

REVISTA **Processos Químicos**

Revista científica da Faculdade de
Tecnologia SENAI Roberto Mange

Ano 4
nº 8
Jul/Dez
2010

Aplicações Tecnológicas do Polimorfismo Farmacêutico



ISSN 1981-8521

REVISTA **Processos Químicos**

Revista Científica da Faculdade de
Tecnologia SENAI Roberto Mange



Goiânia, v.4, n.8, ano 4, jul/dez 2010.

Pedro Alves de Oliveira

Presidente do Conselho Regional do SENAI

Paulo Vargas

Diretor Regional do SENAI

Manoel Pereira da Costa

Diretor de Educação e Tecnologia

Ítalo de Lima Machado

Gerente de Educação Profissional

Francisco Carlos Costa

Diretor da Faculdade de Tecnologia SENAI Roberto Mange

Joana Darc Silva Borges

Coordenadora da Área de Química

Corpo Editorial

Ademir João Camargo

Anselmo Eucana de Oliveira

Carlito Lariucci

Carlos Kleber Zago de Andrade

Eurípedes de Almeida Ribeiro Júnior

Gilberto Lúcio Benedito Aquino

Guilherme Roberto de Oliveira

Hamilton Barbosa Napolitano

Joana Darc Silva Borges

Kleber Carlos Mundim

Manoel Pereira da Costa

Maria Assima Bittar Gonçalves

Roberta Signini

Solemar Silva Oliveira

Revista Processos Químicos / SENAI.

Departamento Regional de Goiás - v.4,

n.8 (jul/dez, 2010). Goiânia: SENAI/DR.

Gerência de Educação Profissional /

Faculdade de Tecnologia SENAI Roberto

Mange, 2010.

v.: il.

Semestral

Capa e diagramação: Lads Design.

ISSN 1981-8521

1. Educação Profissional - Periódicos. 2.

Processos Químicos.

I. SENAI. Departamento Regional de Goiás

CDD - 540

Tiragem: 2.000 exemplares

Faculdade de Tecnologia SENAI Roberto Mange

Av. Engenheiro Roberto Mange, nº 239

Bairro Jundiá - CEP 75113-630 - Anápolis-GO

Fone: (62) 3902-6200 - Fax: (62) 3902-6226

e-mail: revistapq.senai@sistemapq.org.br

ARTIGOS CONVIDADOS

09 *Aplicações Tecnológicas do Polimorfismo Farmacêutico*
Felipe T. Martins

22 *Doenças Negligenciadas – Malária: Testes com Chalconas e seus Derivados*
Wender A. Silva & Larissa R. Marques

ARTIGOS GERAIS

29 *O uso de Quitosana e Derivados como Adsorvente de Cromo*
Roberta Signini & Andrea F. Arruda

38 *Principais Considerações da Extrusão Termoplástica de Alimentos*
Danilo M. Santos , Andrea L. Bukzem, Nayara D. Coutinho,
José L. R. Ascheri & Diego P. R. Ascheri

45 *Efeitos do Tempo de Reação e da Concentração de Tripolifosfato de Sódio sobre a Fosfatação do Amido da Fruta-de-Lobo*
Luciane D. Pereira & Diego P. R. Ascheri

51 *Efeito Polarônico em Pontos Quânticos Semicondutores Compostos de GaAs-AlGaAs*
Solemar S. Oliveira & Eduardo M. Toledo

RESUMOS ESTENDIDOS

60 *Deteção de Fungos Patogênicos para Humanos em Aves Silvestres*
Talita S. Ramos, Keili M. C. Souza, Georgia R. S.
Sant’Ana, Carlos E. R. Sant’Ana, Leo C. F. Silva, Wilia M.
E. D. Brito, Marco T. A. Garcia-Zapata, Darlan F. Morais &
Leonardo R. Almeida

66

Quantificação do Resíduo Sólido de ETA

Rubia P. L. Camargo, Orlene S. Costa, Ítalo L. Fernandes &
Patrícia F. Góis

OPINIÃO

72

Inovação: Uma Grande Oportunidade

Cristiane R. B. Neves

74

Desafios do Sistema Goiano de Inovação

Jeferson C. Vieira & Wagno P. Costa

Apresentação

Atualmente a inovação no setor produtivo vem forçando cada vez investimento em pesquisa e desenvolvimento, e uma das vertentes que surge dessa necessidade é o desenvolvimento de materiais com propriedades físico-químicas interessantes do ponto de vista de aplicação industrial. O termo material é bastante abrangente quanto ao seu significado, sendo que no âmbito de ciências de materiais está diretamente relacionado com o estudo de suas propriedades, estrutura básica, caracterização e processamento. O desenvolvimento de materiais envolve um grande leque de competências, caracterizadas por aplicações de ciências básicas e aplicadas, sendo necessária uma forte interação entre ambas, bem como uma infraestrutura básica que permita pesquisas a nível microscópico e macroscópico.

No âmbito do desenvolvimento e análises de materiais o Serviço Nacional de Aprendizagem Industrial (SENAI), Departamento Regional de Goiás, entidade vinculada a Federação das Indústrias do Estado de Goiás (FIEG), vem desempenhando um papel fundamental nas diversas áreas das ciências de materiais: metais, fármacos, minerais, cerâmicas, polímeros, alimentos entre vários outros; investindo em pesquisas e disponibilizando serviços para o setor produtivo e acadêmico. Tendo como foco este contexto e o compromisso da entidade é lançado o Oitavo Volume da Revista Processos Químicos.

Com a abordagem em compostos com aplicações farmacêuticas, a seção Artigo Convidado fornece uma visão detalhada do polimorfismo nas propriedades farmacocinéticas e farmacotécnicas de medicamentos, bem como a proposta de síntese de compostos orgânicos com atividade contra a malária. Na seção Artigos Gerais há uma mescla de artigos que aborda o desenvolvimento de materiais do ponto de vista macroscópico e do ponto de vista molecular, se destacando os estudos em extrusão de alimentos e o entendimento de semicondutores a nível microscópico. Desejo a todos uma boa e produtiva leitura.

Valter Henrique Carvalho Silva
FATEC SENAI Roberto Mange

Aplicações Tecnológicas do Polimorfismo Farmacêutico

Felipe T. Martins

Sólidos farmacêuticos podem apresentar diferentes arranjos arquitetônicos de suas estruturas cristalinas. Este fenômeno é conhecido como polimorfismo e, no caso dos fármacos, pode impactar sobre propriedades farmacotécnicas e farmacocinéticas. Em última análise, o emprego de uma forma polimórfica inadequada no estágio de formulação ou qualquer transformação entre fases durante o processamento e estocagem pode resultar em ineficácia farmacêutica ou até mesmo em toxicidade. Isto destaca que o conhecimento das possíveis formas polimórficas que um fármaco pode apresentar é essencial para assegurar o comportamento reprodutível dos medicamentos e sua segurança. Por outro lado, a engenharia de cristais moleculares, fundamentada na síntese supramolecular racional de novas formas cristalinas, é uma atraente alternativa para melhoramento de perfis farmacêuticos sem a necessidade de quebrar ou formar ligações covalentes. O presente trabalho tem como finalidade apresentar os principais aspectos relacionados ao polimorfismo, às estratégias de engenharia de cristais moleculares e às técnicas de caracterização e controle de qualidade de polimorfos de fármacos.

Palavras-chave: *sólidos farmacêuticos, polimorfismo, engenharia de cristais moleculares.*

Pharmaceutical solids can present different crystal structure assemblies. Such phenomenon is defined as polymorphism and can impact on pharmacotechnical and pharmacokinetic features of drugs. The use of a wrong polymorph for incorporation into drug formulations or phase transformations during processing and storage can lead to pharmaceutical ineffectiveness or even toxicity. This means that the knowledge of all polymorphs of a drug is crucial to ensure a reproducible behavior of medicines and safety. On the other hand, crystal engineering of molecular solids, which is based on rational supramolecular synthesis of novel crystal forms, is an attractive alternative to improve pharmaceutical properties without either cleaving or forming covalent bonds. This work aims to present the main issues related to polymorphism, crystal engineering strategies and solid state techniques for characterization and quality control of drug polymorphs.

Keywords: *pharmaceutical solids, polymorphism, crystal engineering.*

Sólidos Farmacêuticos e o Polimorfismo

Sólidos moleculares podem exibir polimorfismo, o que é definido como a habilidade de um composto existir em duas ou mais estruturas no estado sólido¹⁻⁴. Em outras palavras, polimorfos são fases sólidas de uma mesma substância caracterizadas por diferentes arranjos arquitetônicos de suas estruturas cristalinas. Com relação aos insumos farmacêuticos, este fenômeno vem atualmente recebendo destaque devido ao seu impacto na produção e desempenho de medicamentos⁵⁻⁷.

Dois mecanismos principais pelos quais compostos orgânicos se empacotam em formas diferentes na rede cristalina são reconhecidos^{8,9}. Um deles ocorre quando moléculas consideravelmente rígidas são arranjadas em formas diferentes dentro da estrutura cristalina, como consequência dos variados padrões de interações intermoleculares que podem ser formados, originando, portanto, cristais com diferentes estruturas tridimensionais¹⁰⁻¹³. Ou seja, quando alterações no ordenamento molecular são responsáveis pela diferença estrutural, há o polimorfismo orientacional ou de empacotamento⁸. Neste caso, alterações na estrutura intramolecular não são significativas. Quando torções no esqueleto molecular são associadas a mudanças no ordenamento a longo alcance, configura-se o polimorfismo conformacional, o qual é comumente observado em diferentes estruturas de moléculas pouco rígidas¹⁴⁻¹⁹. Na maioria dos casos, alterações conformacionais estão relacionadas a mudanças nos

padrões de interações intermoleculares^{9,15}. Na Figura 1, os principais mecanismos responsáveis pela ocorrência do polimorfismo verdadeiro de fármacos são ilustrados.

Além dos polimorfos verdadeiros, em que a constituição química de estruturas diferentes de um mesmo composto é idêntica, em alguns casos podem ser obtidos solvatos, co-cristais e sais de fármacos com a finalidade de aperfeiçoar determinada propriedade de estado sólido ligada ao processamento técnico de um fármaco e/ou ao seu perfil farmacológico²⁰⁻²⁴. Solvatos podem ser preparados através da incorporação de outras espécies, orgânicas ou inorgânicas, à estrutura cristalina do fármaco²⁵. Estas espécies são oriundas do processo de obtenção das formações sólidas. Por sua vez, modificações cristalinas em que fármacos cristalizam junto com outras espécies moleculares são denominadas co-cristais, caso as espécies orgânicas não estejam dissociadas (espécies neutras)²⁶. Na comprovação da existência de cargas entre as unidades formadoras do cristal, a denominação “co-cristal” é substituída por “sal”²⁷.

Estratégias de Síntese de Novas Formas Cristalinas de Fármacos

A engenharia de cristais moleculares está fundamentada na síntese supramolecular racional, o que consiste na inspeção e reconhecimento de características químico-estruturais relacionadas à estruturação de formas sólidas a partir de moléculas conhecidas sem a necessidade de quebrar ou formar ligações covalentes²⁸. Dentro de uma abordagem racional de engenharia de



Figura 1. Exemplificação do polimorfismo verdadeiro de um fármaco. Nesta ilustração, polimorfos de clortalidona (veja abaixo), um fármaco diurético amplamente utilizado como anti-hipertensivo, são exibidos. Diferentes conformações moleculares e orientações de dímeros presentes nas estruturas cristalinas dos polimorfos são destacadas.

cristais moleculares, uma série de fatores e variáveis deve ser levada em consideração na tentativa de encontrar condições termodinâmicas favoráveis para a nucleação dos diferentes espécimes cristalinos, tais como polimorfos verdadeiros, solvatos, co-cristais e sais de fármacos²⁹. Não obstante, o planejamento racional de cristais moleculares envolve uma análise detalhada de características estruturais moleculares e reconhecimento de padrões supramoleculares de interações químicas entre candidatos a componente de uma modificação cristalina^{26,30}.

Para a escolha de agentes de co-cristalização e contra-íons a serem utilizados na triagem de co-cristais e sais de fármacos dentro de uma estratégia racional para o preparo de modificações cristalinas, alguns pontos merecem destaque. A análise do caráter ácido-base é muito útil no direcionamento da pesquisa por co-cristais (pequena diferença entre os valores de pK_a dos constituintes do cristal, geralmente menor que três) ou sais (notável diferença entre os valores de pK_a dos constituintes do cristal, geralmente maior que três)³¹.

Além disso, outras características estruturais relevantes devem ser inspecionadas quando cristais de fármacos são planejados. A observação de funcionalidades supramoleculares e características conformacionais dos componentes do cristal é uma etapa decisiva durante a seleção de agentes de co-cristalização e formadores de sais com maior probabilidade de formar modificações cristalinas sob condições laboratoriais. Esta prática também permite prever a compatibilidade de co-cristalização de diferentes fármacos dentro de uma fase cristalina³², o que, em determinados casos, é desejado do ponto de vista farmacotécnico dado que a incorporação de múltiplos fármacos dentro de uma única fase sólida pode evitar incompatibilidades físicas entre diferentes insumos farmacêuticos³³, sendo isto, entretanto, algo pouco reportado na literatura³⁴.

A presença de grupos receptores e doadores de ligações de hidrogênio intermoleculares, a existência de anéis aromáticos aptos a interagirem através de contatos do tipo π - π e a presença de grupos hidrofóbicos são algumas das principais funcionalidades supramoleculares que devem ser levadas em consideração durante o exercício de predição da viabilidade de cristais moleculares ocorrerem³⁵⁻³⁸. As possibilidades conformacionais dos

componentes constituintes do cristal devem também ser analisadas no momento da seleção e triagem de candidatos aos ensaios de cristalização de fármacos^{39,40}. A liberdade (ou o impedimento) de rotação sobre ligações químicas determina a conformação e, conseqüentemente, a posição de funcionalidades supramoleculares dos componentes dentro da rede cristalina. Isto pode reger a compatibilidade do arranjo supramolecular predito, e, conseqüentemente, a formação ou não da modificação cristalina no laboratório.

Aqui, um estudo conduzido pelo nosso grupo de pesquisa exemplifica a viabilidade e a praticidade da preparação de um sal de lamivudina, fármaco anti-HIV amplamente empregado como parte do coquetel anti-AIDS, através de uma estratégia de planejamento racional de cristais moleculares para a escolha do contra-íon formador do sal⁴¹. O planejamento de um maleato de lamivudina foi baseado na existência de um sacarinato de lamivudina⁴², em que o reconhecimento de ambas características físico-químicas (pK_a) e estruturais (funcionalidades supramoleculares devidamente espaçadas, restrição conformacional e estereoquímica) guiaram a seleção do agente formador do sal e preparo de uma modificação cristalina isoestrutural àquela reportada anteriormente (Figura 2).

Uma vez que a viabilidade de formação de uma modificação cristalina foi predita através de abordagens de engenharia de cristais moleculares, a definição das condições de cristalização pode ser definida laboratorialmente²⁹. Neste ponto, a formação espontânea de uma modificação cristalina é uma questão termodinâmica em que a contribuição energética para a diminuição da energia livre de Gibbs, proveniente da entalpia de rede cristalina, deve compensar o componente desfavorável à espontaneidade do processo de cristalização relacionado ao ordenamento molecular no cristal⁴³. O processo de cristalização envolve vários passos, sendo que a etapa de nucleação é limitante^{29,44}. Nesta etapa, cristalitos medindo alguns nanômetros, os quais possuem dimensões suficientes para existirem individualmente e são conhecidos como núcleos, são formados em uma solução supersaturada⁴⁴. O processo de nucleação pode ser primário, o qual não requer cristais preexistentes da modificação cristalina na matriz de cristalização, ou secundário, onde a nucleação é induzida



Figura 2. Um maleato de lamivudina foi planejado com base na estrutura cristalina do sacarinato de lamivudina. a) Ambos os sais exibem um mesmo ordenamento molecular em cristais ortorrômbicos com parâmetros de cela unitária cristalográfica similares. b) Cristáloforo⁴¹ responsável pela formação deste arranjo supramolecular definido.

pela presença de cristais da modificação cristalina em questão. Ainda, a nucleação primária pode ser homogênea, ocorrendo formação espontânea dos núcleos da modificação cristalina na matriz de cristalização, ou heterogênea, quando a nucleação é induzida por partículas exógenas ao meio de cristalização⁴⁵. Após a nucleação, moléculas constituintes da modificação cristalina são progressivamente atreladas aos cristalitos em uma etapa de crescimento do cristal^{29,44}. Este processo de crescimento do cristal pendura até que a saturação da solução seja atingida. Nesse momento, núcleos cujos raios são inferiores a um valor crítico e característico de cada modificação cristalina tendem a se dissolverem, enquanto que cristalitos maiores, cujos diâmetros superam este raio crítico, originam núcleos verdadeiros que formarão cristais macroscópicos⁸.

Nos casos em que estratégias de planejamento racional de modificações cristalinas não prosperam experimentalmente, novas fases cristalinas de insumos farmacêuticos ativos podem ser preparadas através de métodos randômicos de investigação laboratorial, o que envolve a variação de condições de cristalização dos fármacos⁴⁶. Proporção de solventes da matriz de cristalização, pH da fase aquosa (quando presente), taxa de evaporação da matriz solvente, temperatura e pressão são algumas das variáveis mais frequentemente experimentadas^{46,47}. Este procedimento é amplamente difundido para o preparo de modificações cristalinas, sendo que a contemplação do maior número possível de ambientes químicos durante a experimentação aumenta a probabilidade de se obter novas formas cristalinas de fármacos⁴⁸.

Aqui, poderíamos citar inúmeros exemplos

de estudos bem sucedidos onde os métodos de investigação de novos polimorfos (incluindo polimorfos verdadeiros, pseudopolimorfos, co-cristais e sais) basearam-se em estratégias de síntese randômica. No entanto, dois estudos conduzidos pelo nosso grupo de pesquisa demonstram com clareza a eficiência de uma investigação sistemática através de métodos randômicos de síntese de polimorfos.

Mebendazol é um anti-helmíntico ativo frente a nematódeos e cestódeos, sendo utilizado em terapêuticas humana e veterinária, principalmente para combater as parasitoses do lúmen intestinal⁴⁹. A sua ação, neste caso, não é dependente da sua concentração sistêmica, sendo ativo tanto contra o estágio larval quanto o adulto dos nematódeos que causam estas infestações e ovocidas contra *Ascaris* e *Trichuris*⁵⁰. No entanto, ele é indicado como fármaco de segunda escolha em alguns estágios sanguíneos de infestação, necessitando nestes casos de absorção sistêmica⁴⁹. O mebendazol é praticamente insolúvel em água e existe em três diferentes formas polimórficas: A, B e C, onde a última é aquela farmacologicamente favorável^{51,52}. Determinações de estruturas cristalinas deste fármaco são escassamente encontradas na literatura, o que dificulta, entre outras coisas, o controle de qualidade de insumos farmacêuticos contendo este fármaco em uma de suas formas cristalinas, desde que padrões de difração de raios X (DRX) em pó provenientes de certa fase cristalina não podem ser confrontados com difratogramas simulados a partir da estrutura cristalina correspondente.

Apesar deste fármaco ser encontrado em pelo menos três formas cristalinas, nenhuma delas havia sido determinada estruturalmente até a condução do estudo

abordado na sequência. Nós usamos uma abordagem envolvendo métodos de experimentação randômica para a obtenção da forma C de mebendazol, aquela considerada farmacologicamente ativa. A forma C já havia sido caracterizada por técnicas espectroscópicas, térmicas e por DRX em pó por outros grupos de pesquisa. Contudo, nós fomos pioneiros no que diz respeito à obtenção de cristais adequados para a determinação estrutural conduzida por DRX em monocristal⁵³. Tais cristais foram obtidos de uma solução do fármaco em metanol após 15 dias, a uma temperatura de 15 °C. Entre centenas de combinações de solventes, pH e temperatura de cristalização, estas condições foram as únicas favoráveis para a formação de cristais de tamanho e individualidade suficientes para a análise de DRX em monocristal, demonstrando a importância dos métodos randômicos de síntese na pesquisa e obtenção de formas cristalinas de ingredientes farmacêuticos ativos. Além do conhecimento da estrutura molecular e supramolecular do fármaco anti-helmíntico dentro de sua forma C, informações estruturais obtidas através deste estudo permitem a simulação de padrões de DRX em pó sob diferentes condições de análise (comprimento de onda dos raios X, geometria do difratômetro, etc.). Tais difratogramas simulados são extremamente úteis para a comparação com padrões experimentais de DRX em pó de insumos farmacêuticos e medicamentos acabados contendo mebendazol, levando à indubitável comprovação da presença da forma C e de outras formas cristalinas deste fármaco em tais amostras.

A determinação das estruturas cristalinas da forma I e da forma II de clortalidona, um fármaco diurético amplamente utilizado para o tratamento de distúrbios relacionados à hipertensão arterial, foi o objetivo de outro estudo conduzido pelo nosso grupo de pesquisa. Como mencionado, duas formas cristalinas de clortalidona eram conhecidas até o momento⁵⁴, embora suas estruturas não houvessem sido ainda determinadas. De uma solução de clortalidona em metanol, nós obtivemos cristais da forma I após cinco dias à temperatura de 27 °C (Figura 3). Estes cristais foram apropriados para a determinação estrutural através da técnica de DRX em monocristal⁵⁵.

Além disso, os procedimentos de cristalização permitiram o isolamento de cristais morfolologicamente distintos daqueles da forma I (Figura 3). Estes cristais foram isolados após uma solução do fármaco em

diclorometano ser mantida durante três dias a temperatura ambiente. O experimento de DRX em monocristal conduzido com um exemplar destes cristais revelou que estávamos diante de uma nova fase sólida de clortalidona, denominada por nós de forma III⁵⁵. Mais uma vez, fica evidente o significado da pesquisa de polimorfos através da variação sistemática das condições de cristalização. Embora cristais da forma II satisfatórios para a análise de DRX em monocristal não foram obtidos ainda, uma nova forma cristalina deste importante fármaco anti-hipertensivo foi descoberta através de síntese randômica. Implicações legais e científicas derivam desta descoberta e de qualquer outro polimorfo de fármaco a ser futuramente sintetizado. Proteção de propriedade intelectual e estudos de transformação entre fases sólidas são alguns pontos merecedores de atenção. Isto se deve ao fato que esta nova fase cristalina pode ser empregada para a formulação de medicamentos contendo clortalidona como o ingrediente farmacêutico ativo. Igualmente, conversões entre fases cristalinas são extremamente indesejáveis devido à alteração e inconstância de propriedades farmacocinéticas do medicamento, e, por esta razão, devem ser extensivamente investigadas para serem evitadas.

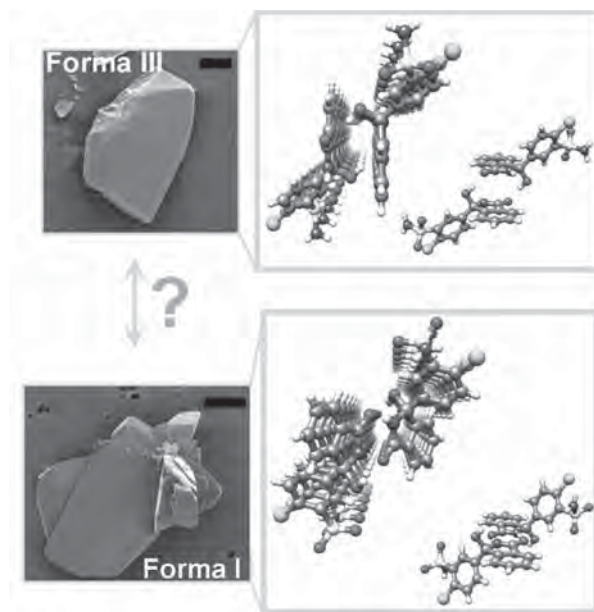


Figura 3. Cristais e dímeros presentes nas estruturas cristalinas da forma I e da forma III de clortalidona⁵⁵. A necessidade de investigações sobre conversões entre estas fases cristalinas é ilustrada no interstício entre as micrografias eletrônicas de varredura dos cristais. Barras: 100 µm.

Influência do Polimorfismo de Fármacos no Desempenho Farmacêutico

A biodisponibilidade de um fármaco é um dos principais parâmetros farmacocinéticos e está intimamente relacionada à sua eficácia, uma vez que este parâmetro é definido como a fração de moléculas intactas de um fármaco disponível à circulação sistêmica ou ao sítio de ação farmacológica, em relação à dose administrada⁵⁶⁻⁵⁸. No que diz respeito às formas farmacêuticas sólidas, a biodisponibilidade de um fármaco é função da sua taxa de absorção gastrointestinal e da fração absoluta absorvida⁵⁹. Nesse sentido, a liberação de um fármaco de sua forma farmacêutica sólida determina sua biodisponibilidade⁶⁰⁻⁶¹.

Por sua vez, a liberação de um fármaco de sua forma farmacêutica sólida envolve a desintegração do medicamento em uma matriz onde então ocorrerá a solubilização⁶². Este processo de transferência de massa de uma forma farmacêutica sólida para uma solução, seja esta sistêmica ou não, é a definição de dissolução de um fármaco⁶¹. Vários parâmetros físicos e químicos governam este processo, como, por exemplo, a composição de uma formulação farmacêutica (presença de excipientes e adjuvantes), compressibilidade, área superficial e forma da partícula, pH e temperatura da matriz onde ocorrerá a dissolução^{63,64}.

Não obstante, a solubilidade no equilíbrio de determinada fase sólida limita o processo de dissolução de um fármaco. A quantidade solúvel de um fármaco em determinado volume de solução será máxima quando ocorrer equilíbrio entre a fase sólida e a fase em solução⁶². Na condição de equilíbrio termodinâmico, as forças de coesão das moléculas em solução à fase sólida são equivalentes às forças de liberação das moléculas do cristal. Agora, não há redução efetiva de energia livre de Gibbs proveniente da solubilização de quantidade adicional do fármaco⁸. Portanto, macroscopicamente não será mais observada solubilização da fase sólida quando a quantidade máxima solúvel for alcançada.

Em última análise, a solubilidade no equilíbrio de uma fase sólida de um fármaco está relacionada à sua eficácia farmacêutica (Figura 4). Por sua vez, a solubilidade no equilíbrio é determinada pela estrutura da fase sólida^{65,66}. Certa quantidade de um fármaco é dissolvida até que

a redução da energia livre de Gibbs do sistema não compense mais a energia livre da rede cristalina^{43,67,68}. A energia livre de solvatação é responsável pela redução da energia livre de Gibbs do sistema e é composta pela entalpia de formação de ligações entre moléculas do solvente e do soluto (favorável à espontaneidade do processo de solubilização) e pela entropia de desordenamento molecular no solvente (desfavorável à espontaneidade do processo de solubilização devido ao ordenamento das moléculas do solvente)⁴³. Similarmente, a energia de rede cristalina também recebe contribuições entrópicas, referentes ao ordenamento molecular no cristal, e entálpicas, devido às forças atrativas entre as espécies moleculares⁴³. Diferentes arranjos intermoleculares caracterizam modificações cristalinas, e, portanto, diferentes ordenamentos moleculares e padrões de interações intermoleculares são descritos para modificações cristalinas de um fármaco, culminando em distintas energias de rede^{8,29}. Consequentemente, modificações cristalinas de fármacos apresentam diferentes solubilidades no equilíbrio e podem apresentar distintas eficácias farmacológicas.



Figura 4. Influência do polimorfismo na biodisponibilidade de um fármaco.

Uma estratégia muito utilizada para melhorar a solubilidade no equilíbrio e, consequentemente, a biodisponibilidade de um fármaco consiste em preparar sais⁶⁹. Em sais, fármacos básicos estão protonados na forma de cátions, enquanto fármacos ácidos estão em suas formas aniônicas. Entretanto, a presença de um grupo protonável em fármacos básicos ou de um grupo dissociável em fármacos ácidos não necessariamente significa que um sal será formado sob condições laboratoriais⁷⁰. Um sal será formado apenas se o pH da solução aquosa ou suspensão de

um fármaco básico é ajustado abaixo de seu pH_{max} , o pH em que a solubilidade do sal é máxima e que varia linearmente com o pK_a do fármaco^{69,71}. No caso de um fármaco ácido, a formação do sal ocorrerá se o pH do meio assumir valores acima do pH_{max} . Portanto, a preparação de um sal pode ser planejada com base no comportamento da solubilidade de um fármaco em função do pH e de seu caráter ácido-base. Para incorporação em formulações de formas farmacêuticas sólidas, fases cristalinas de sais são preferidas devido às relações estequiométricas entre fármacos e contra-íons, os quais podem ser inorgânicos (como, por exemplo, haletos) ou orgânicos (como, por exemplo, ácidos carboxílicos), e a baixas taxas de interconversão sólido-sólido, o que implica em reprodutibilidade de propriedades farmacotécnicas e farmacológicas^{69,72}.

Sais de fármacos podem ser preparados com contra-íons inorgânicos ou orgânicos. Cloridratos de fármacos básicos são sais contendo um ânion inorgânico como contra-íon, mais especificamente, o íon cloreto. Estes sais são apreciados pelas suas características físicas, químicas e técnicas, como praticidade de preparação, elevado rendimento do preparo laboratorial, baixo percentual de impurezas residuais, aperfeiçoamento de propriedades farmacotécnicas e, principalmente, incremento substancial da solubilidade do fármaco quando comparada com a solubilidade da espécie molecular não ionizada⁷³⁻⁷⁹. Há muitos ânions orgânicos que podem ser utilizados na preparação de sais de fármacos básicos. Um dos contra-íons orgânicos mais utilizados para este propósito é o ácido maléico. Quimicamente, ele é um ácido dicarboxílico insaturado formado por quatro átomos de carbono, nomeado sistematicamente ácido 2(Z)-butenodióico. Sais de maleato também podem apresentar vantagens técnicas e solubilidades aperfeiçoadas em relação às fases sólidas contendo apenas o fármaco neutro^{80,81}. Por sua vez, um fármaco ácido pode formar um sal sódico^{82,83} ou um sal de amônio quaternário^{84,85}, por exemplo.

TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO DE POLIMORFOS DE FÁRMACOS

Certas técnicas de caracterização no estado sólido são frequentemente empregadas para identificação e elucidação estrutural em sólidos farmacêuticos⁸⁶. Entre

elas, podemos citar técnicas microscópicas, como a microscopia eletrônica de varredura (MEV), as quais permitem a descrição do hábito cristalino, fornecendo informações morfológicas valiosas para a triagem de modificações cristalinas^{87,88}, técnicas térmicas por calorimetria exploratória diferencial (CED) e termogravimetria (TG)^{89,90}, técnicas espectroscópicas por absorção na região do infravermelho (IV)⁹¹, espalhamento Raman⁹², e ressonância magnética nuclear (RMN)⁹³, e técnicas cristalográficas por DRX^{94,95}.

As técnicas de análises térmicas distinguem modificações cristalinas com base nas transições de fase que sofrem durante alteração da temperatura^{89,90}. Tais técnicas fornecem informações adicionais com respeito a estas transições de fase, como o ponto de fusão, dessolvatação, cristalização e transição vítrea⁸⁹. A técnica de CED permite a quantificação da energia absorvida ou liberada pela amostra quando esta é aquecida, resfriada ou mantida em temperatura constante. A técnica de TG permite mensurar a perda de massa em função da temperatura⁹⁰. Termogramas por CED e TG podem ser correlacionados e exibem diferenças no comportamento térmico de modificações cristalinas, sendo úteis para estabelecimento de relações estruturais e energéticas, assim como para a diferenciação e identificação de modificações cristalinas de fármacos^{96,97}.

A espectroscopia de estado sólido (absorção no IV, espalhamento Raman e RMN) tem tornado-se parte integral das técnicas físicas de caracterização de sólidos farmacêuticos. As técnicas espectroscópicas de absorção no IV e espalhamento Raman exploram os modos vibracionais das moléculas^{91,92}. Bandas de absorção ou espalhamento da radiação na região do IV podem ser atribuídas a grupos funcionais e à conformação molecular, sendo, portanto, úteis na caracterização estrutural de modificações cristalinas de fármacos^{91,92}. Espectros vibracionais de absorção no IV e espalhamento Raman são impressões digitais das formas sólidas, permitindo a caracterização e distinção de modificações cristalinas de fármacos. A espectroscopia vibracional é também importante para caracterizar solvatos isoestruturais e dessolvatos isomórficos, para os quais as técnicas de difração indicam somente mudanças sutis na ordem de longo alcance^{8,29}. Ambas as técnicas oferecem informações sobre a estrutura e conformação molecular do sólido, e a

comparação com os espectros de RMN no estado sólido auxilia a compreensão das mudanças conformacionais ocorridas durante as transições de fase⁹¹⁻⁹³.

Uma das técnicas mais apropriadas para diferenciar formas cristalinas é a DRX, por pó (DRXP) e por monocristal (DRXM)^{94,95}. A análise dos difratogramas obtidos nos experimentos de DRX permite distinguir os diferentes arranjos dos átomos nos sólidos. Através da DRXM é possível determinar a estrutura de moléculas dentro da rede cristalina, fornecendo uma informação essencial sobre a modificação cristalina, uma vez que o critério que define a existência do polimorfismo é a demonstração de estruturas não equivalentes nas redes cristalinas¹. Um fator limitante desta técnica é a necessidade de amostra em forma monocristalina adequada. A DRXP é outra poderosa técnica apropriada para distinguir fases cristalinas com diferentes propriedades estruturais⁹⁵. Diferente da DRXM, a amostra pode estar na forma de um material policristalino (pó), o qual é constituído de cristalitos de dimensões entre 1 e 10 μm ⁹⁸. Em alguns casos favoráveis é possível determinar parâmetros da cela unitária e o grupo espacial, bem como a determinação da estrutura molecular⁹⁹. A técnica de DRXP também pode ser usada para determinação do grau de cristalinidade, análise quantitativa das fases nos sólidos polimórficos e cinética das reações no estado sólido¹⁰⁰.

CONTROLE DE QUALIDADE DE POLIMORFOS DE FÁRMACOS

Defronte ao impacto do polimorfismo sobre as propriedades farmacotécnicas e farmacológicas, a identificação e a caracterização das modificações cristalinas de fármacos devem ser realizadas para assegurar a qualidade de um medicamento, pois, se no momento da formulação não seja verificado qual será o polimorfo empregado, pode-se obter um produto ineficaz ou tóxico devido ao comprometimento da dissolução do fármaco e, conseqüentemente, de sua biodisponibilidade. Haja visto que o processo de manipulação e formulação de medicamentos também pode induzir transformações polimórficas, o controle de qualidade de modificações cristalinas deve ser praticado tanto em insumos farmacêuticos quanto nos produtos farmacêuticos acabados.

Atualmente no Brasil, com a abertura no mercado de medicamentos decorrente da criação do programa de

genéricos, foram criadas várias indústrias farmacêuticas de pequeno e médio porte, além da existência de farmácias magistrais há muitas décadas que também manipulam medicamentos alopáticos. Todavia, o controle de qualidade de fases polimórficas de insumos e produtos farmacêuticos acabados é escasso, em geral, devido ao alto custo das análises afins e à falta de regulamentação e fiscalização.

A necessidade de controle de qualidade de insumos farmacêuticos e medicamentos é evidente no caso do mebendazol. Como mencionado anteriormente, mebendazol é praticamente insolúvel em água e existe em três diferentes formas polimórficas: A, B e C, onde a última é aquela farmacêuticamente preferida devido ao valor médio de solubilidade ser intermediário entre aqueles da forma A (baixa solubilidade, ineficaz) e B (alta solubilidade, tóxico)^{51,52}. As análises de DRX em pó de três medicamentos genéricos de diferentes fornecedores (Figura 5) revelam que, além dos excipientes, os produtos acabados apresentam a forma A ao invés da forma C de mebendazol, aquela eficaz e segura. Ou seja, estes três medicamentos outrora destinados para o uso terapêutico como anti-helmíntico não passam de placebos, expondo a necessidade de um controle de qualidade rigoroso de formas polimórficas de insumos farmacêuticos.

Propriedade Intelectual e o Polimorfismo

Uma nova forma polimórfica pode ser considerada uma invenção, e se tiver uma significativa aplicabilidade industrial poderá ser patenteada, a exemplo do que ocorreu com ranitidina, ritonavir, ampicilina, palmitato de cloranfenicol, celecoxibe, novobiocina, griseofulvina, indometacina, etc.¹⁰¹. As formas sólidas que mostram vantagens adicionais, em termos das propriedades físico-técnicas e físico-químicas, e apresentem realce na bio-eficácia, podem ser entendidas como um novo fármaco.

