



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

TEREZINHA THÍLIA E SILVA PONTES

**ESTUDO DA REMOÇÃO E DEGRADAÇÃO DO FÁRMACO ZIDOVUDINA ATRAVÉS
DE PROCESSOS OXIDATIVOS MEDIADOS POR CATÁLISE HETEROGÊNEA**

Recife – PE

2015

TEREZINHA THÍLIA E SILVA PONTES

ESTUDO DA REMOÇÃO E DEGRADAÇÃO DO FÁRMACO ZIDOVUDINA ATRAVÉS
DE PROCESSOS OXIDATIVOS MEDIADOS POR CATÁLISE HETEROGÊNEA

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêutica na Área de Concentração: Produção e Controle de Qualidade de Medicamentos.

Orientadora: Prof.^a Dra. Beate Saegesser Santos.

Coorientadores: Prof.^a Dra. Lêda Cristina da Silva, Dr. Rogério Tavares Ribeiro

Recife – PE

2015

Catálogo na Fonte
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

- P814e Pontes, Terezinha Thília e Silva.
Estudo da remoção e degradação do fármaco zidovudina através de processos oxidativos mediados por catálise heterogênea / Terezinha Thília e Silva Pontes. – 2015.
79 f: il.; tab.; 30 cm.
- Orientador (a): Beate Saegesser Santos.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS.
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Recife, 2015.
Inclui referências.
1. Zidovudina. 2. Degradação. 3. Eletrólise. I. Santos, Beate Saegesser (Orientador). II. Título.
- 615.3 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2016-230)

TEREZINHA THÍLIA E SILVA PONTES

**ESTUDO DA REMOÇÃO E DEGRADAÇÃO DO FÁRMACO ZIDOVUDINA
ATRAVÉS DE PROCESSOS OXIDATIVOS MEDIADOS POR CATÁLISE
HETEROGÊNEA**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas
da Universidade Federal de Pernambuco,
como requisito parcial para a obtenção do
título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Aprovada em: 06/07/2015.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dra. Beate Saegesser Santos (Presidente e Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Euzébio Skovroinski (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Jailson Vieira de Melo (Examinador Externo)
Universidade Federal do Rio Grande do Norte

Recife – PE
2015

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITOR

Prof. Sílvio Romero de Barros Marques

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Ernani Rodrigues de Carvalho Neto

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Prof. Nicodemos Teles de Pontes Filho

VICE-DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Prof. Vânia Pinheiro Ramos

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Prof. Antônio Rodolfo de Faria

VICE-CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Prof. Dr. Dalci José Brondani

**COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS**

Prof. Almir Gonçalves Wanderley

**VICE-COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

Prof^a.Ana Cristina Lima Leite

A Deus que permitiu que tudo pudesse ser realizado,

Aos meus pais Lúcio José e Maria Hosana,

Aos meus irmãos, amigos e professores.

Dedico

AGRADECIMENTOS

A **Deus** em primeiro lugar sempre, que me deu forças e saúde para continuar essa caminhada apesar dos contratempos;

Aos meus pais **Lúcio José e Maria Hosana** e meus irmãos **Trícia Thaise e Tákeo Lúcio**, pelo apoio e estímulos dados quando pensei em desistir;

A toda minha **família**, pelas palavras amigas e de incentivo;

À **Prof. Dra Beate Saegesser Santos**, pela aceitação, apoio e disponibilidade em orientar esse projeto novo;

Aos professores, co-orientadores: **Dra. Lêda Cristina da Silva e Dr. Rogério Tavares Ribeiro**, que assim como a Prof Beate não pouparam cuidados e atenção independente de dias e horários;

Ao Professor **Prof. Dr. Euzébio Skovroinski** que me ajudou com objetos de trabalho.

Aos colegas de laboratório que me ajudaram nessa caminhada.

Aos professores **Dr. Walter Mendes e Dr. Flamarion Borges**;

Ao **LAFEPE**, em especial aos colegas, **Antônio Diógenes, Bruno Aires e Aila Santana**.

Ao **Laboratório de Biofísica Química –LBQ** e ao **Departamento de Química Fundamental – DQF** , pela estrutura física que possibilitou o desenvolvimento desse trabalho;

À **Central Analítica** e ao **Departamento de Física** pela ajuda na realização de testes de caracterização da matéria-prima.

Aos meus **amigos** que fazem toda a diferença na minha vida.

À **Universidade Federal de Pernambuco**, pela oportunidade de fazer parte desse programa.

A todos que fazem o **Departamento de Ciências Farmacêuticas** da UFPE. A **Coordenação do mestrado** da UFPE.

Às pessoas, que de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho ou estiveram presentes ao meu lado nesta jornada.

“Você nunca sabe que resultados virão da sua ação. Mas se você não fizer nada, não existirão resultados”.

(Mahatma Gandhi)

RESUMO

Os Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs) são considerados uma nova classe de micropoluentes orgânicos ambientais podendo causar impactos negativos aos ecossistemas. As indústrias farmacêuticas são umas das responsáveis por essa poluição, por isso buscam novos métodos para tratar seus efluentes. Dentre esses fármacos tem-se a Zidovudina (AZT) que pode ser considerado um poluente de difícil degradação nos efluentes industriais via processos convencionais, o que motivou o desenvolvimento de um método de degradação eletroquímico com baixos custos através de uma eletrólise. O AZT foi doado pelo Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (LAFEPE), e caracterizado através de análise termogravimétrica, espectroscopia de absorção na região do infravermelho e difração de raios-X de pó. Como técnicas analíticas, a voltametria de pulso diferencial foi a primeira a ser explorada, utilizando eletrodos de amálgama de mercúrio e carbono vítreo com e sem deposição de zinco na superfície, para pH de 7,2 e 9,6, solução de tampão sódio-potássio de AZT 16 mm, a fim de identificar o melhor pico de redução. Os resultados mostram que o AZT sofre degradação com o eletrodo de amálgama e de carbono vítreo, esse último em menor intensidade. Em busca de uma técnica menos poluente, o eletrodo de carbono vítreo foi o que melhor se enquadrava à proposta de descontaminação de efluentes. As condições ótimas para essa degradação foram solução de tampão sódio-potássio de AZT 16 mm em pH 9,6, com uma corrente (I) de 0,04 A e tempo de reação de 24 horas, em que os resultados obtidos com a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) revelaram uma degradação de 100% do fármaco Zidovudina, e formação de produtos de degradação.

Palavras-chave: Zidovudina. Degradação. Eletrólise.

ABSTRACT

Active Pharmaceuticals (AP) are considered as a new class of environmental organic micropollutant which are causing negative impact to the ecosystems. The pharmaceutical industries are one of the main responsible for this pollution leading to the search of new wastewater treatment methods. Among these pharmaceuticals, the Zidovudin (AZT) may be considered a pollutant of hard degradation profile by the conventional known methodologies and this problem motivated the development of a low cost electrochemical degradation method. The AT was donated by the Pernambuco State Pharmaceutical Laboratory (LAFEPE) and characterized by thermogravimetric analysis, infrared absorption spectroscopy and powder X-ray diffraction. The differential pulse voltammetry was first explored applying Hg amalgam and vitreous carbon electrodes, with and without Zn surface deposition. These conditions were tested at a H = 7.2 and pH = 9.6, using a 16 mm AZT in a sodium-phosphate buffer in order to identify and optimize the reduction peak. The results show that the AZT degrades when the amalgam and the vitreous carbon are applied. Searching for a less pollutant technique, the vitreous carbon electrode was chosen for the continuation of the studies. The optimized experimental conditions were found to be: 16 mm AZT in a sodium-phosphate buffer, with a current of $I = 0.04$ A, and 24 h reaction time. The High Performance Liquid Chromatography revealed 100% degradation for the AZT drug and the occurrence of degradation products. The present study shows the possibility of its use in the decontamination of the AZT industrial production wastewater.

Keywords: Zidovudine. Degradation. Electrolysis

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Rotas de contaminação e exposição humana aos fármacos	23
Figura 2 – Estrutura química da zidovudina	27
Figura 3 – Mecanismo de ação da zidovudina (AZT)	28
Figura 4 – Esquema da redução de compostos orgânicos iniciada por processo de oxidação da água.....	39
Figura 5 – Analogia entre a interface eletrodo/solução e um capacitor elétrico	40
Figura 6 – Diagrama esquemático da célula eletroquímica usada em voltametria cíclica. A: eletrodo de referência; B: eletrodo de trabalho; C: Eletrodo auxiliar (lâmina de platina)	41
Figura 7 – Sinal de excitação em um experimento de voltametria cíclica	43
Figura 8 – Principais parâmetros observados em um voltamograma cíclico para um sistema reversível	43
Figura 9 – Representação esquemática da voltametria com varredura linear: a) Variação do potencial em função do tempo; b) variação da corrente em função do tempo	44
Figura 10 – Sinais de excitação utilizados em voltametria de pulso diferencial	45
Figura 11 – Desenho representativo de uma eletrólise	46
Figura 12 – Célula eletroquímica com três eletrodos	49
Figura 13 – Curva DSC do AZT obtida em atmosfera de N ₂ (50 mL min ⁻¹) a 10 °C min ⁻¹ ..	55
Figura 14 – Curva termogravimétrica do AZT em atmosfera de N ₂ (50 mL min ⁻¹) e razão de aquecimento de 10 °C min ⁻¹	56
Figura 15 – Difratoogramas de raio-X de pó referentes a SQR: (A) Rodrigues (2005); (B) AZT, obtidos na faixa de 3-50° (2θ)	57
Figura 16 - (A) Espectro na região do infravermelho da substância química de referência (RODRIGUES, 2005) (B) espectro do AZT utilizado neste estudo	59
Figura 17 – Comportamento eletroquímico do AZT com eletrodo de amálgama de mercúrio (pH = 9,6)	61
Figura 18 – Voltamograma de pulso diferencial do AZT 16 mM em solução de 0,1 M de KCl + KOH utilizando eletrodo de amálgama	62

Figura 19 – Voltamograma de pulso diferencial de 0,1 M tampão sódio-potássio, pH 7,2 e do AZT 16 mM em solução de 0,1 M tampão sódio-potássio utilizando eletrodo de carbono vítreo modificado com Zn	63
Figura 20 – Voltamograma de pulso diferencial de 0,1 M de KCl + KOH , pH 9,6 e do AZT 16 mM em solução de 0,1 M de KCl + KOH utilizando eletrodo de carbono vítreo modificado com Zn	64
Figura 21 – Voltamograma de pulso diferencial de 0,1 M tampão sódio-potássio (pH 7,2) e do AZT 16 mM em solução de 0,1 M tampão sódio-potássio utilizando eletrodo de carbono vítreo	65
Figura 22 – Voltamograma de pulso diferencial de 0,1 M de KCl + KOH , pH 9,6 e de 0,1 M de KCl + KOH, pH 9,6 com AZT 16 mM utilizando eletrodo de carbono vítreo.....	65
Figura 23 – Cromatograma por CLAE, obtido para solução inicial de 16 mM AZT em pH 9,6	67
Figura 24 – Cromatograma por CLAE, obtido para solução final (após a eletrólise) de 16 mM AZT em pH 9,6	68

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Sistemas típicos de Processos Oxidativos Avançados	37
Tabela 2 – Concentração das soluções A, B e C. Na fase móvel por tempo de corrida cromatográfica	53
Tabela 3 – Valores calculados das distâncias interplanares para a SQR e AZT (Lote 17161).	58
Tabela 4 – Medida da área do pico da zidovudina e concentração em solução utilizando DAD-CH1 270 nm	69

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

CLAE – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

MEV – Microscopia Eletrônica de Varredura

UV-Visível – Ultravioleta Visível

HMDE – *Hanging Mercury Drop Electrode* (eletrodo de gota pendente de mercúrio)

TG – Termogravimetria

DTA – Análise Térmica Diferencial

DSC – Calorimetria Exploratória Diferencial

DRXP - Difração de Raios-X de Pó

FT-IR - Infravermelho por Transformada de Fourier

AZT – Azidotimidina

SQR – Substância Química de Referência

IFAs – Insumos Farmacêuticos Ativos

ETES – Estações de Tratamento de Esgotos

ETAR - Estações de Tratamento de Águas Residuais

HIV - *Human Immunodeficiency Virus* (vírus da imunodeficiência humana)

AIDS - *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (síndrome da imunodeficiência adquirida)

CD4 – Cluster of Differentiation 4 (grupamento de diferenciação)

AZT-TP – Trifosfato de zidovudina

AZT-MP – Monofosfato de zidovudina

GAZT – 3'-azido-3'-desoxi-5'-β-D-glicopiranosil timidina

POA's – Processos oxidativos avançados

RNA – Ácido ribonucléico

DNA – Ácido desoxirribonucleico

DAD - Detector de arranjo de diodo

mAU = Unidades de miliabsorbancia

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
2 OBJETIVOS	20
2.1 Objetivo Geral	20
2.2 Objetivos Específicos	20
3 REVISÃO DA LITERATURA	21
3.1 Insumos farmacêuticos ativos, uma nova classe de micropoluentes	21
3.2 Medicamentos antirretrovirais	25
3.3 Zidovudina	27
3.3.1 Propriedades físico-químicas	27
3.3.2 Propriedades farmacológicas	27
3.3.2.1 Mecanismo de ação	27
3.3.2. 2 Farmacocinética	28
3.3.2.3 Indicações terapêuticas	29
3.3.2.4 Contraindicações	29
3.3.2.5 Interações medicamentosas	30
3.3.2.6 Efeitos colaterais	30
3.3.2.7 Toxicidade	31
3.4 Tratamento de efluentes da indústria farmacêutica	31
3.4.1 Métodos convencionais	31
3.4.2. Métodos alternativos	34
3.5 Processos eletroquímicos	38
3.5.1 Redução anódica	39
3.5.2 Redução catódica	39
3.6. Técnicas eletroanalíticas de voltametria	40
3.6.1 Voltametria cíclica	42
3.6.2 Voltametria linear	44
3.6.3 Voltametria de pulso diferencial	44
3.7 Eletrólise	45
4 MATERIAIS E MÉTODOS	48
4.1 Materiais	48
4.1.1 Amostra	48
4.1.2 Eletrodos	48

4.1.3 Célula eletroquímica	48
4.2 Métodos	49
4.2.1 Análises térmicas	49
4.2.2 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho	50
4.2.3 Difração de raios-X de pó (DRXP)	50
4.2.4 Preparação do eletrodo de amálgama	50
4.2.5 Preparo de soluções	50
4.2.6 Deposição do Zn no eletrodo de carbono vítreo	51
4.2.7 Voltametria cíclica	51
4.2.8 Voltametria linear e de pulso diferencial	51
4.2.9 Eletrólise	52
4.2.10 Preparação de amostras para utilização da cromatografia líquida de alta eficiência	52
4.2.11 Cromatografia líquida de alta eficiência	53
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	54
5.1 Caracterização da matéria-prima	54
5.1.1 Análises térmicas	54
5.1.2 Difração de raios-x de pó (DRXP)	56
5.1.3 Análise espectroscópica FT-IR	58
5.2 Comportamento eletroquímico do AZT	59
5.2.1 Seleção do método	59
5.3 Efeito dos parâmetros experimentais sobre o processo de redução do AZT	61
5.3.1 Eletrodo de amálgama	62
5.3.2 Eletrodo de carbono vítreo modificado com Zn	62
5.3.3 Eletrodo de carbono vítreo	64
5.4 Eletrólise	66
6 CONCLUSÕES	70
6.1 PERSPECTIVAS.....	70
REFERÊNCIAS	71

1 INTRODUÇÃO

Os insumos farmacêuticos ativos (IFAs) são considerados uma nova classe de micropoluentes orgânicos ambientais, pois podem causar impactos negativos aos ecossistemas. Os resíduos de fármacos que pertencem a diferentes classes terapêuticas têm sido detectados em diferentes tipos de água, tipicamente em concentrações na ordem de $\text{ng} - \mu\text{g L}^{-1}$. A literatura mostra que os IFAs podem induzir efeitos inesperados em organismos não mamíferos, podendo causar perturbações dos sistemas reprodutivos e hormonais, depressão, alterações neurocomportamentais, bem como, o desenvolvimento de bactérias resistentes e mutações (FENT et al., 2006; CHRISTEN et al., 2010; SANTOS et al., 2010; K'OREJE et al., 2012).

Estão incluídas nas fontes de fármacos em sistemas aquáticos as estações de tratamento de esgotos (ETES), pois grande parte dos fármacos são apenas parcialmente removidos nesses locais (PRASSE et al., 2010). A contaminação também pode ocorrer através dos efluentes hospitalares, instalações de produção pecuária e farmacêutica, além dos medicamentos não utilizados ou despejados em aterros sanitários. É importante destacar que no Brasil há uma maior expectativa de ocorrência de fármacos em águas residuais devido à carência de tratamento de esgotos do país (MELO, 2009).

Vários tipos de micropoluentes farmacêuticos já foram identificados em efluentes de diversas partes do mundo, dentre eles, os antibióticos e interferentes endócrinos, são os mais estudados e apontados como perigosos por possuírem a capacidade de gerar bactérias resistentes e problemas relacionados à fertilidade masculina e câncer, respectivamente. Os antirretrovirais foram estudados em menor intensidade que os medicamentos anteriormente citados e existem poucos dados na literatura sobre a concentração desses fármacos no ambiente aquático. Estudos realizados por K'oreje e colaboradores destacaram a importância dessa classe de fármacos, pouco investigada em estudos ambientais, principalmente em países em desenvolvimento. A preocupação da ocorrência da zidovudina nas águas residuais deve ser tomada, porque já foram observados casos de pacientes que desenvolveram resistência a alguns antirretrovirais, e a incidência de infecção primária por vírus resistentes à zidovudina é crescente (HAUSER et al., 2011; ZIDOVUDINA, 2012).

Em função do grande consumo de medicamentos em todo o mundo, tem-se pesquisado diferentes formas de tratamento dessas substâncias no ambiente, em que os meios aquáticos são os mais contaminados. A necessidade de preservação dos recursos hídricos tem sido colocada como meta para as indústrias, como as farmacêuticas, que buscam diminuir o

impacto ambiental da descarga de resíduos (NOGUEIRA e GUIMARÃES, 1998). Essas metas exigem inovações tecnológicas na adaptação e otimização de processos de produção industrial e utilização de processos de tratamento já desenvolvidos como, adsorção em carvão ativado, *air-stripping*, oxidação biológica e incineração, e também, através do desenvolvimento de novos processos, a fim de minimizar a geração de poluentes, como os processos de degradação através de sistemas eletroquímicos (NOGUEIRA, GUIMARÃES, 1998; XAVIER, 2012). Os tratamentos eletroquímicos de efluentes são capazes de promover a remoção ou destruição de espécies poluentes de forma direta ou indireta através de processos de oxidação e/ou redução em células eletroquímicas sem o uso de grandes quantidades de produtos químicos e esse método segue a tendência atual em direção ao desenvolvimento de tecnologias “limpas” para despoluição e controle ambiental (ROBSON et. al., 2009). O presente estudo propõe um método de degradação por eletrólise em meio aquoso utilizando-se um eletrodo não contaminante, aplicando-o ao fármaco antirretroviral modelo, a zidovudina.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Objetiva-se o desenvolvimento de método eletroquímico de degradação do fármaco zidovudina através de processos de oxidação mediados por catálise heterogênea.

2.2 Objetivos Específicos

- Estudar o comportamento eletroquímico da zidovudina com o emprego da voltametria de pulso diferencial em eletrodos convencionais (carbono vítreo, grafite e platina) e modificados com Zn⁰ além do eletrodo de amálgama de mercúrio.
- Verificar a remoção da zidovudina através da cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE);
- Observar a formação de picos referentes a produtos de degradação da zidovudina através da cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Insumos farmacêuticos ativos, uma nova classe de micropoluentes

Micropoluentes ou “contaminantes emergentes” são representados por vários tipos de substâncias, como as presentes em medicamentos, desinfetantes, meios de contraste, pesticidas, entre outras que podem causar impactos no meio ambiente tornando-se um risco para saúde pública. A utilização do termo “emergente” não está relacionada ao seu tempo de descoberta, mas sim ao fato de que esses contaminantes apresentam certas características que os tornam ambientalmente importantes em razão dos seus níveis crescentes de utilização e contaminação. Esse conceito engloba tanto as substâncias que já vêm sendo utilizadas como as que surgiram no decorrer do crescimento tecnológico (SOUZA, 2011; MOREIRA et al., 2013).

