



## Outro sangue – Parte 2

No artigo anterior desta série, vimos que os perfluorocarbonetos (PFC) são substâncias que possuem um enorme potencial de aplicação em formulações usadas como substitutos do sangue na função de transporte de oxigénio. São estruturalmente semelhantes aos hidrocarbonetos, com átomos de flúor em vez dos de hidrogénio.

Os hidrocarbonetos líquidos caracterizam-se pela sua “antipatia” em relação à água, pelo que são designados por substâncias hidrofóbicas. Tal reflecte-se em solubilidades mútuas baixas, o que torna uma mistura de quantidades macroscópicas de água e de um hidrocarboneto num sistema de duas fases líquidas  $\neq$  líquidos imiscíveis que se separam quando em contacto. Um exemplo comum deste fenómeno é o que se passa se tentarmos misturar água e óleo lubrificante, por exemplo. Na linha do que acontece com os hidrocarbonetos, também os perfluorocarbonetos são hidrofóbicos e entre eles, os perfluoroalcanos nutrem uma antipatia particular para com a água. São aliás os compostos orgânicos mais hidrofóbicos que se conhecem, apresentando solubilidades mútuas baixíssimas, praticamente não mensuráveis. O mais curioso destas substâncias é que tendem (embora de uma forma não tão brutal) a separar-se em duas fases líquidas quando misturados com alcanos. E em geral, os perfluorocarbonetos tendem a ser simultaneamente hidrofóbicos e “oleofóbicos”. Uma manifestação prática desta tendência, têmo-la na cozinha, quando utilizamos frigideiras cobertas por Teflon (PTFE), que é um polímero cuja estrutura é a de um perfluoroalcano, embora de cadeia carbonada muito longa (alguns milhares de átomos de carbono). O que observamos é que o recobrimento da frigideira isola quer a água, quer o óleo alimentar, sendo portanto repelente a ambos.

A utilização de perfluorocarbonetos como substitutos do sangue implica a sua administração intravenosa, ou seja, a introdução de compostos que detestam água num meio completamente aquoso. E esse é um enorme desafio. A única solução para este problema é a administração destas substâncias sob a forma de emulsões aquosas. Não sendo solúveis, não é possível formar soluções de PFC em água; soluções, no sentido em que, cada molécula de soluto se encontra rodeada de moléculas de solvente. Mas é possível obter, durante algum

tempo, emulsões. Estas são um tipo de dispersão coloidal, em que aglomerados macroscópicos de moléculas de uma espécie se encontram dispersos num meio preenchido com moléculas de outra. As emulsões são pois casos particulares de dispersões coloidais em que quer a fase dispersa quer a fase contínua são líquidos. Uma característica marcante das emulsões (e das dispersões coloidais em geral) é a sua instabilidade intrínseca ☐ decaem até separação completa de fases, sendo que o seu tempo de vida é extremamente dependente da composição da mistura e das condições exteriores (temperatura, por exemplo).

Os principais candidatos a substitutos do sangue não baseados em hemoglobina são pois emulsões de perfluorocarbonetos em água. Na prática, são formulações complexas em que o agente activo é um PFC, a fase contínua é a água e mais um conjunto de outros componentes com as mais variadas funções, produzindo emulsões em que as partículas dispersas possuem diâmetros entre 0,1 e 0,2 micra (1 micron é a milésima parte do milímetro). Tal como em outras emulsões, a estabilidade é a questão chave para este tipo de formulações baseadas em PFC. Para que a dispersão se mantenha por algum tempo, é necessário adicionar-lhe um estabilizante, que normalmente tem características de detergente ☐ uma das partes da molécula interactua com a fase dispersa e outra com fase contínua. Os estabilizantes mais usados em testes são fosfolípidos (são estes tipos de substâncias que constituem o esqueleto básico das membranas celulares) da gema do ovo, mas há muitos outros, como substâncias poliméricas e detergentes com cadeias orgânicas fluoradas (recentemente).

Façamos apenas um parêntesis para recordar o que são detergentes. Trata-se de substâncias anfifílicas, isto é, possuem afinidade com água, através de uma das extremidades da molécula e com substâncias orgânicas (hidrocarbonetos, por exemplo) por via da outra extremidade. Em geral, a extremidade que “gosta” de água é polar (do ponto de vista eléctrico) ou iónica e que a que se “sente” melhor em ambiente orgânico é apolar. Os ácidos gordos (ácidos carboxílicos de cadeia longa) ou os seus sais (figura 1) são exemplos de detergentes, bem como os fosfolípidos (figura 2). Estas substâncias, quando aplicadas em emulsões, migram para a superfície das partículas, orientando a sua extremidade polar para a água (fase contínua da emulsão) e sua extremidade apolar para a fase dispersa, que é essencialmente orgânica, estabilizando a emulsão. A fase dispersa é orgânica, mas fluorada, razão pela qual os detergentes de cadeias fluoradas estabilizam estas emulsões de uma forma mais eficiente.

