O gradual aumento de doenças, cujas origens nem sempre são conhecidas, cujo tratamento não é possível são factores determinantes para o avanço na investigação científica nas áreas da Química, Biologia e Medicina. É devido à grande interacção destas ciências que os avanços científicos se têm notado, na procura do conhecimento e funcionamento dos mecanismos biológicos, nas suas respostas e comportamentos aquando da presença de substâncias novas com potencial actividade biológica.

O Homem atribui cada vez mais importância a uma vida com qualidade e ao seu bem-estar físico e psíquico, revelando uma preocupação crescente com a sua saúde. Esta gradual preocupação deve-se à maior esperança média de vida que o Homem possui comparativamente à que o caracterizava há alguns anos atrás. Dispõe-se agora de mais conhecimento científico, bem como de tecnologias mais avançadas que permitem tratamentos médicos mais eficazes apoiados numa enorme variedade de medicamentos que ao longo dos anos se têm vindo a produzir. A química desempenha neste campo um papel central. É devido aos trabalhos desenvolvidos pelos químicos que podemos obter muitas respostas; boa parte das descobertas feitas no âmbito da medicina/saúde foram impulsionadas pela química, nomeadamente no desenvolvimento de novos fármacos para tratamento de doenças, quer sejam novas moléculas, quer sejam novas preparações a partir de compostos já existentes.

O trabalho de pesquisa e desenvolvimento científico é merecidamente reconhecido verificando-se anualmente a distinção dos mais relevantes trabalhos com a entrega dos prémios Nobel. Os prémios atribuídos distinguem membros que desenvolvem trabalhos nas mais diferentes áreas da ciência, na Física, na Química e na Fisiologia ou Medicina.

Sublinha-se ainda o facto de alguns dos galardoados com o Nobel da Fisiologia ou Medicina, serem cientistas cujo trabalho desenvolvido apresenta grande parceria com a Química. Salientam-se como galardoados: *Alexander Fleming*, cujo trabalho revelou o penicillium; *John Eccles*, *Alan Hdgkin* e *Andrew Huxley*, pelos estudos iónicos implicados na excitação e inibição das zonas periférica e central da membrana na célula nervosa; *Julius Axelrod*, pelos seus trabalhos e descobertas relacionadas com os transmissores humorais nas terminações nervosas, e com o mecanismo de armazenamento, libertação e inactivação dos mesmos, são alguns exemplos de cientistas galardoados pelo Prémio Nobel e cujo trabalho está directamente relacionado com a química. Mais recentemente e relacionados com os temas em estudo neste programa destacam-se: *Sir James Black*, *Gertrude Eliot* e *George Hitchings*, pela descoberta de princípios importantes para o tratamento com fármacos e ainda *Robert Furchgott* e *Louis J. Ignarro*, pelas descobertas sobre o óxido nítrico como uma molécula de sinalização de alterações no sistema cardiovascular.

A Química e a Engenharia Química desempenham igualmente um papel fundamental na melhoria da qualidade dos fármacos que têm vindo a ser usados em medicina e produzidos com uma qualidade cada vez superior, uma maior variedade para tratamento de sintomas idênticos e ainda a sua produção em grande escala.

A Química é a base estrutural da pesquisa e descoberta de novas substâncias usadas no tratamento e prevenção de doenças e dado que a um ritmo alucinante surgem cada vez mais problemas de saúde, originados pelas mais diferentes causas, compete cada vez mais à Química a procura de soluções para o tratamento de doenças já diagnosticadas e para tal, é necessário identificar a causa e rapidamente produzir um “antídoto” que a combata, o que nem sempre é possível.

Também é de realçar que cada vez mais os nossos jovens revelam um maior interesse e maior preocupação com a saúde. A esperança média de vida tem vindo a aumentar década a década e, a procura por uma melhor qualidade de vida também. Envelhecer com tranquilidade, com uma vida saudável e calma é cada vez mais um desejo das populações, o que nem sempre se verifica dado existirem patologias graves associadas à própria velhice. Também os jovens estão cada vez mais receptivos para esta realidade, e o interesse em prevenir males futuros é cada vez maior. Assim, considera-se que o número de jovens a optar por saídas profissionais relacionadas com a área da saúde seja cada vez maior, dada a capacidade de absorção pelo mercado de trabalho que as profissões ligadas à saúde têm revelado nos últimos anos.

Nesta fase de suas vidas, os jovens alunos deverão tomar consciência dos desafios que as ciências químicas enfrentam. Desde tempos remotos, quer no que respeita à síntese de medicamentos / antídotos que permitam tratar ou apenas prevenir certas doenças, mas também a descoberta das doenças em si, formas de contágio e sua prevenção, a química teve sempre em mãos o desafio da obtenção de novas moléculas e sistemas químicos para aumentar as capacidades futuras, com particular destaque para a medicina. No fundo, os químicos procuram compreender qual a relação entre a estrutura, as propriedades físicas, químicas e biológicas das substâncias, com vista a inventar novas substâncias para fins específicos. No ano de 1996 eram conhecidas cerca de  $10^{200}$  moléculas com propriedades de interesse para a medicina, actualmente, 12 anos depois este número terá aumentado substancialmente.

A maioria dos jovens compreende mal o papel da Química, bem como de outras Ciências, no nosso quotidiano, menosprezando o muito que hoje se lhes deve. As ciências, principalmente as ciências físico-químicas desde há algum tempo atrás são alvo de tabu e algum desprezo relativamente ao seu estudo, por parte dos jovens que argumentam, em alguns casos, poucas saídas profissionais e principalmente o serem disciplinas de um elevado grau de dificuldade sendo por isso preteridas na escolha feita pelos alunos no 12º ano, optando estes por outras disciplinas que lhes garanta melhores médias para acesso ao ensino superior. Verifica-se, no entanto, que muitos dos alunos não apresentam bases de estudo nestas áreas para a partir daí poderem

assimilar melhor os novos conhecimentos. Como consequência, verifica-se uma dificuldade acrescida na obtenção de resultados.

Deste modo, e de uma forma a desmistificar o tabu criado pelos jovens, elaborou-se este programa que visa mostrar a importância da Química nas nossas vidas, na sociedade em geral e no nosso bem-estar em particular. Apesar de se propor este tema no fim do programa leccionado a quem escolheu a disciplina, espera-se que a introdução destes temas no respectivo programa possa ter um efeito multiplicador que extravase os limites de quem está presente nas aulas, adquirindo e assimilando as informações até então desconhecidas e partilhando-as com elementos exteriores.

Uma abordagem a temas considerados interessantes, pela sua actualidade, e que permitam um regredir, e recorrer a conceitos fundamentais de Química que poderão ser uma motivação para o estudo das ciências. Conhecer a Química é uma ferramenta básica para melhor podermos interpretar o Mundo. Desta forma a introdução de actividades laboratoriais em torno de questões - problema é fundamental para o exercício autónomo e dinâmico da tentativa de compreender o que nos rodeia.

### ***3.2 Enquadramento da Unidade***

A unidade proposta deve ser leccionada na parte final da disciplina de Química do 12º ano de escolaridade, enquadrada nas 25 horas (17 aulas) que, com base no programa homologado pelo ministério, deverão ser geridas, da melhor forma, pelo professor. O seu carácter opcional permite uma especificidade nos conteúdos de cariz pré-universitário. No entanto, boa parte deles fazem apelo a conceitos anteriormente leccionados (neste e em outros anos do ensino regular), contribuindo para a sua consolidação, num claro envelope de fim de ciclo.

O tema proposto não se enquadra directamente em nenhuma das três grandes áreas abordadas no programa obrigatório. Porém, os princípios que subjazem à sua elaboração e os conceitos fundamentais que a estruturam são comuns aos que fundam todo o programa.



---

O programa da disciplina de Química do 12<sup>º</sup> ano de escolaridade baseia-se num conjunto de princípios fundamentais, a saber, Programa de Química 12<sup>º</sup> Ano Curso Científico-Humanístico de Ciências e Tecnologias.

1. A abordagem de temas de inegável pertinência na sociedade actual, relativamente ao impacto social, económico, cultural, ambiental e ético que apresentam.
2. A tentativa de elevar a literacia científica dos estudantes no que respeita à contribuição dada no desenvolvimento social, transmitindo aos alunos que a Química e o conhecimento químico podem dar um grande contributo para o bem da Humanidade e do desenvolvimento humano. Por oposição à “instrução científica”, colocar a Química no centro de uma dinâmica social, demonstrando o seu carácter actuante no mundo de todos os dias, constitui um passo para uma verdadeira cultura científica, enquadrando a ciência nas suas várias dimensões. Tal é essencial para que a ciência contribua para o desenvolvimento pessoal do jovem, de forma a fomentar uma participação social esclarecida.
3. O recurso sistemático à multi e transdisciplinaridade e à abordagem de situações reais aplicando os princípios de química que estão envolvidos nos fenómenos estudados.
4. A abordagem de temas sensíveis, nos quais os conceitos de Química são relevantes e o estímulo à opinião e ao debate de forma a reforçar a educação para a cidadania.
5. A exploração da estreita ligação entre a Química e a Tecnologia, como motores do desenvolvimento das sociedades actuais.
6. Eleger como prioridade a melhoria da imagem da Química e Indústria Química, tornando-as mais atraentes, e mostrando, que, tendo criado problemas às sociedades actuais, são também as únicas capazes de os resolver.
7. Sublinhar o facto de que também se deve aprender Química por razões estéticas, relevando o prazer de aprender e a beleza inerente a possuir ferramentas científicas que permitem explicar o mundo que nos rodeia. No fundo, pretende-se fomentar a

apreciação da beleza da química enquanto disciplina, mas essencialmente enquanto Ciência, bem como a estética dos sistemas químicos e das estruturas químicas.

8. Dotar os alunos de um leque mais amplo de opções no que concerne às suas escolhas profissionais, sendo certo que estas são sempre uma decisão complicada e nem sempre as opções existentes são do conhecimento dos jovens. As áreas de estudo que o aluno frequenta no ensino secundário delimitam e condicionam as suas opções na escolha da futura profissão.

O tema desta unidade centra-se na aplicação de um conjunto de substâncias (constituídas por moléculas simples) em medicina. A relevância social do tema é por demais evidente. A saúde é para o Homem um bem maior e cada vez mais importante na sua escala de valores, na justa medida do aumento da esperança média de vida e da necessidade de gozo de bem-estar. É na área da saúde que a sociedade actual desenvolve os mais intensos esforços no sentido do aumento do conhecimento científico que possa proporcionar a solução de problemas que afectam milhões de pessoas. A comunicação social é o reflexo da importância social do tema, privilegiando a divulgação de eventos e resultados científicos na área da saúde (independentemente da sua qualidade científica intrínseca) em detrimento de outras áreas.

A utilização de substitutos do sangue artificiais em transfusões coloca entretanto questões éticas, sobretudo do foro religioso, que tendem a estimular interessantes debates. Por um lado, estas substâncias aparecem como a solução para a recusa em receber sangue alheio por parte de praticantes de algumas religiões (Testemunhas de Jeová, por exemplo); por outro lado, o cepticismo como a própria religião católica acolhe o uso de materiais artificiais na saúde humana pode ser também objecto de debate.

Uma das substâncias em estudo para ser usada como anestésico por inalação apresenta um conjunto de vantagens relativamente a outros anestésicos (inércia química, rápida indução e emergência) mas conta com uma desvantagem de peso: o seu custo elevado. O debate sobre se um Serviço Nacional de Saúde deve adoptar

substâncias que sendo mais dispendiosas, trazem inegáveis benefícios aos utentes pode ser suscitado por este caso particular.

Deste modo, os temas a abordar, permitem o desenrolar de discussão e debate de ideias sobre assuntos candentes, numa lógica de participação como veículo para a formação para a cidadania.

A transversalidade do tema envolve conhecimentos científicos da área da química, da Biologia, com particular destaque para a Biologia Humana e da Medicina, no que respeita à constituição e funcionamento de estruturas biológicas bem como a compreensão dos mecanismos onde acção destas substâncias ocorre.

Verifica-se, deste modo, a importância da multi e transdisciplinaridade inerente a este tema, dado que os conhecimentos das áreas anteriormente referidas se complementam.

O sistema de ensino actual compagina-se cada vez mais com a transversalidade e com a transdisciplinaridade de saberes, o que permite a troca e partilha de conhecimentos a transmitir aos alunos, facilitando o seu processo de aprendizagem, bem como a clarificação da importância que as disciplinas apresentam uma em relação à outra, bem como a importância do estudo de ambas, Química e Biologia, para o estudo e aplicação destas na área da Medicina.

Os temas em estudo apresentam moléculas simples que podem ter grande impacto nas estruturas biológicas de um indivíduo, quando aplicadas em tratamentos médicos.

A interacção entre ciências e destas com vida quotidiana, ilustradas pelo tema proposto, constitui mais um elemento para um incremento do nível de cultura científica dos alunos. Os exemplos de aplicação de “entidades químicas” em situações reais tão importantes para a sociedade e sobretudo o modo de actuação dessas moléculas (de onde ressaltam os princípios da Química e até da Física) constituem tópicos de entendimento do mundo através da ciência, favorecendo a literacia científica dos jovens estudantes. Para tal, entende-se ser este um complemento aos conteúdos programáticos obrigatórios das respectivas áreas disciplinares, permitindo

aos alunos uma especulação sobre o impacto da ciência na vida e a sua participação activa na sociedade.

Uma das ligações típicas das ciências à sociedade é o desenvolvimento da tecnologia para a resolução de problemas actuais, sendo que o tema proposto também permite essa associação, através do desenvolvimento de, por exemplo, emulsões para transporte de oxigénio ou sistemas de recuperação de anestésicos em bloco operatório. O desenvolvimento tecnológico é paralelo ao desenvolvimento da Química, uma vez que para a obtenção de respostas são necessários mecanismos, equipamentos e estruturas, produto da evolução tecnológica. Crê-se que em tempos remotos, por necessidades de sobrevivência do Homem, terá surgido primeiro a tecnologia e muito posteriormente a química bem como qualquer outra ciência. Actualmente é sabido que estas áreas são transversais se complementando uma à outra.

Este é também um tema que exalta os aspectos estéticos associados ao estudo da Química. A forma surpreendente como moléculas simples produzem efeitos notáveis em organismos tão complexos como o ser humano, a beleza das estruturas moleculares, a forma como se ligam e interagem entre si, a organização das estruturas, a compatibilidade ou incompatibilidade entre moléculas devido à sua natureza química, a compreensão de efeitos macroscópicos através do comportamento molecular, são exemplos do belo em ciência.

Se até há algum tempo atrás poucas saídas profissionais, derivadas desta área eram conhecidas, nos dias de hoje isso não se verifica uma vez que é cada vez maior e mais variado o número de cursos universitários direccionados para as áreas relacionadas com a saúde. Deste modo os alunos, ao estudarem a Química enquanto disciplina no ensino secundário, poderão obter uma melhor preparação, também com o objectivo de se direccionarem para a área da saúde, aliado ao facto de o estudo da unidade que se propõe revelar uma perspectiva diferente da Química, desconhecida de muitos. Assim sendo, no final da unidade os alunos terão certamente conhecimentos novos e alguns esclarecimentos sobre áreas de intervenção de Química as quais são vitais para o nosso desenvolvimento e bem-estar.

