Universidade de São Paulo
Instituto de Química de São Carlos

Degradação de Fármacos em Água pelo Acoplamento
dos Processos Ferro Zero e Fenton

Ana Luiza de Toledo Fornazari

São Carlos – SP
2015

Ana Luiza de Toledo Fornazari

Degradação de Fármacos em Água pelo Acoplamento
dos Processos Ferro Zero e Fenton

Tese apresentada ao Instituto de Química de São Carlos
da Universidade de São Paulo como parte dos requisitos
para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Química Analítica e Inorgânica

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Bessa Azevedo

São Carlos

2015

Ficha Catalográfica elaborada pela Seção de Referência e Atendimento ao Usuário do SBI/IQSC

Fornazari, Ana Luiza de Toledo

Degradação de fármacos em água pelo acoplamento dos processos Ferro Zero e Fenton. / Ana Luiza de Toledo Fornazari. — São Carlos, 2015.
114 f.

Tese (Doutorado em Química Analítica e Inorgânica) — Instituto de Química de São Carlos / Universidade de São Carlos, 2015.
Edição revisada

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Bessa Azevedo

1. Química Ambiental. 2. Fármaco. 3. Ferro Zero. 4. Fenton. 5.
Ecotoxicologia. I. Título.

*Referências Bibliográficas
conferidas pelo SBI/IQSC*

Dedico este trabalho especialmente...

...aos meus pais, Esther e Yoris (*in memorian*) pelo amor,
incentivo, suporte e exemplo de integridade...

... ao primeiro, e mais querido, professor de Química,
Venâncio Monteiro Jr. (*in memorian*)...

... e ao meu melhor amigo, de quatro patas, Bolacha
(meu labrador dourado), pela companhia mais fiel e carinhosa.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Prof. Dr. Eduardo Bessa Azevedo pela possibilidade de desenvolver esse projeto, pela orientação e amizade;

Ao Prof. Artur de Jesus Motheo e à Profa. Dra. Eny Maria Vieira por sempre estarem dispostos a me ajudar e estarem presente em toda a minha caminhada acadêmica.

Aos meus colegas do Laboratório de Desenvolvimento de Tecnologias Ambientais (LDTAmb): Luis Felipe, Mônica, Natália, Rodrigo Padovan, Thiago, Ulisses e, especialmente, com muito carinho, à Katherine, pela amizade conquistada. Agradeço vocês pelas discussões durante os experimentos e pelas muitas risadas. Ao Ricardo, nosso agregado favorito.

À Dra. Bianca F. da Silva, técnica do Laboratório de Eletroquímica Aplicada ao Ambiente e Saúde (IQ/Unesp Araraquara) e ao Dr. Guilherme M. Titato, técnico do Grupo de Cromatografia (IQSC/USP) pelo auxílio nas análises de Cromatografia Líquida acoplada a Espectroscopia de Massas.

Ao aluno de mestrado Lucas Fernandes Castro, do Grupo de Fotossensibilizadores (IQSC/USP) por realizar os testes de atividade antimicrobianos.

Aos alunos do Grupo de Química Analítica Aplicada a Medicamentos e a Ecossistemas (IQSC/USP) Dri, Dani, Rafa, Tiago, Lia e Dani Caetano pela ajuda durante as injeções no cromatógrafo e amizade.

Aos meus amigos, companheiros de alegrias e tristezas, Lê e Dai... Com vocês, todos os desafios se tornam mais fáceis!

Aos meus melhores exemplos de profissionais e amigos, Geoff e Ana Malpass, Sandríssima, Rodrigo e Vê, que desde o mestrado me ensinam, guiam e incentivam.

Aos meus *hashtags* favoritos, Rapha e Vanessa, #tamojunto!

Aos meus amigos mais queridos, que me ensinam constantemente que não há tempo nem distância para a amizade verdadeira: Rô, Carioca, Spin, Rubinho, Mestre, Bob, Aruan (*in memorian*), Géssica, Fê e Fabrício.

À minha irmã de coração, Claudinha, e sua família que sempre me acolhem com muito carinho.

Agradezco a mis amigos colombianos Hernan, Saidy, el aburrido de Raul y Vivi, por ser tan animados y transformar todos los encuentros en una fiesta, soy muy feliz de tenerlos cerca de mí.

Às minhas queridas Shirloca, Vânia e Helena, por estarem sempre por perto, me ajudando de alguma maneira e pelos vários momentos de boas risadas. Ao Douglas Miwa por sempre estar disposto a me ajudar.

Aos secretários da Pós-Graduação do IQSC, Andréia, Sílvia e Gustavo pela simpatia e muita (muita!!) paciência e aos funcionários da Biblioteca.

À Universidade de São Paulo, ao Instituto de Química de São Carlos, e a todos os seus funcionários.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de doutorado.

Muito obrigada!

“O saber a gente aprende com os mestres e os livros. A sabedoria se aprende é com a vida e com os humildes.”

Cora Coralina

RESUMO

Fornazari, A. L. T. **Degradação de Fármacos em Água pelo Acoplamento dos Processos Ferro Zero e Fenton**. 2015. 113f. Tese (Doutorado em Química Analítica) – Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2015.

Atualmente, um dos tópicos mais relevantes da Química Ambiental é a qualidade da água. A preocupação com micropoluentes, poluentes que estão presentes no meio ambiente em concentrações de $\mu\text{g L}^{-1}$ a ng L^{-1} , tem aumentado recentemente. O objetivo deste trabalho foi estudar a degradação de antibióticos de duas classes: norfloxacin (fluoroquinolona), sulfatiazol e sulfametazina (sulfonamidas) e o anti-inflamatório não esteroide diclofenaco de sódio pelo acoplamento do Processo Ferro Zero, com nanopartículas de Fe^0 ou lã de aço comercial, ao Processo Fenton. Teve-se como metas a identificação de produtos de degradação, a avaliação da ecotoxicidade (*Lactuca sativa*) e da atividade antimicrobiana (*Escherichia coli*). Os experimentos de degradação foram realizados via planejamento fatorial 2^2 com a finalidade de se determinar os efeitos dos parâmetros reacionais (pH e vazão) sobre o desempenho do Processo Ferro Zero. As partículas de Fe^0 sintetizadas foram nanométricas ($< 100 \text{ nm}$), verificou-se a sua morfologia esférica e constatou-se a presença de Fe^0 , óxidos de ferro e hidróxidos de ferro. O Processo Ferro Zero em meio óxico, utilizando as NPFe^0 ou a lã de aço comercial, obteve remoções de $31,5 \pm 1,5\%$ ou $51,9 \pm 3,9\%$, respectivamente para o diclofenaco de sódio quando os experimentos foram realizados em meio óxico. Ao se realizar o Processo Ferro Zero para o diclofenaco de sódio, em meio anóxico, observou-se que a degradação redutiva foi mais eficiente que a oxidativa, removendo-se aproximadamente $51,4 \pm 2,3\%$ ou $59,6 \pm 1,9\%$ com nanopartículas de Fe^0 ou lã de aço comercial, respectivamente. Para o sulfatiazol obtiveram-se remoções de $77,7 \pm 1,9\%$ ou $73,4 \pm 3,2\%$, para a sulfametazina remoções de $54,8 \pm 2,7\%$ ou $50,6 \pm 2,8\%$ e, para a norfloxacin, $68,9 \pm 2,2\%$ ou $67,2 \pm 2,0\%$, quando se utilizaram as nanopartículas de ferro metálico ou a lã de aço comercial, respectivamente. Todos os processos não geraram ecotoxicidade ao organismo-teste (*Lactuca sativa*). Entretanto, as nanopartículas de Fe^0 foram mais eficientes na remoção da atividade antimicrobiana (*Escherichia coli*) e produziram menores concentrações de ferro dissolvido ao final do tratamento, sendo mais indicadas para a degradação da norfloxacin. O uso das nanopartículas de ferro foi capaz de, praticamente, remover a atividade antimicrobiana da norfloxacin. As eficiências das nanopartículas de Fe^0 e da lã de aço comercial, na remoção dos fármacos, foram bastante semelhantes, com exceção da remoção do diclofenaco de sódio em meio óxico, para a qual a lã de aço comercial teve um desempenho significativamente melhor. No entanto, quando os custos são levados em consideração, a lã de aço comercial tem um custo centenas de vezes menor que o das nanopartículas de Fe^0 . A única vantagem das nanopartículas de Fe^0 é um potencial aparentemente maior de remoção de atividade antimicrobiana.

Palavras-chaves: Nanopartículas, Fármacos, Ferro Zero, Fenton, Ecotoxicidade, Atividade antimicrobiana.