Os insumos farmacêuticos ativos (IFAs) fazem parte dessa classe de micropoluentes orgânicos ambientais, como resultados de seu caráter frequentemente recalcitrante, os resíduos de fármacos pertencentes a diferentes classes terapêuticas, têm sido detectados em diferentes tipos de massas de água, até mesmo na água de beber, tipicamente em concentrações na ordem de $\text{ng} - \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ (K'OREJE et al., 2012).

Os fármacos têm facilidade de ultrapassar a barreira biológica e podem exercer ação farmacológica mesmo em baixas quantidades. Alguns, inclusive, possuem alta capacidade de bioacumulação ou persistência ambiental o que pode gerar novos metabólitos ou produtos de degradação, consequentemente novos modos de ação ou órgãos alvo. A literatura mostra que os IFAs podem induzir efeitos inesperados em organismos não mamíferos, podendo causar perturbações dos sistemas reprodutivos e hormonais, depressão, alterações neurocomportamentais, bem como, o desenvolvimento de bactérias resistentes e mutações. Estudos sugerem que possíveis alterações na saúde humana relacionadas ao sistema reprodutivo, como câncer de mama, de testículo e infertilidade masculina sejam causados pela exposição a micropoluentes. Por isso, a poluição emergente através dos fármacos se tornou um problema ambiental em todo o mundo (FENT et al., 2006; CHRISTEN et al., 2010; SIM et al., 2010; SANTOS et al., 2010; SOUZA, 2011a).

As estações de tratamento de esgotos (ETES) constituem uma das fontes de fármacos em sistemas aquáticos, nas quais os produtos farmacêuticos não são completamente metabolizados pelo organismo e chegam a essas estações via fezes e urina. A maior parte dos

fármacos é apenas parcialmente removida durante o tratamento de águas residuais (PRASSE et al., 2010). No tratamento do esgoto também pode ocorrer o transporte de fármacos da fase líquida para a sólida (lodo ou biomassa excedente) o que constitui um risco, dependendo da disposição final desse resíduo, às vezes esse lodo pode ser utilizado na agricultura (AQUINO et al., 2013). Além disso, a contaminação pode ocorrer através dos efluentes hospitalares, instalações de produção pecuária e farmacêutica, além dos medicamentos não utilizados ou despejados em aterros sanitários (SOUZA, 2011a).

A Agência Nacional de vigilância Sanitária em sua Resolução da Diretoria Colegiada - RDC 306 de 2004, que dispõe sobre o regulamento técnico para o gerenciamento de resíduos de serviços de saúde, classifica todos os resíduos originados desses serviços em grupos de acordo com seu grau de contaminação ou risco para saúde. Dentre os cinco grupos de riscos discriminados pela RDC 306, o grupo B é representado pelas substâncias químicas que podem apresentar riscos à saúde pública e ao meio ambiente, como produtos hormonais e antimicrobianos, antirretrovirais, antineoplásicos, citostáticos, imunossupressores, imunomoduladores, digitálicos e medicamentos sujeitos a controle especial. Também fazem parte desse grupo os resíduos saneantes, desinfetantes, contendo reagentes de laboratórios, resíduos com metais pesados além dos efluentes de processadores de imagem e equipamentos automatizados utilizados nas análises clínicas e os produtos considerados perigosos de acordo com a NBR 10.004 da ABNT (ANVISA, 2004).

Além dos resíduos gerados por serviços de saúde, a indústria farmacêutica também pode ser considerada uma grande geradora de resíduos e contaminação de recursos hídricos por compostos farmacologicamente ativos, esses resíduos provêm de todas as áreas da produção de medicamentos, desde a pesagem até o acondicionamento do produto final, o descarte de forma incorreta representa a maior fonte de contaminação. Nesse contexto houve um enrijecimento da legislação ambiental devido aos riscos e prejuízos causados. Hoje, descumprir a legislação gera custos sociais altos, o que incentivou a indústria farmacêutica a buscar sistemas eficazes e que comprovem a diminuição dos impactos ambientais (BEATI e ROCHA, 2009; ZAPPAROLI et al, 2012). O tratamento dos efluentes gerados pela indústria farmacêutica é restrito em relação à utilização de alguns processos, biológicos ou químicos, o que torna a incineração térmica a forma mais efetiva, mesmo sendo de custo elevado e gerando outros tipos de efluentes que necessitam de tratamento (BEATI e ROCHA, 2009). A Figura 1 mostra as principais rotas de exposição dos diferentes produtos farmacêuticos no ambiente. No caso da rota industrial a contaminação ocorre através dos aterros sanitários ou efluentes, que podem contaminar as águas de subsolo nas adjacências do terreno. Esses

amostras de água de abastecimento de quatro cidades do Rio de Janeiro (MOREIRA et al, 2013).

Nas pesquisas realizadas em diversos países, os micropoluentes farmacêuticos mais estudados estão os antibióticos, por serem medicamentos que cresceram em uso e tipos produzidos durante as últimas décadas, possuem propriedades químicas diferenciadas que influenciam no seu comportamento no ambiente. Ou seja, pequenas mudanças na sua estrutura química podem causar impactos significativos em seu destino ambiental (SANDERSON et al., 2004; SOUZA, 2011a; BOXALL et al, 2003; KÜMMERER, 2009). Esse impacto importante à saúde pública se refere ao desenvolvimento de bactérias resistentes; estima-se que 55% dos microrganismos apresentam resistência a pelo menos um antibiótico (GIL e MATHIAS, 2005).

Outra classe bastante estudada é a dos “interferentes endócrinos” ou “desreguladores endócrinos”, que de acordo com a “*Environmental Protection Agency*” (EPA) são considerados “agentes exógenos que interferem na síntese, secreção, transporte, ligação, ação ou eliminação de hormônio natural no corpo que são responsáveis pela manutenção, reprodução, desenvolvimento e/ou comportamento dos organismos” (USEPA, 1997; BILA e DEZOTTI, 2003). São substâncias sintéticas (pesticidas, ftalatos, bisfenol A, agentes farmacêuticos) ou naturais (estrona, di-hidrotestosterona) que tem a função de mimetizar a ação dos hormônios. O termo “desregulador” é adotado por estes compostos interferirem ou desregularem de algum modo o sistema endócrino de espécies animais. Um receptor hormonal possui elevada afinidade por um hormônio específico produzido no corpo, por isso as concentrações muito baixas desses hormônios geram efeitos e produzem uma resposta natural (AQUINO et al., 2013; MOREIRA, 2008). Entre os desreguladores de origem farmacêutica que podem afetar o sistema reprodutivo humano estão os hormônios: 17 α -Ethinilestradiol, 17 β -Estradiol, estrona e estriol (BILA e DEZOTTI, 2003). Mesmo possuindo meia vida curta os estrogênios são ininterruptamente inseridos no ambiente o que confere, a eles, caráter cumulativo. Estudos na área atribuem problemas relacionados à fertilidade masculina, câncer de próstata, mama e útero à exposição desses desreguladores endócrinos (ZAPPAROLI, 2011).

Existem poucos dados na literatura sobre a concentração de zidovudina e outros antirretrovirais no ambiente aquático. Estudos realizados por K'oreje e colaboradores, em 2012 na Bélgica, mostram que dos três antirretrovirais (zidovudina, lamivudina e nevirapina) mais encontrados no Rio Nairobi, o que apresentou valor mais alto de concentração foi a zidovudina (até 9 $\mu\text{g L}^{-1}$ na água do rio). Os antirretrovirais também foram analisados em

afluentes e efluentes de estações de tratamento de águas residuais (ETAR) na Alemanha, por Prasse e colaboradores (2010), que descreveram variações das concentrações desses fármacos antes e depois do tratamento de água. A lamivudina apresentou concentrações abaixo do limite de quantificação e rendimento de eliminação de 93%, já a zidovudina apresentou limitada a nenhuma remoção, com uma eliminação abaixo de 68%.

K'oreje e colaboradores (2012) destacaram a relevância dessa classe de fármacos (antirretrovirais) pouco investigada para estudos ambientais, principalmente, em países em desenvolvimento e em alguns lugares onde a incidência de AIDS é alta, como no Quênia onde o consumo de antirretrovirais é elevado, constituindo 15% dos produtos farmacêuticos consumidos na região de Nairobi (África Ocidental). A maioria das pessoas infectadas consomem as drogas ao longo da vida e isso explica as altas concentrações dos três medicamentos estudados por K'oreje e colaboradores (2012) em determinados locais de coleta. Foi considerada a ocorrência dos antirretrovirais nas águas, destacando a preocupação que deve ser tomada particularmente porque já foram observados casos de pacientes que desenvolveram resistência a alguns antirretrovirais e também pela crescente incidência de infecção primária por vírus resistentes à zidovudina (HAUSER et al., 2011; ZIDOVUDINA, 2012).

3.2 Medicamentos antirretrovirais

Os vírus sequestram processos metabólicos da célula do hospedeiro o que torna difícil a produção de um fármaco seletivo para o patógeno, por isso a terapia combinada de fármacos antirretrovirais é tão utilizada no tratamento de pacientes infectados pelo HIV e apresenta resultados positivos (TABORIANSKI, 2003, RANG et al, 2012).

Grande parte dos medicamentos produzidos hoje são efetivos apenas na fase de replicação do vírus, muitos fármacos estão disponíveis no mercado e se enquadram nos grupos: inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos, os inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos, os inibidores da protease, os inibidores de fusão/de entrada e os inibidores da integrase. (TABORIANSKI, 2003; EQUIPE RISCOBIOLOGICO.ORG, 2011; RANG et al., 2012).

Os inibidores da transcriptase agem impedindo que haja modificação do RNA viral em DNA, o qual entrará no núcleo da célula hospedeira. Os análogos de nucleosídeos, atuam como falsos nucleosídeos na constituição da molécula de transcriptase reversa, são a zidovudina, abacavir, adefovir, dipivoxil, didanosina, entricitabina, lamivudina, estavudina,

tenovir e zalcitabina. Estes fármacos têm como principal função o tratamento do HIV, mas também podem ser usados no tratamento da hepatite B. Já o grupo dos não análogos de nucleosídeos, que se ligam à enzima transcriptase reversa próximo ao local catalítico e desnaturam, é formado pelos fármacos efavirenz e nevirapina e delavirdina. Uma nova classe de inibidores de transcriptase reversa é a de análogos de nucleotídeos, onde o tenofovir é o único medicamento liberado para uso comercial no momento (EQUIPE RISCOBIOLOGICO.ORG, 2011; RANG et al., 2012).

Os inibidores da protease surgiram em 1996 e são responsáveis por bloquear a maturação dos vírus recém-produzidos e os fármacos que representam esse grupo são: saquinavir, indinavir, rotonavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, tipranavir e darunavir (EQUIPE RISCOBIOLOGICO.ORG, 2011).

A classe dos inibidores de fusão e de entrada é formada por grande número de compostos com mecanismos de ação diferentes que impedem a fusão do HIV com a célula hospedeira. A classe é representada pelo maraviroque e a enfuvirtida ou T-20 (EQUIPE RISCOBIOLOGICO.ORG, 2011).

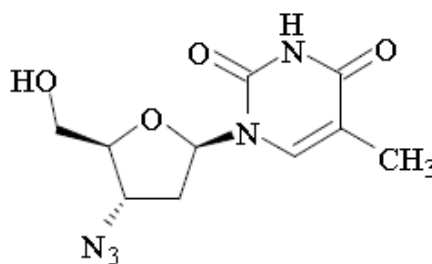
Os inibidores da integrase impedem a integração do DNA viral ao núcleo da célula hospedeira e a classe é representada pelo raltegravir (EQUIPE RISCOBIOLOGICO.ORG, 2011).

3.3 Zidovudina

3.3.1 Propriedades físico-químicas

A zidovudina ou 3'-Azido-3'-desoxitimidina (AZT, Figura 2) tem como fórmula molecular $C_{10}H_{13}N_5O_4$ e massa molar de $267,24 \text{ g mol}^{-1}$. (BRASIL, 2010). Trata-se de um pó cristalino de coloração branca ou acastanhada. Apresenta polimorfismo, ligeira solubilidade em água e em etanol e sua temperatura de fusão é $T_f \sim 124^\circ\text{C}$ (USP 37 – NF 32, 2014). Seu poder rotatório é de: $+60,5^\circ$ a $+63,0^\circ$, a 25°C , em relação à substância dessecada que deve ser determinada em solução a 1% (p/v) em etanol. Tem comprimento de onda máximo de absorção em $\lambda = 266,5 \text{ nm}$ (em água).

Figura 2 – Estrutura química da zidovudina.



Fonte: BRASIL, 2010.

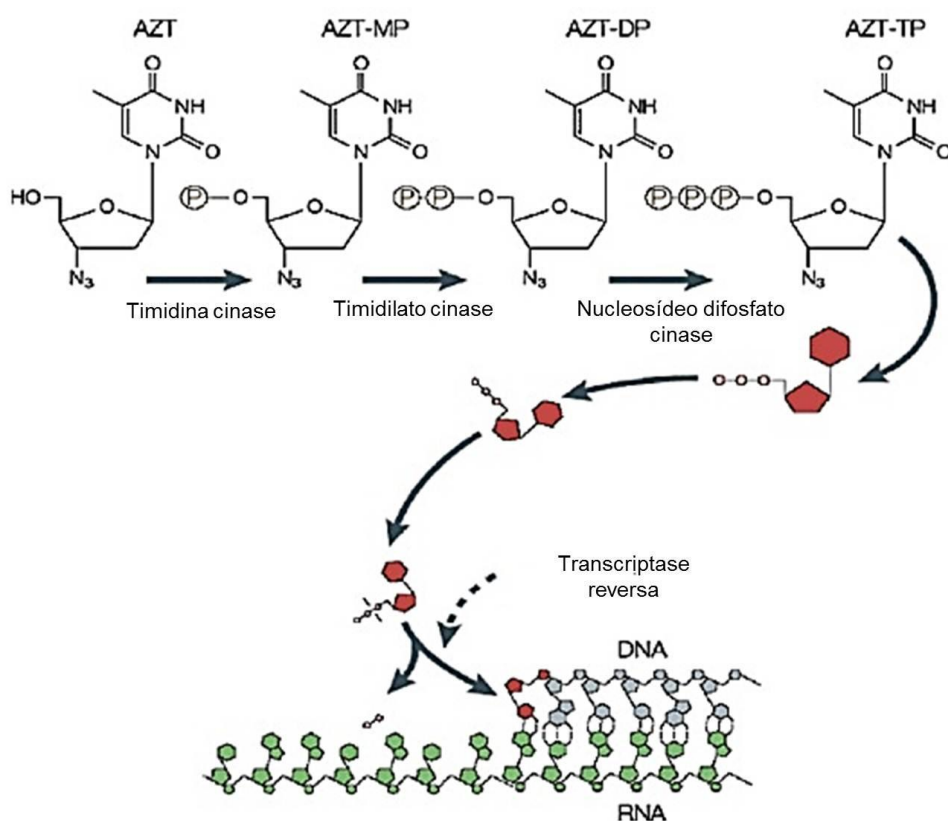
3.3.2 Propriedades farmacológicas

3.3.2.1 Mecanismo de ação

Após a passagem da zidovudina, também chamada de AZT, para as células hospedeiras ela é fosforilada pela timidina cinase celular. A etapa limitante da reação é a conversão em difosfato pela timidina cinase, que estão presentes na célula em elevados níveis de monofosfatos e em quantidade bem menor encontram-se os difosfatos e trifosfatos. O trifosfato de zidovudina (AZT-TP) inibe competitivamente a transcriptase reversa em relação ao trifosfato de timidina e possui meia-vida de eliminação de 3 a 4 horas. O grupamento 3'-azido é responsável por impedir a formação de ligações 5'-3'-fosfodiéster e a incorporação do AZT gera uma interrupção da cadeia de DNA (Figura 3) O monofosfato de zidovudina

(AZT-MP) também é inibidor competitivo da timidilato cinase celular o que gera redução dos níveis de trifosfato de timidina. A compatibilidade da zidovudina pela transcriptase reversa é até 300 vezes maior que pela molécula de DNA polimerase humana permitindo a inibição seletiva da replicação viral sem bloquear a replicação da célula hospedeira (ZIDOVUDINA, 2012).

Figura 3 – Mecanismo de ação da zidovudina (AZT).



Fonte: PEREIRA, 2009 (traduzido).

3.3.2.2 Farmacocinética

O AZT é absorvido pelo trato gastrointestinal logo após a administração oral, mas devido ao rápido metabolismo sistêmico de primeira passagem a biodisponibilidade das cápsulas do medicamento encontra-se entre 52 e 75%. A absorção pode variar de paciente para paciente e também é afetada caso o medicamento seja administrado juntamente com um alimento. No metabolismo de primeira passagem do AZT é formado o seu principal metabólito inativo (3'-azido-3'-desoxi-5' 0-Dglicopiranosol-timidina), conhecido como GAZT e que não inibe a replicação do HIV *in vitro* e nem antagoniza o efeito antiviral da

zidovudina. Em adultos com funções renais normais a meia-vida por via oral é de cerca de uma hora, já nos que possuem disfunção renal essa meia-vida aumenta para tempos entre 1,4 a 2,9 h. Na presença do estado patológico de cirrose sua meia-vida é de aproximadamente 2,4 h. A zidovudina atravessa a barreira hematoencefálica e sua distribuição é cerca de 50% no líquido cefalo-raquidiano em adultos e 24% em crianças após 4 h da administração. A ligação da zidovudina ao plasma é baixa, entre 30 a 38% (ZIDOVUDINA, 2012).

3.3.2.3 Indicações terapêuticas

A zidovudina é o agente de primeira escolha para infecção por HIV em pacientes com contagem de CD4 (*cluster of differentiation 4*) inferiores a 500/mm³. Com tratamento de 500 mg/dia foi possível retardar a queda de CD4 e progressão da doença em pacientes infectados e com sintomas iniciais ou assintomáticos. A evidência de sua eficácia foi demonstrada em pacientes com AIDS, os quais se recuperaram de seus primeiros episódios de pneumonia por *Pneumocystiscarinii*, dentro de 4 meses. Mostrou-se também eficaz em outro grupo de pacientes, com sinais múltiplos de infecção pelo *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), inclusive candidíase mucocutânea, perda de peso, linfadenopatia e febre inexplicável. Maiores benefícios são obtidos quando o medicamento é administrado antes que os pacientes atinjam a fase avançada da doença. É também indicada, na forma intravenosa, para tratar mulheres infectadas durante a gestação e a seus recém-nascidos na dose de 2 mg/Kg a cada 6 h durante 6 semanas com início de 8 a 12 h após o parto. Essa terapêutica reduz o risco de infecção neonatal por HIV em 68%. O tratamento com o fármaco em questão pode beneficiar doenças como trombocitopenia, pneumonia intersticial linfocítica, psoríases e doenças neurológicas associadas ao HIV. Devido à restrição da monoterapia com zidovudina frequentes combinações são utilizadas (TABORIANSKI, 2003; ZIDOVUDINA, 2012).

3.3.2.4 Contraindicações

A zidovudina é contraindicada em pacientes que apresentam hipersensibilidade ao fármaco. Também não deve ser administrada em pacientes que apresentem baixa contagem de neutrófilos ou níveis anormais de hemoglobina (ZIDOVUDINA, 2012).

3.3.2.5 Interações medicamentosas

A zidovudina interage com paracetamol, cimetidina, ácido acetil salicílico, indometacina, benzodiazepínicos, morfina e sulfamidas. Estes medicamentos podem inibir de forma competitiva a glicuronização hepática e diminuir o *clearance* da zidovudina. Rifampicina pode diminuir a concentração plasmática do AZT. O uso com probenicida impede a glicuronização e a excreção através dos túbulos renais aumentando as concentrações séricas e meia-vida e também o risco de toxicidade ou permitindo diminuição da dose diária. A adição de formas orais de ribavirina com dieta gordurosa pode diminuir o índice de absorção da zidovudina. Pode ocorrer mielosupressão adicional ou sinérgica em pacientes que realizaram radioterapia durante o tratamento com zidovudina. Por outro lado, o uso em conjunto com o aciclovir pode reduzir a neurotoxicidade, que é caracterizada por letargia e fadiga (ZIDOVUDINA, 2012).

