

# IMPORTÂNCIA DO CONHECIMENTO DOS DIFERENTES CAMPOS DE ATUAÇÃO DA QUÍMICA NO DESENVOLVIMENTO ESTUDANTIL E PROFISSIONAL: DA TEORIA PARA A PRÁTICA

MARIA DE FÁTIMA SIMÃO JUCÁ CRUZ  
Organizadora

**ARCO**  
EDITORES



# IMPORTÂNCIA DO CONHECIMENTO DOS DIFERENTES CAMPOS DE ATUAÇÃO DA QUÍMICA NO DESENVOLVIMENTO ESTUDANTIL E PROFISSIONAL: DA TEORIA PARA A PRÁTICA

MARIA DE FÁTIMA SIMÃO JUCÁ CRUZ  
Organizadora

**ARCO**  
EDITORES ● ● ●



Esta obra é de acesso aberto.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e a autoria e respeitando a Licença Creative Commons indicada.



### CONSELHO EDITORIAL

Prof. Dr. Thiago Ribeiro Rafagnin, UFOB.

Prof. Dr. Deivid Alex dos Santos, UEL

Prof. Dr. Adilson Tadeu Basquerote Silva, UNIDAVI.

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Camila do Nascimento Cultri, UFSCar.

Prof. Dr. Gilvan Charles Cerqueira de Araújo, UCB.

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Fabiane dos Santos Ramos, UFSM.

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Alessandra Regina Müller Germani, UFFS.

Prof. Dr. Everton Bandeira Martins, UFFS.

Prof. Dr. Erick Kader Callegaro Corrêa, UFN.

Prof. Dr. Pedro Henrique Witchs, UFES.

Prof. Dr. Mateus Henrique Köhler, UFSM.

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Liziany Müller, UFSM.

Prof. Dr. Camilo Darsie de Souza, UNISC.

Prof. Dr. Dioni Paulo Pastorio, UFRGS.

Prof. Dr. Leandro Antônio dos Santos, UFU.

Prof. Dr. Rafael Nogueira Furtado, UFJF.

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Francielle Benini Agne Tybusch, UFN.

Prof<sup>a</sup> DR<sup>a</sup>. Mônica Aparecida Bortolotti, UNICENTRO

Prof<sup>a</sup>. Msc. Maricléia Aparecida Leite Novak, UNICENTRO

Prof. Msc. Sergio Ricardo Gaspar

Prof<sup>a</sup> Msc. Elizandra Petriu Gasparelo, UNICENTRO

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)**

Importância do conhecimento dos diferentes campos de atuação da química no desenvolvimento estudantil e profissional [livro eletrônico] : da teoria para a prática / organização Maria de Fátima Simão Jucá Cruz. -- 1. ed. -- Santa Maria, RS : Arco Editores, 2022. PDF.

Vários autores.

Bibliografia.

ISBN 978-65-5417-076-5

1. Química - Estudo e ensino I. Cruz, Maria de Fátima Simão Jucá.

22-139276

CDD-540.7

**Índices para catálogo sistemático:**

1. Química : Estudo e ensino 540.7

Aline Grazielle Benitez - Bibliotecária - CRB-1/3129



10.48209/978-65-5417-076-5

*Diagramação e Projeto Gráfico: Gabriel Eldereti Machado*

*Imagem capa: Designed by canva*

*Revisão: Organizadores e Autores(as)*

**ARCO EDITORES**

*Telefone: 5599723-4952*

*contato@arcoeditores.com*

*www.arcoeditores.com*

# **Apresentação**

Na Química existem diversas áreas de atuação profissional, onde muitas vezes o estudante termina o ensino médio sem conhecer a aplicabilidade das disciplinas oferecidas em sala de aula. São muitas as atribuições existentes na área da química, como técnico, bacharel, químico industrial e engenheiro químico, sem contar as diversas possibilidades de aprofundamento ou especialização para a área acadêmica.

Cabe destacar que é importante auxiliar os estudantes a relacionarem a química dada em sala de aula, que está dentro da Base Nacional Comum Curricular do ensino médio, com sua aplicabilidade na vida profissional. Dessa forma, o presente e-book visa reunir trabalhos de profissionais da área da química, com implementação de estratégias, projetos de pesquisas e ferramentas úteis de forma a agregar na vida estudantil e profissional do indivíduo.

***Boa Leitura!***

*Maria de Fátima Simão Jucá Cruz*

# Sumário

## CAPITULO 1

### A QUÍMICA DE PRODUTOS NATURAIS.....8

*Carla Monteiro Leal*

*Simony Carvalho Mendonça*

doi: 10.48209/978-65-5417-076-1

## CAPITULO 2

### A QUÍMICA COMO CIÊNCIA INTEGRATIVA: UMA APLICAÇÃO BIOMÉDICA.....24

*Cesar Henrique Fieschi Lavagnino Cruz*

doi: 10.48209/978-65-5417-076-2

## CAPITULO 3

### A QUÍMICA DO ÁCIDO HIALURÔNICO: OCORRÊNCIA, PROCESSAMENTO, FUNÇÕES E SUAS MÚLTIPLAS APLICAÇÕES.....48

*César Henrique Fieschi Lavagnino Cruz*

doi: 10.48209/978-65-5417-076-3

## **CAPITULO 4**

**IMPLEMENTAÇÃO DAS ATRIBUIÇÕES QUÍMICAS EM SALA DE AULA: UMA PROPOSTA DE TRABALHO INTEGRADO ENTRE DOCENTES E PESQUISADORES.....63**

*Maria de Fátima Simão Jucá Cruz*

**doi: 10.48209/978-65-5417-076-4**

**SOBRE A ORGANIZADORA.....74**

**SOBRE OS AUTORES.....75**

# CAPÍTULO 1

## A QUÍMICA DE PRODUTOS NATURAIS

*Carla Monteiro Leal*

*Simony Carvalho Mendonça*

**Doi: 10.48209/978-65-5417-076-1**

### **Introdução**

Como mais uma vertente da Química e um dos seus campos de aplicação tem-se a Química de Produtos Naturais (QPN). Seu foco de estudo é o conhecimento, isolamento e caracterização química de substâncias naturais produzidas através do metabolismo secundário de plantas, microrganismos e animais marinhos. Nesse texto procuramos mostrar a aplicação da QPN bem como os conceitos básicos que abrangem essa ciência através de uma revisão de textos referenciados na área.

### **O Metabolismo Secundário**

Uma das características dos seres vivos é a presença de atividade metabólica. O metabolismo pode ser definido como o conjunto de reações químicas que ocorrem no interior das células com objetivos diversos e, no caso dos ve-



getais, é dividido em primário e secundário. O metabolismo primário são processos metabólicos que desempenham uma função essencial no vegetal como a fotossíntese, a respiração e o transporte de solutos. Através do metabolismo primário os metabólitos primários são produzidos e são os responsáveis pelo crescimento, desenvolvimento e sobrevivência do vegetal. São exemplos de metabólitos primários os aminoácidos, os carboidratos e lipídeos.

Já os metabólitos secundários, ou especiais são substâncias peculiares biossintetizadas pelas plantas e que estão envolvidos em muitos aspectos importantes da sua sobrevivência, como por exemplo, atração de polinizadores e dispersores de sementes e defesa contra predadores (SIMÕES *et al.*, 2017). Como exemplo desses tem-se os flavonoides, taninos, saponinas, alcaloides, cumarinas, antraquinonas terpenoides dentre outras. Essas substâncias, em alguns casos, podem ser produzidas a partir da interação da planta com o meio em que se encontra proporcionando uma resposta contra predadores ou competidores e, na maioria das vezes, não promovem efeito no organismo produtor (planta). Portanto, devido ao seu papel biológico, elas podem exibir amplo espectro de atividades biológicas. Sendo assim, os metabólitos secundários de origem vegetal vêm sendo utilizados como fármacos, defensivos agrícolas, cosméticos, em perfumes, como alimentos e etc., há muitas décadas (SIMÕES *et al.*, 2017).

Desde os tempos antigos as plantas já são utilizadas pelas sociedades com propósitos terapêuticos. Tal fato levou a um estudo mais aprofundado das espécies vegetais gerando um maior conhecimento etnobotânico e farmacológico acumulado ao longo de gerações. Esses estudos serviram de base para o desenvolvimento de fármacos de grande importância, tais como: digoxina, quinina, morfina, hiosciamina, ácido salicílico e artemisinina (VALLI & BOLZANI, 2019).

A origem de todos os metabólitos secundários pode ser resumida a partir do metabolismo da glicose, por meio de dois intermediários principais, o ácido chiquímico e o acetil-CoA (Figura 1). Alguns metabólitos derivam não apenas de um desses intermediários, mas são resultantes da combinação destas vias, como é o caso dos flavonoides (SIMÕES *et al.*, 2017).

Figura 1 - Origem dos metabólitos secundários de maior relevância a partir do metabolismo da Glicose.



Fonte: Adaptado de SIMÕES *et al.*, 2017

## **Fatores que Influenciam a Produção de Metabólitos Secundários**

De acordo com GOBBO NETO & LOPES (2010) dentre os fatores que podem coordenar ou alterar a taxa de produção de metabólitos secundários os principais são: sazonalidade, ritmo circadiano e desenvolvimento, temperatura, disponibilidade hídrica, radiação ultravioleta, nutrientes, poluição atmosférica, altitude, indução por estímulos mecânicos ou ataque de patógenos (Figura 2).

Figura 2 - Principais fatores que podem influenciar o acúmulo de metabólitos secundários nas plantas



Fonte: GOBBO NETO & LOPES, 2010

Variações temporais e espaciais no conteúdo total de metabólitos secundários em plantas ocorrem em diferentes níveis e, apesar da existência de um controle genético, a expressão pode sofrer modificações resultantes da interação de processos bioquímicos, fisiológicos, ecológicos e evolutivos (HARTMANN, 1996).

Como já dito anteriormente de fato, os metabólitos secundários representam uma conexão entre as plantas e o ambiente circundante e depende, além dos fatores genéticos, também dos fisiológicos e ambientais (FREITAS *et al.*, 2004). Os estudos têm mostrado que não há constância de concentrações de metabólitos secundários nas espécies vegetais, pelo contrário, dependendo de onde e como os cultivos são realizados, a quantidade dessas substâncias em uma mesma planta pode variar e um mesmo fator pode interferir positivamente ou negativamente na produção de uma determinada substância em espécies de plantas diferentes (GOBBO NETO & LOPES, 2010). Dessa forma, conside-

rando que a quantidade dos constituintes presentes nas plantas varia consideravelmente em função de fatores externos, faz-se necessário um estudo destas características objetivando a qualidade da matéria-prima vegetal de forma a garantir a qualidade e eficácia do produto final (CARNEIRO *et al.*, 2010).

## **Extração de Metabólitos Secundários de Plantas (Simões *Et Al.*, 2017)**

O primeiro passo para uma extração eficiente de produtos naturais oriundos de plantas é a coleta. A coleta compreende a etapa inicial e essencial para a qualidade final da planta medicinal e, conseqüentemente, do extrato vegetal produzido. A seleção do material vegetal a ser coletado deve ser feita com cuidado evitando coletar partes afetadas por doenças, partes que não sejam o farmacógeno da planta (parte da planta que contém o princípio ativo) e outros materiais estranhos.

Outra etapa importante, que antecede a extração, é a secagem do material vegetal coletado. A secagem possibilita a conservação do material, pois tem por finalidade a retirada de água, impedindo a ação enzimática e evitando o crescimento microbiano, conseqüentemente impede a deterioração do material. O órgão vegetal seja flor, raiz ou casca, quando recém-colhido, apresenta-se com alto teor de umidade e substratos daí a necessidade de iniciar a secagem logo após a colheita. Essa secagem pode ser efetuada de diversas maneiras, de acordo com a droga em questão, através de processos naturais (evaporação) e artificiais (estufas e secadores).

Após a secagem o material vegetal precisa ainda ser moído. A moagem trata-se de uma operação que tem por finalidade reduzir os tamanhos das partículas para otimizar a próxima etapa que é a extração. Existe várias formas de se fazer divisão de sólidos: usando materiais cortantes como tesoura e faca, gral

ou almofariz (trituração) e moinhos. A moagem é utilizada largamente na rotina laboratorial e é de suma importância no campo farmacêutico, porque muitas drogas, sobretudo as de origem vegetal, dificilmente poderiam ser administradas ou submetidas a certas manipulações sem que, previamente, tenham sido reduzidas a partículas de tamanho diminuto.

Por fim a extração pode ser feita através de diversos métodos levando em consideração as características físicas e químicas do material vegetal. Extrair significa retirar da planta as substâncias desejadas. Esse processo deve ser feito da forma mais seletiva, completa e segura possível, para tanto, utiliza-se um líquido ou uma mistura de líquidos apropriados e seguros. O produto resultante de uma extração é chamado de extrato ou solução extrativa. Vários fatores podem interferir nesse processo, tais como: as características do material vegetal e seu grau de divisão, o meio extrator e a metodologia empregada. Estes devem ser considerados, pelo analista, antes de se iniciar uma extração, pois determinam toda a eficácia do método extrativo. Veremos agora os métodos mais conhecidos de extração de produtos naturais oriundos de plantas.

## **Métodos de Extração Sólido/Líquido**

### **Extrações a Frio**

Os métodos de extração a frio são: maceração, percolação e turbolização.

#### ***Maceração***

A maceração consiste em deixar a matéria-prima vegetal em contato com determinado volume de solvente em recipiente fechado e ao abrigo da luz. A agitação é ocasional e não há renovação do líquido extrator (o volume é fixo), por este motivo, a maceração demora alguns dias para atingir seu ponto máximo; a partir daí o solvente fica saturado e o processo finaliza. Diz-se, portanto,

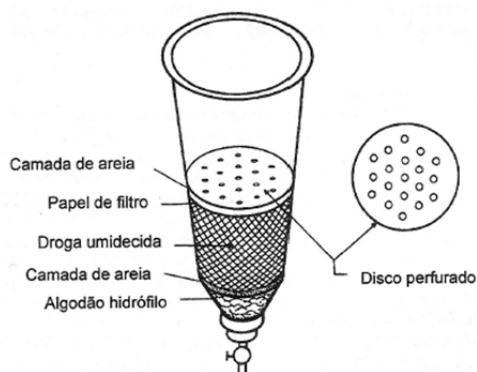
que este método não leva ao esgotamento da matéria-prima vegetal sendo uma operação de extração parcial. Findo o período de maceração, a mistura deverá ser submetida à filtração e, se possível, à prensagem, para obtenção do extrato final. Este método não é indicado para drogas que contém gomas ou resinas.

Variações do método que aumentam a eficiência da extração: a maceração simples ou estática é um processo extremamente lento. Quando é necessário abreviar o tempo de operação, coloca-se a droga e o solvente em movimentos constantes e o procedimento fica conhecido como maceração dinâmica. Tanto a maceração simples como a dinâmica podem ser executadas em temperaturas ambientes ou mais elevadas. Neste último caso, o procedimento é conhecido como digestão.

### ***Percolação***

A percolação consiste em passar através da droga vegetal, previamente seca e triturada (moída), um determinado solvente até que se esgote a droga ou alcance o volume previsto. Para isso usa-se um recipiente cônico ou cilíndrico, de vidro ou de metal, chamado percolador (Figura 3). Dessa forma o líquido extrator é constantemente renovado e a operação conduz a um esgotamento da matéria-prima vegetal sendo, portanto, uma operação de extração exaustiva.

Figura 3 - Modelo de percolador



Fonte: PINTO & BERTOLUCCI, 2002

Diferentemente da maceração, a percolação é uma operação dinâmica indicada na extração de substâncias farmacologicamente muito ativas, presentes em pequenas quantidades ou pouco solúveis e quando o preço da droga é relevante.