Como qualquer emulsão, estas não são estáveis, decaem, como já se disse, sobretudo por um mecanismo (envelhecimento de Ostwald) através do qual as moléculas da fase dispersa migram das partículas mais pequenas para as maiores. As partículas maiores crescem; as menores definham. O resultado é um aumento do tamanho médio das partículas esféricas, processo que, no limite, conduz à separação de fases. Ora, emulsões com tamanhos médios de

partículas elevadas são inadequadas para administração intravenosa, uma vez que provocam reacções inflamatórias no organismo semelhantes a uma gripe.

A escolha dos perfluorocarbonetos a usar em formulações de substitutos do sangue deve respeitar dois critérios – a excretabilidade pelo organismo e a estabilidade das emulsões que forma. Esta depende de um conjunto de propriedades do composto activo (o PFC), como sejam a sua mobilidade e a sua solubilidade na fase contínua (aquosa). Para que as emulsões tenham um tempo de vida apreciável, é conveniente que o PFC seja pouco solúvel em água e se difunda lentamente nesse meio. Tal exige que a molécula tenha um peso molecular elevado; a desejável facilidade de excreção (baixo tempo de retenção no organismo) exige o inverso. A escolha do PFC ideal passa pois necessariamente por uma solução de compromisso e essa parece ter sido já encontrada – o bromoperfluorooctano (figura 3), um PFC que possui igualmente um átomo de bromo. É com base nesta substância que, nos últimos anos, se têm desenvolvido grandes esforços para obter formulações complexas que possam ser usadas como substitutos temporários do sangue para transporte de oxigénio. Os resultados obtidos têm levado os investigadores a vogar entre a euforia e o desalento. Mas os trabalhos continuam.

Luís Martins | Centro de Química de Évora e DQUI da ECT Universidade Évora

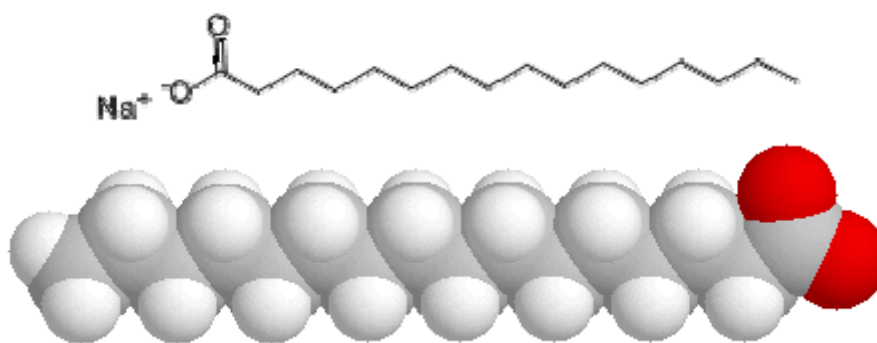


Figura 1. Palmitato de sódio (detergente)

Publicado em Outubro de 2011 no Blog “Química para Todos”:  
<http://quimicaparatodosuevora.blogspot.com/2011/10/outro-sangue-ii.html>

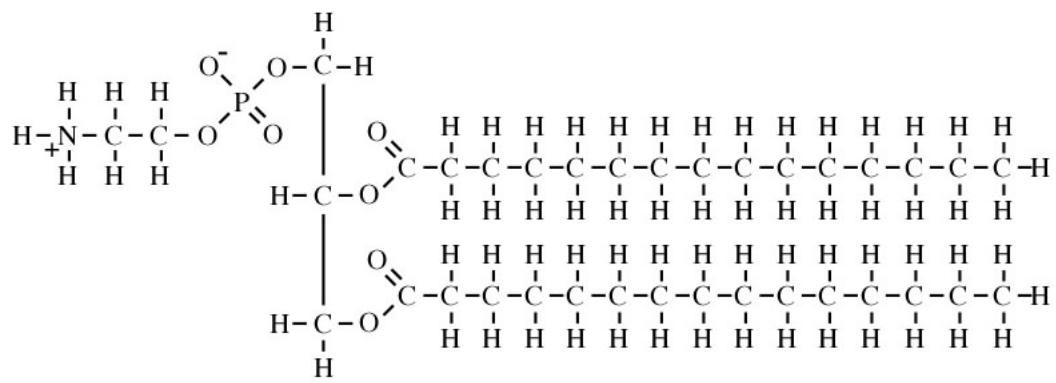


Figura 2. Fosfolípido (lecitina)

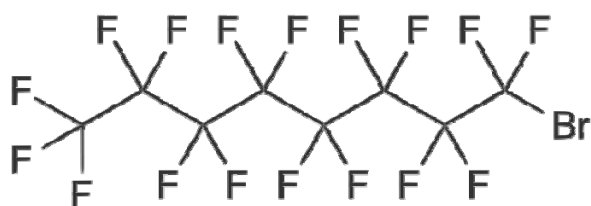


Figura 3. Bromoperfluorooctano