3.3.2.6 Efeitos colaterais

Os efeitos colaterais dependem do estágio de doença em que se encontram os pacientes, geralmente são relatados em pacientes em estágio avançado. Os efeitos mais frequentes são anemia, leucopenia e neutropenia, que estão inversamente relacionados com a contagem de linfócitos CD4 e de granulócitos e diretamente relacionados com a duração do tratamento. A anemia ocorre após 4 a 6 semanas de tratamento e com ela sintomas como palidez, cansaço e fraqueza. Pode ocorrer também desconforto abdominal, perda de apetite, náuseas, atrofia muscular, mal estar, prostração e confusão mental no início do tratamento. Outros sintomas como mialgia, insônia, cefaleia grave, miopatia grave, miosite, hepatomegalia com esteatose, acidose láctea, miocardia e anafilaxia também foram relatados. Sintomas como febre, calafrios, dor de garganta, palidez e cansaço incomum ou fraqueza são comuns mesmo após a interrupção do tratamento e podem indicar depressão da medula óssea. A zidovudina pode provocar mudança na percepção de sabores, inchaços dos lábios e língua e também feridas na boca (ZIDOVUDINA, 2012).

3.3.2.7 Toxicidade

A zidovudina tem um amplo espectro de toxicidade que muitas vezes pode ser difícil distinguir, devido à presença do vírus HIV. Podem ocorrer de forma frequente anemia e leucopenia, nestes casos os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente, o quadro é revertido com a suspensão do tratamento. Em um estudo envolvendo 674 profissionais de saúde (IPPOLITO et al., 1997), 49% relataram pelo menos um efeito adverso e 20% tinham interrompido o tratamento por causa dos efeitos colaterais. Náusea foi relatada por 243 indivíduos, e outros relataram vômitos, dores de estômago, astenia e dor de cabeça. Dez indivíduos tinham anemia e sete tiveram aumentos transitórios na atividade das enzimas hepáticas. Todos estes efeitos foram reversíveis quando a droga foi descontinuada. Este padrão de toxicidade é similar em pacientes afro-americanos, hispânicos e branco HIV-positivos (JACOBSON et al. , 1996; IARC MONOGRAPHS, 2000; ZIDOVUDINA 2012). Estudos realizados em pacientes que receberam terapia antirretroviral mostraram os efeitos tóxicos causados apenas pela droga, elucidados em indivíduos não infectados que foram acidentalmente expostos a fluidos corporais de pacientes infectados pelo HIV, nos casos em questão o efeito tóxico acabou após a interrupção da terapia (IARC MONOGRAPHS, 2000).

Em caso de gravidez o medicamento não deve ser administrado sem antes ser avaliado o risco/benefício, porque a zidovudina atravessa a barreira placentária e atinge concentração fetal semelhantes a observada em adultos. A influência na gravidez não foi testada de forma suficiente (IARC MONOGRAPHS, 2000; ZIDOVUDINA 2012).

Possui efeito depressor da medula óssea que no caso de tratamentos odontológicos podem gerar infecções microbianas incidentes, hemorragias gengivais e retardo de cicatrização (ZIDOVUDINA, 2012).

O paciente deve ser monitorado principalmente a respeito da contagem de células sanguíneas em sequência, a presença de depressão da medula óssea, deficiência de vitamina B12 ou ácido fólico, do comprometimento da função hepática e da hipersensibilidade à zidovudina (ZIDOVUDINA, 2012).

3.4 Tratamento de efluentes da indústria farmacêutica

3.4.1 Métodos convencionais

Os principais meios de remoção de fármacos em estações de tratamento de efluentes são escolhidos a partir das propriedades físico-químicas dos contaminantes, pelas condições do ambiente, configurações e parâmetros dos sistemas de tratamento. Vale ressaltar que os processos de tratamentos de efluentes não são realizados de forma isolada, mas sim através de uma combinação dos diferentes métodos (IWA, 2010; FERREIRA, 2011; AQUINO et al., 2013). Os principais mecanismos de remoção dos fármacos em ETEs são discriminados a seguir.

Sorção no Lodo

A sorção é o fenômeno no qual as moléculas passam de uma fase fluida, que pode ser líquida ou gasosa, e se associam a uma fase sólida ou líquida. É considerado um dos importantes meios de tratamento de efluentes, sendo composto por reações de sorção da fase líquida para a fase sólida e a dessorção. O equilíbrio é alcançado quando a taxa das suas reações são iguais. A transferência de massa entre essas fases é calculada pelo coeficiente de distribuição, que também pode ser chamado de coeficiente de partição sólido líquido (K_d), de acordo com Equação 1, proposta por Ternes et al. (2004) (FERREIRA, 2011; AQUINO, 2013). Para grande parte dos fármacos não se espera uma sorção significativa durante o tratamento do efluente, visto que a sorção é desprezível para os compostos com K_d menor que $0,3 \text{ L kg}_{ss}^{-1}$ (TERNES et al., 2004; JOSS et al., 2006).

$$C_{i,s} = K_d \cdot SS \cdot C_{i,L} \quad (1)$$

Onde:

$C_{i,s}$ é a concentração do composto i na fase sólida (ng L^{-1} a $\mu\text{g L}^{-1}$);

K_d é o coeficiente de distribuição sólido-líquido (L kg^{-1}),

SS é a concentração de sólidos suspensos no esgoto, podendo ser ainda a produção de lodo por litro de esgoto tratado (kg L^{-1});

$C_{i,L}$ é a concentração do composto i dissolvido na fase líquida (ng L^{-1} a $\mu\text{g L}^{-1}$).

O coeficiente K_d depende do tipo de poluente, tipo de lodo (primário, aeróbico, anaeróbico, etc) ou sólidos suspensos, e está intimamente ligado aos processos de absorção e adsorção. A absorção ocorre através da penetração de moléculas na fase sólida ou líquida

além da interface, enquanto a adsorção é o fenômeno de transferência da massa na interface entre as fases.

No caso de fármacos, em um tratamento biológico, a absorção está relacionada às interações dos grupos alifáticos e aromáticos presentes da fase líquida com membrana celular lipofílica dos micro-organismos da biomassa, lodo, ou com as frações lipídicas que constituem os sólidos suspensos. Neste caso é possível perceber que a lipofilicidade é a principal propriedade de um fármaco que determina sua absorção em matrizes sólidas de ETEs. Já a adsorção está relacionada às interações eletrostáticas dos grupos carregados positivamente dos produtos químicos que possuem em sua superfície microrganismos carregados negativamente (biomassa) ou a forças de interação do tipo Van der Waals entre os grupos alifáticos de fármacos nas superfícies da biomassa (hidrofóbica) e da matéria orgânica que se encontra em suspensão (FERREIRA, 2011; AQUINO et al., 2013).

Transformação biológica

Os mecanismos de degradação biológica e a geração de produtos ainda não foram detalhados para a grande maioria dos micropoluentes emergentes. A transformação biológica segue uma cinética de pseudo primeira ordem, que se refere à taxa que é proporcional à concentração do lodo suspenso no reator, excetuando-se reações a longo prazo, onde essa taxa é assumida como uma constante (JOSS et al., 2006b; FERREIRA, 2011).

Fatores como coeficiente de partição entre sólido e água do reator biológico, concentração da matéria seca de lodo e composição do lodo (fração de biomassa ativa no local de sólidos suspensos, biodiversidade da biomassa ativa e tamanho dos flocos de lodo) influenciam na degradação biológica. A idade do lodo pode ser considerada o parâmetro determinante para remoção dos micropoluentes emergentes. A variabilidade e poder de remoção de nutrientes aumenta com a idade, de acordo com estudos feitos por JOSS et al. (2006a). O aumento na degradação de certos micropoluentes em biorreatores com membrana foi relatado por Florido (2011), quando em comparação com lodos ativados convencionais. Outro fator que influencia na taxa de transformação biológica é a temperatura. JOSS et al., (2006b) relataram que a transformação biológica era maior em uma temperatura maior.

Stripping

O *stripping* é considerado um processo físico, onde ocorre a transferência de massa de um determinado poluente da fase líquida para a fase gasosa, a partir da injeção de ar no líquido por meio de difusores ou outros mecanismos de aeração. A quantidade de compostos que é transferida através das fases depende do coeficiente de partição líquido-gás, também chamado de coeficiente de Henry para a partição ar-água, da quantidade de ar que entra em contato com o efluente (que depende do tipo de aeração), da solubilidade do contaminante na fase aquosa, da temperatura em que ocorre a operação e da difusibilidade do contaminante no ar e na água (SILVA e JARDIM, 2002; CAMPOS et al., 2010).

Um coeficiente de Henry maior que 3×10^{-3} é necessário para que se observe a transferência de fase no biorreator e a aeração com bolhas finas. Os fármacos possuem coeficientes inferiores a 10^{-5} , visto que esses compósitos possuem o objetivo de atuarem em fase líquida, no corpo humano (sangue) e são hidrofílicos em sua maioria (JOSS et al., 2006b; FERREIRA, 2011).

O *stripping* é mais utilizado para eliminar as altas concentrações de nitrogênio amoniacal, nos lixiviados de aterros ou mesmo no tratamento de esgotos. E o desempenho do método pode ser avaliado de acordo com a eficiência da remoção desse nitrogênio. Outros gases que sofrem ionização em meio aquoso podem ser removidos através desse processo, tais como: amônia (NH_3), gás sulfídrico (H_2S) e gás carbônico (CO_2). Vale destacar que somente a forma não ionizada pode ser removida por arraste, pois ela é gasosa e pode ser volatilizada (RENOU et. Al., 2007; METCALF e EDDY, 2003; CAMPOS et al., 2010).

3.4.2. Métodos alternativos

Várias tecnologias avançadas de tratamento de efluentes vêm sendo estudadas e em alguns casos são aplicadas para micropoluentes emergentes são elas: processos de filtração com membranas, processos de adsorção em carvão ativado e processos oxidativos avançados (POA's). Nesta seção serão abordados os tópicos: filtração por membranas, adsorção com carvão ativado e POA's. Os processos eletroquímicos que também podem ser classificados como métodos alternativos serão abordados no item 3.5.

Filtração por membranas

A filtração por membranas separa duas fases e restringe total ou parcialmente o transporte de espécies químicas presentes em cada fase. Baseia-se na diferença de pressão, que é utilizada para separar, concentrar e purificar soluções. São processos utilizados em diversas áreas na indústria, porém a utilização delas no tratamento de esgotos é escassa, acredita-se que não seja viável economicamente frente a outros processos avançados (TAMBOSI, 2008; FERREIRA, 2011).

Vários tipos de membrana são utilizados; tamanhos e composição são variados de acordo com o tipo de soluto e a presença ou não de partículas em suspensão. Os processos são nomeados de acordo com as características das membranas, sendo conhecidos como microfiltração, ultrafiltração, nanofiltração e osmose reversa. As membranas podem ser constituídas de materiais orgânicos ou inorgânicos, e sua configuração pode ser em forma de placas ou também chamadas de membranas planas, espiral e com fibras ocas. Quanto à aplicação podem ser classificadas em densas e porosas, que podem ou não apresentar características iguais (isotropia ou anisotropia) ao longo de sua espessura (TAMBOSI, 2008).

As membranas também podem ser associadas à biorreatores aumentando a concentração dos microrganismos no biorreator e melhorando a qualidade da água a ser tratada. Esse processo consiste na combinação do tratamento biológico, que pode ser com lodos ativados e a separação física, que ocorre através da micro ou ultrafiltração por membranas. Esse processo é considerado uma alternativa ao tratamento de efluentes (TAMBOSI, 2008).

Duas técnicas de filtração por membranas que removem com bastante eficiência grande parte dos micropoluentes emergentes são a nanofiltração e a osmose reversa. As técnicas citadas permitem a retenção dos poluentes através de uma peneira molecular (FERREIRA, 2011).

Processos de adsorção com carvão ativado

O carvão ativado é um material quimicamente inerte e que pode ser produzido a partir de várias fontes, é caracterizado por sua estrutura altamente porosa que podem apresentar superfícies internas entre 500 e 1500 m² g⁻¹, os poros dos carvões também são classificados de acordo com o diâmetro e podem ser considerados microporos (< 2 nm), mesoporos (2–50 nm)

ou macroporos ($> 50 \text{ nm}$) (MASSCHLEIN, 1992; ZWICKENPFLUG et al., 2010, FERREIRA, 2011).

Os processos de ativação do carbono podem ser térmicos ou físicos, mais utilizados, e químicos. No processo físico a decomposição da matéria carbonácea é promovida através de aquecimento lento em fornos, sob condição aeróbica controlada, que garante que o material não queime e torne-se poroso. Na ativação química é feita a desidratação do material carbonáceo através de produtos como cloreto de zinco (ZnCl_2) ou ácido fosfórico (H_3PO_4) em temperaturas entre 40 e 500°C , e ativação na ausência de ar, com temperatura entre 500 a 700°C (MASSCHELEIN, 1992; KAWAMURA, 2000; FERREIRA, 2011).

Devido a sua grande área superficial o carvão ativado é considerado um dos melhores adsorventes, que pode ser utilizado para purificação de efluentes em qualquer fase do tratamento. É geralmente utilizado como um processo avançado, de forma a complementar os tratamentos secundários e terciários (como outros tratamentos, a adsorção com carvão ativado não consegue eliminar 100% dos compostos) aumentando assim a qualidade do efluente final. Esse tipo de tratamento alternativo tem a função de eliminar materiais orgânicos solúveis e que não são biodegradáveis (materiais recalcitrantes), onde os sistemas convencionais não possuem eficiência de remoção (FERREIRA, 2011).

Os parâmetros que podem influenciar na remoção dos micropoluentes são o tipo de carvão, tempo de contato, solubilidade do contaminante e competição com a matéria orgânica natural (KIM et al., 2007; LEE et al., 2009, FERREIRA, 2011).

Processos oxidativos avançados (POA's)

Essa tecnologia vem sendo bastante difundida pelo seu potencial de complementar ou até mesmo substituir processos convencionais de tratamento de efluentes (MELO et al., 2009). Caracterizam-se pela transformação da maioria dos contaminantes orgânicos em dióxido de carbono, água e ânions inorgânicos através de reações de degradação com geração de radical hidroxila ($\bullet\text{OH}$), que possui alto poder oxidante, podendo degradar vários tipos de poluentes, até mesmo compostos que resistem após o tratamento convencional de efluentes (TEIXEIRA e JARDIM, 2004; TELEMACO, 2008; XAVIER, 2012).

A formação de radicais hidroxila pode ocorrer a partir de reações que envolvem oxidantes fortes como o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o ozônio (O_3), auxiliados por materiais semicondutores microestruturados como o dióxido de titânio (TiO_2 - fotocatalise) e

o óxido de zinco (ZnO) e irradiação ultravioleta (UV) (TEIXEIRA e JARDIM, 2004; SILVA, 2007).

Os processos oxidativos avançados podem ser classificados em homogêneos (catalisador e sistema encontram-se numa mesma fase), ou heterogêneos (que utilizam catalisadores em estado sólido imerso numa solução). A Tabela 1 mostra os sistemas de POA's e os tratamentos homogêneos e heterogêneos.

Tabela 1 – Sistemas típicos de Processos Oxidativos Avançados.

	Com irradiação
	Sistemas homogêneos
	O ₃ /uv ^a
	H ₂ O ₂ /UV
	Feixe de elétrons
	Us ^b
	H ₂ O ₂ /US
	UV/US
	Sem irradiação
	O ₃ /H ₂ O ₂
	O ₃ /OH ⁻
	H ₂ O ₂ /Fe ²⁺ (Fenton)
	Com irradiação
	Sistemas heterogêneos
	TiO ₂ /O ₂ /UV
	TiO ₂ /H ₂ O ₂ /UV
	Sem irradiação
	Eletro-fenton

^a ultravioleta, ^b ultrasom, **Fonte:** TEIXEIRA e JARDIM, 2004.

Os POA's apresentam vantagens como a mineralização do poluente, transformação de produtos refratários de outros tratamentos em compostos biodegradáveis, forte poder oxidante e elevada cinética de reação. É possível realizar tratamento *in situ* não necessitando, em geral, de um pós tratamento do poluente e melhorando a qualidade organoléptica da água tratada (TEIXEIRA e JARDIM, 2004).

Vários estudos foram realizados a respeito do uso de processos oxidativos avançados aplicados à degradação de fármacos. Essa degradação pode envolver várias etapas e reações que podem originar diferentes subprodutos com maior ou menor toxicidade que o fármaco

original. É necessário identificar a rota de degradação dos intermediários e toxicidade antes de destiná-los ao ambiente (MELO et al., 2009).

Um estudo sobre decomposição dos antirretrovirais; zidovudina e lamivudina pelo processo de foto-Fenton assistido em efluente de indústria farmoquímica foi publicado por Souza e colaboradores (2010). Neste estudo, a degradação dos antirretrovirais foi feita em uma solução teste, com peróxido de hidrogênio, reagente Fenton e foto-Fenton, com determinação dos fármacos antes e depois da degradação através de cromatografia líquida. Em seguida o processo de decomposição que apresentou melhor resultado foi testado em um efluente real. O teste apresentou eficiência de degradação > 98,4% para o AZT e > 98,9% para a lamivudina.

3.5 Processos eletroquímicos

A tecnologia eletroquímica pode ser considerada um processo não convencional de tratamento de resíduos e efluentes, e que oferece um controle eficiente da poluição e uma grande vantagem ambiental. Trata-se de uma tecnologia limpa, visto que o reagente principal é o elétron. O controle da poluição acontece por meio de reações redox, que podem ocorrer de forma direta, entre os diferentes poluentes e as superfícies dos eletrodos ou em sinergismo com o poder oxidante de espécies geradas *in situ* (BEATI e ROCHA, 2009; SILVA, 2013).

Essas técnicas eletroquímicas fazem uso de propriedades elétricas (corrente, diferença de potenciais, acúmulo interfacial de carga, etc.) E podem aperfeiçoar a remoção e degradação das espécies de interesse. Por exemplo, quando aplicada uma diferença de potencial controlada sobre um dado sistema são observadas modificações da composição da solução devido a processos de transferência de carga (ou seja de elétrons) entre analitos alvos e eletrodos de uma célula eletroquímica. Essas variações podem ser relacionadas a propriedades físico-químicas intrínsecas de cada espécie analisada, resultando numa maior especificidade e seletividade e alta sensibilidade com baixos limites de detecção (PACHECO et al. 2013).

No tratamento eletroquímico de efluentes (gerados pelas indústrias farmacêuticas) as espécies poluentes são degradadas através de reações com oxigênio gerado *in situ* por processo de oxidação eletroquímica da água (BEATI e ROCHA, 2009; SILVA, 2013).

3.5.1 Redução anódica

É um método bastante utilizado na síntese de compostos orgânicos e inorgânicos, também é capaz de eliminar contaminantes orgânicos tóxicos de efluentes. Geralmente são utilizados os ânodos eletroanalíticos, Pt, IrO₂, RuO₂, PbO₂ E SnO₂, aplicando-se elevados potenciais anódicos para que ocorra eletrólise em água com a evolução simultânea do oxigênio. Nessas condições, radicais hidroxilas são gerados e, ficam adsorvidos sobre o ânodo ($\bullet\text{OH}_{(\text{ads})}$), segundo a Reação 1 descrita a seguir. O radical hidroxila é capaz de reagir de forma rápida com os compostos orgânicos transformando-os em seus derivados ou oxidando-os completamente em CO₂, H₂O e íons inorgânicos (XAVIER, 2012). A figura 4 representa esse tipo de redução. Trata-se do método de tratamento de águas residuais com uso de eletrodo de diamante.

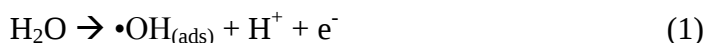
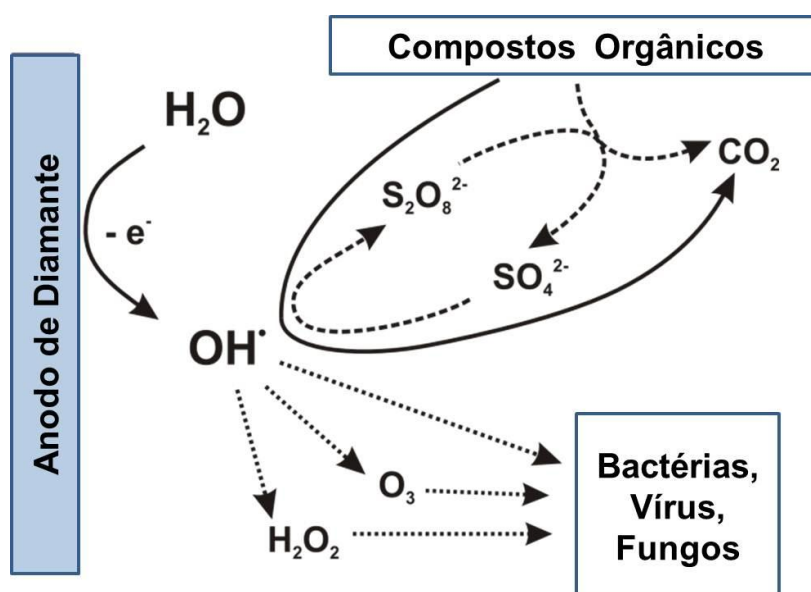


Figura 4 – Esquema da redução de compostos orgânicos iniciada por processo de oxidação da água.