Os temas propostos na unidade, sendo específicos permitem/obrigam a que se revisitem alguns conceitos fundamentais para a boa compreensão dos conteúdos propostos e que perpassam todo o programa de 12º ano. Alguns dos conceitos, situam-se na fronteira entre a Química e a Biologia sendo abordados nos programas desta última. De entre os conceitos essenciais destacam-se: polaridade, electronegatividade, forças inter e intramoleculares, ligação química, densidade de uma substância, solubilidade de uma substância, iões complexos, as proteínas, constituição das proteínas, síntese proteica, comunicação entre os neurónios, as sinapses, transmissão sináptica.

A unidade que se propõe ao longo deste trabalho é de carácter opcional devendo, no entanto, apresentar estratégias de exploração e metodologias de ensino conforme os interesses e desenvolvimento dos alunos, aspecto que pode ser encarado como uma forma de melhor adequar os interesses dos alunos e o factor motivação pelo estudo da Química. As Ciências são cada vez mais um factor de interesse no sentido da formação do carácter humano. Pretende-se que esta disciplina tenha um contributo na aquisição de conhecimentos técnico-científicos mas também formar o indivíduo na sua componente social e humana. Cada vez mais a interligação entre a Química e a Sociedade é um factor importante, essencial e relevante.

Sendo de carácter opcional esta subunidade deverá ser leccionada no final do ano lectivo. No cumprimento das aulas referentes à disciplina de Química, estas devem apresentar um carácter teórico, teórico-prático e aulas prático - laboratoriais.

A metodologia proposta para a melhor leccionação deste programa remete para um desenvolvimento do aluno e de todas as suas potencialidades dimensões. Foi feita uma aposta em metodologias baseadas em aulas com actividades práticas de sala de aula e de laboratório, havendo o máximo de autonomia, de trabalho desenvolvido, investigação e discussão dos resultados finais. Pretende-se que exista nesta fase do estudo da Química toda uma metodologia que poderá ser considerada como uma metodologia pré-universitária.

### **3.3 Princípios Gerais**

Esta proposta de unidade de estudo no 12º ano de escolaridade assenta sobre princípios gerais que se consideram essenciais para o estudo das ciências e sua compreensão.

Trata-se de um programa optativo, mas de carácter científico bastante interessante, direccionado para a área da saúde, permitindo fazer um elo de ligação entre as diferentes áreas Química, Biologia e Medicina, como já havia sido referido.

Pretende-se dar particular importância ao estímulo para o estudo das ciência, dando-se maior ênfase ao estímulo à descoberta abdicando-se um pouco do saber apenas por saber, do ter conhecimento dos factos pela leitura ou exposição, revelando-se agora o instinto de cientista que há em cada um, a busca de respostas, a investigação dos acontecimentos, a descoberta dos porquês das coisas acontecerem.

Pretende-se também promover a inter e a transdisciplinaridade. A partilha de conhecimentos de áreas científicas diferentes ajuda muitas vezes a interpretação de fenómenos que ocorrem durante a investigação em outras áreas. Exemplo disso é o estudo de muitas reacções a fármacos pelo corpo humano, que dependem primeiramente do estudo, da constituição, funcionamento e resposta dos órgãos, estudo que compete à Biologia, o estudo das substâncias, compatibilidade e sua reactividade no corpo humano, que compete à Química.

O facto de ser uma unidade que pretende desenvolver o estímulo à descoberta, a curiosidade para obtenção de respostas, pretende-se explorar ao máximo as potencialidades dos alunos e prepará-los para desafios futuros. Assim sendo considera-se que esta unidade apresenta também um cariz pré-universitário.

### **3.4 Alinhamento Temático**

O Programa da disciplina de Química do 12º ano do ensino secundário é constituído por três unidades, mas todas subordinadas a um mesmo tema geral: “Materiais, sua estrutura, aplicações e implicações da sua produção e utilização”. Na linha do que defende o movimento CTS, pretende-se no programa que os conceitos a transmitir sejam devidamente contextualizados pela sua utilidade prática e importância tecnológica/social. Sem desvalorizar o valor intrínseco dos conceitos, a eles se chega pela sua expressão tangível, pela sua conexão com o mundo que nos rodeia, quase sempre através de questões problema. Estas questões são de molde a, por um lado, permitir “descer” ao pormenor focando o conceito básico, e por outro, estimular o debate de ideias, a troca de impressões sobre os temas mais importantes do programa. Sempre no âmbito da temática geral da estrutura, aplicações e implicações dos materiais (entendidos em sentido amplo), o programa organiza-se em três unidades:

Unidade 1 – Metais e Ligas Metálicas;

Unidade 2 – Combustíveis, Energia e Ambiente;

Unidade 3 – Plásticos, Vidros e Novos Materiais.

Em todas elas, partindo do tema de ponta e enfatizando as suas aplicações práticas, se faz a remissão para os conceitos fundamentais que estruturam o tema: ligação química (metálica, covalente e iónica), ácidos e bases ou electroquímica, na unidade 1; química orgânica e termodinâmica na unidade 2; estruturas cristalinas, materiais amorfos, polimerização na unidade 3.

A unidade proposta para estudo complementar dos alunos de 12º ano, elaborada ao longo deste trabalho, pretende alargar os horizontes dos estudantes que se preparam para ingressar o ensino superior. A unidade apresenta uma grande variedade de temas comuns aos do programa de Química e leva os alunos a efectuarem uma revisão de conhecimentos adquiridos em anos anteriores, quer na área de Química como na Biologia.

Apesar de ser uma unidade optativa, estruturou-se de forma a apresentar as máximas semelhanças com o programa actual de 12º ano, principalmente no que respeita à metodologia partindo-se de uma questão problema para posteriormente chegarmos aos conceitos fundamentais.

Relativamente à unidade apresentada, destaca-se o seu afastamento relativamente a temas centrais desenvolvidos e estudados ao longo do programa homologado para o 12º ano de escolaridade.

### ***3.5 Apresentação do programa***

Os temas propostos para abordagem em sala de aula, prendem-se com a importância de situações sociais actuais e para as quais nem sempre estamos informados e como consequência não lhes atribuímos a devida importância.

Refere-se para estudo nesta unidade, a anestesia, dando principal ênfase à anestesia na cirurgia e a importância de substitutos do sangue para situações de acidentes rodoviários ou mesmo para cirurgias. Em simultâneo os alunos deverão tomar consciência de todo o impacto social que estas substâncias poderão ou não originar, principalmente o caso dos substitutos do sangue. As técnicas e substâncias utilizadas para a anestesia têm sofrido alterações ao longo do tempo e portanto tem-se vindo a verificar uma acentuada melhoria na administração da anestesia. Ainda assim, apesar de se verificarem bastantes melhorias em alguns parâmetros associados à saúde humana, a escassez de sangue nos hospitais é uma realidade assustadora, o que em pleno século XXI, não parece possível.

Como um principal objecto de estudo, apresentam-se as moléculas consideradas simples e partir deste conceito base, serão então desenvolvidos dois outros objectos de estudo, os quais já mencionados anteriormente: a anestesia por inalação e os substitutos do sangue



Através deste estudo, pretende-se consciencializar os alunos dos grandes problemas que as ciências têm encontrado e, em simultâneo, apresentar-lhes formas de os tentar ultrapassar, bem como a transversalidade das três áreas científicas envolvidas, a Medicina, a Biologia e a Química. Deverá ser enfatizado o facto de ser a Química a grande responsável pelo estudo e desenvolvimento de novas substâncias e a aquisição de novos conhecimentos nas áreas transversais.

Ao longo deste programa não deverão ser esquecidos, os princípios éticos, religiosos, morais, económicos, sociais, que envolvem uma sociedade e portanto, os alunos deverão atender, no caso dos substitutos do sangue, que a sua necessidade é crescente e a sua escassez face às necessidades, é uma realidade. Também os princípios religiosos por que se regem algumas culturas, que proíbem as transfusões de sangue entre seres humanos e em simultâneo o risco de contaminação muitas vezes inerentes às próprias transfusões, são factores que serão tidos em conta na orientação deste programa.

Com base nos conteúdos programáticos já definidos e que constam do programa homologado ao Ministério da Educação, criou-se esta unidade, opcional, que pretende aprofundar a relação existente entre a Química, a Biologia e a Medicina. Também se pretende mostrar aos alunos que existe uma estreita ligação entre estas três ciências, no que respeita à pesquisa, investigação, descoberta, experimentação e a utilização de técnicas e de substâncias, neste caso, moléculas com estruturas muito simples do ponto de vista químico, mas que podem desempenhar funções extremamente importantes e vitais, como o caso das substâncias com características vasodilatadoras, os substitutos do sangue no transporte e entrega do oxigénio aos tecidos e ainda o facto do xénon e outras substâncias, serem considerados bons anestésicos por inalação. Mais ainda, pretende-se sensibilizar os alunos para a necessidade de produzirmos recursos suficientes que de uma forma natural não seria possível e de uma certa forma dar-lhes bases para a progressão dos estudos em química no ensino superior.

Deste modo, está bem explícito que na realidade se pretende que os alunos compreendam a importância que a Química, enquanto ciência, apresenta na

interligação com as outras áreas, permitindo-lhes compreender fenómenos científico-tecnológicos construindo um conhecimento enquadrado em atitudes e valores importantes para o crescimento pessoal, social e profissional de cada um.

O facto de estudarem estes temas e a interligação existente entre eles, poderá ser uma forma dos alunos se interessarem por uma carreira profissional ligada às ciências químicas e às tecnologias, mas também os poderá motivar pelas ciências da saúde.

### 3.5.1 Conteúdos Propostos

- Moléculas simples. Definição e exemplos
- Anestesia por inalação. Gases nobres, alcanos e cicloalcanos, como anestésicos.
- Substitutos do sangue. Dos compostos naturais às emulsões quimicamente inertes

### 3.5.2 Objecto de Ensino

#### 3.5.2.1 Moléculas simples

- O que são moléculas simples e porque são assim consideradas.
- Revisão sobre o conceito de polaridade e ligação por pontes de hidrogénio.
- Propriedades das moléculas simples.
- As moléculas simples como base para a compreensão de estruturas mais complexas.

#### 3.5.2.2. Anestesia por inalação

- O que é a anestesia e as diferentes formas de anestesia.
- Exemplos de anestésicos. Os anestésicos por inalação.
- Formas de medir o poder anestésico, exemplo MAC.
- Gases nobres: O xénon
- Xénon como anestésico por inalação.

- Alcanos e cicloalcanos.
- Conceitos de entalpia de vaporização, energia coesiva, parâmetro de Hildebrand, polarizabilidade.
- Conceito de tensão de anel; ângulos de ligação.
- Solubilidade de gases em líquidos.
- Mecanismo da acção anestésica (xénon e cicloalcanos).
- Biomembranas e proteínas. Hidrofobia e hidrofília.
- Outras aplicações do xénon na medicina.
- O trabalho dos químicos no melhoramento da anestesia.

### 3.5.2.3. *Substitutos do sangue*

- A necessidade de substitutos do sangue.
- Principais substâncias utilizadas como substitutos do sangue
- PFCs como substitutos do sangue
- Principais propriedades dos PFCs:
  - Ligação C – F (electronegatividade e força de ligação)
  - Nuvem electrónica dos PFC.
  - Forças intermoleculares
  - Estrutura do líquido
  - Densidade molar e densidade mássica
  - Estrutura molecular (impedimento estereoquímico)
  - Solubilidade em água
  - Solubilidade em hidrocarbonetos
- Mecanismo de actuação Hb/PFC
- Tipos de compostos PFC usados como substitutos do sangue.
- Administração. Emulsões
  - Conceito de colóide e de emulsão
  - Estabilidade de emulsões
  - Tipos de emulsionantes

- **Optimização das emulsões.** Estratégias de desenvolvimento de substitutos do sangue.
  - Volatilidade do PFC
  - Hidrofobicidade.
  - Envelhecimento das emulsões
  - Conceito de difusão molecular.

### **3.5.3. Objectivos de Aprendizagem**

#### **3.5.3.4 Moléculas simples**

##### **3.5.3.1.1. O que são moléculas simples e porque são assim consideradas.**

- ✓ Enfatizar que propriedades macroscópicas das substâncias moleculares dependem da estrutura da molécula.
- ✓ Reconhecer que é possível prever as propriedades de substâncias a partir da sua estrutura molecular, atómica ou iónica.
- ✓ Reconhecer que as moléculas simples são aquelas onde é mais fácil fazer a previsão das suas propriedades.
- ✓ Apreender os critérios a utilizar para classificar as moléculas em simples ou complexas.
- ✓ Identificar moléculas cuja característica principal é serem sucessões de unidades semelhantes repetidas.
- ✓ Identificar moléculas simples como moléculas caracterizadas por interacções fracas, reduzido número de átomos ou unidades semelhantes repetidas.
- ✓ Compreender a simplicidade estrutural destas moléculas.
- ✓ Conhecer algumas moléculas simples e as suas principais aplicações.

##### **3.5.3.1.5. Revisão sobre o conceito de polaridade e ligação por pontes de hidrogénio.**

- ✓ Relacionar polaridade com electronegatividade dos átomos.

- ✓ Distinguir moléculas polares de moléculas apolares.
- ✓ Reconhecer que a polaridade das moléculas está directamente ligada à soma vectorial dos vectores polarização associados a todas as ligações covalentes polares na molécula.
- ✓ Reconhecer que numa molécula apolar, a soma vectorial dos vectores polarização associados a todas as ligações covalentes polares da molécula é nula.
- ✓ Reconhecer que as substâncias apolares estabelecem somente ligações intermoleculares do tipo atracção dipolo induzido - dipolo induzido ou forças de dispersão de London.
- ✓ Distinguir as substâncias polares sem ligações H-F, O-H e N-H como aquelas que estabelecem ligações intermoleculares do tipo atracção dipolo permanente ou ponte de hidrogénio e as substâncias polares com ligações H-F, O-H e N-H estabelecem ligações intermoleculares do tipo dipolo induzido ou forças de dispersão de London ou ainda pontes de hidrogénio.

#### 3.5.3.1.6. Propriedades das moléculas simples.

- ✓ Identificar as moléculas simples como moléculas apolares ou fracamente polares.
- ✓ Compreender que estas moléculas não formam ligações por pontes de hidrogénio.
- ✓ Relacionar a estrutura esférica ou aproximadamente esférica, com moléculas simples.

#### 3.5.3.1.7. As moléculas simples como base para a compreensão de estruturas mais complexas.

- ✓ Reconhecer que a base de estruturas complexas são as moléculas simples.
- ✓ Reconhecer exemplos dessa relação: alcanos; polímeros.

### 3.5.3.2. Anestesia

#### 3.5.3.2.1 O que é a anestesia e as diferentes formas de anestesia.

- ✓ Reconhecer a anestesia como uma perda de sentimentos, sensações e alívio da dor por acção de drogas.
- ✓ Reconhecer a importância da anestesia na prática médica (exemplo: cirurgia)
- ✓ Reconhecer a existência de diferentes tipos de anestesia.