ABSTRACT

Fornazari, A. L. T. **Degradation of Aqueous Pharmaceuticals by Coupling Zero Valent Iron and Fenton Processes**. 2015. 113f. Tese (Doutorado em Química Analítica) – Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2015.

Presently, one of the most relevant topics in environmental chemistry is water quality. The concern with micropollutants, which are pollutants present in the environment in concentrations ranging from $\mu\text{g L}^{-1}$ to ng L^{-1} , has recently increased. The objective of this work was to study the degradation of the antibiotics: norfloxacin (fluoroquinolone), sulfathiazole, and sulfamethazine (sulfonamides) and the nonsteroidal anti-inflammatory sodium diclofenac by coupling Zero-Valent Iron (with Fe^0 nanoparticles or commercial steel wool) and Fenton processes. The study aimed at identifying degradation products and assessing ecotoxicity (*Lactuca sativa*) and antimicrobial activity (*Escherichia coli*). The degradation experiments followed a factorial design 2^2 in order to determine the effects of the reaction parameters (pH and flow rate) on the performance of the Zero-Valent Iron process. Iron nanoparticles were synthesized ($< 100 \text{ nm}$), their spherical morphology checked, and the presence of Fe^0 , iron oxides, and iron hydroxide confirmed. The Zero-Valent Iron process in oxic media for diclofenac sodium, using NPF^0 or commercial steel wool, obtained removals of $31.5 \pm 1.5\%$ or $51.9 \pm 3.9\%$, respectively. Using the Zero-Valent Iron process in anoxic medium for diclofenac sodium, it was observed that the reductive degradation was more efficient than the oxidative one, removing approximately $51.4 \pm 2.3\%$ and $59.6 \pm 1.9\%$ when using Fe^0 nanoparticles and commercial steel wool, respectively. For sulfathiazole, sulfamethazine, and norfloxacin, removals of $77.7 \pm 1.9\%$ or $73.4 \pm 3.2\%$, $54.8 \pm 2.7\%$ or $50.6 \pm 2.8\%$, and $68.9 \pm 2.2\%$ or $67.2 \pm 2.0\%$ were obtained when Fe^0 nanoparticles or commercial steel wool were used, respectively. All of the processes did not generate ecotoxicity towards the test-organism (*Lactuca sativa*). However, the Fe^0 nanoparticles were more effective in removing the antimicrobial activity (*Escherichia coli*) and produced lower concentrations of dissolved iron at the end of the treatment, being more suitable for degrading norfloxacin. The use of the iron nanoparticles was able to virtually remove the antimicrobial activity of norfloxacin. The efficiencies of Fe^0 nanoparticles and commercial steel wool, removal of the drug were quite similar, with the exception of diclofenac sodium through in oxic media removal, for which commercial steel wool had a significantly better performance. However, when the costs are taken into consideration, the commercial steel wool has a cost hundreds of times smaller than the Fe^0 nanoparticles. The only advantage of Fe^0 nanoparticles is a seemingly greater potential for antimicrobial activity of removal.

Keywords: Nanoparticles, Pharmaceuticals, ZVI, Fenton, Ecotoxicity, Antimicrobial Activity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1– Possíveis rotas de fármacos no meio ambiente.....	22
Figura 2 – Distribuição das espécies de (a) Fe^{2+} e (b) Fe^{3+} em água em função do pH ($\mu = 0,1 \text{ mol L}^{-1}$).....	31
Figura 3 – Modelo <i>core-shell</i> de uma nanopartícula de Fe^0	33
Figura 4 – Representação esquemática das possíveis reações (redutivas e oxidativas), viabilizadas pelo uso de ferro metálico.	35
Figura 5 – Barreira permeável contendo areia e ferro metálico, utilizada para o tratamento de águas subterrâneas contaminadas por compostos organoclorados.	36
Figura 6 – Difratoograma de raios X da lâ de aço comercial da marca Bombril®.....	40
Figura 7 – Representação esquemática do sistema utilizado nos estudos de degradação de nitroaromáticos na pesquisa de Cavalotti et al. (2009).....	41
Figura 8 – Sistema reacional completo: (a) Representação e (b) foto.....	50
Figura 9 – Reator recheado com (a) nanopartículas de Fe^0 e (b) lâ de aço comercial.	51
Figura 10 – Detalhes do teste de fitotoxicidade com sementes de <i>Lactuca sativa</i> : (a) início do teste; (b) após período de incubação; e (c) medição do hipocótilo.....	56
Figura 11 – Micrografia das (a) NPFe^0 e (b) NPFe^0 suportadas em areia.	59
Figura 12 – Composição nominal das (a) NPFe^0 e (b) NPFe^0 suportadas em areia.	60
Figura 13 – Micrografias das NPFe^0 , suportada em areia, com ampliações de (a) 280.000 e (b) 70.000 vezes.	61
Figura 14 – Micrografias das NPFe^0 , com ampliações de (a) 70.000 e (b) 195.000 vezes.....	61
Figura 15 – Comparação entre os difratogramas de raios X: (—) das NPFe^0 sintetizadas; (—) de óxidos de ferro hidratados (JCPDS 13-92); e (—) de ferro metálico (JCPDS 6-696).....	62
Figura 16 – Espectro de absorção do DCF em água (10 mg L^{-1}) na região do UV (200 – 400 nm).....	63
Figura 17 – Curva analítica do DCF ($\lambda = 278 \text{ nm}$) obtida por CLAE em um intervalo de 50 a $10.000 \mu\text{g L}^{-1}$	63
Figura 18 – Superfície resposta para o PFZ do DCF, em meio óxico, utilizando-se (a) NPFe^0 e (b) lâ de aço comercial.....	65

Figura 19 – Gráfico de Pareto para o PFZ do DCF, em meio óxico, utilizando-se (a) NPFe^0 e (b) lã de aço comercial.....	65
Figura 20 – Cromatogramas obtidos para o PFZ do DCF utilizando-se (a) NPFe^0 e (b) lã de aço comercial, sendo: (—) solução inicial de DCF (1 mg L^{-1}); (—) 5 min, (—) 10 min, (—) 15 min, (—) 20 min, (—), 25 min e (—) 30 min (pH 3 e vazão de 20 mL min^{-1}).....	66
Figura 21 – Concentrações de DCF durante o PFZ (pH 3 e vazão de 20 mL min^{-1}) utilizando-se (●) NPFe^0 e (●) lã de aço comercial, quantificados por CLAE em (a) 30 min e (b) 6 h.....	66
Figura 22 – Cromatogramas do acoplamento do Processo Fenton ao PFZ (pH 3 e vazão de 20 mL min^{-1}), em meio óxico, do DCF, onde: (—) solução inicial de DCF (1 mg L^{-1}); (—) após o PFZ e (—) após Processo Fenton (pH 3 e vazão de 20 mL min^{-1}), utilizando-se (a) NPFe^0 e (b) lã de aço comercial.	68
Figura 23 – Curva analítica para ferro total obtida, no intervalo de 5 a 25 mg L^{-1}	68
Figura 24 – Análise cromatográfica da água empregada no preparo das soluções de DCF (branco): (a) TIC (cromatograma de íons totais) e (b) CLAE-DAD (detecção em 278 nm).....	69
Figura 25 – Análise cromatográfica da solução inicial de DCF (1 mg L^{-1}): (a) TIC (cromatograma de íons totais); (b) espectro de massas da banda em 9,76 min; e (c) CLAE-DAD (detecção em 278 nm).	70
Figura 26 – Espectro de íons fragmentos do DCF (m/z 294).....	70
Figura 27 – Mecanismo de fragmentação proposto para o DCF.....	71
Figura 28 – Análise cromatográfica da solução de DCF após o PFZ em meio óxico: (a) TIC (cromatograma de íons totais); (b) XIC (cromatograma de íons extraídos) de m/z 310; (c) XIC da banda em 3,80 min; e (d) CLAE-DAD (detecção em 278 nm)..	71
Figura 29 – Análise cromatográfica da solução de DCF após o PFZ em meio óxico: (a) TIC (cromatograma de íons totais); e (b) espectro de fragmentação da molécula de m/z 310.....	72
Figura 30 – Mecanismo de fragmentação proposto para a molécula de m/z 310.	73
Figura 31 – Análise cromatográfica da amostra após o acoplamento do Processo Fenton ao PFZ em meio óxico: (a) TIC (cromatograma de íons totais); e (b) CLAE-DAD (detecção em 278 nm).....	73
Figura 32 – Oxidação proposta para o DCF após o PFZ.....	74
Figura 33 – Mecanismo de oxidação do DCF utilizando nanopartículas de CoFe_2O_4	74
Figura 34 – Superfície resposta para o PFZ do DCF, em meio anóxico, utilizando-se (a) NPFe^0 e (b) lã de aço comercial.....	76