As pesquisas envolvendo a descoberta de novas formas cristalinas de fármacos são importantes para o processo de patentes, ajudando companhias inovadoras a manter a propriedade intelectual de uma substância. Existem numerosos exemplos onde companhias inovadoras adquiriram patentes sobre uma particular forma polimórfica, que se estenderam além da expiração da patente da molécula básica. Em detrimento disto, há

uma grande preocupação da indústria farmacêutica em exaurir todas as possibilidades de polimorfos de uma dada substância e assim patentear todos os polimorfos possíveis de maneira a proteger o seu produto. Sabe-se que pelas leis de patentes atuais, é considerado como objeto de uma patente, qualquer fármaco que apresente uma nova forma polimórfica ou esteja co-cristalizado com outra substância. Para a indústria farmacêutica detentora da patente de um princípio ativo, isso poderia significar um prejuízo enorme caso o novo polimorfo mostre biodisponibilidade equivalente ao(s) polimorfo(s) original(is) de sua patente. Portanto, isso abre uma nova vertente para os pesquisadores da área farmacêutica: a busca por um polimorfo ou co-cristal de fármacos já conhecidos, apresentando bioequivalência farmacêutica ou até mesmo promovendo as características farmacocinéticas em relação aos polimorfos conhecidos.

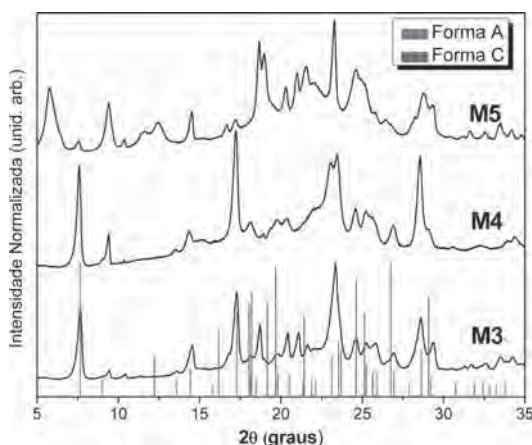


Figura 5. Comparação entre difratogramas de raios X experimentais de medicamentos genéricos contendo mebendazol como princípio ativo oriundos de diferentes fornecedores (linhas contínuas M3, M4 e M5) e difratogramas indexados da forma A e C de mebendazol (linhas verticais).

Considerações Finais

O conhecimento acerca da existência e o controle da formação de modificações cristalinas são fundamentais para que o desempenho farmacêutico de uma pequena molécula esteja dentro dos limites esperados. As características técnicas e farmacológicas de uma molécula bioativa podem ser aperfeiçoadas através da seleção e preparo de certa modificação

cristalina, constituindo em uma atraente alternativa para melhoramento de perfis farmacêuticos através de química supramolecular no estado sólido. Sem dúvida, pesquisadores tangenciando as grandes áreas das ciências farmacêuticas, químicas e físicas devem se deparar com novos desafios e oportunidades relacionadas ao polimorfismo e à engenharia de cristais moleculares de fármacos. Não obstante, o fenômeno do polimorfismo não pode ser negligenciado ao longo de todo o processo de desenvolvimento do medicamento. Não basta dispensar milhões de dólares para o desenvolvimento de um medicamento se não tivermos em mente e em prática o polimorfismo, pois, ao término do processo de desenvolvimento farmacodinâmico, o medicamento pode sucumbir devido as suas características farmacocinéticas inadequadas. Mais adiante, atenções especiais devem ser dadas à estabilidade e à conversão entre fases polimórficas durante a estocagem dos medicamentos em drogarias, farmácias, hospitais, etc., para que não ocorra alterações das propriedades de estado sólido, e, portanto, a bioatividade dos medicamentos seja garantida dentro das faixas esperadas. Neste aspecto, a regulamentação comprometida com o polimorfismo no âmbito de farmacovigilância é evidente, haja visto que, neste caso, o impacto do polimorfismo pode não ser percebido nas etapas iniciais do desenvolvimento do fármaco: as alterações das propriedades de estado sólido ocorreriam durante o armazenamento e só seriam percebidas após o uso pelo paciente. Desta forma, os medicamentos devem ser periodicamente avaliados após introdução no mercado para avaliação da estabilidade e averiguação de conversão entre fases devido à estocagem, denotando a necessidade de laboratórios especializados no controle de polimorfos farmacêuticos.

Por fim, embora o polimorfismo possa parecer um problema para o desenvolvimento farmacêutico, ele deve ser encarado como uma solução para o embate saúde pública versus indústria, uma vez que, se considerarmos o polimorfismo como fator determinante para a produção de medicamentos, talvez possamos conciliar saúde para população e prosperidade para economia. É mais uma questão de postura frente aos desafios e oportunidades oriundos do polimorfismo e engenharia de cristais moleculares de fármacos, uma questão de omissão ou inserção.

Referências

1. Vippagunta, S. R.; Brittain, H. G.; Grant, D. J. W. *Crystalline solids*. Advanced Drug Delivery Reviews, v. 48, p. 3-26, **2001**.
2. Desiraju, G. R. *Polymorphism: the same and not quite the same*. Crystal Growth & Design, v. 8, p. 3-5, **2008**.
3. Bilton, C.; Howard, J. A. K.; Madhavi, N. N. L.; Nangia, A.; Desiraju, G. R.; Allen, F. H.; Wilson, C. C. *When is a polymorph not a polymorph? Helical trimeric O-H center dot center dot center dot O synthons in trans-1,4-diethynylcyclohexane-1,4-diol*. Chemical Communications, n. 17, p. 1675-1676, **1999**.
4. Lu, J.; Rohani, S. *Polymorphism and crystallization of active pharmaceutical ingredients (APIs)*. Current Medicinal Chemistry, v. 16, p. 884-905, **2009**.
5. Hilfiker, P. *Polymorphism in the pharmaceutical industry*. Weinheim, Germany: Wiley-VHC, **2006**. 433 p.
6. Katrincic, L. M.; Sun Y. T.; Carlton, R. A.; Diederich, A. M.; Mueller, R. L.; VOGT, F. G. *Characterization, selection, and development of an orally dosed drug polymorph from an enantiotropically related system*. International Journal of Pharmaceutics, v. 366, p. 1-13, **2009**.
7. Brittain, H. G. *Effects of mechanical processing on phase composition*. Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 91, p. 1573-1580, **2002**.
8. Brittain, H. G. *Polymorphism in pharmaceutical solids*. New York: Marcel Dekker, **1999**. 448 p.
9. Babu, N. J.; Cherukuvada, S.; Thakuria, R.; Nangia, A. *Conformational and synthon polymorphism in furosemide (Lasix)*. Crystal Growth & Design, v. 10, p. 1979-1989, **2010**.
10. Kachrimanis, K.; Fucke, K.; Noisternig, M.; Siebenhaar, B.; Griesser, U. J. *Effects of moisture and residual solvent on the phase stability of orthorhombic paracetamol*. Pharmaceutical Research, v. 25, p. 1440-1449, **2008**.
11. Heng, J. Y. Y.; Williams, D. R. *Wettability of paracetamol polymorphic forms I and II*. Langmuir, v. 22, p. 6905-6909, **2006**.
12. Burley, J. C.; Duer, M. J.; Stein, R. S.; Vrcelj, R. M. *Enforcing ostwald's rule of stages: isolation of paracetamol forms III and II*. European Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 31, p. 271-276, **2007**.
13. Zerkowski, J. A.; Macdonald, J. C.; Whitesides, G. M. *Polymorphic packing arrangements in a class of engineered organic crystals*. Chemistry of Materials, v. 9, p. 1933-1941, **1997**.
14. Akutagawa, T.; Koshinaka, H.; Ye, Q.; Noro, S.; Kawamata, J.; Yamaki, H.; Nakamura, T. *Conformational polymorph of o-aminoanilinium(dibenzo[18]crown-6) supramolecules in [Ni(dmit)₂]⁻ salts*. Chemistry-An Asian Journal, v. 5, p. 520-529, **2010**.
15. Bhatt, P. M.; Azim, Y.; Thakur, T. S.; Desiraju, G. R. *Co-crystals of the anti-HIV drugs lamivudine and zidovudine*. Crystal Growth & Design, v. 9, p. 951-957, **2009**.
16. Maria, T. M. R.; Castro, R. A. E.; Bebian, S. S.; Silva, M. R.; Beja, A. M.; Canotilho, J.; Eusebio, M. E. S. *Polymorphism of trans-1,4-cyclohexanediol: conformational isomorphism*. Crystal Growth & Design, v. 10, p. 1194-1200, **2010**.
17. Dey, S. K.; Das, G. *Conformational polymorphism of a simple tripodal podand bearing nitro functionality*. Crystal Growth & Design, v. 10, p. 754-760, **2010**.
18. Sokolov, A. N.; Sumrak, J. C.; Macgillivray, L. R. *Conformational polymorphism facilitates assignment of trans and cis-conformers of an alpha-substituted oligothiophene via IR spectroscopy*. Chemical Communications, n. 46, p. 82-84, **2010**.
19. Uzarevic, K.; Rubcic, M.; Dilovic, I.; Kokan, Z.; Calogovic, D. M.; Cindric, M. *Concomitant conformational polymorphism: mechanochemical reactivity and phase relationships in the (methanol)cis-dioxo(N-salicylidene-2-amino-3-hydroxypyridine) molybdenum(VI) trimorph*. Crystal Growth & Design, v. 9, p. 5327-5333, **2009**.
20. Stahly, G. P. *Diversity in single- and multiple-component crystals: the search for and prevalence of polymorphs and cocrystals*. Crystal Growth & Design, v. 7, p. 1007-1026, **2007**.
21. Monisette, S. L.; Almarsson, O.; Peterson, M. L.; Remenar, J. F.; Read, M. J.; Lemmo, A. V.; Ellis, S.; Cima, M. J.; Gardner, C. R. *High-throughput crystallization: polymorphs, salts, co-crystals and solvates of pharmaceutical solids*. Advanced Drug Delivery Reviews, v. 56, p. 275-300, **2004**.
22. Braga, D.; Grepioni, F.; Maini, L.; Polito, M. *Crystal Polymorphism and Multiple Crystal Forms*. Molecular Networks, v. 132, p. 25-50, **2009**.
23. Vishweshwar, P.; McMahon, J. A.; Peterson, M. L.; Hickey, M. B.; Shattock, T. R.; Zaworotko, M. J. *Crystal engineering of pharmaceutical co-crystals from polymorphic active pharmaceutical ingredients*. Chemical Communications, n. 36, p. 4601-4603, **2005**.
24. Aakeroy, C. B.; Fasulo, M. E.; Desper, J. *Cocrystal or salt: does it really matter?* Molecular Pharmaceutics, v. 4, p. 317-322, **2007**.
25. Brittain, H. G. *Polymorphism and solvatomorphism 2007*. Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 98, p. 1617-1642, **2009**.
26. Vishweshwar, P.; McMahon, J. A.; Bis, J. A.; Zaworotko, M. J. *Pharmaceutical co-crystal*. Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 95, p. 499-516, **2006**.
27. Childs, S. L.; Stahly, G. P.; Park, A. *The salt-cocrystal continuum: the influence of crystal structure on ionization state*. Molecular Pharmaceutics, v. 4, p. 323-338, **2007**.
28. Moulton, B.; Zaworotko, M. J. *From molecules to crystal engineering: supramolecular isomerism and polymorphism in network solids*. Chemical Reviews, v. 101, p. 1629-1658, **2001**.
29. Berstein, J. *Polymorphism in molecular crystals*. New York: Oxford University Press, **2002**. 410 p.
30. Desiraju, G. R. *Crystal engineering: solid state supramolecular synthesis*. Current Opinion in Solid State & Materials Science, v. 2, p. 451-454, **1997**.
31. Elder, D. P.; Delaney, E.; Teasdale, A.; Eyley, S.; Reif, V. D.; Jacq, K.; Facchine, K. L.; Oestrich, R. S.; Sandra, P.; David, F. *The utility of sulfonate salts in drug development*. Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 99, p. 2948-2961, **2010**.
32. Cheney, M. L.; Mcmanus, G. J.; Perman, J. A.; Wang, Z. Q.; Zaworotko, M. J. *The role of cocrystals in solid-state synthesis: cocrystal-controlled solid-state synthesis of imides*. Crystal Growth & Design, v. 7, p. 616-617, **2007**.
33. Almarsson, O.; Zaworotko, M. J. *Crystal engineering of the composition of pharmaceutical phases. Do pharmaceutical co-crystals represent a new path to improved medicines?* Chemical Communications, n. 17, p. 1889-1896, **2004**.
34. Higashi, K.; Ideura, S.; Waraya, H.; Limwikrant, W.; Moribe, K.; Yamamoto, K. *Simultaneous dissolution of naproxen and flurbiprofen from a novel ternary gamma-cyclodextrin complex*. Chemical & Pharmaceutical Bulletin, v. 58, p. 769-772, **2010**.
35. Dey, A.; Kirchner, M. T.; Vangala, V. R.; Desiraju, G. R.; Mondal, R.; Howard, J. A. K. *Crystal structure prediction of aminols: advantages of a supramolecular synthon approach*

with experimental structures. Journal of the American Chemical Society, v. 127, p. 10545-10559, **2005**.

36. Thalladi, V. R.; Weiss, H. C.; Blaser, D.; Boese, R.; Nangia, A.; Desiraju, G. R. *C-H center dot center dot center dot F interactions in the crystal structures of some fluorobenzenes*. Journal of the American Chemical Society, v. 120, p. 8702-8710, **1998**.
37. Desiraju, G. R.; Kishan, K. V. R. *Crystal-chemistry of some (alkoxyphenyl)propionic acids - the role of oxygen and hydrogen-atoms in determining stack structures of planar aromatic-compounds*. Journal of the American Chemical Society, v. 111, p. 4838-4843, **1989**.
38. Vangala, V. R.; Bhogala, B. R.; Dey, A.; Desiraju, G. R.; Broder, C. K.; Smith, P. S.; Mondal, R.; Howard, J. A. K.; Wilson, C. C. *Correspondence between molecular functionality and crystal structures. Supramolecular chemistry of a family of homologated aminophenols*. Journal of the American Chemical Society, v. 125, p. 14495-14509, **2003**.
39. Khan, M.; Enkelmann, V.; Brunklaus, G. *Crystal engineering of pharmaceutical co-crystals: application of methyl paraben as molecular hook*. Journal of the American Chemical Society, v. 132, p. 5254-5263, **2010**.
40. Ranjbar, P. R.; Vafakish, B.; Abbasi, A.; Fischer, A. *Host-guest interaction in propeller-shaped molecules. Part one: single crystal X-ray analysis of benzylidene-1,1'-bis-2-naphthol solvent cocrystals*. Zeitschrift fur Kristallographie, v. 224, p. 499-505, **2009**.
41. Martins, F. T.; Paparidis, N.; Doriguetto, A. C.; Ellena, J. *Crystal engineering of an anti-HIV drug based on the recognition of assembling molecular frameworks*. Crystal Growth and Design, v. 9, p. 5283-5292, **2009**.
42. Banerjee, R.; Bhatt, P. M.; Ravindra, N. V.; Desiraju, G. R. *Saccharin salts of active pharmaceutical ingredients, their crystal structures, and increased water solubilities*. Crystal Growth & Design, v. 5, p. 2299-2309, **2005**.
43. Silva, L. A.; Martins, C. R.; Andrade, J. B. *Why are all nitrates soluble?* Quimica Nova, v. 27, p. 1016-1020, **2004**.
44. Khurshid, S.; Haire, L. F.; Chayen, N. E. *Automated seeding for the optimization of crystal quality*. Journal of Applied Crystallography, v. 43, p. 752-756, **2010**.
45. Khan, A. N.; Hong, P. D.; Chuang, W. T.; Shih, K. S. *Crystallization kinetics and structure of poly(trimethylene terephthalate)/monolayer nano-mica nanocomposites*. Materials Chemistry and Physics, v. 119, p. 93-99, **2010**.
46. Li, H. T.; Kiang, Y. H.; Jona, J. *Multiple approaches to pharmaceutical polymorphism investigation - A case study*. European Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 38, p. 426-432, **2009**.
47. Altonen, J.; Alleso, M.; Mirza, S.; Koradia, V.; Gordon, K. C.; Rantanen, J. *Solid form screening - A review*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, v. 71, p. 23-37, **2009**.
48. Fabbiani, F. P. A.; Allan, D. R.; David, W. I. F.; Davidson, A. J.; Lennie, A. R.; Parsons, S.; Pulham, C. R.; Warren, J. E. *High-pressure studies of pharmaceuticals: an exploration of the behavior of piracetam*. Crystal Growth & Design, v. 7, p. 1115-1124, **2007**.
49. França, F. F. A. C. *Andrejus korolkovas: Dicionário Terapêutico Guanabara*. 10. ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, **2003**.
50. Tracy, J. W.; Webster, L.T. *Fármacos Usados No Tratamento Das Helminthíases* In: Gilman, A. G.; Hardman, J. G.; Molinoff, P. B. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 9 ed. Rio de Janeiro, McGraw - Hill Interamericana Editores, **1996**. pp 741-753.
51. Swanepoel, E.; Liebenberg, W.; Devarakonda, B.; De Villiers, M. M. *Developing a discriminating dissolution test for three mebendazole polymorphs based on solubility differences*. Pharmazie, v. 58, p. 117-121, **2003**.
52. Swanepoel, E.; Liebenberg, W.; De Villiers M. M. *Quality evaluation of generic drugs by dissolution test: changing the USP dissolution medium to distinguish between active and non-active mebendazole polymorphs*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, v. 55, p. 345-349, **2003**.
53. Martins, F. T.; Neves, P. P.; Ellena, J.; Camí, G. E.; Brusau, E. V.; Narda, G. E. *Intermolecular contacts influencing the conformational and geometric features of the pharmaceutically preferred mebendazole polymorph C*. Journal of Pharmaceutical Sciences, v.98, p.2336 - 2344, **2009**.
54. Kountourellis, J. E.; Markopoulou, C. K.; Underwood, F. A.; Chapman, B.; *Characterization of 12 diuretics*. Journal of Chemical and Engineering Data, v. 37, p. 187-191, **1992**.
55. Martins, F. T.; Bocelli, M. D.; Bonfilio, R.; De Araújo, M. B.; De Lima, P. V.; Neves, P. P.; Veloso, M. P.; Ellena, J.; Doriguetto, A. C. *Conformational Polymorphism in Racemic Crystals of the Diuretic Drug Chlortalidone*. Crystal Growth & Design, v.9, p.3235 - 3244, **2009**.
56. Chiou, W. L. *The rate and extent of oral bioavailability versus the rate and extent of oral absorption: clarification and recommendation of terminology*. Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, v. 28, p. 3-6, **2001**.
57. Swarbrick, J. *Current concepts in the biopharmaceutical sciences: dosage form design and bioavailability*. Philadelphia: Lea & Febiger, **1973**. 230 p.
58. Chiou, W. L.; Chung, S. M.; Wu, T. C. *Apparent lack of effect of P-glycoprotein on the gastrointestinal absorption of a substrate, tacrolimus, in normal mice*. Pharmaceutical Research, v. 17, p. 205-208, **2000**.
59. Chiou, W. L.; Buehler, P. W. *Comparison of oral absorption and bioavailability of drugs between monkey and human*. Pharmaceutical Research, v. 19, p. 868-874, **2002**.
60. Khan, M. Z. I. *Dissolution testing for sustained or controlled release oral dosage forms and correlation with in vivo data: challenges and opportunities*. International Journal of Pharmaceutics, v. 140, p. 131-143, **1996**.
61. Hersey, J. A.; Marty, J. J. *Drug dissolution - Critical review*.

Manufacturing Chemist and Aerosol News, v. 46, p. 43-53, **1975**.

62. Manadas, R.; Pina, M. E.; Veiga, F. *A dissolução in vitro na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada*. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 38, p. 375-400, **2002**.
63. Huang, L. F.; Tong, W. Q. *Impact of solid state properties on developability assessment of drug candidates*. Advanced Drug Delivery Reviews, v. 56, p. 321-334, **2004**.
64. Horter, D.; Dressman, J. B. *Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract*. Advanced Drug Delivery Reviews, v. 46, p. 75-87, **2001**.
65. Kreyes, A.; Ellinger, S.; Landfester, K.; Defaux, M.; Ivanov, D. A.; Elschner, A.; Friedrichsen, T. M.; Ziemer, U. *Fine tuning of solid-state properties of septithiophenes by tailoring the substituents*. Chemistry of Materials, v. 22, p. 2079-2092, **2010**.
66. Bhatt, P. M.; Ravindra, N. V.; Banerjee, R.; Desiraju, G. R. *Saccharin as a salt former: enhanced solubilities of saccharinates of active pharmaceutical ingredients*. Chemical Communications, n. 8, p. 1073-1075, **2005**.
67. Parshad, H.; Frydenvang, K.; Liljefors, T.; Larsen, C. S. *Correlation of aqueous solubility of salts of benzylamine with experimentally and theoretically derived parameters. A multivariate data analysis approach*. International Journal of Pharmaceutics, v. 237, p. 193-207, **2002**.
68. Surov, A. O.; Szternier, P.; Zielenkiewicz, W.; Perlovich, G. L. *Thermodynamic and structural study of tolafenamic acid polymorphs*. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, v. 50, p. 831-840, **2009**.
69. Serajuddin, A. T. M. *Salt formation to improve drug solubility*. Advanced Drug Delivery Reviews, v. 59, p. 603-616, **2007**.
70. Paulekuhn, G. S.; Dressman, J. B.; Saal, C. *Trends in active pharmaceutical ingredient salt selection based on analysis of the Orange Book Database*. Journal of Medicinal Chemistry, v. 50, p. 6665-6672, **2007**.
71. Stahl P. H.; Wermuth, C. G. *Handbook of pharmaceutical salts: properties, selection, and use*. Weinheim, Germany: Wiley-VHC, **2002**, 374 p.
72. Jones, H. P.; Davey, R. J.; Cox, B. G. *Crystallization of a salt of a weak organic acid and base: solubility relations, supersaturation control and polymorphic behavior*. Journal of Physical Chemistry B, v. 109, p. 5273-5278, **2005**.
73. Daiichi Sankyo K.K. Y Nakamura; C. Sato; T. Miyamoto; H. Kajino. *Pharmaceutical composition for treating diabetes, hyperlipidemia, polycystic ovarian syndrome or atherosclerosis, has crystal of 5-4-6-methoxy-1-methyl-1H-benzimidazole-2-yl-methoxy-benzyl thiazolidine-2,4-dione hydrochloride*. JP2008044932-A, 28 Feb. **2008**.
74. Synthon BV. R. J. H. Westheim. *New crystalline erlotinib hydrochloride hydrate is epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor useful for preparing anhydrous erlotinib hydrochloride and treating proliferative disorders and cancer e.g. ovarian cancer*. WO2008049645-A2, 02 May **2008**.
75. Dipharma Spa. G. Castaldi; G. Barreca; P. Allegrini; G. Ventimiglia; G. Balleca; J. Ventimilia. *New monohydrate crystalline form of fexofenadine hydrochloride useful in therapy and as antihistaminic, antiallergic and bronchodilator medicaments*. US2005282860-A1, 22 Dec. **2005**.
76. Kissei Pharm Co Ltd. H. Isawa; M. Toda. *Crystal of specific dimethyl phenoxy ethyl acetate hydrochloride hydrate derivative used in pharmaceutical composition for preventing and treating diseases such as urinary incontinence, neurogenic bladder dysfunction and nocturia*. WO2006118087-A1, 09 Nov. **2006**.
77. Cipla Ltd. D. R. Rao; R. Kankan. *New crystalline form of sibutramine (N-(1-(1-(4-chlorophenyl)cyclobutyl)-3-methylbutyl)-N,N-dimethyl-amine) free base is a neuronal monoamine reuptake inhibitor useful to treat/prevent/ameliorate/eliminate e.g. depression*. KR2006034636-A, 18 Nov. **2004**.
78. Wyeth Corp. J. Schmid; J. J. Bicksler. *New hydrochloride salt of quinoline and its crystalline monohydrochloride salt useful for treating e.g. dementia, Alzheimer's disease, schizophrenia and depression*. WO2007146115-A2, 21 Dec. **2007**.
79. Li, S. F.; Doyle, P.; Metz, S.; Royce, A. E.; Serajuddin, A. T. M. *Effect of chloride ion on dissolution of different salt forms of haloperidol, a model basic drug*. Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 94, p. 2224-2231, **2005**.
80. Schering Corp. M. Hu; S. Paliwal; N. Shih; F. Guenter; I. Mergelsberg. *New crystalline esylate, mesylate, maleate and oxalate salt forms of (5S,8S)-8-((1R)-1-(3,5-bis-(trifluoromethyl) phenyl)-ethoxy)-methyl)-8-phenyl-1,7-diazaspiro(4.5)decan-2-one, useful in pharmaceutical composition for treating nausea*. WO2007114922-A2, 11 Oct. **2007**.
81. Reddy's Lab Ltd. S. Eswaraiah; G. M. Reddy; J. M. Reddy; K. V. Rambabu; B. V. Bhaskar. *New crystalline forms I and II of amlodipine maleate useful as anti-ischemic and anti-hypertensive agents*. US2007004783-A1, 04 Jan. **2007**.
82. Fini, A.; Fazio, G.; Rodriguez, M. G.; Cavallari, C.; Passerini, N.; Rodriguez, L. *Formation of ion-pairs in aqueous solutions of diclofenac salts*. International of Journal Pharmaceutics, v. 187, p. 163-173, **1999**.
83. O'Connor, K. M.; Corrigan, O. I. *Preparation and characterization of a range of diclofenac salts*. International of Journal Pharmaceutics, v. 226, p. 163-179, **2001**.
84. O'Connor, K. M.; Corrigan, O. I. *Comparison of the physicochemical properties of the N-(2-hydroxyethyl) pyrrolidine, diethylamine and sodium salt forms of diclofenac*. International of Journal Pharmaceutics, v. 222, p. 281-293, **2001**.
85. Tantishaiyakul, V. *Prediction of aqueous solubility of organic salts of diclofenac using PLS and molecular modeling*. International of Journal Pharmaceutics, v. 275, p. 133-139, **2004**.
86. Raw, A. S.; Furness, M. S.; Gill, D. S.; Adams, R. C.; Holcombe, F. O.; Yu, L. X. *Regulatory considerations of pharmaceutical solid polymorphism in abbreviated new drug applications (ANDAs)*. Advanced Drug Delivery Reviews, v. 56, p. 397-414, **2004**.
87. Carini, J. P.; Pavei, C.; Silva, A. P. C.; Machado, G.; Mexias, A. S.; Pereira, V. P.; Fialho, S. L.; Mayorga, P. *Solid state evaluation of some thalidomide raw materials*. International Journal of Pharmaceutics, v. 372, p. 17-23, **2009**.
88. Romero, A. J.; Savastano, L.; Rhodes, C. T. *Monitoring crystal modifications in systems containing ibuprofen*. International Journal of Pharmaceutics, v. 99, p. 125-134, **1993**.
89. Silva, C. C. P.; Martins, F. T.; Honorato, S. B.; Boechat, N.; Ayala, A. P.; Ellena, J. *Triple structural transition below room temperature in the antifilarial drug diethylcarbamazine citrate*. Crystal Growth & Design, v. 10, p. 3094-3101, **2010**.
90. Roy, S.; Aitipamula, S.; Nangia, A. *Thermochemical analysis of venlafaxine hydrochloride polymorphs 1-5*. Crystal Growth & Design, v. 5, p. 2268-2276, **2005**.
91. Zencirci, N.; Gelbrich, T.; Apperley, D. C.; Harris, R. K.; Kahlenberg, V.; Griesser, U. J. *Structural features, phase*

relationships and transformation behavior of the polymorphs I-VI of phenobarbital. *Crystal Growth & Design*, v. 10, p. 302-313, **2010**.

92. Skorda, D.; Kontoyannis, C. G. *Identification and quantitative determination of atorvastatin calcium polymorph in tablets using FT-Raman spectroscopy*. *Talanta*, v. 74, p. 1066-1070, **2008**.
93. Virtanen, T.; Maunu, S. L. *Quantification of a polymorphic mixture of an active pharmaceutical ingredient with solid state C-13 CPMAS NMR spectroscopy*. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 394, p. 18-25, **2010**.
94. Brittain, H. G. *X-ray diffraction II: using single-crystal X-ray diffraction to study polymorphism and solvatomorphism*. *Spectroscopy*, v. 15, p. 34-39, **2000**.
95. Ferreira, F. F.; Antoni, S. G.; Rosa, P. C. P.; Santos, C. D. P. *Crystal structure determination of mebendazole form a using high-resolution synchrotron X-ray powder diffraction data*. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 99, p. 1734-1744, **2010**.
96. Caira, M. R.; Bettinetti, G.; Sorrenti, M.; Catenacci, L. *Relationships between structural and thermal properties of anhydrous and solvated crystalline forms of brodimoprim*. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 96, p. 996-1007, **2007**.
97. Jankovic, B.; Mentus, S. *Thermal stability and nonisothermal kinetics of Folnak (R) degradation process*. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 36, p. 980-992, **2010**.
98. Giacovazzo, C. *Fundamentals of crystallography*. New York: Oxford University Press, **1992**. 674 p.
99. Stephenson, G. A. *Structure determination from conventional powder diffraction data: application to hydrates, hydrochloride salts, and metastable polymorphs*. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 89, p. 958-966, **2000**.
100. Yu, L. X.; Furness, M. S.; Raw, A.; Outlaw, K. P. W.; Nashed, N. E.; Ramos, E.; Miller, S. P. F.; Adams, R. C.; Fang, F.; Patel, R. M.; Holcombe, F. O.; Chiu, Y. Y.; Hussain, A. S. *Scientific considerations of pharmaceutical solid polymorphism in abbreviated new drug applications*. *Pharmaceutical Research*, v. 20, p. 531-536, **2003**.
101. *The United States Pharmacopeia XXXI and National Formulary XXVI*; The United States Pharmacopeial Convention, Inc.: Rockville, MD, **2008**.

Felipe T. Martins

Instituto de Química, Universidade Federal de Goiás, CP 131, CEP 74001-970, Goiânia/GO, Brasil.

e-mail: felipe@quimica.ufg.br

Doenças Negligenciadas – Malária: Testes com Chalconas e seus Derivados

Wender A. Silva & Larissa G. Maciel

O desenvolvimento de novas chalconas e análogos vêm crescendo consideravelmente. A intenção desses estudos está em encontrar análogos com atividades comparáveis aos compostos utilizados comercialmente hoje, e que não desenvolva resistência do parasita ao medicamento. Essa pequena revisão visa mostrar alguns estudos realizados nos últimos anos com o objetivo de auxiliar em pesquisas futuras.

Palavras-chave: *Chalconas, Ação Antimalarial, Plasmodium ssp.*

The development of new chalcones and analogues has been growing considerably. The purpose of these studies is to find analogues with similar activities to compounds commercially used nowadays and that the parasite does not develop resistance to the drug. This review aims some studies carried out in recent years in order to assist in future research.

Keywords: *Chalcones, Antimalarial Activity, Plasmodium ssp.*

Introdução

Ainda hoje, segundo estimativas cerca de 1 milhão de pessoas por ano vão a óbito no mundo devido a doenças negligenciadas (são doenças endêmicas e tropicais onde a maior incidência ocorre em países subdesenvolvidos da África, Ásia e América Latina) como malária, dengue, esquistossomose, elefantíase, doença de Chagas.¹ Um dos principais motivos do elevado numero de mortes se dá pela ausência de suporte no diagnóstico e no tratamento destes tipos de doenças, como a maior incidência se dá em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento para as grandes indústrias farmacêuticas não há apelo econômico no desenvolvimento de novos fármacos. Embora haja algumas ações governamentais e não governamentais no intuito de melhorar a relação custo-desenvolvimento, principalmente quando se analisa os impactos que essas doenças trazem no que tange gastos na saúde publica.

Em face ao exposto surgiu em meados de 2003, com intuito de pesquisar, desenvolver e disponibilizar medicamentos eficazes e financeiramente acessíveis para suprir deficiências no tratamento de doenças negligenciadas a **Drugs for Neglected Diseases Initiative (DNDi)**¹, uma iniciativa dos médicos sem fronteiras e mais organizações públicas de pesquisa - Kenya Medical Research Institute, Indian Council of Medical Research, Malaysian Ministry of Health, Fundação Oswaldo Cruz, o Instituto Pasteur da França e mais o PNUD/Banco Mundial/Programa Especial de Pesquisa e Treinamento em Doenças Tropicais da Organização Mundial de Saúde (OMS/TDR). Estruturalmente a DNDi é uma organização sem fins lucrativos, cujo principal foco principal é até 2014 fornecer de seis a oito novos tratamentos que atendam às necessidades dos pacientes, e como objetivo secundário, a DNDi se esforça para utilizar e fortalecer a capacidade de pesquisa existente nos países endêmicos, além de tentar conscientizar o governo na sua responsabilidade no desenvolvimento e tratamento da população acometida por essas doenças.

MALÁRIA

A malária é uma doença infecciosa grave causada por um parasita, o Plasmódio as principais espécies são: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* e *Plasmodium vivax*². Este último é

transmitido ao ser humano através da picada de um mosquito fêmea, o vetor é o Anopheles (*Anopheles sp*), é encontrado frequentemente nos países tropicais (Sudeste asiático, África, América Central) e subtropical (Brasil). A doença provocada pelo *P.vivax* é a mais comum, principalmente no Brasil, Figura 1, também conhecida como malária benigna, já a provocada pelo o *malariae* é a menos grave, no caso da infecção causada pela espécie *ovale* é típica da África. A contaminação oriunda do *P. falciparum* é mais danosa a saúde podendo levar a forma letal de malária. A malária também é conhecida como febre quartã, febre terçã benigna, febre terçã maligna, sezão, paludismo, maleita, tremedeira. Segundo a OMS hoje é responsável por até 300 milhões de casos clínicos por ano.³

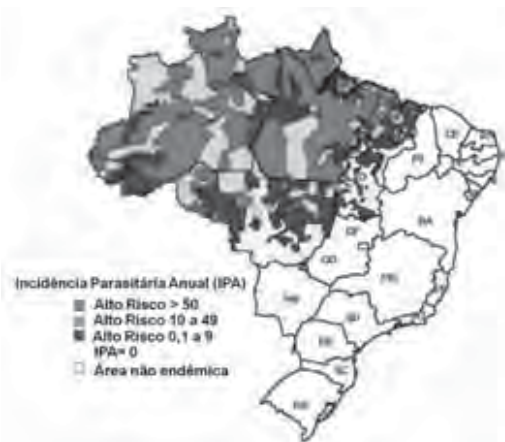


Figura 1. Áreas endêmicas de malária no Brasil (adaptado referência 2).

De acordo com o manual de terapêutica da malária da funasa (Fundação Nacional de Saúde)², o ciclo biológico do protozoário se dá da seguinte forma. “A infecção inicia-se quando esporozoítos infectantes são inoculados no homem pelo inseto vetor. Estas formas desaparecem da circulação sangüínea do indivíduo suscetível dentro de 30 a 60 minutos para alcançarem os hepatócitos, onde evoluem. Após invadir o hepatócito, os esporozoítos se diferenciam em trofozoítos pré-eritrocíticos. Estes se multiplicarão por reprodução assexuada do tipo esquizogonia, dando origem aos esquizontes teciduais e posteriormente a milhares de merozoítos que invadirão os eritrócitos. Esta primeira fase do ciclo é denominada exo-eritrocítica, pré-eritrocítica ou tecidual e, portanto, precede o ciclo sangüíneo do parasito (Figura 2).

O desenvolvimento nas células do fígado requer aproximadamente uma semana para o *P. falciparum* e *P. vivax* e cerca de duas semanas para o *P. malariae*. Nas infecções por *P. vivax*, o mosquito vetor inocula populações geneticamente distintas de esporozoítos: algumas se desenvolvem rapidamente, enquanto outras ficam em estado de latência no hepatócito, sendo, por isso, denominadas hipnozoítos (do grego hypnos, sono). Estes hipnozoítos são responsáveis pelas recaídas da doença, que ocorrem após períodos variáveis de incubação, em geral dentro de seis meses para a maioria das cepas de *P. vivax*.”

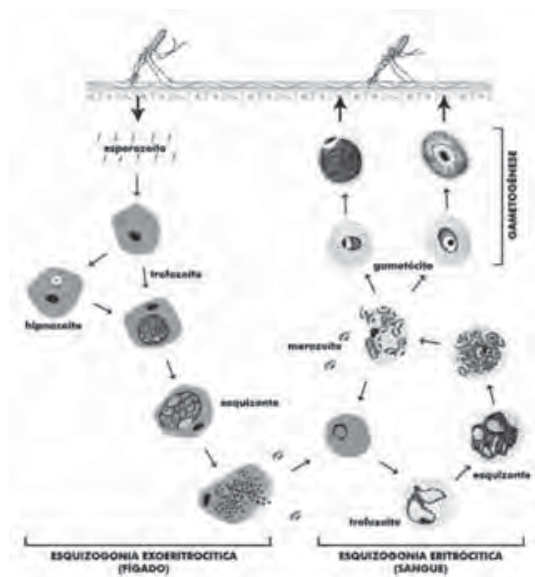


Figura 2. Ciclo biológico do protozoário.(adaptado referência 2).