#### 3.5.3.2.2 Exemplos de anestésicos. Os anestésicos por inalação.

- ✓ Identificar a anestesia por inalação.
- ✓ Conhecer alguns dos principais anestésicos.
- ✓ Reconhecer a complexidade estrutural de alguns anestésicos.

#### 3.5.3.2.3. Formas de medir o poder anestésico, exemplo MAC.

- ✓ Conhecer algumas formas de medir o poder anestésico de substâncias gasosas, como o caso da MAC
- ✓ Comparar as diferentes formas de medir o poder anestésico por inalação.

#### 3.5.3.2.4 Gases Nobres: O Xénon

- ✓ Conhecer um pouco da história, da descoberta e utilização do xénon.
- ✓ Rever as propriedades físicas e químicas dos gases nobres.
- ✓ Comparar as propriedades relativas do xénon com os outros elementos do grupo e relacioná-las com a posição ocupada no grupo.
  - Xénon é inerte
  - Grande nuvem electrónica comparativamente aos outros, uma vez que as forças de dispersão de London estão aumentadas relativamente aos outros gases.
- ✓ Conhecer as propriedades físicas e químicas do xénon, dos alcanos e dos cicloalcanos.

### 3.5.3.2.5 Xénon como anestésico por inalação.

- ✓ Reconhecer a inércia química do xénon e a sua importância da aplicação no corpo humano.
- ✓ Conhecer as propriedades anestésicas do xénon.
- ✓ Reconhecer as vantagens e desvantagens do seu uso como anestésico.
- ✓ Reconhecer que o xénon é muito dispendioso para a sua utilização em anestesia.

### 3.5.3.2.6. Alcanos e cicloalcanos.

- ✓ Comparar propriedades dos gases nobres, sobretudo o xénon, com as dos alcanos e cicloalcanos.
- ✓ Estabelecer paralelos entre as propriedades dos alcanos e as dos cicloalcanos.
- ✓ Reconhecer a regularidade existente nas propriedades de alcanos não sendo tão acentuada no caso dos cicloalcanos.

### 3.5.3.2.7. Conceitos de entalpia de vaporização, energia coesiva, parâmetro de Hildebrand, polarizabilidade.

- ✓ Apreender os conceitos de entalpia de vaporização, energia coesiva, parâmetro de Hildebrand e ainda o conceito de polarizabilidade.
- ✓ Apreender o conceito de pressão crítica e temperatura crítica.
- ✓ Reconhecer a semelhança entre os estados líquido e gasoso.
- ✓ Relacionar os conceitos anteriores com a estrutura molecular das substâncias em particular para gases nobres, alcanos e cicloalcanos.

### 3.5.3.2.8. Comparação das propriedades do xénon com as dos alcanos.

- ✓ Comparar as propriedades do xénon com as dos alcanos.
- ✓ Identificar as semelhanças de comportamento entre o xénon e alcanos, no que diz respeito a propriedades físicas como, constantes críticas,

polarizabilidade, parâmetro de solubilidade de Hildebrand e entalpia de vaporização.

- ✓ Conhecer e interpretar o valor de MAC para o xénon, alcanos e cicloalcanos.
- ✓ Identificar as relações existentes entre o poder anestésico do xénon e dos alcanos.

#### **3.5.3.2.9. Mecanismo da acção anestésica (xénon e cicloalcanos)**

- ✓ Identificar os mecanismos de acção anestésica.
- ✓ Reconhecer que o verdadeiro mecanismo da acção anestésica permanece um mistério.

#### **3.5.3.2.10. Biomembranas e proteínas. Hidrofobia e hidrofília.**

- ✓ Reconhecer a possível acção das proteínas no processo de anestesia.
- ✓ Reconhecer as membranas biológicas como estrutura supramoleculares onde pode ocorrer a acção do anestésico.
- ✓ Identificar a transmissão sináptica, como processo de funcionamento do sistema nervoso.
- ✓ Reconhecer a acção de um anestésico na inibição da transmissão sináptica.
- ✓ Reconhecer a capacidade de uma molécula simples de produzir anestesia e relacionar com a sua estrutura.

### **3.5.3.3. Substitutos do sangue**

#### **3.5.3.3.1. A necessidade de substitutos do sangue.**

- ✓ Interpretar a importância do sangue e justificar a necessidade de ajuda na obtenção deste.
- ✓ Saber explicar as causas que estarão na origem da escassez de sangue.
- ✓ Reconhecer a crescente necessidade da existência de substitutos do sangue.



- ✓ Compreender a necessidade de se descobrirem substâncias com características e propriedades químicas que possam ser utilizadas como substitutos do sangue.
- ✓ Identificar situações do dia-a-dia onde se verifica necessidade de aplicar um substituto do sangue, nomeadamente em cirurgias, transfusões, entre outras.

#### 3.5.3.3.2. Principais substâncias utilizadas como substitutos do sangue.

- ✓ Identificar o grupo *heme* da hemoglobina como um complexo de ferro.
- ✓ Relacionar o transporte de gases pelo sangue (oxigénio) com a afinidade à hemoglobina e a sua dependência do pH do meio envolvente.
- ✓ Reconhecer que os substitutos do sangue podem ser:
  - Derivados da hemoglobina
  - Produtos sintetizados quimicamente
- ✓ Reconhecer a acentuada diferença da natureza química dos substitutos do sangue anteriormente mencionados.

#### 3.5.3.3.3. Principais propriedades dos PFC:

- Ligação C – F (electronegatividade e força de ligação)
- Nuvem electrónica dos PFC
- Forças intermoleculares
- Estrutura do líquido
- Densidade molar e densidade mássica
- Estrutura molecular (impedimento estereoquímico)
- Solubilidade em água
- Solubilidade em hidrocarbonetos
- ✓ Interpretar e relacionar a força de ligação na ligação C–F com a electronegatividade do flúor.
- ✓ Identificar a ligação C-F, como a mais forte ligação simples encontrada em Química.

- ✓ Saber explicar, com base na ligação química C-F, a inércia química destes compostos e a sua rigidez molecular.
- ✓ Compreender a característica hidrofóbica e lipofóbica dos PFC.
- ✓ Compreender que a solubilidade de dois líquidos depende da temperatura.
- ✓ Relacionar a fácil solubilização de gases em PFC com a sua rigidez.
- ✓ Compreender que a sua grande inércia no corpo humano é a base para a sua utilização *in vivo*.
- ✓ Reconhecer que a elevada capacidade de dissolver um gás e o facto de serem química e biologicamente inerte são as principais causas da utilização de PFC em medicina.
- ✓ Comparar e concluir sobre a solubilidade de O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> e N<sub>2</sub> em PFC e em alcanos.

#### 3.5.3.3.4. PFC como substitutos do sangue.

- ✓ Conhecer as principais famílias de PFC como substitutos do sangue.
- ✓ Conhecer os principais PFC utilizados como substitutos do sangue.
- ✓ Conhecer o mecanismo de transporte e entrega do oxigénio pela hemoglobina e pelos substitutos do sangue aos tecidos celulares.
- ✓ Identificar os PFC como substitutos ideais do sangue, uma vez que o sistema enzimático não digere os PFC, e nenhuma bactéria ou microorganismo, que se conheça, se “alimenta” deles.
- ✓ Perceber a diferença do princípio de funcionamento dos mecanismos de transporte e entrega de oxigénio aos tecidos pela Hb e pelos PFC.
- ✓ Compreender que a hemoglobina actua por ligação química e os PFC actuam por dissolução.
- ✓ Identificar os PFC como substâncias inertes e inexistentes na natureza.
- ✓ Relacionar a inércia química e a “estranheza” dos PFC com a ausência de malefícios ou reacções adversas.
- ✓ Identificar os compostos mais utilizados como transportadores de oxigénio.
- ✓ Identificar os alcanos, Perfluorodecalina (C<sub>10</sub>F<sub>18</sub>), e Bromoperfluor-n-octano (C<sub>8</sub>F<sub>17</sub>Br), como os dois PFC mais utilizados em sistemas biológicos.

### 3.5.3.3.5. Administração. Emulsões

- ✓ Relacionar a extrema hidrofobicidade dos compostos PFC com a administração.
- ✓ Reconhecer as características que as emulsões devem apresentar para serem administradas no organismo.
- ✓ Compreender que o PFC só pode ser administrado sob a forma de emulsão aquosa.
- ✓ Conceito de colóide
  - Identificar os diferentes tipos de colóides.
  - Conhecer as propriedades dos colóides.
- ✓ Conceito de emulsão
  - Reconhecer emulsão como uma dispersão coloidal.
  - Estável, com partículas de pequena dimensão;
  - Possuir compatibilidade fisiológica;
  - O princípio activo ser facilmente excretável;
  - Ser conservável em armazém;
  - Ser esterilizável;
  - Produção em quantidades industriais;
  - Ser fácil de usar (sem preparação prévia);
  - Possuir o mínimo de efeitos secundários para o paciente;
  - Ser fluida (viscosidade próxima da do sangue)
- ✓ Compreender o conceito de tensão superficial e tensão interfacial.
- ✓ Identificar factores que conferem estabilidade às emulsões.
  - Baixa tensão interfacial
  - Baixa solubilidade do PFC na fase contínua.
  - Baixo volume molar do PFC
  - Maior dificuldade de difusão dos PFC num líquido.
  - Alta viscosidade da fase contínua
- ✓ Compreender a importância na escolha do PFC dada a facilidade de excreção do organismo depender da sua massa molar, (maior massa molar, maior dificuldade de excreção).

- ✓ Compreender que os PFC se encontram sob a forma de emulsões aquosas dado serem extremamente hidrofóbicos e simultaneamente lipofóbicos.
- ✓ Conhecer os diferentes tipos de emulsionantes utilizados.

3.5.3.3.6. Optimização das emulsões. Estratégias de desenvolvimento de substitutos do sangue.

- ✓ Reconhecer os mecanismos de envelhecimento das emulsões (coalescência e difusão).
- ✓ Compreender a formulação das emulsões no que respeita à escolha do agente activo.
- ✓ Compreender o dilema que existe na optimização de uma emulsão para aplicação, uma vez que para existir uma elevada taxa de excreção, o peso molecular deve ser baixo e em simultâneo elevado para que ocorra uma elevada difusão da emulsão.
- ✓ Relacionar os PFC mais utilizados, para este fim, com as suas características.
- ✓ Interpretar a importância do PFC a utilizar ser o que apresenta maior solubilidade ao oxigénio.
- ✓ Compreender o conceito de surfactante.
- ✓ Conhecer os principais emulsionantes, fosfolípidos e fluorosurfactantes.
- ✓ Conhecer a família dos alcanos parcialmente fluorados.
- ✓ Compreender as vantagens e desvantagens da utilização de emulsões de PFC em água.

### **3.6 Metodologia**

Como referido anteriormente, na elaboração deste programa apostou-se numa metodologia baseada em aulas com actividades práticas de sala de aula e de laboratório, havendo o máximo de autonomia, de trabalho desenvolvido, investigação e discussão dos resultados finais.

Assim, para melhor consolidação de conhecimentos e sua aplicação, devem os alunos em sala de aula realizar as tarefas como:

#### **3.6.1 Moléculas simples**

1. Utilização de modelos moleculares para construção de moléculas simples e moléculas complexas, permitindo aos alunos a sua distinção.

#### **3.6.2 Anestesia**

1. As aulas são na sua maioria de carácter expositivo, revelando aos alunos a importância e a evolução da anestesia na medicina.
2. Análise de imagens reveladoras de anestesia e identificação dos diferentes tipos de anestesia praticada na medicina.
3. Debate especulativo da importância da anestesia, como forma de ultrapassar momentos dolorosos, ainda que suportáveis, de uma forma mais confortável ou apenas por um medo, quase irracional, da dor. Dar como exemplo o parto normal com anestesia epidural.
4. Efectuar um pequeno diagnóstico oral em sala de aula, de forma a relembrar aos alunos as principais propriedades físicas e químicas dos gases nobres, dando maior ênfase ao xénon.
5. Análise de tabelas ou gráficos para comparar e concluir sobre as propriedades do xénon com as dos outros gases raros.
6. Análise e interpretação de gráficos que revelem o comportamento do xénon e dos alcanos relativamente a algumas das suas propriedades físicas e químicas.

7. Investigação das propriedades químicas do xénon, nomeadamente, polaridade, ponto de ebulição, entalpia de vaporização...
8. Realização de uma ficha de trabalho sobre os diferentes anestésicos e explicar a utilização do xénon como tal.
9. Em parceria com uma universidade:
  - a) realizar uma actividade laboratorial, cujo principal objectivo é a comparação da elevada solubilidade do xénon nos alcanos com a baixa solubilidade em água.
  - b) realizar de uma actividade experimental, cujo principal objectivo é observar os efeitos do xénon como anestésico num rato, bem como o tempo de emergência.
10. Elaboração de um trabalho de pesquisa (extra-aula) desenvolvendo o conceito de anestesia, substâncias anestésicas, tipos de anestesia.
11. Diagnosticar/relembrar os conhecimentos dos alunos relativos à síntese proteica, constituição das proteínas, células nervosas (neurónios), comunicação entre neurónios, membrana celular.

### **3.6.3 Substitutos do sangue**

1. Aulas de carácter expositivo explorando os conteúdos já anteriormente abordados em sala de aula e os novos conteúdos em estudo.
2. Análise e interpretação de gráficos/tabelas referentes ao aumento/diminuição da esperança média de vida.
3. Análise de dados da electronegatividade de diferentes elementos e respectivas energias de ligação dando maior ênfase à ligação C-F.
4. Análise e interpretação das fracas forças de ligação de compostos através do estudo dos seus pontos de ebulição quando comparados com os dos alcanos correspondentes.
5. Análise de dados experimentais referentes a pontos de ebulição de alcanos com base num artigo científico.

6. Realização de uma ficha de trabalho abordando a importância que as substâncias consideradas como substitutos do sangue desempenham nos dias de hoje.
7. Visualização de uma animação elucidativa da função e constituição da molécula de hemoglobina, pela consulta aos sites:  
<http://www.youtube.com/watch?v=2TrQkSHpoxQ&NR=1>  
<http://www.youtube.com/watch?v=WXOBJEXxNEo&feature=related>
8. Encenar um debate entre grupos de alunos que apresentam argumentos, contra e outros a favor, da utilização dos substitutos de sangue não descurando do impacto do ponto de vista social, religioso, ético e médico.
9. Utilizar modelos moleculares, modo spacefill, colocados à escala, para facilitar a relação e compreensão da solubilização dos PFC's em gases.
10. Realização da actividade laboratorial, A.P.L.2.1, para determinação da densidade mássica e densidade molar de um alcano e de um PFC.
11. Análise e interpretação de gráficos e tabelas de solubilidade dos PFC's em água em alcanos.
12. Realização da actividade laboratorial, A.P.L. 2.2, (1ª parte - efectuar a 30°C e a 5°C, uma mistura equimolar de hexano e perfluorhexano, 2ª parte – Mistura de PFC em água.)
13. Trabalho de pesquisa (extra - aula) abordando a importância que os substitutos do sangue possam revelar no futuro.
14. Realização de uma demonstração laboratorial, com preparação de uma emulsão (por exemplo, (1) pimenta e água, com posterior adição de detergente; (2) observar um pincel seco, o mesmo pincel depois de molhado e o pincel mergulhado em água, registar as diferenças observadas nos pêlos do pincel para as três situações), para que os alunos adquiram mais facilmente o conceito de tensão superficial.
15. Realizar a preparação de uma emulsão gorda, A.P.L. 2.3.
16. Visualização de uma animação demonstrativa da difusão molecular, consultando o site, <http://lsvr12.kantifrauenfeld.ch/KOJ/Java/Diffusion.html>.

