

Entrevista Tchê-Química com Sebastião J. Formosinho

*** ATENÇÃO * O CONTEÚDO DA ENTREVISTA A SEGUIR ESTA ESCRITO EM PORTUGUÊS DE PORTUGAL * ATENÇÃO ***

Com o objetivo de estreitar os laços com nossos irmãos Portugueses a Tchê-Química Group obteve uma entrevista com o Professor Sebastião J. Formosinho, Catedrático da Universidade de Coimbra.

Trata-se de um professor, cientista e pesquisador altamente qualificado que, atualmente, realiza pesquisas com a Terapia Foto-dinâmica e Fluídos Supercríticos, dentre outras atividades.



1- Há quanto tempo o senhor leciona?

Como tirocinante comecei a leccionar aulas teórico-práticas desde 1962, depois já como assistente desde 1964 na Universidade de Coimbra e nos Estudos Gerais de Moçambique. Interrompi por dois anos para cumprir o serviço militar entre 1966 e 1968. Realizei o meu doutoramento entre Setembro de 1968 e Junho de 1971 na *Royal Institution* sob a orientação do Prof. George Porter, Prémio Nobel da Química. Durante dois anos do meu doutoramento fui *demonstrator* de Química-Física no *University College* em Londres.

2- Há quanto tempo o senhor é professor na Universidade de Coimbra?

Sou Professor Auxiliar na Universidade de Coimbra desde Setembro de 1971 e Professor Catedrático na mesma universidade desde Julho de 1979. Sou

portanto catedrático há 24 anos. No âmbito da minha actividade pedagógica publiquei diversos manuais universitários, editados pela **Fundação Calouste Gulbenkian**, e no final de 2003, em colaboração com o Prof. Luís Arnaut, foi publicado pela Imprensa da Universidade de Coimbra um manual intitulado "Cinética Química" que dá um desenvolvimento pedagógico à teoria ISM por nós desenvolvida em Coimbra.

3- O que é a Terapia Foto-dinâmica (Photodynamic therapy (PDT))?

A PDT consiste na utilização de luz para detectar e curar tumores. Na terapia foto-dinâmica o paciente é injectado com um fotossensibilizador com selectividade pelos tecidos das células tumorais, seguindo-se a irradiação do tumor. O fotossensibilizador absorve luz e transfere a sua energia para o oxigénio molecular, gerando oxigénio-

singuleto ($^1\Delta_g$) que ataca os tecidos. O remédio que destrói as células tumorais é o oxigénio-singuleto. A detecção do tumor para efeitos de irradiação processa-se através da fluorescência que o fotossensibilizador emite.

4- A PDT é uma arte recente? Há quanto tempo o senhor pesquisa a PDT?

As propriedades foto-químicas dos fotossensibilizadores ideais são: i) estabilidade, pureza e um prazo de validade longo; ii) coeficiente de absorção molar elevado na «janela terapêutica» (600-1000 nm) para que a luz penetre através dos tecidos; transferência de energia eficaz com formação de oxigénio-singuleto com rendimento quântico elevado. Como o precursor do oxigénio-singuleto é o estado tripleto T_1 do fotossensibilizador, requer-se que o estado tripleto se forme com um rendimento quântico próximo >>