QUIMIOTERAPIA

A falta de um tratamento efetivo contra as espécies de plasmódio mais recorrentes no Brasil (*P. vivax* e *P. falciparum*) e a dificuldade em diferenciar clinicamente a infecção das espécies ou mesmo infecções simultâneas, torna a busca por quimioterápicos específicos mais atrativos, principalmente pelo fato da ação dos mesmos se dar em estágios bem definidos do ciclo biológico do protozoário. De modo geral o tratamento da malária visa principalmente cessar o estágio da esquizogonia sangüínea, estágio esse que indica manifestações clínicas da infecção². No entanto, pelos vários estágios descritos no ciclo biológico, torna-se também importante no tratamento a erradicação de formas latentes do parasita no ciclo tecidual (hipnozoítas), evitando assim as famosas

recaídas. Durante o processo de desenvolvimento de novos protipos se deve implementar o uso de vacinas, no caso da malária essa tentativa data mais de 30 anos, porém seu uso ainda é um desafio uma vez que não age em todos os tipos de *Plasmodium* e sua ação deverá atuar em etapas específicas do ciclo de vida do protozoário⁴. Os principais fármacos utilizados estão listados abaixo e ilustrados na Figura 3:

- Quinolinometanóis naturais: quinina;
- Quinolinometanóis sintéticos: mefloquina;
- Fenantrenometanóis: halofantrina;
- 4-aminoquinolinas (cloroquina e amodiaquina);
- 8-aminoquinolinas (primaquina);
- Lactonas sesquiterpênicas: derivados da artemisinina;
- Naftacenos: tetraciclina (doxiciclina);
- Lincosaminas: clindamicina.
- Naftoquinonas (atovaquona).

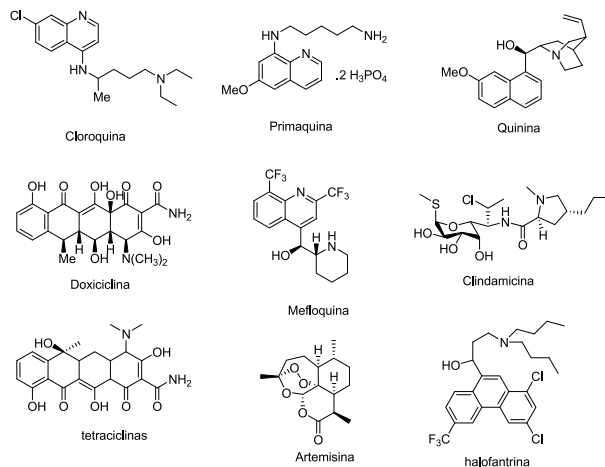


Figura3. Principais quimioterápicos utilizados no tratamento da malária².

A quinina faz parte da família das quinolinas fazem parte dessa classe principalmente as 4-aminoquinolinas, 8-aminoquinolinas e os quinolinometanóis. Essa classe é ativa frente às formas eritrocíticas de *P. falciparum* e *P. vivax*. Dessa classe a cloroquina é o mais eficaz, uma das substâncias mais utilizadas no combate e profilaxia da malária, mas infelizmente devido ao uso abusivo para esse fim levou à resistência⁵.

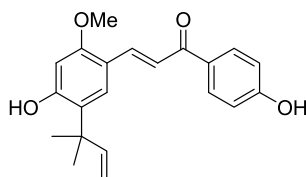


Figura 4. Estrutura da Licochalcona A.

Outra classe de fármacos bastante utilizados são os derivados do fenantreno, especificamente a halofantrina, apresenta alta eficiência contra a malária resistente à cloroquina e tem sido avaliado para o uso humano, apresentando com efeitos colaterais distúrbios gastrintestinais⁵.

O uso da mefloquina requer doses mínimas quando comparada a outros fármacos já utilizados no combate ao *Plasmodium falciparum* resistente à cloroquina⁵. Efeitos colaterais são relatados, os principais são lesões gastrintestinais, tonturas e efeitos psicológicos temporários, com isso seu uso não é recomendado a pessoas com histórico de epilepsia ou desordens psiquiátricas.

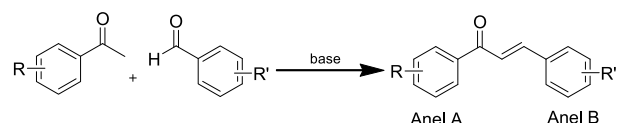
A artemisinina é um produto natural extraído da *Artemisia annua*, foi isolada na década de 70⁶, vários análogos já foram sintetizados com intuito de se avaliar suas atividades um desses são os derivados sesquiterpênicos que possuem uma ponte de peróxido sobre o ciclo de 7 membros do sistema tricíclico agindo como esquizotônicas sanguíneas, atuando também como gametocida, fazendo com que haja redução de formas resistentes⁷.

Muitos protótipos desenvolvidos nos últimos anos com a ação de inibir a atividade desse protozoário possuem relatos de resistência, deixando o tratamento ineficiente⁸. A busca emergencial de novos compostos com alta atividade antimalarial é justificada especialmente ao se gerar novas moléculas com ação igual ou superior a suas antecessoras que preferencialmente não gerem resistência durante o tratamento e estejam ancoradas em simplificações moleculares e na utilização de conceitos como a hibridização molecular. Partindo dessa premissa uma classe extremamente promissora, por possuir um amplo espectro de atividade e grande versatilidade sintética principalmente após o isolamento da Licochalcona A (Figura 4) e identificação de atividade frente à malária são as chalconas. Nos últimos anos houve um maior interesse em se investigar essa classe frente ao *plasmodium sp* com boa eficiência, muito provavelmente

esse êxito se deve a adição de uma alguma espécie nucleofílica à ligação dupla da enona que é um excelente aceptor de Michael, posteriormente alguns resultados serão discutidos.

CHALCONAS

Por definição chalconas (1,3-diaril-2-propen-1-onas) são cetonas α,β -insaturadas (Esquema 1), onde tanto o fragmento oriundo da carbonila quanto o fragmento olefínico estão ligados a anéis aromáticos. São precursoras de flavonóides e isoflavonóides que estão presentes na dieta humana, esta classe de compostos se torna de grande interesse apresentando vários estudos de isolamento, identificação e investigação de propriedades biológicas e farmacológicas.⁹



Esquema 1. Síntese de Chalconas

Algumas aplicações e propriedades das chalconas se destacam como, por exemplo: estudos de atividade multi-biológicas, como anti-inflamatórios¹⁰, anti-pirético¹¹, efeitos anti-mutagênicos¹², atividade antitumoral¹³, atividade contra *Mycobacterium tuberculosis*¹⁴, antifúngico¹⁵, antiviral¹⁶, inclusive com atividade anti-HIV¹⁷.

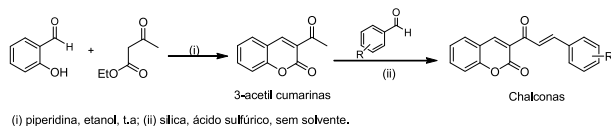
Estudos de Casos

Em estudos já realizados e descritos na literatura¹⁸ mostram de maneira geral a relação entre a estrutura e atividade das chalconas nos mecanismos de ação dos antimaláricos. Dentre os vários aspectos se destacam: (i) a influência do anel B sobre a atividade está no tamanho e volume das substituições enquanto no anel A o aspecto primordial é a hidrofobicidade, (ii) Substituições com halogênios (principalmente cloro e flúor), no anel A não necessariamente irá incrementar a atividade antimalárica do composto, isso irá depender do tipo de substituição no anel B, para que haja sinergismo entre os grupos substituintes nos anéis, (iii) fatores estéricos e hidrofóbicos, poderá ser uma limitação tanto que o tamanho da molécula ao longo do eixo X das chalconas é relativamente pequeno, da mesma maneira que o crescimento da molécula no eixo Y deve ser

limitada para que não haja decréscimo nas interações e por conseguinte na atividade, (iv) alta densidade de elétrons nos C₃, C₄ do anel B poderá interferir positivamente na atividade do composto em estudo, (v) a condição de existir grupos aceptores de ligação de hidrogênio no C₃ e C₄ do anel B, para que se direcione a geração de ligações de hidrogênio mais eficientes, um bom exemplo é a licochalcona A (Figura 4).

A licochalcona A é isolada a partir de extratos de raízes da *Glycyrrhiza glabra*¹⁹ e tem sido relatada como uma molécula promissora com alta atividade antimalárica, a partir de uma varredura *in vitro* frente à cepa sensível a cloroquina (3D7) e a cepa resistente a cloroquina (DD2) isolado a partir do *Plasmodium falciparum*.²⁰ A eficiência desta classe de compostos também foi confirmada frente a outras espécies de *Plasmodium* (*P. yoelii*, com ocorrência na África) testados em camundongos. Com isso proporcionou interesse em projetar e sintetizar novos tipos chalconas e bischalconas e analisar a influência de grupos substituintes bem como a importância de seus posicionamentos com o objetivo de identificar potenciais alvos antimaláricos.

O estudo realizado por Wanare *et al.*²¹ se baseou no uso de hibridização molecular na síntese de α -piranochalconas (derivados de chalconas e também dos flavonóides). Dos compostos sintetizados e analisados, cinco obtiveram resultados significativos atividades (IC₅₀ < 10 μ g/mL), melhor representados no Esquema 2. De acordo como os autores, uma possível justificativa para alta atividade dessas moléculas pode ser a hidrofobicidade e as interações dos substituintes no sítio ativo da enzima falcipaina Figura 5. A alta atividade dos compostos trimetoxila substituídos está de acordo com a influência da hidrofobicidade e volume estérico no anel A. Entre os compostos dissustituídos, os compostos mono-hidroxilado são mais ativo do que os derivados tipo dimetóxi substituído.



Esquema 2. Síntese da α – piranochalconas obtida a partir da acetilcumarina

No trabalho de Dominguez *et al.*²² os estudos foram

baseados em sistemas derivados de vinil sulfonas (Figura 6), dos compostos sintetizados nove compostos entre mono e dissustituídos tiveram IC₅₀ abaixo de 10 μ g/mL perante o *Plasmodium Falciparum*. Os tipos de substituintes utilizados nos compostos com os valores dos respectivos IC₅₀ estão dispostos na Tabela 1.

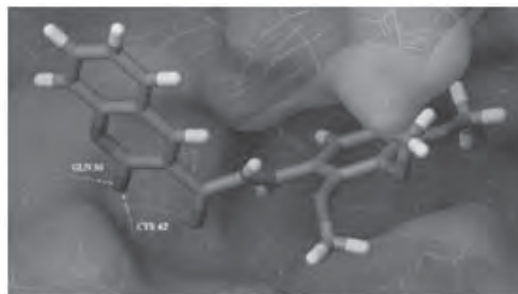


Figura 5. Docking da piranochalcona com resíduo cys 42 do sítio ativo da enzima falcipaina.²¹

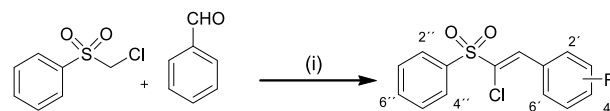


Figura 6. Reagentes e produto da reação de síntese do cloro-vinil sulfona.

A partir dos resultados obtidos, os autores discutem sobre a importância dos grupos 3,4-metilenodioxila localizado no anel aromático oriundo do aldeído, bem como o grupo 2-cloroquinolinil também oriundo do fragmento do aldeído, tem grande influência na atividade contra o *P. Falciparum*, podendo ocorrer alguma interação entre a chalcona e a enzima por mecanismos ainda não identificados. Compostos com a presença de substituintes com cloro, nitro ou naftila em diferentes posições dos anéis aromáticos apresentam atividade antimalárica, porém nenhuma dessas modificações estruturais aproximou ao nível de atividade compostos da entrada 3 e 6, mostrados na Tabela 1. Posteriormente será sintetizada uma segunda geração de compostos, baseado em SAR com objetivo de diminuir a concentração do IC₅₀ para ordem de nM, utilizando como fragmentos precursores os das entradas 3 e 7.

Segundo Domínguez *et al.*²³ a maioria das sulfonamidas-chalconas dissustituídas ou tri-substituída (Figura 7) com grupos metoxila possuem atividades significativas na inibição da β -hematita. Foi observado

também que compostos com substituições (Cl, F, CH₃ ou OCH₃) não aumentam a atividade sulfonamidas-chalconas quando comparado, com os compostos di e trimetoxila substituídos. Uma informação importante é que compostos que não são fortemente básicos não vão possuir uma boa atividade antimalárica, uma vez que o parasita após se ligar as hemácias se armazenam em vacúolos digestivos ácidos, no qual a hemozoína (hidrolise da hemoglobina para produção do pigmento malárico), é formada.

Tabela 1. Substituintes da cloro-vinilsulfona e suas concentrações capazes de inibir 50% de uma determinada atividade (adaptada)²².

Entrada	Substituintes	IC ₅₀ (μM)
1	2,4-diCl ₂	0.96
2	4-OMe	0.47
3	3,4-OCH ₂ O-	0.053
4	4-Cl	0.083
5	3,4-diCl ₂	0.059
6	2-(1-naftil)	0.058
7	2-Cl-3-quinolil	0.025
8	4-NO ₂	0.073
9	1-naftil	0.075

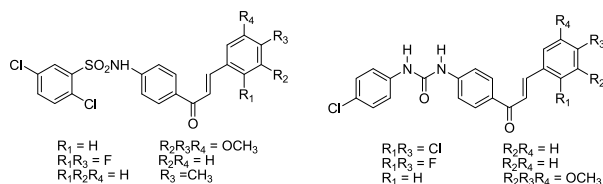
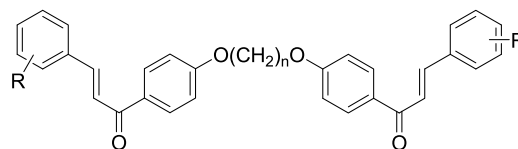


Figura 7. Chalconas sulfonamidas substituídas.

Outra classe de compostos estudada são as bischalconas, Figura 8, relatadas por Ram *et.al*²⁴ e Xue *et.al*²⁵ com atividade antimalárica in vivo contra cepas sensíveis e resistentes a cloroquina em camundongos. Esses estudos mostram que o posicionamento do grupo oxigenado (espaçadores), que fazem a ligação entre os anéis é importante na determinação do perfil de atividade. De modo geral bischalconas, com o substituinte metoxila nas posições 3,4 e meta apresentam maior atividade que compostos com substituintes 2,4-dimetoxila. Os espaçadores também possuem papel importante na atividade, compostos com três grupos metileno contribuem mais do que aqueles com quatro ou

seis, uma possível reposta para essa diferenciação se dá pelo distanciamento entre as chalconas, fazendo com que a interação com o sitio ativo se torne mais difícil, por questões estéricas e eletrônicas.



$n = 1, 3, 4, 6$ $R = 3,4-(OCH_3)_2$ ou $3-OCH_3$ ou $2,4-(OCH_3)_2$

Figura 8. Bischalconas substituídas

Outra chalcona estudada foi a Crotaorixina²⁶ que foi isolada das folhas da *Orixensis Crotalaria*. Esse composto exibiu 100% de inibição para a cepa NF-54 (*P.falciparum*), o medicagenina que é diprenilado foi isolado das raízes e apresentou também excelente inibição frente à cepa NF-54. Já as demais chalconas isoladas apresentaram atividades menores quando comparadas aos compostos mostrados na Figura 9. A crotaorixina quando prenitada nas posições para, teve sua atividade aumentada mostrando a importância do grupo prenil nesse sistema.

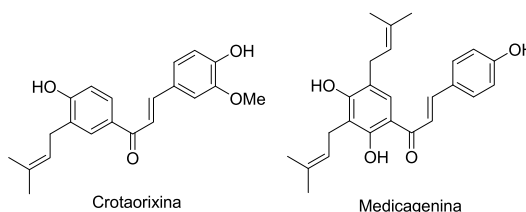


Figura 9. Chalconas isoladas de diferentes espécies de Crotalaria.

Considerações Finais

Essa breve revisão visa mostrar alguns aspectos importantes relacionados à malária, os principais quimioterápicos em uso bem como o estudo de potenciais protótipos no combate a esta doença negligenciada que acomete milhões de pessoas por ano em países menos favorecidos.

O protozoário que causa a malária possui um ciclo de vida bem definido, podendo infectar tanto células hepáticas quanto sanguíneas, o que dificulta a ação de fármacos cuja ação não é tão seletiva. Devido essas características o desenvolvimento de vacinas contra a

malária se torna um tema latente no meio científico. Com esse trabalho visamos mostrar novas possibilidades de tratamento utilizando uma classe versátil de moléculas que já atuam e poderão atuar de forma mais eficiente como quimioterápicos contra a malária. Nosso grupo de pesquisa (LaPSCA–Laboratório de Planejamento e Síntese de Compostos Ativos) trabalha de forma incessante no aprimoramento estrutural baseados em ensaios e estudos de QSAR para síntese de novas chalconas, e com isso esperamos estar auxiliando e estimulando a pesquisa científica em nossa região.

Referências

- Pontes, F.; *Revista Inovação em Pauta*, **2009**, 6, 69.
- Manual de Terapêutica da Malária, Brasília: Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. 2001.
- www.sucen.sp.gov.br acessado em 31/10/2011
- Nussensweig, R.S. *Nature*, **1967**, 216, 160.
- Gregson, A.; Plowe, C. V.; *Pharmacological Rev.* **2005**, 57, 117.
- Wright, C. W.; *J. Ethnopharmacol.* **2005**, 100, 67.
- Hyde, J. E.; *Microbes and Infection* **2002**, 4, 165.
- Padmanabhan, G.; Rangarajan, P.N.; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2000**; 268, 665.
- a) Iwashina, T., Kitajima, J. *Phytochemistry* **2000**, 55, 971.; b) Silva, W. A., Gatto, C. C.; Oliveira G. R.; *Acta Cryst.* **2011**, E67, o2210, c) Vencato, I.; Andrade, C.K.Z., Silva, W.A.; Lariucci, C.; *Acta Cryst.* **2006**, E62, o1033. d) Lawrence, N. J.; Rennison, D.; McGown, A. T.; Ducki, S.; Gul, L. A.; Hadfield, J. A.; Khan, N.; *J. Comb. Chem.* **2001**, 3, 421.
- Hsieh, H. K.; Lee, T. H.; Wang, J. P.; Way, J. J.; Lin, C. N.; *Pharmacol. Res.* **1998**, 15, 39.
- Satyanarayana, K.; Rao, M. N. A.; *Indian Drugs* **1993**, 30, 313.
- Torigoo, T.; Arisawa, M.; Iloch, S.; Fujiu, M.; Mayuyama, H.; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1983**, 112, 833.
- a) Harborne, J. B.; Williams, C. A. *Phytochemistry*. **2000**, 55, 481. (b) Houghton, P. J. *Stud. Nat. Prod. Chem.* **2000**, 21, 123.
- Lall, N.; Hussein, A. A.; Meyer, J. M. M.; *Fitoterapia*, **2006**, 77, 230.
- Ivanova, A.; Batovska, D.; Engi, H.; Parushev, S.; Ocsovszki, I.; Kostova, I.; Molnar, J.; *Eur.J. Med. Chem.* **2006**, 22, 379.
- Kiat, T.S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 3337.
- Cheenpracha, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 14, 1710.
- a) Li, R.; Chen, X.; Gong, B.; Selzer, P. M.; Li, Z.; Davidson, E.; Kurzban, G.; Miller, R. E.; Nuzum, E. O.; McKerrow, J. H.; Fletterick, R. J.; Gillmor, S. A.; Craik, C. S.; Kuntz, I. D.; Cohen, F. E.; Kenyon, G. L. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, 4, 1421. (b) Liu, M.; Wilairat, P.; Go, M. L. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 4443; (c) Liu, M.; Wilairat, P.; Croft, S. L.; Tan, A. L. C.; Go, M. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 2729; (d) Xue, C. X.; Cui, S. Y.; Liu, M. C.; Hu, Z. D.; Fan, B. T. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, 39, 745.
- Chen, M.; Theander, T. G.; Christensen, S.B.; Hviid, L.; Zhai, L.; Kharazmi, A.; *Antimicrob. Agents Chemother.* **1994**, 38, 1470.
- Liu, M.; Wilairat, P.; Go, M.-L.; Liu, M.; *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 4443.
- Wanare, G.; Aher, R.; Kawathekar, N.; Ranjan, R.; Kaushik, N. K.; Sahal, D.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 4675.
- Dominguez, J. N.; Leon, N.; Rodrigues, J.; Gamboa de Dominguez, N.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 1457.
- Domínguez, J. N.; Leon, C.; Rodrigues, J.; Gamboa de Dominguez, N.; Gut, J.; Rosenthal, P.J.; *Farmaco*, **2005**, 60, 307.
- Ram, V. J.; Saxena, A. S.; Srivastava, S.; Chandra, S.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 2159.
- Xue, C. X.; Cui, S.Y.; Liu, M. C.; Hu, Z.D.; Fan, B.T.; *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, 39, 745.
- Narender, T.; Tanvir, K.; Srinivasa, M. R.; Srivastava, K.; Puri, S. K.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 2453.

Wender A. Silva* & Larissa G. Maciel

LaPSCA- Laboratório de Planejamento e Síntese de Compostos Ativos. Instituto de Química, Universidade de Brasília, Campus Darcy Ribeiro, Caixa Postal. 4478, CEP 70910-970, Brasília/DF, Brasil.

*e-mail: wender@unb.br

O Uso de Quitosana e Derivados como Adsorvente de Cromo

Roberta Signini & Andrea F. Arruda

O artigo apresenta uma revisão do uso de quitosana, quitosana quimicamente modificada e entrecruzada para a adsorção do Cromo. Os estudos buscaram avaliar a capacidade de adsorção de Cr (III) e Cr (VI) por estes materiais na forma sólida, de gel ou solúveis pela variação de condições experimentais. A quitosana mostrou eficiência como adsorvente do íon Cr em diferentes condições experimentais. Como, por exemplo, eficiência de 93,5% de adsorção em pH 7,0, condição encontrada em águas naturais. E para condições experimentais adversas, como no caso de efluentes industriais ácidos, autores obtiveram eficiência de 98,5% na adsorção de Cr (III) e Cr (VI) em pH 2,0. A utilização combinada da quitosana com outras técnicas de remoção de metais também é revisada, assim como os processos de modificação da quitosana são brevemente discutidos.

Palavras-chave: *Quitosana, cromo, adsorção.*

A brief discussion of chitosan and its derivatives as chromium adsorbent is presented. The literature evaluated the adsorption capacity of the low-cost polymer with and without modification for Cr (III) and Cr (VI) at different experimental conditions. In the evaluations pH, temperature and chitosan forms were tested. The highest adsorption capacities reported were 98,5% for Cr (VI) at pH 2,0. Modifications of the sorbents improved adsorption capacity. The modification processes are briefly revised.

Keywords: *Chitosan, chromium, adsorption.*

Introdução

A atividade industrial pode gerar condições desfavoráveis ao meio ambiente, contribuindo muito para um aumento significativo nas concentrações de íons metálicos em águas, principalmente os provenientes de metais tóxicos. Muitos metais são essenciais para o crescimento de todos os tipos de organismos, desde as bactérias até mesmo o ser humano, mas são requeridos em baixas concentrações. Entretanto, os metais tóxicos representam um grupo de poluentes que requer um tratamento especial, pois não são degradados quimicamente e nem biologicamente, ao contrário são acumulados nas cadeias alimentares, estima-se um tempo de residência destes é entre quinze e trinta anos. Quando absorvidos pelo ser humano, os metais tóxicos se depositam nos tecidos ósseos e gordurosos e deslocam minerais nobres dos ossos e músculos para a circulação, podendo provocar doenças (Tabela 1).

Tabela 1. Efeitos de alguns metais na saúde do homem¹.

Metal	Efeito Tóxico
Chumbo	Inibição enzimática; depressão; irritabilidade
Mercúrio	Paralisação do cérebro; redução da visão
Cromo	Câncer
Cobre	Doença de Wilson
Níquel	Indução de aberrações cromossomais em células
Cádmio	Lesão pulmonar e renal; Câncer; atrofia muscular

Apesar dos problemas que os metais podem causar ao ser humano e ao ambiente, não se pode eliminá-los dos processos industriais e, por esta razão, existe a necessidade de estudos em relação à remoção em efluentes. O tratamento de efluentes contaminados é geralmente feito por processos físico-químicos tais como, precipitação, coagulação, redução, troca iônica, processos de membrana (ultrafiltração, eletrodialise e osmose reversa) e adsorção². O processo de adsorção apresenta a vantagem sobre as outras técnicas com relação a não utilizar equipamentos caros, baixa geração de resíduos, fácil recuperação dos metais e a possibilidade de reutilização do adsorvente e, dependendo do material adsorvente que é utilizado no processo, pode se tornar um método de baixo custo para o tratamento de efluentes. Adsorventes podem ser definidos como

sendo substâncias naturais ou sintéticas com estrutura cristalina, cuja superfície interna dos poros é acessível à combinação seletiva entre o sólido e o soluto³. Os adsorventes utilizados podem ser de origem mineral, orgânica ou biológica. Encontra-se, por exemplo, além do carvão ativado, algumas zeólitas, argilas, sílica, materiais de baixo custo, dentre eles alguns co-produtos industriais, biomassa e materiais poliméricos^{4,5}. Dentre esses materiais destaca-se a quitosana como um efetivo adsorvente de metais de transição, a qual é obtida em escala industrial pela desacetilação alcalina da quitina, um dos biopolímeros mais abundantes na natureza.

Adsorção de Metais em Quitosana

Quitina e quitosana são copolímeros constituídos por unidades N-acetil-D-glicosamida e D-glicosamina, respectivamente, e em proporções variáveis (Figura 1). Quitina e quitosana apresentam a capacidade de interagir com diferentes substâncias, tais como lipídeos, proteínas, corantes, íons metálicos, herbicidas e pesticidas, o que indica potenciais aplicações voltadas para a concentração, recuperação, análise e separação dessas substâncias, bem como para a descontaminação de efluentes industriais. De fato, a capacidade da quitosana e de seus derivados em formar complexos com íons metálicos desperta muito interesse com relação a sua utilização em processos de adsorção⁶⁻⁹. Apesar de existir muitos artigos sobre a adsorção de íons metálicos pela quitosana os mecanismos de interação são pouco conhecidos. Se aceita que os grupos amino sejam os principais sítios ativos para a adsorção, entretanto os grupos hidroxilas, principalmente na posição C-3, podem também contribuir para o processo. Esses grupos podem interagir com íons metálicos devido aos seguintes mecanismos: quelação, troca iônica/atração eletrostática e ligação por formação de complexos. Essas interações dependem do metal, pH e da matriz da solução¹⁰.

A principal característica que pode afetar a propriedade de adsorção da quitosana é o grau de desacetilação, uma vez que este parâmetro controla a fração de grupos amino livres que podem estar disponíveis para interagir com íons metálicos em solução¹⁰. De fato, observa-se diferenças nas propriedades de interação metal-quitosana para o

mesmo metal, utilizando-se quitosanas com diferentes graus de acetilação^{11,12}. Piron, Accominotti e Domard¹³ e Piron e Domard¹⁴ estudaram a influência do grau de acetilação na capacidade de adsorção dos íons de urânio em duas quitosanas (forma liofilizada) com diferentes graus de acetilação (98 e 75%) e quitina liofilizada com grau de acetilação de 30% e observaram que ocorre um aumento na capacidade de adsorção com o aumento do grau de acetilação. Isto mostra que os grupos amino estão envolvidos no processo de complexação. Outros fatores como cristalinidade, afinidade pela água e massa molar também podem influenciar no processo de adsorção^{10,15}. A diminuição na cristalinidade, por exemplo, acarreta em melhorias nas propriedades de adsorção, devido a um aumento na acessibilidade aos sítios locais internos tanto para as moléculas de água como para os íons metálicos¹⁰.

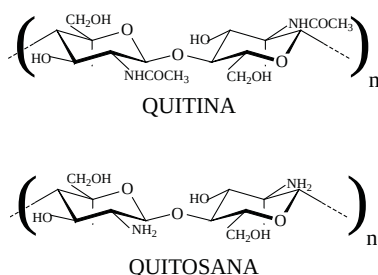


Figura 1. Representação esquemática da unidade repetitiva de quitina e quitosana, em que “n” é o grau médio de polimerização

Quitosana são solúveis em meio ácido e insolúveis em meio neutro ou alcalino, isto é devido aos grupos amino serem ácidos fracos ($pK_a \approx 6,5-7,0$). Assim, muitas vezes é necessário realizar modificações químicas através da inserção de novos grupos funcionais nas cadeias do polímero que visam impedir sua dissolução em meios ácidos, além de poder melhorar suas propriedades de adsorção e sua seletividade a íons metálicos¹⁶⁻²².

ADSORÇÃO DE CROMO POR QUITOSANA E DERIVADOS

O cromo é um metal cinza aço, com forma cristalina cúbica, sem odor e muito resistente a corrosão. Os estados de oxidação mais comuns são: +2, +3 e +6, sendo as formas tri e hexavalente as mais estáveis. O cromo III é essencial ao homem, desde que em baixas concentrações, desempenhado um papel importante no metabolismo de glicose, gorduras e proteínas. Já o cromo na forma

hexavalente é cancerígeno ao homem²³. O cromo VI é produzido por processos industriais e afeta o sistema imunológico dos seres humanos. As principais atividades humanas na qual o cromo e seus compostos são liberados para o ambiente são²³:

- Emissões decorrentes da fabricação de cimento
- Construção civil, devido aos resíduos provenientes do cimento
- Soldagem de ligas metálicas
- Fundições
- Manufaturas do aço e ligas
- Indústria de galvanoplastia
- Lâmpadas
- Minas
- Lixo urbano e industrial
- Incineração do lixo
- Cinzas de carvão
- Curtumes
- Preservativos de madeira
- Fertilizantes

A contaminação por cromo ocorre por emissão de partículas para atmosfera e pelo lançamento de efluentes contaminados para os corpos receptores sem o prévio e adequado tratamento. É necessário, então, que se proceda com tratamento adequado de efluentes ou outras matrizes que recebem o cromo, antes da liberação dos mesmos para o meio ambiente. Diante destas necessidades, a adsorção de cromo com quitosana e seus derivados para o tratamento de efluentes surge como uma alternativa. Neste contexto, uma revisão bibliográfica sobre a utilização de quitosana e seus derivados no processo de adsorção de íons de cromo é apresentada a seguir.

Hena²⁴ estudou a capacidade de adsorção do Cr(VI) em quitosana revestida poli-3-metil-tiofeno considerando o efeito dos seguintes fatores na adsorção: tempo de contato, concentração inicial (50, 100, 150 e 200 mg.L⁻¹), pH e temperatura (303, 313 e 323K). Desse estudo constatou-se que a remoção do Cr(VI) foi dependente do pH sendo

o valor máximo de íon metálico removido ocorreu em pH 2 e a capacidade de adsorção foi de 127,62 mg.g⁻¹. Foi observado também uma dependência da concentração inicial do adsorvente, sendo que a quantidade adsorvida aumentou com o aumento da concentração inicial - uma mudança da concentração inicial de 50 a 200 mg.L⁻¹ teve um aumento da quantidade adsorvida de 82,05 a 99,02 mg.g⁻¹ para um tempo de equilíbrio de 200 minutos. A quantidade do adsorvente (0,1 a 0,8g) para uma mesma concentração inicial da solução do íon metálico (100 mg.L⁻¹) e pH 2,0 mostrou um aumento na quantidade de Cr(VI) removida de 87,0 a 98,5%. O efeito da temperatura no processo de adsorção do Cr(VI) pela quitosana revestida poli-3-metil-tiofeno mostrou que com aumento da temperatura tem-se um aumento na adsorção do íon metálico. A capacidade de adsorção com aumento da temperatura aumenta de 63,21 a 98,56 mg.g⁻¹ para uma concentração inicial de 200 mg.L⁻¹ e pH 2,0, indicando que o processo é endotérmico, uma vez que ocorreu um aumento na taxa de difusão dos íons Cr(VI) nos poros do adsorvente com aumento da temperatura²⁴.

Quitosana e Quitosana grafitizada com poli-acrilato (notação como Ch-g-Aam) ou poli-ácido acrilato (notação como Ch-g-Aa) e posteriormente entrecruzada com glutaraldeído foram utilizados como adsorvente para Cu(II) e Cr(VI)²⁵. Desse estudo²⁵ constatou-se que a quitosana grafitizada com poli-ácido acrilato mostrou-se mais eficiente na remoção dos íons Cr(VI) que os outros adsorventes – Ch-g-Aa e quitosana – sendo que a capacidade de adsorção foi de 935 mg.g⁻¹ em pH 4. A habilidade de regeneração do adsorvente em ciclos sequenciais de adsorção-desorção do íon de Cr(VI) pela quitosana e seus derivados grafitizados e entrecruzados mostrou-se baixa, 5% para Cu(II) em Ch-g-Aa e 4% para Cr(VI) em Ch-g-Aam. A análise termodinâmica da quitosana e quitosana grafitizada e entrecruzada nesse estudo para os íons Cu(II) e Cr(VI) mostrou que o processo de adsorção é endotérmico e espontâneo²⁵.

Copello *et. al.*²⁶ prepararam filmes compostos por quitosana e sílica com a finalidade de remover íons de Cr(III) e Cr(VI). Foram preparados cinco tipos de filmes que variaram conforme a seqüência em que eles eram imersos na solução. Assim, foram feitos filmes de silicato (S); silicato-quitosana (SC), silicato-quitosana-silicato (SCS), silicato-quitosana-silicato-quitosana-silicato

(SCSCS) e quitosana (CH). Após a preparação os filmes foram imersos em solução com pH 4,0 ou 7,0 contendo os íons metálicos e posteriormente eles foram analisados em espectrofotômetro de absorção atômico com forno de grafite. Os resultados encontrados por Copello *et. al.*²⁶ estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Efeitos do pH na adsorção dos íons metálicos Cr(III) e Cr (IV)²⁶

	Adsorção (%)			
	Cr (III)		Cr (VI)	
	pH 4,0	pH 7,0	pH 4,0	pH 7,0
CH	14,4 ± 0,6	6,7 ± 1,3	10,5 ± 3,8	11,4 ± 3,9
S	30,0 ± 4,1	2,4 ± 0,7	14,7 ± 2,3	10,3 ± 0,3
SC	18,3 ± 3,8	3,7 ± 0,7	26,3 ± 5,1	7,4 ± 1,1
SCS	14,7 ± 0,9	85,5 ± 1,6	52,6 ± 5,5	22,1 ± 0,7
SCSCS	9,4 ± 1,0	93,5 ± 1,6	78,3 ± 1,2	30,5 ± 2,7

Dos resultados apresentados na Tabela 2²⁶ observa-se que os filmes de CH e SC mostraram baixa capacidade de adsorção quando comparados com os filmes SCS e SCSCS no pH ótimo (4,0 ou 7,0) para os metais analisados. O filme de silicato, somente mostrou uma capacidade de adsorção intrínseca para Cr (VI), embora menor que os filmes SCS e SCSCS. O mesmo se observa para o filme de quitosana, que apresenta uma capacidade de adsorção para o Cr(VI), porém com valor bem menor que os filmes SCS e SCSCS. A adsorção dos filmes de silicato (S) foram mais altos quando o pH da solução foi de 4,0, devido ao número de sítios carregados na superfície ser reduzido. No caso dos filmes de quitosana a adsorção tende a ser maior em pH 4,0, devido aos grupos amino protonados. Para o íon Cr (III) os filmes SCS e SCSCS apresentaram uma adsorção máxima quando a solução tinha pH 7. Já a adsorção do íon Cr (VI) utilizado os filmes SCS e SCSCS foi máxima em pH 4. Este comportamento é devido aos grupos amino que podem estar protonados em pH 4 e desprotonados em pH 7. O Cr (VI) interage com o grupo amino protonado em pH 4, por atração eletrostática, em vez dos grupos aminos desprotonados que ocorre em pH 7. No caso do Cr (III) observa-se que a adsorção ocorre nos grupos desprotonados (pH 7) e, a baixa adsorção em pH 4 é devido à repulsão eletrostática. Sendo assim, Copello *et. al.*²⁶ concluíram que o pH da solução afeta significativamente o grau de adsorção do metal.