A técnica consiste em deixar a droga em maceração pelo tempo que for necessário para atingir o equilíbrio de concentração entre solvente e droga (geralmente 1 a 2 horas) fora do percolador. Terminado o prazo a droga é empacotada e comprimida no percolador e o solvente é adicionado. Inicia-se o gotejamento e o extrato vai sendo recolhido, dessa forma mantém-se um processo extrativo contínuo até o esgotamento da droga. De 70 a 80% do princípio ativo sai no início do processo, depois disso o extrato vai ficando cada vez mais diluído, portanto deve-se interromper a percolação quando nota-se a diminuição da cor e do odor do extrato.

### ***Turbolização, Turbólise ou Turboextração***

A turbolização consiste em extrair e reduzir o tamanho de partícula ao mesmo tempo. Isso é possível, pois o turbolizador promove um rompimento das células vegetais (ao fazer a trituração) favorecendo a rápida dissolução das substâncias ativas. A vantagem é que nesse processo a extração ocorre muito rapidamente e conduz ao quase esgotamento da matéria-prima. A desvantagem é que devido à geração de calor durante o procedimento, a turbólise gera problemas com substâncias voláteis sendo, portanto, recomendada apenas quando se tratar de materiais de elevada dureza ou muito fibrosos como caules, raízes, rizomas ou lenhos.

## **Extrações a quente em sistemas abertos**

### ***Infusão***

Consiste em colocar água fervendo sobre as partes das plantas, das quais se deseja extrair os princípios ativos, e tampar para impedir que as substâncias voláteis saiam. É um método indicado nos seguintes casos:

- plantas que não liberam seus componentes ativos em baixas temperaturas, mas que não podem ser fervidas, pois, dessa forma, podem perder suas propriedades medicinais;

- plantas que possuem compostos voláteis (aromáticas - óleos essenciais) uma vez que impede sua perda por tapamento do recipiente;

- partes vegetais moles, como folhas e flores, pois não precisam de cozimento para liberarem seus princípios ativos.

É importante ressaltar que as partes vegetais devem ser contundidas, cortadas ou pulverizadas, pois, como já dito anteriormente, quanto menor o for o tamanho das partículas, maior será a superfície de contato com o solvente resultando em uma extração mais eficaz.

### ***Decocção***

Consiste em ferver, por tempo determinado, plantas medicinais frescas ou desidratadas em água ou outro líquido extrator. Neste método, ao contrário da infusão, o material vegetal fica em contato com o solvente em ebulição. É um método indicado nos seguintes casos:

- plantas que não liberam seus componentes ativos em baixas temperaturas;

- não indicada para plantas com compostos voláteis ou com compostos que se degradam em altas temperaturas;



- aplicável em partes vegetais rígidas e de natureza lenhosa como cascas, caules, raízes e sementes.

## **Extrações a quente em sistemas fechados**

Para esses dois tipos de extração que envolvem o uso de calor, devem ser tomadas as precauções já mencionadas com relação a estabilidade térmica de algumas substâncias.

### ***Extração sob refluxo***

Consiste em submeter a planta medicinal, que se deseja extrair, com um solvente em ebulição. O solvente evaporado durante o processo é recuperado através de um condensador e retorna ao conjunto.

### ***Extração em aparelho de Soxhlet***

Consiste em colocar o material vegetal em contato com o solvente renovado. É uma extração altamente eficiente e que emprega menores quantidades de solvente (Figura 4). Esse método é utilizado para extração de sólidos com solventes voláteis. Um exemplo é a extração de óleo essencial de cravo da índia (eugenol).

Figura 4 - Aparelho de Soxhlet



## **Isolamento e Purificação de Produtos Naturais por Cromatografia Contracorrente**

Os produtos naturais, conhecidos por apresentarem uma diversidade químico-estrutural e diferentes atividades biológicas podem ser fontes de novos medicamentos e de grande interesse científico e industrial. A etapa de isolamento e purificação é crucial para a identificação e avaliação das atividades biológicas *in vitro* e/ou *in vivo* dos produtos naturais (ABDELMOHSEN *et al.*, 2022; KHANG *et al.*, 2018). No entanto, por apresentarem uma matriz complexa constituída por uma mistura de várias substâncias com diferentes estruturas e polaridades, o processo de isolamento e purificação das substâncias alvo se torna um processo desafiador. Com isso, o surgimento, avanço e aplicação de novas tecnologias são fundamentais para o isolamento e purificação de produtos naturais (ABDELMOHSEN *et al.*, 2022; KHANG *et al.*, 2018).

O processo de separação cromatográfica depende da diferença química ou física das substâncias de interesse e pode se basear nas propriedades de adsorção, coeficiente de partição, tamanho molecular e força iônica (ABDELMOHSEN *et al.*, 2022; KHANG *et al.*, 2018). Dentre as técnicas de separação podem ser mencionadas, a cromatografia planar preparativa, cromatografia em coluna, cromatografia quiral, cromatografia gasosa preparativa, cromatografia de fluido supercrítico, separação cromatográfica multidimensional e tecnologia de impressão molecular (ABDELMOHSEN *et al.*, 2022; KHANG *et al.*, 2018).

No processo de separação por coeficiente de partição, uma das técnicas amplamente utilizadas é a cromatografia contracorrente, criada no final de 1960, por Yoichiro Ito (BERTHOD *et al.*, 2009). É uma técnica cromatográfica de partição líquido-líquido, principalmente preparativa, amplamente utilizada

no isolamento e purificação de produtos naturais (BERTHOD *et al.*, 2009). Além disso, tem sido aplicada em trabalhos envolvendo a separação de proteínas, separações quirais, misturas sintéticas, fracionamentos guiados por atividade biológica e transformações microbianas (FRIESEN *et al.*, 2015). Sua principal diferença em relação às demais técnicas cromatográficas é a ausência de suporte sólido no interior da coluna, o que gera vantagens como a ausência de adsorção irreversível. O princípio fundamental da técnica é a partição do analito entre as duas fases líquidas imiscíveis, onde a proporção relativa do analito que passa para cada uma das fases (móvel e estacionária) é determinada pelo seu coeficiente de partição ( $K$ ). A fase estacionária permanece retida no interior da coluna enquanto a fase móvel é bombeada, passando pela fase estacionária (BERTHOD *et al.*, 2009; FRIESEN *et al.*, 2015). As principais vantagens da cromatografia contracorrente são: (I) versatilidade em relação ao sistema de solventes (qualquer uma das fases, superior ou inferior podem ser utilizadas como fase móvel); (II) eficiência e rapidez do método; (III) boa resolução; (IV) previsibilidade e reprodutibilidade; (V) recuperação total da amostra sem modificações químicas ou perda da atividade biológica em fracionamentos guiados por ensaios biológicos (CONWAY, 1990; MARSTON & HOSTETT-MANN, 2006). Na CCC moderna, a retenção da fase líquida estacionária nos equipamentos ocorre através de um campo de força centrífuga e o equilíbrio entre as duas fases líquidas no interior da coluna pode ser hidrostático ou hidrodinâmico. Entre os equipamentos disponíveis no mercado estão o HSCCC hidrodinâmico e o CPC hidrostático (BERTHOD *et al.*, 2009; BOJCZUK *et al.*, 2017). Inúmeros trabalhos na literatura descrevem o isolamento e purificação de produtos naturais por cromatografia contracorrente, corroborando com a eficiência e versatilidade da técnica. Flavonoides *C*-glicosídeos foram isolados da espécie vegetal *Lophatherum gracile*, a partir do sistema de solven-

tes AcOEt-n-BuOH-EtOH-H<sub>2</sub>O (4:2:1,5:8,5 v/v/v/v) e o uso do equipamento HSCCC (KHANG *et al.*, 2018). Além disso, HSCCC, CPC e HPCCC, têm sido amplamente utilizados com sucesso na separação cromatográfica e purificação de terpenoides presentes em óleos essenciais (KHANG *et al.*, 2018).

## **Identificação/Anotação de Produtos Naturais por Espectrometria de Massas**

Em 1978, o conceito desrepliação, do inglês *dereplication*, foi introduzido na literatura, quando se pretendia realizar a descoberta de novas substâncias anticancerígenas (ZANI *et al.*, 2017). Desde então, essa metodologia, definida como a identificação de substâncias conhecidas em matrizes biológicas complexas, tem sido aplicada em diferentes áreas, como a de produtos naturais. Além disso, tornou-se crucial no processo de *screening* de extratos, frações, objetivando-se conhecer as substâncias presentes no material de interesse com foco nas inéditas, minimizando tempo e custo em análises (ALLARD *et al.*, 2016; ARORA *et al.*, 2019). Dentre as estratégias de desrepliação estão incluídas as técnicas hífenadas como as cromatografias com fase líquida e gasosa acopladas à espectrometria de massas (LC-MS e GC-MS), cromatografia com fase líquida acoplada à ressonância magnética nuclear (LC-NMR), cromatografia com fase líquida acoplada ao ultravioleta (LC-UV) e entre outras (ARORA *et al.*, 2019; FRAIGE *et al.*, 2018).

Com o desenvolvimento das fontes de ionização à pressão atmosférica, ESI (*Electrospray Ionization*), APCI (*Atmospheric Pressure Chemical Ionization*), APPI (*Atmospheric Pressure Photo-Ionization*), o cromatógrafo com fase líquida pode ser acoplado a um espectrômetro de massas. A cromatografia com fase líquida foi inicialmente utilizada em estudos envolvendo análises de flavonoides, no final de 1970 e em 1980, os trabalhos envolvendo o uso da cromatografia

tografia com fase líquida acoplada a espectrometria de massas (VILLIERS *et al.*, 2016).

A espectrometria de massas (MS) é uma técnica analítica de alta sensibilidade e especificidade (VILLIERS *et al.*, 2016). Através dela, é possível adquirir as massas das substâncias de interesse e algumas características estruturais. O espectrômetro de massas é constituído por uma unidade de entrada da amostra, fonte de ionização, analisador de massas, detector e sistema de dados. A fonte de ionização e modo de ionização (positivo ou negativo) a ser utilizado dependerá das características da substância de interesse (VILLIERS *et al.*, 2016).

A partir da espectrometria de massas de alta resolução é possível adquirir um grande conjunto de dados com medições de massa com alta resolução e precisão, possibilitando a análise de misturas complexas. Centenas e milhares de metabólitos podem ser detectados e a identificação dessas substâncias está relacionada com a qualidade dos dados analíticos, e eficiência das ferramentas para processamento e análise de dados (RATHAHAO-PARIS *et al.*, 2016). A massa exata, tempo de retenção e padrão de fragmentação que podem ser adquiridos a partir das análises por LC-MS, são critérios utilizados para a anotação (CHALECKIS *et al.*, 2019). Além disso, a comunidade *Metabolites Standard Initiaves* (MSI) considera diferentes níveis de confiabilidade para a anotação e/ou identificação de substâncias, classificando-os em cinco níveis (CHALECKIS *et al.*, 2019). O nível 0, apresenta maior confiança e corresponde a identificação completa, incluindo a elucidação estrutural que é realizada a partir do isolamento da substância de interesse. No nível 1 ocorre a comparação das análises espectrométricas e espectroscópicas com um padrão. Para esta finalidade requer, além do uso de padrão, métodos analíticos em pelo menos duas dimensões ortogonais, envolvendo a etapa de separação cromatográfica

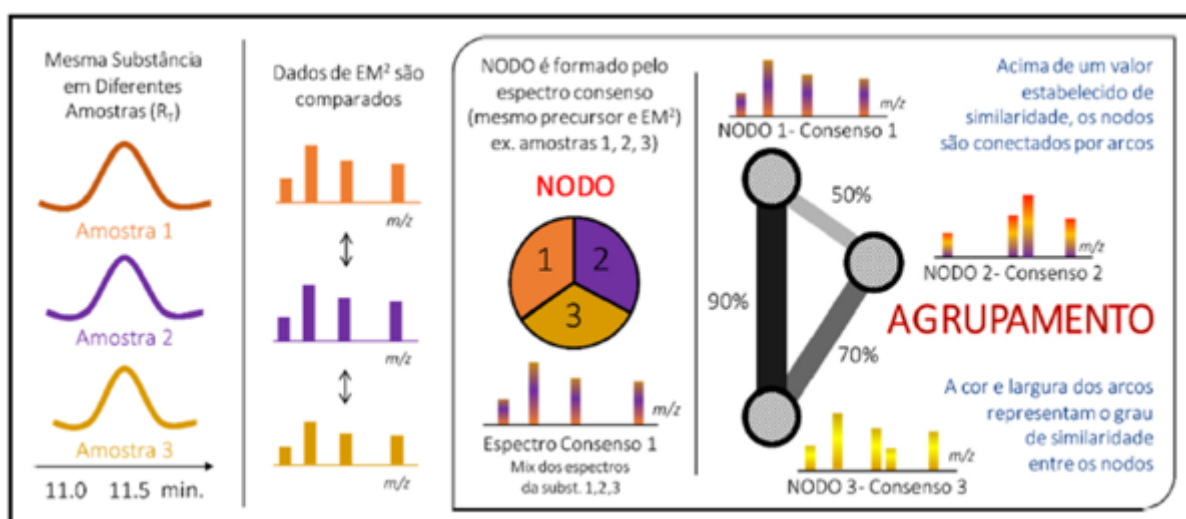
para a aquisição do tempo de retenção seguida de uma etapa de detecção espectral, que pode ser realizada a partir da espectrometria de massas em tandem (MS/MS). No nível 2, os dados são obtidos em duas dimensões ortogonais para a comparação da substância de interesse com dados da literatura e bancos de dados. Em nível 3, não há possibilidades de diferenciar isômeros, sendo possível determinar ao menos a classe da substância e o nível 4, não apresenta informações completas sobre o metabólito, sendo conhecido por ser o nível sem anotação (PILON *et al.*, 2020).

Para diminuir a complexidade dos dados gerados por espectrometria de massas, o processamento dos dados é uma etapa crucial para sua simplificação e redução da variação experimental dentro do conjunto de dados, o que possibilita extrair as informações relevantes facilitando sua interpretação (RATHAHO-PARIS *et al.*, 2016). *Softwares* como os de código aberto MZmine, XCMS, MS-Dial, MetAlign e os comerciais MarkerView, *Compound Discoverer* e MarkerLynx podem ser utilizados para o processamento, visualização e análise dos dados (BORGES *et al.*, 2018).

A plataforma *Global Natural Products Social Molecular Networking* (GNPS), permite organizar, visualizar e analisar um grande conjunto de dados de espectrometria de massas, a partir de íons fragmento (ARON *et al.*, 2020). Dentre as ferramentas de análise utilizadas nesta plataforma, as redes moleculares (*Molecular Networking*) agrupam os íons de acordo com a similaridade estrutural, possibilitando buscar substâncias conhecidas e análogos estruturais (ALLARD *et al.*, 2016). Nesta ferramenta, os espectros MS/MS são organizados e classificados a partir de um valor de similaridade, calculado pelo valor de cosseno entre os espectros que estão nas amostras e os espectros de referência que estão disponíveis nos bancos de dados. Assim, os espectros serão agrupa-

dos a partir do valor de cosseno, ou seja, se entre dois espectros que estão pareados houver similaridade de cosseno maior ou igual ao valor limite, atribuído pelo usuário, esses espectros serão conectados. Este valor pode variar de 0 a 1, onde 0 indica que são totalmente diferentes e 1, 100 % de similaridade. Cada substância pode apresentar um conjunto de espectros, portanto é necessário a formação do espectro de consenso, que corresponde ao agrupamento de espectros de MS/MS considerados idênticos com base no MSCluster. Esse espectro é representado por um nodo (*node*), ou seja, os espectros de MS/MS de uma mesma substância ficam agrupados em um nodo que pode estar conectado com outros (Figura 5). Ao final, os nodos da rede podem ser anotados utilizando as bibliotecas da plataforma e podem ser visualizadas no *software* livre Cytoscape em forma de um mapa de rede molecular, constituído por nodos unidos por arestas (*edge*), formando grupos conhecidos como *clusters*, que apresentam substâncias análogas e com padrões de fragmentação semelhantes (ARON *et al.*, 2020; PILON *et al.*, 2021).