17. Análise de um gráfico, peso molecular/taxa de excreção dos PFC's do organismo humano e daí tirar algumas conclusões.



### ***3.7 Protocolos para as actividades experimentais***

#### ***Actividades Práticas Laboratoriais (APL)***

As Actividades de Projecto Laboratorial pretendem proporcionar aos alunos a oportunidade de efectuarem um trabalho prático que se afaste do modelo “execução do protocolo” e se aproxime mais de um modelo “projecto de investigação”, com pesquisa de soluções para o problema proposto, determinação de variáveis a controlar e ensaios laboratoriais para verificação de hipóteses.



### 3.5.3.2 - Actividade Prática Laboratorial 1.1

**Título:** Solubilidade do xénon em água versus solubilidade do xénon em heptano

A actividade que se propõe apresenta como principal objectivo comparar a solubilidade do xénon nos alcanos e a sua solubilidade em água. Este objectivo tem como fundamento a utilização do xénon na anestesia.

#### 1. Objectivo de ensino

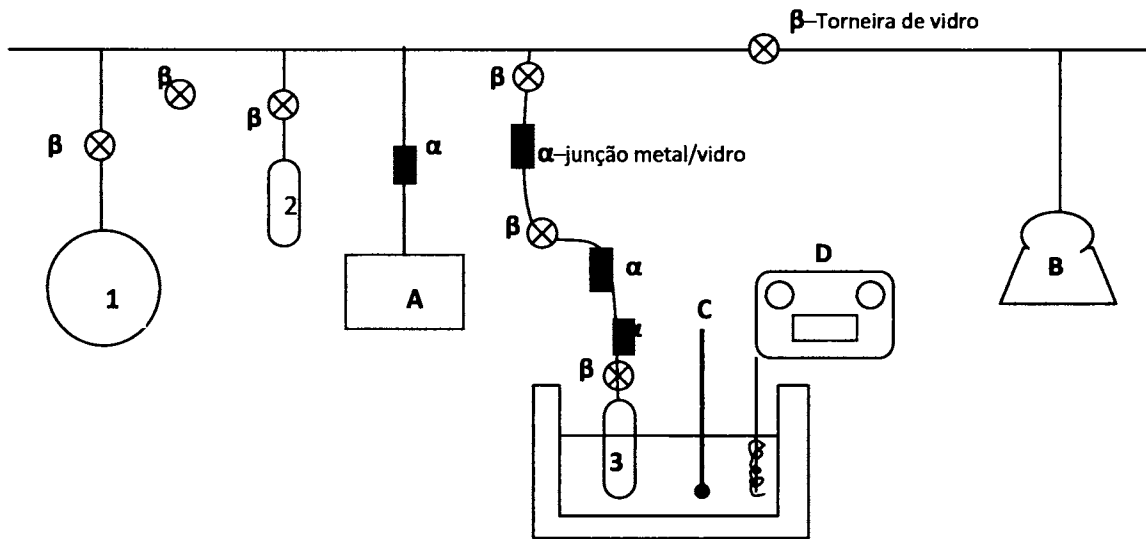
- Comparação e interpretação dos valores da variação de pressão após solubilização do xénon em água e após solubilização do xénon em heptano, e concluir sobre a solubilidade do xénon nas duas substâncias consideradas.

#### 2. Material e reagentes

Material	Reagentes
<ul style="list-style-type: none"><li>- Banho termostaticado</li><li>- Sensor de pressão</li><li>- Linha de vácuo</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Água destilada</li><li>- Xénon</li><li>- Heptano</li></ul>

#### 3. Procedimento metodológico em sala de aula

É necessário ter-se disponível uma montagem como a que se ilustra na **figura 1**.



**Figura 1:** Ilustração da montagem a efectuar na linha de vácuo.

Trata-se de uma linha de vácuo em vidro, com um balão de armazenamento de gás de teste (xénon, balão 1), uma ampola de volume com sensor de pressão (A), que pode ser um manómetro de capacitância, uma bomba de vácuo e um banho termostatizado. O tubo 2, representado na figura, é um tubo destacável da instalação e no qual é desenhada uma marca de referência para garantir que todas as actividades experimentais se realizem a igual volume de líquido.

- No tubo 2, colocar água até à marca de referência.
- Manter o tubo 2 mergulhado no banho termostatizado, D, durante todo o processo de medição.
- Fazer vácuo em toda a linha até à torneira de admissão do tubo do líquido.
- Mergulhar um termómetro, C, no banho termostatizado.
- Fechar o vácuo e de seguida abrir a torneira do balão 1 para permitir a entrada do xénon na linha de vácuo, fechando-a de seguida.
- Ler, no sensor A, a pressão inicial, por estabilização
- Abrir a torneira do tubo do líquido, permitindo que o xénon entre. Registrar o valor da pressão.

- Regularmente, em intervalos de 15 minutos deve o aluno efectuar o registo do valor da pressão.
- Ao fim de aproximadamente 2,5 horas, registar o valor final da pressão.
- Repetir todo o processo, colocando agora heptano no tubo 2, após este se encontrar perfeitamente seco.

#### 4. Tratamento, Cálculos e Interpretação de Resultados

Registar numa tabela, os valores da pressão lidos no sensor, em intervalos de aproximadamente 15 minutos.

Data	Tempo (min.)	Pressão (KPa)
___/___/___	0	
___/___/___	15	
___/___/___	30	

- O aluno deve fazer uma reflexão interpretativa dos valores obtidos da pressão ao longo do processo, para as duas substâncias, água e heptano.
- Relacionar os valores de pressão, obtidos para as duas substâncias, com a solubilidade do xénon em cada uma.

#### 5. Sugestões de avaliação

O aluno no final da actividade deve ser avaliado:

- Pelas suas atitudes e comportamento no laboratório, verificando-se o cumprimento de todas as regras de segurança no laboratório.
- Correcto manuseamento do material.
- Relatório completo da actividade realizada.

### 3.5.3.3 - *Actividade Prática Laboratorial 2.1*

**Título:** Determinação da densidade mássica e densidade molar do hexano e perfluorohexano

#### 1. Objectivos de ensino

- Determinação da densidade mássica e molar do hexano e perfluorohexano.
- Comparação e interpretação dos valores das densidades mássicas e molares do hexano e perfluorohexano.

#### 2. Material e reagentes necessários

Material	Reagentes
<ul style="list-style-type: none"><li>- 2 Balões volumétricos de 25ml, com tampa</li><li>- Balança analítica</li><li>- Banho termostaticado</li><li>- Seringas de plástico</li><li>- Funil de vidro (pequeno)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Água destilada</li><li>- Hexano</li><li>- Perfluorohexano</li></ul>

#### 3. Procedimento metodológico em sala de aula

##### Parte I – Calibração dos balões volumétricos

- Colocar o banho a uma temperatura constante (cerca de 30°C)
- Colocar água a aquecer até à ebulição, durante aproximadamente 20 minutos, de forma a perder todo o ar que contenha.
- Arrefecer a água em banho frio, até uma temperatura aproximada dos 30 °C.
- Determinar a massa do balão com tampa.
- Encher o balão com água destilada.
- Colocar, o balão no banho.

- Após uma hora, se necessário, preencher o volume do balão com água.
- Aguardar mais uma hora e registrar a massa.
- Registrar as leituras numa tabela como a apresentada

Massa do balão (g)	Massa do conjunto balão e água (g)	Massa de água(g)

#### **Parte II - Determinação da densidade mássica do hexano e perfluorohexano**

- Usando o balão calibrado, registrar o valor da sua massa com a respectiva tampa.
- Preencher o volume do balão com hexano.
- Colocar o balão com tampa, no banho termostático durante uma hora.
- Verificar o volume de hexano no balão.
- Se necessário, completar o volume com hexano.
- Manter o balão no banho, durante uma hora e meia.
- Retirar o balão do banho e registrar a massa do conjunto.
- Registrar os valores numa tabela como a apresentada:

Massa do balão (g)	Massa do conjunto balão e hexano (g)	Massa de hexano(g)

- Repetir todos os passos anteriores utilizando agora o perfluorohexano.

#### **4. Tratamento, Cálculos e Interpretação de Resultados**

- Através de pesquisa, obter a densidade da água a 30°C.
- Aplicando a expressão,  $\rho = \frac{m}{V}$ , determinar o volume do balão.
- Usando, novamente a definição de densidade, determinar as densidades mássicas do hexano e perfluorohexano a 30°C, a partir das massas contidas no balão calibrado.

- 
- Calcular as densidades molares de hexano e perfluorohexano.
  - Comparar as densidades mássicas e as densidades molares de hexano e perfluorohexano.
  - Propor razões para justificar as diferenças nos valores obtidos, com base em argumentos de natureza molecular.
  - Após pesquisa, comparar os valores obtidos, para as densidades molares, com valores tabelados.

### **5. Sugestões de avaliação**

O aluno no final da actividade deve ser avaliado:

- Pelas suas atitudes e comportamento no laboratório, verificando-se o cumprimento de todas as regras de segurança no laboratório.
- Correcto manuseamento do material.
- Relatório completo da actividade realizada.

### 3.5.3.3 - *Actividade Prática Laboratorial 2.2*

**Título:** Preparação de misturas equimolar de: Hexano em Água; Perfluorohexano em Água; Hexano em Perfluorohexano

#### 1. Objectivos de ensino

- Testar as solubilidades mútuas de alcanos, perfluoroalcanos e água.

#### 2. Material e reagentes necessários

Material	Reagentes
<ul style="list-style-type: none"><li>- 3 Pipetas volumétricas de 5 ml cada</li><li>- 3 Tubos de ensaio</li><li>- Pompets</li><li>- Banho Termostatizado</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Água destilada</li><li>- Hexano</li><li>- Perfluorohexano</li></ul>

#### 3. Procedimento metodológico em sala de aula

- Num tubo de ensaio colocar hexano e água de forma a preparar uma solução de equimolar e perfazendo um volume total de 10 ml.
- Agitar a mistura e observar a existência ou não, de fases distintas.
- Repetir o procedimento anterior, utilizando agora o perfluorohexano, para um volume total de 5ml
- Agitar a mistura e observar a existência, ou não, de fases distintas.
- No terceiro tubo de ensaio, que deve estar colocado num banho termostatizado à temperatura de 30°C, colocar hexano e perfluorohexano de forma a preparar 5 ml de uma solução equimolar dos dois compostos indicados.
- Agitar a mistura e observar a existência ou não, de fases distintas.
- Arrefecer a mistura até aos 10°C e observar a existência, ou não, de alterações na mistura.



Dados:  $\rho_{(C_6H_{14})} = 0,645732 \text{ g/cm}^3$  ;  $\rho_{(F_6H_{14})} = 1,639795 \text{ g/cm}^3$  ;  $\rho_{(H_2O)} = 0,99 \text{ g/cm}^3$

#### 4. Tratamento, Cálculos e Interpretação de Resultados

- Justificar e interpretar as solubilidades de hexano em água, do perfluorohexano em água e do hexano no perfluorohexano, com base no conhecimento das características e propriedades dos alcanos e perfluoroalcanos.
- Extrapolar para o comportamento geral de alcanos e perfluoroalcanos.
- Justificar o observado com o conceito de ponto crítico de solução.
- Identificar cada uma das fases observadas, justificando a resposta com base nas densidades molares ou densidades mássicas já estudadas anteriormente.

#### 5. Sugestões de avaliação

O aluno no final da actividade deve ser avaliado:

- Pelas suas atitudes e comportamento no laboratório, verificando-se o cumprimento de todas as regras de segurança no laboratório.
- Correcto manuseamento do material.
- Relatório completo da actividade realizada, apresentando todas as interpretações, tratamentos e cálculos efectuados.

### 3.5.3.3 Actividade Prática Laboratorial 2.3

**Título:** Preparação de uma emulsão gorda e de uma emulsão baseada em PFC

#### 1. Objectivos de ensino

- Reconhecer as características que as emulsões devem apresentar para serem administradas no organismo.
- Reconhecer emulsão como uma dispersão coloidal.
- Estável, com partículas de pequena dimensão.

#### 2. Material

Material	Reagentes
<ul style="list-style-type: none"><li>- 2 Erlenmeyer de 250 ml</li><li>- 2 Provetas de 25 e 50 ml</li><li>- Agitador magnético</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Água destilada</li><li>- Óleo alimentar de soja</li><li>- Ovo</li><li>- Detergente</li><li>- Ácido gordo</li></ul>

#### 3. Procedimento metodológico em sala de aula

##### Parte I – preparação de 250 ml

- 50 (m/V) % de PFC
- 5 (m/V) % de lecitina
- Completar o volume com água.
- Homogeneizar a emulsão por agitação
- Promover a emulsificação com banho de ultra-sons.
- Observar ao microscópio as partículas da emulsão preparada e efectuar medições regulares do diâmetro das partículas.

**Parte II**

- No erlenmeyer de 250ml, colocar 50 ml de óleo alimentar, 10 ml de detergente e perfazer o volume com água destilada.
- Agitar a mistura com o agitador magnético, durante hora e meia.
- Deixar repousar alguns minutos.
- Observar e registar as observações efectuadas.
- Observar ao microscópio as partículas da emulsão e efectuar um pequeno esquema elucidativo das suas observações. Com uma régua medir o diâmetro das partículas da emulsão.
- Observar regularmente em intervalos de tempo de 24 horas e verificar possíveis alterações no tamanho das partículas, registando o valor do diâmetro das partículas.

**4. Tratamento, Cálculos e Interpretação de Resultados**

- Interpretar a formação da emulsão com base nos conceitos já adquiridos.
- Relacionar e criticar o tamanho das partículas formadas com o tamanho convencional das partículas que constituem as emulsões.

**5. Sugestões de avaliação**

O aluno no final da actividade deve ser avaliado:

- Pelas suas atitudes e comportamento no laboratório, verificando-se o cumprimento de todas as regras de segurança no laboratório.
- Correcto manuseamento do material.
- Relatório completo da actividade realizada, apresentando todas as interpretações, tratamentos e cálculos efectuados.