Quitosana entrecruzada com glutaraldeído – *crossing linked chitosan* (CLC), e posteriormente tratada com hidróxido de sódio 14% e CS₂ produziram um derivado de quitosana, denominado quitosana quimicamente modificada – *Chemically Modified Chitosan* (CMC), Figura 2, capaz de adsorver cromo (VI)²⁷. Uma solução de íons de Cr(VI) em diferentes pH (1,5 a 5,0) contendo quitosana quimicamente modificada (CMC) foi estudada. Para a determinação da quantidade de íons cromo (VI) adsorvido na quitosana quimicamente modificada (CMC) foram realizadas medidas em espectrômetro de absorção atômica. A adsorção dos íons metálicos em uma solução de 50 mg.L⁻¹ de Cr (VI) pela CMC mostrou que ocorre uma variação na quantidade de cromo (VI) adsorvidos em função do pH (Figura 3), sendo que a adsorção do Cr (VI) aumenta até o pH 3 e depois volta a diminuir. Assim, tem-se que o pH ótimo para que ocorra a maior adsorção de íons cromo (VI) pela quitosana quimicamente modificada (CMC) é em pH 3,0²⁷. Resultados semelhantes também foram observados por Baran *et. al.* ²⁸(2006), porém os autores utilizaram quitosana sem nenhuma modificação e também observaram que o pH ótimo para a adsorção de Cr⁶⁺ foi de 3. Além disto, também foi observado que a eficiência da adsorção aumenta com o aumento do pH até atingir o pH ótimo e depois ocorre um decréscimo.

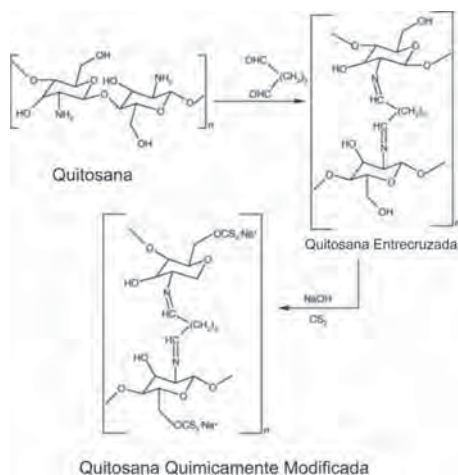


Figura 2. Esquema de obtenção de quitosana entrecruzada (CLC) e posterior obtenção de quitosana quimicamente modificada (CMC)²⁷.

Sankararamakrishnan e Sanghi²⁷ também realizaram um estudo comparativo avaliando a capacidade de adsorção da quitosana sem modificações, da quitosana

entrecruzada com glutaraldeído (CLC) e da quitosana quimicamente modificada (CMC), em relação à adsorção dos íons Cr (VI) (Figura 4). Foi observado que a adsorção de íons Cr(VI), de uma solução contendo 100 mg.L⁻¹ de íons Cr (VI), pela CMC (71 mg.L⁻¹) foi significativamente maior que aquela observada pela CLC (58 mg.L⁻¹) ou pela quitosana (49 mg.L⁻¹). Esse estudo demonstrou que a CMC apresenta um grande potencial para a remoção de íons Cr (VI), além de outros íons metálicos de transição²⁷.

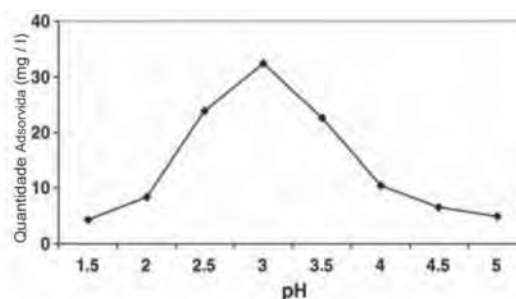


Figura 3. Efeito do pH na adsorção do Cr(VI) pela CMC²⁷.

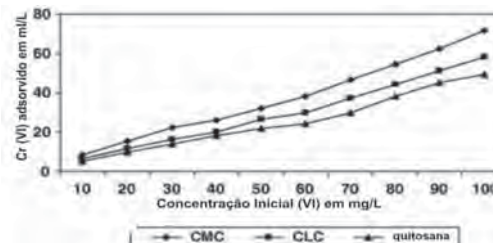


Figura 4. Quantidade de Cr(VI) adsorvida na quitosana (*chitosan*), quitosana entrecruzada com glutaraldeído (CLC) e quitosana quimicamente modificada (CMC) em diferentes concentrações iniciais de Cr(VI)²⁷.

Um hidrogel de quitosana foi preparado com ácido poli-2-acrilamido-metilpropano sulfônico (AMPS) pelo o processo de grafitação (*grafting*), utilizado radiação gama, conforme o mecanismo de reação apresentado na Figura 5²⁹. O hidrogel quitosana-AMPS foi utilizado para um estudo de adsorção de corantes, corantes ácido, corantes básicos, íons Cr(III) e Cd(II). Deste estudo verificou-se que o pH da solução contendo os íons metálicos de Cr³⁺ e Cd²⁺, é um fator determinante na capacidade do hidrogel em adsorver tais íons. Gad²⁹, analisou diferentes porcentagem de AMPS em soluções com diferentes pH, de 1,0 a 4,0 para o Cr (III) e 1,0 a 6,0 para o Cd(II), como mostrado na Figura 6. Deste

estudo²⁹ foi observado que o máximo de adsorção dos íons metálicos ocorrem com 40% de AMPS, no caso, no máximo intumescimento (*swelling*) do hidrogel. Além disto, é observado que o máximo de adsorção para Cd^{2+} é em pH 6 e para o Cr^{3+} em pH 4. Contudo, deve-se ressaltar que o experimento não pode ser realizado em $\text{pH} > 4$ para o cromo (III) e $\text{pH} > 6$ para o cádmio (II), devido à insolubilidade dos metais nas condições estudadas. A capacidade de adsorção dos íons metálicos no hidrogel, em pH ótimo, foi de 68,1 mg.g^{-1} para o Cd(II) e 22,5 mg.g^{-1} para o Cr(III) ²⁹.

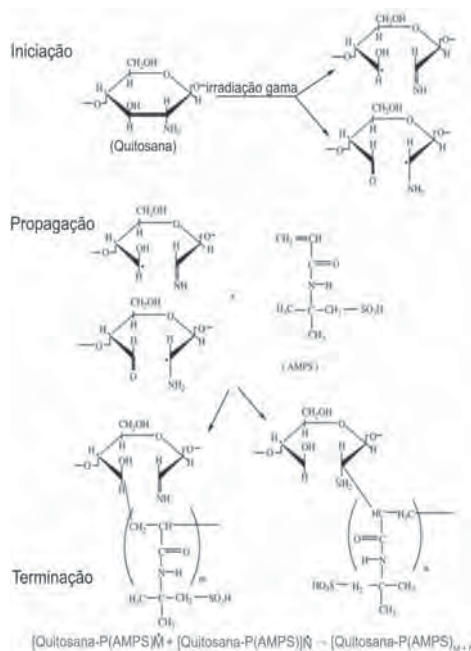


Figura 5. Mecanismo de formação do hidrogel quitosana-AMPS²⁹.

Utilizando também radiação gama, Ramnani e Sabharwal³⁰ sintetizaram quitosana entrecruzada na presença de tetracloreto de carbono e avaliaram a adsorção do Cr(VI) . Foi observado que o máximo de adsorção de Cr^{6+} ocorreu em pH 3. Este pH ótimo também foi observado por Sankararamakrishnan e Sanghi²⁷ e Baran *et. al.*²⁸, sendo que a explicação para isto pode estar relacionada ao mecanismo de adsorção. A adsorção de íons metálicos pode ocorrer pelos mecanismos:

- Coordenação com o grupo amino ou os grupos hidroxilas (Quelação)
- Atração eletrostática

- Troca iônica entre o íon metálico e o grupo amino protonado.

Na Figura 7 ilustra o diagrama ácido-base para as espécies mais importantes de Cromo (VI), na qual pode ser observado que em meio alcalino o íon cromato (CrO_4^{2-}) e a espécie predominante e em pH próximo de 6, o cromato recebe prótons transformando-se em HCrO_4^- e $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$. O equilíbrio entre HCrO_4^- e $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$ depende da concentração, sendo que em altas concentrações predomina a espécie $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$ e em baixas concentrações a espécie HCrO_4^- . Assim, no caso do Cr(VI) , o qual existe em meio aquoso como CrO_4^{2-} e $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$, a adsorção pela quitosana ocorre por troca iônica, envolvendo a grupo amino carregado positivamente e o íon de cromo carregado negativamente. Como o pK_a da quitosana encontra-se entre 6,3 a 7, a quitosana protonado ocorrerá somente em valor de pH menor que 5 e sua forma neutra em pH maior que 8. Desta forma, a adsorção de Cr^{6+} ocorre por troca iônica, pois em $\text{pH} > 7$, na qual a quitosana existe na sua forma neutra, não ocorre muita interação entre Cr(VI) e a quitosana. Porém em $\text{pH} < 6$ a adsorção é mais significativa, pois os grupos aminos da quitosana estão protonados e pode ocorrer a troca iônica.

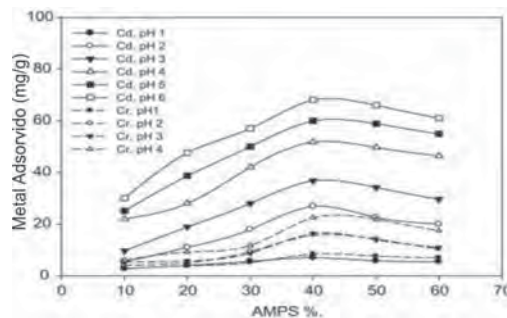


Figura 6. Efeito da porcentagem de AMPS no hidrogel quitosana-AMPS na adsorção do Cr(III) e Cd(II) em diferentes valores de pH^{29} .

Geralmente, observa-se que a eficiência da adsorção aumenta com o aumento do pH até atingir o pH ótimo e depois ocorre um decréscimo^{27,28,30}. Em $\text{pH} < 3$ o decréscimo da quantidade de Cr(VI) adsorvida é devido ao fato que ocorre uma mudança na forma do cromo que em pH 2 existe na forma de H_2CrO_4 , e assim não consegue fazer a interação com o grupo amino protonado da quitosana pelo mecanismo de troca iônica.

Spinelli *et.al.*^{6,32}, 2004, obtiveram um sal quartenário de quitosana (QCS), a partir da modificação da superfície da quitosana com cloreto de trimetil glicidil amônio (Figura 8), e realizaram estudos de adsorção de Cr(VI) em diferentes valores de pH (Figura 9).

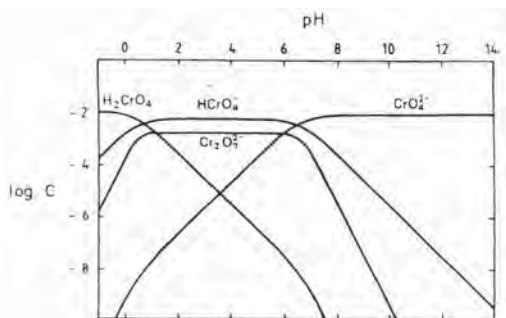


Figura 7. Diagrama de log da concentração (log C) em função do pH para o Cr(VI)³¹.

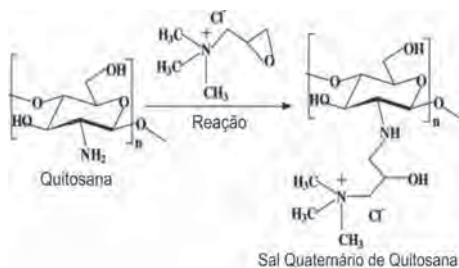


Figura 8. Esquema da reação para a obtenção do sal quartenário de quitosana (QCS)³².

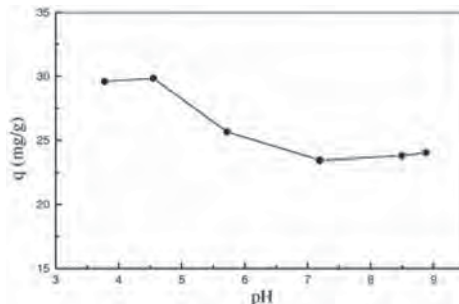


Figura 9. Efeito do pH na adsorção do íon metálico Cr(VI) pela sal quartenário de quitosana (QCS)³².

Observou-se que a adsorção do Cr(VI) no sal quartenário de quitosana (QCS) decresce com aumento do pH da solução até o pH 7,0 e depois praticamente permanece constante em pH básico. O intervalo ótimo de

adsorção ocorre a uma faixa de pH entre 3,5 a 4,5. Nessa situação, tem-se o equilíbrio prótico entre a espécie protonada é o HCrO_4^- e a espécie desprotonada é o CrO_4^{2-} em pK_a em torno de 6,0. Desta forma, esses oxiníons influenciam a adsorção, enquanto o sal quartenário de quitosana, por ser um trocador fortemente básico, não sofre a influência do pH da solução^{6,32}.

Na Figura 10 é mostrado uma curva de adsorção de Cr(VI) em quitosana obtida por Sağ e Akatay³³, a qual pode ser observado que o equilíbrio de adsorção dos íons Cr(VI) e alcançado depois de 24h, dependendo da concentração inicial do íon metálico e do tamanho da partícula. Em baixas concentrações do íon metálico ou em tamanho reduzido de partículas, a variação da concentração do Cr^{6+} não adsorvido foi negligenciável depois de 360-420 min de contato, mostrando que neste tempo ocorreu um certo equilíbrio. Porém, a quantidade do íon Cr(VI) continuou aumentar depois deste equilíbrio, o que sugere que ocorre uma quimissorção e depois um processo irreversível de adsorção. Este tipo de adsorção é específico e envolve forças mais forte que a adsorção física. Uma importante característica da quimissorção é que sua magnitude não excederá a uma monocamada.

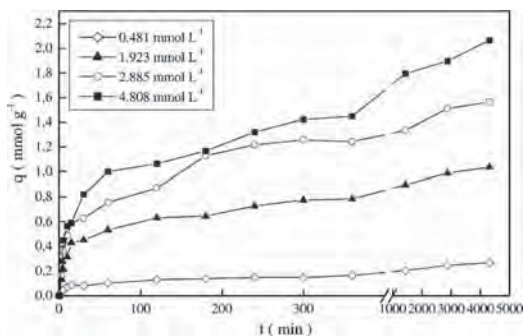


Figura 10. Curva de adsorção do Cr(VI) em quitosana (pH = 3,0, concentração do adsorvente = 1,0 g.L⁻¹; tamanho da partícula de quitosana = 250-420 µm; agitação= 150 rpm)³³.

Uma técnica de separação de íons metálicos é a ultrafiltração acentuado por polímeros, *polymer-enhanced ultrafiltration* (PEUF). PEUF é a combinação de dois fenômenos, ligação dos íons metálicos no polímero solúvel em água e a ultrafiltração. O tamanho dos poros das membranas no processo de ultrafiltração não é adequado para separar os íons de metais pesados, de forma que o

polímero é usado com a finalidade de se ligar ao metal e formar um complexo macromolecular. Este complexo apresenta um tamanho tal que fica retido na membrana utilizado na ultrafiltração. Se não ocorrer a formação deste complexo, os íons metálicos passam através destas membranas. Assim, quitosana solúvel em água pode ser usada junto com a ultrafiltração para retirar íons de cromo. Aroua, Zuki e Sulaiman³⁴ realizaram estudos de PEUF utilizando diversos polímeros, dentre eles a quitosana, para a eliminação de íons de cromo. Eles estudaram a retenção do Cr(III) e Cr(VI), em diferentes pH, na membrana de ultrafiltração quando era utilizando quitosana (Figura 11). Foi observado que a retenção na membrana de ultrafiltração do Cr(III) ou Cr(VI) tende a aumentar com o aumento do pH, principalmente em pH > 7. É notado também que retenção do Cr(III) é maior que a do cromo(VI) (RCr(III) > RCr(VI)). Para o Cr(VI) a retenção primeiro decresce com o pH e então gradualmente aumenta até alcançar pH 9 e praticamente permanece constante. No caso da retenção do Cr(III) há um aumento com o pH e a retenção chega próximo a 100%³⁴.

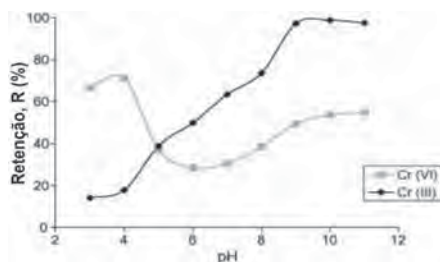


Figura 11. Efeito do pH na retenção de Cr(III) e Cr(VI) usando 0.05% de quitosana³⁴.

Membranas de quitosana entrecruzadas com glutaraldeído ou epícloridrina (Figura 12) também podem ser usadas para estudar a adsorção de íons Cr(VI)³⁵. (BARONI *et al.*, 2008). Os autores estudaram o efeito do pH (6,0 e 2,0) no processo de adsorção dos íons Cr⁶⁺ em quitosana e quitosana entrecruzada com glutaraldeído (GLA-quitosana) e com epícloridrina (ECH-quitosana). Observa-se que a espécie de Cr(VI) que predomina em pH 2,0 é HCrO₄⁻ e a que predomina em pH 6 é a forma CrO₄²⁻ (Figura 7). Em pH 2 a maioria dos

grupos aminos da quitosana estão protonados e em pH 6 existe tanto grupos protonados (-NH₃⁺) como grupos desprotonados (-NH₂). Desta forma, o mecanismo de adsorção que deve ocorrer é de quelação ou de interação eletrostática. No caso da quitosana entrecruzada com epícloridrina (ECH-quitosana), em pH 2,0, o mecanismo que controla a adsorção é a interação eletrostática e em pH 6,0 tem-se tanto a interação eletrostática como a quelação. A capacidade de adsorção da quitosana entrecruzada com glutaraldeído mostrou-se menor que a quitosana e quitosana entrecruzada com epícloridrina, o que sugere que a adsorção ocorre preferencialmente nos grupos aminos³⁵.

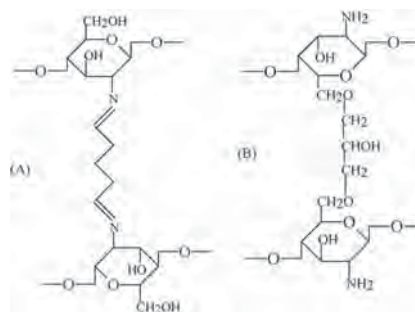


Figura 12. Possíveis estruturas formadas pelo entrecruzamento entre quitosana e (a) glutaraldeído e (b) epícloridrina³⁵.

Considerações Finais

A extração de metais de amostras ambientais, muitas vezes, é realizada por processos físico-químicos como precipitação, coagulação, troca iônica, processos de membrana (ultrafiltração, eletrodialise e osmose reversa) que requer matérias-primas caras, de difícil recuperação, além da possibilidade de geração de resíduos sem regeneração. Neste contexto, a adsorção com quitosana surgem como excelente alternativa. O cromo que é proveniente de atividades antropogênicas em geral, como o despejo industrial e se acumula no ambiente pode ser removido com alta eficiência pelo uso deste polímero.

A simplicidade, baixa geração de resíduos, fácil recuperação do metal, possibilidade de reutilização do adsorvente e baixo custo são as principais vantagens do uso do processo no tratamento de efluentes. A revisão de diversos resultados da literatura confirma que pré-concentração do cromo e simplificação

de matriz pode ser realizada utilizando adsorção com quitosana com mais de 90% de eficiência em diferentes condições experimentais.

Pode-se ver também que a partir destas características atrativas oferecidas pela quitosana surge a possibilidade de intersecção entre a adsorção da quitosana e os processos físico-químicos, onde a pesquisa está se direcionando. Permitindo inserir os processos de adsorção de baixo custo no desenvolvimento tecnológico.

Referências Bibliográficas

- Avila-Campos, M.J.; *Metais pesados e seus efeitos*. [s.d.]. Disponível em: <http://www.mundodoquimico.hpg.ig.com.br/metais_pesados_e_seus_efeitos.htm> acesso em: 21 set. 2010.
- Grosse, D.W.; *Journal of the air pollution control association*, **1986**, 36(5), 603.
- Weber JR, W. J.; *Physicochemical process for water quality control*. New York: John Wiley, 1972, 640p
- Crini, G.; *Prog. Polym. Sci.*, **2005**, 30, 38.
- Crini, G.; *Bioresour. Technol.*, **2006**, 97,1061.
- Spinelli, V.; Laranjeira, M. C. M.; Fávere, V. T.; Kimura, I. Y.; *Polímeros*, **2005**, 15(3), 218.
- Janegitz, B. C.; Lourenção, B. C.; Lupetti, K. O.; Fatibello-Filho, S.; *Quím. Nova*, **2007**, 30(4), 879.
- Baroni, P.; Viera, R.S.; Meneghetti, E.; Silva, M.G.C.; Beppu, M.M.; *J. Hazard. Mater.*, **2008**, 152, 1155.
- Silva, R. C.; Andrade Jr, M. A. S.; Cestar, I. A. R.; *Quím. Nova*, **2010**, 33(4), 880.
- Guibal, E.; *Sep. Purif. Technol.*, **2004**, 38, 43.
- Maruca, R.; Suder, B.J.; Wightman, J.P.; *J. Appl. Polym. Sci.*, **1982**, 25, 4827.
- Eiden, C.A.; Jewell, C.A.; Wightman, J.P.; *J. Appl. Polym. Sci.*, **1980**, 25, 1587.
- Piron, E.; Accominotti, M.; Domard, A.; *Langmuir*, **1997**, 13, 1653.
- Piron, E.; Domard, A.; *Int. J. Biol. Macromol.*, **1997**, 21, 327.
- Qi, L.; Xu, Z.; *Colloids Surf. A*, **2004**, 251.
- Jeon, C.; Höll, W.H.; *Water Res.*, **2003**, 37, 4770.
- Jeon, C.; Park, K.H.; *Water Res.*, **2005**, 39, 3938.
- Vieira, R.S.; Beppu, M.M.; *Water Res.*, **2003**, 40, 1726.
- Vieira, R.S.; Beppu, M.M.; *J. Int. Adsorpt. Soc.*, **2005**, 11, 731.
- Vieira, R.S.; Beppu, M.M.; *Colloids Surf. A*, **2006**, 279, 196-207.
- Becker, T.; Schlaak, M.; Strasdeit, H.; *React. Funct. Polym.*, **2000**, 44, 289.
- Webster, A.; Halling, M.D.; Grant, D.M.; *Carbohydr. Res.*, **2007**, 342, 1189.
- Silva, C.S.; Pedrozo, M.F.; *Cadernos de referência ambiental*, v.5, 100p.
- Hena, S.; *J. Hazard. Mater.*, **2010**, 181, 474.
- Kyzas, G.Z.; Kostoglou, M.; Lazaridis, N.; *Chem. Eng. J.I*, **2009**, 152, 440.
- Copello, G.J.; Varela, V.; Vivot, R.M.; Díaz, L.E.; *Bioresour. Technol.*, **2008**, 99, 6538.
- Sankaramakrishnan, N.; Sanghi, R.; *Carbohydr. Polym.*, **2006**, 66, 160.
- Baran, A.; Biçak, E.; Baysal, S.H.; Önal, S.; *Bioresour. Technol.*, **2006**, 98, 661.
- Gad, Y.H.; *Radiat. Phys. and Chem.*, **2008**, 77, 1101.
- Ramnani, S.P.; Sabharwal, S.; *React. Funct. Polym.*, **2006**, 66, 902.
- Burriel, M.F.; Conde, L.F.; Jimeno, A.S.; Méndez, H.J. *Química Analítica Cualitativa*. 4. ed. Móstones-Madrid:Editorial Paraninfo S.A., 1994.
- Spinelli, V.A.; Laranjeira, M.C.M.; Fávere, V.T.; *React. Funct. Polym.*, **2004**, 61, 347.
- Sağ, Y.; Akatay, Y.; *Biochem. Eng. J.*, **2002**, 12, 143.
- Aroua, M.K.; Zuki, F.M.; Sulaiman, N.M.; *J. Hazard. Mater.*, **2007**, 147, 752.
- Baroni, P.; Viera, R.S.; Meneghetti, E.; Silva, M.G.C.; Beppu, M.M.; *J. Hazard. Mater.*, **2008**, 152, 1155.

Roberta Signini^{1,2*} & Andrea F. Arruda³

¹Universidade Estadual de Goiás, Caixa Postal 459, CEP 75001-970, Anápolis/GO.

²Faculdade de Tecnologia SENAI Roberto Mange, Av. Eng. Roberto Mange, 239, CEP 75.113-630, Anápolis/GO.

³Instituto de Química, Universidade Federal de Goiás, Caixa Postal 131, CEP 74001-970, Goiânia/GO.

*e-mail: roberta.signini@ueg.br

Principais Considerações da Extrusão Termoplástica de Alimentos

Danilo M. Santos , Andrea L. Bukzem, Nayara D. Coutinho, José L. R. Ascheri & Diego P. R. Ascheri

Por sua versatilidade, custo relativamente baixo, alta produtividade e ser considerado como tecnologia limpa, o processo de extrusão termoplástica vem sendo utilizado para a elaboração de novos produtos alimentares, realizada praticamente em uma única operação. Cada produto é obtido por meio de condições controladas que garante a qualidade do alimento extrusado. Por isso, é de extrema importância conhecer o fundamento do processo de extrusão, o extrusor e suas partes principais e os fatores que interferem e interagem na qualidade do produto. O presente trabalho faz uma revisão de alguns aspectos importantes do processo de extrusão termoplástica em alimentos.

Palavras-chave: *processamento de alimentos, alimentos extrudados, parâmetros do processo de extrusão.*

For their versatility, relatively low cost, high productivity and be regarded as clean technology, the thermoplastic extrusion process has been used for the development of new food products, carried out almost in a single operation. Each product is obtained through controlled conditions to ensure the quality of the extruded food. It is therefore of outmost importance to know the foundation of the extrusion process, the extruder and its main parts and the factors that interfere and interact in product quality. This paper reviews some aspects of the process for thermoplastic extrusion in food.

Keywords: *processing of food, food extruder, parameters of extrusion process.*

Introdução

O processo de extrusão termoplástica de alimentos é uma tecnologia que teve origem na indústria de plásticos e já conta com mais de 70 anos. Extrusores mono roscas foram utilizados em 1935 para dar forma a macarrões e cereais pré-cozidos, mas somente nos anos 40 foram desenvolvidos extrusores com grandes motores elétricos, para cozimento, com o propósito de preparar *snacks*¹. Desde então, o processamento de alimentos por extrusão termoplástica vem ganhando destaque e expansão na indústria de alimentos por ser uma importante técnica que, além de aumentar a variedade de alimentos processados, apresenta muitas vantagens quando comparado a outros sistemas de processamento de alimentos, como versatilidade, custo relativamente baixo, alta produtividade e, por representar um processo ambientalmente seguro, é uma tecnologia catalogada como limpa^{2,3,4}.

Em virtude da sua versatilidade operacional e suas múltiplas funções, esta tecnologia tem encontrado um vasto campo de aplicações, seja para a produção de alimentos para o consumo humano ou para o consumo animal. A extrusão de alimentos permite maior facilidade na produção de misturas alimentícias destinadas ao consumo humano, produzindo uma variedade de produtos, tais como: alimentos infantis, proteínas vegetais texturizadas, bebidas em pó instantâneas, amidos modificados para uso industrial, cereais pré-cozidos, *snacks*, farinhas instantâneas e amidos pré-gelatinizados utilizados na formulação de sopas de preparo rápido, molhos semiprocessados, produtos de confeitaria e outros^{5,6,7,8}.

A extrusão termoplástica consiste em um tratamento térmico a uma temperatura elevada durante curto tempo (em inglês *high temperature short time*, HTST)⁹. O princípio básico deste processo é converter um material sólido em fluido pela aplicação de calor e trabalho mecânico e comprimi-lo através de uma matriz¹⁰. O processo promove a gelatinização do amido, a desnaturação e reorientação das proteínas, a inativação enzimática, a destruição de substâncias tóxicas tais como os inibidores das proteases e a diminuição da contagem microbiana para formar um produto de características físicas e geométricas pré-determinadas¹¹. Além disso, proporciona a hidratação de amidos e proteínas,

homogeneização, cisalhamento, fundimento de gorduras, plastificação e expansão da estrutura alimentar^{5,12}.

A extrusão é um processo extremamente versátil e o equipamento pode se comportar como trocador de calor devido às trocas térmicas envolvendo as paredes do cilindro, a rosca e o material. Desempenha, também, a função de reator químico de processamento de alimentos em condições de altas temperaturas (até 250 °C), altas pressões (até 25 MPa), num tempo de residência curto (1 a 2 min). Nessas condições, durante o processo, a desnaturação de proteínas causa a abertura das estruturas terciárias e quaternárias resultando na quebra e rearranjo das pontes de hidrogênio e dissulfetos, permitindo a plastificação e a formação de texturas desejáveis^{10,13}. No amido, o processo de extrusão promove a gelatinização, criando subprodutos com propriedades diferenciadas.

EXTRUSOR

O extrusor (Figura 1) é composto basicamente por cinco partes principais, sendo um sistema de alimentação (funil de alimentação), parafuso com mecanismo de acionamento (motor e redutores de velocidade), cilindro, matriz e mecanismo de corte⁴.

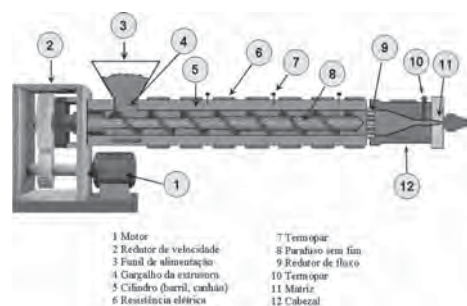


Figura 1. Esquema simplificado de um extrusor mono-roscas.

O sistema de alimentação é constituído por um recipiente que recebe o material. Este sistema pode conter um parafuso de alimentação localizado verticalmente ou horizontalmente. Com intuito de permitir um melhor fluxo de material, o sistema de alimentação pode ser equipado com agitador. O modelo do sistema de alimentação é um ponto crítico, pois é necessário que haja um suprimento adequado do material, a fim de permitir o bom funcionamento do extrusor e evitar flutuações no processo de cocção e nas características dos produtos obtidos^{14,15}.

O parafuso apresenta-se como parte central e

principal do equipamento, possuindo em sua divisão as zonas de alimentação, transição e alta pressão (zona de cocção) de acordo com a Figura 2.

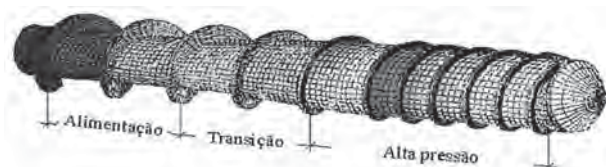


Figura 2. Esquema de um parafuso simples simulando o fluxo de calor nas diferentes zonas de alimentação, transição e alta pressão.

O extrusor pode possuir um ou dois parafusos sem fim, ou roscas, que podem ser mono ou dupla rosca, giratórios, firmemente encaixados dentro de um cilindro para alimentar, coccionar e pressionar o material¹⁶. Os de mono-rosca são simples e de menor custo e têm atuação limitada às matérias-primas com umidade variando de 10 a 30% e baixo teor de lipídeos, enquanto que as extrusoras de dupla rosca são altamente versáteis, pois operam com umidade mais elevada (até 90%) com maior teor de lipídeos, velocidade variada do parafuso e o seu mecanismo de transporte é independente das forças de atrito¹³. A Figura 3 mostra exemplos de extrusores mono e dupla-rosca, respectivamente.

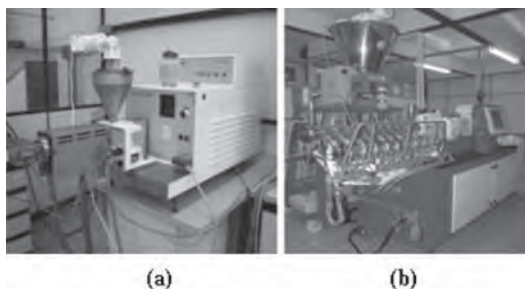


Figura 3. (a) extrusor mono-rosca marca BRABENDER (modelo 20DN) e (b) extrusor dupla-rosca marca Clextral, modelo Evolun HT25.

A rotação do parafuso conduz o material em direção à matriz revirando e pressionando-o contra as paredes do cilindro o que promove as transformações físicas e químicas no material. O aquecimento e controle da temperatura em cada uma das zonas do extrusor são muito importantes, pois são uns dos fatores principais que determinará o grau de transformação dos componentes da mistura a ser extrusadas. O aquecimento pode ser

realizado através de resistências elétricas (Figura 4a) e o controle da temperatura pode ser feito por meio de serpentinas de ar comprimido ou camisas de água fria incluídas nas resistências elétricas (Figura 4b). Muitos cilindros são equipados com sensores de pressão e temperatura, os termopares, para controle do processo^{4,16}.

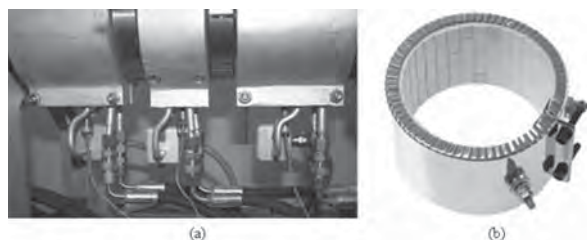


Figura 4. Resistências elétricas tubulares: a) mostrando as instalações dos termopares e de sistema de esfriamento e b) vista interna de uma resistência elétrica com núcleo cerâmico e dispositivo para a inclusão de termopares.

O final do cilindro é equipado com a matriz (Figura 5) que, geralmente é constituída de vários orifícios possuindo a função de moldar o produto no formato desejado e trabalhar como um redutor de fluxo, aumentando a pressão na zona de cozimento do extrusor¹⁷. Na saída da matriz pode ser instalado um mecanismo para cortar o produto extrusado. Este mecanismo deve ser constituído de um motor cortador de velocidade para propiciar a obtenção de extrusados de comprimento uniforme¹.

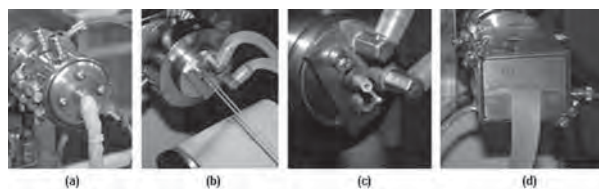


Figura 5. Matriz de extrusão: a) de um orifício, b) de dois orifícios, c) de um orifício para a elaboração de macarrão e, c) para a produção de laminados.

PROCESSO DE EXTRUSÃO

O princípio fundamental do processo de extrusão é converter um material sólido em um fluido pela aplicação de calor e trabalho mecânico e comprimi-lo através de uma matriz, promovendo assim a termoplastificação do mesmo. O parafuso ao girar conduz o material na direção de uma matriz aplicando-lhe, portanto, um cisalhamento e transformando-o numa massa uniforme¹³. O processo de

extrusão compreende as etapas de pré-extrusão, extrusão e pós-extrusão. A pré-extrusão inclui a preparação dos ingredientes e sua mistura em proporção adequada. Após a mistura, o material é transportado para ser condicionado a um conteúdo apropriado de umidade e em algumas extrusoras, como a extrusora Clextral, modelo Evolun HT25, apresentada na Figura 3b, a matéria-prima é condicionada a umidade na própria máquina durante a etapa de extrusão^{15,16}.

Na etapa de extrusão, a matéria-prima é introduzida no equipamento através do alimentador, sendo impulsionada pelo(s) parafuso(s) em direção à matriz. À medida que o produto atravessa as diferentes zonas de extrusão (de alimentação, de transição e de alta pressão), ocorre aumento gradativo do atrito mecânico, provocado por modificações da geometria do parafuso e abertura da matriz. Em consequência, aumentam também a pressão e a temperatura, ocorrendo o cozimento do produto. A pós-extrusão inclui a secagem dos extrusados para umidades inferiores a 10%, o resfriamento e, em alguns casos, a aplicação de sabores e temperos^{10,16}.

Fatores que Interferem na Qualidade dos Produtos Extrusados

Os fatores que mais influenciam a natureza dos produtos extrusados são: características da matéria-prima e as condições de operação do extrusor¹⁸.

CARACTERÍSTICAS DA MATÉRIA-PRIMA

As propriedades da matéria-prima têm importante influência na textura e coloração do produto. Os fatores mais importantes são tipo, teor de umidade, estado físico e composição química, particularmente a quantidade e tipo de amido, proteínas, gorduras e açúcares. O pH do material umidificado também interfere¹⁸.

A composição da matéria-prima, seu teor de umidade e tamanho de suas partículas influenciam a viscosidade do produto no extrusor. A viscosidade é um fator crucial, que determina as condições de operação do extrusor, e, portanto, a qualidade do produto final. Diferentes tipos de matérias-primas geram produtos completamente diferentes quando algumas condições de operações do extrusor são usadas. Isto decorre dos diferentes tipos

e teores de amido e de proteínas, teores de umidade e outros ingredientes adicionados (por exemplo, óleo e emulsificantes), o que resulta em diferentes viscosidades e características de fluxo. Semelhantemente, a adição de ácidos para ajuste do pH causa mudanças na gelatinização do amido e no desdobramento de moléculas de proteínas. Diferenças no conteúdo de açúcares e no pH também produzem variação de cor devido a Reação de Maillard^{8,10,18}.