Figura 5 - Formação de uma rede molecular a partir da inserção dos dados MS<sup>n</sup>



Fonte: PILON *et al.*, 2021.

## **Conclusão**

A QPN é uma área muito ampla e em constante desenvolvimento. Envolve várias outras áreas sendo considerada, portanto, multidisciplinar. Os profissionais habilitados nessa área podem trabalhar em diversos ramos da Indústria Farmacêutica e de Cosméticos.

Enfim, a biodiversidade é uma fonte quase inesgotável de substâncias potencialmente ativas para diversos fins. Saber manipulá-la de forma consciente é nosso dever para que ela possa sempre se renovar e nos oferecer as matérias-primas que são a fonte dos nossos estudos.

## **Referências**

ABDELMOHSEN, U. R.; SAYED, A. M.; ELMAIDOMY, A. H. Natural Products extraction and isolation-between conventional and modern techniques. *Frontiers in Natural Products*, v.1, 2022.

ALLARD, P.M.; PÉRESSE, T.; BISSON, J.; GINDRO, K.; MARCOURT, L.; PHAM, V. C.; ROUSSI, F.; LITAUDON, M.; WOLFENDER, J. L. Integration of molecular networking and in-silico MS/MS fragmentation for natural products dereplication. *Analytical Chemistry*, v.88(6), p. 3317-3323, 2016.

ARON, A.T. *et al.* Reproducible molecular networking of untargeted mass spectrometry data using GNPS. *Nature Protocols*, v. 15, p. 1954-1991, 2020.

ARORA, N.; BANERJEE, A. K. Dereplication in natural product discovery. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, v. 19(2), p. 101-102, 2019.

BERTHOD, A.; MARYUTINA, T.; SPIVAKOV, B.; SHPIGUN, O.; SUTHERLAND, I. A. Countercurrent chromatography in analytical chemistry. *Pure and Applied Chemistry*, v. 81(2), p. 355-387, 2009.

BOJCZUK, M.; ZYZELEWICZ, D.; HODUREK, P. Centrifugal partition chromatography-a review of recent applications and some classic references. *Journal of Separation Science*, v. 40 (7), p. 1597-1609, 2017.



BORGES, R. M.; TAUJALE, R.; SOUZA, J.S.; BEZERRA, T.A.; SILVA, E. L.; HERZOG, R.; PONCE, F.V.; WOLFENDER, J.L.; EDISON, A.S. Dereplication of plant phenolics using a mass-spectrometry database independent method. *Phytochemical Analysis*, v. 29(6), p. 601-612, 2018.

CARNEIRO, F. B.; JUNIOR, I. D.; LOPES, P. Q.; MACÊDO, R. O. Variação da quantidade de  $\beta$ -cariofileno em óleo essencial de *Plectranthus amboinicus* (Lour.) Spreng., Lamiaceae, sob diferentes condições de cultivo. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 20, p. 600-606, 2010.

CHALECKIS, R.; MEISTER, I.; ZHANG, P.; WHEELLOCK, C.E. Challenges, progress and promises of metabolite annotation for LC-MS-based metabolomics. *Current Opinion in Biotechnology*, v. 55, p. 44-50, 2019.

CONWAY, W. D. Counter-Current Chromatography: Apparatus, Theory and Applications. *VCH Publishers Inc.*, New York, 1990.

FRAIGE, K.; DAMETTO, A.C.; ZERAIK, M.L.; FREITAS, L.; SARAIVA, A.C.; MEDEIROS, A.I.; CASTRO-GAMBOA, I.; CAVALHEIRO, A. J.; SILVA, D.H.S.; LOPES, N.P.; BOLZANI, V.S. Dereplication by HPLC-DAD-ESI-MS/MS and screening for biological activities of *Byrsonima* species (Malpighiaceae). *Phytochemical Analysis*, v. 29(2), p. 196-204, 2018.

FREITAS, M. S. et al. Produção e qualidade de óleos essenciais de *Mentha arvensis* em resposta à inoculação de fungos micorrízicos arbusculares. *Pesquisa Agropecuária Brasileira*, v. 39, p. 887-894, 2004.

FRIESEN, J. B.; McALPINE, J.B.; CHEN, S. N.; PAULI, G.F. Countercurrent separation of natural products: an update. *Journal of Natural Products*, v. 78(7), p. 1765-1796, 2015.

GOBBO NETO, L.; LOPES, N. P. Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. *Química Nova*, v. 30, n. 2, p. 374-381, 2010.

HARTMANN, T. Global harmonization of herbal health claims. *Entomologia Experimentalis et Applicata*, v. 80, p. 177-179, 1996.

MARSTON, A.; HOSTETTMANN, K. Developments in the application of counter-current chromatography to plant analysis. *Journal of Chromatography A*, v. 1112, p. 181-194, 2006.

PILON, A.C.; SELEGATO, D.M.; FERNANDES, R.P.; BUENO, P.C.P.; PINHO, D.R.; NETO, F.C.; FREIRE, R.T.; CASTRO-GAMBOA, I.; BOLZANI, V.S.; LOPES, N.P. Metabolômica de plantas: métodos e desafios. *Química Nova*, v. 43(3), p. 329-354, 2020.

PILON, A.C.; VIEIRA, N.C.; AMARAL, J.G.; MONTEIRO, A.F.; SILVA, R.R.; SPÍNDOLA, L.S.; CASTRO-GAMBOA, I.; LOPES, N. P. Redes moleculares: uma análise sobre anotações e descoberta de novos ativos. *Química Nova*, v. 44(9), p. 1168-1179, 2021.

PINTO, J. E. B.; BERTOLUCCI, S. K.V. Cultivo e processamento de plantas medicinais. Lavras: Editora UFLA, 2002. 169p.

RATHAHAO-PARIS, E.; ALVES, S.; JUNOT, C.; TABET, J.C. High resolution mass spectrometry for structural identification of metabolites in metabolomics. *Metabolomics*, v. 12, p. 10-15, 2016.

SIMÕES, C.M.O; SCHENKEL, E.P; GOSMAN, G. et al. (Org.) Farmacognosia: do produto natural ao medicamento, 1 ed. Porto Alegre, Editora Artmed, 2017. 486p.

VALLI, M. & BOLZANI, V. S. Natural Products: Perspectives and Challenges for use of Brazilian Plant Species in the Bioeconomy. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, v. 91, suppl 3, e20190208, 2019.

VILLIERS, A., VENTER, P.; PASCH, H. Recent advances and trends in the liquid-chromatography –mass spectrometry analysis of flavonoids. *Journal of Chromatography A*, v. 1430, p. 16-78, 2016.

ZANI, C.L.; CARROLL, A.R. Database for rapid dereplication of known natural products using data from MS and fast NMR experiments. *Journal of Natural Products*, v. 80, p. 1758-1766, 2017.

ZHANG, Q. W.; LIN, L. G.; CAI-YE, W. Techniques for extraction and isolation of natural products: a comprehensive review. *Chinese Medicine*, v. 13:20, 2018.

## CAPÍTULO 2

# A QUÍMICA COMO CIÊNCIA INTEGRATIVA: UMA APLICAÇÃO BIOMÉDICA

*Cesar Henrique Fieschi Lavagnino Cruz*

**Doi: 10.48209/978-65-5417-076-2**

### **Introdução**

A química do clique bio-ortogonal, é uma das abordagens utilizadas para a concepção de biomateriais avançados para aplicações em diversas áreas, como por exemplo na engenharia de tecidos, medicina regenerativa, aplicações biomédicas, incluindo entrega de medicamentos, imagem e terapia celular. Isto se dá consentâneo à seletividade e biocompatibilidade dos reagentes associados e condições de reação (YAZDI, 2022).

Avanços em ciência, pesquisa e engenharia de materiais destacam a importância de projetar biomateriais com arquiteturas definidas e propriedades insensitivas para aplicações biomédicas emergentes. A química do clique consiste num método que permite a ocorrência de reações bio-ortogonais específicas e controláveis, que contribui com a capacidade de fazer estruturas moleculares

complexas com elevado nível de especificidade, seletividade e rendimento em condições leves (YAZDI, 2022)..

Pesquisas mostram que essas características combinadas com a formação de subprodutos permitem uma ampla gama de arquiteturas de macromoléculas a partir de reações rápidas e versáteis de cliques (ZOU, 2018).

O presente artigo tem como objetivo apresentar ao leitor como o avanço científico na área da química pode contribuir na área da saúde, mais especificamente na área biomédica, auxiliando no desenvolvimento de pesquisas e projetos futuros.

## **A Química do Clique**

A Química do Clique consiste num método que resulta na simplicidade e funcionalidade da construção de moléculas responsáveis por favorecer aos cientistas Barry Sharpless, Morten Meldal e Carolyn Bertozio o prêmio Nobel em 2022. Segundo Barry Sharpless, moléculas produzidas em laboratório funcionam de maneira similar ao que existe, são feitas a partir de porções conhecidas, agrupadas por meio de ligações de nitrogênio e átomos de oxigênio, tendo como principal solvente a água. Para melhor compreensão, pode-se dizer que seria como unir peças de diferentes tamanhos, com encaixes iguais. A busca por reações químicas que cumpram aos requisitos foi chamado de “química de cliques”. Morten Meldal mapeou muitas substâncias diferentes e analisou a interação entre elas por intermédio da experimentação. Num destes testes, uma das reações destacou-se pelas propriedades e tornou-se a principal substância da química de cliques, como a cicloadição azida-alcílica catalisada por cobre (Cu), responsável por unir moléculas distintas, no entanto o resultado obtido

não era favorável para produzir substâncias usadas em seres vivos, não podendo ser aplicado para medicamentos (FUKUI e BERNANRDES, 2022).

Com o objetivo de aplicar a “Química de cliques” em seres vivos, Carolyn Bertozzi por meio de quatro anos pesquisou moléculas de glicano, carboidratos complexos que podem ficar na superfície de proteínas e células que atuam em diversos processos biológicos. Posteriormente dedicou-se buscando meios de construir uma alça química que se unisse aos glicanos e tornasse possível mapeá-los. Com essa finalidade, ela usou moléculas fluorescentes numa reação denominada de bioortogonal, ou seja, não interfere em processos químicos dos seres vivos (FUKUI e BERNANRDES, 2022).

Carolyn Bertozzi passou a considerar as reações da “química de cliques” em seu trabalho, em que teve como principal obstáculo a presença do cobre, que é tóxico, sendo necessário adaptar a estrutura descoberta por Morten Meldal para funcionar em seres vivos sem prejudicá-los. Como solução tem-se os alquinos que consistem numa classe de moléculas de carbono estáveis devido apresentar uma ligação tripla entre dois deles. Sendo assim, os glicanos passaram a servir de base para uma série de atividades de pesquisa, como por exemplo o desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento de câncer e as interações entre biomoléculas (FUKUI e BERNANRDES, 2022)..

A química do clique livre de cobre resultou em uma mudança de paradigma, permitindo que os pesquisadores realizassem reações químicas altamente seletivas em ambientes biológicos para entender melhor a estrutura e a função das células.

## **Química do clique e atividades biológicas**

Em sistemas vivos, a introdução de grupos da química do clique em moléculas com atividades biológicas, como os polissacarídeos vêm sendo explorada como uma abordagem para conduzir a área da química medicinal e auxiliar a resolver as necessidades na área da saúde. Formas para adquirir a obtenção da biossíntese para síntese química também vem sendo estudados e otimizados para realizar a bioconjugação baseada em polissacarídeos dentro de células vivas sem interferir em seus processos ou funções. Essa estratégia evita a necessidade de reações químicas que requerem etapas extensas e demoradas de purificação. Usando essas abordagens, macromoléculas baseadas em polissacarídeos foram fabricadas como blocos de construção para o projeto de biomateriais inéditos (JIA, 2021).

As reações “bioclicáveis” com polissacarídeos foram alavancadas para o projeto de sistemas avançados de entrega de medicamentos e hidrogéis injetáveis minimamente invasivos. Na literatura foi possível observar, os principais aspectos e alcances das reações químicas “bioclique” derivadas de polissacarídeos como uma versátil caixa de ferramentas para projetar biomateriais poliméricos para aplicações na área biomédica, como imagem molecular, entrega de medicamentos e engenharia de tecidos.

Muitos campos da ciência, especialmente o da química dos polímeros e da biologia química, foram influenciados pela química do clique onde reações do clique permitem a criação de polímeros bem definidos arquiteturas com propriedades físico-químicas e/ou biológicas. Além disso, a química do clique revolucionou nossa compreensão da biologia celular ao permitir que os pesquisadores realizassem química dentro de sistemas vivos.

Polissacarídeos e seus glicoconjugados são macromoléculas com atividades biológicas, ubíquos, que exercem funções críticas em organismos vivos. O ácido hialurônico representa uma classe importante de polissacarídeos pois constitui um componente importante da matriz extracelular e tem sido extensivamente explorado para o projeto de materiais com atividade biológica (REILI, 2019 e SMAVOLÁ, 2018). Conjugados de polissacarídeos ou oligossacarídeos com proteínas, como glicoproteínas e proteoglicanos, lipídios (glicolipídios) e o RNA (glicoRNA) constituem o glicoma (totalidade de carboidratos) das células.

A glicosilação é geralmente realizada utilizando enzimas, tais como glicosiltransferases residentes no Complexo de Golgi (SLÁMOVÁ, 2018). As glicosidases são responsáveis por catalisar o oposto da reação — hidrólise de ligação glicosídica (SLÁMOVÁ, 2018).

Os glicoconjugados situam-se na superfície celular ou são secretados ao microambiente via intercelular. Além disso, em sistemas vivos, ocorrem interações intra e intermoleculares, que são mediadas por glicoconjugados.

Os papéis críticos desempenhados pelos glicoconjugados fazem da composição glicoma uma importante influência biológica na definição da saúde e condições de doença.

Com o auxílio da química do clique, glicoRNAs (conjugados RNA-glicano) foram descobertos nas superfícies das membranas celulares de vários tipos de células em mamíferos (DISNEY, 2021). A síntese de polissacarídeos, ao contrário da tradução de proteínas e replicação de DNA, não é um processo orientado por modelos, favorecendo a formação de uma variedade de moléculas de oligossacarídeos e polissacarídeos (BAN, 2019). Embora apenas 17 monossacarídeos estão presentes em mamíferos, um grande número de polissa-

carídeos com várias composições, ou seja, monossacarídeos distintos, ligações glicosídicas e conformações em cadeia podem ser criadas.

Sendo assim, ao contrário das proteínas, o polissacarídeo produzido por vários organismos pode diferir na estrutura molecular, como no comprimento da cadeia. Apesar de sua biocompatibilidade, a utilização do polissacarídeo no campo biomédico tem sido limitado devido às suas deficiências na reprodutibilidade e bioatividade.

Assim, muitas estratégias de modificação química têm sido desenvolvidas para a engenharia de polissacarídeo sintético, ou melhorando as funcionalidades, propriedades físico-químicas e atividades biológicas de polissacarídeos naturalmente derivados (SLÁMOVÁ., 2018), no entanto, a maioria das estratégias requerem duras condições de reação ou reagentes tóxicos, enquanto a química do clique permite a modificação química, enxerto e ligação cruzada de polissacarídeos para ocorrerem sob condições de reação leve, que podem ser realizadas *in vivo*. Além disso, bactérias ou células vivas podem ser utilizadas como bioreatores para a síntese de polissacarídeos clicáveis (ZHAO, 2020).

Polissacarídeo clicável (ou seja, polissacarídeo funcionalizado com grupos clicáveis) fazem reações químicas na membrana plasmática, bem como no espaço intracelular, matriz extracelular, e vasos que transportam fluidos biológicos (como sangue e sistema linfático) (HONG, 2019).