<p>da unidade, que possua uma energia electrónica pelo menos 20 kJ/mol superior à do oxigénio-singuleto e ainda que tenha um tempo de vida longo (> 5 microssegundos). As propriedades biológicas ideais do fotossensibilizador são: i) baixa toxicidade no escuro; ii) acumulação selectiva e retenção prolongada nos tecidos tumorais; iii) fotobranqueamento controlado para permitir uma maior penetração da luz durante a terapia e evitar fotossensibilizar a pele.</p> <p>A PDT começou nos anos sessenta. As porfirinas têm sido dos fotossensibilizadores mais aplicados no campo, como as Fotofrininas, mas há estudos e aplicações com clorinas e bacterioclorinas; as ftalocianinas também têm sido empregues em PDT.</p> <p>Os nossos estudos em colaboração com o Grupo de Síntese Orgânica do Departamento de Química da Universidade de Coimbra têm incidido sobre o desenvolvimento de novas moléculas, com melhor absorção na janela terapêutica e um maior rendimento de formação de tripleto e de oxigénio-singuleto. Uma tal colaboração, mais directamente conduzida pelo Prof. Luís Arnaut no Grupo de Fotoquímica que dirijo, remonta ao ano de 1996 e o primeiro artigo foi publicado dois anos depois¹.</p>	<p>5- Quais são as principais aplicações deste ramo de pesquisa?</p> <p>Tratamento de cancros de pele e da boca, e ainda de cancro do pulmão, esófago, bexiga e de doenças da pele como a psoríase.</p> <p>6- Quais são os benefícios da PDT em relação aos tratamentos convencionais contra tumores?</p> <p>Os tratamentos do cancro por PDT são eficazes, em geral, com uma ou duas sessões de tratamento. Os inconvenientes estão no custo elevado e no facto de o paciente ter de permanecer no escuro cerca de uma semana, para evitar reacções de fotossensibilização da pele.</p> <p>A grande vantagem do PDT relativamente à radioterapia e à quimioterapia provém da utilização da radiação no infravermelho e de fármacos pouco tóxicos, o que reduz significativamente os efeitos secundários.</p> <p>7- A PDT pode ser utilizada em qualquer tipo de tumor ou somente para tumores cutâneos?</p> <p>A eficácia do tratamento assenta na possibilidade de fazer chegar a luz de irradiação junto ao tumor, e com o uso de fotossensibilizadores com elevados</p>	<p>coeficientes de absorção molar no infravermelho pode-se usar luz que penetra profundamente nos tecidos. Presentemente a PDT é aplicada a tratamento de cancros não-superficiais, se bem que o tratamento seja mais fácil no cancro da pele.</p> <p>8- O senhor tem trabalhado em conjunto com o Grupo de Processos e Síntese Orgânica do Centro de Química de Coimbra na síntese de meso-tetra(2-Halophenyl)porphyrines. É uma característica importante para o composto ser opticamente inativo na PDT?</p> <p>O Grupo de Processos e Síntese Orgânica do Centro de Química do Departamento de Química da Universidade de Coimbra tem uma longa experiência na síntese de porfirinas e com estratégias de síntese com impacto no domínio. A colaboração entre os dois grupos vale-se desta experiência sintética e da nossa nos domínios da fotoquímica, com recurso a modelos teóricos que permitem planear melhor a investigação a realizar e recorrer a técnicas cinéticas de reacções rápidas que o meu grupo dispõe. A compreensão dos factores que controlam os processos de interacções fracas em estados electrónicos excitados, como conversão interna, conversão intersistemas e >></p>
---	--	--

<p>transferência de energia, é benéfica para o design de novos fotossensibilizadores para a PDT. Ver, por exemplo, o artigo indicado².</p> <p>Fotossensibilizadores não opticamente activos são úteis porque atenuam reacções de fotossensibilização da pele.</p> <p>9- Compostos opticamente activos podem trazer algum tipo de problema ou benefício na Terapia?</p> <p>Para além de evitar ou atenuar reacções indesejáveis pós-tratamento, a inactividade óptica do fotossensibilizador é vantajosa porque confere uma maior universalidade a este tipo de tratamento. O remédio vem do oxigénio-singuleto e dispomos de boas teorias para nos ajudarem a controlar a sua formação.</p> <p>10- Quanto à sua pesquisa sobre fluídos supercríticos, que avanços já foram feitos neste área?</p> <p>Poderia parecer demasiado ingénuo desenvolver um programa científico para estimar as constantes cinéticas, k, de reacções elementares em termos das propriedades de reagentes, e produtos e partir deles construir as propriedades do estado de transição. Mas foi um programa que foi desenvolvido com êxito entre 1985 e 2003 e culminou com a publicação de um artigo</p>	<p>sobre o modelo ISM (<i>interaction- and intersection-state model</i>) para quebra e formação de ligações. O artigo apresenta cálculos de k em cerca de cem reacções elementares incluindo sistemas poliatómicos, em acordo com os dados experimentais dentro de uma ordem de grandeza³. Os factores relevantes são: i) energia de reacção; ii) comprimentos de equilíbrio das ligações reactivas nos reagentes e produtos; iii) curvas de energia potencial das ligações reactivas em reagentes e produtos; iv) ordem de ligação no estado de transição medida pelo parâmetro de electrofilicidade de Parr.</p> <p>Na sua formulação de interacção, ISM foi aplicado ao estudo de reacções de transferência de electrões⁴. As conclusões mais relevantes vão contra a visão que a Teoria de Marcus clássica (TM) proporcionou para o campo e que é incorporada nos modelos quânticos. A TM estima por <i>excesso</i> a reorganização do solvente e estima por <i>defeito</i> a reorganização interna. Há pois uma compensação de efeitos que dá conta dos êxitos da teoria na estimativa de constantes cinéticas, mormente em «reacções de troca» (atéricas) em complexos de metais de transição; quando tais efeitos se não compensam surgem</p>	<p>anomalias graves, em desacordos com dados cinéticos experimentais por várias ordens de grandeza como na reacção $\text{Co}(\text{OH}_2)_6^{3+/2+}$. A TM previu a existência de uma «região invertida» quando se estuda a velocidade de transferência electrónica em famílias de reacções: as constantes cinéticas, k, aumentam quando a energia de reacção baixa, ΔG^0, passam por um máximo e depois diminuem. Mas existem regimes, como o de Rehm-Weller, em que se atinge um patamar controlado por difusão.</p> <p>ISM também calcula constantes cinéticas em bom acordo com os dados experimentais e sem as anomalias da TM. As barreiras de energia são devidas a uma reorganização interna em que as ligações reactivas das espécies oxidada e reduzida atingem uma configuração comum na qual o electrão pode transitar de um modo isoenergético entre as duas formas. Mais, ISM prevê a existência de um conjunto mais rico de padrões de reactividade, com duas regiões invertidas, o regime de Rehm-Weller e uma «dupla região invertida». Esta variedade de regimes depende do acoplamento entre os reagentes e o meio do solvente. Foi com o objectivo de observar a «dupla região invertida» em reacções >></p>
---	---	--