Partículas pequenas, como as farinhas, são hidratadas mais facilmente e cozidas mais rapidamente que partículas maiores, alterando também a qualidade do produto. A gelatinização do amido normalmente causa aumento na viscosidade, mas em extrusão-cozão, o intenso cisalhamento também pode quebrar as macromoléculas em unidades menores, resultando na redução da viscosidade e consequente formação de dextrinas. Em alguns casos isto pode ser benéfico e em outros pode ser excesso de taxa de cisalhamento¹⁸.

Vários autores estudaram o efeito da formulação de misturas de alimentos nas características dos produtos extrusados. A inclusão de ingredientes no material amiláceo a ser extrusado influencia as características físico-químicas do produto final, podendo diminuir a gelatinização do amido por não oferecerem material viscoso suficiente¹⁹. Carvalho et al.²⁰ estudando a influência da mistura de farinha de trigo, arroz e banana, e Fernandes et al.²¹, em canjica e soja, observaram que a formulação das farinhas do produto a ser extrusado influencia a gelatinização do amido. Também afirmaram que quanto maior a proporção de material não-amiláceo, menor o grau de gelatinização do amido do produto extrusado em decorrência da diminuição da proporção de amido.

CONDIÇÕES DE OPERAÇÃO DO EXTRUSOR

Embora o processo de extrusão seja basicamente uma simples operação tecnológica, seu controle é complicado. Isto decorre das inúmeras variáveis envolvidas no processo e do fato de que a influência da maioria delas sobre o processo não é conhecida. O controle das condições do processo de extrusão é uma tarefa fundamental, pois não somente permite a obtenção de produtos com características tecnológicas variadas, mas também melhora a eficiência e economia da operação¹⁵. Segundo El-Dash¹⁵,

Guerreiro¹, Silva⁴, Ascheri e Carvalho¹⁶, os parâmetros de operação mais importantes no extrusor são umidade de processamento da matéria-prima, temperatura do cilindro, configuração da matriz, configuração do parafuso e velocidade do parafuso²².

UMIDADE DE PROCESSAMENTO

O aumento do conteúdo de água acarreta normalmente o decréscimo na viscosidade do produto, que tem como primeiro efeito o abaixamento da geração de calor e, como segundo efeito, o decréscimo da queda de pressão do produto na saída da matriz¹. A umidade tem um efeito pronunciado nas características dos extrusados. Geralmente, baixos valores de umidade estão relacionados ao maior grau de dextrinização do amido e menor viscosidade da pasta a frio¹⁵. Segundo Onwulata et al.²³ a umidade exerce grande influência na qualidade do produto, pois esta produzirá maior ou menor taxa de cisalhamento, sendo que se for muito baixo pode afetar a estrutura celular e a fragilidade dos produtos expandidos. De acordo com o percentual de água será formada uma massa no interior do extrusor com diferentes características de viscosidade, o que implica em diferenças na expansão⁸.

Para se obter produtos com características diferentes, os extrusados devem possuir umidades iniciais distintas, como por exemplo para se obter salgadinhos expandidos, como os elaborados de grits de milho, a umidade deverá estar entre 15 e 16%, aproximadamente. Já para produtos diferentes, como os denominados ‘pellets’ ou snacks de terceira geração, a umidade de processamento estará entre 24 a 26%, isto por que neste produto, não se deseja a expansão, apenas um pré-cozimento, a expansão acontecerá após secagem e posterior fritura ou submissão ao forno de microndas^{22,24,25}. O aumento da umidade diminui o grau de degradação do amido durante o aquecimento e cisalhamento devido à redução do estresse, que promove redução da viscosidade²⁶.

TEMPERATURA DO CILINDRO

A temperatura utilizada no processo de extrusão exerce papel importante nas mudanças das propriedades físico-químicas dos produtos extrusados. Lawton et al.²⁷ consideraram, além da umidade inicial da matéria-prima, a temperatura como a variável de maior efeito na

gelatinização do amido. Van Lengerich²⁶ observou que amidos degradados são compostos de moléculas com baixo peso molecular em decorrência da dextrinização do amido. Esse fenômeno, usualmente ocorre em temperaturas de extrusão maiores do que 160 °C¹⁹. Entretanto, Li et al.²⁸ observaram maior grau de gelatinização do amido de milho quando extrusado a 130 °C. Sacchetti et al.²⁹ reforçaram essa observação, porém usando amido de arroz extrusado em temperatura de 120 °C.

CONFIGURAÇÃO DO PARAFUSO

A função, a eficiência e a capacidade de um extrusor dependem, em larga extensão, do desenho do parafuso e de seu revestimento, os quais governam o mecanismo de fluxo. O parafuso é provavelmente a parte mais importante do extrusor, pois este governa não somente o grau de cocção e a gelatinização, mas também a característica de qualidade do produto final⁴.

Na configuração de um extrusor, os elementos do parafuso, restritores de fluxo, podem ser considerados para otimizar o grau de cozimento do material. Cada máquina possui suas próprias características, porém o barril e o parafuso requerem específica configuração para um determinado produto (Figura 6). Uma inadequada configuração diminui as possibilidades de controle de alguns parâmetros como velocidade do parafuso e temperatura do barril^{4,16}. O tempo de residência do produto no extrusor é uma função do modelo do parafuso e de sua velocidade de rotação. Normalmente, o tempo de residência varia de 60 a 270 segundos³⁰.

VELOCIDADE DE ROTAÇÃO DO PARAFUSO

A uma maior velocidade no parafuso, observa-se maior taxa de cisalhamento. Isto implica em um maior grau de cozimento do material, sendo que, como consequência de uma maior velocidade, o tempo de resistência diminui devendo-se observar os níveis ótimos destes parâmetros a fim de se conseguir qualidade no produto final¹⁹.

CONFIGURAÇÃO DA MATRIZ

A configuração e desenho da matriz são fundamentais na qualidade do produto final. As taxas de cisalhamento podem ser alteradas dramaticamente pela mudança de uma matriz. Ao mudar uma matriz simples por outra

múltipla se observa que o fluxo de material aumenta, em função das mudanças¹⁶.

A intensidade de pressão dentro do cilindro depende, em parte, do tamanho da matriz. Se o cilindro for completamente aberto na matriz final, não haverá pressão e o extrusor simplesmente agirá como um parafuso transportador. Inversamente, se a matriz final for completamente fechada, a pressão aumentará. Entre estes dois extremos, o tamanho da matriz afeta grandemente o desempenho do extrusor^{5,10}.

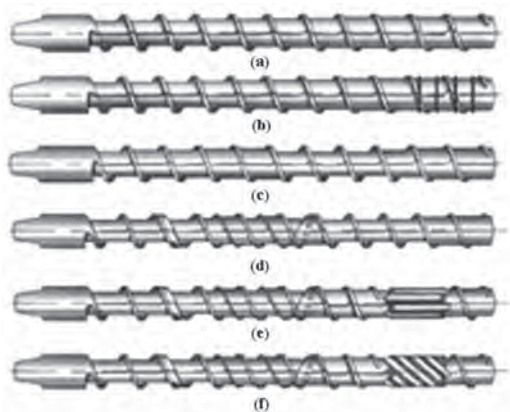


Figura 6. Tipos de parafusos sem fim de extrusão: a) básico; b) básico com pinos misturadores; c) de duas etapas com aeração; d) de duas etapas com barreira tipo “DSB”; e) com barreira tipo “DSBM” e com elemento cisalhador tipo Maddock; f) com barreira tipo “DSBM-T” e com elemento cisalhador espiral tipo Maddock.

Considerações Finais

Pode-se considerar que o processo de extrusão é uma ferramenta para o desenvolvimento de produtos. Segundo a sua aplicação podem ser processados grãos inteiros, moídos grossos, farinhas, misturas de farinhas para fins alimentícios, tanto para consumo humano ou em rações, quanto para animais domésticos ou para criação, inclusive na aquicultura, rações para peixes e camarões, etc. Na indústria em geral os benefícios dos extrusados podem ser aproveitados na indústria da mineração, extração de petróleo, têxtil, etc. Tudo isto, somado ao adequado uso das matérias-primas, a configuração do equipamento e suas diferentes nuances aplicativas bem como manejo dos parâmetros, definem o tipo de produto. A versatilidade que oferece este processo dependerá da criatividade e imaginação do produtor e na sua procura por novas estruturas e inovações em alimentos.

Referências Bibliográficas

1. Guerreiro, L. Produtos Extrusados para Consumo Humano, Animal e Industrial. Rio de Janeiro, **2007**, 25 p. Dossiê Técnico - SBRT.
2. Carvalho, R. V. Formulações de snacks de terceira geração por extrusão: caracterização texturométrica e microestrutural. **2000**. 89 p. Dissertação (Mestrado em Ciência de Alimentos). Universidade Federal de Lavras, Lavras.
3. Guy, R. Extrusión de los alimentos. Zaragoza: Acribia, **2001**. 208 p.
4. Silva, E. M. M. Produção de macarrão pré-cozido à base de farinha mista de arroz integral e milho para celiacos utilizando o processo de extrusão. **2007**, 118p. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia de Alimentos). Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.
5. Fellows, P. J. Food Processing Technol.: principles and practice. 2 ed. Cambridge: Midway Technology Limited, **2000**. 575 p.
6. Baik, B.; Powers, J.; Nguyen, L. T. Extrusion of regular and waxy barley flours for production of expanded cereals. Cereal Chem., St. Paul, v. 81, n. 1, p. 94-99, **2004**.
7. Souza, M. L.; Menezes, H. C. Extrusão de misturas de castanha do Brasil com mandioca. Ciênc. Tecnol. Aliment., Campinas, v. 28, n. 2, p. 451 – 462, **2008**.
8. Vernaza, M. G.; Chang, Y. K.; Stell, C. J. Efeito do teor de maracujá e da umidade e temperatura de extrusão no desenvolvimento de cereal matinal funcional orgânico. Braz. J. Food Technol., v.12, n.2, p. 145-154, **2009**.
9. Fellows, P. J. Tecnologia do processamento de alimentos: princípios e prática. 2ª ed., Porto Alegre: Artmed, **2006**, 602p.
10. Borba, A. M. Efeito de alguns parâmetros operacionais nas características físicas, físico-químicas e funcionais de extrusados da farinha de batata-doce. **2005**. 115 p. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia de Alimentos) - Universidade de São Paulo, Piracicaba.
11. Sebio, L. Efeito de alguns Parâmetros Operacionais de Extrusão nas Propriedades Físico-químicas da farinha de inhame (Dioscorea rotundata). **1996**. 106p. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Engenharia de Alimentos, Universidade Estadual de Campinas, Campinas.
12. Ascheri, J. L. R., Carvalho, C. W. P. de Produção de extrusados doces. Série Documentos Embrapa Ctaa. , p.1 - 18, **2004**.
13. Sebio, L. Desenvolvimento de plástico biodegradável a base de amido de milho e gelatina pelo processo de extrusão: Avaliação das propriedades mecânicas, térmicas e de barreira. **2003**. 179 p. Tese (Doutorado em Tecnologia de Alimentos), Universidade Estadual de Campinas - Faculdade de Engenharia de Alimentos, Campinas, São Paulo.
14. Sunderland, R. Continuous breeding production by extrusion cooking. Cereal Foods World, St. Paul, v.38, n.9, p.685-688, **1993**.
15. El-Dash, A. A. Application and control of thermoplastic extrusion

- of cereals for food and industrial uses. In: Cereals a renewable resource: theory and practice. American Association of Cereal Chemists, St. Paul, p.165-216, **1981**.
16. Ascheri, J. L. R.; Carvalho, C. W. P. Processo de extrusão de alimentos: aspectos tecnológicos para o desenvolvimento e produção de alimentos para consumo humano. Rio de Janeiro, **2008**, 82 p. Apostila do Curso de extrusão termoplástica de alimentos – EMBRAPA Agroindústria de Alimentos.
 17. Borges, J. T. S. Borges, J. T. S.: Elaboração do macarrão pré-cozido à base de farinha integral de quinoa (*Chenopodium quinoa*, Willd) e farinha de arroz (*Oryza sativa*, L.) utilizando processo de extrusão termoplástica. **2002**. 116 p. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia dos Alimentos) - Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro/ UFRRJ, Rio de Janeiro.
 18. Fellows, P. Extrusion. In: Fellows, P. Food processing technol.: principles and practice. Cambridge: Woodhead Publishing, **2002**. cap.14, p.294-308.
 19. Ascheri, D. P. R.; Andrade, C. T.; Carvalho, C. W. P.; Ascheri, J. L. R. Obtenção de farinhas mistas pré-gelatinizadas a partir de arroz e bagaço de jabuticaba: efeito das variáveis de extrusão nas propriedades de pasta. Boletim do Centro de Pesquisas e Processamento de Alimentos, Curitiba, v. 24, n. 1, p. 115-144, **2006**.
 20. Carvalho, R. V.; Ascheri, J. L. R.; Vidal, J. Efeito dos parâmetros de extrusão nas propriedades físicas de pellets (3G) de misturas de farinhas de trigo, arroz e banana. Ciênc Agrotec, Lavras, v.26, n.5, p.1006-18, **2002**.
 21. Fernandes, M. S.; Wang, S. H.; Ascheri, J. L. R.; Oliveira, M. F.; Costa, S. A. J. Produtos extrusados expandidos de misturas de canjiquinha e soja para uso como petiscos. Pesquisa Agropecuária Brasileira, v. 37, n. 10, p. 1495-1501, **2002**.
 22. Souza, V.F, Ortiz, J. A. R., Nascimento, E. M. G. C. Do, Ascheri, J. L. R. Pasting properties of expanded extrudate and pellets from corn flour and rice flour. Braz. J. Food Technol. (Impresso). , v.14, p.106 - 114, **2011**.
 23. Onwulata, C. I.; Smith, P. W.; Konstance, R. P.; Holsinger, V. H. Incorporation of whey products in extruded corn, potato or rice snacks. Food Research International, v.34, p.679-687, **2001**.
 24. Ascheri, J. L. R., Carvalho, C. W. P., Spehar, C. R. Extrusão do amaranto no desenvolvimento de produtos: caracterização físico-química. Série Documentos Embrapa Ctaa. , p.1 - 32, **2004**.
 25. Ascheri, J. L. R., Carvalho, C. W. P., Matsuura, F. C. A. U. Elaboração de pellets de farinha de rapa de mandioca por extrusión termoplástica (escala piloto e industrial). Alimentaria , v.XXXVII, p.101 - 106, **2000**.
 26. Van Den Einde, R. M.; Akkermans, C.; Van Der Goot, A. J.; Boom, R. M. Molecular breakdown of corn starch by thermal and mechanical effects. Carbohydr. Polym., v.56, p.415-422, **2004**.
 27. Lawton, B. J.; Henderson, G. A.; Derlatska, E. J. The effects of extruder variables on the gelatinization of corn starch. Can. J. Chem. Eng., v. 50, n. 4, p. 168-172, **1972**.
 28. Li, P. X.; Campanella, O. H.; Hardacre, A. K. Using an in-line slitdie viscometer to study the effects of extrusion parameters on corn melt rheology. Cereal Chem., v. 81, n. 1, p. 70-76, **2004**.
 29. Sacchetti G.; Pinnavaia, G. G.; Guidolin, E.; Dalla Rosa, M. Effects of extrusion temperature and feed composition on the functional, physical and sensory properties of chestnut and rice flour-based snack like products. Food Research International, v. 37, p. 527-534, **2004**.
 30. Harper, J. M. Extrusion processing of food. Food Technol., v.32, n.7, p.67-72, Jul. **1978**.

Danilo M. Santos¹, Andrea L. Bukzem¹, Nayara D. Coutinho¹, José L. R. Ascheri² & Diego P. R. Ascheri^{1*}

¹Universidade Estadual de Goiás, Unidade Universitária de Ciências Exatas e Tecnológicas. Br 153, n. 3105- Fazenda Barreiro do Meio, C. P. 459, Anápolis/GO, Brasil.

²Embrapa Agroindústria de Alimentos, Av. das Américas, 29501, Guaratiba, CEP 23020-470, Rio de Janeiro/RJ.

*e-mail: ascheridpr@uol.com.br

Efeitos do Tempo de Reação e da Concentração de Tripolifosfato de Sódio sobre a Fosfatação do Amido da Fruta-de-Lobo

Luciane D. Pereira & Diego P. R. Ascheri

O estudo avaliou a modificação química (fosfatação) do amido da fruta-de-lobo com a variação da concentração de tripolifosfato de sódio em diferentes tempos de reação. Os resultados demonstraram um aumento do teor de fósforo obtendo-se o máximo de acordo com a legislação no tempo de 40 min com 7% de tripolifosfato de sódio, o modelo matemático de segunda ordem indicou que ambos os fatores estudados influenciam na fosfatação do amido devido a interação destas variáveis independentes.

Palavras-chave: *amido, modificação química, fosfatação.*

The study evaluated the chemical modification (phosphorylation) of the starch in the fruit-of-wolf with the variation of concentration of sodium tripolyphosphate at different reaction times. The results showed an increased level of phosphorus getting the maximum under the law in time of 40 min with 7% of sodium tripolyphosphate, the second-order mathematical model indicated that both studied factors influencing the phosphorylation of starch due the interaction of these two independent variables.

Keywords: *starch, chemical modification, phosphorylation.*

Introdução

Quimicamente os amidos modificados são importantes em muitas aplicações industriais. Estas modificações podem ser realizadas através de processos físicos (extrusão)¹, enzimáticos e químicos (oxidação, fosfatação)². Qualquer que seja o processo, a modificação altera as características estruturais do amido afetando as pontes de hidrogênio, porém, de forma controlada, produzindo amidos com características funcionais melhoradas utilizadas na produção de colas, tintas, produtos químicos, farmacêuticos, alimentícios, etc³.

De acordo com YIU *et al.*⁴, alguns métodos químicos foram utilizados para hidrolisar carboidratos e produzir açúcares de menor massa molecular, formar ligações cruzadas ou produzir amidos oxidados. A hidrólise ácida tem sido usada para modificar amidos por mais de 150 anos. Este processo consiste na suspensão do amido em uma solução aquosa de ácidos mineral ou orgânico em determinadas temperaturas. Na presença de um ácido forte e calor, as ligações glicosídicas são clivadas modificando o amido. Amidos fosfatados são caracterizados pela introdução de um grupamento iônico fosfato em sua estrutura⁵. É considerado um aditivo químico em alimentos e a legislação preconiza níveis de fósforo não superiores há 0,4 %⁶.

Como qualquer outra reação química, a fosfatação do amido depende de fatores tais como a concentração do reagente⁷, do tempo de reação, pH do meio⁸ e outros, que, finalmente, determinam o número de grupos fosfato incorporados na molécula de amido. Ainda, BELLO-PÉREZ *et al.*⁹ referem que a modificação também depende da natureza do amido, estrutura, tamanho, proporção amilose/amilopectina, métodos de extração e outras propriedades do grânulo. A modificação dos amidos de milho, batata, trigo e mandioca foram amplamente citados na literatura^{10,11,12}, porém, na natureza ocorrem amido não convencionais que podem ser aproveitados industrialmente e precisam ser estudados quanto a sua modificação química. O fruto da *Solanum lycocarpum* (fruta-de-lobo), por exemplo, possui um amido com características peculiares¹³ e ocorre em abundância no Cerrado brasileiro. Não tem informações sobre a sua modificação química e, pelo exposto acima, no presente trabalho tem-se estudado a modificação química deste

amido variando a concentração de tripolifosfato de sódio e o tempo da reação com intuito de obter um amido fosfatado com máximo teor de fósforo permitido pela legislação brasileira.

Material e Métodos

O amido foi extraído de frutos verde da fruta-de-lobo. Os frutos foram colhidos no perímetro rural da Cidade de Anápolis (GO). Durante a extração foi necessário a utilização de solução de metabissulfito de sódio (Synth) em concentração de 5 g L⁻¹ para prevenir o escurecimento do amido. Os frutos descascados e picados foram moídos em macro moinho de rotor circular (MA-580, São Paulo). O amido contido na polpa moída foi separado com peneiras (Bertel, São Paulo) de diâmetro de furos entre 75 a 250 µm, em abundante água. Deixou-se decantar a face leitosa por aproximadamente 12 h e o amido decantado foi filtrado a vácuo com lavagens sucessivas de álcool etílico absoluto (Synth) para remoção do excesso de água e, posteriormente, foi desidratado em estufa de secagem e esterilização com circulação e renovação de ar (MA-035, São Paulo) a 45 °C por 6 h. O nível inicial de adição de tripolifosfato de sódio 5% foi escolhido usando-se como referência o valor recomendado pelo próprio método de Paschall¹⁴ e tendo como limite o nível de adição de 11,0% em função da dificuldade da filtração do amido após as lavagens realizadas para a redução do teor de sódio no produto.

A modificação para a produção do amido fosforilado foi feita por esterificação do amido in natura com tripolifosfato de sódio (TPS) usando-se o método de Paschall¹⁴, com algumas modificações. Com o intuito de alcançar níveis máximos de fosforilação, o tempo de reação (t: 20, 30, 40 e 50 min) e a concentração de tripolifosfato de sódio (TPS: 5, 7, 9 e 11 dag kg⁻¹) foram combinados em um planejamento fatorial completo inteiramente casualizado 4², com três repetições. A proporção da solução de TPS por amido nativo foi de 3:5 (p/v). As misturas foram agitadas usando o agitador mecânico Fisaton (713D, São Paulo) e centrifugada em centrifuga Fanem 206 (São Paulo) a 2000 rpm por 5 min. O centrifugado foi seco em estufa a 45 °C por 48 h, pulverizado e novamente seco a 65 °C até massa constante. No material fosforilado adicionou-se 99 mm³ de etanol a 50% (v/v), e centrifugou a 2000 rpm por 5

min, sendo esta operação repetida mais duas vezes. O produto resultante foi seco a 45 °C por 48 h.

A remoção do excesso de sais de fósforo foi realizada por diálise. Suspensões aquosas de amido fosfatado a 10 % (p/v) foram colocadas em sacos de papel celofane e imersas em água destilada durante sete dias, sob refrigeração (± 6 °C), trocando-se a água diariamente. Após a diálise, o amido fosfatado foi seco a 45 °C e pulverizado até passar pelos furos de uma peneira de 150 μ m. O teor de fósforo (P) foi determinado de acordo com a técnica descrita por Instituto Adolfo Lutz¹⁵ por espectrofotometria usando um espectrofotômetro UV/visível (SP-2000UV) a 420 nm. O grau de substituição (GS) dos amidos foi calculado segundo a Equação 1¹⁶.

$$GS = \frac{162P}{(3100-124P)} \quad (1)$$

Onde P corresponde ao teor de fósforo (%). As médias das respostas obtidas foram expressas em valor $\pm$ desvio padrão¹⁷:

$$\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^{i=n} X_i}{n} \pm \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{i=n} (X_i - \bar{X})^2}{n-1}} \quad (2)$$

Fazendo uso da análise de variância (ANOVA) ao nível de 5% de probabilidade, um modelo matemático polinomial até segunda ordem (Eq 3) foi aplicada para estabelecer uma equação preditiva do teor de fósforo (Y) em função dos fatores t (x_1) e TPS (x_2)¹⁷:

$$Y = b_0 + \sum_{i=1}^k b_i x_i + \sum_{i=1}^k b_{ii} x_i^2 + \sum_{i < j} b_{ij} x_i x_j + \varepsilon \quad (3)$$

Onde Y é a função resposta (GS), x é a variável codificada, b representa os coeficientes estimados pelos métodos dos mínimos quadrados, sendo sua significância avaliada pelo valor da probabilidade (p), adotando-se um valor $p \leq 0,05$, para todos os ensaios, e ε é o erro experimental. A adequação dos modelos propostos foi avaliada empregando o método de seleção para a frente (*forward selection*) e pela análise do resíduo, classificado como “falta de ajuste”, comparando-se a proporção da variação explicada pelo modelo, isto é, pela análise do coeficiente de determinação ajustado R_{aj}^2 . Os coeficientes da Equação

3 foram obtidos do melhor modelo polinomial ajustado às respostas do desenho experimental.

Uma vez obtido o modelo polinomial preditivo, sua otimização foi feita pela técnica proposta para variáveis dependentes¹⁸. Esta se baseia na definição de uma função de desejabilidade restrita no intervalo de [0,1], para a qual se adotou como limites inferior, médio e superior nos valores de 0, 0,5 e 1,0, respectivamente, para a variável GS. Os cálculos e gráficos foram elaborados utilizando-se o programa Statistica 8¹⁹. Os gráficos de superfície de resposta foram desenhados através do modelo matemático proposto nos níveis reais das variáveis mantendo-se a resposta em função do eixo Z, com eixos X e Y representando as variáveis independentes.

Resultados e Discussões

Nas condições do presente trabalho, a modificação do amido nativo de fruta-de-lobo ficou limitada em nível máximo de adição de 11,0% de TPS, uma vez que acima desse valor ocorria a gelatinização instantânea do amido. Pela Tabela 1 se observou que o amido nativo possui baixo teor de fósforo (0,003%), entretanto, os teores de fósforos para as amostras modificadas foram superiores à da amostra nativa, indicando que o processo foi efetivo para promover a ligação do fósforo com o amido. O teor de fósforo aumentou com o aumento de TPS em cada um dos tempos de esterificação estudados, atingindo o máximo permitido²⁰ em um tempo de 40 min com 7% de TPS. Teores de fósforo acima do valor permitido (4%) foram encontrados quando o amido nativo foi esterificado em tempos de 50 min e porcentagens de TPS de 7 e 9%, correspondentes aos tratamentos T₈ (0,536) e T₁₂ (0,435%) da Tabela 1.

Os resultados da análise de variância para o modelo matemático de segunda ordem aplicado estão descritos na Tabela 2. Houve interação entre os fatores TPS x T indicando que a fosfatação do amido nativo de fruta-de-lobo se deu devido ao efeito sinérgico causado por essas variáveis independentes.

Por meio do coeficiente de determinação ajustado ($R_{aj}^2 = 0,8609$) se constatou que mais de 86% da variação total do processo de fosfatação do amido nativo encontra-se em torno da média e menos do 14% do erro experimental foi atribuído à falta de ajuste do modelo. Esses valores indicam uma boa adequação do modelo matemático aos

dados experimentais e confirma-se através do valor do teste F da regressão (Tabela 2). Segundo BOX *et al.*²¹ para que uma regressão seja não apenas estatisticamente significativa, mas também útil com fins de predição de resultados, o valor do teste F calculado devido à regressão deve ser no mínimo de quatro a cinco vezes o valor do F teórico (neste caso igual a 2,438, calculado usando o valor alfa de 0,05 e graus de liberdades de 5 e 42 para a regressão e erro, respectivamente). Pela Tabela 2 se observa que a razão entre o F calculado é o F teórico é aproximadamente 25, valor que satisfaz as condições anteriormente estabelecidas por BOX *et al.*²¹, portanto, se aceita o modelo matemático de segunda ordem como o sendo o modelo preditivo do valor do teor de fósforo do amido modificado de fruta-de-lobo em função ao tempo de reação e concentração de tripolifosfato de sódio. A Equação 4 descreve bem essa variação. Seus coeficientes foram selecionados em base ao teste t e valor-p significativos ao nível 5% de probabilidade (Tabela 2).

Tabela 1. Teor de fósforo e desvio padrão do amido nativo de fruta-de-lobo e de amidos modificados com tripolifosfato de sódio em diferentes tempos de reação.

Tratamentos	Tripoli-fosfato de sódio (%)	Tempo (min)	Teor de fósforo (%)	Grau de substituição
Amido nativo	-	-	0,003±0,001	0,0002
T ₁	5	20	0,015±0,000	0,0008
T ₂	5	30	0,025±0,004	0,0013
T ₃	5	40	0,080±0,001	0,0042
T ₄	5	50	0,325±0,005	0,0172
T ₅	7	20	0,109±0,001	0,0057
T ₆	7	30	0,284±0,009	0,0150
T ₇	7	40	0,397±0,001	0,0211
T ₈	7	50	0,536±0,006	0,0286
T ₉	9	20	0,065±0,003	0,0034
T ₁₀	9	30	0,167±0,002	0,0088
T ₁₁	9	40	0,243±0,006	0,0128
T ₁₂	9	50	0,455±0,006	0,0242
T ₁₃	11	20	0,048±0,002	0,0025
T ₁₄	11	30	0,092±0,001	0,0048
T ₁₅	11	40	0,186±0,001	0,0098
T ₁₆	11	50	0,259±0,010	0,0137

$$P(\%) = -1,231 + 0,327TPS - 0,019TPS^2 + 1,97 \times 10^{-4}T^2 - 4,58 \times 10^{-4}TPS \cdot T \quad (4)$$

Na Figura 1 se mostra a superfície de resposta da variação do teor de fósforo em função do tempo de reação e concentração de tripolifosfato de sódio. O teor de fósforo aumentou com o aumento do tempo da reação em todos os níveis de TPS, chegando-se a atingir um valor máximo de 0,486% em tempos de reação de 50 min e concentrações de TPS de 7%. Valores mínimos de fosfatação podem ser obtidos no tempo de 20 min e concentrações de 5 ou 11% de TPS.

Tabela 2. Resumo da análise de variância para o modelo matemático de segunda ordem aplicado à variação do teor de fósforo do amido modificado da fruta-de-lobo com tripolifosfato de sódio (TPS) em diferentes tempos de esterificação (t) e coeficientes da regressão e respectivos testes t e valor-p.

Causas da Variação	Teste F	Coeficientes	Teste t	Valor-p
Regressão	59,19**	-	-	-
Intercepto	-	-1,231**	-75,63	<0,001
TPS	0,36 ^{n.s.}	0,327**	104,14	<0,001
TPS ²	11117,20**	-0,019**	-105,44	<0,001
T	26947,19**	0,001 ^{n.s.}	1,23	0,228
T ²	713,98**	1,97x10 ^{-04**}	26,72	<0,001
TPS x T	241,62**	-4,58 x10 ^{-04**}	-15,54	<0,001
Falta de ajuste	550,58**	-	-	-

** Altamente significativo ao nível de 5% de probabilidade

De acordo com a legislação brasileira, o amido modificado com tripolifosfato poderá ter no máximo 0,4% de fósforo na sua constituição química. No caso do presente estudo a otimização do processo de fosfatação do amido nativo de fruta-de-lobo se deu quando a função de desejabilidade adotou os limites inferior, médio e superior os valores de 0, 0,5 e 1,0, para teores de fósforo e 0, 0,276 e 0,4%, respectivamente. Na Figura 2 se mostra o gráfico da otimização da fosfatação do amido nativo da fruta-de-lobo. Nesta figura observa-se que o valor máximo de fósforo permitido pode ser obtido quando o amido nativo de fruta-de-lobo é esterificado com uma porcentagem de 9,9% de tripolifosfato de sódio num tempo de 50 min de reação.

Limberger²² estudando a modificação química do

amido de arroz utilizou quatro tempos de reação e quatro concentrações de tripolifosfato de sódio e selecionou o tempo intermediário de 40 min com 7% de TPS, pois com o tempo de reação de 60 min o teor de fósforo ultrapassou o limite da legislação (0,4%) e o de 30 min incorporou um teor baixo de fósforo, respectivamente 0,410 e 0,246%.

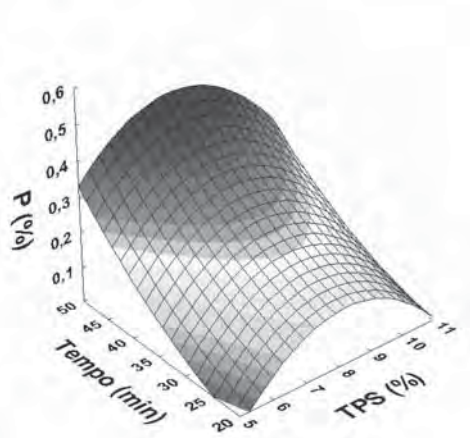


Figura 1. Teor de fósforo em amidos modificados de fruta-de-lobo em função do tempo de reação e concentração de tripolifosfato de sódio.

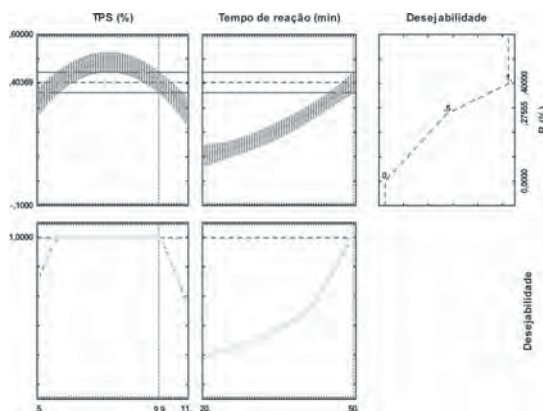


Figura 2. Otimização da fosfatização do amido nativo da fruta-de-lobo

Portanto o amido da fruta-de-lobo fosfatado com em 40 min com 7% de TPS apresentou teor de fósforo e grau de substituição respectivamente 0,397% e 0,021 semelhante ao relatado por Paschall (1964) para o amido de arroz por meio desta técnica 0,38% e 0,02, ficando dentro do limite recomendado para o uso em alimentos.

Os teores de fósforos dos amidos da fruta-de-

lobo modificados apresentaram valores crescentes com os níveis de adição de TPS adicionado até 7% de concentração. É possível que esse comportamento possa ser explicado pela diferença no teor de amilose e pela distribuição dos grupos fosfato entre a amilose e amilopectina²³ entre os amidos modificados, limitados a um nível máximo de adição de 11,0% de TPS, pois, para ensaios com concentrações acima deste valor, ocorre a gelatinização quase instantânea nas condições de ensaio.

Conclusão

Tanto a concentração de tripolifosfato de sódio e tempo de reação influenciou no teor de fósforo e grau de substituição dos amidos modificados. No entanto, a modificação mais indicada depende da legislação que estabelece o máximo de 0,4% de fósforo na constituição química do amido, portanto o amido modificado em 40 min com 7% de tripolifosfato de sódio foi o que se obteve o máximo de teor de fósforo e grau de substituição aceito pela legislação.

Referências Bibliográficas

1. Mali, S.; Grossmann, M. V. E.; Yamashita, F. *Ciências Agrárias*, **2010**, 31 (1), 137-156.
2. Silva, G.O.; Takizawa, F.F.; Pedrosa, R.A.; Franco, C.M.L.; Leonel, M.; Sarmento, S.B.S.; Demiate, I.M. *Ciênc. Tecnol. Aliment.* **2006**, 26, 188.
3. Guilbot, A.; Mercier, C. Starch. In: Aspinall, G. O. (ed.) *The polysaccharides*. London: *Academic Press*. **1985**, 210-244.
4. Yiu, P. H.; Loh, S. L.; Rajan, A.; Wong, S. C.; Bong, C. F. J. *American Journal of Applied Sciences*. **2008**, 5 (4), 307.
5. Cereda, M. P.; Vilpoux, O. F.; Demiate, I. M. São Paulo: *Fundação Cargill*. **2003**, 246-332.
6. FAO – Faostat database. www.fao.org, acessado em de janeiro de **2009**.
7. Pereira, L. H. G.; *Dissertação de Mestrado*. Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa, **2008**.
8. Lim, S.; Seib, P. A. *Cereal Chemistry*. **1993**, 70 (2), 137-144.
9. Bello-Pérez, L. A.; Contreras-Ramos, S. M.; Jiménez-Aparicio, A.; Paredes-López, O. *Acta Científica Venezolana*. **2000**, 51, 143-149.
10. Lee, S.; Kang, Y.; Han, S.H. Rhee, C. *Food Research Technology*. **2009**, 228, 449.
11. Absar, N.; Zaidul, I.S.M.; Takigawa, S.; Hashimoto, N.; Matsuura C.; Yamauchi H.; Noda T. *Food Chemistry*. **2009**, 112, 57-62.

12. Chung, Y.; Lai, H. *Carbohydrate Polymers*. **2006**, 63 (4), 527-534.
13. Santos, A. *Tese de Mestrado*. Universidade Estadual de Goiás, Anápolis, **2009**.
14. Paschall, E. F. New York: *Academic Press*. **1964**, 4, 294-296.
15. INSTITUTO ADOLFO LUTZ. *Normas analíticas do Instituto Adolfo Lutz*. **1985**, 1.
16. Tedesco, M.J.; Gianello, C.; Bohnen, H. *Departamento de Solos da UFRSG*, Porto Alegre, **1996**, 174.
17. Khuri, A. I.; Cornell, J. A. *Response Surfaces*, New York, NY. **1987**.
18. Derringer, G.; Suich, R. *Journal of Quality Technology*. **1980**, 12 (4), 214-219.
19. Statsoft Inc., *Statistica for Windows*, Version 6.0, 2300 East 14th Street, Tulsa, 74104, USA, **1998**.
20. BRASIL. *Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil*: Brasília, 15 de abr. de **2005**.
21. Box, G. E. P.; Hunter, W. G.; Hunter, J. S., New York: *Wiley and Sons*. **1978**, 653.
22. Limberger, V. M. *Tese de Mestrado*. Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, **2006**.
23. Liu, H.; Ramsden, L.; Corke, H. *Cereal Chemistry*. **1999**, 76 (6), 938-943.