Figura 35 – Gráfico de Pareto para o PFZ do DCF, em meio anóxico, utilizando-se (a) NPFe^0 e (b) lã de aço comercial.	77
Figura 36 – Cromatogramas do Processo Fenton acoplado ao PFZ, onde: (—) solução inicial de DCF (1 mg L^{-1}); (—) após PFZ e (—) após Processo Fenton (pH 3 e vazão de 20 mL min^{-1}), utilizando-se (a) NPFe^0 e (b) lã de aço comercial.....	78
Figura 37 – Cromatograma de íons totais (TIC) (—) da solução inicial de DCF (5 mg L^{-1}) e (—) da solução de DCF após o PFZ em meio anóxico utilizando-se as NPFe^0	79
Figura 38 – DCF em meio anóxico utilizando-se as NPFe^0 : (a) XIC (cromatograma de íon extraído) de m/z 260; (b) espectro de íons fragmentos de m/z 260 da banda em 2,11 min.	80
Figura 39 – Mecanismo de fragmentação proposto para a molécula de m/z 260.	81
Figura 40 – Redução proposta para o DCF após o PFZ.....	81
Figura 41 – Mecanismo de redução do DCF utilizando irradiação γ	82
Figura 42 – Espectro de absorção no UV-Vis de 1 mg L^{-1} em água de: (a) STZ e (b) SMZ ($\lambda_{\text{máx.}} = 289$ e 270 nm , respectivamente).	83
Figura 43 – Superfície resposta do primeiro planejamento fatorial 2^2 para se determinar a melhor condição de separação cromatográfica das sulfonamidas.	84
Figura 44 – Gráfico de Pareto do primeiro planejamento fatorial 2^2 para se determinar a melhor condição de separação cromatográfica das sulfonamidas.	85
Figura 45 – Superfície resposta do segundo planejamento fatorial para se determinar a melhor condição de separação cromatográfica das sulfonamidas.	85
Figura 46 – Cromatograma obtido por CLAE-DAD dos padrões de STZ e SMZ (1 mg L^{-1} de cada fármaco), em água, na melhor condição encontrada via planejamento fatorial: fase móvel etanol e água (20:80 v/v), vazão de $0,4 \text{ mL min}^{-1}$, a 30°C	86
Figura 47 – Curvas analíticas do (a) STZ e da (b) SMZ obtidas por CLAE-DAD.....	86
Figura 48 – Superfície resposta do planejamento fatorial realizado para a degradação pelo PFZ do (a) STZ e da (b) SMZ, com NPFe^0 e do (c) STZ e da (d) SMZ, com lã de aço comercial.	88
Figura 49 – Gráficos de Pareto obtidos no planejamento fatorial feito para o PFZ do (a) STZ e da (b) SMZ utilizando-se as NPFe^0 e do (c) STZ e da (d) SMZ utilizando-se a lã de aço comercial.	89
Figura 50 – Cromatogramas (CLAE-DAD), onde: (—) solução inicial das sulfonamidas (1 mg L^{-1} de cada); (—) após PFZ e (—) após o Processo Fenton (pH 3 e vazão de 20 mL min^{-1}), utilizando-se (a) NPFe^0 e (b) lã de aço comercial.....	90

Figura 51 – Análise cromatográfica da solução inicial de STZ (1 mg L ⁻¹): (a) TIC (cromatograma de íons totais), (b) XIC (cromatograma de íons extraídos) de <i>m/z</i> 256 (c) espectro de massas da banda em 3,7 min e (d) espectro de íons fragmentos de <i>m/z</i> 256.....	92
Figura 52 – Análise cromatográfica da solução inicial de SMZ (1 mg L ⁻¹): (a) TIC (cromatograma de íons totais), (b) XIC (cromatograma de íons extraído) de <i>m/z</i> 279 (c) espectro de massas da banda em 4,7 min e (d) espectro de íons fragmentos de <i>m/z</i> 279.....	93
Figura 53 – Média dos índices de sobrevivência das culturas da bactéria <i>E. coli</i> submetidas às amostras: controle, solução inicial das sulfonamidas, saída do reator de leito fixo e solução final tratada: (■) nanopartículas de Fe ⁰ e (■) lã de aço comercial.	94
Figura 54 – Curva analítica da NOR obtida por CLAE no intervalo entre 10 e 2.000 µg L ⁻¹ . Input: Ampliação da curva analítica no intervalo entre 10 e 50 µg L ⁻¹	94
Figura 55 – Superfície resposta do planejamento para o PFZ da NOR utilizando-se (a) NPFe ⁰ e (b) lã de aço comercial.....	95
Figura 56 – Gráficos de Pareto gerados para o planejamento do PFZ da NOR utilizando-se (a) NPFe ⁰ e (b) lã de aço comercial.	96
Figura 57 – Cromatogramas relativos à degradação da NOR: (—) solução inicial de NOR (1 mg L ⁻¹); (—) após o PFZ e (—) após o Processo Fenton (pH 3 e vazão de 20 mL min ⁻¹) utilizando-se (a) NPFe ⁰ e (b) lã de aço comercial.....	96
Figura 58 – TIC (cromatograma de íons totais) da solução inicial de NOR (1 mg L ⁻¹).....	98
Figura 59 – TIC (cromatograma de íons totais) da solução inicial de NOR (1 mg L ⁻¹) após o PFZ utilizando-se (a) NPFe ⁰ e (b) lã de aço comercial (pH 3 e vazão de 20 mL min ⁻¹).....	98
Figura 60 – Média dos índices de sobrevivência das culturas da bactéria <i>E. coli</i> submetidas às amostras: controle, solução inicial da NOR, saída do reator de leito fixo e solução final tratada: (■) nanopartículas de Fe ⁰ e (■) lã de aço comercial.....	99

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estruturas químicas, identificação e informações relevantes dos fármacos utilizados como compostos-alvo no desenvolvimento deste projeto.....	24
Tabela 2 – Sistemas típicos de processos oxidativos avançados.....	28
Tabela 3 – Potencial-padrão de redução (E_R°) dos oxidantes mais utilizados no tratamento d'água versus eletrodo normal de hidrogênio.....	29
Tabela 4 – Exemplos de pesquisas realizadas utilizando-se Fe^0 para a remediação de compostos orgânicos em água.	39
Tabela 5 – Caracterização de lâ de aço comercial por espectrometria de Fluorescência de Raios-X.	40
Tabela 6 – Matriz do planejamento fatorial 2^2 com os fatores codificados.	50
Tabela 7 – Condições utilizadas no espectrofotômetro de massas por <i>electrospray</i> para o DCF.	54
Tabela 8 – Condições utilizadas no espectrofotômetro de massas por <i>electrospray</i> para as sulfonamidas.	55
Tabela 9 – Condições utilizadas no espectrofotômetro de massas por <i>electrospray</i> para a NOR.....	55
Tabela 10 – Porcentagens de remoção do DCF pelo PFZ em meio óxico utilizando-se NPF_e^0 e lâ de aço comercial.	64
Tabela 11 – Exemplos de trabalhos prévios que relataram o DCF mono-hidroxilado como subproduto da degradação oxidativa do DCF.....	75
Tabela 12 – Porcentagem de remoção do DCF para o PFZ em meio anóxico utilizando NPF_e^0 e lâ de aço comercial.....	75
Tabela 13– Possíveis produtos de degradação encontrados na amostra após o PFZ em meio anóxico, utilizando-se as NPF_e^0 via <i>software</i> LightSight®.	80
Tabela 14 – Primeiro planejamento fatorial 2^2 com duplicatas, com os fatores codificados, para se determinar a melhor condição cromatográfica para a quantificação das sulfonamidas.	84
Tabela 15 – Segunda matriz do planejamento fatorial, com triplicata no ponto central, com variáveis codificadas, para determinar a melhor corrida cromatográfica para as sulfonamidas.	85
Tabela 16 – Porcentagens de remoção das sulfonamidas após o PFZ utilizando-se NPF_e^0 e lâ de aço comercial.	87

Tabela 17 – Eficiências de remoção das sulfonamidas ($C_{STZ,i} = C_{SMZ,i} = 1 \text{ mg L}^{-1}$; C_{Fe} residual $\cong 9 \text{ mg L}^{-1}$; reator de leito fixo: 100 mg de nanopartículas ou 7,39 g de lã de aço comercial). Valores aproximados.....90