## Referências Bibliográficas

- \* [ME-DEB], M. D.-D. (2001). Currículo Nacional do Ensino Básico. Lisboa: Editorial do Ministério da Educação.
- \* ABRAHAMS, IAN, MILLAR, R. (2008). Does Practical Work Really Work? A study of the effectiveness of practical work as a teaching and learning method in school science. *International Journal of Science Education* , 30 (14), pp. 1945-1969.
- \* AN PENG, C., DA, J., CHIH HSU, Y., HOGEN-ESCH, T. (8 de Agosto de 2005). Polymeric Fluorosurfactant-Mediated Perfluorocarbon Emulsions. *Journal of Dispersion Science and Technology* , 27, pp. 377-387.
- \* AZIZIAN, S., BASHAVARD, N. (2008). Surface Tension of Dilute Solutions of Alkanes in Cyclohexanol at Different Temperatures. *J. Chem Eng* , 53, 2422-2425.
- \* BEIN, B., TUROWSKI, P., RENNER, J., HANSS,R., STEINFATH, M., SCHOLZ, J., TONNER, P. (2005). Comparison of xenon-based anaesthesia compared with total intravenous anaesthesia in high risk surgical patients. *Anaesthesia* , 60, 960–967.
- \* BIFONE, A. , SONG, Y., SEYDOUX, R., TAYLOR, R., GOODSON, B.,PIETRASS, T., BUDINGER, T. (1996 ). NMR of laser-polarized xenon in human blood. *Proc. Natl. Acad. Sci.* , 93, 12932–12936.
- \* BLAS, F. (202). *Molecular Physics* , 100, p. 2221.
- \* BRANDHORST, H., BRANDHORST, D., MUEHLING, B., YAMAYA, H., HENRIKSNAES, J., CARLSSON, P., KORSGREN, O., . (2008). New Class of Oxygen Carriers Improves Islet Isolation From Long-. *Transplantation Proceedings* , 40, 393–394.
- \* CACHAPUZ, A., PRAIA, J., JORGE, M. (2002). *Ciência, Educação e Ensino das Ciências*. Lisboa: ME.
- \* CALADO, J.C.G., FILIPE, E.J.M., LOPES, J.N.C. (1997). The Vapour Pressure of Liquid Cyclopropane. *Journal Chem. Thermodynamics* , 29, pp. 1435-1438.

- 
- \* CANAVARRO, J. (1999). *Ciência e Sociedade*. Coimbra: Quarteto Editora.
  - \* CHAPMAN, W.G., JACKSON, G., GUBBINS, K.E. (1988). *Molecular Physics* , 65 (5), p. 1057.
  - \* CLARK, L.C.; GOLLAN, F. (1966). *Science* (Vol. 152).
  - \* COURRIER, H.M., VANDAMME, T.F., KRAFFT, M.P. (2004). Reverse water-in-fluorocarbon emulsions and microemulsions obtained with a fluorinated surfactant. *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects* , 244, 141-148.
  - \* CRATO, N. (2006). *O "Eduquês" em Discurso Directo - Uma Crítica da Pedagogia Romântica e Construtivista* . Lisboa: Gradiva.
  - \* CULLEN, S.C., EGER, E.I., CULLEN, B.F., GREGORY, P. (1969). Observations on the Anaesthetic Effect of the Combinations of Xénon and Halothane. *Anesthesiology* , 31, 305-309.
  - \* DESCHAMPS, J., MENZ, D., PADUA, A., GOMES, M. (2007). Low pressure solubility and thermodynamics of solvation of oxygen, carbon dioxide, and carbon monoxide in fluorinated liquids. *J. Chem. Thermodynamics* , 39, pp. 847-854.
  - \* DIAS, A., GONÇALVES, C., CAÇO, A., SANTOS, L., PINEIRO, M., VEGA, L., COUTINHO, J., MARRUCHO, I. (27 de Maio de 2005). Densities and Vapor Pressures of Highly Fluorinated Compounds. *Journal of Chemical and Engineering* , 50 (4), pp. 1328-1333.
  - \* DIAS, A., GONÇALVES, C., LEGIDO, J., COUTINHO, J., MARRUCHO, I. (2005). Solubility of Oxygen in Substituted Perfluorocarbons. *Fluid Phase Equilibria* , 238, pp. 7-12.
  - \* DUARTE, L.T.D., SARAIVA, R.A. (2005). Imobilidade: Uma Acção Essencial dos Anestésicos Inalatórios. *Revista Brasileira de Anestesiologia* , 55 (1), 100-117.
  - \* DUCE, C., TINE, M.R., LEPORI, L., MATTEOLI, E. (2002). *Fluid Phase Equilibria* , 199, 197-212.

- 
- \* DUCE, C., TINE, M.R., LEPORI, L., MATTEOLI, E. (2002). VLE and LLE of perfluoroalkane+alkane mixtures. *Fluid Phase Equilibria* , 299.
  - \* DZOLJIC, M. (2000). On Search for the Mechanism of anaesthetic action. *Current Anaesthesia and Critical Care* , 11, 133-136.
  - \* DZOLJIC, M. (2000). On the search for the mechanism of anaesthetic action. *Current Anaesthesia and Clinical Care* , 11, 133-136.
  - \* EDMONDS, B. (1972). *Chemistry* .
  - \* Educação, M. d. (2003). Reforma do Ensino Secundário -Documento Orientador da Revisão Curricular do Ensino Secundário. Lisboa: Ministério da Educação.
  - \* EGER,E., LIU, J., KOBLIN, D., LASTER, M., TAHERI, S., HALSEY, M., IONESCU, P., CHORTKOFF, B., HUDLICKY, T. (1994). Molecular Properties of the "Ideal" Inhaled Anaesthetic: Studies of Fluorinated Methanes, Ethanes,Propanes and Butanes. *Anesth Analg* , 245-251.
  - \* ESTEBAN, A.L., GALACHE, M.P. (1991). *Molecular Physics* , 74 (2), 283.
  - \* FERREIRA, A., FERREIRA, A., DASILVA, F., BRITES, M<sup>ª</sup> José, FREITAS, M., AFONSO, R. (2004). *A Grande História do Nobel*. QuidNovi.
  - \* FILIPE, E., DIAS, L., CALADO, J.,McCABEB, C., JACKONS, G. (2002). Is xenon an “ennobled” alkane? *Phys. Chem. Chem. Phys* , 4, pp. 1618-1621.
  - \* FISCHER, K., WILKEN, M. (2001). Experimental determination of oxygen and nitrogen solubility in organic solvents up to 10 MPa at temperatures between 298 K and 398 K. *Journal Chemistry Thermodynamics* , 33, pp. 1285–1308.
  - \* FRANKS, N., DICKINSON, R., SOUSA, S., HALL, A., LIEB, W. (1998). How does xenon produce anaesthesia? *NATURE* , 396, 324.
  - \* FRANKS, N., LIEB, W. (1994). Molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia. *Nature* , 367, 607-614.

- 
- \* FREIRE, M., CARVALHO, P., QUEIMADA, A., MARRUCHO, I., COUTINHO, J. (2006). Surface Tension of Liquid Fluorocompounds. *J. Chem. Eng.* , 51, 1820-1824.
  - \* FREIRE, M., DIAS, A., COELHO, M., COUTINHO, J., MARRUCHO, I. (5 de Fevereiro de 2005). Aging mechanisms of perfluorocarbon emulsions using image analysis. *Journal of Colloid and Interface Science* , pp. 224-232.
  - \* FREIRE, M., FERREIRA, A., FONSECA, I., MARRUCHO, I., COUTINHO, J. (2008). Viscosities of Liquid Fluorocompounds. *Journal of Chemical & Engineering Data* , 53 (2), pp. 538–542.
  - \* GALINDO, A., DAVIES, L.A., GIL-VILLEGAS, A., JACKSON, G. (1998). *Molecular Physics* , 93, p. 241.
  - \* GERBER, F., WATON, G., KRAFFT, M.P., VANDAMME, T.F. (2007). Long Lived Microbubbles for Oxygen Delivery. *Artificial Cells, Blood Substitutes, and Biotechnology* , 35, 119-124.
  - \* GIL-VILLEGAS, A., GALINDO, A., WHITEHEAD, P.J., MILLS, S.J., JACKSON, G., BURGESS, A.N. (1997). *Journal Chemistry Physics* , 106, p. 4168.
  - \* GOTO, T., SUWA, K. UEZONO, S., ICHINOSE, F. UCHIYAMA, M., MORITA, S. (1998). The blood-gas partition coefficient of xenon may be lower than generally accepted. *British Journal of Anaesthesia* , 80, pp. 255-256.
  - \* Grupo de Avaliação e Acompanhamento da Implementação da Reforma do Ensino Secundário. (2007). Recomendações. Lisboa.
  - \* GRUSS, M., BUSHELL, T.J., BRIGHT, D.P., LIEB, W.R., MATHIE, A.,FRANKS, N.P. (2004). Two-Pore-Domain K<sup>+</sup> Channels Are a Novel Target for the Anesthetic Gases Xenon, Nitrous Oxide, and Cyclopropane. *MOLECULAR PHARMACOLOGY* , 65 (2), 443–452.
  - \* HARRIS, P., BARNES, R. (2008). The uses of helium and xenon in current clinical practice. *Anaesthesia* , 63, 284-293.

- 
- \* HAU, K., CONNELL, D., RICHARDSON, B. (2002). A Study of the Biological Partitioning Behavior of n-Alkanes and n-Alkanols in Causing Anesthetic Effects. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 35, 273-279.
  - \* HICKS, C.P., HURLE, R.L., TOCZYLIKIN, L.S., YOUNG, C.L. (1978). Upper Critical Solution Temperatures of hydrocarbon + fluorocarbon mixtures. *Aust. J. Chem.*, 31, 19-25.
  - \* HIROTA, K. (2005). Special Cases: Ketamine, Nitrous Oxide and Xenon. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 20, 69-79.
  - \* HO-CHUNG, S., KUYUCAK, S. (2002). Ion Channels: Recent Progress and Prospects. *Eur Biophys J*, 31, pp. 283-293.
  - \* HOMANICS, G., XU, Y., TANG, P. (2002). Integrated Approaches to the Action of General Anaesthetics and Alcohol. *Physiology & Behavior*, 77, 495-499.
  - \* JACKSON, G., GUBBINS, K.E. (1989). *Pure Appl. Chem.*, 61, 1021.
  - \* JUNIOR, M., VARANDA, L. (1999). O Mundo dos Colóides. *Química e Sociedade*, 9, 9-13.
  - \* KANARI, Zoe, MILLAR, R. (2004). Reasoning from Data: How Students Collect and Interpret Data in Science Investigations. *Wiley Periodicals, Inc.*, 41 (7), pp. 748-769.
  - \* KENNAN, R., POLLACK, G. (1990). Pressure dependence of the solubility of nitrogen, argon, krypton and xenon in water. 93 (4), 2724-2735.
  - \* KOBLIN, D., FANG, Z., EGER, E., LASTER, M., GONG, D., IONESCU, P., HALSEY, M., TRUDELL, J. (1998). Minimum Alveolar Concentrations of Noble Gases, Nitrogen, and Sulfur Hexafluoride in Rats: Helium and Neon as Nonimmobilizers. *Anaesth Analg.*, 87, 419-424.
  - \* KRAFFT, M. P., CHITTOFRATI, A., RIESS, J.G. (2003). Emulsions and microemulsions with a fluorocarbon phase. *Current Opinion in Colloid and Interface Science*, 8, 251-258.



- 
- \* KRAFFT, M.P., CHITTOFRATI, A., RIESS, J.G. (2003). Emulsions and microemulsions with a fluorocarbon phase. *Current Opinion in Colloid and Interface Science* , 8, 251-258.
  - \* LE, T., WEERS, J.G. (1995). QSPR and GCA Models for Predicting the Normal Boiling Points of Fluorocarbons. *The Journal of Physical Chemistry* , 99 (17), pp. 6739-6747.
  - \* LE, Thao D., WEERS, J. (1995). QSPR and GCA Models for Predicting the Normal Boiling Points of Fluorocarbons. *The Journal of Physical Chemistry* , 99 (17), pp. 6739-6747.
  - \* LECLERCJ, R., NIEUVIARTS, B. TAVERNIER, P. SCHERPEREEL. (2001). Anesthésie au Xénon: du mythe à la Réalité. *Revue Générale* , 70-76.
  - \* LIDE, D. (1994). *Handbook of Chemistry and Physics* (75 ed.).
  - \* LOWE, K. (21 de Agosto de 2006). Blood substitutes: from chemistry to clinic. *Journal of Materials Chemistry* , 16, pp. 4189–4196.
  - \* LUI, J., LASTER, M., TAHERI, S., EGER, E., KOBLIN, D., HALSEY, M. (1993). Is There a Cutoff in Anesthetic Potency for the Normal Alkanes? *Anesth Analg* , 77, 12-18.
  - \* LUI, J., LASTER, M., TAHERI, S., EGER, E., CHORTKOFF, B., HALSEY, M. (1994). Effect of n-Alkane Kinetics in Rats on Potency Estimations and the Meyer-Overton Hypothesis. *Anesth Analg* , 79, 1049-1055.
  - \* LUTTROPP, H.H., ROMMER, B., PERHAG, L., ESKILSSON, J., FREDRIKSEN, S., WERNER, O. (1993). *Anaesthesia* , 48, 1045-1049.
  - \* LYNCH, C., BAUM, J., TENBRINCK, R. (2000). Xenon Anesthesia. *Anesthesiology* , 92 (3), 865-870.
  - \* MA, D., WILHELM, S., MAZE, M., FRANKS, N.P. (2002). *British Journal of Anaesthesia* , 89, 739-746.

- 
- \* MAGALHÃES, S., TENREIRO-VIEIRA, C. (2006). Educação em Ciências para uma Articulação Ciência, Tecnologia, Sociedade e Pensamento Crítico. Um Programa de Formação de Professores. *Revista Portuguesa de Educação* , 19 (2), 85-110.
  - \* MARTINS, I. (2002). Problemas e Perspectivas Sobre a Integração CTS no Sistema Educativo Português. *Revista Electrónica de Enseñanza de las Ciencias* , 1 (1).
  - \* MARTINS, I., COSTA, J., LOPES, J., SIMÕES, Maria, CLARO, P.R., SIMÕES, Teresa. (2004). Programa de Química 12º Ano Curso Científico-Humanístico de Ciências e Tecnologias. Lisboa: Ministério da Educação, Direcção Geral de Inovação e de Desenvolvimento Curricular.
  - \* MARTINS, L. (1999). Tese de Doutoramento. In L. MARTINS. Instituto Superior Técnico.
  - \* MARTINS, L.F.G., FILIPE, J.M., CALADO, J.C.G. (2001). *Journal Phys. Chem. B* , 105 (44), pp. 10936-10941.
  - \* MARX, T., SCHMIDT, M., SCHIRMER, U., REINELT, H. (Outubro de 2000). Xenon Anaesthesia. *Journal of the Royal Society of Medicine* , 93, pp. 513-517.
  - \* MARX, T., SCHMIDT, M., SCHIRMER, U., REINELT, H. (Outubro de 2000). Xénon Anaesthesia. *Journal of the Royal Society of Medicine* , 93, pp. 513-517.
  - \* MATOS, L., PEDROSA, A., CANAVARRO, J. (s.d.). Interrelações CTS e Aprendizagens Significativas em Química: Recursos para uma Intervenção.
  - \* MENDES, F., GOMES, M. (2003). Xenônio: Farmacologia e Uso Clínico. *Revista Brasileira de Anestesiologia* , 53 (4), 535-538.
  - \* MILLAR, R. (2006). Twenty First Century Science: Insights from the Design and Implementation of a Scientific. *International Journal of Science Education* , 28 (13), pp. 1499-1521.
  - \* MILLAR, R., LEACH, J., OSBORNE, J., RATCLIFFE, M. (2006). Improving Subject Teaching: lessons from research in science education.