Luciane D. Pereira* & Diego P. R. Ascheri

Unidade Universitária de Ciências Exatas e Tecnológicas da Universidade Estadual de Goiás, CEP: 75001-970, Anápolis/GO, Brasil.

*e-mail: luciane_dpereira@hotmail.com

Efeito Polarônico em Pontos Quânticos Semicondutores Compostos de GaAs-AlGaAs

Solemar S. Oliveira & Eduardo M. Toledo

Neste trabalho apresentamos as correções na estrutura de estados (espectro de energia e densidade de estados) eletrônicos, presente em pontos quânticos semicondutores compostos de GaAs-AlGaAs, devido aos efeitos causados pela interação do elétron (efeito polarônico) com os modos de fônons Longitudinais Ópticos (LO) presentes no material. Utilizaremos o formalismo da função de Green e um método matemático não-perturbativo, baseado no procedimento de ortogonalização de Gram-Schmidt, para avaliar o espectro de energia e a densidade de estados na presença do efeito polarônico. Consideramos um sistema com apenas dois níveis eletrônicos de energia e avaliamos os efeitos da temperatura e do confinamento lateral.

Palavras-chave: *GaAs-AlGaAs, pontos quânticos, efeito polarônico.*

In this work we present the corrections in the structure of states (energy spectrum and density of states) electronic, present in compound semiconductor quantum dots of GaAs-AlGaAs due to the effects caused by the interaction of the electron (polaron effect) with the Longitudinal Optical phonon modes (LO) present in the material. We use the formalism of Green's function and a non-perturbative mathematical method, based on the procedure for Gram-Schmidt, to evaluate the energy spectrum and density of states in the presence of the polaron effect. We consider a system with only two electronic energy levels and evaluate the effects of temperature and lateral confinement.

Keywords: *GaAs-AlGaAs, quantum dots, polaron effect.*

Introdução

Atualmente a indústria tecnológica de dispositivos eletrônicos, optoeletrônicos e fotônicos, tem se beneficiado fortemente dos estudos de física básica em semicondutores. O grande volume de trabalhos científicos, com qualidade comprovada, visando entender e explicar propriedades de nanoestruturas semicondutoras, fornece condições para diversas aplicações na construção de transistores, diodo retificador e diodo emissor de luz (LED), fotodetectores (fotodiodo, fototransistor) e Laser, que são altamente aplicáveis em bens de consumo geral que se traduzem em melhoria na qualidade de vida das pessoas¹.

Os pontos quânticos são estruturas com promissora aplicação no desenvolvimento de computadores quânticos. O bit de um computador clássico, que é representado por um componente eletrônico dentro do chip, baseado em materiais semicondutores, pode ser substituído por um q-bit (quantum bit) onde os candidatos podem ser relacionados entre íons aprisionados por armadilhas eletrônicas, átomos e fóton armazenados em cavidades supercondutoras, átomos em vales da rede cristalina na matéria condensada e pontos quânticos. Nestes últimos os elétrons são confinados em dimensões nanométricas e apresentam propriedades físicas extremamente interessantes, especialmente para a produção de q-bits.

A partir da proposta teórica pioneira de Esaki e Tsu², em 1969, intencionada em criar super redes, o interesse por heteroestruturas capazes de restringir espacialmente os graus de liberdade de um gás de elétrons aumentou. As estruturas obtidas pela diminuição das dimensões dos materiais semicondutores são chamadas de estruturas de baixa dimensionalidade³. Se uma das dimensões do cristal é reduzida à escala nanométrica obtemos uma estrutura bidimensional (2D) conhecida como poço quântico. Para restrição em duas dimensões temos uma estrutura unidimensional (1D), o fio quântico. E em um caso mais extremo, zero-dimensional (0D), quanto às três dimensões do cristal são reduzidas, obtemos o ponto quântico⁴. A Figura 1 representa um esquema de estruturas de baixa dimensionalidade.

A redução das dimensões espaciais de um cristal, para valores abaixo do comprimento de onda de De Broglie para o elétron ($\approx 10\text{nm}$), modifica o seu espectro

de energia, isto é, sua densidade de estados⁵, o que ocorre no caso dos pontos quânticos. Neste caso dizemos que a partícula está confinada numa região zero dimensional. Na prática, as larguras nas direções x , y e z são extremamente pequenas. Esse confinamento altera o espectro de energia da estrutura, que deixa de ser um contínuo como no caso do tridimensional (bulk), representado na Figura 1 (a). A energia cinética da partícula passa a ter valores discretos permitidos na direção de confinamento⁶.

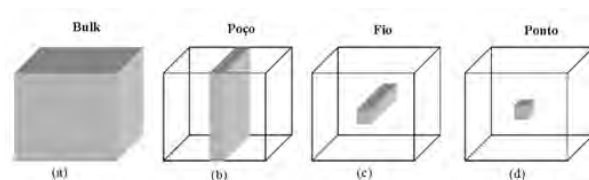


Figura 1. Esquema de estruturas de baixa dimensionalidade. (a) material Bulk (volume) (3D), (b) poço quântico (2D), (c) fio quântico (1D) e (d) ponto quântico(0D)⁴

PONTOS QUÂNTICOS: ÁTOMOS ARTIFICIAIS

Um ponto quântico é uma estrutura resultante do confinamento tridimensional⁷. Para obtermos um ponto quântico, em um material semicondutor, devemos reduzir as três dimensões deste cristal, a valores da ordem do comprimento de onda de De Broglie para elétron⁶. Se, após a obtenção do ponto quântico, reduzirmos ainda mais as suas três direções espaciais do ponto, os portadores de cargas estarão submetidos a um confinamento ainda maior, o que causará um aumento no gap de energia⁸. O regime de confinamento altera fortemente as propriedades físicas da estrutura.

No caso do ponto quântico, esse regime, torna a energia cinética dos portadores de carga (elétrons e buracos) quantizada e a banda de valência e a banda de condução, que antes eram representadas por uma faixa continua, desdobram-se num conjunto discretos de energia semelhantes aos níveis de energia de um átomo. Por esse motivo, os pontos quânticos também são conhecidos como átomos artificiais⁹.

Entretanto, foi a partir do desenvolvimento de técnicas mais sofisticadas, para o crescimento de materiais, que o conhecimento teórico sobre nanoestruturas semicondutoras pode realmente ser aproveitado. Dentre as técnicas utilizadas para crescimento e caracterização de materiais semicondutores podemos citar: Epitaxia por

Feixe Molecular (Molecular Beam Epitaxy - MBE) e Deposição por Vapor Químico-Organometálico (Metal-Organic Chemical Vapour Deposition - MOCVD)^{6, 10}.

A técnica MBE consegue produzir camadas monocristalinas, pela deposição de substância com propriedade semicondutora sobre uma base cristalina (substrato) em condições de ultra-alto vácuo. O ambiente de ultra-alto vácuo é fundamental para garantir a integridade dos feixes durante o crescimento e para minimizar os níveis de impurezas não intencionadas que podem ser incorporadas na amostra durante o processo de fabricação do filme. Esta técnica possui precisão atômica, sendo por isso uma das técnicas mais utilizadas no crescimento de heteroestruturas semicondutoras. A forma do ponto quântico e suas propriedades físicas dependem da maneira e da técnica experimental utilizada na sua fabricação^{9, 10, 11}.

Pode-se obter o confinamento geométrico em três dimensões através de diversas maneiras e por isso muitas estruturas são denominadas pontos quânticos. Hoje em dia, diversos modelos teóricos e técnicas experimentais são desenvolvidos para o estudo destas estruturas. Experimentalmente a forma mais utilizada para confeccionar pontos quânticos é, inicialmente, a produção de estrutura bidimensional (2D), como um poço quântico utilizando o método de epitaxia e em seguida a definição do confinamento lateral através da definição física das bordas da estrutura. Após o crescimento, utiliza-se a técnica de litografia de alta resolução para fazer um desenho geométrico para as laterais da estrutura da amostra. Em seguida, um ataque químico corrói a amostra até a camada bidimensional produzindo a nanoestrutura desejada^{5, 6, 10}.

Método

FUNÇÃO DE ONDA E AUTO-ENERGIA

O Hamiltoniano não perturbado de um elétron confinado ponto quântico pode ser escrito da seguinte forma

$$H_0 = \frac{p^2}{2m^*} + V(x, y, z) \quad (1)$$

onde $V(x, y, z)$ é o potencial de confinamento quântico e m^* é a massa de banda do elétron. A função de onda do elétron obtida da equação de autovalor $H\Psi = E\Psi$, pode ser escrita como $\Psi_{m,n,k}(x, y, z)$ com $m, n, k = 0, 1, 2, \dots$. Os níveis de energia do elétron confinado no ponto quântico

são dados por $E_{n,m,k}(\omega) = \varepsilon_m + \varepsilon_n + \varepsilon_k$.

A INTERAÇÃO ELÉTRON-FÔNONS LONGITUDINAIS ÓPTICOS (LO)

O Hamiltoniano de um elétron interagindo com o sistema de fônons (LO) tridimensionais do bulk, ou Hamiltoniano de Fröhlich¹², pode ser escrito da seguinte maneira,

$$H_{ep} = \sum_{\vec{q}} \frac{M_0}{\sqrt{V}} \frac{e^{i\vec{q} \cdot \vec{r}}}{|\vec{q}|} (b_{\vec{q}} + b_{-\vec{q}}^+) \quad (2)$$

onde $b_{\vec{q}}$ e $b_{-\vec{q}}^+$ são os operadores de criação e destruição de fônons e $M_0 = 4\pi\alpha\hbar(\hbar\omega_{LO})^2 / (2m^*)^{\frac{1}{2}}$ onde $\hbar\omega_{LO}$ é a energia de um fônon LO e α é a constante de acoplamento da interação elétron-fônon LO, ou simplesmente, constante de Fröhlich, sendo dada por

$$\alpha = (e^2/\hbar) (m^*/2\hbar\omega_{LO})^2 (1/\varepsilon_\infty - 1/\varepsilon_0)^{-1/2}.$$

O Hamiltoniano de Fröhlich descreve a interação do elétron com um campo de polarização macroscópico médio originado por uma polarização que o mesmo elétron cria. Durante a dedução deste Hamiltoniano obtêm-se que as oscilações transversais não sentem a presença do elétron, isto se deve principalmente ao fato de que os fenômenos de indução são desprezados devido às baixas velocidades dos íons e dos elétrons. Disto podemos concluir que apenas as contribuições longitudinais participam na interação. Em nossos cálculos estamos usando a expressão para o Hamiltoniano de Fröhlich para fônons volumétricos (bulk) e inserimos as propriedades de um ponto quântico quando usamos a função de onda para calcular o elemento de matriz da interação elétron-fônons LO.

FORMALISMO DA FUNÇÃO DE GREEN

Para a obtenção da densidade de estados utilizamos a expressão para auto-energia do elétron interagindo com o sistema de fônons, calculada a partir do formalismo da função de Green, esta função por sua vez depende da densidade de estados^{13,14,15}. Para isso utilizamos inicialmente uma expressão para a densidade de estados que se aproxima do comportamento em um poço quântico, e obtida a auto-energia calculamos a correção para densidade de estados e assim conduzimos os cálculos auto-consistentemente até obtermos um bom resultado para a densidade de estados.

A auto-energia do elétron interagindo com os fônons

é dada por

$$\sum_l \langle E \rangle = \frac{V}{2\pi^2} \sum_l \int_{-\infty}^{\infty} ds D_l(s) \sum_{\vec{q}} \int d^3q \left(\frac{N_q + n_F(\epsilon')}{E + \hbar\omega_q - s + i0^+} + \frac{N_q + 1 - n_F(\epsilon')}{E - \hbar\omega_q - s + i0^+} \right) \quad (3)$$

onde V é o volume do sistema, i e l indicam os índices dos níveis do elétron no ponto quântico, $\vec{q}$ indica o vetor de onda dos fônons longitudinais ópticos (LO), ω_q é a frequência do fônon com vetor de onda q , N_q é a função de distribuição dos fônons dada pela expressão $N_q = 1/(e^{\hbar\omega_q/kT} - 1)$, e a densidade de estados $D_l(E)$ para o nível l é obtida a partir da expressão

$$D_l(E) = -2 \text{Im} \left[E - E_l - \sum_i \langle E \rangle \right]^{-1}. \quad (4)$$

O termo $M_{qil}^{(a)}$ é o elemento de matriz da interação elétron-fônon LO dado por $M_{qil} = \beta_q \langle i | e^{i\vec{q} \cdot \vec{r}} | j \rangle$ com $\beta_q^{LO} = M / q\sqrt{V}$. M está relacionado com a constante de acoplamento de Fröhlich e tem a seguinte expressão $M = \sqrt{2\pi\hbar\omega_{LO}} (1/\epsilon_{\infty} - 1/\epsilon_0)$.

Para facilitar, vamos reescrever a auto-energia da seguinte forma $\sum_i \langle E \rangle = \text{Im} \sum_i \langle E \rangle + \text{Re} \sum_i \langle E \rangle$, com

$$\text{Im} \sum_i \langle E \rangle = -\pi K_{\alpha} \sum_i [(N_q + n_F(E+1))D_i(E+1) + (N_q + 1 - n_F(E-1))D_i(E-1)] I'_{i,l} \quad (5)$$

onde $I'_{i,l}$ é a integral do módulo quadrado do elemento de matriz da interação elétron-fônon LO e $K_{\alpha} = \sqrt{2}/(2\pi)^3 \alpha (\Omega/\omega_{LO})^{1/2}$. A parte real da auto-energia fica

$$\text{Re} \sum_i \langle E \rangle = -\frac{1}{\pi} \int \left\{ \text{Im} \sum_i \langle E - \zeta \rangle - \text{Im} \sum_i \langle E + \zeta \rangle \right\} \frac{d\zeta}{\zeta}. \quad (6)$$

Utilizamos o método de Kramers-Kröning para obter a parte real a partir da parte imaginária da auto-energia¹⁴.

O MODELO NÃO-PERTURBATIVO

O Hamiltoniano do sistema para dois estados eletrônicos discretos com energias $\epsilon_0=0$ e $\epsilon_1=\Omega_x$, acoplados com M modos de fônons LO com vetores de onda $\vec{q}_1, \dots, \vec{q}_M$ e com energia igual a ω_{LO} é dado por

$$H = \epsilon_0 c_0^\dagger c_0 + \epsilon_1 c_1^\dagger c_1 + \sum_{\vec{q}} \hbar\omega_{LO} b_{\vec{q}}^\dagger b_{\vec{q}} + \sum_{i,j=0,1; \vec{q}} M_{ij}(\vec{q}) (b_{\vec{q}} + b_{-\vec{q}}^\dagger) (c_i^\dagger c_j) \quad (7)$$

onde $c_i^\dagger$ e c_j são respectivamente os operadores de criação e destruição de elétrons e $b_{\vec{q}}^\dagger$ e $b_{\vec{q}}$ são os operadores de criação e destruição de fônons. A matriz de interação elétron-fônon LO é dada $M_{ij} = V(q) \langle i | e^{i\vec{q} \cdot \vec{r}} | j \rangle = V(q) \langle n_x n_y l | e^{i\vec{q} \cdot \vec{r}} | n_x' n_y' l' \rangle$. Onde $V(q)$ é o potencial de acoplamento da interação elétron-fônon LO dado por

Com base no procedimento de ortogonalização

de Gram-Schmidt¹⁶ utiliza-se uma combinação linear de operadores $b_{\vec{q}}$ escritos como $A_{\vec{\zeta}}$, onde $\vec{\zeta} = 1, 2, \dots, M$, assim temos

$$\tilde{B}_{\vec{\zeta}} = A_{\vec{\zeta}} - \sum_{\theta=1}^{\zeta-1} [A_{\vec{\zeta}}, B_{\theta}^\dagger] B_{\theta}, \quad B_{\theta} = \frac{B_{\vec{\zeta}}}{\sqrt{[B_{\vec{\zeta}}, B_{\vec{\zeta}}^\dagger]}} \quad (8)$$

Os novos operadores $B_{\vec{\zeta}}$ e $B_{\vec{\zeta}}^\dagger$, obedecem relações de comutação canônicas de bósons. O número de modos bosônicos que se acoplam com N estados fermiônicos no espaço de Hilbert são apenas $\frac{N(N+1)}{2}$. Escolhendo a combinação linear $A_{\vec{\zeta}}^{(i,j)} = \sum_{\vec{q}} M_{ij}(\vec{q}) b_{\vec{q}}$, onde $\zeta(i,j)$ representa o índice de soma sobre os $\frac{N(N+1)}{2}$ pares (i,j) com $i \geq j$. A escolha de $A_{\vec{\zeta}}^{(i,j)}$ pode ser arbitrária desde que as escolhas sejam linearmente independentes. A sequência $\zeta(i,j)$ dos novos operadores bosônicos é o índice dos modos de interação elétron-fônon mapeados através de $A_{\vec{\zeta}}^{(i,j)}$.

O Hamiltoniano pode ser escrito da seguinte forma¹⁷

$$H = (\epsilon_0 - E_p^{(N)}) c_0^\dagger c_0 + (\epsilon_1^{(N)} - E_p^{(N)}) c_1^\dagger c_1 + B_1^\dagger B_1 + B_2^\dagger B_2 + B_3^\dagger B_3 + C_1 B_1 + C_1^* B_1^\dagger + C_2 B_2 + C_2^* B_2^\dagger + C_3 B_3 + C_3^* B_3^\dagger, \quad (9)$$

onde $B_2 = B_2 - \eta \mathcal{N} + \gamma c_1^\dagger c_1$ e $B_3 = B_3 - \kappa \mathcal{N}$, com $\mathcal{N} = c_0^\dagger c_0 + c_1^\dagger c_1$ o operador número de partículas. As constantes nas equações acima são dadas por: $\gamma^2 = |C_2 - C_3|^2 + |C_{\eta}|^2$, $\eta = \frac{C_1(C_2 - C_3)}{\gamma}$ e $\kappa = \frac{C_3 C_{\eta}}{\gamma}$. As constantes C_i estão relacionadas ao acoplamento elétron-fônon LO, obtidas a partir do elemento de matriz desta interação.

As energias presentes na expressão (9) são dadas por

$$\tilde{\epsilon}_1^{(N)} = \epsilon_1 + 2 \text{Re}(\gamma \eta^*) \mathcal{N} - \gamma \quad (10)$$

e

$$E_p^{(N)} = (|\eta|^2 + |\kappa|^2) \mathcal{N} \quad (11)$$

A expressão (10) é o primeiro nível de energia renormalizado e depende do número de partículas e a expressão (11) é a energia devido ao efeito polarônico.

Os operadores B_2 e B_3 são operadores deslocados que dependem de B_1 e $B_1^\dagger$. Os números de fônons n_1 , n_2 e n_3 e possuem bases que descrevem osciladores harmônicos deslocados.

Os auto-estados dos fônons são representados pelos operadores de oscilador harmônico deslocados (denominados estados coerentes)

$$|n_{\lambda}\rangle_{\xi} \equiv (n_{\lambda}!)^{-1/2} (B_{\lambda}^\dagger - \xi)^{n_{\lambda}} |0\rangle_{\xi}, \quad (12)$$

onde o vácuo dos fônons é definido por $(B_{\lambda}^\dagger - \xi)^{n_{\lambda}} |0\rangle_{\xi} = 0$ com $|0\rangle_{\xi} = |\xi\rangle = \sum_{m=0}^{\infty} e^{-\frac{1}{2}|\xi|^2} \frac{\xi^m}{\sqrt{m!}} |m\rangle$.

Os estados coerentes possuem a seguinte propriedade: $\langle n_k | n'_k \rangle_{\xi+\gamma} = \langle n_k | n'_k \rangle_{\gamma}$, onde quando $\gamma=0$ temos que $\langle n_k | n'_k \rangle_0 = \lambda_{n_k, n'_k}$.

DIAGONALIZAÇÃO EXATA

O Hamiltoniano apresentado em (9) será resolvido exatamente. Usamos as seguintes bases para os estados eletrônicos $|1\rangle = |V\rangle = |0,0\rangle$, $|2\rangle = c_0^\dagger |V\rangle = |1,0\rangle$, $|3\rangle = c_1^\dagger |V\rangle = |0,1\rangle$ e $|4\rangle = c_1^\dagger c_0^\dagger |V\rangle = |1,1\rangle$, onde $|V\rangle$ é o vácuo de elétrons. E para os fônons, usamos as bases $|\{n_1\}\rangle_\gamma$, $|\{n_2\}\rangle_\gamma$ e $|\{n_3\}\rangle_\zeta$ para os três modos considerados. A base completa, combinando elétron e fônons, pode ser escrita como

$$|\phi_\alpha\rangle = |N_0, N_1; n_1, n_2, n_3\rangle = |N_0\rangle_0 |N_1\rangle_1 |n_1\rangle_0 |n_2\rangle_\lambda |n_3\rangle_\zeta \quad (13)$$

onde $N_0, N_1 = 0, 1$ e $n_1, n_2, n_3 = 0, 1, 2, \dots, n_{\max}$ com $n_{\max}$ o número de fônons suficiente para fazer convergir os cálculos numéricos e λ e ζ são os deslocamentos do oscilador harmônico para n_2 e n_3 .

No espaço de Hilbert de $N=0$, a matriz é diagonal usando a base $|\phi_{\alpha_i}\rangle = |0, 0; n_1, n_2, n_3\rangle \equiv |V\rangle |n_1\rangle_0 |n_2\rangle_0 |n_3\rangle_0$. Os auto-estados serão representados por $|\Psi_{\beta_i}\rangle = \delta_{\beta_i, \alpha_i} |0\rangle_0 |0\rangle_1 |n_1\rangle_0 |n_2\rangle_0 |n_3\rangle_0$, onde $\beta_i = 1, 2, \dots, n_{\max}^3$ e os autovalores de energia são dados por $E_{\beta_i} = n_1 + n_2 + n_3$.

No espaço de Hilbert de $N=2$, a matriz é diagonal usando a base $|\phi_{\alpha_4}\rangle = |1, 1; n_1, n_2, n_3\rangle \equiv c_1^\dagger c_0^\dagger |V\rangle |n_1\rangle_0 |n_2\rangle_{-2\eta+\gamma} |n_3\rangle_{-2\kappa}$. E agora, os auto-estados serão representados por $|\Psi_{\beta_4}\rangle = \delta_{\beta_4, \alpha_4} |1\rangle_0 |1\rangle_1 |n_1\rangle_0 |n_2\rangle_{-2\eta+\gamma} |n_3\rangle_{-2\kappa}$, onde $\beta_4 = 1, 2, \dots, n_{\max}^3$ e os autovalores de energia são dados por $E_{\beta_4} = \epsilon_0 + \epsilon_1^{(2)} - E_p^{(2)} + n_1 + n_2 + n_3$.

No sub-espaço de $N=1$, a solução é mais complicada pois envolve termos cruzados que relacionam transições entre os dois níveis eletrônicos de energia e adiciona um acoplamento ressonante do polaron. Isto ocorre devido ao fato de existir a possibilidade do elétron no primeiro estado excitado decair para o estado fundamental emitindo um fônon, ou saltar para o primeiro estado excitado absorvendo um fônon. Para este subespaço usaremos as bases $|\phi_{\alpha_4}\rangle = |1, 0; n_1, n_2, n_3\rangle \equiv c_0^\dagger |V\rangle |n_1\rangle_0 |n_2\rangle_{-\eta} |n_3\rangle_{-\kappa}$ e $|\phi_{\alpha_4}\rangle = |0, 1; n_1, n_2, n_3\rangle \equiv c_1^\dagger |V\rangle |n_1\rangle_0 |n_2\rangle_{-\eta+\gamma} |n_3\rangle_{-\kappa}$. Os auto-estados serão representados pela base diagonal $|\Psi_{\beta_{23}}\rangle = \sum_{\alpha_2} a_{\beta_{23}, \alpha_2} |1\rangle_0 |0\rangle_1 |n_1\rangle_0 |n_2\rangle_{-\eta} |n_3\rangle_{-\kappa} + \sum_{\alpha_3} a_{\beta_{23}, \alpha_3} |0\rangle_0 |1\rangle_1 |n_1\rangle_0 |n_2\rangle_{-\eta+\gamma} |n_3\rangle_{-\kappa}$ onde $\beta_{23} = 1, 2, \dots, 2n_{\max}^3$. Os valores da energia são obtidos a partir da diagonalização da matriz neste subespaço.

Na diagonalização temos os termos $\langle n | m \rangle_\gamma$

denominados fatores de Franck-Condon e são obtidos por

$$\langle n | m \rangle_\gamma = \langle 0 | n \left| \frac{(b^\dagger - \gamma)^m}{\sqrt{m!}} \right| 0 \rangle_\gamma. \quad (14)$$

Para $N=1$, o Hamiltoniano pode ser escrito de tal forma que apareçam apenas as transições ressonantes $0 \rightarrow 1$ com absorção de um fônon e $1 \rightarrow 0$ com a emissão de um fônon, o Hamiltoniano fica

$$H^{RW} = \epsilon_0 c_0^\dagger c_0 + \epsilon_1 c_1^\dagger c_1 + B_1^\dagger B_1 + B_2^\dagger B_2 + B_3^\dagger B_3 + C_1 B_1 c_1^\dagger c_0 + C_1^\dagger B_1^\dagger c_0^\dagger c_1 \quad (15)$$

obtido da aproximação conhecida como “rotantig-wave (RW) approximation” como no modelo óptico de Jaynes-Cummings¹⁸. Os autovalores de energia relacionados ao Hamiltoniano acima são

$$E_{n_1, n_2}^\pm = \frac{1}{2}(\epsilon_0 + \epsilon_1) + n_1 + n_2 - \frac{1}{2} \pm \frac{R_{n_1, n_2}}{2} \quad (16)$$

onde o termo $R_{n_1, n_2}^2 = \Delta^2 + 4n_1 | \langle n | m \rangle_\gamma C_1 |^2$ está relacionado ao acoplamento elétron-fônon LO e é conhecido como deslocamento de Rabi.

A FUNÇÃO DENSIDADE ESPECTRAL

A função densidade espectral do elétron é definida por

$$A_{ij}(E) = \frac{1}{\pi} \text{Re} \int_0^\infty dt e^{iEt} \text{Tr} \{ \rho [c_i(t), c_j^\dagger(0)]_+ \} \quad (17)$$

onde ρ é a matriz densidade dada por $\rho = e^{-\frac{T_0}{T}(H - \mu N)} / Z$ com $T_0 = \omega_{LO} / k_B$, onde k_B é a constante de Boltzmann,

ϵ é o potencial químico do sistema, $Z = \text{Tr} (e^{-\frac{T_0}{T}(H - \mu N)})$ é a normalização da matriz densidade e $c_i(t)$ é o operador de destruição de férmions dependente do tempo, dado por $c_i(t) = e^{Ht} c_i(0) e^{-Ht}$.

IMPLEMENTAÇÃO NUMÉRICA

Os cálculos da densidade de estados serão realizados numericamente a partir da implementação de um programa FORTRAN para os cálculos das funções de onda e dos níveis eletrônicos.

Resultados e Discussão

FORMALISMO DA FUNÇÃO DE GREEN

O formalismo Físico-Matemático da função de Green permite calcular correções de energia por inclusão de um número arbitrário de níveis de energia no sistema. Em nossos cálculos consideramos apenas dois níveis de energia do elétron no ponto quântico. Fizemos um cálculo comparativo, para uma estrutura simplificada, de dois níveis e de quatro níveis eletrônicos. Considerando

um potencial isotrópico, $\Omega_x = \Omega_y = \Omega_z = W$ no plano x - y e na direção z . Consideramos os níveis $(0,0,0)$, $(0,1,0)$, $(1,0,0)$ e $(1,1,0)$. Fizemos cálculos para os níveis $(0,0,0)$ e $(0,1,0)$ e adicionamos os níveis $(1,0,0)$ e $(1,1,0)$ e analisamos os resultados. Os cálculos foram realizados auto-consistentemente. A inclusão de dois níveis acima dos dois primeiros níveis provoca a renormalização dos níveis mais baixos. Observamos, a partir da Figura 2, que os efeitos qualitativos são pequenos, o que nos permite tratar o sistema com apenas dois níveis. Estes cálculos foram realizados para uma temperatura $T=100K$.

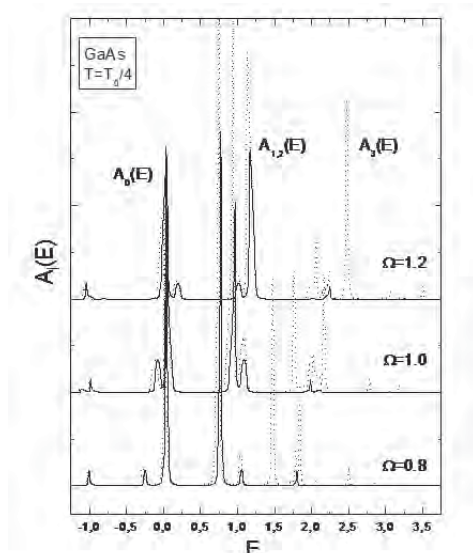


Figura 2. Comparação entre o resultado da densidade de estados do elétron acoplado com os fônons LO em um ponto quântico com largura zero na direção considerando dois níveis de energia $(0,0,0)$ ($j=0$) e $(1,0,0)$ ($j=1$) (curva sólida) com o resultado para quatro níveis $(0,0,0)$ ($j=0$), $(1,0,0)$ ($j=1$), $(0,1,0)$ ($j=2$) e $(1,1,0)$ ($j=3$) (curva pontilhada). ($T_0=400K$).

Consideramos um confinamento parabólico no plano x - y com diferentes frequências de confinamento. Consideramos a frequência de confinamento fixa na direção z . Esta situação foi escolhida no sentido de evitar que o terceiro nível fique degenerado com o segundo. Consideramos o confinamento anisotrópico parabólico em x e y com $\Omega_y = 1,5\Omega_x$. Calculamos a densidade de estados para o elétron interagindo com os fônons LO em um ponto quântico de GaAs para os dois primeiros estados eletrônicos $(0,0,0)$ e $(1,0,0)$ em função de várias frequências de confinamento lateral para uma temperatura

de 300K (temperatura ambiente) e interagindo com os fônons LO. Consideramos Ω_x variando de 0,6 a 1,4 (adimensional em termos da frequência dos fônons LO), conforme mostra a Figura 3. A largura do pico está relacionada à parte imaginária da auto-energia. Variamos a frequência de confinamento lateral e observamos o surgimento de picos relacionados às replicas de fônons em valores de energia iguais a um múltiplo inteiro da energia de um fônon. À medida que aumentamos a frequência de confinamento, as réplicas se aproximam da energia dos picos do estado fundamental e do primeiro estado excitado definindo o acoplamento. Na ressonância, a separação de energia entre dois estados é igual ao valor da energia de um fônon. O acoplamento ressonante provoca o deslocamento dos níveis de energia. Na presença da interação elétron-fônon LO os níveis de energia eletrônicos são deslocados, este efeito está relacionado à parte real da auto-energia. Fizemos os mesmo cálculos para uma temperatura mais baixa, de 100K. Observamos que temperaturas mais altas provocam um alargamento nos picos da densidade de estados.

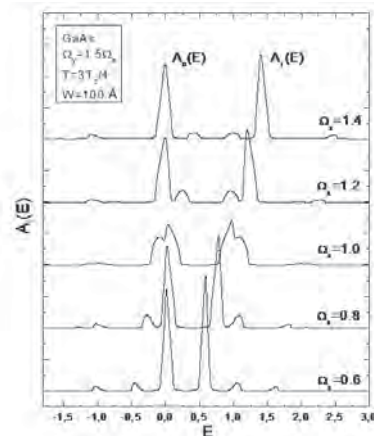


Figura 3. Densidade de estados do elétron interagindo com os fônons LO em um ponto quântico com largura de 100 Å e um confinamento lateral $\Omega_y = 1,5\Omega_x$. Consideramos cinco valores da frequência de confinamento Ω_x . A temperatura é $T=300K$. ($T_0=400K$)

MODELO NÃO-PERTURBATIVO

O efeito polarônico modifica os níveis de energia do elétron. O estado fundamental e o primeiro estado excitado do sistema sofrem correção devido a renormalização causada por este efeito. A Figura 4 mostra os níveis de

energia de um elétron confinado em um ponto quântico com estrutura definida na introdução. As frequências de confinamento são Ω_x e Ω_y (considerando $\Omega_y = 1,5\Omega_x$) e um poço de largura $W=100\text{\AA}$. O estado fundamental permanece fixo com energia $\varepsilon_0 - E_p^1$, para $\alpha=0,07$ temos que $E_p^1 \approx 0,06$. Incluindo um grande número de fônons no sistema as energias que surgem devido a estes fônons desdobram os níveis superiores. O estado fundamental acopla com o primeiro estado excitado. O mesmo acontece com os outros estados superiores. Os desdobramentos mais altos poderiam chegar próximo de um contínuo de níveis de energia dependendo do número de fônons adicionado ao sistema.

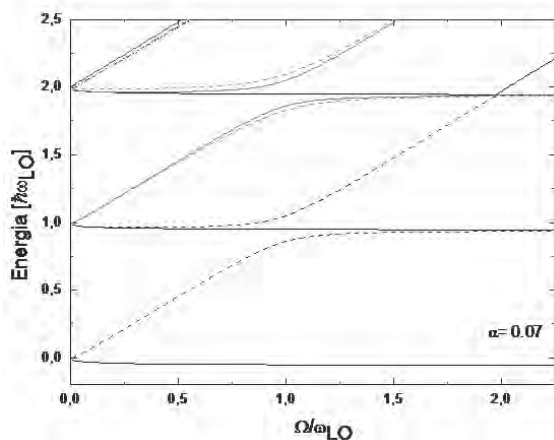


Figura 4. Níveis de energia de um elétron confinado em um ponto quântico com estrutura definida na introdução. As frequências de confinamento são Ω_x e Ω_y (considerando $\Omega_y = 1,5\Omega_x$) e um poço de largura $W=100\text{\AA}$.

A Figura 5 mostra a densidade espectral para vários valores de confinamento e para uma temperatura $T=300\text{K}$. Entendendo que o potencial químico assume o valor $(\varepsilon_0 + \varepsilon_1)/2$, entre os dois níveis mais baixos, podemos observar que as estruturas que surgem junto ao pico principal do estado fundamental e dos picos do primeiro estado excitado, desdobrado devido ao efeito polarônico, são provenientes do termo de transição do Hamiltoniano, que envolve o operador fonônico B_1 e a constante de acoplamento C_1 , ou seja, os termos não-diagonais da matriz de autovalores num subespaço $N=1$. Estes termos determinam os picos extras da densidade. Os picos menores que aparecem no lado direito e no lado esquerdo das Figuras 5 são chamados *réplicas fonônicas*. Estas surgem devido aos modos de fônons n_2 e n_3 . As réplicas tem um estrutura muito parecida com a dos picos

principais. As réplicas possuem valores de energia iguais a um múltiplo inteiro da energia de um fônon LO. O mesmo vale para o primeiro estado excitado.

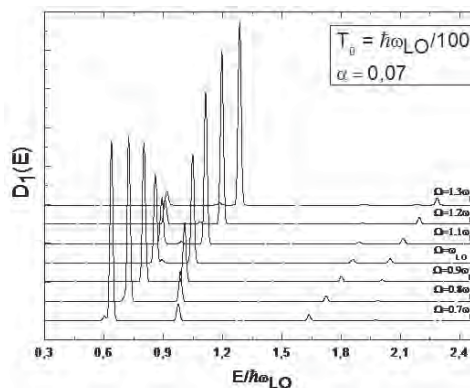


Figura 5. Densidade espectral para vários valores de confinamento e para uma temperatura $T=300\text{K}$.

COMPARAÇÃO ENTRE O MODELO DA FUNÇÃO DE GREEN E O MÉTODO NÃO-PERTURBATIVO

Os resultados mostrados são para um elétron confinado em um ponto quântico de dois níveis a partir de dois métodos distintos. Existem diferenças básicas entre os dois métodos e praticamente impossível dizer qual dos dois qual dos dois métodos representa melhor o sistema estudado. Segundo Stauber e seus colaboradores¹⁷ o modelo da função de Green não pode dar resultados corretos visto que o ponto quântico é um sistema que possui níveis discretos de energia enquanto o modelo da função de Green é aplicado para sistemas cujas energias são essencialmente contínuas. O conjunto de picos que surge na densidade espectral, utilizando o modelo não-perturbativo, que compõe a estrutura dos picos do estado fundamental e do primeiro estado excitado, na região fora da ressonância, tem um contorno parecido com a forma dos picos da função de Green. No caso do modelo não-perturbativo, não temos certeza do que aconteceria com os níveis mais baixos caso incluíssemos mais níveis de energia nos cálculos. No caso da função de Green, o cálculo auto-consistente inclui um grande ordem de diagramas de Feynmann de interação elétron-fônon que renormalizam a densidade espectral dos dois níveis considerados. O modelo não-perturbativo exibe uma estrutura de picos que são funções delta de Dirac. Todos os picos, inclusive das estruturas próximas dos

picos principais, são funções delta. Enquanto a função de Green, devido aos N diagramas irreduzíveis, apresenta uma largura. Por isso dizemos que a curva da densidade espectral utilizando a função de Green é contínua.