Tabela 18 – Porcentagens de remoção da NOR pelo PFZ utilizando-se $NPFe^0$ e lã de aço comercial.....95

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
CLO	Cloranfenicol
COD	Carbono Orgânico Dissolvido
COT	Carbono Orgânico Total
DCF	Diclofenaco de sódio
DDD	Diclorodifenildicloroetano
DDT	Diclorodifeniltricloroetano
EDX	Energia Dispersiva de Raios X
EM	Espectrometria de Massa
ETE	Estação de Tratamento de Esgoto
MET	Microscopia Eletrônica de Transmissão
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
NB	Nitrobenzeno
NOR	Norfloxacin
NPF ⁰	Nanopartículas de Fe ⁰
PBS	Tampão fosfato salino
PFZ	Processo Ferro Zero
POA	Processo Oxidativo Avançado
RDX	1,3,5-trinitro-1,3,5-hexahidro-s-triazina
SMZ	Sulfametazina
STZ	Sulfatiazol
TNT	2,4,6-Trinitrotolueno
USEPA	<i>United States Environmental Protection Agency</i>

Sumário

1 INTRODUÇÃO.....	19
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	21
2.1 Fármacos no Meio Ambiente.....	21
2.1.1 Antibióticos.....	25
2.1.1.1 Fluoroquinolonas	25
2.1.1.2 Sulfonamidas	26
2.1.2 Anti-inflamatórios Não Esteroides	27
2.1.2.1 Diclofenaco de Sódio.....	27
2.2 Processos Oxidativos Avançados	28
2.2.1 Processo Fenton	29
2.3 Nanopartículas de Fe ⁰	31
2.3.1. Sistemas de Degradação Baseados na Utilização de Fe ⁰	33
2.3.1.1 Sistemas de Degradação Utilizando Lã de Aço Comercial	40
2.4 Ensaio para a Avaliação Ecotoxicológica	42
2.4.1 Ensaio com Sementes de Alface (<i>Lactuca sativa</i>)	43
2.4.2 Ensaio de Atividade Antimicrobiana com <i>Escherichia coli</i>	43
2.5 Planejamento Experimental	44
2.5.1 Planejamento Fatorial	44
3 OBJETIVOS.....	46
3.1 Objetivo Geral	46
3.2 Objetivos Específicos	46
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	47
4.1 Síntese das Nanopartículas de Fe ⁰	47
4.2 Caracterização das Nanopartículas de Fe ⁰	48
4.2.1 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV).....	48
4.2.2. Energia Dispersiva de Raios X (EDX)	48
4.2.3 Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET)	49
4.2.4 Difractometria de Raios X (DRX)	49
4.3 Degradação dos Fármacos	49
4.4 Análises Químicas	52
4.4.1 Determinação da Concentração de Íons de Ferro Totais	52

4.4.2 Cromatografia Líquida de Alta Eficiência Acoplada ao Detector de Arranjo de Diodos (CLAE-DAD)	52
4.4.3 Cromatografia Líquida de Alta Eficiência Acoplada ao Detector de Massas (CLAE-EM)	53
4.4.3.1 Identificação de Produtos de Degradação por CLAE-EM para as Soluções de Diclofenaco de Sódio.....	53
4.4.3.2 Identificação de Produtos de Degradação por CLAE-EM para as Soluções Contendo as Sulfonamidas	55
4.4.3.3 Monitoramento da Concentração de Norfloxacin e Identificação de Produtos de Degradação por CLAE-EM	55
4.5 Ensaios Ecotoxicológicos	56
4.5.1 Ensaio de Ecotoxicidade Aguda com <i>Lactuca sativa</i>	56
4.5.2 Teste de Atividade Antimicrobiana com <i>Escherichia coli</i> (ATCC 25922).....	57
4.6 Estimativa do Erro Experimental	58
 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	 59
5.1 Caracterizações das NPFe ⁰	59
5.1.1 Imagens de Microscopia Eletrônica de Varredura.....	59
5.1.2 Análises por Energia Dispersiva de Raios X	60
5.1.3 Imagens de Microscopia Eletrônica de Transmissão.....	60
5.1.4 Análises de Difração de Raios X	62
5.2 Degradação do Diclofenaco de Sódio.....	63
5.2.1 Degradação do Diclofenaco de Sódio pelo Processo Ferro Zero em Meio Óxico ..	64
5.2.1.1 Acoplamento do Processo Fenton ao Processo Ferro Zero para o Diclofenaco de Sódio em meio óxico	67
5.2.1.2 Identificação de Produtos de Degradação do Diclofenaco de Sódio em Meio Óxico por CLAE-EM	69
5.2.2 Degradação do Diclofenaco de Sódio pelo Processo Ferro Zero em Meio Anóxico	75
5.2.2.1 Acoplamento do Processo Fenton ao Processo Ferro Zero para o Diclofenaco de Sódio em meio Anóxico.....	77
5.2.2.2 Identificação de Produtos de Degradação do Diclofenaco de Sódio em meio Anóxico por CLAE-EM	79
5.2.3 Testes Biológicos para as Degradações Realizadas com o DCF	82
5.2.3.1 Ensaio Ecotoxicológico com Sementes de Alface (<i>Lactuca sativa</i>)	82

5.3 Degradação das Sulfonamidas	82
5.3.1 Método Cromatográfico para a Quantificação das Sulfonamidas (STZ e SMZ).....	83
5.3.2 Degradação das Sulfonamidas pelo Processo Ferro Zero	87
5.3.3 Acoplamento do Processo Fenton ao Processo Ferro Zero	89
5.3.4 Identificação de Produtos de Degradação das Sulfonamidas por CLAE-EM	91
5.3.5 Testes Biológicos para as Degradações das Sulfonamidas	91
5.3.5.1 Ensaio Ecotoxicológico com Sementes de Alface (<i>Lactuca sativa</i>)	91
5.3.5.2 Ensaio de Atividade Antimicrobiana com <i>Escherichia coli</i>	91
5.4 Degradação da Norfloxacin	94
5.4.1 Acoplamento do Processo Fenton ao Processo Ferro Zero para a Norfloxacin.....	96
5.4.2 Identificação de Produtos de Degradação da NOR por CLAE-EM	97
5.4.3 Testes Biológicos para as Degradações da Norfloxacin	98
5.4.3.1 Ensaio Ecotoxicológico com Sementes de Alface (<i>Lactuca sativa</i>)	98
5.4.3.2 Ensaio de Atividade Antimicrobiana com <i>Escherichia coli</i>	99
6 CONCLUSÕES	100
7 SUGESTÕES DE TRABALHOS FUTUROS	102
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	103

1 INTRODUÇÃO

Diversas classes de fármacos, utilizados tanto na medicina humana quanto na veterinária, são excretados na sua forma original ou como metabólitos e são detectados em ambientes aquáticos em baixas concentrações (ng L^{-1} – $\mu\text{g L}^{-1}$) (BATISTA; NOGUEIRA, 2012). Melo et al. (2009) consideraram essas substâncias como pseudopersistentes, o que pode causar danos para o meio ambiente e para a saúde humana.

Nos últimos 20 anos vários estudos relataram a presença de novos compostos chamados de "poluentes emergentes", em águas residuárias e ambientes aquáticos (DEBLONDE; COSSU-LEGUILLHE; HARTEMANN, 2011). A *United States Environmental Protection Agency* define poluentes emergentes como sendo novos produtos químicos cujo descarte ainda não está legislado e que possuem efeitos desconhecidos sobre o meio ambiente e a saúde humana (USEPA, 2008).

A ocorrência de fármacos em ambientes aquáticos começou a ser observada na década de 70, onde uma pesquisa relatou a presença de ácido clofíbrico, metabólito dos antilipêmicos clofibrato e etofibrato, na faixa de concentração de $\mu\text{g L}^{-1}$, em efluentes de estações de tratamento de esgoto (ETE) na cidade de Kansas, nos Estados Unidos (HIGNITE; AZARNOFF, 1977). Desde então, uma grande quantidade de trabalhos relatam a presença de fármacos em diversos ambiente aquáticos, em várias partes do mundo (CALAMARI et al., 2003; FENT; WESTON; CAMINADA, 2006; ESCHER et al., 2011; WRITER et al., 2013; RODRIGUEZ-MOZAZ et al., 2015).

No Brasil, um dos primeiros trabalhos publicados sobre a ocorrência de fármacos em ambientes aquáticos é o de Stumpf et al. (1999) que detectou a presença de ibuprofeno, diclofenaco, ácido acetilsalicílico, entre outros em efluentes de ETE.