- 
- \* MILLER, K. (2002). The nature of the sites of general anaesthetic action. *British Journal of Anaesthesia* , 89 (1), pp. 17-31.
  - \* MOSGADO, P., McCABE, C., FILIPE, E. (2005). Modelling the phase behaviour and excess properties of alkane+perfluoroalkane binary mixtures with the SAFT-VR approach. *Fluid Phase Equilibria* , 228-229, 389-393.
  - \* NAKATA, Y., GOTO, T., ISHIGURO, Y. et al. (201). Minimum Alveolar Concentrations (MAC) of Xenon with Sevoflurane in Humans. *Anesthesiology* , 94, 611-614.
  - \* NISHIKIDO, Nagamune, MAHLER, Walter, MUKERJEE, Pasupati. (1989). Interfacial Tensions of Perfluorohexane and Perfluorodecalin against Water. *Langmuir* , 5, 227-229.
  - \* OSBORNE, J., COLLINS, S., RATCLIFFE, M., MILLAR, R., DUSCHL, R. (2003). What "Ideas-about-Science" Should Be Taught in School Science? - A Delphi Study of the Expert Community. *JOURNAL OF RESEARCH IN SCIENCE TEACHING* , 40 (7), pp. 692-720.
  - \* PliñEIRO, M., BESSIÈRES, D., GACIO, G., SAINT-GUIRONS, H., LEGIDO, J. (8 de Março de 2004). Determination of high-pressure liquid density for determination of high-pressure liquid density for. *Fluid Phase Equilibria* , 127-136.
  - \* PRECKEL, B., SCHLACK, W. (2005). Inert gases as the future inhalational anaesthetics? *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* , 19, 365-379.
  - \* PRECKEL, B., WEBER, N.C., SANDERS, R., MAZE, M., SCHALCK, W. (2006). *Anesthesiology* , 105, 187-197.
  - \* RAMALHO, J. (Junho de 2000). Efeito do envelhecimento sobre viscosidade e estabilidade de emulsões de petróleo do tipo água-óleo. *Boletim Técnico. PETROBRAS* , 43 (2), pp. 100-103.
  - \* RAMEEZ, S., ALOSTA, H., PALMER, A. (2008). Biocompatible and Biodegradable Polymersome Encapsulated Hemoglobin:A Potential Oxygen Carrier. *Bioconjugate Chem.* , 19, 1025-1032.

- 
- \* RATNAKUMARI, L., VYSOTOKAYA, T.N., DUCH, D.S., HEMMINGS, H.C. (2000). Differential Effects of Anesthetic and Nonanesthetic Cyclobutanes on Neuronal Voltage-gated Sodium channels. *Anesthesiology* , 92 (2), 529-541.
  - \* RIESS, J. (2006). Blood Substitutes and Biotechnology. 34 (6), 567-580.
  - \* RIESS, J. G. (2006). Perfluorocarbon-based Oxygen Delivery. *Artificial Cells, Blood Substitutes, and Biotechnology* , 34 (6), 567 — 580.
  - \* RIESS, J. G. (2005). Understanding the Fundamentals of Perfluorocarbons and Perfluorocarbon Emulsions Relevant to In Vivo Oxygen Delivery. *Artificial Cells, Blood Substitutes, and Biotechnology* , 33 (1), pp. 47-63.
  - \* RIESS, J. (2001). Oxygen Carriers ("Blood Substitutes")\_Raison D'Etre, Chemistry, and some Physiology. *Chemical Reviews* , 101 (9), 2797-2919.
  - \* ROSSI, S., WATON, G., KRAFFT, M. P. (2008). Small Phospholipid-Coated Gas Bubbles Can Last Longer than Larger Ones. *ChemPhysChem* , 8, 1982-1985.
  - \* SADTLER, V., KRAFFT, M.P., RIESS, J.G. (1999). Reverse Water-in-fluorocarbon emulsions as a drug delivery system: an in vitro study. *Colloids and Surfaces A: Phycochem. Eng. Aspects* , 147, 309-315.
  - \* SANDERS, R., FRANKS, N., MAZE, M. (2003). Xenon: no stranger to anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* , 91, pp. 709-717.
  - \* SANDERS,R., MA, D., MAZE, M. (2005). Xenon: elemental anaesthesia in clinical. *British Medical Bulletin* , 71, 115–135.
  - \* Secundário, G. d. (2007). Análise do Processo de Elaboração, Avaliação e Implementação dos Programas do Ensino Secundário. Lisboa.
  - \* SMANI, Y., LABRUDE, P., VIGNERON, C., FAIVRE, B. (2007). Les transporteurs d'oxygène à base d'hémoglobine et les tentatives de substituer les globules rouges. *Transfusion Clinique et Biologique* , 14, 464–473.

- 
- \* SONG, W., ROSSKY, P.J., MARONCELLI, M. (2003). Modeling alkane+perfluoroalkane interactions using all-atom potentials: Failure of the usual combining rules. *Journal of Chemical Physics*, 119 (17), pp. 9145-9162.
  - \* STIMSON, L., VATTULAINEN, I., RÓG, T., KARTTUNEN, M. (2005). Exploring the Effect of Xenon on Biomembranes. *Cellular & Molecular Biology Letters*, 10 (4), 563 – 569.
  - \* SUN, G., PALEMR, A. (2008). Preparation of ultrapure bovine and human hemoglobin by anion exchange chromatography. *Journal of Chromatography B*, 867, pp. 1-7.
  - \* SUZUKI, T., KOYAMA, H., SUGIMOTO, M., UCHIDA, I., MASIMO, T. (2002). *Anesthesiology*, 96, 699-704.
  - \* TAHERY, S., LASTER, M., LUI, J., EGER, E., HALSEY, M., KOBLIN, D. (1993). Anesthesia by n-Alkanes not consistent with the Meyer-Overton Hypothesis: Determinations of the Solubilities of Alkanes in Saline and Various Lipids. *Anesth Analg*, 77, 7-11.
  - \* TONNER, P., BANGERT, K., SCHOLZ, J. (2001). Xenon as a Replacement for Nitrous Oxide? *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 15 (3), 491-503.
  - \* TRANCRÉDE, P., BOTHOREL, P., St. ROMAIN, P., PATTERSON, D. (1977). *Faraday Trans II. J. Chem. Soc.*, 73, p. 15.
  - \* TRAYNOR, K. (Junho de 2008). Experts weigh future of blood substitutes. *Am J Health-Syst Pharm*, 65, pp. 1110-1112.
  - \* TRUDELL, J., KOBLIN, D., EGER, E. (1998). A Molecular Description of How Noble Gases and Nitrogen Bind to a Model Site of Anesthetic Action. *Anesth Analg*, 87, 411-424.
  - \* UNESCO, I. (1999). *Ciência para o Século XXI - Um novo Compromisso*. Paris: Unesco.
  - \* VASCONCELOS, C., PRAIA, J., ALMEIDA, L. (2003). Teorias de Aprendizagem e o ensino/aprendizagem das Ciências: da instrução à aprendizagem. *Psicol. esc. educ.*, 7 (1).

- \* WERNER, N.C., TOMA, O, WOLTER, J.I. et al. (2005). *British Journal of Pharmacology* , 144, 123-132.
- \* WLODARCZYK, A., McMILLAN, P., GREENFIELD, S. (2006). High pressure effects in anaesthesia and narcosis. *The Royal Society of Chemistry* , 35, pp. 890–898.

### Referências da Web

- \* <http://alfa.fct.mctes.pt/fct> . (s.d.). Obtido em 12 de Junho de 2009, de alfa.fct.mctes.pt.
- \* <http://lsvr12.kanti-frauenfeld.ch/KOJ/Java/Diffusion.html> . (s.d.). Obtido em 15 de Março de 2009, de lsvr12.kanti-frauenfeld.ch.
- \* <http://nautilus.fis.uc.pt/st2.5/scenes-p/elem/e00800.html>. (06 de Março de 2008). Obtido de nautilus.fis.uc.pt.
- \* <http://patentados.com/img/2007/imidazol-1-il-metil-piridazina-como-bloqueadores-del-receptor-de-n-metil-d-aspartato-nmda.png> . (s.d.). Obtido em 18 de Julho de 2008, de patentados.com.
- \* <http://pcserver.iqm.unicamp.br/~mgo/cursos/qf732/introducao.pdf> . (s.d.). Obtido em 23 de Junho de 2008, de pcserver.iqm.unicamp.br.
- \* <http://tiosa.com/?q=X%C3%A9non>. (s.d.). Obtido em 10 de Junho de 2007, de tiosa.com.
- \* <http://tiosam.com/?q=X%C3%A9non> . (s.d.). Obtido em 5 de Agosto de 2008, de tiosam.com.
- \* <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/c/c6/4-hydroxybutanoic-acid.png/180px-4-hydroxybutanoic-acid.png> . (s.d.). Obtido em 11 de Agosto de 2008, de upload.wikimedia.org.

- 
- \* <http://www.3dchem.com/imagesofmolecules/Propofol.gif>. (s.d.). Obtido em 30 de Junho de 2008, de [www.3dchem.com](http://www.3dchem.com).
  - \* <http://www.airliquide.pt/en/Solcoes/ProdutosServicos/Azoto/Index.asp>. (06 de Março de 2008). Obtido de [www.airliquide.pt](http://www.airliquide.pt).
  - \* <http://www.airliquide.pt/en/Solucoes/ProdutosServicos/GasesRaros/index.asp>. (06 de Março de 2008). Obtido de [www.airliquide.pt](http://www.airliquide.pt).
  - \* <http://www.airliquide.pt/en/Solucoes/ProdutosServicos/GasesRaros/index.asp>. (06 de Março de 2006). Obtido de [www.airliquide.pt](http://www.airliquide.pt).
  - \* [http://www.anestesiaenmexico.org/SUPLEMENTO/Sup1/art/Ketamina\\_clip\\_image002.jpg](http://www.anestesiaenmexico.org/SUPLEMENTO/Sup1/art/Ketamina_clip_image002.jpg). (s.d.). Obtido em 5 de Outubro de 2008, de [www.anestesiaenmexico.org](http://www.anestesiaenmexico.org).
  - \* <http://www.cienciahoje.pt/index.php?oid=17041&op=all>. (s.d.). Obtido em 7 de Junho de 2009, de [www.cienciahoje.pt](http://www.cienciahoje.pt).
  - \* <http://www.fchampalimaud.org/images/uploads/CadernoProfessores.pdf>. (s.d.). Obtido em 8 de Junho de 2009, de [www.fchampalimaud.org](http://www.fchampalimaud.org).
  - \* [http://www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/ano0506/eter/ETER\\_ficheiros/page0003.htm](http://www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/ano0506/eter/ETER_ficheiros/page0003.htm). (s.d.). Obtido em 29 de Julho de 2008, de [www.ff.up.pt](http://www.ff.up.pt).
  - \* <http://www.freepatentsonline.com/4280996.html>. (Julho de 2008). Obtido em 28 de Maio de 2009, de [www.freepatentsonline.com](http://www.freepatentsonline.com).
  - \* <http://www.med.umich.edu/liquid/whatislv.html>. (23 de Setembro de 2000). Obtido em 10 de Outubro de 2009, de [www.med.umich.edu](http://www.med.umich.edu).
  - \* <http://www.proacad.ufpe.br/congrad/2002/cd/pdf/165.PDF>. (s.d.). Obtido em 29 de Julho de 2008, de [www.proacad.ufpe.br](http://www.proacad.ufpe.br).
  - \* <http://www.saob.org.ar/index.php?opertion=view&node=112>. (s.d.). Obtido em 20 de Novembro de 2009, de [www.saob.org.ar](http://www.saob.org.ar).

- 
- \* [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-70942005000100013&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-70942005000100013&script=sci_arttext). (s.d.). Obtido em 29 de Julho de 2008, de [www.scielo.br](http://www.scielo.br).
  - \* <http://www.unesco.org/science/wcs/youth.htm#table>. (s.d.). Obtido em 14 de Junho de 2009, de [www.unesco.org](http://www.unesco.org).
  - \* <http://www.youtube.com/watch?v=2TrQkSHpoxQ&NR=1>. (s.d.). Obtido em 17 de Março de 2009, de [www.youtube.com](http://www.youtube.com).
  - \* <http://www.youtube.com/watch?v=WXOBJEXxNEo&feature=related>. (s.d.). Obtido em 17 de Março de 2009, de [www.youtube.com](http://www.youtube.com).
  - \* <http://www2.compendium.com.ar/cimc99/seminarios/moreira/nitrico.html>. (s.d.). Obtido em 2 de Dezembro de 2009, de [www2.compendium.com.ar](http://www2.compendium.com.ar).
  - \* [http://pt.wikipedia.org/wiki/%C3%93xido\\_n%C3%ADtrico](http://pt.wikipedia.org/wiki/%C3%93xido_n%C3%ADtrico). (s.d.). Obtido em 12 de Dezembro de 2008, de [pt.wikipedia.org](http://pt.wikipedia.org)
  - \* [http://www.atticochassot.com.br/apresent\\_pessoal.htm](http://www.atticochassot.com.br/apresent_pessoal.htm). Obtido em 7 de Dezembro de 2009, de [www.atticochassot.com.br](http://www.atticochassot.com.br).