Disponível em: <http://risk-ident.hswt.de/pages/de/arbeitsplan/ap-3-klaeranlagen.pHp>. Acesso em: 10 de julho de 2015.

3.5.2 Redução catódica

Este método eletroquímico envolve reações de redução sobre a superfície do cátodo e é empregado, principalmente, em processos de revestimento de materiais e eletro-obtenção de metais, mas também pode ser utilizado para o tratamento de efluentes poluentes. A redução

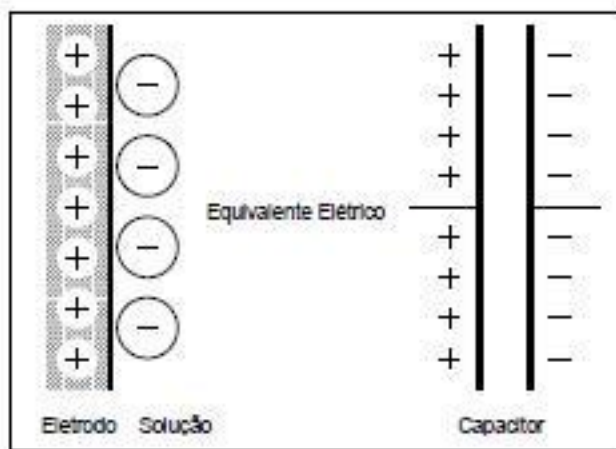
anódica é utilizada na desalogenação de compostos clorados orgânicos, que são utilizados como solventes, pesticidas, fluidos refrigerantes, etc, quando estão presentes em pequenas concentrações em águas residuais. O processo ocorre de acordo com a Reação 2, onde o potencial aplicado é de -1 V em relação a um eletrodo calomelano saturado a 25°C. Cátodos de elevado sobrepotencial de hidrogênio são utilizados para se obter degradação satisfatória, pois a reação em solução aquosa compete com a evolução de H₂. Os elementos mais utilizados são o carbono, Pb, Hg, Pt, Cu, Ni, ligas de Ni, Ti, tio₂ e hidretos metálicos (XAVIER, 2012).



3.6 Técnicas eletroanalíticas de voltametria

Técnicas eletroanalíticas de voltametria são baseadas em fenômenos de transferência de carga (corrente faradáica) que ocorrem na interface da superfície do eletrodo com a camada fina de solução adjacente a ela (Figura 4). Entretanto, a corrente total medida é a soma da corrente faradáica com a capacitiva (PACHECO et al., 2013). Essa última está associada à polarização de cargas na região de dupla camada elétrica (Figura 5), em que o uso de onda quadrada ou de pulso (voltametria) pode minimizar seus efeitos, em outras palavras I~0 A (BARD et al., 2001).

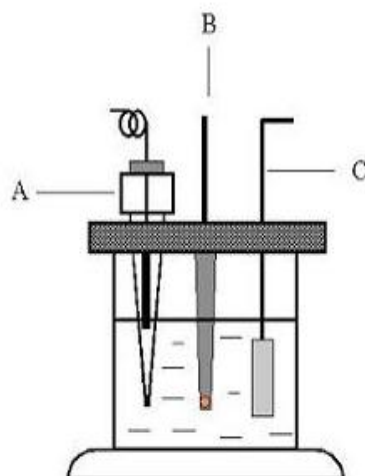
Figura 5 – Analogia entre a interface eletrodo/solução e um capacitor elétrico.



Fonte: <http://www.liber.ufpe.br/teses/arquivo/20030714161802.pdf>

A célula eletroquímica pode envolver a aplicação de uma corrente ou potencial elétrico, em que podem ser utilizados dois ou três (Figura 6). O sistema de dois eletrodos é composto pelo eletrodo de trabalho e pelo eletrodo auxiliar, em que o potencial (ou corrente) é aplicado entre os dois eletrodos. Nessa configuração, o potencial na superfície do eletrodo de trabalho não é referenciado, implicando que o mesmo representa o valor global da célula. Deste modo, análises termodinâmicas são limitadas, uma vez que tratamos da energia ($\Delta G = -nF\Delta E$) não envolvem apenas processos na interface de trabalho, mas também na auxiliar. Outra limitação é a resistência da célula eletroquímica, em que nos casos de meios não aquosos a resistência iônica aumenta e a corrente do sistema provoca distorções nos voltamogramas. O sistema de três eletrodos é capaz de sanar tais limitações. Com a introdução do eletrodo de referencia o potencial aplicado passa a ser referenciado e associado apenas à superfície do eletrodo de trabalho, em quanto que a corrente medida passa a ser relacionada ao auxiliar. Nessa configuração, flutuações do potencial são eliminadas, tais como as distorções nos voltamogramas (PACHECO et al., 2013).

Figura 6 – Diagrama esquemático da célula eletroquímica usada em voltametria cíclica. A: eletrodo de referência; B: eletrodo de trabalho; C: Eletrodo auxiliar (lâmina de platina).



Fonte: <http://www.mackenzie.br/7487.html>.

Os eletrodos de trabalho, inicialmente baseados em mercúrio, evoluíram no decorrer dos anos, os materiais utilizados para sua composição vão de metais puro (ou ligas) a materiais compósitos e pastas (PACHECO et al., 2013). É necessário destacar que a condução da solução entre os eletrodos é importante para garantir a eliminação de corrente derivada de processo de migração das espécies eletroativas (analito). Desse modo, a composição da

mesma (solução eletrólito) deve conter sais inertes (na região de trabalho) em concentrações de no mínimo 100 vezes a das espécies eletroativas envolvidas (PACHECO et al., 2013). Deste modo, todos os processos de transferência de carga podem ser associados unicamente com a concentração dos analito através do monitoramento da corrente. Já a região do potencial do processo redox está associado a natureza eletroquímica das espécies analisadas. Portanto, estudos voltamétricos possibilitam a quantização e determinação de espécies (analito) em uma dada amostra, em que a corrente expressa a concentração e o potencial a natureza eletroquímica.

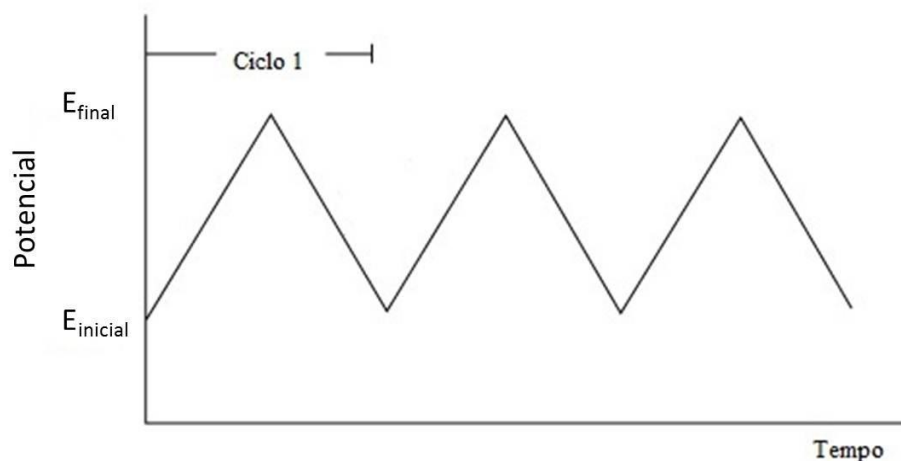
Buscando essas correlações (corrente, concentração etc) existem vários tipos de técnicas voltamétricas, são elas; voltametria de varredura linear, cíclica, de pulso diferencial, de onda quadrada, de redissolução e voltametria adsortiva de redissolução. O que vai diferenciar cada uma delas é a forma como o potencial é aplicado e como o sinal analítico é obtido. A escolha da melhor técnica está relacionada ao tipo de informação que se quer obter (quantitativa-qualitativa) sobre o analito ou sobre o processo que ocorre entre analito e eletrodo de trabalho (PACHECO et al., 2013).

3.6.1 Voltametria cíclica

A voltametria cíclica é a técnica mais utilizada para obtenção de dados qualitativos sobre reações eletroquímicas e é frequentemente o primeiro experimento a ser utilizado em um estudo analítico. Através dessa técnica é possível examinar a reatividade de novos materiais ou compostos e obter informações sobre estado de oxidação das espécies redox, potencial em que ocorrem os processos de oxidação ou redução, número de elétrons utilizados e taxa de transferência de elétrons é possível também identificar possíveis processos químicos associados à transferência de elétrons e efeitos de adsorção.

Na voltametria cíclica o potencial de um eletrodo de trabalho é verificado utilizando uma forma de onda triangular. Podem ser utilizados únicos ou múltiplos ciclos dependendo do analito utilizado. A figura 7 mostra o padrão de excitação do sinal para a técnica de voltametria cíclica.

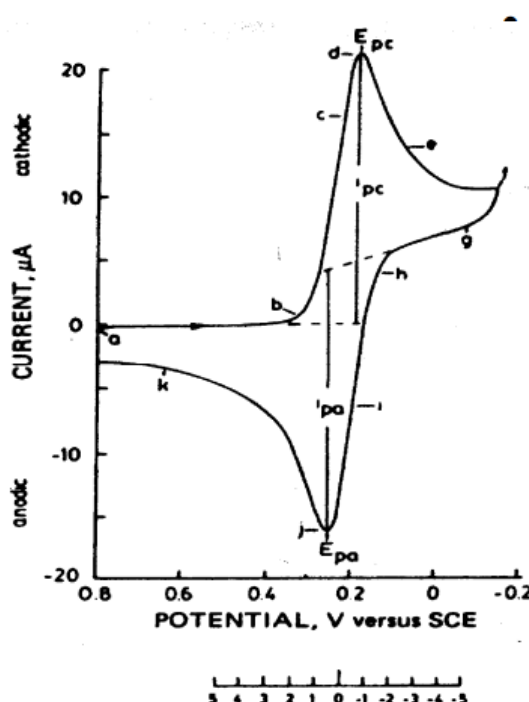
Figura 7 – Sinal de excitação em um experimento de voltametria cíclica



Fonte : <http://chemwiki.ucdavis.edu/> (adaptado pelo autor) Acesso em 26 AGO. 2015

Um voltamograma cíclico é obtido através da medida de corrente sobre um eletrodo de trabalho durante a variação de potencial. A corrente pode ser considerada responsável pelo sinal de excitação do potencial. É possível extrair os seguintes parâmetros de uma voltametria cíclica: potencial de pico catódico (E_{pc}); potencial de pico anódico (E_{pa}); corrente de pico catódico (i_{pc}) e corrente de pico anódico (i_{pa}) (Figura 8)

Figura 8 – Principais parâmetros observados em um voltamograma cíclico para um sistema reversível

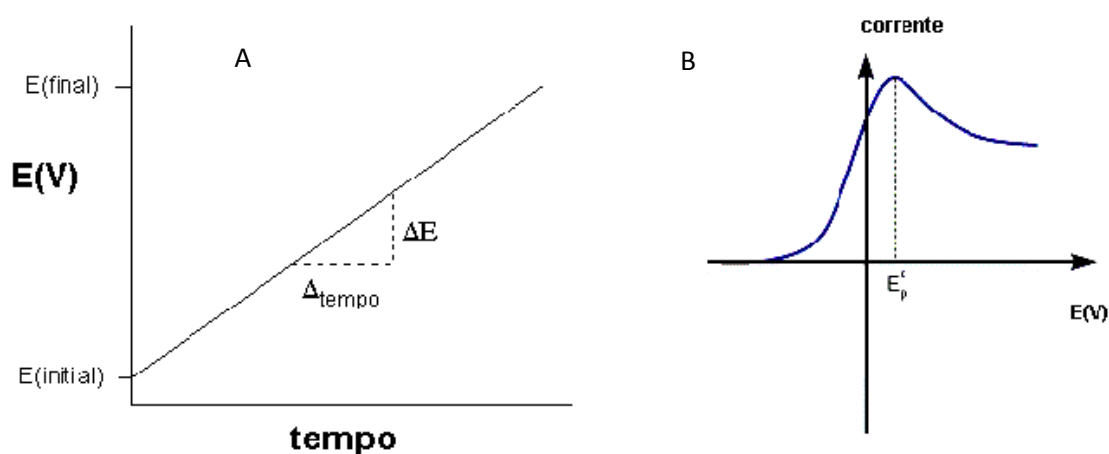


Disponível em: <<http://www.riidfcm-cyted.fq.edu.uy>> Acesso em 29 de ago de 2015.

3.6.2 Voltametria linear

Na voltametria linear o potencial aplicado ao eletrodo de trabalho varia de acordo com o tempo (Figura 9), essa técnica permite a aplicação de altas velocidades de varredura que podem chegar até 1000 mV s^{-1} , mas não é uma técnica muito sensível.

Figura 9 – Representação esquemática da voltametria com varredura linear: a) Variação do potencial em função do tempo; b) variação da corrente em função do tempo.



Fonte: < www.maxwell.vrac.puc-rio.br/5180/5180_3.PDF > Acesso em 26 AGO. 2015.

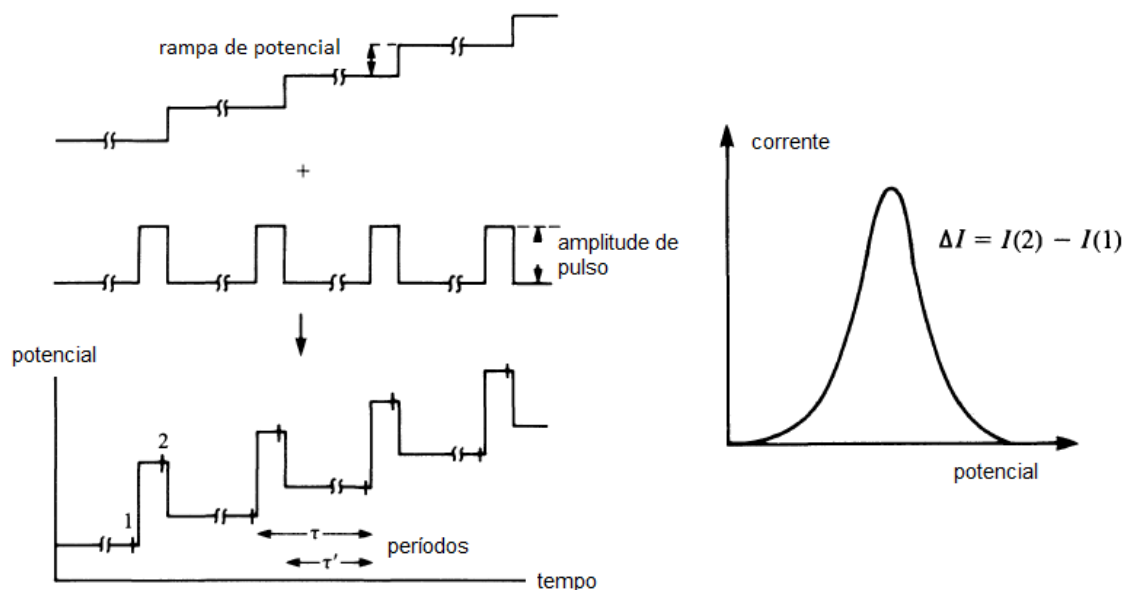
A corrente é medida em função do potencial aplicado e de forma direta, com isso a corrente total possui contribuições tanto da corrente faradáica quanto da capacitiva. Esse tipo de leitura prejudica a aplicação da técnica para estudos quantitativos. Os limites de detecção obtidos estão na ordem de $10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ (PACHECO et al., 2013).

3.6.3 Voltametria de pulso diferencial

As técnicas de pulso foram desenvolvidas para sincronizar os pulsos aplicados com a formação e a liberação de gotas em um sistema de mercúrio gotejante, com isso ocorreria a redução da contribuição da corrente capacitiva, pois a corrente era medida ao final do tempo de vida da gota como eletrodo. Nesta técnica ocorre a aplicação de degraus de potencial, também chamados de pulsos de potencial, que quando aplicados extinguem a corrente capacitiva (PACHECO et al., 2013). Também chamada de polarografia de pulso diferencial essa técnica consiste na aplicação de um pulso de potencial com amplitude fixa que é

superposto em uma rampa de potencial linear, ambos são aplicados ao eletrodo de trabalho (Figura 10). Cada etapa de aplicação do pulso representa uma varredura de potencial e tempo utilizados. (ALEIXO, sd.; PACHECO et al., 2013).

Figura 10 – Sinais de excitação utilizados em voltametria de pulso diferencial.



Fonte: PACHECO et al., 2013

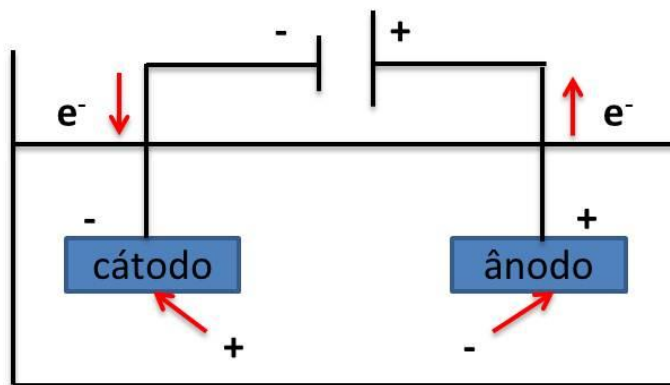
A medida da corrente é feita duas vezes, antes da aplicação do pulso (S_1) e ao final do pulso (S_2). A primeira corrente é subtraída da segunda, de forma a corrigir a corrente capacitiva e essa correção é responsável pela obtenção de limites de detecção na ordem de $10^{-8} \text{ mol L}^{-1}$. A diferença entre as correntes é descrita *versus* o potencial aplicado e obtêm-se um voltamograma onde a área do pico é proporcional à concentração do analito. O pico do potencial (E_p) também é usado para identificar espécies (PACHECO et al, 2013).

3.7 Eletrólise

Consiste na aplicação de corrente elétrica em uma célula eletroquímica formada por um ou mais pares de eletrodos (ânodos e cátodos) de forma a gerar um campo elétrico. Esses pares de eletrodos quando polarizados atuam nas reações de redução, que ocorrem no cátodo, e nas oxidações, que ocorrem no ânodo (XAVIER, 2012). Essas reações ocorrem em eletrodos mergulhados em uma solução condutora onde é estabelecida uma diferença de

potencial elétrico. E o sistema eletroquímico é constituído geralmente por dois eletrodos imersos em uma solução eletrolítica, solução aquosa capaz de conduzir eletricidade (SANTIAGO, 2014). A figura 11 ilustra esquematicamente o que ocorre em uma eletrólise.

Figura 11 – Desenho representativo de uma eletrólise



Fonte: <sistemasei.com.br/download/química/Eletrólise%20-Teoria.pdf> Acesso em: 21 dez. 2015.

A eletrólise pode ser dividida em três fases:

- Ionização: ocorre antes da aplicação de diferença de potencial. A eletrólise só ocorre se o eletrólito estiver na forma de íons, que são obtidos pela fusão ou dissolução do material.
- Orientação: é a fase onde os íons se dirigem até os polos positivos e negativos correspondentes.
- Descarga: quando os íons negativos cedem elétrons ao ânodo e os positivos recebem elétrons do cátodo. O total de elétrons perdidos no ânodo será igual ao total recebido no cátodo (OLIVEIRA, 2010).

A eletrólise pode ser do tipo ígneo, que ocorre em altas temperaturas e ausência de água, e também aquoso, onde os íons derivados de uma dissociação iônica do eletrólito e os íons do meio aquoso, cátions e ânions provenientes da autoionização da água, participam do processo (SANTIAGO, 2014).

Através de resultados de investigações sobre eletrólise Faraday, em 1832, formulou duas leis sobre a relação existente entre a quantidade de eletricidade que passa através de uma solução e a quantidade de matéria gerada nos eletrodos.

A 1ª lei – “A quantidade de substâncias produzidas pela eletrólise é proporcional à quantidade de eletricidade utilizada”

Ou seja, a quantidade de corrente elétrica que passa de um condutor metálico para um eletrolítico, ou vice versa, é sempre acompanhada de uma reação eletroquímica. Podendo-se dizer que se um equivalente de elétrons passa através de uma interface, um equivalente-grama da espécie envolvida deverá ser oxidado ou reduzido. Essa carga correspondente a um equivalente de elétrons é a conhecida Lei de Faraday.

$$F = N \cdot E \quad \text{Equação 2}$$

Onde:

F = constante de Faraday

N = número de Avogadro

E = é a carga do elétron.