## **Reações de Cliques e a Área Biomédica**

O escopo das reações de cliques é amplo e eles possuem uma natureza modular (KOLB, 2001). Uma reação de clique requer uma alta força termodinâmica, ou seja superior de 20 kcal/mol, para permitir alta seletividade em direção a um produto único com alta taxa (KOLB, 2001). Enquanto ligações rever-



síveis de carbonila são ubíquas na natureza, como as ligações de heteroátomos de amida em proteínas, a química do clique geralmente resulta na formação irreversível de ligações carbono-heteroátomos (KOLB, 2001). Apesar dos méritos do CuAAC, íons Cu (I) podem ser citotóxicos para células de mamíferos mesmo em baixas concentrações, ou seja, inferior a 500  $\mu\text{M}$ .

Muitos pesquisadores procuraram versões sem catalisadores de CuAAC, e tornando os reagentes menos estáveis foi reconhecido como uma estratégia eficiente para enfrentar esse desafio. Verificou-se que a estabilidade dos cicloalquinos, análogo cíclico de um alquino, é reduzido quando menos de 10 átomos de carbono estão no anel, um efeito decorrente das restrições geométricas de ligações triplas.

A energia de tensão reduz quase exponencialmente como o número de carbonos aumenta de 3 para 10 em cicloalquinos com tensão angular (HARRIS; ALABUGIN., 2019). Ciclo-octinos, ciclono-nino e alquinos com maiores números de átomos de carbonos são estáveis e podem ser preparados e isolados com relativa facilidade, ao contrário dos cicloalquinos de menores átomos de carbono.

Esta cicloadição azida-alcino promovida por tensão foi introduzida por Bertozzi e colegas de trabalho em 2004 (AGARD, 2004). Enquanto o catalisador de cobre diminui a reação de 24 para 11 kcal/mol, a cicloadição azida-alcino promovida por tensão, reduz para apenas 18 kcal/mol, indicando uma taxa de reação muito menor de cicloadição azida-alcino promovida por tensão em comparação com CuAAC.

No entanto, a introdução de grupos retiradores de elétrons no anel de ciclo-octino e grupos doadores de elétrons nos grupos azidas aumenta a cinética de reação de cliques afetando os orbitais da fronteira em moléculas reagindo,

ou seja, o orbital molecular mais ocupado (HOMO) e o orbital molecular mais baixo desocupado (LUMO).

Verificou-se que a substituição exocíclica do grupos retiradores de elétrons, como a ciclo-octina difluorizada, melhora a reatividade dos derivados da ciclo-octina, viabilizando a glicobiologia e a bioimagem *in vivo*. Além disso, foi descoberto que a substituição heteroatômica endocíclica interrompe a hidrofobicidade intrínseca da fração ciclo-octina, melhorando suas aplicações biológicas.

A hidroflicidade pode ser melhorada instalando grupos hidrofílicos exocíclicos como o metoxi (SLETTEN, 2008), no entanto, o aumento da hidroflicidade resulta na diminuição da taxa de reação, exibindo uma troca entre cinética e hidroflicidade.

Devido à biocompatibilidade da abordagem de cicloadição azida-alcino promovida por tensão, um amplo espectro de derivados de ciclo-octino foram desenvolvidos durante as últimas décadas para melhorar a taxa de reações de cliques, todavia, a síntese laboriosa de reagentes consiste na maior desvantagem da abordagem de cicloadição azida-alcino, que levou os pesquisadores a procurar reações alternativas da química do clique.

As reações cliques tiol X são amplamente classificadas em reações mediadas por radical (tiol-eno e tiol-ino) e mediadas por base/nucleófilo (por exemplo, adição de tiol-via reação de Michael, tiol-epoxi, tiol-isocianato, tiol-halogênio) reações de clique tiol-X.

As reações de tiol-X têm uma longa história na síntese orgânica. As reações de cliques tiol-X são altamente eficientes, verdes e seletivas, produzindo um produto em condições leves. As mediadas por radicais são a subclasse mais utilizada de reações de cliques tiol-X e requerem exposição ultravioleta (UV)

para prosseguir (LOWE, 2014). O aspecto modular da adição tiol- via reação de Michael faz esta reação clique altamente robusta na síntese de materiais, a partir de pequenas moléculas para sistemas poliméricos complexos.

Sabe-se que a reação de Diels-Alder é uma cicloadição [4+2] com alta seletividade que acopla um dieno e um dienófilo, sendo geralmente um alceno, resultando em um aduto cicloexeno com alta estabilidade. O amplo escopo da reação de Diels-Alder, que inclui reações hetero Diels-Alder, permite anéis heterocíclicos de seis membros, usualmente contendo heteroátomos de nitrogênio ou oxigênio e até mesmo ligações heteroátomo-heteroátomo.

A reversibilidade das reações de Diels-Alder a temperaturas relativamente altas (50-150°C) concede o desenho de materiais poliméricos que podem ser auto curados pelo aumento da temperatura. Derivados de furano e maleimida são os alcenos e dienos substituídos mais populares para reações de Diels-Alder. Essas porções reagem via reação de clique Diels-Alder para fazer adutos termorreversíveis. A reação reversa quebra o aduto em seus reagentes, e esse fenômeno permite a criação de polímeros auto-regenerativos (OROZCO, 2021).

A química dinâmica de cliques com base na reação de Diels Alder é muito importante para projetar materiais inovadores (SCHAFER, 2018; TRUONG, 2019). Amplia o escopo de ligações físicas reversíveis (mas fracas) em tornar inteligente materiais que possuem propriedades mecânicas apropriadas. Semelhante a reação da promotória, onde uma reação de clique ocorre entre furano e maleimida, uma reação de clique de substituição eletrofílica inclui a reação entre furfúril e 1,2,4-triazolina-3,5-diona derivados como N-feniltriazolinodiona, que servem como dienófilos reativos (DE BRUYCKER, 2016).

A química do cliques tem sido utilizados para fazer polímeros de auto-

cura (MONDAL, 2020). A ciência do polímero tem benefícios com a química do clique ultrarrápido com base em derivados de 1,2,4-triazoline-3,5-dione (MONDAL, 2020). A ligação de oxima denota a reação de condensação entre grupos carbonila (aldeído ou cetona) e nucleófilos, que prossegue em soluções aquosas ácidas leves (KOLB., 2001).

A condensação de carbonila (como a reação aldol) produz a formação de grupos hidrazona, imina e oxima. As estabilidades hidrolíticas do hidrato e oxima são superiores em comparação com iminas, tornando-os adequados para condições fisiológicas.

Um avanço na química de cliques e reações bio-ortogonais foi feito pela introdução da reação da demanda inversa de elétrons (iEDDA) (KNALL, 2013). A iEDDA consiste na reação entre a tensão de tetrazinas e dienófilos. Na reação demanda normal de elétrons (NEDDA), grupos retiradores de elétrons e grupos doadores de elétrons são introduzidos no dienófilo e no dieno, respectivamente, oposto ao iEDDA. A reação entre o dieno deficiente de elétrons com o orbital LUMO reduzido, e o dienófilo rico em elétrons com aprimorado orbital HOMO, resulta em uma taxa acelerada de reação (OLIVEIRA, 2017).

A taxa de reação excepcional, ortogonalidade incomparável e elevada biocompatibilidade fizeram da iEDDA uma reação de clique única para produtos químicos biologia (OLIVEIRA, 2017). A troca de hexaflúor de enxofre é outra reação de clique que foi introduzido em 2014, por outro lado, reações ortogonais de clique podem ser utilizado para fazer polímeros sintéticos regulados por sequência (YANG, 2018). As reações do clique são uma classe de reações químicas de alto rendimento que podem ser realizadas em condições leves.

Esta transformação química de cliques é baseada na capacidade dos centros de silício de trocar S-F títulos para títulos S-O (BARROW, 2019). Reações de troca de hexafluoreto de enxofre podem ser utilizadas para fazer polímeros sintéticos (YANG , 2018 e XU, 2019). No entanto, a síntese de moléculas contendo funcionalidades aldeídas ou amino-oxiais é um processo relativamente difícil e trabalhoso.

Em 2017, uma reação espontânea de clique aminoína foi introduzida que não só oferece os benefícios das reações bio-ortogonais padrões, mas também possui vantagens adicionais, como a ubiquidade de amins, espontaneidade de reação e clemência responsiva aos estímulos dos produtos resultantes (ZHANG, 2021).

Alquinos ativados, tendo grupos retiradores de elétrons, pode sofrer reações espontâneas com amins à temperatura ambiente. Este novo tipo de química de cliques é uma excelente ferramenta não apenas para bioconjugação, mas também para clique em polimerizações (ZHANG J., 2021 e ZHANG Y., 2020). As estratégias convencionais para polimerização por clique permitem que monômeros clicáveis bifuncionais, como diaminas ativadas, reajam efetivamente com altas taxas de reação em temperaturas relativamente baixas (HE, 2022).

Todavia, a polimerização do clique aminoína oferece méritos adicionais, como a geração polímeros régio e estereoregulares contendo ligações responsáveis a estímulos, um recurso que permite a introdução de estruturas dinâmicas, como ligações degradáveis dentro de uma rede de polímeros. Reações de cliques acionadas pela luz, que combinam as vantagens de química clique com processos fotoquímicos, vem ganhando muito interesse (KUMAR, 2021).

A difusão de íons de Cu(I) e as implicações de transferência de calor podem impor limitações nas reações de clique convencionais (por exemplo, CuAAC - Cu (I) catalizado por cicloadição azida-alquino e SPAAC- (Combinação de cicloadição de azidoalcino promovida por tensão) como a taxa de reação heterogênea, o que resulta em um material não uniforme. Na verdade, o processo de gelificação pode iniciar-se nos limites antes das regiões centrais. Os contornos gelificados têm menor massa e coeficientes de transferência de calor, indicando complicações no influxo de Cu(I) e no fluxo de calor para dentro ou para fora das regiões centrais.

A irradiação de luz uniforme em todo o material permite um excelente controle espaço-temporal sobre reações desencadeadas pela luz, resultando em uma reação de clique homogênea e uma construção de textura uniforme (FAIRBANKS 2021 e AHANGARPOUR 2021). Os iniciadores, monômeros, reticuladores e pós- modificadores podem ser clicáveis. Por outro lado, a Química Combiatória Dinâmica, que permite reações de cliques reversíveis sob condições leves, é uma ferramenta inestimável na ciência dos materiais, onde iminoboronato e salicilhidroxâmico-boronato estão entre as químicas reversíveis mais importantes (CHATTERJEE, 2020).

A ideia de química de cliques não covalentes foi introduzida recentemente para destacar a importância da seletividade estrutural na associação de duas moléculas (SCHREIBER, 2019). Em contraste com a conjugação seletiva de duas moléculas clicáveis na química do clique covalente, a associação seletiva de duas moléculas torna a química de clique não covalente distinta da auto-montagem coloidal, que é desencadeada por interações físicas não específicas, como interações eletrostáticas e hidrofóbicas .

Existem várias interações macromoleculares específicas na natureza, como interações biotina-avidina e receptor-ligante, que preenchem os requisi-

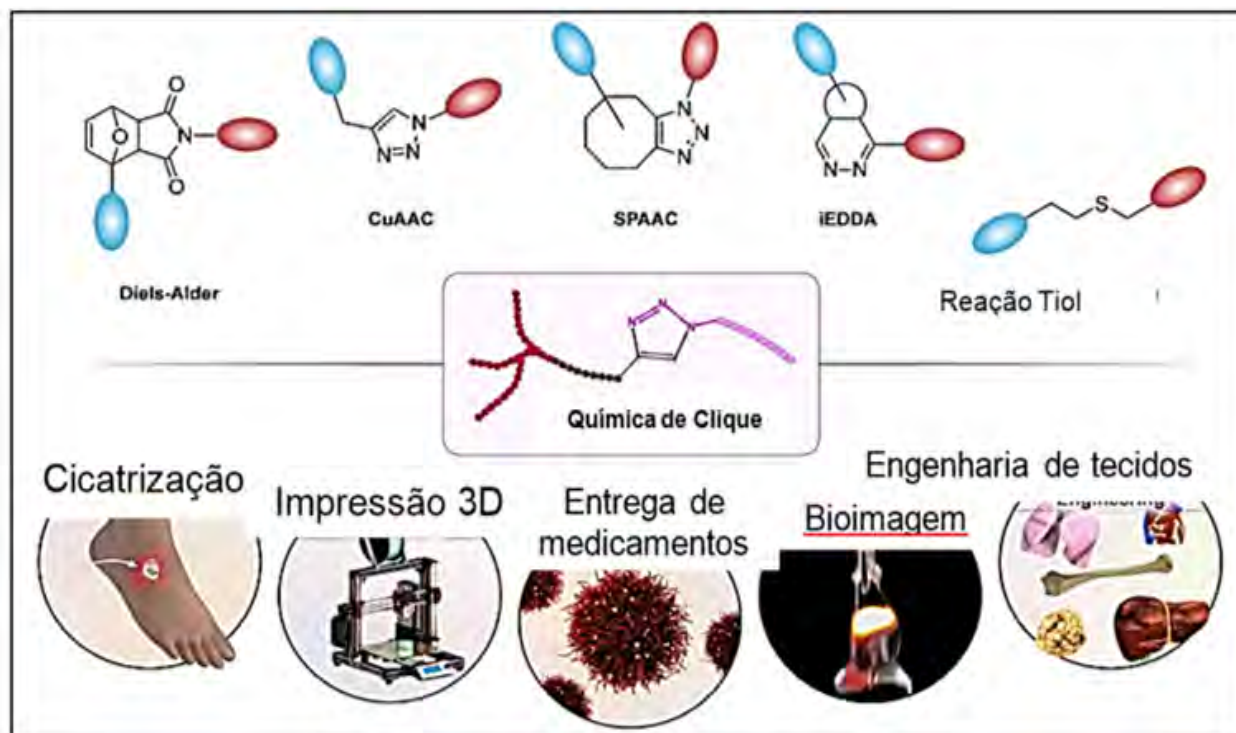
tos de química de clique não covalente. Uma ligação específica de hidrogênio entre duas nucleobases complementares na estrutura de DNA, o que permite alta armazenamento de dados de densidade, é outro tipo de interação específica não covalente (RUTTEN, 2018).

A Química de clique não covalente aumentará nossa capacidade para projetar nanoplataformas de sensoriamento mais robustas para reconhecimento molecular, nano-conjuntos bem estruturados e nanodispositivos sem precedentes de sentido e tratamento (BUDHATHOKI-UPRETY, 2019). Além disso, vários grupos funcionais de cliques que podem proceder ortogonalmente imitam processos naturais.

Uma sequência de ações podem ser realizadas sem interferência para fazer sistemas multifuncionais. Por outro lado, reações ortogonais de clique podem ser utilizado para fazer polímeros sintéticos regulados por sequência. Por exemplo, eles podem ser utilizados em crescimento exponencial iterativo para preparação de polímeros definidos por sequência sem utilização de grupos de proteção (LI, 2021).

O conceito de polímeros definido por sequência pode alimentar ainda mais os campos de glicoengenharia metabólica e campos sintéticos oligossacarídeo/polissacarídeo conforme ilustrado na Figura 1, que demonstra reações de cliques importantes e suas potenciais aplicações biomédicas. Embora a utilidade da química do clique tenha sido recentemente descrita para uma série de aplicações biomédicas, geralmente é limitada para alguns polissacarídeos e os relatórios nem sempre mergulham na riqueza de estratégias disponíveis da química de clique, suas interações com sistemas biológicos complexos, ou sua ampla gama de aplicações dentro do campo biomédico e na indústria da saúde (BATTIGELLI, 2022 e YOON, 2022).