A utilização dos processos oxidativos avançados (POA), que utilizam fortes agentes oxidantes (O_3 , H_2O_2) e/ou catalisadores (Fe, TiO_2), para a degradação/remoção de substâncias orgânicas em águas vem sendo estudada e aprimorada nos últimos anos, sendo uma alternativa financeiramente viável e que pode ser combinada com os tratamentos convencionais já aplicados (GHAUCH, 2001).

Os processos redutivos também podem ser utilizados para a degradação de substâncias orgânicas. O processo que utiliza partículas de ferro zero (Fe^0) vem sendo estudado desde a década de 70 (SWEENEY; FISCHER, 1972), porém somente a partir da década de 90 os estudos sobre a remediação de poluentes orgânicos via degradação redutiva se tornaram expressivos (GILLHAM; O'HANNESIN, 1994; GILLHAM, 1996).

Os processos redutivos mediados por ferro zero (Fe^0) podem ser acoplados a um POA, pois há a formação de íons ferrosos e férricos, viabilizando a utilização dos processos Fenton e foto-Fenton, respectivamente. Este acoplamento já foi relatado em alguns artigos, como na remoção de corantes de soluções aquosas (SOUZA; PERALTA-ZAMORA, 2005), na degradação de água rosada (efluente do processo produtivo de explosivos de uso militar) (OH et al., 2009), entre outros.

O desenvolvimento de nanomateriais vem ganhando grande interesse pelos pesquisadores, principalmente no desenvolvimento de fármacos, descontaminação da água, tecnologias da informação e comunicação, produzindo materiais mais fortes e leves (DOWLING, 2004).

O uso de nanopartículas de ferro metálico para o tratamento de águas e efluentes é recente, como o estudo da remoção dos antibióticos amoxicilina (GHAUCH; TUQAN; ASSI, 2009; ZHA et al., 2014); ampicilina (GHAUCH; TUQAN; ASSI, 2009), metronidazol (FANG et al., 2011; CHEN et al., 2012), ciprofloxacina (PERINE; SILVA; NOGUEIRA, 2014); na remoção de herbicidas (GHAUCH, 2001) e corantes (CHEN et al., 2011), entre outros.

Assim, esta pesquisa propõe o acoplamento do processo ferro zero com o processo Fenton, utilizando nanopartículas de Fe^0 para a degradação de fármacos.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Fármacos no Meio Ambiente

Aproximadamente 10.000 produtos farmacêuticos são utilizados para o tratamento humano e veterinário. A excreção desses produtos ou de seus metabólitos é a principal fonte de contaminação de sistemas naturais por fármacos, sendo que os antibióticos representam a maior porcentagem desses produtos. Os antibióticos são usados em medicina veterinária, humana e em culturas aquáticas para prevenir infecções microbianas (KUMMERER, 2009).

O Brasil é o nono maior mercado de fármacos e medicamentos do mundo e possui grandes indústrias em seu território. A indústria nacional lidera as vendas no mercado interno e investe em pesquisas, como a fabricação de medicamentos genéricos. Segundo dados do Ministério da Saúde, o mercado farmacêutico movimenta anualmente R\$ 28 bilhões e este número tende a crescer. Entre as seis maiores empresas farmacêuticas do mundo, quatro são brasileiras. Em um estudo realizado em 2010, verificou-se a existência de 540 indústrias farmacêuticas cadastradas no Brasil, sendo 90 produtoras de medicamentos genéricos (PORTAL BRASIL, 2012).

Os fármacos são absorvidos pelo organismo e estão sujeitos a reações metabólicas. Porém, uma quantidade significativa não é absorvida pelo organismo e pode ser eliminada pela urina, fezes ou esterco animal, podendo ser descartadas no esgoto doméstico. Outra fonte de contaminação pode ocorrer através do descarte sem tratamento prévio de resíduos provenientes de indústrias farmacêuticas em aterros sanitários, contaminando águas subterrâneas e mananciais (BILA; DEZOTTI, 2003).

A Figura 1 ilustra possíveis rotas dos fármacos no meio ambiente. De acordo com Richardson e Bowron (1985) há três destinos possíveis para os fármacos encontrados nas ETE, que são:

1. Se forem biodegradáveis, serão mineralizados à dióxido de carbono e água (ex. ácido acetilsalicílico);
2. Passarão por algum processo metabólico ou serão degradados parcialmente (ex. penicilinas); e
3. Serão persistentes (ex. clofibrato).

Figura 1– Possíveis rotas de fármacos no meio ambiente.

Fonte: BILA, D. M.; DEZOTTI, M.. Fármacos no Meio Ambiente. **Química Nova**, v. 26, n. 4, p. 523-530, 2003.

As pesquisas que têm como principal objetivo a detecção de fármacos no meio ambiente iniciaram-se a partir da década de 70. Nos Estados Unidos esta área de pesquisa iniciou-se em 1976 (HIGNITE; AZARNOFF, 1977), na Inglaterra em 1985 (RICHARDSON; BOWRON, 1985), na Alemanha em 1996 (TERNES, 1998) e no Brasil, em 1997 (STUMPF et al., 1999).

Como citado anteriormente, Stumpf e colaboradores (1999) detectaram a presença de diversos fármacos (diclofenaco, ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, fenoprofeno etc.) em amostras de águas residuárias tratadas e não tratadas e em águas naturais, na cidade do Rio de Janeiro. As concentrações dos fármacos encontrados nos efluentes de estações de tratamento de esgoto variaram entre 0,1 a 1 mg L⁻¹. As taxas de remoção dos fármacos, após a passagem pela ETE, variaram entre 12 a 90%. Assim, devido à remoção incompleta, foi possível detectar alguns fármacos em rios, em concentrações que variaram entre 0,002 e 0,5 µg L⁻¹.

Em um estudo mais recente, Montagner e Jardim (2011) constataram a presença de fármacos em águas superficiais com um monitoramento espacial e sazonal na bacia do rio Atibaia, principal manancial de abastecimento público da cidade de Campinas (SP). Dentre os fármacos encontrados, destacam-se: diclofenaco de sódio (96 a 115 ng L⁻¹), paracetamol (13 a 280 ng L⁻¹) e ácido acetilsalicílico (618 a 1.036 ng L⁻¹). As maiores concentrações desses compostos foram observadas na época de seca e observou-se que o número de contaminantes aumentou ao longo do rio Atibaia, predominantemente a jusante da cidade de Campinas.

Em um estudo realizado na China, foram detectados nove antibióticos (norfloxacin, ofloxacin, amoxicilina, roxitromicina, eritromicina, sulfadiazina, sulfametazina, sulfametoxazol e cloranfenicol) no Rio das Pérolas na cidade de Guangzhou. Guangzhou tem aproximadamente 10 milhões de habitantes e estima-se uma produção de 1,7 milhões de toneladas de águas residuárias domésticas por dia (dados do ano de 2004). Com exceção da amoxicilina, todos os antibióticos foram detectados no Rio das Pérolas durante as épocas de cheia e seca com concentrações que variaram entre 11 a 67 ng L⁻¹ e entre 66 a 460 ng L⁻¹, respectivamente (XU et al., 2007).

A ocorrência, o destino, a influência sazonal e geográfica e a avaliação do risco ambiental dos onze fármacos mais consumidos em Portugal foram estudadas por Pereira et al. (2015) nas ETE e estações de tratamento de afluentes. As coletas foram realizadas em diferentes estações de tratamento por todo país durante o verão e a primavera, em 2013. Os fármacos mais encontrados foram os reguladores de lipídios (bezafibrato, genfibrozila e sinvastatina), os anti-inflamatórios (diclofenaco e ibuprofeno) e os antibióticos (azitromicina e ciprofloxacina).

Um trabalho de revisão sobre a detecção de uma série de antibióticos e hormônios sintéticos foi realizado em diferentes efluentes e sistemas aquáticos do Vietnã (THUY; NGUYEN, 2013). Por exemplo, o antibiótico norfloxacin foi encontrado em efluentes hospitalares (DUONG et al., 2008) e em lagoas de cultura de camarão (LE; MUNEKAGE, 2004) na faixa de concentração entre 10 a 15 µg L⁻¹ e 0,06 a 6,06 mg L⁻¹, respectivamente.

A contaminação de águas por fármacos está se tornando uma preocupação mundial, com graves consequências ambientais. O conhecimento das causas, da ocorrência e dos efeitos dos fármacos como poluentes ambientais é necessário para a evolução de novas tecnologias nas ETE e no tratamento de resíduos industriais e melhor fiscalização governamental.