Substituindo-se os valores de N e de “e”, obtém-se com boa aproximação $F = 96.498 \text{ C/mol}$ (DENARO, 1974).

Em uma eletrólise onde a corrente é constante a massa do material envolvido em cada um dos processos eletrolíticos pode ser calculada pela equação:

$$m = \frac{E_q \cdot i \cdot t}{F} \quad \text{Equação 3}$$

Onde

I (A) = a corrente

T (s) = tempo

Eq (g/mol) = equivalente-grama da espécie envolvida no processo eletrolítico (SANTANA, 2007)

A técnica de eletrólise é de grande utilidade na indústria. É utilizada na produção de metais como potássio, magnésio, alumínio, etc. Através dela é possível isolar substâncias como hidróxido de hidrogênio, peróxido de hidrogênio e deposição de finas películas de metais sobre peças plásticas ou metálica, essa técnica é conhecida como galvanização (SANTIAGO, 2014).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Materiais

4.1.1 Amostra

A matéria-prima zidovudina foi doada pelo LAFEPE, conforme a seguinte descrição: Lote 17161, fabricante - Zhejiang Xinhua Pharmaceutical Co., Ltd Fornecedor - Casa da Química. Foi realizada caracterização do fármaco através de termogravimetria, espectroscopia de absorção na região do infravermelho e difratometria de raios-X.

4.1.2 Eletrodos

- Carbono vítreo com 3 mm de diâmetro
- Carbono vítreo modificado com zinco, que foi preparado experimentalmente a partir de solução de 0,1 M $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.
- Eletrodo de amálgama que foi preparado a partir de um eletrodo de cavidade com 3 mm de diâmetro.

4.1.3 Célula eletroquímica

O sistema eletroquímico utilizado foi composto por três eletrodos em um único compartimento, célula eletroquímica, apresentada na Figura 8. O eletrodo de referência utilizado foi o de Ag/AgCl 3,0 M KCl o contraeletrodo utilizado foi o de platina.

Figura 12 – Célula eletroquímica com três eletrodos.



Fonte: PONTES, T. T. S., 2015

4.2 Métodos

4.2.1 Análises térmicas

Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e Termogravimetria (TG)

As curvas DSC e TG da matéria prima Zidovudina foram obtidas utilizando-se um cadinho de alumina com ~23,62 mg de amostra sob atmosfera dinâmica de N₂ (100 ml min⁻¹). A substância foi mantida a 50 °C por 1 min e em seguida aquecida a 10 °C min⁻¹ na faixa de temperatura de 50 a 800 °C, em um equipamento que realiza as análises de forma simultânea. As medições foram realizadas em triplicata. Empregou-se o equipamento Simultaneous Thermal Analyzer (STA) 6000 (Perkin Elmer), que permite caracterização termoanalítica através da termogravimetria (TG) simultânea com o modo de Análise Térmica Diferencial (DTA) e o modo calorimetria exploratória diferencial (DSC).

4.2.2 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho

Para o espectro de absorção na região do infravermelho (IV) as amostras de Zidovudina foram preparadas na forma de pastilhas de brometo de potássio (KBr) e analisadas

entre 4000 e 450 cm^{-1} de acordo com a Farmacopeia Brasileira (2014). O equipamento empregado foi o TL 8000 balanced flow FT-IR EGA (Perkin Elmer Spectrum).

4.2.3 Difração de raios-X de pó (DRXP)

O pó da matéria-prima (zidovudina) foi colocado na região de incidência do feixe monocromático do difratômetro de Raios X Modelo XRD 7000 – SHIMADZU com, 30 kV e 30 mA, em comprimento de onda de 1,5406 Å de cobre (radiação CuK). Com varredura de 2θ entre 3° e 50° e tempo de passo de um segundo.

4.2.4 Preparação do eletrodo de amálgama

Partiu-se de uma cápsula previamente fabricada da marca *Southern Dental Industries* – SDI que apresenta a seguinte composição: Ag 56%, Sn 27,9%, Cu 15,4%, In 0,5%, Zn 0,2% e Hg 47,9% (<http://www.sdi.com.au/>). A mistura foi realizada em um almofariz de ágata e colocada em um eletrodo de cavidade de 3 mm de diâmetro onde solidificou-se e foi polida, ficando pronta para uso.

4.2.5 Preparo de soluções

Solução eletrolítica

Foi preparada a partir de um litro de solução de KCl 0,1 M e ajustado o pH a partir de uma solução de KOH 0,5 M. Foram adicionadas gotas da segunda solução até se obter o pH desejado (7,2 e 9,6) com o auxílio de pHmetro (Metrohm Swiss Made, 827 pH lab).

Tampão acetato de amônio a 25 mm e pH 4,0 (ajustado com ácido acético)

Pesou-se 1,927 g de acetato de amônio e transferiu-se para um béquer de 1000 ml, dissolveu-se o material em água ultrapura, sob agitação e controle de pH utilizando o pHmetro Metrohm Swiss Made, 827 pH lab, a fim de ajustar o pH em 4, com ácido acético glacial. Transferiu-se a solução para um balão volumétrico de 1000 ml e aferiu-se o volume.

Diluyente

O diluyente foi preparado a partir do tampão acetato (solução A) com a adição de metanol (solução B) na proporção de 19:1. Para isso 50 ml de metanol foi medido em um balão volumétrico e de 50 ml e passado para um balão de 1000 ml. Adicionou-se tampão de acetato de amônio até o menisco.

4.2.6 Deposição do Zn no eletrodo de carbono vítreo

Foi realizada a partir de solução de 0,1 M $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ onde o depósito do material em questão foi feito em um eletrodo de carbono vítreo com 3 mm de diâmetro, através da técnica de cronoamperometria. Utilizando o potenciostato/galvanostato modelo 263^a (Princeton Applied Research). As condições escolhidas foram: $E_o = -0,8 \text{ V}$, $E_f = -1,2 \text{ V}$, e uma velocidade de varredura de 5 mV s^{-1} . Não houve caracterização desse eletrodo após a deposição.

4.2.7 Voltametria cíclica

Para a obtenção da voltametria cíclica foi utilizado o potenciostato/galvanostato modelo 263^a (Princeton Applied Research). Um volume de 5 ml da solução de 16 mm de AZT em pH 7,2 foi adicionado à célula voltamétrica e desgaseificado com nitrogênio durante 20 min. Foram utilizados os seguintes potenciais, para os eletrodos de grafite e amálgama de mercúrio, potencial inicial de 0 V e final de -1,5 V. A velocidade de varredura foi de 50 mV s^{-1} .

4.2.8 Voltametria linear e de pulso diferencial

Para a obtenção da voltametria linear foi utilizado o potenciostato/galvanostato modelo 263^a (Princeton Applied Research) enquanto que para a voltametria de pulso diferencial foi empregado o potenciostato/galvanostato/ZRA, Reference 600 (Gamry instruments) que se liga por interface a um computador via USB.

Para a voltametria de pulso diferencial foram utilizados os seguintes potenciais, para todos os tipos de eletrodos estudados, potencial inicial de -0,8 V e final de -1,6 V. A velocidade de varredura foi de 50 mV s^{-1} . Os experimentos foram realizados em blocos de

acordo com as soluções e tipos de eletrodos (carbono vítreo e amálgama). Um volume de 5 ml da solução 0,1M de KCl + KOH de pH 9,6 foi adicionado à célula voltamétrica e degaseificado com nitrogênio durante 20 min. O mesmo procedimento foi realizado para a solução 0,1M de KCl + KOH de pH 7,2. Após a obtenção dos voltamogramas, das soluções sem o analito (zidovudina), ou seja, do branco, foram realizados experimentos com os respectivos meios com a adição de 16 mm de zidovudina nas mesmas condições especificadas anteriormente. Todos os dados foram obtidos à temperatura ambiente (25°C).

4.2.9 Eletrólise

O primeiro teste foi realizado com 75 ml de solução de zidovudina na concentração de 16 mm em pH 9,6 com eletrodo de carbono vítreo, foi aplicada uma corrente de 0,01 A e 0,05 V. O sistema de utilizado foi o de dois eletrodos. Foram retirados 12 pontos durante três dias e as amostras foram encaminhadas ao LAFEPE para análise através da CLAE.

O segundo teste foi realizado em corrente de 0,04 A e 29,0 V. Retira-se do tempo zero e do tempo de 24h duas amostras. As quais foram encaminhadas ao LAFEPE para análise através da CLAE.

4.2.10 Preparação de amostras para utilização da Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

Aproximadamente 2 ml da solução de zidovudina foram retiradas em cada tempo determinado para o experimento de eletrólise, em seguida, com uma micropipeta de 1000 µl foram medidos um volume de 1,760 ml que foi passado para um balão de 25 ml e completado com o diluente (tampão acetato + metanol – 19:1). Em seguida, com o uso de uma seringa de 3 ml retirou-se 1,5 ml da solução preparada e filtrou-se com um filtro de 0,20 µm, passando a solução para um *vial*.

4.2.11 Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

Foi utilizado o sistema de cromatografia líquida Merck® Elite lachrom, composto por bomba L-2130, amostrador L-2200, forno L-2300 e *Detector Diode Array* (DAD)-2455. Software Ezchrom Elite. Fase estacionária: coluna cromatográfica Polaris 3 C18-A 250 x 3,0mm; 3µm. O método foi realizado a partir de solução de zidovudina expostas a degradações através de eletrólise, utilizando as seguintes condições cromatográficas:

Coluna – Polaris 3 C18-A 250 x 3,0 mm

Fluxo – 0,5 ml min⁻¹

Comprimento de onda – 270 nm, empregando detector de arranjo diodo

Volume de injeção – 10 µl

Temperatura do forno – 45 °C, a fim de reduzir a viscosidade da fase móvel e melhorar a passagem pela fase estacionária.

Fase móvel:

Solução A – Solução tampão a 25 mm de acetato de amônio com pH ajustado para 4,0 com ácido acético glacial

Solução B – Metanol

Solução C – Acetonitrila

Diluyente – Solução A + Solução B (19:1)

Sistema gradiente de concentração – conforme tabela abaixo

Tabela 2 – Concentração das soluções A, B e C. Na fase móvel por tempo de corrida cromatográfica

Tempo (min)	Solução A (%)	Solução B (%)	Solução C (%)
0	95	5	0
15,0	95	5	0
30,0	70	30	0
38,0	70	30	0
38,1	0	0	100
45,0	0	0	100
45,1	95	5	0
60,0	95	5	0

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

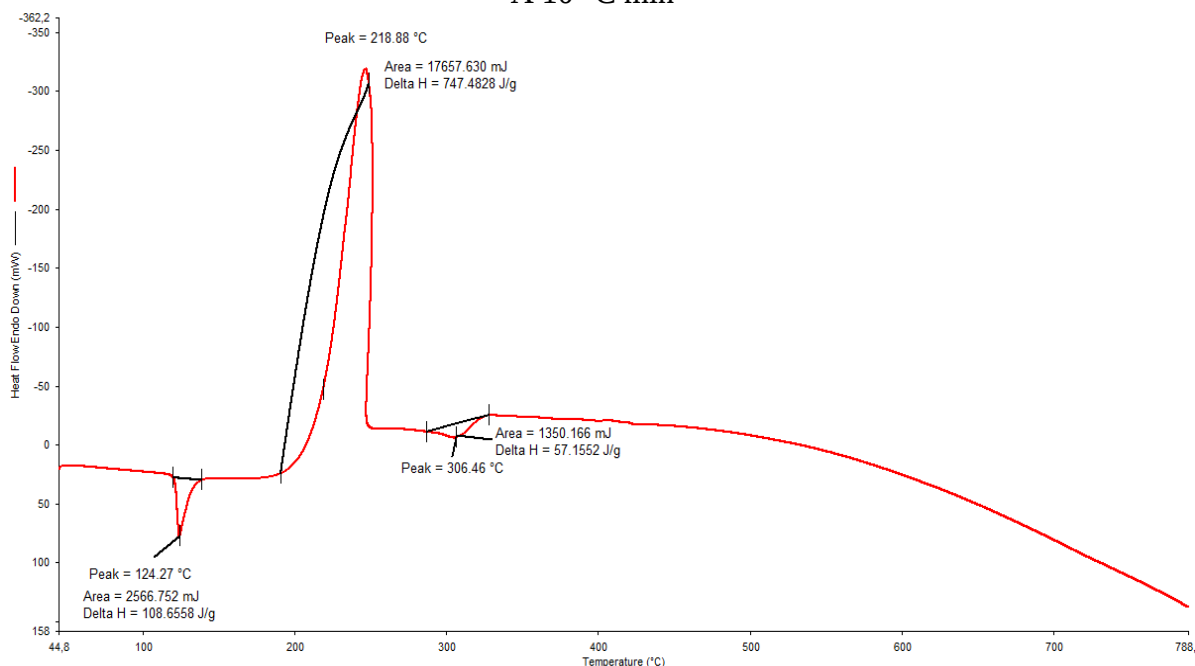
5.1 Caracterização da matéria-prima

5.1.1 Análises Térmicas

A análise térmica consiste em um conjunto de técnicas com a finalidade de avaliar as propriedades físicas de uma substância ao passo que ela é submetida a uma temperatura controlada. Os métodos termoanalíticos são importantes ferramentas para o desenvolvimento de produtos na área farmacêutica. A termogravimetria e a calorimetria exploratória diferencial são as mais utilizadas para caracterização de fármacos, identificação de polimorfismo, determinação do grau de pureza, decomposição térmica de medicamentos e avaliação de sua estabilidade (ARAUJO et al., 2003; PEREIRA, 2013).

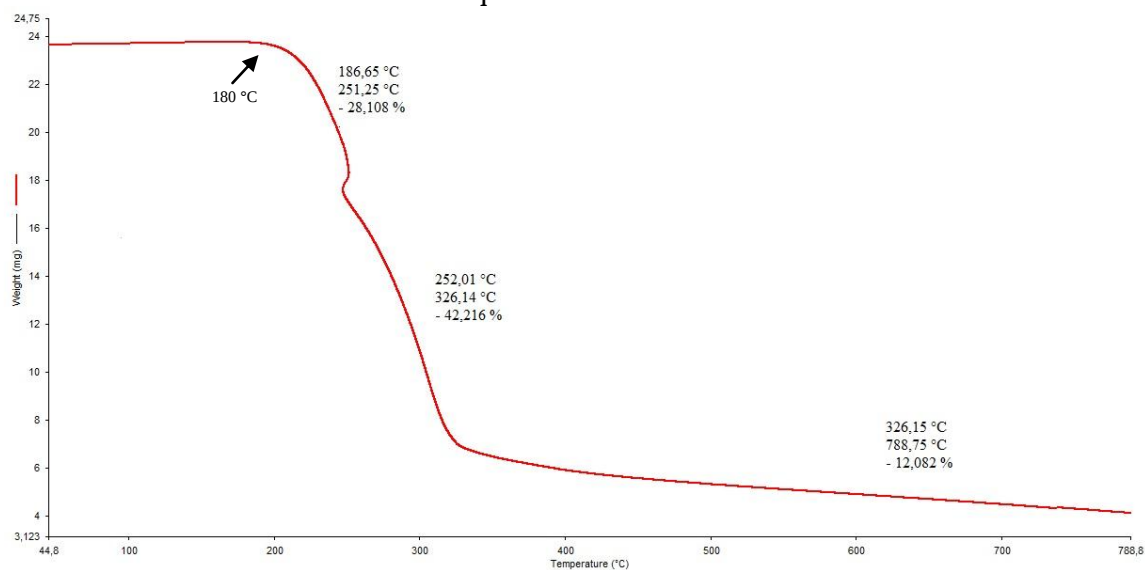
O AZT foi caracterizado através de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e termogravimetria (TG). A curva de DSC (Figura 13) mostra um primeiro evento endotérmico entre 120,7 e 139,88 °C com consumo de energia de 108,65 J g⁻¹ que caracteriza o processo de fusão dessa substância. A curva termogravimétrica demonstra que a substância apresenta uma temperatura de *onset* de fusão de 123,09 °C, o que está de acordo com os dados descritos na Farmacopeia Brasileira, (2010) que determina uma temperatura de fusão em torno de 124 °C. A decomposição é iniciada em 191 °C e representada por dois eventos, um exotérmico entre 191 e 249,9 °C ($\Delta H = 657,88 \text{ J g}^{-1}$) com 218,88 °C de temperatura de pico, e um segundo evento endotérmico de menor intensidade com temperatura entre 287,5 e 328,3 °C ($\Delta H = 55,69 \text{ J.g}^{-1}$).

Figura 13 – Curva DSC do AZT obtida em atmosfera de N₂ (50 ml min⁻¹)
A 10 °C min⁻¹



Na curva termogravimétrica (Figura 14) observamos que o AZT é termicamente estável até uma temperatura em torno de 180 °C e a partir daí é possível observar eventos definidos entre 186 e 251°C com perda de massa (Δm) de 28,11%. Um segundo evento ocorre entre 252 e 326°C com $\Delta m = 42,22\%$. E por último ocorre o evento relacionado à carbonização e eliminação do material carbonáceo da zidovudina que ocorre a partir de 326 °C, a perda de massa foi de 12,1% até uma temperatura de 788,7 °C. Acredita-se que a perda de massa não foi total devido à temperatura aplicada e a grande quantidade de amostra utilizada na análise. O processo de decomposição apresentaria melhores resultado se a velocidade de varredura fosse mais lenta. Rodrigues et. Al. (2005) avaliando a estequiometria comparada aos resultados obtidos por TG/DTG para o processo de decomposição térmica da zidovudina (até uma temperatura de 900 °C) Caracterizaram o mecanismo de degradação térmica do fármaco, sabendo que a massa molecular da timina é 126,12 e que em seus experimentos a primeira perda de massa representou 51% da massa molecular do AZT (267,21) originando um resíduo de massa molecular em torno de 128, 60, que é próximo ao valor teórico. Esses dados indicam a degradação da zidovudina com formação de timina (C₅H₆N₂O₂), seguido por clivagem do grupo azida e liberação dos anéis furano e 2-furanometanol do AZT (ARAÚJO et al., 2003).

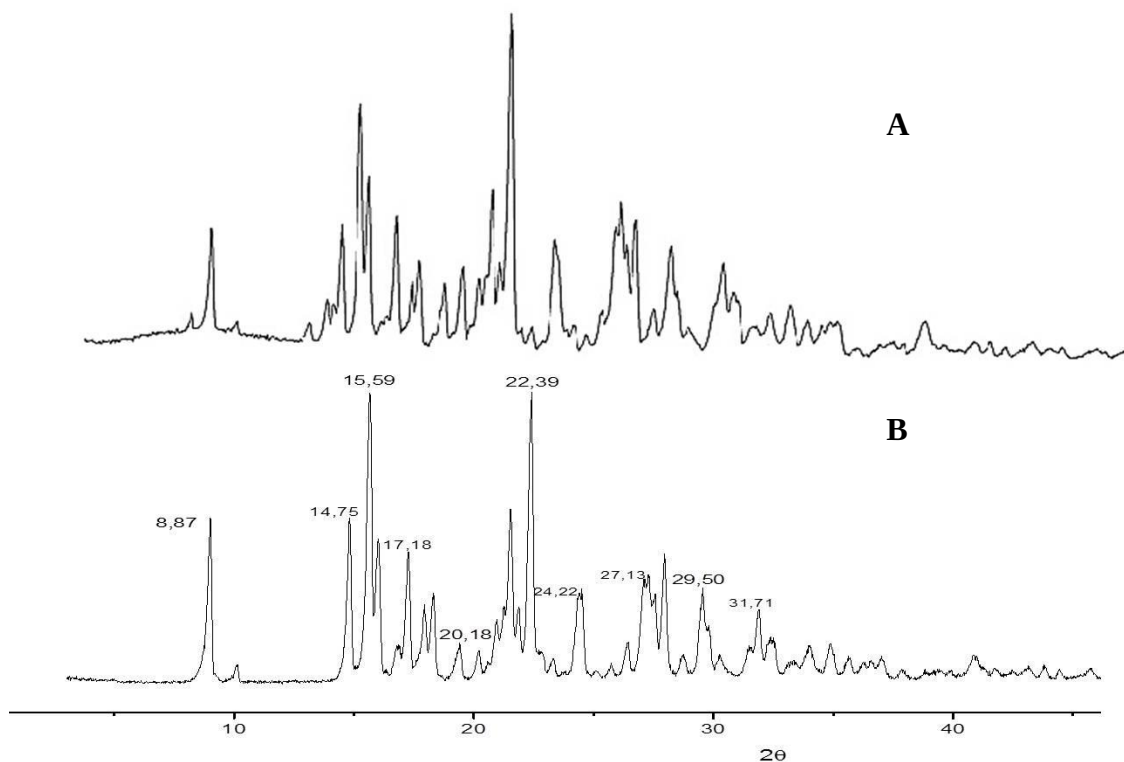
Figura 14 – Curva termogravimétrica do AZT em atmosfera de N₂ (50 ml min⁻¹)
E razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹.