Figura 1 - Esquema ilustrando como a química do clique poderia ser aplicada a várias aplicações biomédicas. Clique em química refere-se a um grupo de reações (tais quais, DA, CuAAC, SPAAC, iEDDA, reação tiol) que são fáceis de executar, rápidas e eficientes.



Fonte: Imagem adaptada de (REZA e BENCHERIFJ, 2022).

## Considerações Finais e Perspectivas Futuras

O surgimento da química do clique mudou a perspectiva sobre reações químicas, onde devido à sua natureza extremamente seletiva, versátil e biocompatível, a química do clique bioortogonal vem sendo empregada com grande sucesso em sistemas biológicos complexos, como células vivas e tecidos.

Uma vez que a química do clique permite que reações químicas ocorram em ambientes biológicos (vasos sanguíneos) e compartimentos celulares (mitocôndrias ou endossomos), ela vem ampliando as capacidades potenciais de biomateriais para aplicações *in vivo*. Sabe-se que os biomateriais podem ser sintetizados, manipulados e usados em sistemas biológicos – em contraste



com os sistemas convencionais nos quais os biomateriais podem ser fabricados *in vitro* sob condições de reação adversas e exigindo processos de purificação dispendiosos. A ideia de fazer biomateriais *in vivo* com a ajuda de maquinaria sintética celular é comparável ao surgimento de vacinas baseadas em mRNA (como por exemplo, para COVID-19) no mercado global.

A Química do Clique oferece uma excelente plataforma na área biomédica com aplicações crescentes. A maioria dos estudos de química de cliques foram projetados a partir de uma perspectiva química; no entanto, para aplicações biomédicas, as reações de clique são frequentemente realizadas em ambientes biológicos complexos.

Sabe-se que componentes orgânicos e inorgânicos de células, como enzimas e frações redox-ativas, podem alterar potencialmente não apenas a estabilidade e reatividade de grupos clicáveis, mas ainda o rendimento da reação, cinética e regioespecificidade. Sendo assim, embora haja um corpo de trabalho significativo em ambientes tão complexos, à medida que inova-se com novas químicas de clique, mais pesquisas são necessárias para investigar melhor as taxas de reação, bioortogonalidade e, finalmente, biocompatibilidade.

Estratégias de Sistemas de Entrega de Drogas permitem a construção de glicanos artificiais, ou glicoconjugados, que possuem monossacarídeos não naturais com funcionalidades especiais que facilitam as reações de clique. Esta fabricação *in situ* de polissacarídeo clicável e glicoconjugados clicáveis permite que a química seja realizada dentro de organismos vivos, com alta especificidade e sem subprodutos ofensivos. Além disso, o polissacarídeo derivado naturalmente pode ser modificado usando estratégias de modificação química para preparar um amplo espectro de oligossacarídeo/polissacarídeo clicável.

As reações de clique bioortogonais usando polissacarídeo clicável constituem uma plataforma versátil para projetar construções moleculares e arquitetônicas complexas para o campo biomédico. O polissacarídeo clicável e os glicoconjugados trouxeram o design de novos sistemas de entregas de drogas direcionados para a terapia do câncer, contando com interações de clique ortogonal em vez de biomarcadores fisiológicos.

Em outras palavras, receptores artificiais, baseados em glicoconjugados funcionalizados por clique, são usados para revestir as superfícies externas das células cancerígenas. Esses receptores clicáveis só podem interagir com grupos clicáveis complementares administrados deliberadamente, uma vez que não existem grupos funcionais clicáveis nativos em moléculas biológicas em células de mamíferos. Essa estratégia pode revolucionar as plataformas de entrega direcionadas e o futuro do tratamento do câncer.

A versatilidade de oligossacarídeo/polissacarídeo clicável permite a construção de uma ampla variedade de estruturas macromoleculares e arquitetônicas que são fontes de biomateriais inestimáveis para projetar novos sistemas de entrega de drogas. Vários sistemas de entrega de drogas com características de transformação morfológica podem ser feitos usando química de clique covalente e não covalente e química de clique reversível.

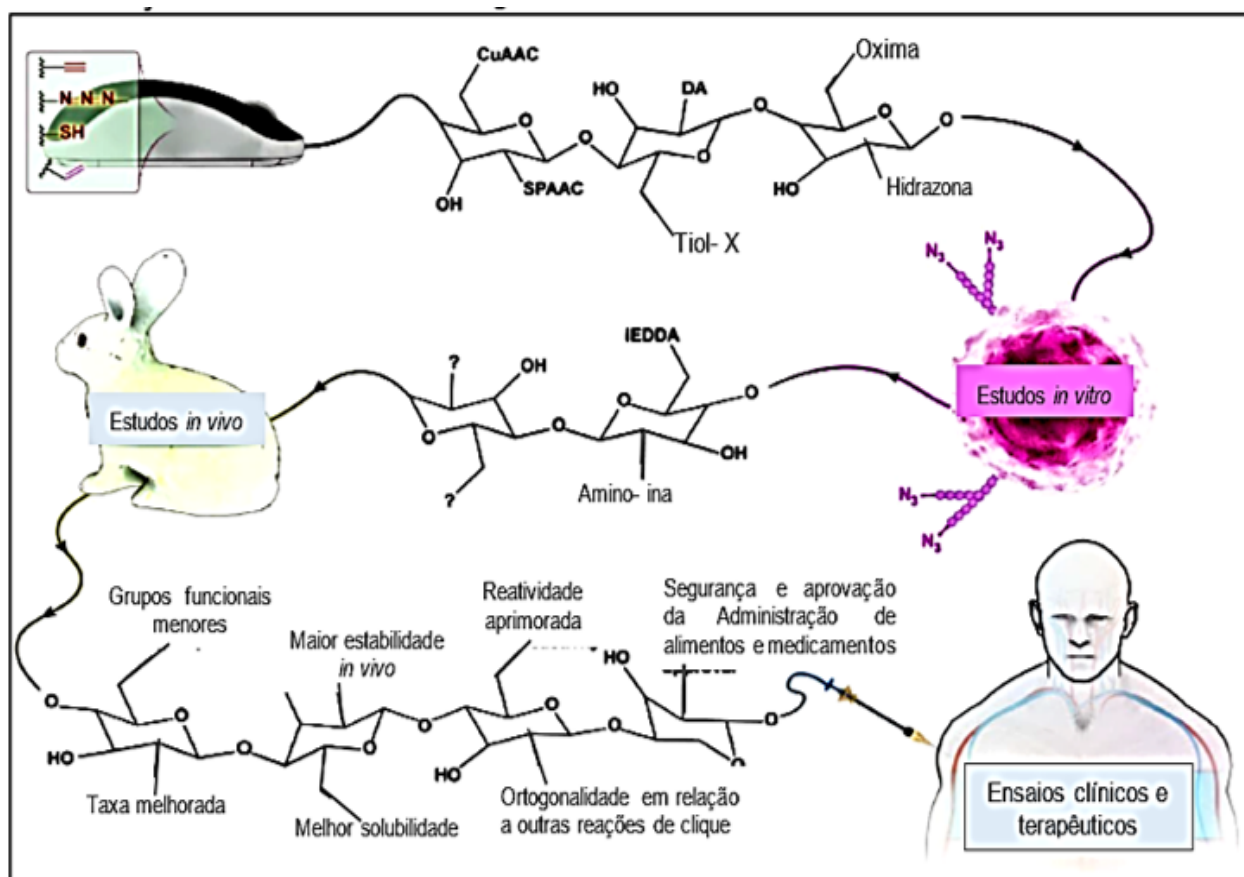
Em outras palavras, o polissacarídeo clicável possibilita a criação e desmontagem de nanoplataformas no local de ação (como o microambiente do tumor). Além disso, há o potencial de aproveitar estímulos endógenos e exógenos para ajustar a degradação e a liberação dos hidrogéis à base de polissacarídeos reticulados por clique em várias escalas. Acima de tudo, uma extensa variedade de hidrogéis injetáveis com propriedades físico-químicas, mecânicas e biológi-

cas ajustáveis podem ser fabricadas para aplicações minimamente invasivas de engenharia de tecidos, cicatrização de feridas e bioimpressão 3D.

As principais vantagens da modificação por clique do PSA ao projetar hidrogéis injetáveis à base de polissacarídeos são as reações químicas realizadas em condições brandas com alto rendimento e a geração de subprodutos seguros sem processos de purificação caros e trabalhosos. A gelificação *in situ* de tais hidrogéis não deve interferir com outros processos biológicos nem resultar em respostas imunes graves, ao contrário dos agentes convencionais de reticulação que podem ser citotóxicos mesmo em baixas concentrações.

Além disso, biotintas à base de polissacarídeos clicáveis com propriedades reológicas personalizadas e tempo de gelificação são biomateriais inestimáveis para aplicações de bioimpressão 3D. Embora os biomateriais clicáveis baseados em polissacarídeos sejam blocos de construção valiosos no campo biomédico, muitas aplicações ainda precisam ser exploradas. Prevê-se uma mudança de paradigma de biomateriais baseados em polisacarídeos para biomateriais baseados em polissacarídeo clicável no futuro, pois essas funcionalidades têm o potencial de expandir muito a aplicabilidade do polisacarídeo na medicina. Embora tenha havido tremendos avanços na química de cliques com grande potencial para aplicações biomédicas (Figura 2), ainda permanecem vários desafios, particularmente na área de polissacarídeos.

**Figura 2** - Condição atual e futuras direções. Esquema que descreve uma visão geral do estado atual e dos principais requisitos para as químicas de clique baseadas em polissacarídeos, especialmente sem metal, no campo biomédico (engenharia de tecidos, bioimagem, entrega/desenvolvimento de drogas, entre outros) antes de serem traduzidas em práticas clínicas. Reações de clique bem estabelecidas e emergentes (por exemplo, CuAAC, SPAAC, Oxima, Hidrazona) podem ser aproveitadas para projetar polissacarídeo clicável funcional, biocompatível e biodegradável com solubilidade, especificidade e taxas de reação mais altas. A seleção, otimização e avaliações biológicas de materiais baseados em polissacarídeo, incluindo estudos *in vitro* e de bioestabilidade, são cruciais para avançar para testes pré-clínicos e demonstrar sua segurança e eficácia. Assim que a pesquisa pré-clínica estiver concluída, os candidatos a materiais baseados em polissacarídeos devem passar para os ensaios clínicos de acordo com padrões rigorosos estabelecidos pela Administração de Alimentos e Drogas.



Fonte: Imagem adaptada de (REZA e BENCHERIFJ, 2022).

## Referências

AGARD, N. J., *et al.* A strain-promoted [3 + 2] azide-alkyne cycloaddition for covalent modification of biomolecules in living systems. **J.Am.Chem. Soc.**;126:15046–7, nov. 2004.

AHANGARPOUR, M. *et al.* Photo-induced radical thiol-ene chemistry: a versatile toolbox for peptide-based drug design. **Chem.Soc.Rev.** 50: p. 898–944, jan. 2021 .

BAN I, *et al.* Synthesis of polysodium-acrylate (PSA)-coated magnetic nanoparticles for use in forward osmosis draw solutions. **Nanomaterials**;9:1238, sep. 2019.

BATTIGELLI A., *et al.* Recent Advances in Bioorthogonal Click Chemistry for Biomedical Applications. **Bioconjug.Chem.** Volume 33, 263-271, feb. 2022.

BUDHATHOKI-UPRETY J., *et al.* Synthetic molecular recognition nanosensor paint for microalbuminuria. **Nat.Comm.**;10:3605, aug., 2019.

COLOMBANI T. *et al.*, Oxygen-generating cryogels restore T cell mediated cytotoxicity in hypoxic tumors. **Adv.Funct.Mater**;31:2102234, jun. 2021.

COLOMBANI T. *et al.*, Biomaterials and oxygen join forces to shape the immune response and boost COVID-19 vaccines. **Adv.Sci**; 8:2100316, may. 2021.

DE BRUYCKER K, *et al.* Triazolinediones as highly enabling synthetic tools. **Chem. Rev**;116:3919–74, feb. 2016.

DISNEY M. D. A glimpse at the glycoRNA world. **Cell**;184:3080–1, jun. 2021.  
FAIRBANKS B. D. *et al.*. Photoclick chemistry: a bright idea. **Chem. Rev.**;121:6915–90, apr. 2021.

FUKUI, A. *et al.* Química do “clique” ganha prêmio Nobel de 2022; técnica é aplicada em pesquisas na USP. **J.daUSP**, 2022. Disponível em <https://jornal.usp.br/ciencias/quimica-do-clique-ganha-o-premio-nobel-de-2022-tecnica-e-aplicada-em-pesquisas-na-usp/> – Acesso em 01/11/2022

HARRIS, T. Strain and stereoelectronics in cycloalkyne click chemistry. **Mendeleev Commun.** ;29:237–48, may-june, 2019.

HE B, Polymerizations of activated alkynes. **Prog.Polym.Sci.**;126:101503, jan. 2022.

HE T., Hyaluronic acid-based shape-memory cryogel scaffolds for focal cartilage defect repair. **TissueEng.Part.A**; 27:748–60, june 2021.

HONG T, Click chemistry at the microscale. **Analyst.**;144:1492–512, feb. 2019.

JIA, H. R. *et al.*, Cell surface-localized imaging and sensing. **Chem.Soc.Rev.**, 50, pp. 6240-6277, 2021.

KNALL A. C., *et al.* Inverse electron demand Diels-Alder (iEDDA)-initiated conjugation: a (high) potential click chemistry scheme. **Chem.Soc.Rev.**, 42:5131–42. apr., 2013.

KOLB H. C., Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions. **Angew.Chem.Int. Ed Engl**;40:20 04–21, may, 2001.

LI, Z, Protecting-group-free iterative exponential growth method for synthesizing sequence-defined polymers. **ACS.Macro.Lett.**;10:223–30, jan. 2021 .

LOWE, A. B. Thiol–ene “click” reactions and recent applications in polymer and materials synthesis: a first update. **Polym.Chem**; 5: 4820–70, nov. 2014.

MEMIC, A. *et al.*, Effect of polymer concentration on autoclaved cryogel properties. **Macromol.MaterEng.**;305:1900824, mar. 2020.

OLIVEIRA, B. L., *et al.* Inverse electron demand Diels-Alder reactions in chemical biology. **Chem.Soc.Rev.**;46:4895–950, mar./jun. 2017.

OROZCO, F. *et al.* Processing limitation or potential advantage? **Molecules**;26:2230, apr. 2021.

YAZKI M. K. *et al.* Clickable polysaccharides for biomedical applications: A comprehensive review. **Prog.Polym.Sci.** 133,101590, oct. 2022

RUTTEN, M. G., *et al.* Encoding information into polymers. **Nat.Rev.Chem.** 2:365–81, oct. 2018. .

SCHREIBER, C. L, *et al.* Molecular conjugation using non-covalent click chemistry. **Nat.Rev.Chem.**;3:393–400, jun. 2019 .

SLÁMOVÁ, K. *et al.* “Sweet flavonoids”: Glycosidase-catalyzed modifications. **Int.J. Mol.Sci.**; 19:2126, jul. 2018.

SLETTEN E. M., *et al.* A hydrophilic azacyclooctyne for Cu-free click chemistry. **Org. Lett.**;10:3097–9, june 2008.

TRUONG T.T., *et al.* Tailoring the hard–soft interface with dynamic diels–alder link-ages in polyurethanes: toward superior mechanical properties and healability at mild temperature. **Chem.Mater**; 31:2347–57, mar. 2019.

XU L., *et al.* New polymers from SuFEx click chemistry: syntheses and perspectives. In: Zheng Zhao RH, Anjun Q, Ben ZT, editors. Synthetic polymer chemistry: innovations and outlook. London: **R.Soc.Chem.**; p. 1–31, 2019.