À medida que os fônons são adicionados ao sistema, estados de energia mais altos, como por exemplo, a energia do estado fundamental mais um fônon, mais dois fônons, e assim por diante, poderemos ter níveis mais altos desdobrando em mais níveis de energia. NO modelo não-perturbativo, esta é uma indicação de que se considerarmos este modelo para um sistema com mais níveis eletrônicos, estes níveis poderiam se desdobrar em mais estados de energia quando interagissem com os fônons, formando, para muitos níveis de energia, um espectro praticamente contínuo e o pico da densidade de estado poderia ter uma largura diferente de zero. Assim o modelo não-perturbativo e a função de Green poderiam levar ao mesmo resultado.

MODIFICAÇÕES NOS ORBITAIS ELETRÔNICOS EM UMA MOLÉCULA ARTIFICIAL

Em dois pontos quânticos acoplados (molécula artificial) existe uma transferência de carga efetiva de um ponto quântico para outro acompanhada de modificações na topologia dos orbitais eletrônicos, que afetam as regras de seleção ópticas, pelo menos no regime de acoplamento ressonante. Tais modificações aparecem através da hibridização dos níveis eletrônicos quando ocorre o acoplamento ressonante do elétron com os fônons. Podemos calcular a densidade eletrônica através do módulo ao quadrado da função de onda do sistema.

$$|\Psi_{n_x, n_y, l; n_q}(\vec{r})|^2 = \text{constante} \quad (18)$$

Em um sistema simplificado, por questões de facilidade nos cálculos, de apenas dois níveis, com simetria cilíndrica considerando a razão entre as larguras dos dois poços na direção z como $W_2/W_1=0,85$, o estado fundamental e o primeiro estado excitado do ponto quântico são do tipo s ($n_x=0, n_y=0$) e do tipo p ($n_x=1, n_y=0$), respectivamente como mostrado na Figura 6 (a)-(b). Quando a interação elétron-fônon LO é incluída, diferentes canais de transferência de carga entre os pontos quânticos são abertos. Ocorre uma modificação muito particular do estado fundamental apenas para temperaturas suficientemente altas e mediada pela absorção de fônon. Num processo de tunelamento assistido

por fônon, uma transferência de carga efetiva ocorre sob a condição de polaron ressonante do estado excitado (0,0,1), mais localizado no ponto quântico estreito W_2 , para o estado fundamental (0,0,0), mais localizado no ponto quântico largo W_1 . Isto leva a um crescimento do orbital do estado fundamental em W_2 , como mostra a Figura 6 (c), balanceando a densidade de carga entre os dois lados, W_1 e W_2 . Consequentemente, o sistema responde a excitações externas, tais como luz e combinações de campos externos, sendo influenciado pela redistribuição da densidade de carga entre os dois pontos quânticos.

O acoplamento elétron-fônon LO ressonante também modifica os níveis de energia mais altos. Neste caso ocorre uma transferência de carga efetiva do ponto quântico mais largo para o mais estreito através da emissão de fônon a baixas temperaturas. Na Figura 6 (d) a forma do orbital do primeiro estado excitado (0,0,1) muda no limite de acoplamento ressonante. Juntamente com a transferência de carga efetiva, que aumenta a nuvem de densidade no ponto quântico com W_1 , levando a uma modificação topológica dos orbitais eletrônicos, Figura 6 (e). As modificações do estado excitado tipo-s (0,0,1) é um resultado de sua hibridização com o estado tipo-p (0,1,0) na ressonância.

Conclusões

Considerando um ponto quântico simples com uma geometria parabólica tridimensional cilíndrico com dois e quatro níveis de energia, calculamos a densidade de estados. Pudemos observar o efeito da interação elétron-fônon na renormalização dos níveis de energia. As funções delta de Dirac que representam a densidade de estados de um elétron num ponto quântico, na ausência da interação polarônica, ganha uma largura e as funções gaussianas demonstram a perturbação causada pela interação, que é relevante. Os dois níveis mais baixos de energia são renormalizados pelos níveis mais altos e não provoca modificações qualitativas significativas. Calculamos a densidade de estados para o ponto quântico com confinamento anisotrópico nas três direções x, y e z. Verificamos que ocorre um desdobramento no estado fundamental e no primeiro estado excitado devido à absorção e emissão de fônons. Representações qualitativas e quantitativas da ressonância do polaron foram obtidas para o ponto quântico a diferentes

temperaturas. O Modelo da função de Green com auto-energia do elétron calculada auto-consistentemente foi utilizado para renormalizar a densidade de estados.

Verificamos que o modelo não-perturbativo apresenta uma estrutura de picos determinados por funções delta de Dirac para a função espectral. Tratamos o potencial químico como um parâmetro de ajuste. Mostramos que a distribuição do elétron em função da energia quando este está presente no sistema no caso de $=(\epsilon_0 - \epsilon_1)/2$ é a função densidade espectral.

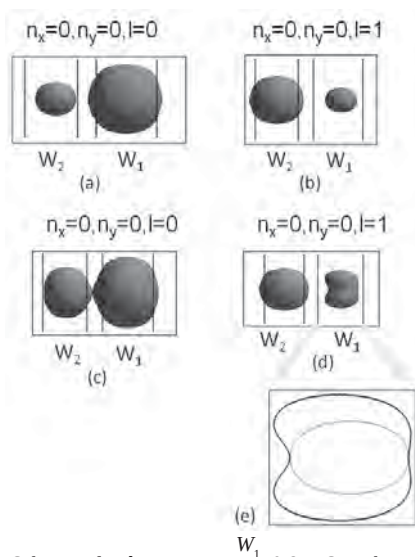


Figura 6. Orbitais eletrônicos para $\frac{W_2}{W_1}=0.85$. Os orbitais do elétron sem acoplamento mostrados na em (a) (0,0,0) e (b) (0,0,1). Os orbitais eletrônicos renormalizados devido ao efeito polarônico são mostrados em (c) (0,0,0) e (d) (0,0,1). Em (e) a curva interna (externa) representa parte do contorno do orbital dos estados (0,0,1) no ponto quântico de largura W_1 com (sem) os efeitos polarônicos.

Comparamos o resultado para a função espectral, obtido através do formalismo da função de Green e observamos que este modelo nos fornece a possibilidade de estudar um sistema mais complexo, com mais níveis de energia. Enquanto o modelo exato torna-se muito complicado quando tentamos incluir mais que dois níveis de energia.

A topologia dos orbitais de pontos quânticos acoplados é fortemente modificada pelo tunelamento induzido por fônons entre os pontos quânticos.

Referências

1. Esaki, L. e Tsu, R. IBM Res. Note, RC-2418.

2. Bimberg, D.; Grundmann, M.; Ledentsov, N.N. Quantum Dot Heterostructures. John Wiley and Sons Ltd., **1999**.
3. Král, K.; Khás, Z. Phys. Rev. B 57, P. R2061, **1998**.
4. Lello Di, B. C. Síntese de pós de nitreto de gálio por reação gás-sólido utilizando carbono como agente redutor. Tese de Doutorado, PUC-RJ (**2002**).
5. Peeters, F. M. e Devreese, J. T., Statistical properties of polarons in a magnetic field. II. Numerical results and discussion on the phase transition, Phys. Rev. B 25, 7302, (**1982**).
6. Peeters, F. M. e Devreese, J. T., Impedance function of large polarons: An alternative derivation of the Feynman-Hellwarth-Iddings-Platzman theory, Phys. Rev. B 28, 6051, (**1983**).
7. Oliveira, S. S. Ressonância de Cicloton de polarons em heteroestruturas semicondutoras. Dissertação de Mestrado, UFG (**2000**).
8. Colossi, M. L. Estudo teórico da estabilidade e propriedades eletrônicas de defeitos em nanotubos de GaN, Dissertação de Mestrado, UFSM (**2008**).
9. Guarnieri, L. C. Espalhamento Raman de Sistemas Dopados a base de GaN. Dissertação de Mestrado, UFJF (**2007**).
10. Nobrega, R. V. T. Aspectos de modelagem numéricas de transistores de fios quânticos. Dissertação de mestrado, USP (**2010**).
11. Lello Di, B. C. Síntese de pós de nitreto de gálio por reação gás-sólido utilizando carbono como agente redutor. Tese de Doutorado, PUC-RJ (**2002**).
12. Fröhlich, H. Introduction to the theory of the polaron. Scottish Universities' Summer School. Oliver and Boyd, Edinburgh and London. 1, (**1962**).
13. Oliveira, S. S. Ressonância de Cicloton de polarons em heteroestruturas semicondutoras. Dissertação de Mestrado, UFG (**2000**).
14. Lopez-Richard, V.; Oliveira, S. S. ; Hai, G.-Q., Phonon assisted tunneling in coupled semiconductor quantum dots. Physical Review. B, Condensed Matter and Materials Physics, The American Physical Society, v. 71, p. 75329, (**2005**).
15. Mahan, G. Many-particle Physics. New York: Plenum, **1981**.
16. Coimbra, A.L. Espaços vetoriais – Lições e exemplos. Editora Edgard Blücher LTDA, (**1994**).
17. Stauber, T.; Zimmerman, R.; Castella, H. Phys. Rev. B 62, p. 7336, (**2000**).
18. Jaynes, E.T.; Cummings, F.W. Proc. IEEE 51. P. 89, (**1963**).

Solemar S. Oliveira* & Eduardo M. Toledo

Ciências Exatas e Tecnológicas, Univesidade Estadual de Goiás (UEG)

*e-mail: solemar@ueg.br

Detecção de Fungos Patogênicos para Humanos em Aves Silvestres

Talita S. Ramos, Keili M. C. Souza, Georgia R. S. Sant'Ana, Carlos E. R. Sant'Ana, Leo C. F. Silva, Wilia M. E. D. Brito, Marco T. A. Garcia-Zapata, Darlan F. Moraes & Leonardo R. Almeida

O presente estudo analisou amostras biológicas de soro e “swabs” cloacais em 88 aves, de diferentes espécies presentes no CETAS de Goiânia-GO, para a identificação de possíveis patógenos fúngicos (fungos filamentosos e *Candida* sp). A identificação presuntiva de fungos oportunistas, por sua vez, confirma a possibilidade de manutenção, transmissão e disseminação destes agentes patogênicos das aves para humanos.

Palavras chave: *humanos, doenças infecciosas, análise microbiológica.*

This study analyzed biological samples of serum and cloacal “swabs” in 88 birds of different species, to identify potential fungal pathogens (*Candida* sp and filamentous fungi). The presumptive identification of pathogenic bacteria and opportunistic fungi, in wild birds, confirms the possibility of maintenance, transmission and dissemination of these pathogens from birds to humans.

Keywords: *pathogens, infectious diseases, microbiological analysis.*

Introdução

As doenças infecciosas emergentes e re-emergentes têm recebido uma atenção especial desde o final do século XX. De acordo com Escritório Internacional de Epizootias, está ocorrendo uma aceleração de episódios epidemiológicos dessas doenças e o aparecimento de pelo menos uma nova doença a cada ano¹. Estima-se que aproximadamente 75% dessas enfermidades sejam zoonóticas. A própria definição de zoonoses como “doenças ou infecções que se transmitem naturalmente, entre os animais vertebrados e o homem ou vice-versa”, já denota a possível e importante participação de animais silvestres no surgimento ou na manutenção dessas enfermidades na natureza^{2,3}.

O tráfico de animais silvestres é o terceiro maior comércio ilegal do mundo⁴. Durante o tráfico e durante a sua recuperação pelos agentes fiscalizadores, as aves são submetidas a elevado nível de estresse, o que pode favorecer o processo de imunossupressão e, consequentemente, contaminação e colonização por diversos patógenos⁵. Dessa forma, o aumento mundial da criação de animais silvestres tem preocupado órgãos ambientais e de saúde pública, em vista do risco de introdução de espécies hospedeiras exóticas e seus patógenos⁶ e de epidemias em humanos decorrentes da crescente proximidade com estes animais. Neste contexto, o tráfico de animais silvestres se torna um fator agravante na dispersão de patógenos, em função da ausência de controle sanitário durante a movimentação destes animais e pela debilidade física e imunológica a que estão submetidos em virtude da fome, sede e densidades elevadas em espaços inadequados, características do transporte ilegal de fauna⁵.

Como os animais silvestres albergam e transportam vários patógenos como bactérias, fungos, protozoários, parasitos e vírus para a espécie humana, a detecção precoce e precisa gera uma melhor compreensão das causas do surgimento da doença e da Ecologia dos agentes e seus hospedeiros, o que ajudará na prevenção do surgimento e controle de futuros surtos zoonóticos⁷. Entre os animais, as aves silvestres (particularmente as migratórias) podem funcionar como reservatórios para diversos agentes causadores de zoonoses⁸. Alguns desses microrganismos são componentes normais da microbiota

intestinal dos animais, mas altamente invasivos e virulentos ao homem⁹.

O Centro de Triagem de Animais Silvestres (CETAS), do Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA), presente em vários Estados, tem a finalidade de albergar animais silvestres resgatados ou apreendidos pelos órgãos fiscalizadores em locais nos quais eles foram trancafiados ilegalmente e/ou sofreram maus tratos. Esses animais são encaminhados à quarentena para receber alimentação adequada, tratamento e serem submetidos a exames específicos para a identificação de doenças, principalmente zoonoses.

Após os resultados dos exames e testes laboratoriais necessários à avaliação das condições biológicas dos animais e definição da possibilidade de sua posterior soltura, são definidos os destinos das aves que, na maioria dos casos, estarão vinculados ao contato direto ou indireto com humanos¹⁰. No presente estudo foram avaliadas as condições sanitárias de 88 aves de diferentes espécies, albergadas no CETAS de Goiânia-GO, com vistas à identificação dos principais agentes microbianos fúngicos (fungos filamentosos e *Candida* sp) presentes em amostras biológicas desses animais.

Metodologia

As amostras de excreção cloacal foram obtidas a partir de 88 aves de diferentes espécies presentes no CETAS do município de Goiânia, no 1º semestre de 2010 e divididas em três grupos (tabela 1) de acordo com a respectiva Ordem (classificação taxonômica) das espécies: Ordem Piciformes, com uma única espécie representante, *Ramphastos toco* ou tucano toco, totalizando 11 espécimes; Ordem Passeriformes, não subdividida em estratos, representada por diversas espécies que não apresentam diferenças anatomofisiológicas expressivas e totalizando 25 espécimes e a Ordem Psittaciformes, subdividida em quatro estratos distintos e totalizando 52 espécimes: 20 araras (*Ara ararauna*); 12 papagaios (*Amazona aestiva* e *Amazona amazonica*); 10 maritacas *Aratinga leucophthalma* e 10 periquitos *Brotogeris chiriri* (Vieillot, 1818) e *Aratinga aurea* (Gmelin, 1788).

As amostras de excreção cloacal, para o isolamento e identificação de fungos filamentosos e *Candida* sp, foram coletadas através de “swabs”. Imediatamente após a coleta, os “swabs” foram imersos em um tubo com

10 mL de solução salina a 0,9% e acondicionados sob refrigeração. Essas amostras foram encaminhadas ao Laboratório de Microbiologia da Faculdade de Tecnologia SENAI Roberto Mange, em Anápolis, Goiás. A figura 1 apresenta um fluxograma das etapas e procedimentos realizados para a identificação de agentes infecciosos fúngicos com potencial zoonótico nas amostras de excreção cloacal coletadas.

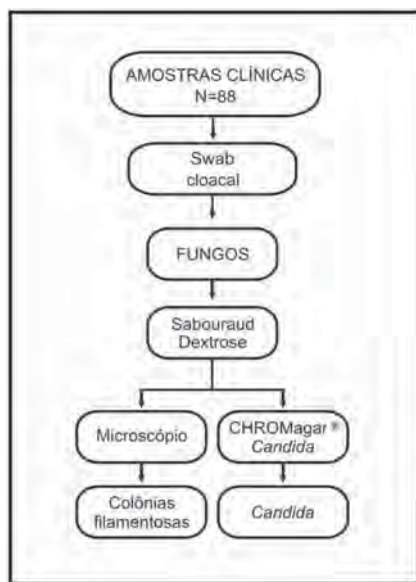


Figura 1. Fluxograma das etapas realizadas para a identificação de fungos com potencial zoonótico em amostras de soro e excreção cloacal de 88 aves de diferentes espécies presentes no CETAS de Goiânia-GO.

ISOLAMENTO E IDENTIFICAÇÃO DE FUNGOS FILAMENTOSOS E *CANDIDA SP*

Das suspensões obtidas após a homogeneização dos “swabs”, 1 mL de cada amostra foi depositado em placa de Petri e em seguida, acrescentou-se ágar Sabouraud Dextrose (Neogen Corporation, Michigan) à temperatura de 45°C, deixando-se solidificar após homogeneização¹¹. As placas foram incubadas a 37°C por, no mínimo, 72 horas para cultivo de leveduras e por, no mínimo, 120 horas para cultivo de fungos filamentosos¹¹. A diferenciação entre as colônias leveduriformes e filamentosas foi realizada através das características macroscópicas dos isolados.

Os fungos filamentosos foram identificados por observação microscópica após coloração com o corante azul de lactofenol. As colônias leveduriformes foram

repicadas por esgotamento em placas contendo meio CHROMagar® *Candida* (DIFCO, USA) para identificação presumtiva de algumas espécies de *Candida*^{12,13}.

Resultados e Discussão

A detecção presumtiva dos agentes infecciosos fúngicos foi apresentada na tabela 2 (para as três ordens de aves estudadas) e na tabela 3 (particularmente para cada um dos quatro estratos que constituem os Psittaciformes, representados pelas araras, papagaios, maritacas e periquitos).

A ocorrência de microrganismos oscilou muito entre as ordens (figura 2) e os estratos (figura 3). O maior índice de microrganismos encontrados foi no grupo dos Psittaciformes, com destaque para as araras (que apresentaram a maior incidência dentre os estratos). Nos outros representantes da ordem (papagaios, maritacas e periquitos) a ocorrência dos agentes microbianos foi baixa.

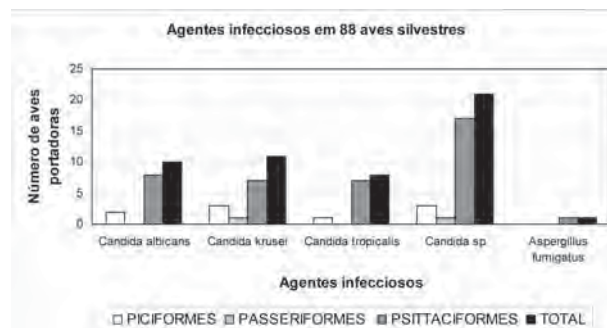


Figura 2. Agentes infecciosos fúngicos em amostras de excreção cloacal de 88 aves silvestres distribuídas em três diferentes Ordens (Piciformes, Passeriformes e Psittaciformes) presentes no CETAS de Goiânia-GO.

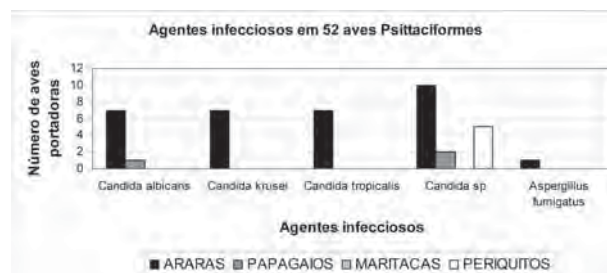


Figura 3. Agentes infecciosos fúngicos em amostras de excreção cloacal de 52 aves da ordem Psittaciformes presentes no CETAS de Goiânia-GO.

Tabela 1. Distribuição dos 88 espécimes de aves silvestres, a partir das quais foram coletados os materiais biológicos no CETAS de Goiânia-GO, em suas respectivas espécies e ordens.

NOME CIENTÍFICO	NOME COMUM	Nº DE AVES
ORDEM PICIFORMES		
Ramphastos toco Statius Muller, 1776	tucano-toco	11
ORDEM PASSERIFORMES		
Chrysomus ruficapillus (Vieillot, 1819)	garibaldi	1
Gnorimopsar chopi (Vieillot, 1819)	pássaro-preto ou graúna	8
Sicalis flaveola (Linnaeus, 1766)	canário-da-terra-verdadeiro	12
Sporophila collaris (Boddaert, 1783)	coleiro-do-brejo	1
Sporophila nigricollis (Vieillot, 1823)	papa-capim ou baiano	1
Turdus amaurochalinus Cabanis, 1850	sabiá-poca	2
ORDEM PSITTACIFORMES		
Amazona aestiva (Linnaeus, 1758)	papagaio-verdadeiro	10
Amazona amazonica (Linnaeus, 1766)	Papagaio-do-mangue ou curica	2
Ara ararauna (Linnaeus, 1758)	arara-canindé	20
Aratinga aurea (Gmelin, 1788)	periquito-coco ou periquito-rei	1
Aratinga leucophthalma (Statius Muller, 1776)	maritaca ou periquitão-maracanã	10
Brotogeris chiriri (Vieillot, 1818)	periquito-de-encontro-amarelo	9
TOTAL		88

Os Passeriformes, por sua vez, apresentaram baixa incidência de fungos. Em apenas duas aves do total de 25 (as duas aves da espécie *Sicalis flaveola*) foram identificadas *Candida* sp. Já nos Piciformes foram encontradas as diversas espécies de *Candida*, mas não foram registrados indivíduos portadores de *Aspergillus fumigatus*.

Candida sp foi o agente infeccioso mais frequente entre as 88 aves analisadas (23,8%): a incidência foi de 27,3%, 4% e 32%, respectivamente nas ordens Piciformes, Passeriformes e Psittaciformes (tabela 2). Os representantes da ordem Psittaciformes, araras, papagaios e periquitos, apresentaram uma incidência de

50, de 16,7 e de 50%, respectivamente. Nenhuma das maritacas estudadas estavam infectadas por *Candida* sp. Já o *Aspergillus fumigatus* foi encontrado em apenas uma das 88 aves estudadas (arara).

Embora as enfermidades fúngicas estejam principalmente associadas à imunossupressão e a doenças intercorrentes, a compreensão dos fatores envolvidos em sua epidemiologia é de fundamental importância para a Saúde Pública¹⁴. Apenas para exemplificar, as leveduras do gênero *Candida*, *C. albicans*, *C. guilliermondii*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* e *C. krusei* são as espécies mais isoladas em diferentes materiais biológicos de vários animais e são referidas como espécies clinicamente importantes^{12,15}.

Assim, pesquisas associadas a enfermidades fúngicas têm sido desenvolvidas em diversas regiões do mundo. Em um estudo com 325 Psittaciformes de cativos na Itália¹⁶, 49,2% das amostras apresentaram positividade para distintas leveduras, dentre elas *Candida albicans* e *Candida krusei*. Este índice foi inferior ao observado no presente trabalho, com o valor de 75,1%, para 52 aves Psittaciformes analisadas. Em estudo realizado no Chile¹⁶, 57,1% dos isolados a partir de 28 “swabs” cloacais correspondiam a *Candida*, não sendo detectada a presença específica de *Candida albicans*. Em outro trabalho, realizado no Brasil¹⁴, foi obtida uma frequência de 11,1% de *Candida* sp em excretas de Passeriformes, provenientes de criatórios da região noroeste de São Paulo, resultado esse um pouco superior ao obtido no presente trabalho (8,0%). Os *Aspergillus* sp, por sua vez, só foram encontrados nos Psittaciformes (figuras 2 e 3), ao contrário de outros estudos, que também registraram a sua presença em excretas de Passeriformes (8,3%) provenientes de criatórios da região noroeste de São Paulo¹⁴.

Um outro aspecto a ser considerado é que o ágar Sabouraud Dextrose não é um meio de cultura seletivo e de acordo com o crescimento, identificação das colônias fúngicas, foram considerados, somente os gêneros oportunistas ou causadores de infecções a humanos, possíveis agentes zoonóticos.

Estes resultados, por sua vez, reforçam a importância do estudo da participação das aves no ciclo de manutenção e disseminação destes agentes infecciosos, uma vez que a *Candida* é um dos principais agentes de infecções oportunistas em humanos com quadro clínico de imunossupressão¹⁴.

Tabela 2. Agentes infecciosos fúngicos em amostras de excreção cloacal de 88 aves silvestres distribuídas em três diferentes Ordens (Piciformes, Passeriformes e Psittaciformes) presentes no CETAS de Goiânia-GO (**n** representa o número de indivíduos infectados).

Microrganismos	Geral (88 espécimes) n (%)	Piciformes (11 espécimes) n (%)	Passeriformes (25 espécimes) n (%)	Psittaciformes (52 espécimes) n (%)
<i>Candida albicans</i>	10 (11,4)	2 (18,2)	-	8 (15,4)
<i>Candida krusei</i>	11 (12,5)	3 (27,3)	1 (4,0)	7 (13,5)
<i>Candida tropicalis</i>	8 (9,1)	1 (9,0)	-	7 (13,5)
<i>Candida sp</i>	21 (23,8)	3 (27,3)	1 (4,0)	17 (32,7)
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1 (1,1)	-	-	1 (1,9)

Tabela 3. Agentes infecciosos fúngicos em amostras de excreção cloacal de 52 aves da ordem Psittaciformes presentes no CETAS de Goiânia-GO (**n** representa o número de indivíduos infectados).

Psittaciformes (52)				
Microrganismos	Araras (20 espécimes) n (%)	Papagaios (12 espécimes) n (%)	Maritacas (10 espécimes) n (%)	Periquitos (10 espécimes) n (%)
<i>Candida albicans</i>	7 (35,0)	1 (8,3)	-	-
<i>Candida krusei</i>	7 (35,0)	-	-	-
<i>Candida tropicalis</i>	7 (35,0)	-	-	-
<i>Candida sp</i>	10 (50,0)	2 (16,7)	-	5 (50,0)
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1 (5,0)	-	-	-

Conclusões

Estudos sobre a presença agentes infecciosos fúngicos em aves silvestres são importantes para a Saúde Pública e também para a Sanidade Avícola, uma vez que esses podem estar associados a processos epidêmicos, mas são relativamente escassos em Goiânia e Goiás. Como as aves analisadas constituem apenas uma pequena parcela do grande número de espécimes presentes no CETAS-GO, ressalta-se a importância de novas pesquisas com maior número de indivíduos e com outros grupos aviários.

A confirmação presuntiva de fungos oportunistas, como as diferentes espécies de *Candida* e a confirmação de *Aspergillus* apontam para a possibilidade de transmissão, manutenção e disseminação destes agentes infecciosos para outros animais, inclusive a espécie humana. A ordem Piciformes necessita de mais pesquisas vinculadas aos agentes potencialmente zoonóticos, pois existem poucos estudos com este grupo e eles despertam um grande interesse para o tráfico de animais silvestres. Considerando o reduzido número de trabalhos científicos publicados sobre as zoonoses transmitidas por aves

silvestres em Goiânia e em Goiás, os resultados desse estudo poderão fornecer subsídios para que medidas preventivas de controle de doenças infecciosas possam ser aperfeiçoadas e intensificadas.

Referências

1. World Organisation for Animal Health-OIE. Disponível em: http://www.oie.int/eng/press/en_100902.htm. Acesso em 20 dez. 2010.
2. Nunes, O. C. Animais silvestres e zoonoses: O exemplo da Salmonelose em jabutis-piranga (*Geochelone carbonaria*). 2007. Dissertação de Mestrado - Escola de Medicina Veterinária, Universidade Federal da Bahia, Salvador.
3. Paul-Pierre, P. Emerging diseases, zoonoses and vaccines to control them. *Vaccine*, 2009, 27, 6435–6438.
4. Pagano, I. S. A.; Sousa, A. E. B. A.; Wagner, P. G. C.; Ramos, R. T. C. Aves depositadas no Centro de Triagem de Animais Silvestres do IBAMA na Paraíba: uma amostra do tráfico de aves silvestres no estado. *Ornithologia*, 2009, 3, 132-144.
5. RENTAS. 1 Relatório nacional sobre o tráfico de fauna silvestre. Rede Nacional de Combate ao Tráfico de Animais Silvestres, Brasília. 2001, 108.

6. Schloegel, L. M.; Daszak, P.; Naya, A. Medicina da Conservação: buscando causas e soluções práticas para doenças infecciosas emergentes. *Natureza & Conservação*, **2005**, 3, 29-41.
7. Meslin, F. X. Public health impact of zoonoses and international approaches for their detection and containment. *Veterinaria Italiana*, **2008**, 44, 583-590.
8. Kelly, T. R.; Hawkins, M. G.; Sandrock, C. E.; Boyce, W. M. A Review of Highly Pathogenic Avian Influenza in Birds, With an Emphasis on Asian H5N1 and Recommendations for Prevention and Control. *Journal of Avian Medicine and Surgery*, **2008**, 22, 1-16.
9. Vasconcellos, S. A. Zoonoses e saúde pública: riscos causados por animais exóticos. *Biológico*, **2001**, 63, 63-65.
10. Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis-IBAMA. Campanha Nacional de Proteção à Fauna Silvestre – Relatório Semestral. Disponível em: <http://www.ibama.gov.br>. Acesso em 06 nov. **2010**.
11. Sidrim, J. J. C.; Rocha, M. F. G. Micologia Médica à Luz de Autores Contemporâneos. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, **2004**, 83-101.
12. Odds, F. C.; Bernaerts, R. CHROMagar® Candida, a New Differential Isolation Medium for Presumptive Identification of Clinically Important Candida Species. *Journal of Clinical Microbiology*, **1994**, 32, 1923-1929.
13. Silva, N.; Junqueira, V. C. A.; Silveira, N. A. S. Manual de Métodos de Análise Microbiológica de Alimentos. São Paulo: Varela, **2001**, 45 e 151.
14. Marinho, M.; Táparo, C. V.; Silva, B. G.; Tencate, L. N.; Perri, S. H. V. Microbiota fúngica de passeriformes de cativéis da região noroeste do Estado de São Paulo. *Veterinária e Zootecnia*, **2010**, 17, 288-292.
15. Odds, F. C. *Candida* and candidosis: a review and bibliography. *Bailliere Tindall*, **1998**, 468.
16. Mancianti, F.; Nardoni, S.; Ceccherelli, R. Occurrence of yeasts in psittacines droppings from captive birds in Italy. *Mycopathologia*, **2002**, 153, 121-124.
17. Díaz, M. C.; González-Hein, G.; González, J. Detección de levaduras en cloaca de dos especies psitácidas nativas en un centro de rehabilitación en Chile. *Archivos de Medicina Veterinária*, **2010**, 42, 105-108.

Talita S. Ramos¹, Keili M. C. Souza¹, Georgia R. S. Sant'Ana^{2,3}, Carlos E. R. Sant'Ana^{4*}, Leo C. F. Silva⁵, Wília M. E. D. Brito¹, Marco T. A. Garcia-Zapata¹, Darlan F. Moraes² & Leonardo R. Almeida²

¹Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP), Universidade Federal de Goiás, Rua 235, s/n, St. Universitário, CEP 74605-050, Goiânia/GO

²Faculdade de Tecnologia SENAI Roberto Mange, CEP 75113-630, Anápolis/GO.

³Jardim Botânico de Goiânia (AMMA), CEP 74820-030, Goiânia/GO.

⁴Instituto de Estudos Socioambientais (IESA), Universidade Federal de Goiás, Campus Samambaia, Cx. Postal 131, CEP 74001-970, Goiânia/GO.

⁵Centro de Triagem de Animais Silvestres (CETAS/IBAMA), Rua 229, nº 95, St. Universitário, CEP 74605-090, Goiânia/GO.

*e-mail: kadu@iesa.ufg.br

Quantificação do Resíduo Sólido de ETA

Rubia P. L. Camargo, Orlene S. Costa, Ítalo L. Fernandes & Patrícia F. Góis

Os resíduos sólidos vêm gerando várias discussões devidos os impactos que causam ao meio ambiente. As Estações de Tratamento de Água (ETA) geram alguns resíduos e dentre eles um resíduo sólido, o lodo formado nos decantadores. Poucas ETA se preocupam em tratar e dispor o lodo adequadamente, até mesmo pela dificuldade em se quantificar o resíduo. Este estudo teve como objetivo realizar a quantificação através de fórmulas pesquisadas por outros autores. Verificou-se que a quantidade de resíduo gerada em média é de 1306 m³ ao ano, confirmando a importância de tratar e dispor o resíduo ambientalmente correta.

Palavras-chave: *lodo, decantadores, impacto.*

Solid wastes have generated much discussion due to the impacts they cause to the environment. The water treatment plants (WTP) generate some of them waste and solid waste, the sludge formed in the decanter. Few WTP bother to treat and dispose of the sludge properly, even by the difficulty in quantifying the residue. This study aimed to perform the quantification using formulas studied by other authors. It was found that the amount of waste generated in average is 1306 m³ per year, confirming the importance of treating the waste disposal and environmentally friendly

Keywords: *mud, decaners, impact.*

Introdução

A limitação dos recursos hídricos tem-se tornado cada dia mais intensa por alguns impactos: variações extremas do clima, crescimento populacional, e principalmente, por intervenção humana no meio ambiente, que afeta a qualidade da água e a capacidade natural de autodepuração dos corpos d'água¹. Devido à necessidade de manutenção dos recursos hídricos para consumo, estudos estão sendo realizados para minimizar estes impactos, e evitar a temida escassez de água, podendo então atender a necessidade de água para consumo.

As administrações públicas dos centros urbanos estão visando cada dia mais a qualidade da água, mas em contrapartida, a quantidade de água doce disponível está menor, em função do descuido dos próprios sistemas de abastecimento e gestores municipais que não se preocupam com a degradação do meio ambiente. Hoje, tem-se observado projetos de reestruturação ambiental e de educação ambiental, que visam promover a conservação do meio físico e biótico do ser humano, mas que ainda não atingiram todas as cidades, sendo que, ainda se espera a dificuldade em obter, ou melhor, captar a quantidade e a qualidade de água ideal para se iniciar um trabalho de conscientização².

A grande maioria das ETA visam apenas a atingir a qualidade de água (potabilidade) para abastecimento dos centros urbanos e se esquecem dos resíduos que são jogados em cursos d'água sem nenhum controle e preocupação, contribuindo a contaminar e até mesmo reduzir a quantidade de água própria para consumo³. A ETA de Anápolis possui um tratamento de ciclo completo, gerando dois resíduos principais: a água de lavagem dos filtros (resíduo líquido) e o lodo gerado no processo de decantação, classificado pela NBR 10.004/2004 como resíduo sólido. A Resolução do CONAMA nº 430/2011, determina os padrões mínimos para descarte de efluentes em corpos d'água, o que volta a reforçar a necessidade das ETA conhecerem o seu lodo (quantificação e caracterização)^{4,5}. Com base nisso, este estudo visa à quantificação do resíduo sólido, o lodo dos decantadores, utilizando fórmulas empíricas.

Referencial Teórico

A quantidade de resíduos gerados em uma ETA varia com: o processo, os produtos químicos utilizados,

a sazonalidade climática, a variação da água bruta e outros fatores. Em termos volumétricos o resíduo que possui maior volume é a água de lavagem, e em termos mássicos a maior quantidade de resíduo produzido é o lodo gerado na descarga de decantadores. Valores encontrados na literatura comprovam este argumento: na água de lavagem são encontrados de 50 a 400 mg.L⁻¹ de sólidos que corresponde de 2 a 5 % do volume processado na estação, enquanto no lodo dos decantadores são encontrados de 500 a 30.000 mg.L⁻¹ de sólido, que representa de 0,1 a 0,3 % do volume gerado na estação de tratamento⁶. Um estudo realizado por Kawamura (2000) mostrou que o lodo é muito mais concentrado que a água de lavagem dos filtros, o que justifica não realizar a mistura da água de lavagem como o lodo da descarga dos decantadores, pois poderia levar a uma diluição do lodo⁷.

O lodo gerado nos decantadores tende a compactar-se no fundo, pois sua limpeza geralmente é realizada de 3 a 12 vezes ao ano, formando um adensado no decantador. A quantidade de lodo também é influenciada pela maneira como é realizada a limpeza, pois depende do procedimento realizado por cada operador, isto é, como ele utiliza a mangueira e o rodo para retirar o lodo, podendo utilizar mais ou menos água, gerando consequentemente mais ou menos lodo³. Dependendo do sistema de descarga dos decantadores, o volume é a concentração dos resíduos podem variar, ocasionando, lavagens mais frequentes dos sistemas de filtração, pois se a descarga dos decantadores ocorrer em espaços de tempo grande será arrastada para filtros um maior número de flocos. “As características desses resíduos dependem, principalmente, do método e da periodicidade das lavagens. Geralmente, a lavagem dos filtros é realizada somente com água, e consiste na aplicação de uma vazão ascensional”⁸.