5.1.2 Difração de Raios-X de Pó (DRXP)

A difratometria de raios X é uma das principais técnicas utilizadas na caracterização microestrutural de materiais cristalinos. Seu uso é de grande importância na físico-química farmacêutica por se tratar de um método rápido e de fácil aplicação (RODRIGUES, 2005). A Figura 15 apresentada a seguir indica que é possível comparar qualitativamente a semelhança entre a SQR (dados da literatura) com o AZT (Lote 17161) pela presença de raias semelhantes, confirmando assim a identidade e pureza da amostra analisada. Para uma afirmação mais precisa foi feito o cálculo das distâncias interplanares (d) e comparados os resultados.

Figura 15 – Difratomogramas de raio-X de pó referentes a SQR: (A) Rodrigues (2005); (B) AZT, obtidos na faixa de 3-50° (2θ).



Para o cálculo das distâncias interplanares foi utilizada a equação de Bragg (4),

$$\text{Sen } \theta = n\lambda/2d \quad \text{Equação 4}$$

Onde: n é um número inteiro (1); λ comprimento de onda dos feixes de raios incidentes (para Cu = 1,54056 Å); θ = ângulo do pico de difração analisado e d = distância interplanar do pico de difração analisado.

A Tabela 3 mostra as distâncias interplanares calculadas para a SQR e o AZT. É possível observar que os valores não ultrapassam os limites de $\pm 0,2$ graus de variação especificados na farmacopeia americana e isso comprova a pureza da substância estudada em relação a substância química de referência (RODRIGUES, 2005).

Tabela 3 – Valores calculados das distâncias interplanares para a SQR (RODRIGUES, 2005) e AZT (Lote 17161).

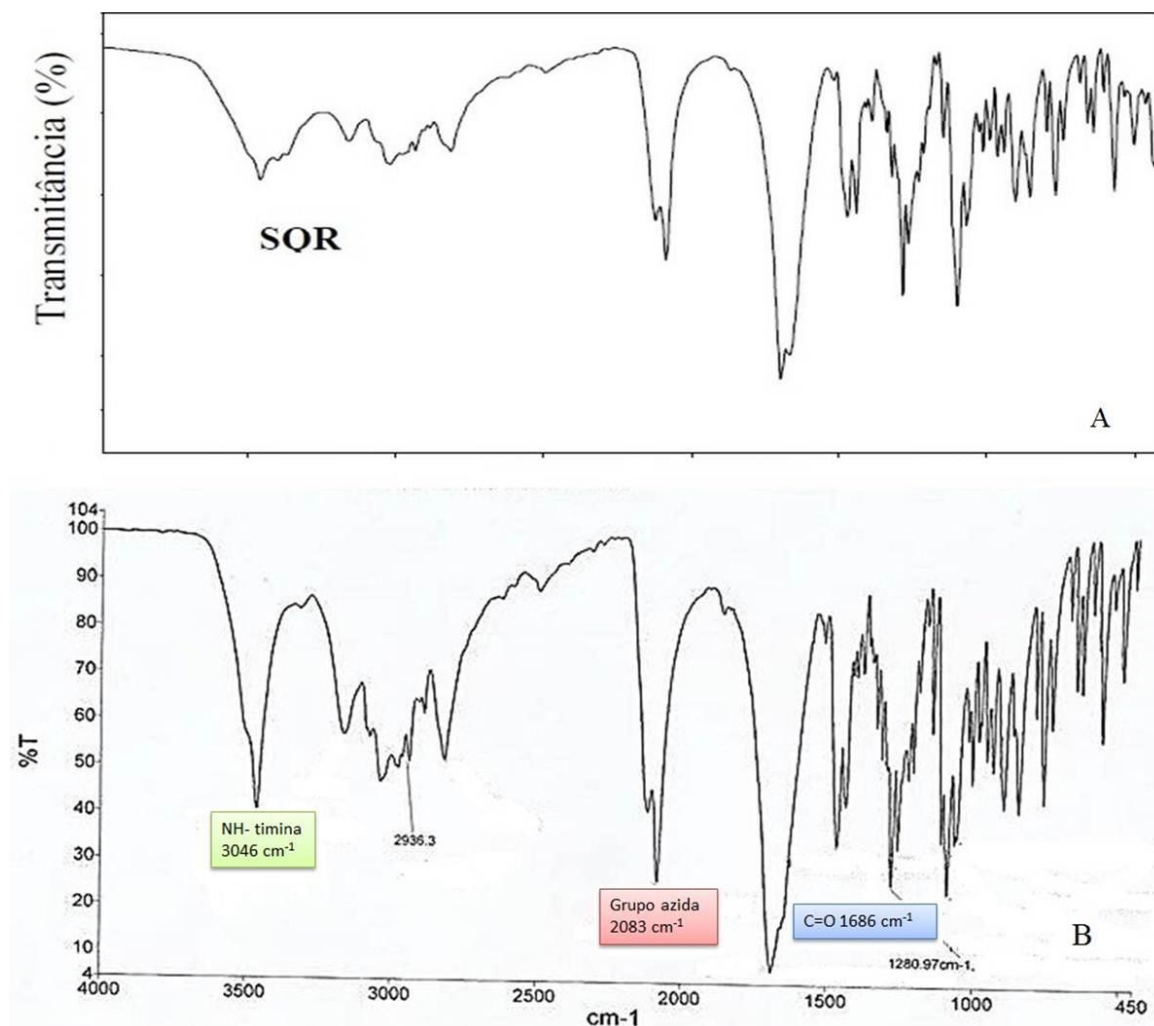
SQR		AZT	
2 θ (graus)	D (Å)	2 θ (graus)	D (Å)
8,87	9,9987	8,87	9,9987
14,73	6,0629	14,75	6,0007
15,58	5,7401	15,59	5,6793
17,18	5,2193	17,18	5,2193
20,13	4,4793	20,18	4,3967
22,28	4,067	22,39	3,9674
24,23	3,7568	24,22	3,6716
27,18	3,3752	27,13	3,3811
29,43	3,1375	29,5	3,0254
31,78	2,9272	31,71	2,8194

5.1.3 Análise Espectroscópica FT-IR

Os compêndios oficiais preconizam a espectroscopia no infravermelho como uma técnica de identificação e quantificação de substâncias (Farmacopeia Brasileira, 2014; United States Pharmacopeia – USP, 2014).

Como verificado na Figura 16, salvo as diferenças em intensidade de transmitância, o AZT apresenta espectro vibracional idêntico ao da SQR. O espectro de zidovudina mostra uma banda em 2083 cm^{-1} referente ao grupo azida. A banda em 1686 cm^{-1} representa a frequência vibracional do grupo C=O da timina. A banda em 1280 cm^{-1} corresponde às ligações C-O-C da ribose e do grupo CH₂-OH ligado a esta. Em 3463 cm^{-1} está representado o grupamento NH da timina e as bandas entre 2820 e 3024 cm^{-1} que representam os grupos CH. As bandas expostas no espectro estão de acordo com as apresentadas por Araújo et al., (2003) (RODRIGUES, 2005).

Figura 16 - (A) Espectro na região do infravermelho da substância química de referência (RODRIGUES, 2005) **(B)** espectro do AZT utilizado neste estudo.



5.2 Comportamento eletroquímico do AZT

5.2.1 Seleção do método

A redução eletroquímica da zidovudina foi avaliada em meio aquoso para um pH levemente alcalino e em pH básico (pH = 7,2 e 9,6) em uma concentração de 16 mm através de voltametria cíclica, linear e de pulso diferencial. A literatura registra picos de redução através de voltametria cíclica em pH = 7,2 e com potencial entre -800 e -1100 mV, porém utilizando, como eletrodo de trabalho, o eletrodo de gota pendente de mercúrio (BARONE et al., 1991). O mercúrio líquido não é considerado adequado devido ao seu grau de

contaminação (VACEK et al., 2004) principalmente quando se pretende desenvolver um método de degradação livre de poluentes. A redução do AZT também foi investigada em sete diferentes eletrodos de amálgama (m-CuSAE, m-AgSAE, p-AgSAE, m-BiAgSAE, m-CdAgSAE, p-CdAgSAE e m-AuSAE), tanto em superfície modificada por menisco de mercúrio como na forma polida e comparados com eletrorredução em HMDE (*Hanging Mercury Drop Electrode*) (PEKÓVA et al., 2009).

Com o objetivo de propor um método para degradação de AZT em efluentes de indústrias farmacêuticas, a fim de evitar o uso de reagentes químicos como os utilizados no processo de foto-Fenton assistido (SOUZA et al., 2010), procurou-se estudar o processo de degradação do AZT diante de diferentes superfícies por meio das técnicas de voltametria cíclica, linear e de pulso diferencial.

A primeira técnica a ser testada foi a voltametria cíclica, Barone e colaboradores demonstraram a eletroquímica da zidovudina em 1993 e as condições apresentadas em seu estudo foram reproduzidas, partindo-se de 0,16 mM de AZT em 0,1M tampão fosfato com pH = 7,2 e velocidade de varredura de 100 mV s^{-1} , substituindo o eletrodo de gota pendente de mercúrio pelo eletrodo de amálgama de mercúrio. Porém, os resultados obtidos não foram satisfatórios e não foi possível detectar pico de redução da zidovudina através da voltametria cíclica nas condições descritas. Por esse motivo achou-se necessário aumentar a concentração do AZT para 16 mM, a fim de facilitar a detecção do pico de redução do fármaco nos próximos testes que seriam realizados. Em outros estudos por voltametria cíclica, voltametria de pulso diferencial e voltametria de onda quadrada em eletrodo de HMDE, foi demonstrado que a zidovudina é reduzida por um processo irreversível e com adsorção no eletrodo (BARONE et al., 1991; VACEK et al., 2004; LEANDRO et al., 2010).

O oxigênio atmosférico foi removido das soluções, por ser um elemento eletroativo em potencial próximo a -1,0 V, que iria interferir na identificação do pico de redução do AZT. No entanto, não foi possível observar sinal de redução referente à zidovudina através da voltametria linear (Figura 13), visto que essa técnica também sofre interferência da corrente capacitiva, o que não é desejável para detecção do pico de redução do AZT.

A terceira técnica testada foi a voltametria de pulso diferencial, porque nela é possível eliminar a interferência da corrente capacitiva, permitindo limites de detecção da ordem de 10^{-8} M . Sendo assim, mais sensível que a voltametria linear para análises de produtos farmacêuticos (BAREK, 2003). O voltamograma obtido para esse sistema está exibido na Figura 17. Nesse resultado foi observado um pico de redução na região de potencial de -1,0 V. Barone e colaboradores (1991), sugerem que a redução do AZT ocorra em apenas uma etapa

que é atribuída à redução do grupo azida ($-N_3$). O pico de potencial gerado foi de $-1,008\text{ V}$ vs Ag/AgCl ($3\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$), utilizando como eletrólito suporte $0,1\text{ M}$ de $\text{KCl} + \text{KOH}$, e $\text{pH } 9,6$. Barone sugere que o mecanismo de redução da zidovudina envolva a participação de 4 elétrons e 2 prótons. Vacek et al. (2003) sugerem o seguinte mecanismo (Reação 3) para experimentos realizados em meio básico.

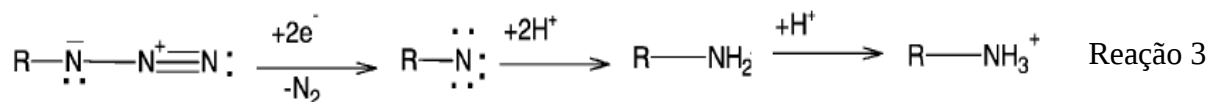
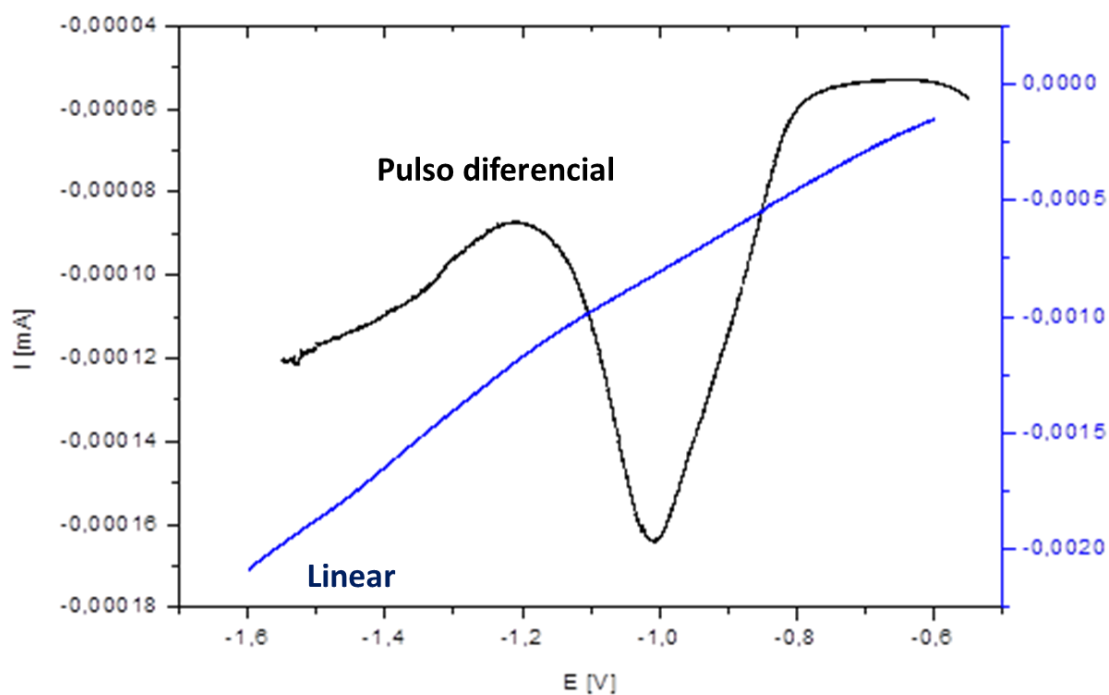


Figura 17 – Comportamento eletroquímico do AZT com eletrodo de amálgama de mercúrio ($\text{pH} = 9,6$).



5.3 Efeito dos parâmetros experimentais sobre processo de redução do AZT

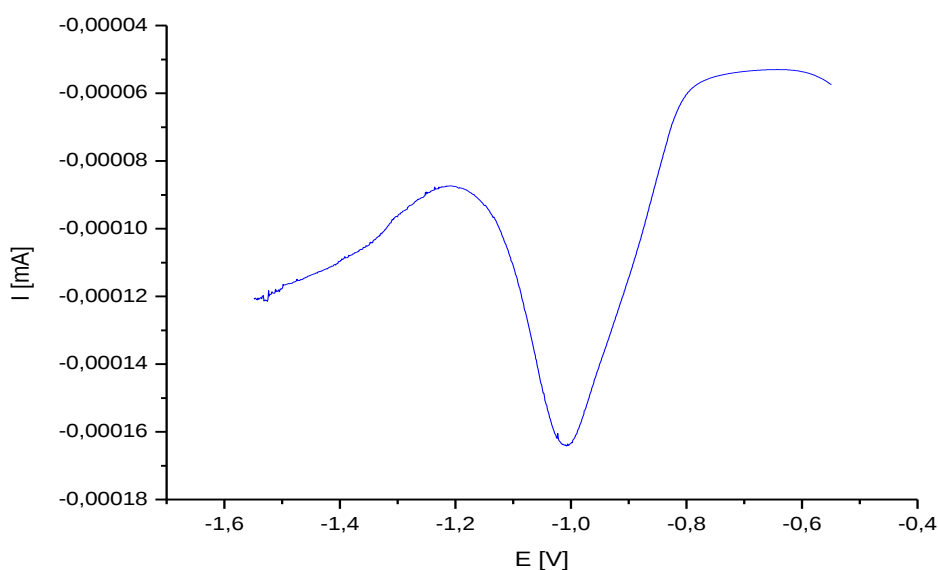
De acordo com dados da literatura, a zidovudina sofre redução em diferentes pH s e em algumas superfícies de eletrodos (KAWCZYRÍSKI, et al, 1993; RAFATI e AFRAZ, 2014). Assim, testes de eletroatividade em diferentes meios foram realizados nos pH s $7,2$ e $9,6$, visando selecionar aquele com a melhor resposta de corrente e de potencial de pico para os

diferentes eletrodos empregados: amálgama, carbono vítreo e carbono vítreo modificado com zinco.

5.3.1 Eletrodo de amálgama

Avaliando-se o comportamento da corrente de pico em função do pH, para o eletrodo de amálgama de mercúrio, observou-se que o meio mais adequado para redução da zidovudina nas condições propostas seria o de pH 9,6 (Figura 18). O qual apresentou uma redução comparável ao eletrodo de gota pendente de mercúrio, relatado na literatura (PEKÓVA et al., 2009), com pico de potencial de redução bem definido em -1,008 V.

Figura 18 – Voltamograma de pulso diferencial do AZT 16 mm em solução de 0,1 M de KCl + KOH utilizando eletrodo de amálgama.



5.3.2 Eletrodo de carbono vítreo modificado com Zn

Em busca de um eletrodo mais barato e não poluente optou-se por testar o eletrodo de carbono vítreo modificado com Zn. A partir da solução de 0,1 M $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ e utilizando a técnica de cronoamperometria o filme formado na superfície do carbono vítreo era opaco e muito fino. O potencial inicial adotado no teste de voltametria de pulso diferencial foi de -0,8 V a fim de evitar a redução do Zn que ocorre em potencial - 0,76 V (ATKINS, 2014). Esse eletrodo não se mostrou adequado para redução da zidovudina nos pHs testados,

pois não foi possível perceber diferença, além de pequena variação de potencial e corrente, entre os voltamogramas das soluções sem AZT e com AZT.