YOON, H. Y., *et al.* Copper-free click chemistry: applications in drug delivery, cell tracking, and tissue engineering. **Adv.Mater**; 34:e2107192, jan. 2022.

ZHANG J, *et al.* Recent progress in the applications of amino–yne click chemistry. **Polym.Chem.**;12:2978–86, mar. 2021

ZHANG Y, *et al.* Fast surface immobilization of native proteins through catalyst-free amino-yne click bioconjugation. **Chem.Sci**;11:3931–5, mar. 2020.

ZHAO X, *et al.* Preparation of a novel sandwich-type electrochemical Immuno sensor for AFP detection based on an ATRP and click chemistry technique. **Polym.Chem.** ;11:900–8, nov. 2020.

## CAPÍTULO 3

# A QUÍMICA DO ÁCIDO HIALURÔNICO: OCORRÊNCIA, PROCESSAMENTO, FUNÇÕES E SUAS MÚLTIPLAS APLICAÇÕES

*César Henrique Fieschi Lavagnino Cruz*

**Doi: 10.48209/978-65-5417-076-3**

### **Introdução**

O ácido hialurônico é um glicosaminoglicano presente no tecido extracelular em diversas partes do corpo. Devido à sua versatilidade e biocompatibilidade, vem sendo amplamente utilizado no combate a diversas doenças ósseas, oculares e cutâneas (SAHA, 2021). As propriedades biológicas e reológicas únicas fazem do ácido hialurônico um material bastante procurado na área da saúde por médicos, biomédicos, farmacêuticos e odontologistas.

O ácido hialurônico é muito apreciado na cosmetologia, cuja substância vêm sendo adicionada em produtos cosméticos, devido sua ampla capacidade de hidratação e usado também como preenchedor facial e corporal (SHIKINA, 2022).



Devido aos requisitos elevados de pureza para o ácido hialurônico em aplicações na área da saúde, a lucratividade da fermentação estreptocócica é reduzida. A produção de ácido hialurônico por sistemas recombinantes é considerada uma alternativa promissora. Variações nas combinações de genes expressos e condições de fermentação alteram o rendimento e o peso molecular do ácido hialurônico produzido.

O ácido hialurônico é uma substância de crescente importância para a bioengenharia e ciência dos biomateriais. Suas propriedades, físicas e químicas, em filme de solução ou forma de hidrogel, são extremamente atraentes para várias tecnologias envolvidas com o reparo do corpo e aplicações numa diversidade de áreas (ZAMBONI, 2018).

Encontra-se na literatura científica discussões de diferentes funções do ácido hialurônico, como por exemplo, funcionando como um biomaterial imunoprotetor e imunomodulador e a importância desta substância no tratamento a doenças relacionadas ao sistema imunológico, como diabetes tipo 1, câncer e autoimunidade.

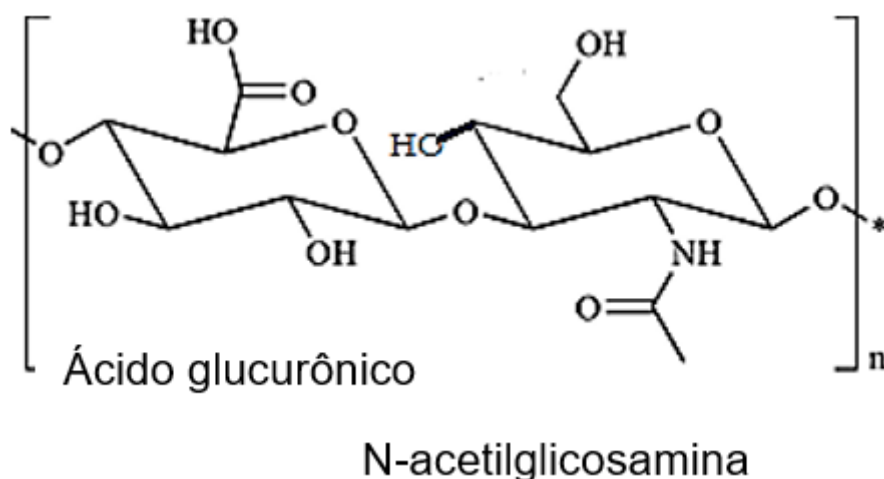
As modificações químicas e métodos de processamento empregados para produzir materiais modificados por ácido hialurônico são discutidos, dando assim uma melhor compreensão das relações estrutura-função-propriedade que influenciam a imunomodulação, imunoproteção e estabilidade.

Estudos mostram os mais recentes progressos na ciência dos materiais a base de ácido hialurônico, que permitem a realização de novas terapias, como administração de vacinas, imunoterapia, encapsulamento celular e transplante (ZAMBONI, 2018).

## A Química do Ácido Hialurônico e sua Ocorrência

O ácido hialurônico é um mucopolissacarídeo linear, glicosaminoglicano não sulfato, de alta massa molar que consiste em unidades dissacarídicas polianiónicas de ácido D-glicurônico (GlcUA) e N-acetilglicosamina (GlcNAc) unidos alternadamente através de ligações  $\beta(1\rightarrow3)$  e  $\beta(1\rightarrow4)$  (LAURENTH; FRASER, 1992; CHONG, 2005 e PAN, 2013) (Figura 1).

**Figura 1-** Unidade repetitiva dissacarídica do ácido hialurônico.



Fonte: Adaptado de BOERIU, 2013.

Esta substância química é amplamente encontrada na natureza (ADAM; GHOSH, 2001). Nos animais está presente na matriz extracelular e na matriz pericelular, no entanto a sua ocorrência também já foi relatada no espaço intracelular (COWMAN; MATSUOKA, 2005).

O ácido hialurônico desempenha diferentes funções, tais como lubrificação, hidratação e manutenção da estrutura tecidual. Além disso, está envolvido em eventos de proliferação e migração celular, bem como angiogênese (SCHIRALDI; GATTA; ROSA, 2010).

Este glicosaminoglicano consiste no principal constituinte do humor vítreo dos olhos dos seres humanos e do fluido sinovial, no entanto, a maior quantidade deste polissacarídeo está presente na pele. O ácido hialurônico também está presente em tecidos embrionários, como o cordão umbilical, assim como nas cristas de galo. (SCHIRALDI; GATTA; ROSA, 2010).

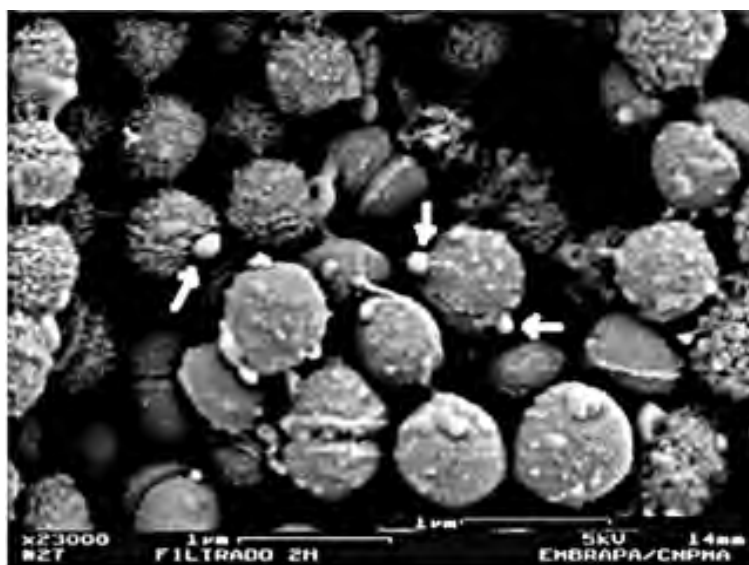
Além de estar presente em todos os vertebrados, o ácido hialurônico também pode ser encontrado na cápsula de algumas cepas de *Streptococcus* (KOGAN, 2007).

Já o polissacarídeo produzido comercialmente pode ser de origem animal ou microbiana, sendo que ambos apresentam a mesma estrutura química do polímero encontrado em seres humanos, podendo diferir apenas com relação à massa molar (COONEY, 1999).

O ácido hialurônico de origem animal é obtido prioritariamente do cordão umbilical e de cristas de galo (KOGAN, 2007), no entanto, o processo de extração deste polímero dos tecidos dos animais apresenta desvantagens em relação à obtenção por via microbiana. Tais desvantagens são devido ao processo laborioso de extração e purificação que pode causar redução da massa molar e encarecer o produto final (CHONG, 2005).

A utilização de substâncias de origem animal em produtos biomédicos encontra resistências devido ao risco de infecções virais. Desta forma, a produção de ácido hialurônico por processos fermentativos tem se tornado uma alternativa cada vez mais atrativa e confiável (Figura 2).

**Figura 2**-Produção de ácido hialurônico por *Streptococcus zooepidemicus*.



Fonte: Adaptado de OGRODOWSKI, 2006.

## **O Ácido Hialurônico: Funções, Processamento e Aplicações**

Sabe-se que o corpo dos seres humanos é constituído de ácido hialurônico endógeno no entanto, este polissacarídeo torna-se escasso ao longo das décadas, ou seja, com o envelhecimento natural da pele, tendo como consequência a perda de volume da face. Mediante este fato, surgiram preenchimentos dérmicos deste polímero, com a capacidade de promover volume aos tecidos moles, proporcionando harmonia no rosto (RIBEIRO, 2022).

A biocompatibilidade do ácido hialurônico favorece uma grande demanda de consumidores que buscam na estética a realizar pequenas a grandes intervenções, desde reparos à idealização de um estereótipo. Há uma busca crescente de produtos à base de ácido hialurônico em aplicações de harmonização orofacial, preenchimento de diferentes regiões do rosto, visando regeneração tecidual, hidratação, rejuvenescimento facial e redução das cicatrizes de rugas.

Na área farmacêutica, esse polímero é usado como medicamento anti-inflamatório. O ácido hialurônico pode ser conjugado, funcionalizado ou ainda usado como um suplemento de nanocarreador havendo um aumento em sua absorção e eficiência a nível celular. Este polissacarídeo quando encapsulado em nanocarreador pode auxiliar na melhora do crescimento da matriz extracelular (BUKHARI, 2018; VASVANI, 2020 e RIBEIRO, 2022).

## **Imunologia e ácido hialurônico**

O sistema imunológico é um mecanismo de defesa contra ameaças ambientais e patógenos, sendo um mecanismo de vigilância de células cancerígenas no corpo. O sistema imunológico também é responsável pela promoção da cicatrização tecidual (KULKARNI, 2016). O sistema imune pode ser potenciado pela administração de vacinas, através da promoção de vacinas ativas imunidade adquirida a um determinado patógeno (SINGH, 2014 e LEIFER, 2017).

O papel dos biomateriais também tem sido explorada para fins de imunomodulação, uma vez que sabe-se que vários polímeros, como por exemplo o ácido hialurônico, podem modular as respostas imunes interagindo com macrófagos ou citocinas (KNOFP-MARQUES, 2016).

Novas linhas de pesquisas relacionadas ao design de biomateriais, que são capazes de intervir em processos imunológicos para alcançar resultados terapêuticos, é de fundamental importância no objetivo geral de prevenir ou reverter o desenvolvimento de células de ataque imunomediadas.

## **Relações de Propriedade Estrutura-Função em Imunomodulação e Imunoproteção**

### **Capacidade imunomoduladora do ácido hialurônico**

Em ilhotas de seres humanos saudáveis, o ácido hialurônico está localizado fora das células endócrinas, no entanto, por exemplo na Diabetes Mellitus tipo 1, o ácido hialurônico se acumula ao longo dos microvasos das ilhotas e em regiões de insulite (inflamação das ilhotas de Langerhans do pâncreas), onde forma-se uma rede em torno das células inflamatórias. Elevados pesos moleculares de ácido hialurônico (superior a 1.000 kDa) estão presentes na matriz pericelular das ilhotas pancreáticas. Ácidos hialurônicos de elevado peso molecular apresentam funções, tais como ação anti-inflamatória, preenchedora e hidratante, protegendo assim as células  $\beta$  da morte mediada por leucócitos.

Por outro lado, ácido hialurônico de baixo peso molecular (de aproximadamente 250 kDa), caracterizam-se por serem angiogênicos, imunoestimulantes e inflamatórios (JIANG, 2011 e RAYAHIN, 2015). Por exemplo, foi demonstrado que os fragmentos de ácido hialurônico de baixo peso molecular ativam receptores toll-like para estimular células inflamatórias (JIANG, 2011).

O ácido hialurônico também está implicado em ser remodelado pela hiperglicemia durante a diabetes, onde supõe-se que durante a hiperglicemia, a trombospondina-1 ativa a Hipertensão Arterial Sistêmica tipo 2, aumentando os níveis plasmáticos do ácido hialurônico em pacientes diabéticos (VIGETTI, 2014), onde as plaquetas são responsáveis pela clivagem do ácido hialurônico em fragmentos de baixo peso molecular desse polímero pela proteína multifuncional hialuronidase-2. Esses fragmentos de ácido hialurônico promoveriam o recrutamento e adesão de leucócitos, potencializando o meio inflamatório, na microvasculatura (SHAKYA, 2015).

O ácido hialurônico pode ser ainda reticulado em estruturas estáveis que afetam a função leucocitária por intermédio da interação com um grupo diverso de proteínas de ligação ao ácido hialurônico, conhecidas como hialaderinas.

A proteína de gene 6, induzida pelo fator de necrose tumoral também conhecida como proteína do gene 6 estimulada por TNF ou TSG-6 é uma hialaderina que tem uma função importante para prevenir a degradação do ácido hialurônico, inibindo hialuronidases e aumentando a ligação de ácido hialurônico à célula receptora de superfície CD44 em linhas de células linfocitárias (BARANOVA, 2011).

O efeito do TSG-6 no desenvolvimento da diabetes mostrou retardar a autoimunidade e aumentar a tolerogenicidade das células (KOTA, 2013).

## **Métodos de Processamento**

A biocompatibilidade e as características biodegradáveis do ácido hialurônico, além da capacidade de ter suas propriedades mecânicas modificadas e adaptadas para valores específicos, vem atraindo atenção crescente para terapias baseadas em células para tratar várias doenças.

Diferentes abordagens vem sendo estudadas, desde estratégias acelulares com fins imunomodulatórios, até aplicações que envolvem o uso de uma ampla gama de tecnologias de processamento para encapsulamento de células e drogas em ácido hialurônico.

O método acelular mais comum depende da fabricação de filmes à base de ácido hialurônico para serem usados como revestimentos de implantes. Tais membranas podem ser obtidas usando uma metodologia camada por camada, aproveitando a natureza polianiónica do ácido hialurônico para construir uma membrana polieletrólito multicamada. As membranas podem ser obtidas pela deposição sequencial de dois polímeros com cargas opostas que interagem por

meio de ligações eletrostáticas. KNOPF-MARQUES et al. 2016, combinou o ácido hialurônico com poli-L-lisina para obter um filme multicamada de polieletrólito que funciona como sistema de liberação de citocinas, reduzindo a falha do implante causada por reação imune.

Filmes obtidos por meio de interações eletrostáticas podem levar monócitos a secretarem citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ , mas quando o ácido hialurônico tiver sido reticulado com aldeído, a secreção de citocinas pró-inflamatórias diminui enquanto a secreção de citocinas anti-inflamatórias aumenta ligeiramente (KNOPF-MARQUES, 2016).

Uma vez que “scaffolds” não reticulados são mais propensos à degradação do que os reticulados, a liberação de fragmentos de ácido hialurônico de baixo peso molecular é mais evidente nessas membranas, levando a uma reação pró-inflamatória. Por reticulação dos filmes, a liberação do ácido hialurônico é dificultada diminuindo assim o evento inflamatório. A mesma justificativa foi usada por ÖZÇELİK et al., (2015), que combinou o ácido hialurônico com poliarginina para preparar filmes multicamadas, tendo em conta as propriedades antimicrobianas e anti-inflamatórias destes polímeros.