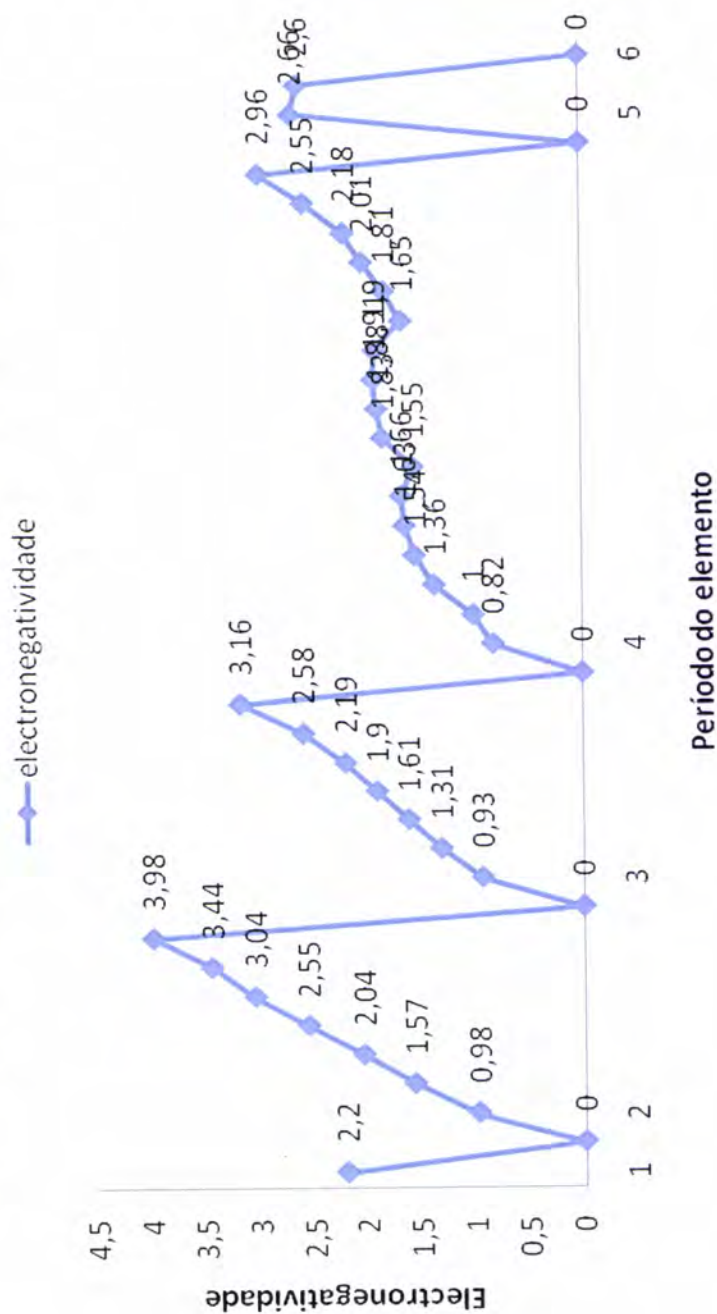
## ***Anexos***

**Anexo 1****Tabela 1** - Valores das energias de ligação das principais ligações químicas entre elementos nos compostos orgânicos

Ligação Química	Energia de ligação (kJ/mol)	Ligação Química	Energia de ligação (kJ/mol)
<b>C – C</b>	347	<b>C – F</b>	552
<b>C – H</b>	413	<b>C – Cl</b>	397
<b>C – O</b>	358	<b>C - Br</b>	284
<b>C – N</b>	305	<b>N – H</b>	393
<b>O – S</b>	265	<b>O – H</b>	464
<b>N – P</b>	297	<b>N – O</b>	201
<b>P – H</b>	297		

**Anexo 2 – Variação da electronegatividade ao longo do período**

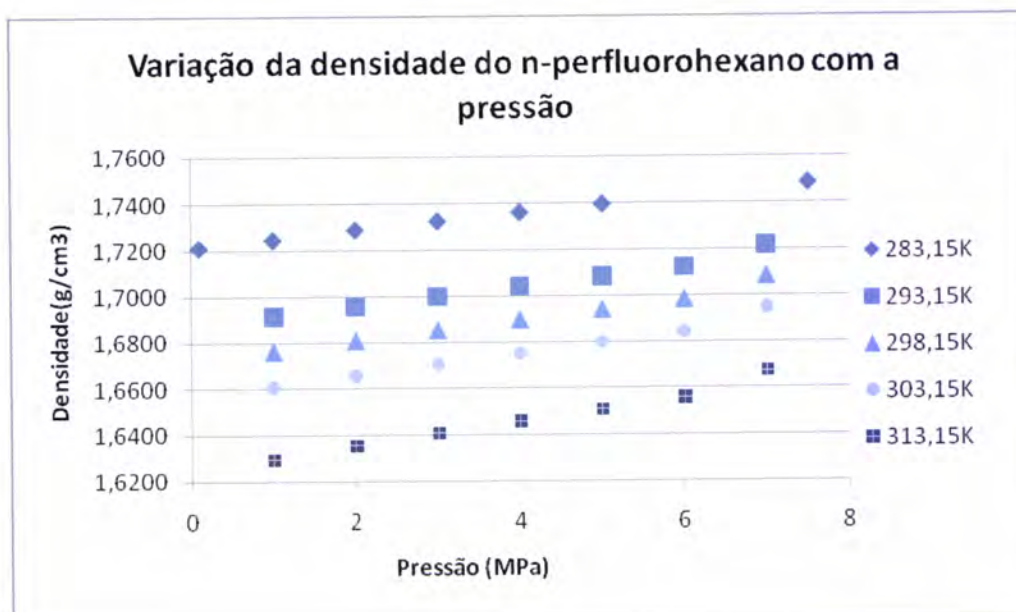
**Variação da Electronegatividade ao longo do período**



**Anexo 3** - Representação gráfica da variação da densidade do n-perfluorohexano com a pressão

Densidade do n-perfluorohexano

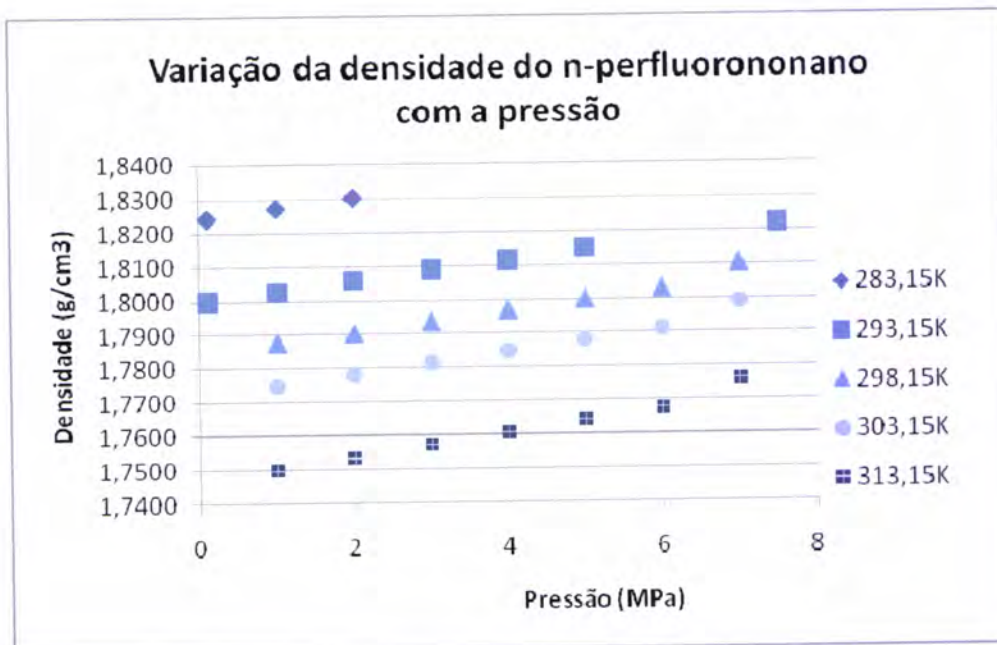
P(MPa)	T (K)				
	283,15	293,15	298,15	303,15	313,15
0,1	1,7210	1,6912	1,6762	1,6609	1,6295
1	1,7245	1,6954	1,6808	1,6658	1,6352
2	1,7287	1,6997	1,6853	1,6705	1,6406
3	1,7324	1,7038	1,6897	1,6752	1,6457
4	1,7360	1,7079	1,6940	1,6798	1,6508
5	1,7395	1,7119	1,6983	1,6842	1,6557
7,5	1,7482	1,7214	1,7083	1,6946	1,6671



**Anexo 4** - Representação gráfica da variação da densidade do n-perfluorononano com a pressão

Densidade do n-perfluorononano

P(MPa)	T (K)				
	283,15	293,15	298,15	303,15	313,15
0,1	1,8243	1,7996	1,7876	1,7747	1,7498
1	1,8272	1,8025	1,7904	1,7779	1,7533
2	1,8302	1,8058	1,7937	1,7813	1,7570
3		1,8088	1,7969	1,7846	1,7606
4		1,8116	1,8000	1,7878	1,7642
5		1,8148	1,8031	1,7910	1,7676
7,5		1,8219	1,8104	1,7989	1,7760



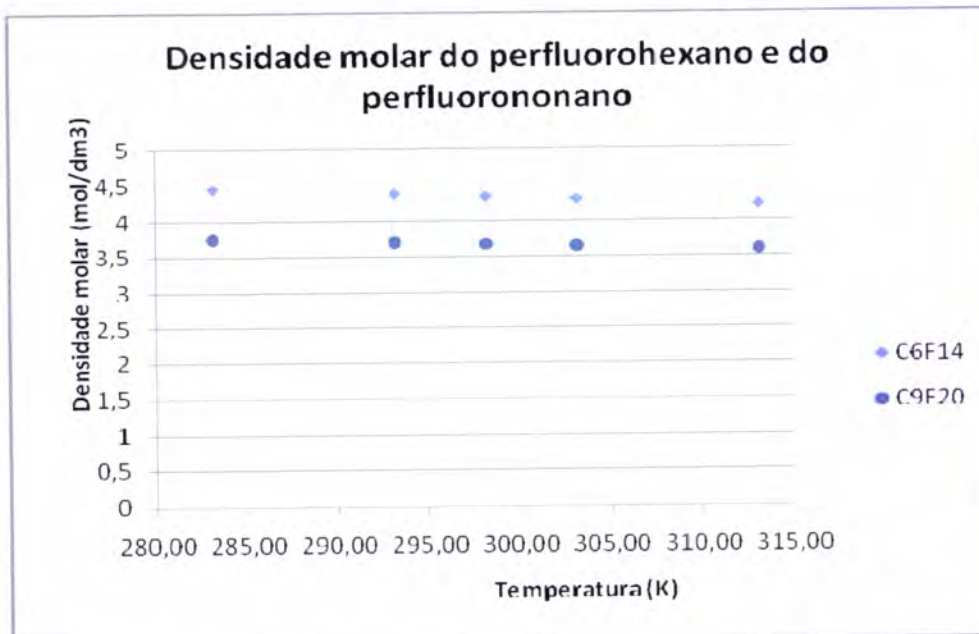
## Anexo 5

Representação gráfica da densidade molar do perfluorohexano e do perfluorononano em função da temperatura.

Mm= 388,0418

Mm= 488,0643

Perfluorohexano		$C_6F_{14}$	Perfluorononano		$C_9F_{20}$
T(K)	$\rho(g/cm^3)$	$\rho(mol/dm^3)$	T(K)	$\rho(g/cm^3)$	$\rho(mol/dm^3)$
283,15	1,7245	4,444108856	283,15	1,8272	3,74376901
293,15	1,6954	4,369116935	293,15	1,8025	3,69316092
298,15	1,6808	4,331492123	298,15	1,7904	3,66836911
303,15	1,6658	4,292836493	303,15	1,7779	3,64275773
313,15	1,6352	4,213979009	313,15	1,7533	3,59235453



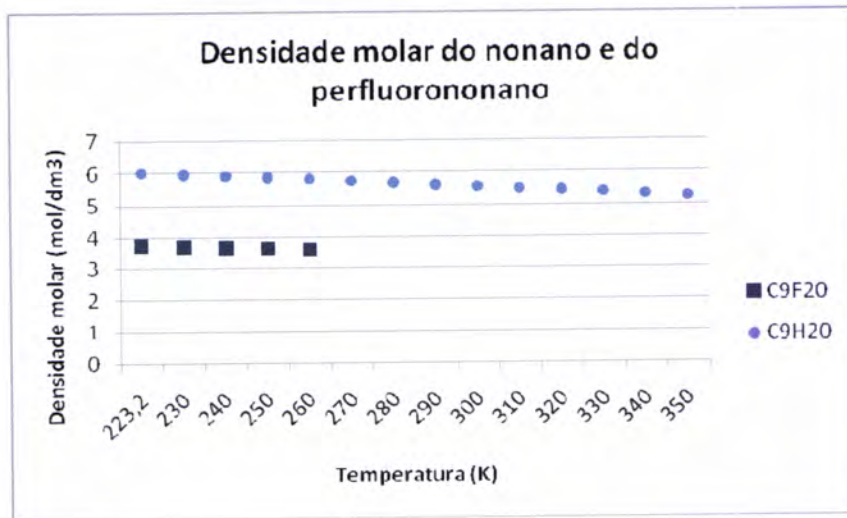


**Anexo 6**

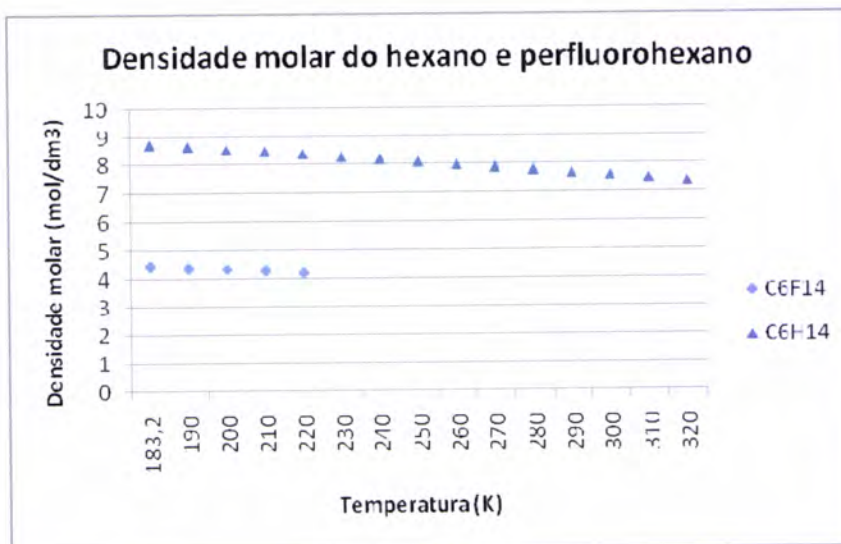
- A. Representação gráfica da densidade molar do nonano e do perfluorononano em função da temperatura.
- B. Representação gráfica da densidade molar do hexano e do perfluorohexano em função da temperatura.
- C. Representação gráfica da densidade molar dos alcanos e respectivos perfluorocarbonetos em função da temperatura.