FÓRMULAS EMPÍRICAS PARA QUANTIFICAR O LODO GERADO

Vários pesquisadores desenvolveram fórmulas empíricas distintas para fazer a estimativa da produção de sólidos secos, sendo reproduzidas algumas na Tabela 1 para ETA que utilizam sais de alumínio ou ferro como coagulantes. Para facilitar, pode-se substituir o parâmetro “sólidos suspensos” por “turbidez”, visto que na maioria

das vezes os dados de sólidos suspensos não estão disponíveis. Para isso, os autores sugerem a correção do valor da turbidez multiplicando-se por um fator que varia entre 1,0 a 2,0⁹.

A quantidade de lodo gerada em ETA depende da natureza físico-química da água, da dose e tipo de coagulante e demais substâncias envolvidas na coagulação. Na estimativa de volume de lodo gerado em estações de tratamento de água, pode-se adotar como densidade de sólidos secos o valor médio de 1900 kg.m⁻³¹⁰.

O IMPACTO AMBIENTAL PROVOCADO PELO DESPEJO DE DECANTADORES

A toxicidade dos lodos gerados nas ETA depende de fatores como qualidade da água bruta, produtos químicos utilizados para o tratamento e outros como já descritos. Outros fatores que também influenciam nesta toxicidade são: a forma de remoção do lodo; tempo de retenção do lodo nos decantadores; características físicas, químicas e biológicas do curso d'água. Um dos produtos químicos mais utilizados no tratamento é o sulfato de alumínio, sendo que o metal apresenta alta toxicidade em concentrações elevadas. Os lodos de ETA têm em sua composição concentrações elevadas de alumínio e esse material quando lançado em cursos d'água com baixa velocidade ou lagos pode sedimentar isolando a camada bentônica.

O lodo do decantador tem grande concentração de alumínio, podendo atingir até valores próximos de 4.000 mg.L⁻¹. Quando dispostos em rios com baixa velocidade tende a causar problemas. Destacam-se alguns estudos citados por Cordeiro (1999)¹¹:

- a) o alumínio em concentrações que variam de 0,05 a 2,5 mg.L⁻¹ causou a morte de trutas (espécie de peixe) ou alterações funcionais como perda de equilíbrio, baixa percepção e desânimo generalizado;
- b) a adição de alumínio em pequenos rios provocou alterações físicas e químicas na água, além de alterações na biota aquática;
- c) para humanos que apresentam o sistema renal em bom funcionamento o alumínio não apresenta efeitos indesejados ou tóxicos, devido a rápida

eliminação. Entretanto para o grupo de pessoas que tem problemas renais o alumínio pode concentrar em células cerebrais ou cardíacas, apresentando efeito nocivo;

d) quando a água utilizada por pacientes que faziam diálise possuísse concentração de alumínio superior a 0,08 mg.L⁻¹ eles sofriam de demência;

e) suspeita-se que altas concentrações de alumínio estejam relacionadas ao mal de Alzheimer.

Metodologia

A ETA de Anápolis – Go trata a água bruta captada no Ribeirão Piancó, manancial localizado na zona rural de Anápolis. Após a água bruta ser transportada por uma adutora com cerca de 15 km de extensão, em linha reta, a água chega à estação de tratamento em uma câmara de entrada, onde recebe uma solução de cal para corrigir o pH. Em seguida, o sulfato de alumínio ferroso aquoso é dosado à água bruta para coagular e flocular, produzindo os flocos de lodo que são sedimentados no fundo dos decantadores. A água decantada segue para etapa de filtração, a fim de remover os flocos remanescentes. Depois, os filtros saturados são submetidos à operação de retro lavagem, gerando a água de lavagem.

Considerando que, a ETA possui quatro decantadores e que inexistem dados preliminares sobre a quantificação desses resíduos, optou-se por quantificar o lodo por método semi-empírico, utilizando fórmulas racionais, por não ser possível determinar a quantidade de lodo produzido no decantador pelo método volumétrico pelo fato de os decantadores não possuírem medidores de vazão na tubulação de descarga de fundo.

A quantidade de lodo gerada em um decantador foi estimada empregando-se cinco equações racionais. As fórmulas racionais são de autoria de Kawamura, Cornwell, WRC, AWWA e Richter, que empregam os seguintes parâmetros medidos na prática: produção de sólidos (P), em grama de matéria seca por metros cúbicos de água tratada; turbidez da água bruta (T), em uT; dosagem do coagulante (D), em mg.L⁻¹; cor da água bruta (C), uC; concentração de outros aditivos (A), como carvão ativado em pó e polieletrólitos, em mg.L⁻¹¹².

A quantificação volumétrica da água de lavagem e do lodo do decantador em função do volume de água tratada,

Tabela 1. Fórmulas empíricas para quantificação do lodo gerado em ETA^{2,10}.

Autor (Ano)	Fórmula Empírica	Legenda
Kawamura (1991)	$P = (1,5 \times T + k \times D)$	P: produção de sólidos (g de matéria seca / m ³ água tratada) T: turbidez da água bruta (uT) D: dosagem do coagulante (mg.L ⁻¹) k= 0,23 a 0,26 (sulfato de alumínio), k= 0,54 (sulfato férrico), k = 0,66 (cloreto férrico anidro), k= 0,40 (cloreto férrico hidratado)
Water Research Center – WRC (1979)	$P = (1,2 \times T + 0,07 \times C + k \times D + A)$	P: produção de sólidos (g de matéria seca / m ³ de água tratada) T: turbidez da água bruta (uT) C: cor da água bruta (uC) D: dosagem do coagulante (mg.L ⁻¹) k: coeficiente de precipitação, k = 0,17 (sulfato de alumínio líquido), k = 0,39 (cloreto férrico líquido) A: outros aditivos, como carvão ativado pó e polieletrólitos(mg.L ⁻¹).
American Water Works Association - AWWA (1999)	$P = 3,5 \times T \times 0,66$	P: produção de sólidos (g de matéria seca / m ³ de água tratada) T: turbidez da água bruta (uT)
Cornwell (1987)	$P = (0,44 \times DSA + 1,5 \times T + A)$	P: produção de sólidos (g de matéria seca / m ³ de água tratada) DSA: dosagem de sulfato de alumínio (mg.L ⁻¹) T: turbidez da água bruta (uT) A: outros aditivos, como carvão ativado pó e polieletrólitos (mg. L ⁻¹).
Richter (2001)	$S = (0,2 \times C + k_1 T + k_2 D) / 1000$	S: massa de sólidos secos precipitada em quilograma por metro cúbico de água tratada; C: cor da água bruta (uC) T: turbidez da água bruta (uT) D: dosagem de coagulantes (mg.L ⁻¹) k ₁ : = 1,3, k ₂ = 0,26 –oagulante sulfato de alumínio

foi realizada para verificar a porcentagem de resíduo gerado em relação a quantidade de água tratada e para verificar a relação entre os resíduos. Para a determinação do volume do lodo gerado foi feita uma média do lodo diário das cinco fórmulas racionais citadas acima. O cálculo foi realizado através da fórmula $V = m/\mu$, onde V é o volume do lodo gerado em metros cúbicos, m é a média da massa gerada de lodo diário e μ é a massa específica do lodo que é 2,65 gramas por centímetros cúbicos, segundo Cordeiro¹³.

Resultados e Discussão

Foi calculada a massa do lodo gerada, diária e mensalmente, para que se pudesse prever a quantidade de lodo gerada em cada mês, no período de agosto de 2010 a janeiro de 2011, e a massa acumulada. Estes cálculos e estimativas poderão servir de base para futuros estudos sobre tratamento e disposição do lodo da ETA de Anápolis. A Figura 1 apresenta a estimativa de massas de lodo produzidas por mês e as massas acumuladas no período de agosto/2010 a janeiro/2011 na ETA de Anápolis.

Observa-se que o mês de dezembro de 2010 foi o que mais produziu lodo, enquanto que o mês de agosto de 2010 foi o mês de menor geração de lodo. Os resultados mostram que os períodos de pouca chuva a água bruta se apresenta com menor quantidade de impurezas, ocasionando, por conseguinte, um menor consumo de produtos químicos durante o processo de tratamento, gerando menor quantidade de lodo para disposição final. Verifica-se que as estimativas das massas de lodo geradas em um período de seis meses, por diferentes equações racionais, apresentaram resultados distintos, com um valor mínimo de aproximadamente 372 toneladas (fórmula da WRC), um valor máximo cerca de 582 toneladas (fórmula da AWWA) e uma média em torno de 426 toneladas.

QUANTIFICAÇÃO DOS RESÍDUOS GERADOS EM RELAÇÃO AO VOLUME DE ÁGUA TRATADA

Segundo Castro (2000) a vazão média de resíduos gerados em uma ETA se encontra na dentro de 1 a 3 % do volume tratado¹⁴. Na ETA de Anápolis os valores encontrados correspondem ao percentual dos resíduos

Tabela 2. Quantificação volumétrica da água de lavagem e do lodo do decantador em função do volume de água tratada na ETA de Anápolis

Tipo de Resíduo	Volume diário de resíduo produzido (m³)	Volume total/anual (m³)	Volume de água tratada/anual (m³)	Percentual do resíduo (%)	Percentual dos resíduos em relação ao volume de água tratada (%)
Água de lavagem dos filtros	1.200,00	438.000,00	25.066.192,50	99,7	1,747
Lodo do decantador	3,58	1305,7		0,3	0,005

gerados em relação ao volume de água tratada em torno de 1,75 %. O volume de água utilizada para lavagem de cada filtro varia de 120 a 170 m³, sendo um total de oito os filtros, totalizando um volume de 1.200 m³ diários (TABELA 2). O percentual do lodo gerado é de 0,3%, estando dentro do valor estipulado em estudo realizado pela USEPA⁶.

Conclusões

A quantificação do lodo do decantador determinado por meio das equações empíricas de Kawamura, Cornwell, WRC, AWWA e Richter indicaram que os valores mínimo, médio e máximo a ser considerado na concepção de um projeto de tratamento do lodo da ETA Anápolis são de aproximadamente 372, 426 e 582 toneladas acumulado nos seis meses (agosto/2010 a janeiro/2011), respectivamente.

Deve ser instalado algum método de controle de vazão do lodo dos decantadores, como por exemplo, uma calha Parshall na canaleta de descarga de lodo para exata determinação das vazões mínimas, médias e máximas de lodo para fins de monitoramento rotineiro da estação.

Referências Bibliográficas

1. Santos, I. J.; Souza, M. A. A. Reúso de água: Uma análise da adequabilidade da utilização das águas residuárias tratadas no Distrito Federal. In: *XXVII Congresso Interamericano de Engenharia Sanitária e Ambiental*. ABES, **2001**.
2. Realí, M. A. P. *Noções gerais de tratamento disposição finais de lodos de estações de tratamento de água*. Rio de Janeiro: ABES/PROSAB, **1999**.
3. Souza, F. G. C.; Cordeiro, J. S. Resíduos gerados em estação de tratamento de água com descargas diárias. In: *29º Congresso Interamericano de Ingeniería Sanitaria y Ambiental*, San Juan, ago, p.22-27, **2004**.
4. Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR 10.004: resíduos sólidos – classificação. Rio de Janeiro, **2004**.
5. Brasil: Conselho Nacional Do Meio Ambiente – Conama. **Resolução nº 430**. Ministério do Meio ambiente. Brasil, **2011**, 8p.
6. USEPA – United States Environmental Protection Agency. Filter Backwash Recycling Rule. USEPA, E.U.A, **2002**, 166p.
7. Kawamura, S. **Integrated design and operation of water treatment facilities**. Jonh Wiley & Sons, Inc., New York, E.U.A. **2000**, 691p.
8. Scalize, P.S. Caracterização e clarificação por sedimentação da água de lavagem de filtros rápidos de estações de tratamento de água que utilizam sulfato de alumínio como coagulante primário. (Dissertação de Mestrado) Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, São Paulo, **1997**, 220p.
9. Ribeiro, F. L. M. *Quantificação e caracterização química dos resíduos da ETA de Itabirito – MG*. Ouro Preto, **2007**. 133f. Dissertação de mestrado (Mestrado em Engenharia Ambiental) Universidade de Ouro Preto (UFOP).

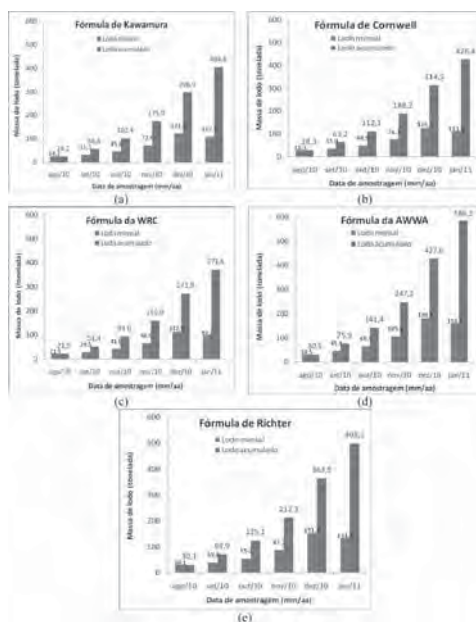


Figura 1. Massa de lodo produzida de ago./2010 a jan./2011, segundo as fórmulas racionais apresentadas por: (a) Kawamura, (b) Cornwell, (c) WRC, (d) AWWA e (e) Richter.

10. Richter, C. A. **Tratamento de lodo de estação de tratamento de água**. São Paulo: Editora Edgard Blücher Ltda, São Paulo, **2001**.
11. Cordeiro, J. S. Importância do tratamento e disposição adequada dos lodos de ETAs. In: REALI, M. A. P. (Coord.) Noções gerais de tratamento e disposição final de lodos de estações de tratamento de água. Rio de Janeiro: ABES, **1999**. cap. 1.
12. , D. A. Handbook of practice water treatment plant waste management. American Water Works Association Research Foudation, Denver, 1 ed., Virginia, **1987**, 431p.
13. Cordeiro, J. S. **O problema dos lodos gerados em decantadores de estações de tratamento de água**. (Tese de Doutorado) SHS - EESC / USP . São Carlos, São Paulo. **1993**, 342p.

14. Castro C.; Castiglioni V. B. R.; Balla A.; Leite R. M. V. B. C.; Karam D.; Mello H. C.; Guedes L.C. A.; Farias J. R. B. Adubação. In: A cultura do girassol. Londrina – PR. Editora EMBRAPA, **1997**. cap. 7 p 17 – 19.

Rubia P. L. Camargo*, Orlene S. Costa, Ítalo L. Fernandes & Patrícia F. Góis

Ciências Exatas e Tecnológicas, Universidade Estadual de Goiás, CP 459, CEP 75.001-970, Anápolis/GO, Brasil.

*e-mail: ruluchetti@gmail.com

Inovação: Uma Grande Oportunidade

O cenário propício para o desenvolvimento tecnológico não é uma novidade, ele vem sendo discutido e configurado desde meados do século XX, com a participação cada vez maior de pessoas e instituições/organizações que buscam condições adequadas para que o Brasil ocupe posição de destaque na ambiência da produção científica.

A exemplo da década de 90 **cuja** principal temática foi Qualidade hoje o assunto do momento é Inovação! Muito se fala sobre inovação e a cada dia esse tema tem ocupado mais espaço nas organizações, nos centros de pesquisa, nas universidades e principalmente, na mídia. Sabe-se da necessidade de inovar, no entanto, muitos de nós não sabemos por onde começa a ação de inovar.

Segundo Márcio Abraham, 2010, em sua publicação Explosão da Inovação o processo de inovação geralmente começa pela influencia externa e não pela capacidade interna em desenvolver algo inovador. Mas é no ambiente interno que se fomenta, estimula, processa e acontece todo o processo da inovação. Com o foco em contribuir com a competitividade da indústria e o desenvolvimento do País o SENAI tem se tornado um mobilizador de competências para tratar do assunto Inovação.

Relevante contextualizar a criação da Empresa Brasileira de Pesquisa e Inovação (EMBRAPII), anunciada durante do 4º Congresso Brasileiro de Inovação na Indústria, cujo principal objetivo é o de promover a inovação na indústria auxiliando companhias nacionais a desenvolver produtos e tecnologia que aumentem sua competitividade no mercado nacional. O Centro Integrado de Manufatura e Tecnologia (Cimatec) unidade do SENAI da Bahia fará parte do projeto piloto, compondo o grupo dos três laboratórios nacionais que receberão verbas da EMBRAPII para fazer pesquisas direcionadas aos interesses da indústria.

A Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP) também atua estimulando a inovação oferecendo

recursos não reembolsáveis (subvenção econômica) e apoiando a estruturação e consolidação dos processos de pesquisa, desenvolvimento e inovação em empresas já em operação, em especial com o programa FINEP Inova Brasil. Se a pesquisa, ou uma parte dela, for desenvolvida por universidades ou institutos de pesquisa, o projeto poderá receber recursos do Fundo Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico. Aprovado ainda o Programa Inovação em Gestão representada pelo conjunto de ações de estruturação de ambientes internos de estímulo à inovação.

Outra ação de apoio a inovação refere-se ao programa do Ministério de Ciência e Tecnologia (MCT), por meio da FINEP, que aplica recursos públicos não reembolsáveis diretamente em empresas, o que se tornou possível a partir da lei de Inovação (Lei 10.973/04) e da lei do Bem (Lei 11.196/05) estimulando a contratação/efetivação, pelas empresas, de mestres e doutores para atuarem em atividades de inovação tecnológica.

Para o BNDES, empresa pública federal vinculada ao Ministério de Desenvolvimento Indústria e Comércio Exterior, o apoio à inovação é prioridade estratégica e visa fomentar operações associadas à formação, capacitação e ao desenvolvimento de ambientes inovadores, gerando valor econômico ou social, contribuindo com o crescimento sustentado do País e a melhoria do posicionamento competitivo das empresas. Entre os inúmeros programas relacionados à inovação de produtos, serviços e processos destacam-se a Linha de Capital Inovador, cujo foco é a empresa e a linha de Inovação Tecnológica, cujo foco é o projeto, além da Cartilha de Apoio à Inovação.

No início da década de 80, foi criada a Associação Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento das Empresas Inovadoras (ANPEI), cuja missão é **“estimular a Inovação Tecnológica nas empresas”**, e como ação transversal reunir empresas e instituições dos mais variados setores

da economia que tem como convergência a busca da competitividade por meio da Inovação Tecnológica. Tais ações ampliam as possibilidades de identificação de oportunidades tecnológicas, além de nivelar os padrões de interação entre as esferas organizacionais envolvidas nos processos inovativos.

O Sistema Indústria coordena o programa de Mobilização Empresarial pela Inovação (MEI) com o objetivo de duplicar para 80 mil o número de empresas inovadoras no país. Até 2014, uma ação fortemente estruturada será a criação dos Institutos SENAI de Inovação cujo ponto focal será o desenvolvimento de projetos que terão de ser propostas para dar resultados e relevância à indústria brasileira. Também será ampliada a rede de laboratórios do SENAI, destinados a contribuir com a inovação nas empresas e dar apoio à futura Embrapa da Indústria, a EMBRAPII.

Neste contexto, acredita-se, que tais pressupostos possibilitam a efetiva articulação entre governo, empresas, academia, e, por conseguinte, as pessoas

formadoras de opinião, com vistas a socializar a cultura da inovação como propulsão do desenvolvimento econômico nacional.

Sabe-se que promover a internacionalização e a competitividade das empresas, numa visão global da inovação tecnológica e de produtos de alto valor agregado, é hoje um grande desafio para a sociedade produtiva, mas que deve ser um enfrentamento assumido por todos os responsáveis por essa transição.

Cristiane R. B. Neves

¹Gerente de Tecnologia e Inovação do Serviço Nacional de Aprendizagem Industrial (SENAI), Departamento Regional de Goiás.

e-mail: cristiane.senai@sistemafieg.org.br

Desafios do Sistema Goiano de Inovação

Este artigo busca apresentar, de forma simplificada e com aplicação específica, os resultados de um trabalho amplo feito pela Secretaria de Ciência e Tecnologia de Goiás (Sectec) que procura mapear, identificar por meio de estatísticas e caracterizar estruturalmente toda a produção dos conhecimentos científico, tecnológico e inovador realizados no Estado. Com isso, constitui um verdadeiro sistema de inovação que poderá servir de base para orientar estudos científicos e direcionar investimentos públicos e privados. Todo esforço de mapeamento tem como premissa básica um sistema composto por uma rede de instituições distintas que contribui para o desenvolvimento da capacidade de inovação e aprendizado de uma região. Assim, ele se constitui de elementos que interagem na produção, difusão e uso constante do conhecimento (Cassiolato & Matos, 2011). Foi com base neste conceito que a Sectec criou o Sistema Goiano de Inovação (Sigo).

O sistema é fruto de estudos técnicos que mostraram a necessidade de reunir em uma plataforma única toda a produção de conhecimento científico, tecnológico e inovador realizado pelas Instituições de Ensino Superior (IES), segmentos empresariais e demais instituições públicas e privadas de pesquisa. Sua implantação representa um salto de qualidade que o estado de Goiás dará rumo a uma economia que agregue cada vez mais valor a seus produtos e serviços através da consolidação de dados e informações e da incorporação do conhecimento.

A justificativa principal do sistema de inovação pode ser dada pela importância que ele vem adquirindo em uma economia globalizada, em que a geração de emprego e renda e a exportação de produtos e serviços passam pela incorporação de tecnologias, operação que, muitas vezes, acarreta dispersão de esforços e desperdício de recursos públicos e privados devido à ausência de um local único que ofereça uma boa base de dados. Neste aspecto, a missão maior do Sigo é monitorar os ambientes de

ciência, tecnologia e inovação hospedados em Goiás, criando e promovendo uma sinergia entre oferta e demanda por conhecimento tecnológico.

Vale ressaltar que no mundo moderno, a agilidade de informações tornou-se questão de sobrevivência para governos, empresas e instituições de pesquisa. Neste sentido, ações públicas e privadas bem articuladas estimulam a criação de projetos inovadores que podem promover o desenvolvimento socioeconômico de um estado. Pensando de forma sistêmica, o Sigo está fundamentado numa plataforma operacional composta pelas redes de ciência, tecnologia e inovação; de formação profissional; de meteorologia; e de difusão e reaplicação de tecnologias sociais. Desta forma, envolve a interação, cooperação e aprendizagem dos participantes da rede com o potencial de gerar incremento da capacidade inovadora de Goiás (Vieira & Costa, 2011).

As empresas têm buscado cada vez mais internacionalizar suas atividades intensivas em conhecimento e, ao mesmo tempo, abrirem seus processos de inovação para colaboração de parceiros externos (fornecedores, clientes, universidades, dentre outros). Nesse cenário desafiador, para superar novas barreiras mercadológicas, se faz importante a disponibilização de dados e informações para a prospecção de bons negócios, do acirramento da competitividade com produtos e serviços com médios e altos conteúdos tecnológicos, e a inovação.

Os desafios desta nova era provocam soluções criativas e inovadoras que são mensuradas pela sociedade constantemente por uma relação de custo e benefício. O processo é sistêmico e só adquire significância econômica através de exercícios extensos de redesenho, modificação e de milhares de pequenos e grandes aperfeiçoamentos (Rosenberg, 1976). Os desafios por inovação são compreendidos e enfrentados a partir do método de tentativa e erro, com adição cumulativa de pequenas e

grandes modificações dos processos produtivos e desenho de produtos, envolvendo firmas com fortes ligações, em vez de unidades isoladas e completamente independentes (Imai & Baba, 1989).

A inovação é um processo interativo, entre suas diversas fases, desde a pesquisa básica até a comercialização e difusão do conhecimento. Um sistema, que não é bem um ato simples e bem definido, mas uma série de atos proximamente ligados ao processo inventivo e aos sujeitos envolvidos. Assim, o Sigo é mais uma janela de oportunidades que se abre diante de vários desafios que são postos por políticas que precisam do envolvimento de toda sociedade do conhecimento e da produção. Para isso, Cassiolato & Matos (2011) destacam algumas políticas necessárias:

- 1) C,T&I - para assegurar a geração e difusão de conhecimento no curto e longo prazo;
- 2) Concorrência - para aumentar o efeito motor da competição sobre a Inovação, mas também para facilitar a P&D cooperativa;
- 3) Educação e formação - para desenvolver o capital humano necessário;
- 4) Reforma administrativa - para reduzir as sobrecargas administrativas e a rigidez institucional;
- 5) Financeiras e fiscais - para facilitar a migração de capital para as PMES de base tecnológica;
- 6) Emprego - para aumentar a mobilidade de pessoal e aumentar os fluxos de conhecimento tácito;
- 7) Comunicações - para maximizar a disseminação de informação;
- 8) Comerciais e de investimento estrangeiro - para fortalecer a difusão de tecnologia em nível global;
- 9) Regionais - para melhorar a complementaridade entre iniciativas governamentais de níveis diferentes.

Enfim, políticas de fomento e sistematização de dados e informações são cruciais para o desenvolvimento de uma região. As possibilidades de multiplicação do conhecimento passam por sua utilização de forma cada vez mais intensa. Neste sentido, o maior desafio para o sistema goiano de inovação é mapear toda a produção de ciência, tecnologia e inovação goiana e disponibilizá-la em tempo real para os segmentos que querem agregar valor aos seus produtos e serviços.

Referências

1. Cassiolato, J. E. & Matos, M.P. *Inovação e Sistemas de Inovação*. Paineis no Curso de Sistemas de Inovação e Políticas Públicas, Goiânia: MCTI/CEPAL, julho/2011.
2. Imai, K-I & Baba, Y. Systemic innovation and cross-border networks. Paper apresentado no *International Seminar on Science, Technology and Economic Growth*. Paris: OECD. 1989.
3. Rosenberg N. *Perspectives on Technology*. Cambridge: Cambridge University Press, 1976.
4. Vieira, J. C & Costa, P.C. *Inovação: o porvir de Goiás*. IN Conjuntura Econômica Goiana, Vol. 18. Goiânia: Segplan/SEPIN. Outubro/2011.

Jeferson C. Vieira^{1*} & Wagno P. Costa²

¹Superintendente de Desenvolvimento Tecnológico, Inovação e Fomento à Tecnologia da Informação da Secretaria de Estado de Ciência e Tecnologia de Goiás.

²Assessor Especial da Secretaria de Estado de Ciência e Tecnologia de Goiás.

*e-mail: jefersoncvieira@uol.com.br

Instruções para envio de artigos para a Revista Processos Químicos

Prezado(a) autor(a),

Para que seu artigo possa entrar em nosso processo de avaliação para possível publicação na revista Processos Químicos, o mesmo deverá satisfazer as seguintes condições:

- ▶ Utilizar somente o editor Microsoft Word, numerando todas as páginas;
- ▶ Conter no máximo 40 laudas, incluindo Figuras, Tabelas, Esquemas etc;
- ▶ Conter Resumo e Abstract, ambos com até 100 palavras;
- ▶ Conter Palavras-chave e Keywords, ambos com até 3 palavras;
- ▶ Título com no máximo 20 palavras;
- ▶ Titulação do autor (créditos). Dados pessoais do autor: endereço, telefone, e-mail;
- ▶ As figuras, tabelas, esquemas etc devem ser colocadas após as referências e devidamente identificadas. Se escaneadas, devem ser em alta resolução (800 dpi/ bitmap para traços) com extensão TIF ou JPEG. As fotos ou desenhos com cor (300 dpi/grayscale) devem ser enviadas com extensão tif/jpg, para não termos problemas ao aplicá-las no padrão da Revista. Outras extensões possíveis: CDR, EPS ou CDX. No caso particular de esquemas contendo estruturas químicas, estas deverão ter sempre a mesma dimensão, para que possam ser reduzidas uniformemente. Considerar que as figuras deverão ter largura máxima de uma coluna (8,5 cm) ou, excepcionalmente, de 2 colunas (17,5 cm).

► As figuras (gráficos, esquemas, etc.) deverão ter qualidade gráfica adequada (usar somente fundo branco).

► A primeira página deverá conter o título do trabalho, nome e endereço dos autores (para a revista, a menor unidade é o departamento). Havendo autores com diferentes endereços estes deverão se seguir imediatamente ao nome de cada autor. Os autores devem ser agrupados por endereço. Indicar com asterisco(*) o autor para correspondência, colocando seu e-mail no rodapé desta página (um só e-mail). A segunda página deverá conter o título, o resumo e o abstract do trabalho;

► As referências bibliográficas deverão ser numeradas e todas citadas no final do artigo. Será utilizada a abreviatura da revista como definida no *Chemical Abstracts Service Source Index* (ver <http://www.cas.org/sent.html>). Caso a abreviatura autorizada de uma determinada revista não puder ser localizada e não for óbvio como o título deve ser abreviado, deve-se citar o título completo. Exemplos de citações:

1. Varma, R. S.; Singh, A. P.; *J. Indian Chem. Soc.* **1990**, 67, 518.
2. Provstyanoi, M. V.; Logachev, E. V.; Kochergin, P. M.; Beilis, Y. I.; *Izv. Vyssh. Uchebn. Zadev.; Khim. Khim. Tekhnol.* **1976**, 19, 708.
3. Lemos, T. L. G.; Andrade, C. H. S.; Guimarães, A. M.; Wolter-Filho, W.; Braz-Filho, R.; *J. Braz. Chem. Soc.* **1996**, 7, 123;
4. Ângelo, A. C. D.; de Souza, A.; Morgon, N. H.; Sambrano, J. R.; *Quim. Nova* **2001**, 24, 473.
5. Regitz, M. Em *Multiple Bonds and Low Coordination in Phosphorus Chemistry*; Regitz, M.; Scherer, O. J., eds.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 1990, cap. 2.
6. Cotton, F.A.; Wilkinson, G.; *Advanced Inorganic Chemistry*, 5th ed., Wiley: New York, 1988.

► Espaço duplo entre linhas;

► Fonte: *Times New Roman* 12;

► Enviar uma cópia do artigo, acompanhada de carta de encaminhamento à Editoria da Revista Processos Químicos, para o seguinte endereço eletrônico: revistapq.senai@sistemafieg.org.br;



**Serviço Nacional de
Aprendizagem Industrial**



Faculdade de Tecnologia Senai Ítalo Bologna

R. Armogaste J. Silveira, n° 612, Setor Centro-Oeste
CEP 74560-020 - Goiânia-GO
Fone: (62) 3226-4500 - Fax: (62) 3226-4504
e-mail: fatecib.senai@sistemafieg.org.br

Núcleo de Confeção de Trindade

Rua 7, esquina com Rua 8, Quadra 10, n° 939
Setor Guarujá Parque
CEP 75380-000 - Trindade-GO
Fone: (62) 3505-1293

Núcleo de Confeção de Jaraguá

Av. Cristóvão Colombo de Freitas, Quadra 4
Lotes 1 e 2, Setor Aeroporto
CEP 76330-000 - Jaraguá-GO
Fone/Fax: (62) 3326-3737

Faculdade de Tecnologia Senai Roberto Mange

Rua Engenheiro Roberto Mange, n° 239
Bairro Jundiá - CEP 75113-630 - Anápolis-GO
Fone: (62) 3902-6200 - Fax: (62) 3902-6226
e-mail: fatecrm.senai@sistemafieg.org.br

Núcleo de Educação Profissional Senai Luziânia

Rua Bahia, s/n, Parque Viegas - Luziânia-GO
CEP 72800-000 - Fone: (61) 3622-1103

Núcleo Sesi/Senai Formosa

Rua Antonio Dutra, Qd. 94, s/n - Centro - Formosa-GO
CEP 73801-200 - Fone: (61) 3981-1075

Centro de Formação Profissional Bairro Filostro Machado

Rua Antonio de Souza Ramos, s/n - Anápolis-GO
CEP 75000-000 - Fone: (62) 3902-6200 - Fax: (62) 3902-6226

Faculdade de Tecnologia Senai de Desenvolvimento Gerencial

Rua 227-A, n° 95, Setor Leste Universitário
CEP 74610-060 - Goiânia-GO
Fone: (62) 3269-1200 - Fax: (62) 3269-1233
e-mail: fatesg.senai@sistemafieg.org.br

Escola Senai Itumbiara

Rua Olívia Garcia Fagundes, n° 32
Bairro Paranaíba - CEP 75503-970 - Itumbiara-GO
Fone/Fax: (64) 3404-2002

Escola Senai Vila Canaã e Unidades Móveis

Rua Prof. Lázaro Costa, n° 348, Vila Canaã
CEP 74415-420 - Goiânia-GO
Fone/Fax: (62) 3235-8100
e-mail: canaa.senai@sistemafieg.org.br

Escola Senai Catalão

Av. Dr. Lamartine P. Avelar, n° 1.400
Setor Universitário - CEP 75704-020 - Catalão-GO
Fone/Fax: (64) 3411-1065
e-mail: catalao.senai@sistemafieg.org.br



Unidade Integrada Sesi Senai Rio Verde

Av. Guanabara, n° 217, Setor Pausanes
CEP 75902-740 - Rio Verde-GO
Fone/Fax: (64) 3612-1110
e-mail: senaifb@sistemafieg.org.br

**Unidade Integrada Sesi Senai Aparecida de Goiânia
(Centro de Atividades Prof. Venerando de Freitas Borges)**

Rua dos Pirineus, Quadra 1, Lote 1
Residencial Village Garavelo
CEP 74912-260 - Aparecida de Goiânia-GO
Fone/Fax: (62) 3283-1300
e-mail: aparecida.sesi@sistemafieg.org.br

Unidade Integrada Sesi Senai Niquelândia

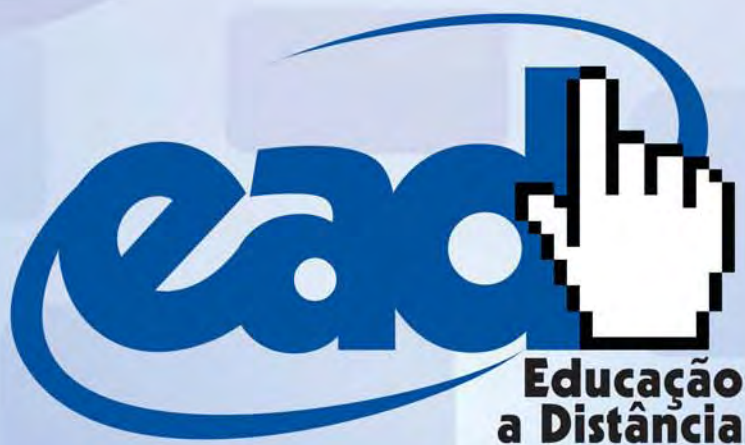
Av. Brasil, Quadras 26 e 27,
Conjunto Habitacional Codemin, Jardim Atlântico, 1ª etapa
CEP 76420-000 - Niquelândia-GO
Fone/Fax: (62) 3354-1802 / (62) 3354-1750
e-mail: misclay.senai@sistemafieg.org.br

Núcleo Integrado Sesi Senai Barro Alto

Rua Américo Borges, Centro - CEP 76390-000
Barro Alto-GO - Fone: (62) 3347-6150
Fax: (62) 3354-1750

Unidade Integrada Sesi Senai Sama

Mina Cana Brava, Caixa Postal 04 - Minaçu-GO
CEP 76450-000 - Fone: (62) 3379-1039
Fax: (62) 3379-7012
e-mail: sama.senai@sistemafieg.org.br



SEU FUTURO PROFISSIONAL NA TELA DO COMPUTADOR

Educação a distância SESI SENAI. Ensino de qualidade onde você estiver

CURSOS

CURSOS GRATUITOS DE COMPETÊNCIAS TRANSVERSAIS

- Educação Ambiental
- Segurança no Trabalho
- Empreendedorismo
- Tecnologia da Informação e Comunicação
- Legislação Trabalhista

- Você estuda onde e quando quiser
- Sem custo com transporte
- Suporte *on line*
- Acompanhamento individualizado
- Certificado reconhecido em todo o Brasil

**CURSOS
GRATUITOS!**

CONFIRA A PROGRAMAÇÃO

www.senaigo.com.br

INFORMAÇÕES:

FACULDADE DE TECNOLOGIA SENAI ROBERTO MANGE

Rua Engenheiro Roberto Mange, nº 239, Bairro Jundiáí

Fone: (62)3902-6200 - Fax: (62)3902-6226

e-mail: fatecrm.senai@sistefieg.org.br

edital senai sesi de inovação

Se a inovação está no DNA
da sua empresa, nós ajudamos
suas idéias a nascer.

COMO PARTICIPAR

SENAI - (62) 3219-1429

SESI - (62) 3219-1392

inovacao@sistefieg.org.br

www.editoralainovacao.com.br

Não perca essa oportunidade.



Ministério da
Ciência e Tecnologia