Neste trabalho são estudados quatro fármacos, sendo um anti-inflamatório não esteroide (diclofenaco de sódio) e três antibióticos de duas classes diferentes: uma fluoroquinolona (norfloxacin) e duas sulfonamidas (sulfatiazol e sulfametazina). Esses fármacos e algumas das suas características podem ser observados na Tabela 1.

Tabela 1– Estruturas químicas, identificação e informações relevantes dos fármacos utilizados como compostos-alvo no desenvolvimento deste projeto.

Estrutura Química	Informações
<ul style="list-style-type: none"> • Nome: Diclofenaco de sódio • Nome IUPAC: Ácido 2-[2-(2,6-diclorofenil)amino] benzoacético • N° CAS: 15307-79-6 • Fórmula molecular: $C_{14}H_{12}Cl_2NNaO_2$ • Massa molar: 318,14 g mol⁻¹ • log K_{OW} = 2,48 • pK_a = 4,15 • Solubilidade em água: 9 mg L⁻¹
<ul style="list-style-type: none"> • Nome: Norfloxacin • Nome IUPAC: ácido (1-etil-6-fluoro-1,4-diidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-3-quinolinocarboxílico) • N° CAS: 70458-96-7 • Fórmula molecular: $C_{16}H_{18}N_3FO_3$ • Massa molar: 319,33 g mol⁻¹ • log K_{OW} = 0,82 • pK_a = 6,22 • Solubilidade em água: 280 mg L⁻¹
<ul style="list-style-type: none"> • Nome: Sulfatiazol. • Nome IUPAC: 4-amino-N-(1,3-tiazol-2-il) benzenossulfonamida • N° CAS: 72-14-0 • Fórmula molecular: $C_9H_9N_3O_2S_2$ • Massa molar: 255,32 g mol⁻¹ • log K_{OW} = 0,97 • pK_a = 7,1 (25°C) • Solubilidade em água: 6 × 10⁴ mg L⁻¹ (pH 6), 2,4 × 10⁵ mg L⁻¹ (pH 7,5)
<ul style="list-style-type: none"> • Nome: Sulfametazina • Nome IUPAC: 4-amino-N-(4,6-dimetilpiridin-il) benzenossulfonamida • N° CAS: 50-78-2 • Fórmula molecular: $C_{12}H_{14}N_4O_2S$ • Massa molar: 278,33 g mol⁻¹ • log K_{OW} = 0,55 • pK_a = 7,6 (25°C) • Solubilidade em água: 1,5 × 10² mg L⁻¹ (29°C)

2.1.1 Antibióticos

Os antibióticos são moléculas que conseguem inibir o crescimento de micro-organismos. Podem ter três origens: natural (produzidos por bactérias e fungos); semissintética (derivados dos antibióticos naturais) e sintética (preparados quimicamente) (WALSH, 2003). Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) apontam que mais de 50% das prescrições de antibióticos no mundo são desnecessárias (IMS HEALTH, 2012). A ocorrência desses compostos em águas naturais é preocupante, pois pode levar a uma resistência aos fármacos entre micro-organismos presentes no ambiente (WAMMER et al., 2006; BILA; DEZOTTI, 2003).

2.1.1.1 Fluoroquinolonas

As quinolonas foram descobertas em 1962 por Leshner e Cols durante a síntese da clo-roquina (composto antimalárico) e, acidentalmente, sintetizaram o ácido nalidíxico, que em seguida comprovou-se possuir atividade antibacteriana. As fluoroquinolonas surgiram na década de 80 com o acréscimo de um átomo de flúor no anel quinolônico do ácido nalidíxico, tornando-se quinolonas de segunda geração (BRYSKIER; CHANTOT, 1995).

Este agente antimicrobiano possui uma ótima farmacocinética, com boa biodisponibilidade oral. As fluoroquinolonas atuam por inibição da DNA-girase bacteriana, complexo enzimático que participa do processo de replicação do DNA bacteriano e da topoisomerase tipo IV do DNA bacteriano (SWEETMAN, 2002).

As fluoroquinolonas apresentam uma boa absorção oral, boa difusão nos tecidos, macrófagos e secreções brônquicas, atingindo elevadas concentrações no sistema urinário e ósseo. Dentre as fluoroquinolonas, a norfloxacin é a que apresenta farmacocinética menos favorável, sendo que apenas 30% a 40% da dose administrada são absorvidos por via oral. A norfloxacin sofre metabolismo hepático e excreção renal (SWEETMAN, 2002).

Como citado anteriormente, a norfloxacin (NOR), a fluoroquinolona que foi estudada nesta pesquisa, já pode ser encontrada em diversos ambientes aquáticos (XU et al., 2007; DUONG et al., 2008; LE; MUNEKAGE, 2004). Em um estudo recente, a ciprofloxacina foi

identificada em altas concentrações em efluentes hospitalares ($8.373,9 \pm 67,8 \text{ ng L}^{-1}$) e urbanos ($108,0 \pm 4,2 \text{ ng L}^{-1}$) (RODRIGUEZ-MOZAZ et al., 2015).

2.1.1.2 Sulfonamidas

Em 1935, Gerhard Domagk, microbiologista alemão, descobriu que o corante vermelho prontossil apresentava atividade *in vivo* contra infecções causadas por *Streptococcus*, originando a classe de antibióticos sintéticos conhecida como sulfas ou sulfonamidas, marco do início da era moderna dos quimioterápicos antimicrobianos (NICOLAOU; MONTAGNON, 2008 apud GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010).

As sulfonamidas são derivadas da sulfanilamida e possuem estrutura similar ao ácido para-aminobenzóico. As sulfonamidas são amplamente prescritas para o tratamento de infecções humanas e de animais e são também utilizadas como aditivos alimentares na produção de gado (KUMMERER, 2009). A sulfadimetoxina é muito utilizada na medicina veterinária para tratar coccidiose (doença parasitária causada por protozoários) (JONES; VOULVOULIS; LESTER, 2008). O sulfametoxazol, em associação com o trimetoprim, também é muito utilizado para o tratamento de infecções no trato urinário e infecções causadas por *Pneumocystis carinii* em pacientes portadores do vírus HIV (HIRAMATSU et al., 1997).

As sulfonamidas são persistentes no ambiente por um longo tempo devido a sua baixa biodegradabilidade, sendo encontradas em águas na faixa de $0,13$ a $1,9 \text{ } \mu\text{g L}^{-1}$, podendo ser acumuladas em vários organismos (KUMMERER, 2009). As sulfonamidas são recalcitrantes, persistindo no meio ambiente por mais de um ano (KUMMERER, 2004).

Neste trabalho foram estudadas duas sulfonamidas: o sulfatiazol (STZ) e a sulfametazina (SMZ). Há vários trabalhos que já identificaram estas sulfonamidas em ambientes aquáticos, em águas residuárias domésticas da China (XU et al., 2007), em água do mar e na macroalga *Ulva lactuca* (LESTON et al., 2015), em águas residuárias de ETE (NIETO et al., 2007; HIJOSA-VALSERO et al., 2011) etc.

2.1.2 Anti-inflamatórios Não Esteroides

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINE) são consumidos em todo o mundo e são geralmente prescritos para tratar doenças esquelético-musculares e reumáticas inflamatórias. Alguns deles possuem ainda efeitos analgésicos. Os AINE mais consumidos são: o ácido acetilsalicílico (aspirina), o ibuprofeno, o aproxeno e o diclofenaco (CATTERALL; MACKIE, 1996).

2.1.2.1 Diclofenaco de Sódio

O diclofenaco de sódio (DCF) é um AINE da classe do ácido fenilacético, sendo largamente prescrito para o tratamento das doenças inflamatórias; foi sintetizado por meio de modelagem molecular com o objetivo de se obter um fármaco com elevada atividade e tolerabilidade.

Inicialmente comercializado no Japão em 1974, atualmente o DCF pode ser encontrado em cerca de 120 países, tendo sido aprovado pelo FDA (*Food and Drug Administration*) em 1988 (CATTERALL; MACKIE, 1996).

Este fármaco possui propriedades antirreumáticas, anti-inflamatórias, analgésicas e antipiréticas. O mecanismo de ação do diclofenaco de sódio ocorre pela inibição da biossíntese das prostaglandinas. A aplicação deste anti-inflamatório é recomendada em casos de dores de cabeça, febres, estados inflamatórios graves decorrentes de quadros infecciosos, pós-operatórios e dores em geral (CATTERALL; MACKIE, 1996).