Figura 19 – Voltamograma de pulso diferencial de 0,1 M tampão sódio-potássio, pH 7,2 e do AZT 16 mm em solução de 0,1 M tampão sódio-potássio utilizando eletrodo de carbono vítreo modificado com Zn

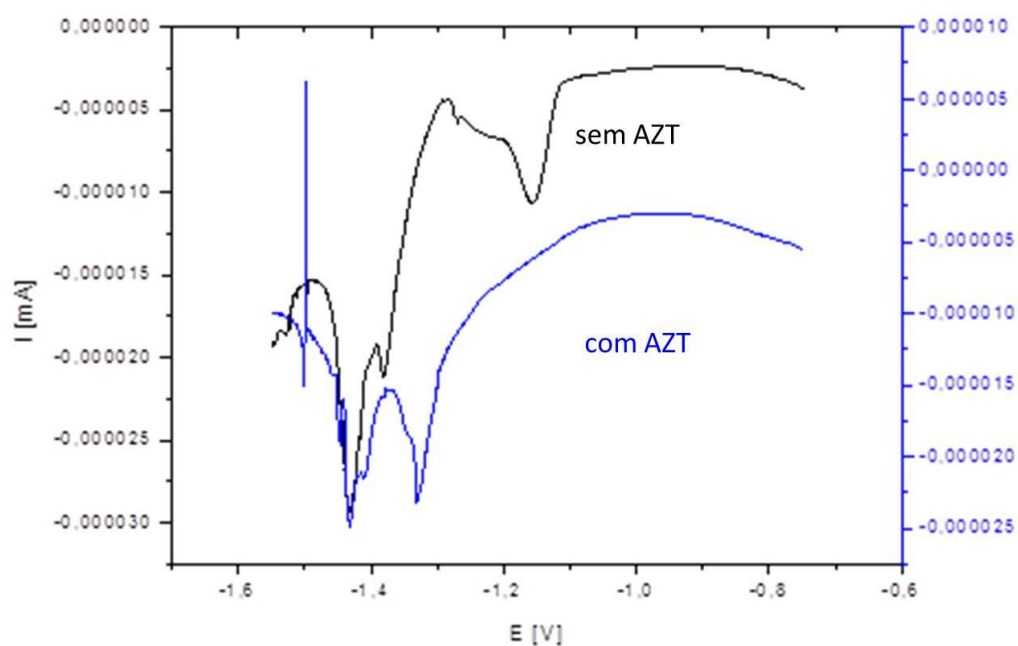
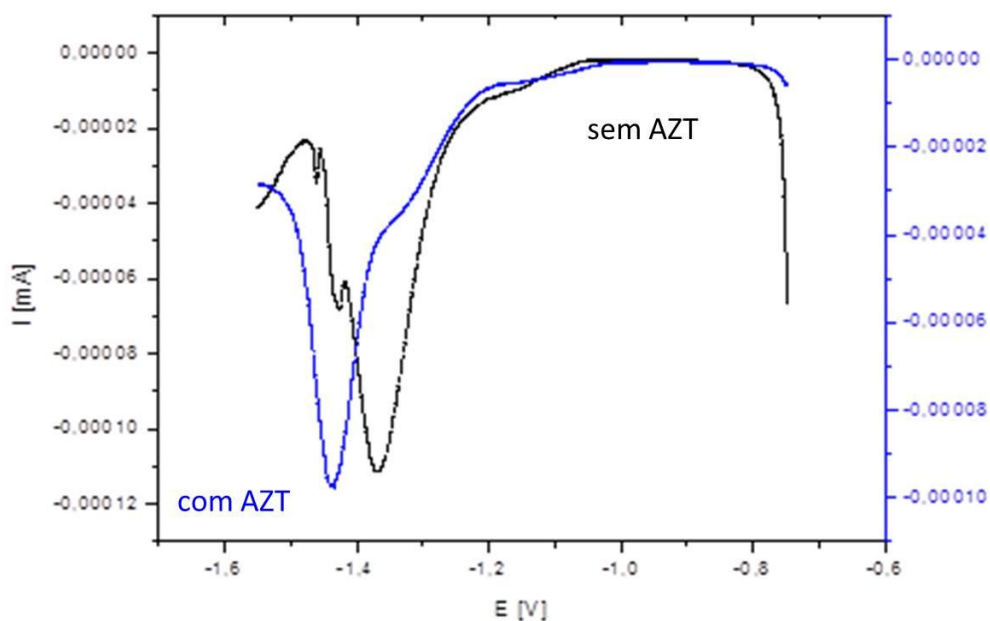


Figura 20 – Voltamograma de pulso diferencial de 0,1 M de KCl + KOH , pH 9,6 e do AZT 16 mm em solução de 0,1 M de KCl + KOH utilizando eletrodo de carbono vítreo modificado com Zn



5.3.3 Eletrodo de carbono vítreo

A redução do AZT sobre Carbono vítreo foi avaliada em pH 7,2 e 9,6 e as curvas podem ser vistas nas Figuras 21 e 22, respectivamente. Na voltametria realizada em pH levemente alcalino (7,2) não se observa pico de redução, diferente do voltamograma da Figura 22, onde foram observadas a presença de dois picos o primeiro em $E = -1,27$ V e o segundo em $E = -1,46$ V, que podem estar associados ao processo de adsorção do AZT na superfície do eletrodo. Isso prova que o processo de redução do AZT não depende apenas do tipo de eletrodo utilizado, mas também do pH do meio.

Figura 21 – Voltamograma de pulso diferencial de 0,1 M tampão sódio-potássio (pH 7,2) e do AZT 16 mm em solução de 0,1 M tampão sódio-potássio utilizando eletrodo de carbono vítreo.

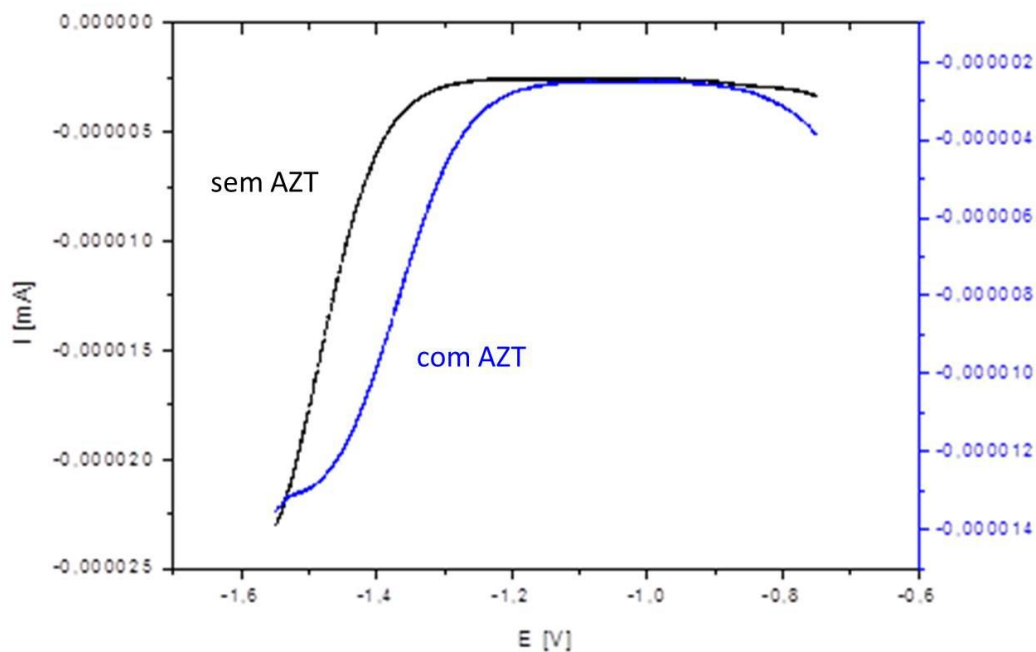
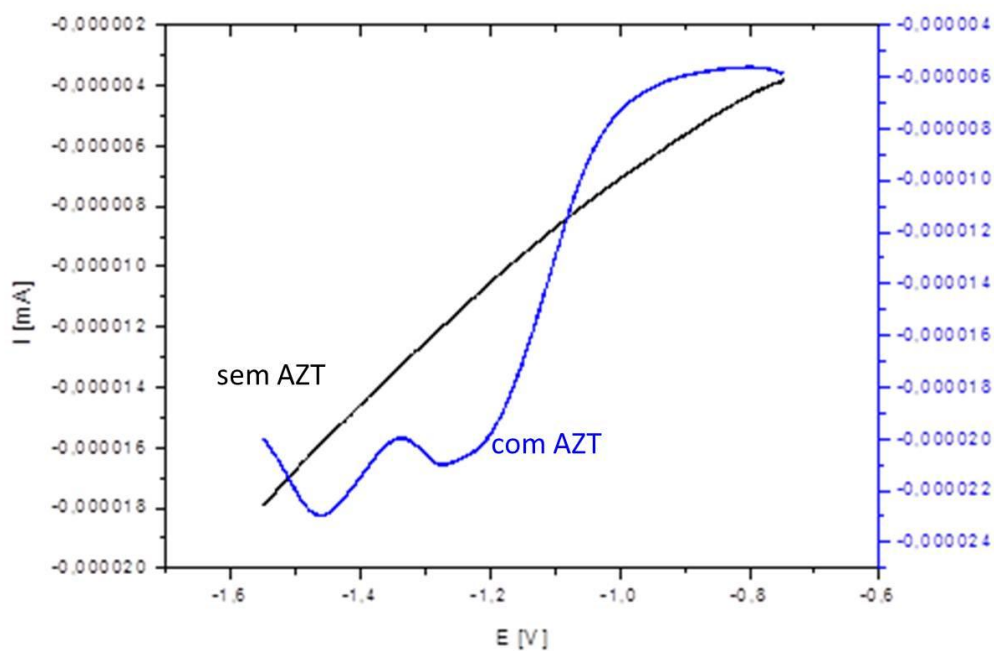


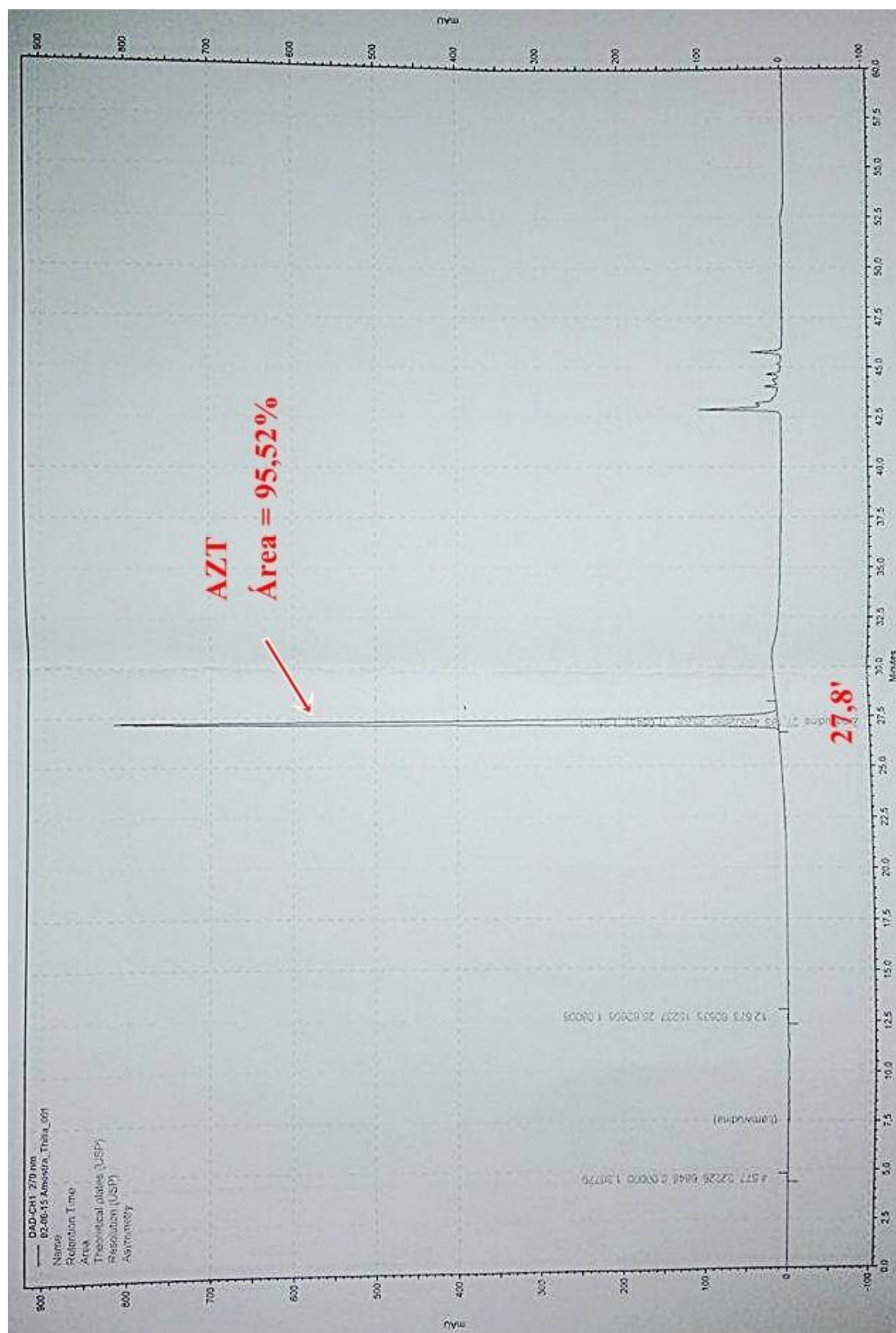
Figura 22 – Voltamograma de pulso diferencial de 0,1 M de KCl + KOH , pH 9,6 e de 0,1 M de KCl + KOH, pH 9,6 com AZT 16 mm utilizando eletrodo de carbono vítreo.

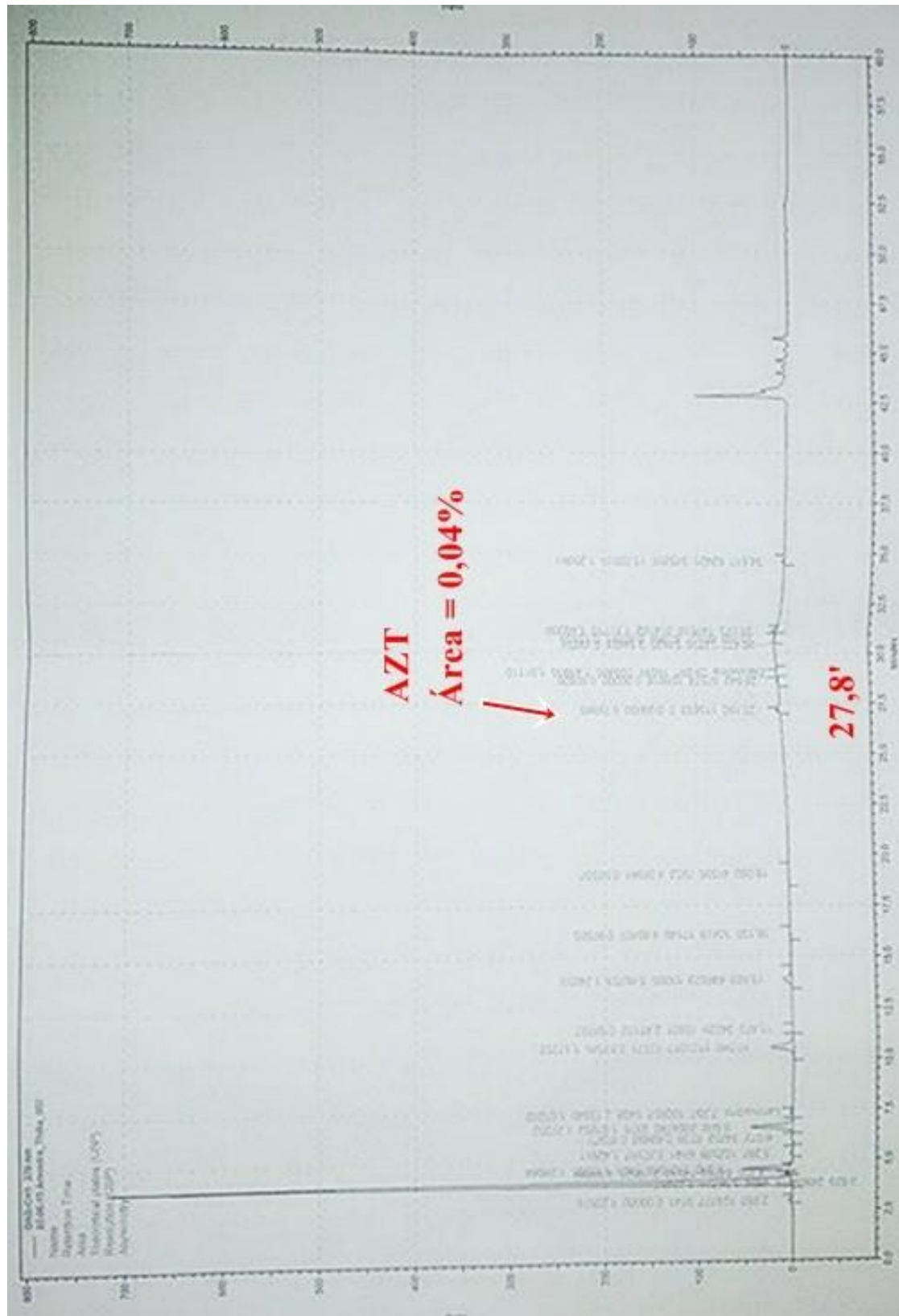


5.4 Eletrólise

A solução de 16 mm de AZT em pH 9,6, utilizando um sistema de dois eletrodos (carbono vítreo – eletrodo de trabalho e platina – contraeletrodo) que antes era límpida passou a formar partículas sólidas durante o tempo de experimento. As amostras coletadas no tempo zero e no tempo final foram caracterizadas por CLAE como podemos ver nas Figuras 20 e 21. A Figura 23 trata-se do cromatograma da zidovudina e seu tempo de retenção em 27,18 min, da amostra retirada antes de ser realizada a eletrólise. A Figura 24 mostra que o pico do AZT no tempo 27,8 minutos é quase zero ao mesmo tempo em que é observado em tempos de retenção bem menores, a formação de possíveis produtos de degradação. Esses produtos não foram identificados, pois o LAFEPE não possuía padrões para os produtos de degradação da zidovudina.

Figura 23 – Cromatograma por CLAE, obtido para solução inicial de 16 mm AZT em pH 9,6





A degradação da zidovudina foi comprovada através de medidas de área do pico esperado para o tempo de retenção desse fármaco, obteve-se degradação próxima a 100%, como mostra a Tabela 4.

Tabela 4 – Medida da área do pico da zidovudina e concentração em solução utilizando DAD-CH1 270 nm.

Amostras	Zidovudina	
	Área (mAU)	Concentração (%)
Amostra 1 (tempo zero)	48.522.695,00	95,52
Amostra 2 (tempo final)	19.591,00	0,04

6. CONCLUSÕES

Neste trabalho estudou-se o comportamento da zidovudina em diferentes pHs e em diferentes técnicas a fim de identificar a melhor condição eletroquímica para degradação desse fármaco. As amostras após tratamento foram analisadas através da CLAE.

Nos ensaios para verificação do pico de redução da zidovudina a única técnica que apresentou resultados foi a voltametria de pulso diferencial. O sinal de redução é próximo a região de -1,0 V.

Dentre os eletrodos testados, o de amálgama foi o que exibiu resultados favoráveis concordando com os dados da literatura; e o eletrodo de carbono vítreo, que apesar de apresentar um pico de redução discreto, foi o escolhido para o experimento de eletrólise.

É necessária uma elevada densidade de corrente ($A\ cm^{-2}$) para realizar a redução do AZT.

Na análise da amostra recolhida no tempo final (24h) da eletrólise verificou-se decaimento do pico de AZT, determinado por CLAE, e o aparecimento de outros picos no cromatograma, corroborando assim com a afirmação de que há formação de produtos de degradação decorrente do processo de eletrólise.

6.1 PERSPECTIVAS

Ficaram ainda por explorar alguns aspectos relativos à degradação da zidovudina, pelo que, como perspectivas de trabalho futuro apontam-se as seguintes:

Tentar identificar os produtos de degradação da zidovudina após eletrólise, a fim de identificar a toxicidade desses produtos.

Testar o método de degradação em um efluente real do LAFEPE.

REFERÊNCIAS

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC N° 306, de 7 de Dezembro de 2004**. Disponível em: < <http://portal.anvisa.gov.br/>>. Acesso em: 10 out. 2014.

AQUINO, S. F.; BRANDT, E. M. F.; CHERNICHARO, C. A. L., Remoção de fármacos e desreguladores endócrinos em estações de tratamento de esgoto: revisão da literatura. **Eng Sanit Ambient**, v.18 n.3 p. 187-204, jul/set 2013. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/esa/v18n3/1413-4152-esa-18-03-00187.pdf>>. Acesso em 10 out. 2014.

ARAÚJO, A. A. S.; STORPIRTIS, S.; MERCURI, L. P.; CARVALHO, F. M. S.; SANTOS-FILHO, M.; MATOS, J. R. M. Thermal analysis of the antiretroviral zidovudine (AZT) and evaluation of the compatibility with excipients used in solid dosage forms. **International Journal of PHarmaceutics**, vol. 260, Ed. 2, 2003.

ALEIXO, M. L. Voltametria: Conceitos e Técnicas. **Chemkeys. Licenciado sob Creative Commons (BY-NC-SA)**. Disponível em: <<http://chemkeys.com/br/category/todos-os-artigos/voltametria/>> Acesso em: 16 set. 2014.

ATKINS, P.; PAULA, J. Electrode potentials, **PHysical Chemistry**. Editora Oxford University Press, p. 267, 10ª edição. Oxford, 2014;

BARD, A. J.; INZELT, G.; SCHOLZ, F., Cyclic Voltammetry, *Electrochemical Dictionary*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2008.

BAREK, J; FISCHER, J; NAVRATIL, T; PECKOVA, K; YOSYPCHUK, B; ZIMA, J. Nontraditional electrode materials in environmental analysis of biologically active organic compounds. **Electroanalysis** ,2007, 19, 2003.

BARONE, G. C.; HALSALL, H. B.; HEINEMAN, W. R. Eletrochemistry of azidothymidine. **Analytica Chimica Acta**. V. 248, p. 399-407, 1991.

BATISTA, A. A., Voltametria Cíclica: Fundamentos Básicos e Aplicações. Disponível em: <http://www.riidfcmyted.fq.edu.uy/archivos/Curso_Tecnicas_aplicadas_al_desarrollo_de_metalofarmacos/presentaciones_clases/Voltametria.pdf>. Acesso em 28 ago. 2015.

BEAUSSE, J. Selected drugs in solid matrices: A review of environmental occurrence, determination and properties of principal substances. **Horizontal Pharmaceuticals**. 26: 36 p. 2004.