Hexano		Nonano	
T/K	$\rho(\text{mol/dm}^3)$	T/K	$\rho(\text{mol/dm}^3)$
183,2	8,740645	223,2	6,009276
190	8,675681	230	5,969804
200	8,579787	240	5,91153
210	8,483407	250	5,852968
220	8,386473	260	5,79409
230	8,288907	270	5,73487
240	8,190627	280	5,675278
250	8,091539	290	5,615279
260	7,991541	300	5,554838
270	7,890518	310	5,493916
280	7,788342	320	5,432468
290	7,684872	330	5,370445
300	7,579945	340	5,307795
310	7,473379	350	5,244458
320	7,364967	360	5,180366
330	7,254471	370	5,115446
340	7,141616	380	5,049613
350	7,026083	390	4,982771
360	6,907498	400	4,914812
370	6,785419	410	4,845612
380	6,659315	420	4,775027
390	6,528545	430	4,702892
400	6,392316	440	4,629012
		450	4,553156
		460	4,475051
		470	4,394365

**A**

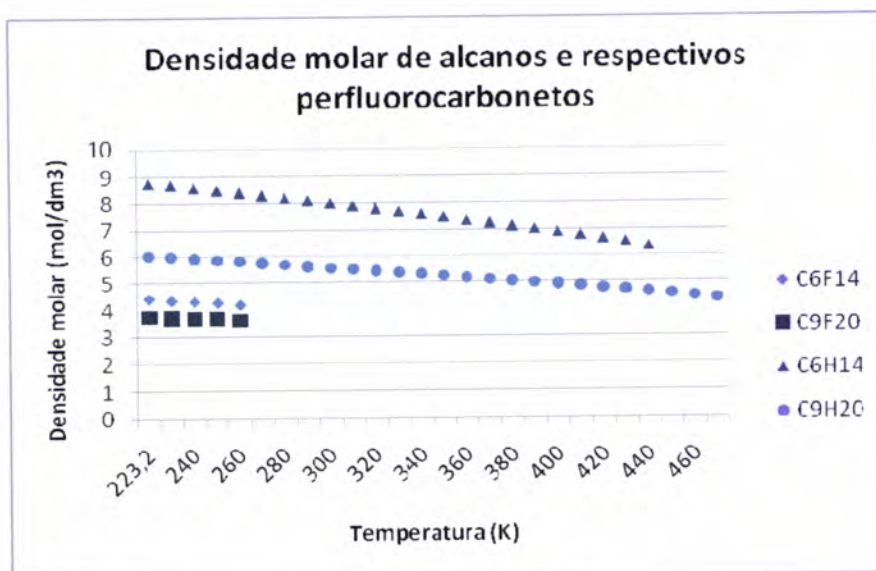


**B**





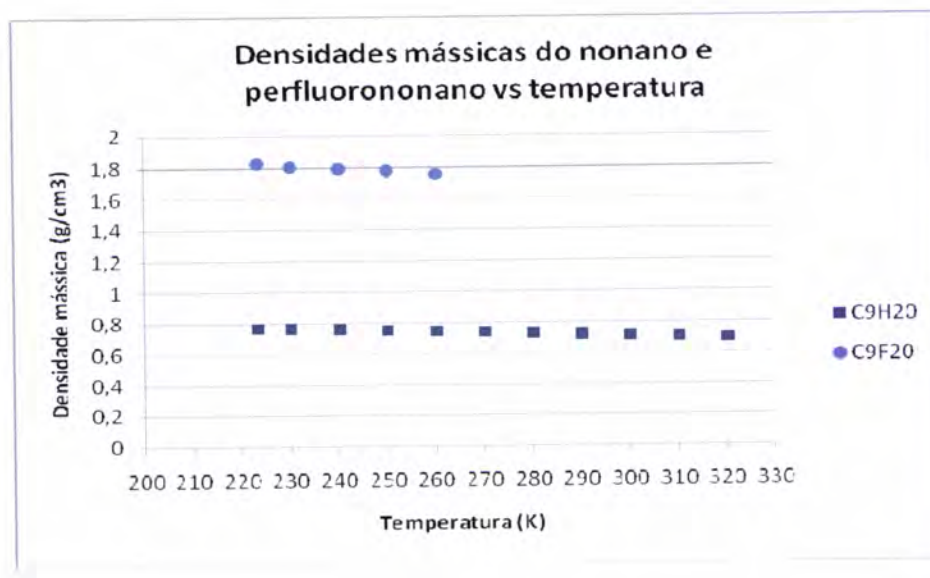
C



## Anexo 7

Representação gráfica da densidade mássica do nonano e perfluorononano em função da temperatura.

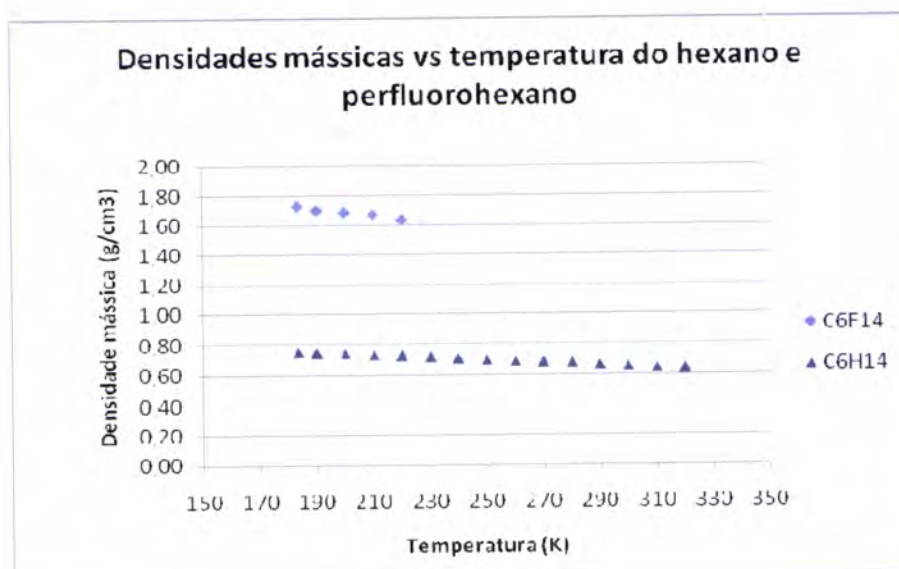
Nonano		Perfluorononano	
T/K	$\rho(\text{g/cm}^3)$	T(K)	$\rho(\text{g/cm}^3)$
223,2	0,77072	283,15	1,8272
230	0,765658	293,15	1,8025
240	0,758184	298,15	1,7904
250	0,750673	303,15	1,7779
260	0,743122	313,15	1,7533
270	0,735526		
280	0,727883		
290	0,720188		
300	0,712436		
310	0,704623		
320	0,696742		



## Anexo 8

Representação gráfica da densidade mássica do hexano e perfluorohexano em função da temperatura.

Hexano		Perfluorohexano	
T/K	$\rho(\text{g/cm}^3)$	T(K)	$\rho(\text{g/cm}^3)$
183,2	0,753228	283,15	1,7245
190	0,74763	293,15	1,6954
200	0,739366	298,15	1,6808
210	0,731061	303,15	1,6658
220	0,722707	313,15	1,6352
230	0,7143		
240	0,70583		
250	0,697291		
260	0,688674		
270	0,679968		
280	0,671163		
290	0,662247		
300	0,653204		
310	0,644021		
320	0,634679		

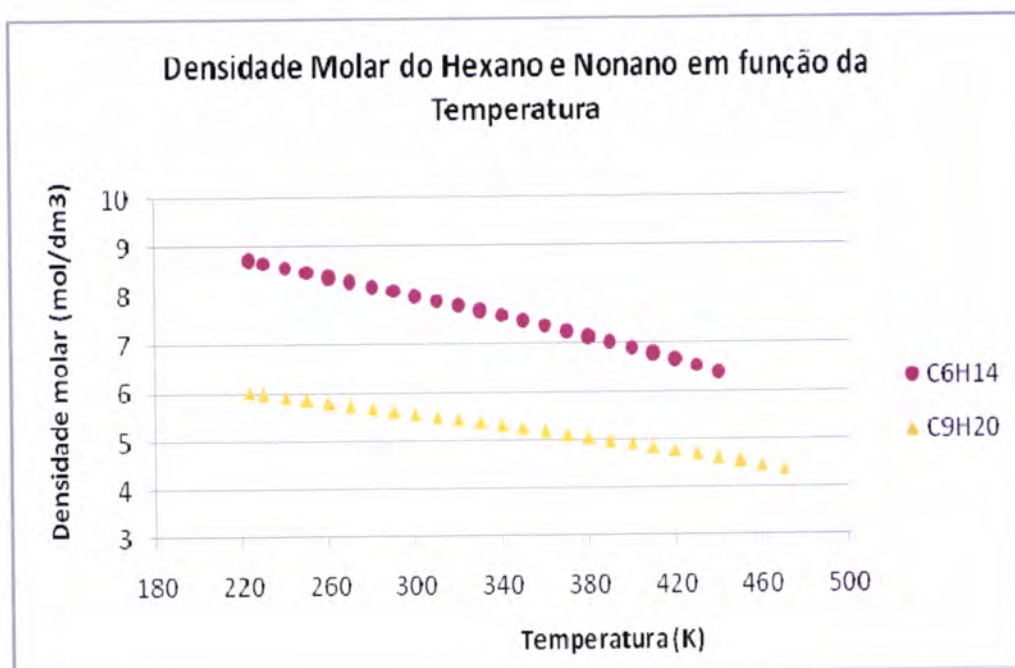






## Anexo 9

Representação gráfica da densidade molar do nonano e hexano em função da temperatura.

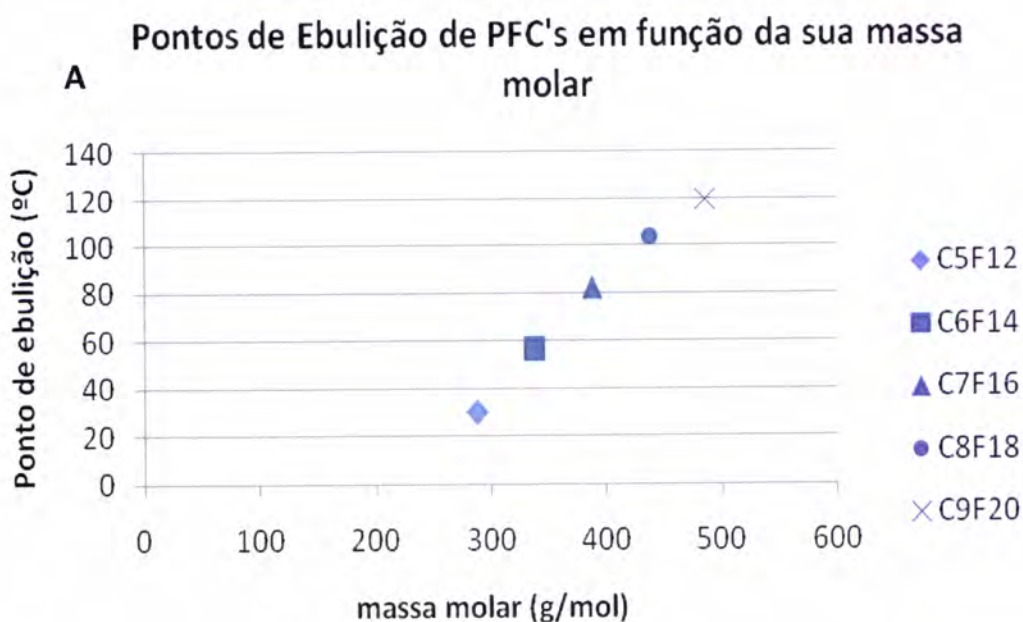


## Anexo 10

Representação gráfica dos pontos de ebulição dos PFC em função da sua massa molar (A), pontos de ebulição de alcanos em função do número de carbono (B) e representação dos pontos de ebulição de alcanos e perfluoroalcanos em função do número de carbonos (C)

Pontos de Ebulição de Perfluoroalcanos

Nº Carbonos	Formula	Massa molar	Ponto ebulição (°C)
5	C <sub>5</sub> F <sub>12</sub>	288	30
6	C <sub>6</sub> F <sub>14</sub>	338	57
7	C <sub>7</sub> F <sub>16</sub>	388	82
8	C <sub>8</sub> F <sub>18</sub>	438	104
9	C <sub>9</sub> F <sub>20</sub>	488	119



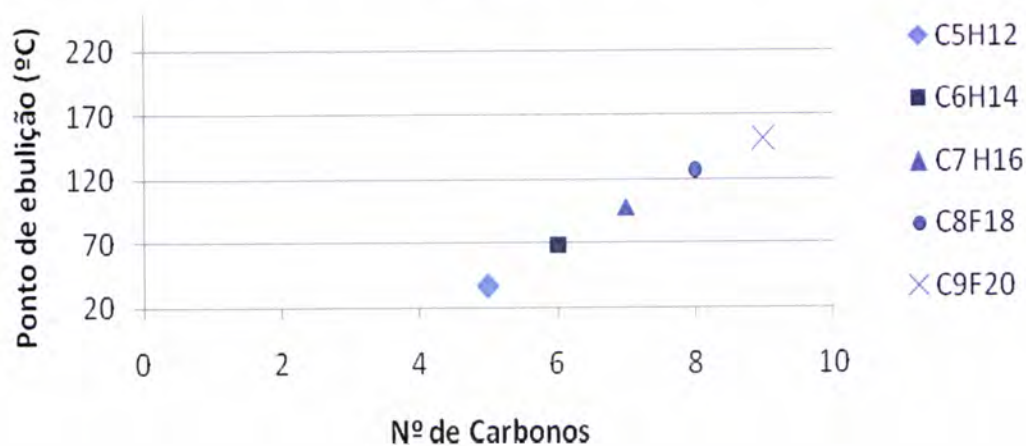


## Pontos de Ebulição de Alcanos

**B**

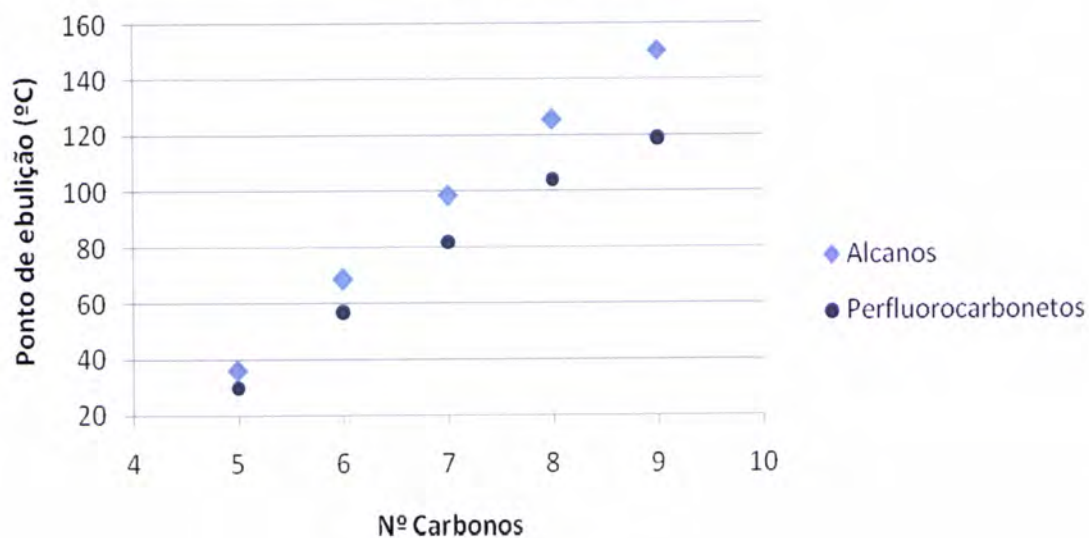
Nº Carbonos	Formula	Massa molar	Ponto ebulição (°C)
5	C <sub>5</sub> H <sub>12</sub>	72	36,1
6	C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>	86	68,7
7	C <sub>7</sub> H <sub>16</sub>	100	98,4
8	C <sub>8</sub> F <sub>18</sub>	114	125,7
9	C <sub>9</sub> F <sub>20</sub>	128	150,8

## Pontos de Ebulição de Alcanos em função do Nº de Carbonos



C

Pontos de Ebulição de Alcanos e Perfluoroalcanos em função do N<sup>o</sup> de Carbonos





## Anexo 11

Representação gráfica da solubilidade de oxigénio em hexano, perfluorohexano e octano.

Hexano		Perfluorohexano		Perfluorooctano	
Temp. (K)	Fracção molar	Temp. (K)	Fracção molar	Temp. (K)	Fracção molar
288,89	2,17	288,69	4,94	289,84	5,61
293,20	2,10	293,38	4,68	293,35	5,62
298,10	1,99	299,36	4,23	297,74	5,36
298,51	1,99	303,36	3,75	303,31	5,19
298,86	1,99	303,37	3,79	307,72	5,02
303,45	1,83	303,41	3,75	312,34	4,90
307,84	1,69	303,47	3,76		
312,44	1,55	307,83	3,42		
		312,58	2,94		

Solubilidade de oxigénio em C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>; C<sub>6</sub>F<sub>14</sub> e C<sub>8</sub>F<sub>18</sub>