Aproximadamente 65% da dose ingerida de DCF são excretados na urina: 15% de forma inalterada e o restante na forma de metabólitos (ZHANG; GEIßEN; GAL, 2008).

O DCF já foi detectado em efluentes hospitalares (KUMMERER, 2001), em ETE (STUMPF et al., 1999; CARBALLA et al., 2004; PEREIRA et al., 2015), em águas superficiais (BOYD et al., 2003; MONTAGNER; JARDIM, 2011), águas marinhas (WEIGEL et al., 2004) etc.

2.2 Processos Oxidativos Avançados

Os Processos Oxidativos Avançados (POA) estão sendo muito estudados como uma alternativa na substituição ou complementação dos processos tradicionalmente utilizados para o tratamento de efluentes (MELO et al., 2009).

Os POA se baseiam na formação dos radicais hidroxila, agentes altamente oxidantes e pouco seletivos, para a degradação de compostos orgânicos. As diversas maneiras pelas quais os radicais hidroxila podem ser formados, utilizando-se uma combinação de agentes oxidantes, irradiação e/ou catalisadores podem ser vistas na Tabela 2.

Tabela 2 – Sistemas típicos de processos oxidativos avançados.

Sistemas	Com Irradiação	Sem Irradiação
<i>Homogêneos</i>	O ₃ /UV	
	H ₂ O ₂ /UV	
	Feixe de elétrons	O ₃ /H ₂ O ₂
	H ₂ O ₂ /US	O ₃ /OH ⁻
	UV/US	H ₂ O ₂ /Fe ²⁺ (Fenton)
	H ₂ O ₂ /Fe ³⁺ /UV (foto-Fenton)	
<i>Heterogêneos</i>	TiO ₂ /O ₂ /UV	Eletroquímico
	TiO ₂ /H ₂ O ₂ /UV	Eletro-Fenton

Fonte: HUANG, C. P.; DONG, C.; TANG, Z. Advanced chemical oxidation: Its present role and potential future in hazardous waste treatment. **Waste Management**, v. 13, n. 5-7, p. 361-377, 1993.

O processo de oxidação via radicais hidroxila pode ocorrer por três mecanismos, basicamente: abstração de hidrogênio (ocorre geralmente com hidrocarbonetos alifáticos), adição eletrofílica (compostos orgânicos que possuem ligações π , geralmente hidrocarbonetos insaturados e aromáticos) e transferência eletrônica (ocorre quando as outras duas opções são desfavoráveis, como em hidrocarbonetos clorados). Também podem ocorrer reações paralelas, como a geração de H₂O₂, diminuindo a velocidade da degradação do composto em questão (CAVALOTTI et al., 2009; NOGUEIRA et al., 2007).

O radical hidroxila possui um alto potencial padrão de redução ($E^0 = + 2,73 \text{ V vs eletrodo normal de hidrogênio}$) quando comparado com os oxidantes geralmente utilizados no tratamento de água, como o cloro e ozônio. Estes valores podem ser visualizados na Tabela 3 (BRATSCH, 1989).

Tabela 3 – Potencial-padrão de redução (E_R°) dos oxidantes mais utilizados no tratamento d'água versus eletrodo normal de hidrogênio (ENH).

Oxidante	E° (V)
$\bullet\text{OH}$	2,73
O_3	2,08
H_2O_2	1,76
ClO_2	1,63
Cl_2	1,36
O_2	1,23

Fonte: BRATSCH, S. G. Standard electrode potentials and temperature coefficients in water at 298.15 K. **Journal of Physical and Chemical Reference Data**, v. 18, n. 1, p. 1-21, 1989.

2.2.1 Processo Fenton

O processo Fenton foi descrito por Fenton (1894) na oxidação do ácido tartárico em presença de sais ferrosos e peróxido de hidrogênio. Após 40 anos, foi definido que o radical hidroxila era a espécie oxidante formada pela decomposição catalítica do peróxido de hidrogênio em meio ácido e, desde então, esta reação de oxidação ficou conhecida como “reação de Fenton” (HABER; WEISS, 1934).

O processo Fenton ocorre espontaneamente na presença de íons ferrosos (Fe^{2+}) e peróxido de hidrogênio (H_2O_2) gerando o radical hidroxila ($\bullet\text{OH}$), de acordo com a Equação 1:

O radicais hidroxila podem também oxidar os íons ferrosos (Fe^{2+}) gerando íons férrico (Fe^{3+}) (Equação 2):

Os íons ferrosos em solução aquosa (e na ausência de outros ligantes) estão na forma de aquo-complexos, porém para simplificar as equações, as moléculas de águas coordenadas foram omitidas.

Os íons férrico formados podem decompor cataliticamente o H_2O_2 à H_2O e O_2 , dependendo do pH, e formar íons ferrosos e radicais, de acordo com as Equações 3–7.

A Equação 7 ocorre quando há excesso de H_2O_2 , que pode atuar como sequestrante dos radicais hidroxila, formando o radical hidroperoxila ($\text{HO}_2^\bullet$), que possui um menor potencial de redução ($E^0 = + 1,42 \text{ V}$), deixando o processo de degradação do composto orgânico mais lento. Por isso, deve-se escolher com cuidado a concentração de H_2O_2 (PIGNATELLO; OLIVEROS; MacKAY, 2006).

A máxima eficiência da reação de Fenton ocorre em valores ácidos de pH, onde a decomposição do peróxido de hidrogênio é eficaz e gera maior quantidade do radical hidroxila.

Na Figura 2, observa-se a especiação dos íons Fe^{2+} e Fe^{3+} em função do pH. A Figura 2a demonstra que o Fe^{2+} predomina em pH abaixo de 9,4, aproximadamente. Ao adicionar-se o H_2O_2 , o Fe^{3+} é formado e sua hidrólise deixa o meio automaticamente bem mais ácido (Figura 2b).

A partir do pH 3 começam a precipitar lentamente oxi-hidróxidos de ferro (III) amorfos, gerando turbidez e/ou uma cor levemente amarelo-alaranjada. Os íons ferrosos também tendem a coprecipitar com os oxi-hidróxidos férricos.

Por outro lado, em valores de pH abaixo de 2,5 há o sequestro dos radicais hidroxila pelo H_3O^+ . Assim, a melhor faixa de pH para a reação de Fenton é entre os valores de pH 2,5 a 3 (MELO et al., 2009; PIGNATELLO; OLIVERIS; MacKAY, 2006).

Figura 2 – Distribuição das espécies de (a) Fe^{2+} e (b) Fe^{3+} em água em função do pH ($\mu = 0,1 \text{ mol L}^{-1}$).

Fonte: MARTEL, A. E.; SMITH, H. J.; MOTEKAITIS, R. J. NIST: Critically selected stability constants of metal complexes. **NIST Standard Reference Database 46**, versão 8.0, Texas A&M University, 2004.

Um dos primeiros trabalhos publicados utilizando-se o processo Fenton, tendo como objetivo a oxidação de compostos orgânicos em água, foi o de Barbeni, Minero e Pelizzetti (1987). Neste estudo realizou-se a degradação de diversos clorofenóis (2-clorofenol, 3-clorofenol, 4-clorofenol, 3,4-diclorofenol e 2,4,5-triclorofenol). Os autores observaram a formação do ácido perclórico que, em altas concentrações, inibia a reação de oxidação; constataram também que quanto maior a concentração de íons Fe^{2+} , melhor a eficiência de oxidação e que, apenas na presença de íons Fe^{3+} e peróxido de hidrogênio, não houve efeito significativo na degradação dos clorofenóis.

Durante os anos seguintes vários estudos sobre a oxidação de fármacos utilizando o processo Fenton foram relatados na literatura, como por exemplo: os agentes antineoplásicos ansacrina, azatioprina, asparaginase e thiotepa (BAREK et al., 1998), metronidazol (SHEMER; KUNUKAI; LINDEN, 2006), sulfametazina (PÉREZ-MOYA et al., 2010), paracetamol, genfibrozila, ibuprofeno, fluoxetina, diclofenaco e naproxeno (LI et al., 2012), abamectina (GUIMARÃES et al., 2014), dipirona (GIRI; GOLDBER, 2014), sulfatiazol (VELÁSQUES et al., 2014) etc.

2.3 Nanopartículas de Fe^0

A nanociência e nanotecnologia estão sendo amplamente consideradas como tendo um alto potencial para trazer benefícios em diversas áreas, como o desenvolvimento de medica-

mentos, a descontaminação de águas, tecnologias da informação e da comunicação e produção de materiais mais resistentes e leves (DOWLING, 2004).