Além disso, os autores aumentaram a funcionalidade do “scaffold” adicionando uma nanocamada de prata na superfície, antes de adicionar o filme de poliarginina e ácido hialurônico, onde juntos, a partir desta estratégia foi capaz de limitar a inflamação, evitando mais infecções bacterianas ou fúngicas (ÖZÇELİK, 2015).

## **Relações estrutura-propriedade-função**

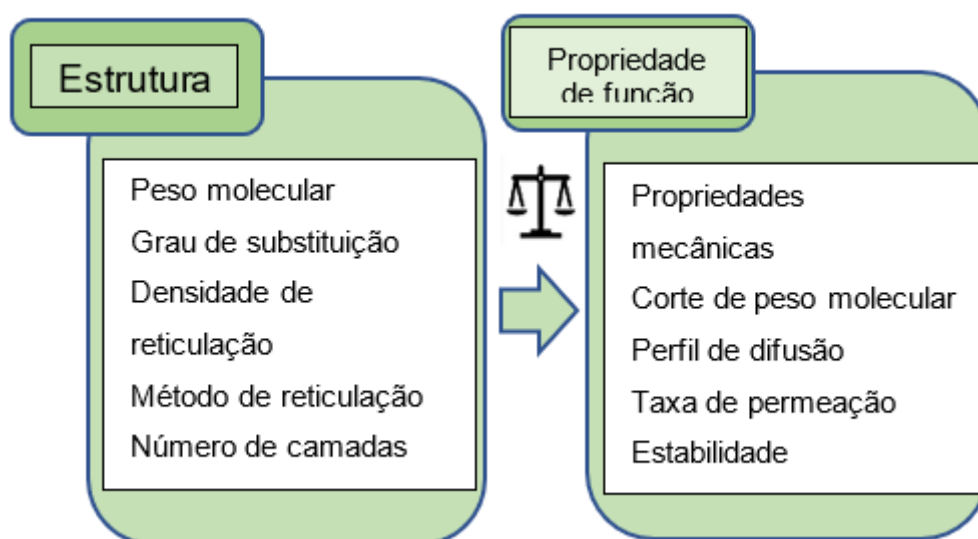
Bibliotecas combinatórias de biomateriais e modificação química ou funcionalização oferecem uma boa estratégia para determinar designs de materiais ideais para mitigação da resposta imune enquanto permite a difusão de



nutrientes, agentes terapêuticos e resíduos celulares (VEGAS, 2016). O efeito imunológico que um material possui é influenciado por diversas propriedades estruturais, destacando a relação intrínseca entre estrutura e função em relação imunomodulação e imunoproteção.

A sintonia fina da porosidade da matriz e do tamanho dos poros determina a permeabilidade da matriz e é altamente modulada por diferentes aspectos estruturais do material (COLLINS, 2010), como moléculas peso, concentração, grau de substituição, estrutura química, densidade de reticulação e o número de camadas de encapsulamento (Figura 3). A permeabilidade ditará o corte de peso molecular, que afeta as taxas de difusão e permeação de moléculas, como anticorpos e citocinas, que influenciam a resposta imune da matriz, bem como, a estabilidade da estrutura da matriz frente à degradação e liberação de padrões moleculares associados a danos.

Figura 3: O equilíbrio entre as variáveis da estrutura polimérica dita as propriedades funcionais da matriz.



Fonte: ZAMBONI, 2018

o corte de peso molecular determina o peso molecular mínimo, tamanho mínimo correspondente, de um soluto que é completamente excluído pela membrana semipermeável (NAFEA, 2011), no entanto, estes valores podem levar a interpretações erradas, pois o tamanho de solutos com o mesmo peso molecular pode variar dramaticamente entre polissacarídeos e proteínas (WEISS, 2018). Assim, outros parâmetros como os coeficientes de difusão são considerados mais precisos para caracterizar a permeação da membrana.

Para sistemas de encapsulamento celular que usam biomateriais como o ácido hialurônico, esses parâmetros otimizam a permeabilidade e a estabilidade de sistemas de encapsulamento imunoprotetores, visando uma rede altamente estável que pode fornecer uma extensão de matriz duradoura e prolongada com um limite do peso molecular apropriado. Isso impedirá a entrada de moléculas como anticorpos tão pequenos quanto IgG (150 kDa), citocinas e quimiocinas como IL-1 (17,5 kDa) e CCL-2 (8 kDa), respectivamente, permitindo a difusão de oxigênio e compostos biológicos de baixo peso molecular, como a glicose (180 Da) e dióxido de carbono (44 Da), essenciais para a sobrevivência e função celular em sistemas de encapsulamento celular.

## **Considerações Finais e Perspectivas Futuras**

No presente trabalho foi apresentado a importância do ácido hialurônico para diferentes áreas de atuação com múltiplas aplicações, o que desperta profissionais de áreas diversas a compreender o vasto campo de pesquisa que esta substância química pode alcançar. Sendo assim, o presente trabalho destaca-se como fonte de pesquisa e contribuição para o desenvolvimento de futuros projetos e parcerias entre profissionais de diferentes meios de atuação.

A partir da discussão do trabalho, prevê-se que a conjugação de inibidores de hialuronidase em microambientes da bioengenharia do ácido hialurô-

nico, retarda a fragmentação do ácido hialurônico no bioativo de baixo peso molecular, contribuindo para a proteção e sobrevivência das células.

Outro alvo possível para melhorar a sobrevida e tempo de transplante, seria imobilizando agentes anti-inflamatórios, bem como sistemas de entrega de genes para modular ou inibir a ativação de leucócitos e melhorar a sobrevivência de transplante de enxerto celular na matriz do ácido hialurônico.

O microambiente de bioengenharia ideal é concebido para imitar a matriz extracelular e integrar diferentes biomateriais e moléculas biofuncionais para exibir efeitos anti-inflamatórios sinérgicos, aumentando assim a sobrevivência e a função celular.

Com este trabalho pode-se destacar que o ácido hialurônico mostrou resultados promissores como material capaz de proteger as células da resposta imune e capaz de modulação imune.

A partir dos dados da literatura, verificou-se que o ácido hialurônico de elevado peso molecular é um biomaterial promissor como imunoprotetor e modulador e que devido às suas funções intrínsecas anti-inflamatórias e anti-imunogênicas, o ácido hialurônico de elevado peso molecular protege as células da morte celular mediada por linfócitos.

Com a facilidade de modificação química do ácido hialurônico para prolongar a degradação, adaptar a resposta mecânica e acoplar a outras biomoléculas, este polissacarídeo se torna o material de escolha que permite tecnologias médicas emergentes que dependem da regulação imunológica, como vacinas, terapia genética, administração de drogas e células, bem como técnicas de medicina regenerativa associadas.

## Referências

ADAM, N. *et al.* Hyaluronan molecular weight and polydispersity in some commercial intra-articular injectable preparations and in synovial. **J.Inflamm. Res.** v. 50, p. 294-299, jun. 2001.

BARANOVA, N. S. *et al.* The inflammation associated protein TSG-6 cross-links hyaluronan via hyaluronan-induced TSG-6 oligomers. **J.Biol.Chem.** 286(29): 25675-86, jul. 2011.

BUKARI S. N. A. Hyaluronic acid, a promising skin rejuvenating biomedicine: A review of recente updates and pre-clinical and clinical investigations on cosmetic and nutricosmetic effects. **Int.J.Biol.Macromol.** 120, 1682-1695, 2018.

CHONG, B. F. *et al.* Microbial hyaluronic acid production. **Appl.Biochem. Biotechnol;** 66 (4): 341-51, nov. 2005.

COLLINS, M. N. *et al.* Morphology of crosslinked hyaluronic acid porous hydrogels. **J.Appl.Polym.Sci.** 120 (2):1040-9, nov. 2010.

COWMAN, M. K. *et al.* Experimental approaches to hyaluronan structure. **Carbohydr. Res.**, v. 340, p. 791-809, apr. 2005.

JIANG, D. *et al.* Hyaluronan as an immune regulator in human diseases. **Physiol. Rev.** 91:221-64, jan. 2011.

KNOPF-MARQUES, H. *et al.* Hyaluronic Acid and Its Derivatives in Coating and Delivery Systems: Applications in Tissue Engineering, Regenerative Medicine and Immunomodulation. **Adv.Healthc.Mater.**5:2841-55, nov. 2016.

KOTA D. J. TSG-6 Produced by hMSCs Delays the Onset of Autoimmune Diabetes by Suppressing Th1 Development and Enhancing Tolerogenicity. **Diabetes.** 62:2048-58, jan. 2013.

KULKARNI O. P., *et al.* The Immune System in Tissue Environments Regaining Homeostasis after Injury: Is “Inflammation” Always Inflammation? **Mediat.Inflamm.** 2856213, aug. 2016.

LAURENT, T. C., *et al.* Hyaluronan. **FasebJ.**, v. 6, p. 2397-2404, 1992.

LEIFER C. A. Dendritic cells in host response to biologic scaffolds. **Semin. Immunol.** 29, 41-8, feb. 2017.

NAFEA E. H., *et al.* Immunoisolating semi-permeable membranes for cell encapsulation: focus on hydrogels. **J.ControlRelease**, 154 (2), 110-22, may 2011.

OGRODOWSKI C. S. *et al.* Produção de ácido hialurônico Streptococcus: estudo da fermentação e caracterização do produto. UNICAMP- 2006.

OZCELIK H., *et al.* Harnessing the multifunctionality in nature: a bioactive agent release system with self-antimicrobial and immunomodulatory properties. **Adv.Healthc. Mater.**4:2026-36, sept 2015.

RAYAHIN, J. E., *et al.*, High and low molecular weight hyaluronic acid differentially influence macrophage activation. **Acs.BiomaterSci.Eng.**1:481-93, july 2015.

RIBEIRO, A. *et al.* As vantagens do preenchimento facial com ácido hialurônico, e as possíveis complicações: revisão bibliográfica. **Rev.Cient.DeEstet.E Cosmetolog**, 2(1), 1–11, 2022.

SAHA, I. *et al.*, Hyaluronic acid based microneedle array: Recent applications in drug delivery and cosmetology. **Carbohydr.Polym.** v. 267, 118168, sept. 2021.

SCHIRALDI, C.; GATTA, A. L.; ROSA, M. D. Biotechnological Production and Application of Hyaluronan. Disponível em: <https://www.intechopen.com/chapters/12157> Acesso em 15 de nov. de 2022.

SINGH, A., *et al.* Hydrogels and scaffolds for immunomodulation. **Adv.Mater.** 26: (38), 6530-41, oct. 2014.

VEGAS, A. J. *et al.* Combinatorial hydrogel library enables identification of materials that mitigate the foreign body response in primates. **Nat.Biotechnol.** 34:345-52, jan. 2016.

VIGETTI, D. *et al.* Epigenetics in extracellular matrix remodeling and hyaluronan metabolism. **FEBSJ.** 281:4980-92, nov. 2014.

WEISS, V. U. *et al.* Size and molecular weight determination of polysaccharides by means of nano electrospray gas-phase electrophoretic mobility molecular analysis (nES GEMMA). **Electrophoresis**. feb. 2018.

ZAMBONI, F. *et al.* The potential of hyaluronic acid in immunoprotection and immunomodulation: Chemistry, processing and function. *Prog.Mater.Sci.* v.97, 97-122, mar./apr. 2018.

## CAPÍTULO 4

# IMPLEMENTAÇÃO DAS ATRIBUIÇÕES QUÍMICAS EM SALA DE AULA: UMA PROPOSTA DE TRABALHO INTEGRADO ENTRE DOCENTES E PESQUISADORES

*Maria de Fátima Simão Jucá Cruz*

**Doi: 10.48209/978-65-5417-076-4**

### **Introdução**

Na literatura científica encontra-se trabalhos que abordam a preocupação dos educadores com a dificuldade que a maioria dos alunos encontram na compreensão na disciplina de química, o que a leva aos docentes a inovarem em sala de aula, utilizar jogos, metodologias diferenciadas, usufruindo da ludicidade como ferramenta no processo de ensino aprendizagem (LEITE 2020; SILVA *et al.*, 2020; JÚNIOR *et al.*, 2019; REZENDE *et al.*, 2018; ADAMS, 2018; RAMOS *et al.*, 2017).

Na frase de Paulo Freire “O educador se eterniza em cada ser que educa”, mostra a responsabilidade e motivação de ser professor, de acreditar e insistir na educação, assim como de estar sempre se empenhando na construção de cada ser, ao ensinar e aprender, e principalmente a importância do papel do educador para a formação de cidadãos críticos e construção de uma sociedade justa, democrática e inclusiva. O patrono da educação chama atenção sobre o papel da ciência e da educação na sociedade e critica a “neutralidade científica”, o que faz o educador a se questionar em como agregar informação ao seu alunado e incentivá-lo a expor as suas ideias (PAULO FREIRE, 2021).

A partir do que é ministrado em sala de aula no terceiro ciclo da educação básica, seguindo os Parâmetros Curriculares Nacionais (PCN) e a Base Nacional Curricular Comum (BNCC), dentro das habilidades e competências a serem desenvolvidas, uma preocupação e questionamento entre docentes deve ser discutida: Será que todo estudante sabe relacionar a disciplina dada em sala de aula com a sua respectiva aplicabilidade na vida profissional? Como objetivo, o presente trabalho visa ser uma proposta inovadora de promover conhecimentos aos estudantes, dentro das diferentes atribuições e aplicações na área da química, auxiliando-os na compreensão e relação da teoria, referente ao que é ensinado em sala, com a prática, quando o discente termina o ensino médio e pensa na escolha de um curso de graduação, visando uma vida profissional de sucesso.

Como problemática e justificativa do presente trabalho, uma vez que o estudante termina o ensino médio sem conhecer a aplicabilidade das disciplinas oferecidas no colégio para aplicação na vida profissional e muitas vezes ao ingressar na universidade se decepciona, perde anos da sua vida cursando a área errada, o presente artigo pode ser uma ferramenta útil na vida estudantil e profissional do indivíduo, assim como auxiliar professores e pesquisadores de



instituições de ensino a implementarem a presente proposta na ementa ou no calendário escolar.

## **A química e as suas atribuições**

Segundo o Conselho Regional de Química (CRQ) – 3<sup>a</sup> Região (Estado do Rio de Janeiro), são muitas as atribuições existentes na área da química, cujas atribuições estão diretamente relacionadas com o curso do CRQ de formação escolhido (Tabela 1). Dentre os cursos na área da Química, tem-se o de nível Técnico, onde o técnico químico poderá atuar na direção, supervisão, responsabilidade técnica, desempenho de cargos e funções técnicas, pesquisa e desenvolvimento, análise química e físico-química, padronização e Controle de Qualidade (CQ). O profissional técnico químico poderá ainda atuar na operação e manutenção de equipamentos e no controle de operações e processos.

O Químico Bacharel e Licenciado podem realizar assessoria, consultoria, comercialização, realizar perícias, serviços técnicos, laudos, além de atuarem na direção, supervisão e serem responsáveis técnicos. Ambos profissionais com tais formações, podem atuar no magistério, no desempenho de cargos e funções técnicas, na pesquisa e desenvolvimento, em adição a realizar análise química, físico-química e CQ. Vale chamar atenção que, dependendo da faculdade, as atribuições para Licenciatura em Química podem variar, sendo as que constam nos itens 1 a 7 da Tabela 1 e as atribuições do Bacharel em Química se estender até o item 13 da mesma.

O Químico industrial apresenta as mesmas atribuições do técnico químico, do Químico Bacharel e do licenciado, podendo atuar ainda realizando pesquisas e desenvolvimentos de processos industriais, na execução de projetos de processamento e no estudo de viabilidade técnico econômica. O Engenheiro Químico, se destaca por apresentar todas as atribuições dos profissionais da

química já mencionadas, podendo ainda realizar projetos e especificações de equipamentos, atuar na fiscalização de montagem e instalação de equipamentos, além de poderem conduzir equipes de montagem e manutenção.