BEATI, A. A. G. F.; ROCHA, R. S., Estudo de degradação da ranitidina via H_2O_2 eletrogerado/fenton em um reator eletroquímico com eletrodos de difusão gasosa. **Química Nova**, Vol 32, Nº 1, 125 – 130, 2009.

BILA, D. M.; DEZOTTI, M. Fármacos no meio ambiente. **Química Nova**. V. 26, p. 523-530, 2003.

BRASIL; **Farmacopeia Brasileira, volume 2** / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: **ANVISA**, 2010. 808 p., 1v/il. Acesso: 10 out. 2014.

BOXALL, A. B. A., KOLPIN, D. W., HALLING-SØRENSEN, B., TOLLS, J., Are veterinary medicines causing environmental risks? **Environmental Science & Technology**, p 286-294, 2003.

CAMPOS, D. C.; LEITE, V. D.; LOPES, W. S., RAMOS, P. C. A., Stripping de amônia de lixiviado de aterro sanitário em reatores de fluxo pistonado. **TECNO-LÓGICA**, Santa Cruz do Sul, v.14, n. 2 p.52-60, jul./dez. 2010.

CAS, **A division of the American Chemical Society**. Disponível em: <<https://www.cas.org/>> Acesso em: 19 de jun. De 2015.

CHANG, R., **Química Geral Conceitos Essenciais**, AMGH Editora, 2009.

CHRISTEN, V., HICKMANN, S., RECHENBERG B , FENT K . Highly active human pharmaceuticals in aquatic systems: a concept for their identification based on their mode of action. **Aquatic Toxicology**, 96 (2010), pp. 167–181. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20053463>> Acesso em: 12 dez. 2013.

DENARO, A.R. “**Fundamentos de eletroquímica**”, tradução de Jurgen Heinrich Maar, Blucher, Edgar Blücher Ltda., 1974.

EQUIPE RISCOBIOLOGICO.ORG, Medicamentos anti-retrovirais. Disponível em: <http://www.riscobiologico.org/pagina_basica.asp?Id_pagina=62> Acesso em 21 dez. De 2014.

SISTEMA DE ENSINO INTERATIVO. Eletrólise – Teoria . Disponível em: <<http://sistemasei.com.br/>> Acesso em 21 dez. 2015.

FENT, K.; WESTON, A. A.; CAMINADA, D. Ecotoxicology of human pharmaceuticals. **Aquatic Toxicology**, 76 (2006), pp. 122–159. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16257063>> Acesso em: 12 dez. 2013.

FERREIRA, J. C. R., **Remoção de micropoluentes emergentes em efluentes sanitários através de carvão ativado** (Dissertação de mestrado profissional), Pós-graduação em meio ambiente urbano e industrial. Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2011.

FLORIDO, P. L. **Tratamento de efluente de refinaria pelo processo combinado de adsorção em carvão ativado e biorreator com membranas** (Tese de doutorado), Pós-graduação em engenharia química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2011. Disponível em: <http://objdig.ufrj.br/60/teses/coppe_d/priscillalopesflorido.pdf>. Acesso em: 20 nov. De 2014.

GIL, E. D. S.; MATHIAS, R. O. Classificação e riscos associados aos resíduos químicos-Farmacêuticos. **Revista Eletrônica de Farmácia** 2: 87-93 p. 2005.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. IARC MONOGRAPHS: **Zidovudine, Technical products and impurities** Vol.76, 2000, p.74. Disponível em: <<http://monographHs.iarc.fr/ENG/MonographHs/vol76/mono767.pdf>> Acesso em: 8 dez. 2013.

HAUSER A, MUGENYI K, KABASINGUZI R, KUECHERER C, HARMS G, KUNZ A. Emergence and persistence of minor drug-resistant HIV-1 variants in Ugandan women after nevirapine single-dose prophylaxis. **Plos One**, 2011;6:e20357.

INSTITUTO PRESBITERIANO MACKENZIE. **Desenvolvimento de instrumentação e sistemas de análise em fluxo automatizados para uso em laboratório didático**. Portal Mackenzie, 2004. Disponível em: <<http://www.mackenzie.br/7487.html>> Acesso em: 17 dez. 2013.

IPPOLITO, G., PURO, V., The Italian Registry of Antiretroviral Prophylaxis (1997) Zidovudine toxicity in uninfected healthcare workers. **Am. J. Med.**, 102, 58–62
IWA, International Water Association. (2010) Treatment of Micropollutants in Water and Wastewater. VIRKUTYTE, J.; VARMA, R.S.; JEGATHEESAN, V. (Eds.). London. 483p.

JOSS, A.; CARBALLA, M.; KREUZINGER, N.; SIEGRIST, H.; ZABCZYNSKI, S. Wastewater Treatment. In: TERNES, T. A.; JOSS, A. Human Pharmaceuticals, Hormones and Fragrances: The challenge of micropollutants in urban water management. London: **IWA Publishing**, 2006.

KAHN H., PMI-2201: Difração de Raios-X. 20--;

KAWAMURA, S. Integrated Design and Operation of Water Treatment Facilities. 2ª edição E.U.A.: **John Wiley e Sons**, 2000.

K'OREJE, K. O., DEMEESTERE, K., WISPELAERE, P. VERGEYNST, L., DEWULF, J., LANGENHOVE, H. V. From multi-residue screening to target to target analysis of pharmaceuticals in water: Development of a new approach based on magnetic sector mass spectrometry and application in the Nairobi River basin, Kenya. **Science of The Total Environment**. Volume 437, 15 Out. 2012, p. 153–164 Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969712009977>> Acesso em 12 dez. 2013.

JACOBSON, M.A., GUNDACKER, H., HUGHES, M., FISCHL, M. & VOLBERDING, P., Zidovudine side effects as reported by black, Hispanic, and white/non-Hispanic patients with early HIV disease: Combined analysis of two multicenter placebo-controlled trials. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.**, 11, 45–52, 1996.

JOSS, A.; ZABCZYNSKI, S.; GÖBEL, A.; HOFFMANN, B.; LÖFFLER, D.; MCARDELL, C. S.; TERNES, T. A.; THOMSEN, A.; SIEGFRIST, H. Biological degradation of pharmaceuticals in municipal wastewater treatment: Proposing a classification scheme. **Water Research**, v. 40, 2006a.

JOSS, A.; CARBALLA, M.; KREUZINGER, N.; SIEGRIST, H.; ZABCZYNSKI, S. Wastewater Treatment. In: TERNES, T. A.; JOSS, A. Human Pharmaceuticals, Hormones and Fragrances: The challenge of micropollutants in urban water management. London: **IWA Publishing**, 2006b.

KIM, S. D.; CHO, J. KIM, I. S.; VANDERFORD, B. J.; SNYDER, S. A.; Occurrence and removal of pharmaceuticals and endocrine disruptors in South Korean surface, drinking, and waste waters. **Water Research**, v.41, 2007.

KÜMMERER, K.; The presence of pharmaceuticals in the environment due to human use – present knowledge and future challenges. **Journal of Environmental Management**, v. 90, p. 2354–2366, 2009.

LEANDRO, K. C.; MOREIRA, J. C.; FARIAS, A. M. F. Determination of zidovudine in pharmaceuticals. **Analytical Letters**, 43: 1951 – 1957, 2010.

LEE, C. O.; HOWE, K. J.; THOMSON, B. M. **State of Knowledge of Pharmaceutical, Personal Care Product, and Endocrine Disrupting Compound Removal during Municipal Wastewater Treatment**. Report to New Mexico Environment Department, University of New Mexico, 2009.

MASSCHELEIN, WJ. Unit process in drinking water treatment. **Dekker M**, New York: EUA, 1992

MELO, S. A. S.; TROVÓ, A. G., BAUTITZ, I. R., NOGUEIRA, R. F. P. Degradação de fármacos residuais por processos oxidativos avançados. **Química Nova**, Vol. 32, Nº 1, 188-197, 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.pHp?Script=sci_arttext&pid=S0100-40422009000100034>

METCALF & EDDY., TCHOBANOGLIOUS, G., BURTON, F. L. 1., & STENSEL, H. D. Wastewater engineering: Treatment and reuse (4th ed.), **mcgraw-Hill**, Boston, 2003.

MOREIRA, D. S. **Desenvolvimento de Metodologia Analítica por Cromatografia/Espectrofotometria de massas para Avaliação da Ocorrência de Perturbadores Endócrinos em Mananciais de Abastecimento da Região Metropolitana de Belo Horizonte** (Dissertação Engenharia Ambiental), 2008, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto.

MOREIRA, C. J.; GONÇALVES, E. S.; BERETTA, M. Contaminantes emergentes. **Revista de Química Industrial**, ano 81, nº 738, p.4 - 13, 1º trimestre de 2013.

OLIVEIRA, C. R. **Alteração das Propriedades Superficiais do Alumínio via Eletrólise a Plasma**. (Dissertação de mestrado). Pós-graduação em Ciência e Tecnologia de Materiais, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”. Bauru, 2010. Disponível em: <http://www.athena.biblioteca.unesp.br/exlibris/bd/bba/33004056083P7/2010/oliveira_cr_me_bauru.pdf>. Acesso em: 26 jun. 2015.

PACHECO, W. F., SEMAAN, F. S., ALMEIDA, V. G. K., RITTA, A. G. S. L., AUCÉLIO, R. Q. Voltametrias: Uma Breve Revisão Sobre os Conceitos. **Revista Virtual de Química**, 2013, 5 (4), 516-537. Data de publicação na Web: 12 de agosto de 2013. Disponível em: <<http://www.uff.br/RVQ/index.pHp/rvq/article/view/380>> Acesso em: 12 dez. 2013.

PEREIRA, R. N., **Avaliação de complexos de sílica mesoporosa (SBA-15) com fármacos (naproxeno e estavudina)**, (Dissertação de mestrado). Pós-graduação em farmácia, Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, SC, 2009. Disponível em: <<http://repositorio.ufsc.br/xmlui/handle/123456789/93010>> Acesso em: 10 out. 2014.

PEREIRA, T. M. M. **Caracterização térmica (TG/DTG, DTA, DSC, DSC-fotovisual) de hormônios bioidênticos (estriol e estradiol)** (Dissertação de mestrado). Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Natal, RN, 2013. Disponível em: <http://repositorio.ufrn.br:8080/jspui/bitstream/1/9528/1/therezamp_DISSERT.pdf> Acesso em: 30 set. 2014.

PERMITE, Amálgama admix de alta resistência com alto teor de prata. Disponível em: <<http://www.sdi.com.au/pt-br/permite/>> Acesso em: 26 AGO. 2015

PORTO, M. F. De S. & FREITAS, C. M. Análise de riscos tecnológico ambiental. São Paulo, **Caderno de Saúde Pública**, 1997.

PRASSE, C., P. M. SCHLUSENER, R. SCHULZ, T.A. Ternes Antiviral drugs in wastewater and surface waters: a new pharmaceutical class of environmental relevance? **Environmental Science & Technology**, 44, p. 1728–1735, 2010.

QUIROGA, A. Cyclic Voltammetry. Disponível em: <http://chemwiki.ucdavis.edu/Analytical_Chemistry/Instrumental_Analysis/Cyclic_Voltammetry#Contributors> Acesso em: 26 AGO. 2015

RANG, H.P., DALE, M.M., RITTER, J.M., FLOWER, R.J., HENDERSON, G. **Farmacologia**. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

ROCHA, R. S.; BEATI, A. G. F.; OLIVEIRA, J. G.; LANZA, R. V. Avaliação da degradação do diclofenaco sódico utilizando H₂O₂/fenton em reator eletroquímico. **Quím. Nova**, vol.32, nº2. São Paulo, 2009. Disponível em < http://www.scielo.br/scielo.php?Pid=S0100-40422009000200016&script=sci_arttext> Acesso em: 28 jun. 2015.

RODRIGUES, P. O, **Desenvolvimento tecnológico e avaliação de formas farmacêuticas de liberação prolongada do antiretroviral zidovudina (AZT)**. (Dissertação), Pós- Graduação em Farmácia, área de concentração: Fármacos e Medicamentos. Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, 2005.

SANDERSON, H. Et al. Toxicity classification and evaluation of four pharmaceuticals classes: antibiotics, antineoplastics, cardiovascular, and sex hormones. **Toxicology**, v. 203, n. 1-3, p. 27-40, 2004. ISSN 0300-483X.

SANTANA, R. A. C., **Otimização do processo de eletrodeposição das ligas Co-Mo E Ni-Co-Mo para mitigar o efeito da corrosão**. (Tese de doutorado), Doutorado em Engenharia de Processos. Universidade Federal de Campina Grande. Campina Grande, 2007.

SANTIAGO, E. **Eletrólise**. Disponível em <<http://www.infoescola.com/quimica/eletrolise/>>. Acesso em 15 de Janeiro de 2014.

SANTOS, L. H. M. L. M., ARAÚJO, A. N., FACHINI, A., UM, P., DELERUE-MATOS C, MONTENEGRO, M.C. Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. **Journal of Hazardous Materials**, 175 (2010), pp. 45–95. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19954887>> Acesso em: 12 dez. 2013.

SIM, W.J.; LEE, J. W.; OH, J. E. Occurrence and fate of pharmaceuticals in wastewater treatment plants and rivers in Korea. **Environmental Pollution**, v. 158, n. 5, p. 1938-1947, 2010. ISSN 0269-7491.

SILVA, T. C. F., **Processos oxidativos avançados para o tratamento de efluentes de indústria de celulose kraft branqueada** (dissertação de mestrado) Pós-graduação em agroquímica, Universidade Federal de Viçosa, 2007.

SILVA, G. S.; JARDIM, W. F. **Revista de Engenharia Sanitária e Ambiental**, v. 12, n. 2. 160-168. 2007.

SILVA, F. L. **Estudo da degradação do trimetoprim e do sulfametoxazol utilizando peróxido de hidrogênio (H₂O₂) eletrogerado por eletrodos de difusão gasosa (EDG).** (Dissertação de mestrado em Química Analítica e Inorgânica) - Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2013. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/75/75135/tde-23042013-112538/>>. Acesso em: 6 nov. 2014.

SIMÕES, F. R. **Desenvolvimento e caracterização de materiais de eletrodos modificados com polímeros condutores para determinação eletroanalítica de pesticidas.**(tese de doutorado) Interunidades em Ciência e Engenharia de Materiais. Universidade de São Paulo. São Carlos, 2005. Disponível em: <<file:///C:/Users/Usu%C3%a1rio/Desktop/fabioruizsimoesd%20voltametria.pdf>> Acesso em: 16 set. 2014.

SOUZA, S. J. O.; LOBO, T. M.; SABINO, A. L. O.; OLIVEIRA, S. B.; COSTA, O. S. Decomposição dos Antirretrovirais Lamivudina e Zidovudina pelo Processo Fotofenton Assistido no Efluente de Indústria Farmoquímica. **Revista Processos Químicos** 2010, 59 – 67.

SOUZA, L. L. **Uso da voltametria cíclica e da espectroscopia de impedância eletroquímica na determinação da área superficial ativa de eletrodos modificados à base de carbono.** (dissertação de mestrado) Ciências na Área de Tecnologia Nuclear – Materiais. Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Autarquia associada à Universidade de São Paulo. São Paulo, 2011b. Disponível em: <http://pelicano.ipen.br/posg30/textocompleto/Leticia%20Lopes%20de%20Souza_M.pdf> Acesso em: set. 2014.

SOUZA, N. C., **Avaliação de micropoluentes emergentes em esgotos e águas superficiais.** (Tese de doutorado), Engenharia civil- área de concentração em saneamento ambiental. Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2011a. Disponível em : <<http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/2148>> Acesso em: 10 out. 2014.

STUMPF, M.; TERNES, T. A.; WILKEN, R. D.; RODRIGUES, S. V.; BAUMANN W. Polar drugs residues in sewage and waters in the state of Rio de Janeiro, Brazil. **The Science of the Total Environment**, v. 225, n. 1-2, p. 135 – 141, 1999.

TABORIANSKI, A. M., **Validação de métodos para análise e estudos de estabilidade de anti-retrovirais em preparações farmacêuticas** (Dissertação de mestrado), Pós-graduação em fármaco e medicamentos, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003. Disponível em: <<http://www.biopHarmacos.com.br/download/taborianski.pdf>> Acesso em: 29 out. 2014.

TAMBOSI, J. L., **Remoção de fármacos e avaliação de seus produtos de degradação através de tecnologias avançadas de tratamento** (Tese de doutorado), Programa de pós-graduação em Engenharia Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2008. Disponível em: <<https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/90956/262420.pdf?Sequence=1>> Acesso em 11 nov. 2014.

TEIXEIRA, C. P. A. B., JARDIM, W. J. Caderno temático volume 03; **Processos oxidativos avançados – conceitos teóricos**, Campinas, 2004. Disponível em: <<http://lqa.iqm.unicamp.br/cadernos/caderno3.pdf>> Acesso em: 28 nov. 2014.

TELEMACO, E. P., **Degradação fotoquímica de efluentes industriais contendo polipropileno e isoniazida** (tese de doutorado) Pós-graduação em engenharia química, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2008. Disponível em: <http://bdtd.bczm.ufrn.br/tde_busca/arquivo.php?Codarquivo=1886> Acesso em 28 nov. 2014.

TERNES, T. A.; HERMANN, N.; BONERZ, M.; KNACKER, T.; SIEGRIST, H.; JOSS, A. A rapid method to measure the solid-water distribution coefficient (Kd) for pharmaceuticals and musk fragrances in sewage sludge. **Water Research**, v.38, 2004. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0043135404003781>> Acesso em: 28 nov. 2014.

UETA, R. R. **A espectroscopia de impedância eletroquímica aplicada ao estudo da interface platina/lectina**. Tese (Doutorado em Química) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2002. Disponível em: <<http://www.liber.ufpe.br/teses/arquivo/20030714161802.pdf>> Acesso em: 17 dez. 2013.

US.EPA; Special Report on Environmental Endocrine Disruption:An Effects Assessment and Analysis, **U.S. Environmental Protection Agency**, Report No. EPA/630/R-96/012, Washington D. C, 1997.

US PHARMACOPEIAL CONVENTION USP, United States PHarmacopeia – USP 37 – NF 32. Editora: USP United States PHarmacopeial Conv. Edição 37, 2014.

KAWCZYRÍSKI,W.; CZOCHRALSKA, B.; SHUGAR, D. Electrochemical redution products of azido nucleosides, including Zidovudine (AZT): mechanisms and relevance to their intracelular metabolismo. **Acta Biochimica Polonica**, Vol. 40 No 2, 1993.

VACEK, J.; ANDRYSÍK, Z.; TRNKOVÁ, L.; KIZEK, R. Determination of Azidothymidine $\pm$ an Antiproliferative and Virostatic Drug by Square-Wave Voltammetry. **Electroanalysis** 2004, 16, No. 3.

WANG, J.; Cyclic Voltammetry, Analytical Electrochemistry, p 29, 3ª Edição, Wiley&Sons, 2006.

XAVIER, J. L. N. **Aplicação de técnicas eletroanalíticas na degradação de poluentes orgânicos refratários** (tese de doutorado) Ciência e Tecnologia dos Materiais, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto alegre, 2012. Disponível em: <<http://riunet.upv.es/bitstream/handle/10251/17172/tesisupv3776.pdf?Sequence=1>> Acesso em: 27 nov. 2014.

ZAPPAROLI, I. D.; CAMARA, M. R. G.; BECK, C., Medidas mitigadoras para indústria de fármacos comarca de Londrina – PR, Brasil: impacto ambiental do despejo de resíduos em corpos hídricos (**Trabalhos apresentados**). International Workshop Advances in Cleaner Production. São Paulo – Brasil – 18 a 20 de maio de 2011. Disponível em: <http://www.advancesincleanerproduction.net/third/files/sessoes/6A/3/Zapparoli_ID%20-%20Paper%20-%206A3.pdf> Acesso em 29 out. 2014.

ZIDOVUDINA. Responsável técnico: Leduar Guedes de Lima. Pernambuco: Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco S/A-LAFEPE, 2012. **Bula de remédio**. Disponível em: <<http://www.medicinanet.com.br/bula/5556/zidovudina.htm>> Acesso em 02 nov. 2014.

ZWICKENPFLUG, B.; BÖHLER, M.; STERKELE, B.; JOSS, A.; SIEGRIST, H.; TRABER, J.; GUJER, W.; BEHL, M.; DORUSCH, F.; HOLLENDER, J.; TERNES, T.; FINK, G. **Einsatz von Pulveraktivkohle zur Elimination von Mikroverunreinigungen aus kommunalem Abwasser: Abschlussbericht. Eidgenössische Anstalt für Wasserversorgung, Abwassereinigung und Gewässerschutz**, Dündendorf, 2010.