<p>ultra-exotérmicas ($\Delta G^0 = -80$ kcal/mol) de transferência reversa de electrões em pares iónicos que procurámos novos meios de reactividade como o dióxido de carbono em condições super-críticas, CO₂sc.</p> <p>A vantagem deste meio é que com um aumento de pressão de 74 bar a 300 bar a 35 °C é possível aumentar a densidade do solvente CO₂sc por um factor de 3,6 vezes. Nestas condições observámos a «dupla região invertida» e o correspondente artigo está a ser ultimado para publicação.</p> <p>11- O Senhor já utiliza o CO₂ para fazer a extração de algum produto?</p> <p>Os nossos objectivos são mais de investigação fundamental, o que não excluiu a utilização de CO₂sc como meio de reacção para a obtenção de novos produtos ou novas estratégias de síntese mais amigas do ambiente.</p>	<p>12- Este tipo de extração tem-se mostrado economicamente viável?</p> <p>A possível relevância económica de tais estudos ainda se encontra longe de um horizonte temporal previsível. O facto de a natureza do solvente poder aumentar as energias de reorganização na transferência de electrão e a eficiência de separação de carga pode mostrar-se relevante para a construção de células solares de maior eficiência ou no design de equipamentos de electrónica molecular.</p> <p>13- Quanto aos ambientalistas, eles podem ter alguma razão quando argumentam que o CO₂ é um poluente da atmosfera?</p> <p>As temperaturas médias do ar aumentaram cerca de 1 °C desde meados do século XIX; o recorde foi alcançado em 1998. A actividade solar deverá ser responsável, em larga medida</p>	<p>por um tal aumento, mas dado que o dióxido de carbono contribui em cerca de 64% para o efeito de estufa seria prudente evitar o seu aumento ou mesmo reduzir o contributo proveniente de muitas actividades humanas que o geram: actividades industriais, transportes.</p> <p>A utilização de CO₂sc nas nossas investigações e a sua eventual aplicação industrial não é, porém, um factor de agravamento do impacto ambiental do dióxido de carbono. O gás utilizado é um produto secundário de actividades industriais já existentes. Em vez de ser libertado para a atmosfera nessas actividades, o gás é recolhido, armazenado e depois utilizado em substituição de solventes orgânicos. Assim, uma nova utilização do CO₂sc corresponde a uma reciclagem do dióxido de carbono, à qual se acrescenta a redução do impacto ambiental dos solventes orgânicos, alguns deles halogenados.</p> <p>•</p>
--	---	--

FOTO DO GRUPO DE PESQUISA DO PROFESSOR S. J. FORMOSINHO.



Professor S. J. Formosinho, está localizado no centro da imagem.

Sebastião J. Formosinho
University of Coimbra
Chemistry Department
3049 Coimbra
PORTUGAL
e-mail: <sformosinho@qui.uc.pt>
Home page: <<http://www.who.uc.pt/Pessoais/SebastiaoFormosinho/index.htm>>

Referências

1 M. Pineiro, A. L. Carvalho, M. M. Pereira, A. M. d.A. Rocha Gonsalves, L. G. Arnaut, S.J. Formosinho, "Photoacoustic Measurements of Porphyrin Triplet State Quantum Yields and Singlet Oxygen Efficiencies", *Chem. Eur. J.*, **4**, 2299-2307 (1998).

2 M. E. G. Azenha, A. C. Serra, M. Pineiro, M. M. Pereira, J. Seixas de Melo, L. G. Arnaut, S. J. Formosinho, A. M. d.A. Rocha Gonsalves, "Heavy-atom Effects on Metalloporphyrin and polyhalogenated porphyrins", *Chem. Phys.*, **280**, 177-190 (2002).

3 L. G. Arnaut, Alberto A. C. C. Pais, S. J. Formosinho, M. Barroso, "Absolute Rate Calculations for Atom Abstractions by Radicals. Energetic, Structural and Electronic Factors", *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 5236-5246 (2003).

4 S. J. Formosinho, L.G. Arnaut, R. Fausto, "A Critical Assessment of Classical and Semi-classical Models for Electron Transfer Reactions in Solution", *Prog. React. Kinetics*, **23**, 1-90 (1998).