TABELA 1: Atribuições das diferentes áreas da química.

Atribuições	Áreas da química/Profissões			
	Engenheiro Químico	Químico Industrial	Químico Bacharel e Licenciado*	Técnico Químico
1. Direção, Supervisão e Responsabilidade técnica	X	X	X	X
2. Assessoria, Consultoria e Comercialização	X	X	X	
3. Perícia, Serviços técnicos e Laudos	X	X	X	
4. Magistério	X	X	X	
5. Desempenho de Cargos e Funções técnicas	X	X	X	X
6. Pesquisa e Desenvolvimento	X	X	X	X
7. Análise Química e Físico-Química, Padronização e Controle de Qualidade	X	X	X	X
8. Produção, Tratamento de Resíduos	X	X		X

9. Operação e Manutenção de Equipamentos	X	X		X
10. Controle de Operações e Processos	X	X		X
11. Pesquisa e Desenvolvimento de Processos Industriais	X	X		
12. Execução de Projetos de Processamento	X	X		
13. Estudo de Viabilidade Técnico-Econômica	X	X		
14. Projeto e Especificações de Equipamento	X			
15. Fiscalização de Montagem e Instalação de Equipamento	X			
16. Codução de Equipe de Montagem e Manutenção	X			

**Fonte:** Conselho Regional de Química- 3ª Região . (\*) Dependendo do currículo da faculdade, as atribuições para Licenciatura em Química podem ser somente aquelas constantes nos itens 1 a 7 e as atribuições do Bacharel em Química podem se estender até aquelas constantes no item 13.

Como visto, na área da química, há uma extensa diversidade na atuação profissional. O graduado pode ainda se especializar, realizar uma pós-graduação a nível *Lato sensu* (sentido amplo), ou seja são os cursos que ampliam os conhecimentos adquiridos durante a graduação.

Segundo o Ministério da Educação (MEC), as pós-graduações *Lato sensu* compreendem programas de especialização e incluem os cursos designados como MBA (Master Business Administration). Com duração mínima de 360 horas, onde no final do curso o alunado irá obter um documento denominado de certificado e não diploma. Para mais, são disponibilizados a candidatos diplomados em cursos superiores e que atendam às exigências das instituições de ensino, conforme o Artigo 44, III, Lei nº 9394/1996.

As pós-graduações *Stricto sensu* (sentido estreito) englobam os programas de mestrado e doutorado para candidatos com diplomas em cursos a nível de graduação e que atendam às exigências das instituições de ensino e ao edital de seleção dos discentes, conforme consta no Artigo 44, III, Lei nº 9394/1996.

Além do doutorado, existe o pós-doutorado, que consiste num processo de atualização e desenvolvimento do conhecimento, através da socialização e contato com a corrente principal da ciência. A pesquisa caracteriza-se como estudo de caráter exploratório e encontra-se circunscrita nas grandes áreas Biológicas, Engenharias, Exatas e da Terra e Saúde. Apesar do presente trabalho está direcionado para a ciência exata da Química, no âmbito do doutorado e do pós-doutorado muitas vezes tem-se uma pesquisa de caráter multidisciplinar (DE CASTRO, 2013).

O pós-doutorado está, no cenário da pós-graduação, como um item 'extra' da carreira acadêmica que, considerando a estruturação existente, tem seu ponto máximo de exigência o título de doutorado. O objetivo é potencializar o uso dos recursos humanos e financeiros envoltos diretamente com o cenário da produção e disseminação da ciência e tecnologia, com vistas a ampliar a participação dos pesquisadores do Brasil na corrente principal da ciência e facilitar a inserção na comunidade científica internacional.

O documento CAPES/BEX (2002, p. 1) expõe que a instituição de fomento:

financia estágio pós-doutoral no exterior de professores e pesquisadores visando ao desenvolvimento de atividades de atualização, cooperação e abertura de novas linhas de pesquisa, sempre inseridas no contexto institucional de atuação do candidato. A natureza das atividades desse programa possui uma perspectiva de cooperação entre professores e pesquisadores, [...].

Compreendendo-se o pós-doutorado como um processo de interação entre universidades, em que pesquisadores são colocados em contatos com instituições relacionadas com uma determinada área, nota-se que se introduz nesse processo a noção de complementaridade Inter organizacional para o avanço do conhecimento científico.

## **Proposta de Trabalho Integrado entre Docentes e Pesquisadores**

A proposta do presente projeto consiste em levar o conhecimento dos diferentes campos de atuação do Químico no desenvolvimento estudantil e profissional, onde será realizado um trabalho integrado com os professores de Química do Ensino Médio e será dialogado sobre a viabilidade de três dias, dentro do calendário escolar, para palestras em sala de aula ou no auditório da escola. Também faz parte, do atual projeto, convidar profissionais com diferentes atribuições da química, como por exemplo, um profissional do CRQ-3ª Região (RJ) para explicar as diferentes atribuições apresentadas na área da química, um pesquisador da Embrapa para discursar sobre o que é a empresa e quais pesquisas ocorrem, um professor pesquisador que atue dentro das universidades federais para explicar os seus inúmeros papéis dentro da instituição, profissionais químicos (técnicos, bacharéis e industriais) da Petrobrás que poderão transmitir melhor o conhecimento dentro de cada área

e setor de atuação, peritos civis ou federais que poderão explicar o papel do químico dentro do cargo, podendo ainda convidar químicos que atuem na indústria cosmética. Não menos importante, no final de cada palestra deve-se separar uma lacuna para o educando se pronunciar, tirar suas dúvidas, expor as suas ideias e dar sugestões. (Tabela 2).

**Tabela 2:** Resumo da Proposta

Profissionais Convidados	Palestras		
	1º Dia	2º Dia	3º Dia
CRQ-3ª Região	X		
Industria Cosmética	X		
EMBRAPA		X	
Professor-pesquisador		X	
Petrobrás			X
Perito Civil/Criminal			X

Fonte: Autor

## Viabilidade do projeto

Para a viabilidade do projeto proposto, professores do terceiro ciclo da educação básica fariam uma reunião objetivando uma conversa prévia com os docentes das outras disciplinas que formam o calendário escolar, de forma que a atual proposta não atrapalhasse os discentes na programação das outras disciplinas, como por exemplo dialogar sobre a possibilidade de dispensa ou contrato, onde os educadores de disciplinas adjacentes também poderiam assistir as palestras, o que poderia ser um chamariz para futuramente estarem realizando trabalhos interprofissionais visando o ensino aprendizagem do alunado.

Também será necessário um espaço para o evento, podendo ser no auditório da escola, caso a escola não tenha auditório ou o mesmo esteja por algum motivo inviável para uso, uma possibilidade é realizar a proposta na própria sala de aula. Caso o evento seja na própria sala de aula, o conteúdo a ser ensinado poderia ser projetado na parede ou no próprio quadro branco, podendo o profissional está livre para executar diferentes metodologias de ensino, desde que cumpra com o objetivo da atual proposta.

Nos dias dos eventos, para receber os profissionais palestrantes das diferentes áreas de atuação da Química, deve-se oferecer um *coffee break*, onde o mesmo poderia ser disponibilizado no final de cada ciclo de palestras. Para os alunos, seria interessante fornecer kits contendo canetas e blocos personalizados sobre o evento. De forma a incentivar a presença e participação do alunado, após os três dias do evento, os docentes de química da escola poderiam conversar com suas respectivas turmas, para os discentes desenvolverem um trabalho, dentro da matéria de aula para ser apresentado visando a aplicação profissional, utilizando o conteúdo das palestras como base, cuja avaliação contaria ponto extra na prova ou no outro método de avaliação utilizado e deverá ser apresentado em sala de aula quinze dias após o evento.

## **Recursos didáticos**

Para a realização da presente proposta pretende-se disponibilizar alguns recursos didáticos, como tela de projeção, projetor, cabo de interface multimídia de alta definição, computador, caixas de som, acesso a rede de internet, passador de slides laser pointer. Trabalhando com a ideia de adaptações frente a falta de algum(ns) dos dispositivos citados e ainda respeitando a inovação e método diferenciado de ensino aprendizagem adotado pelo palestrante convidado para transmitir o conhecimento aos estudantes do ensino médio.

## **Considerações Finais**

O professor vem buscando alternativas de auxiliar na compreensão do educando utilizando métodos diferenciados, inovadores, que estimulam e incentivam a participação do discente, de forma a contribuir com o interesse do mesmo em aprender. O professor, como educador deve sempre levar o conhecimento ao aluno, de forma a estimular o raciocínio e pensamento do alunado. O presente trabalho apresenta uma proposta inovadora que envolve docentes e pesquisadores químicos a pensarem numa forma de facilitar a compreensão do alunado na disciplina de química, que na maioria das vezes é má vista pelos mesmos, não compreendendo a sua teoria e muito menos como aplicá-la na vida profissional. Desta forma, este trabalho pode ser usado como fonte de pesquisa e para o desenvolvimento de projetos/propostas de forma a contribuir com a formação profissional dos estudantes.

## **Referências**

ADAMS F W., Gincana da cinética química: superando desafios no processo de ensino e aprendizagem de conceitos químicos. Revista eletrônica *Ludus Scientiae* - (RELuS) | V. 2, N. 1, Jan./Jun., 2018.

Art. 44, inc. III da Lei de Diretrizes e Bases - Lei 9394/96,

BRASIL. Ministério da Educação. Base Nacional Comum Curricular. Brasília, 2018.

LEITE, B. S., Stop motion no Ensino de Química, Quím. nova esc. Vol. 42, Nº 1, (2020) p. 13-20.

CAPES/BEX. Orientações para candidatos a estágio pós-doutoral no exterior . Brasília, 2002. Disponível em: <[www.capes.gov.br/](http://www.capes.gov.br/)>. Acesso em: 15 de outubro 2022.

Conselho Regional de Química Terceira Região - CRQ-III ([crq3.org.br](http://crq3.org.br)) Acessado em 15 de outubro de 2022.



DE CASTRO, P M R., PORTO G S, JÚNIOR S Q. Pós-Doutorado, essencial ou opcional?: uma radiografia crítica no que diz respeito às contribuições para a produção científica. Avaliação: Revista da Avaliação da Educação Superior (Campinas) 18 (3), 2013.

JUNIOR, G. G., MATAZO, D., DE PAULA. Análisis del conocimiento sobre estrategias de enseñanza de futuros profesores de química: vivencia como alumno y reflexión como profesor. Góndola Enseñanza y Aprendizaje de las Ciencias, (2019), p. 1-20.

Parâmetros Curriculares Nacionais (mec.gov.br). Acessado em 15 de outubro de 2022.

PAULO FREIRE, EDUCAÇÃO E MUDANÇA - 45ª ED.(2021)

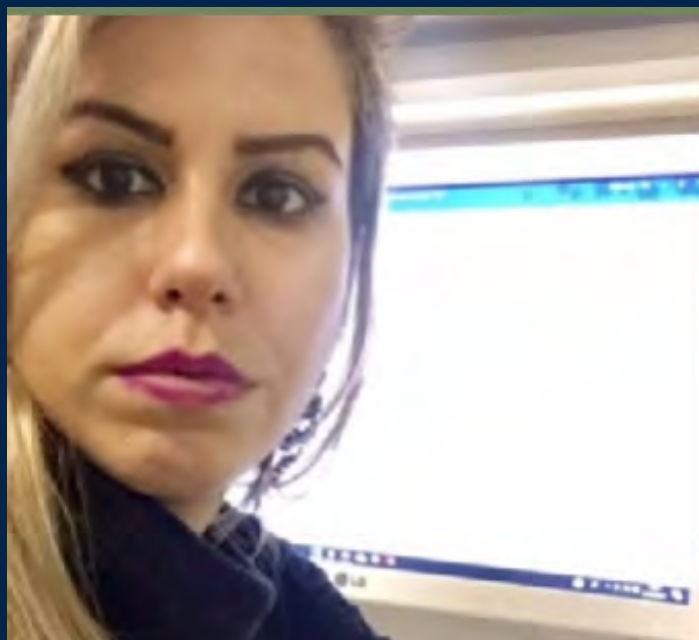
RAMOS, E. S., DOS SANTOS, F. A. C., LAUBURÚ, C. E. O uso da ludicidade como ferramenta para o Ensino de Química Orgânica: o que pensam os alunos. Actio Docência em Ciências, v. 2, n. 2, (2017) p. 119-136, .

REZENDE F A M; MESQUISA E C; GONTIJO L C. Bingo químico e história em quadrinhos para abordagem de conceitos relacionados a substâncias químicas: uma proposta de ensino e aprendizagem à luz do referencial piagetiano. Multi-Science Journal, v. 1, n. 12 (2018), p. 41-46.

SILVA E. S., LOJA L. F. B., PIRES D. A. T. Quiz molecular: aplicativo lúdico didático para o ensino de química orgânica. Revista Prática Docente (RPD), v. 5, n. 1, (2020), p. 172-192.

# SOBRE A ORGANIZADORA

## **Maria de Fátima Simão Jucá Cruz**



*Graduada em Química (modalidade Bacharelado) com título de Química Industrial pela Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (2012). Complementação pedagógica com equivalência a Licenciatura em Química pela Instituição A Vez do Mestre-Cândido Mendes (2021). Mestra (2015) e Doutora (2019) em Química de Produtos Naturais pela Universidade Federal do Rio de Janeiro - Instituto de Pesquisas de Produtos Naturais, onde atuou desenvolvendo pesquisas na área de fitoquímica, tendo como foco a Investigação de Princípios Ativos em Plantas Medicinais. Possui experiência em técnicas espectroscópicas como Ressonância Magnética Nuclear (R.M.N.), Espectroscopia na Região do Infravermelho (I.V.), Espectroscopia na Região do Ultravioleta (U.V.), técnicas Cromatográficas e ensaios biológicos in vivo e in vitro. Possui experiência como docente de Química do Ensino Superior, publicação de artigos, orientação acadêmica, participação como avaliadora em condição de banca de Trabalho de Conclusão de Curso e avaliadora de trabalhos de caráter científico.*

# SOBRE OS AUTORES

## **Carla Monteiro Leal**

Farmacêutica, Mestre em Química de Produtos Naturais pelo Instituto de Pesquisas de Produtos Naturais (IPPN) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e Doutora em Biotecnologia Vegetal e Bioprocessos pelo Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia Vegetal e Bioprocessos (PBV) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). E-mail: carlam.leal@yahoo.com.br

## **Cesar Henrique Fieschi Lavagnino Cruz**

Graduado em Engenharia Elétrica e de Telecomunicações, Engenharia do Trabalho e Biomedicina. Centro Universitário Universus Veritas. Guarulhos, Brasil. E-mail: proffieschi@gmail.com

## **Maria de Fátima Simão Jucá Cruz**

Doutora e Mestra em Química de Produtos Naturais (UFRJ), Bacharel em Química e Química Industrial (UFRRJ) e Formação Pedagógica em Química (AVM/Candido Mendes). E-mail: proffatimajuca@gmail.com

## **Simony Carvalho Mendonça**

Farmacêutica, pós graduada em Química pela Universidade Federal de Lavras (UFLA), Mestre em Plantas Medicinais, Aromáticas e Condimentares pela UFLA e Doutora em Química de Produtos Naturais pelo Instituto de Pesquisas de Produtos Naturais (IPPN) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). E-mail: sy2802@gmail.com

# IMPORTÂNCIA DO CONHECIMENTO DOS DIFERENTES CAMPOS DE ATUAÇÃO DA QUÍMICA NO DESENVOLVIMENTO ESTUDANTIL E PROFISSIONAL: DA TEORIA PARA A PRÁTICA

*www.arcoeditores.com*  
*contato@arcoeditores.com*  
*(55)99723-4952*

**ARCO**  
EDITORES ● ● ●