Apesar de ser uma definição ampla, consideram-se nanomateriais àqueles com uma das dimensões inferior a 100 nm. Devido ao seu tamanho, muitos nanomateriais têm demonstrado possuir propriedades mecânicas, magnéticas, óticas, eletrônicas, catalíticas e químicas distintas, que contribuem para aplicações promissoras em energia, ótica, eletrônica, administração de medicamentos e diagnósticos médicos (DOWLING, 2004; WHITESIDES, 2005; LI; ELLIOT; ZHANG, 2006).

Recentemente, as partículas e nanopartículas de ferro de Fe^0 (NPFe^0) vêm sendo utilizadas para a remoção de: metais (PONDER; DARAB; MALLOUK, 2000; CRANE et al., 2011), fármacos (GHAUCH, 2001; GHAUCH; TUQAN; ASSI, 2009), pesticidas (CAO et al., 2013), corantes (HE et al., 2012) etc.

O ferro metálico possui certas características vantajosas para a utilização no meio ambiente, como: baixa toxicidade, baixo custo e facilidade de obtenção, pois é o quarto elemento mais abundante da crosta terrestre, representando 6,2% da sua massa (LEE, 1999). O íon ferroso é um agente redutor relativamente forte, com um potencial padrão de redução do par redox ($\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$) de $-0,44$ V (BRATSCH, 1989).

A Figura 3 apresenta um modelo característico, do tipo *core-shell*, da estrutura de uma nanopartícula de ferro metálico (NPFe^0). Este modelo mostra o núcleo ou caroço (*core*) sendo formado apenas por ferro metálico e a casca (*shell*) formada pela mistura de óxidos de Fe^{2+} e Fe^{3+} formados pela oxidação do Fe^0 . O ferro presente no meio ambiente é encontrado na forma de óxidos de Fe^{2+} e Fe^{3+} ; já o Fe^0 é um material manufaturado. As NPFe^0 são bastante reativas em água e excelentes doadoras de elétrons, o que torna este material versátil para aplicações ambientais (LI; ELLIOT; ZHANG, 2006).

De acordo com o modelo *core-shell*, os óxidos de ferro que recobrem o Fe^0 são insolúveis em condições de pH neutro e podem proteger o Fe^0 de uma oxidação rápida. A composição dos óxidos de ferro depende dos processos de fabricação e condições ambientais. Por exemplo: o óxido que recobre as nanopartículas α -Fe geradas por pulverização catódica consiste principalmente de maghemita ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) e magnetita parcialmente oxidada (Fe_3O_4), as nanopartículas formadas por nucleação de vapor metálico podem conter $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ e Fe_3O_4 e as

partículas produzidas por redução com hidrogênio provavelmente serão recobertas por Fe_3O_4 (KUHN et al., 2002). Ainda não se sabe com precisão se as variações na estrutura e composição desse recobrimento (*shell*) têm algum efeito sobre a reatividade e agregação das nanopartículas de Fe^0 (LI; ELLIOT; ZHANG, 2006).

Figura 3 – Modelo *core-shell* de uma nanopartícula de Fe^0 .

Fonte: Adaptado de LI, X.-Q.; ELLIOT, D. W.; ZHANG W.-X. Zero-valent iron nanoparticles for abatement of environmental pollutants: Materials and engineering aspects. **Critical Reviews in Solid State and Materials Sciences**, v. 31, n. 4, p. 111-122, 2006.

Para realizar a síntese das nanopartículas, geralmente são utilizados dois métodos: *top-down* ou *bottom-up*. No método *top-down*, a síntese inicia-se utilizando-se partículas maiores de Fe^0 (granulares ou de microescala) que são cominuídas por vias mecânica ou química (moagem, decapagem e/ou usinagem). No método *bottom-up*, a estrutura da nanopartículas vai crescendo átomo por átomo ou molécula por molécula por síntese química (LI; ELLIOT; ZHANG, 2006).

Neste estudo a síntese das nanopartículas de Fe^0 foi realizada pelo método *bottom-up*, onde sais de Fe^{2+} (ou Fe^{3+}) são reduzidos com borohidreto de sódio. Essa síntese é relativamente simples, utiliza dois reagentes comuns e não há a necessidade de nenhuma instrumentação ou equipamento sofisticado (LI; ELLIOT; ZHANG, 2006; PONDER; DARAB; MALLOUK, 2000).

2.3.1. Sistemas de Degradação Baseados na Utilização de Fe^0

A corrosão do Fe^0 é um processo eletroquímico (semi-reação anódica), sendo que a reação catódica dependerá da reatividade das espécies aceptoras de elétrons presentes no meio.

Quando o Fe^0 é oxidado em meio aquoso anóxico, os aceptores de elétrons são os íons H^+ e água; assim, além da geração dos íons Fe^{2+} , há a formação das espécies reduzidas H_2 e

OH^- , de acordo com as Equações 8 e 9 (LI; ELLIOT; ZHANG, 2006; PEREIRA; FREIRE, 2005).

Em condições óxicas, o oxigênio será o aceptor de elétrons, havendo somente a formação da hidroxila, como mostra a Equação 10.

A oxidação do Fe^0 , pode ainda formar peróxido de hidrogênio (Equação 11).

Os íons Fe^{2+} podem ser oxidados a Fe^{3+} , como demonstra a Equação 12.

O Fe^{3+} pode reagir com a hidroxila, ou com água, para formar os hidróxidos ou oxi-hidróxidos de ferro, de acordo com as Equações 13-14. O hidróxido de ferro também pode ser desidratado e formar óxidos.

As espécies geradas nas equações 9-14 podem reagir com compostos orgânicos e oxidá-los ou reduzi-los, conforme o meio reacional. Quando o Fe^0 gera Fe^{2+} e/ou Fe^{3+} juntamente com a formação ou na presença de peróxido de hidrogênio, as nanopartículas participam do Processo Fenton.

A Figura 4 mostra as possíveis reações de oxidação e redução quando as nanopartículas de Fe^0 entram em contato com compostos orgânicos (representados pela letra “R”): Processo Fenton (Equação 15), foto-Fenton (Equação 16) e tipo-Fenton (Equações 17 e 18), mediadas pelos íons ferroso, férrico e pelos oxi-hidróxidos que tendem a passivar a superfície do ferro metálico (CAVALOTTI et al., 2009).

Figura 4 – Representação esquemática das possíveis reações (redutivas e oxidativas), viabilizadas pelo uso de ferro metálico.

Fonte: Adaptado de CAVALLOTTI, L. F. R.; PERALTA-ZAMORA, P.; RODRIGUES, M. B.; PAIVA, T. C. B. Degradação de espécies nitroaromáticas e remediação de efluentes da indústria de explosivos, utilizando-se processos redutivos-oxidativos fundamentados no uso de ferro metálico. **Química Nova**, v. 32, n. 6, p.1504-1508, 2009.

Gillham e O'Hannesin (1994) foram os pioneiros a utilizar partículas de ferro metálico para a remediação de águas subterrâneas contaminadas por compostos orgânicos clorados e voláteis, na década de 90. Nesse trabalho, os pesquisadores desenvolveram uma barreira permeável reativa feita de areia e partículas granulares de Fe^0 provenientes de resíduos metalúrgicos. Esta parede permeável foi utilizada em uma situação real e colocada na direção da pluma d'água em um aquífero, como ilustra a Figura 5. Durante o processo, a água passava através da barreira permeável, os compostos orgânicos eram desalogenados e obtinha-se água purificada. As principais vantagens observadas pelos pesquisadores foram: não houve necessidade de se bombear a água para a superfície (o tratamento foi *in situ*), simples infraestrutura e uma barreira permeável com boa duração, sem manutenção e de baixo custo. Os autores calcularam que 1 kg de Fe^0 promove a completa descloração de 500 m³ de água contendo tetraclorometano na concentração de 1 mg L⁻¹.

Ghauch (2001) degradou três pesticidas: Benomil, Dicamba e Picloram. Ele concluiu que, quanto mais deficiente em elétrons o composto for, mais favorável será o processo redutivo, como esperado. Uma solução a 1 mg L⁻¹ de Picloram, Benomil e Dicamba foi degradada em 10, 25 e 40 min, respectivamente.

Figura 5 – Barreira permeável contendo areia e ferro metálico, utilizada para o tratamento de águas subterrâneas contaminadas por compostos organoclorados.

Fonte: PEREIRA, W. S.; FREIRE, R. S. Ferro Zero: Uma nova abordagem para o tratamento de águas contaminadas com compostos orgânicos poluentes. **Química Nova**, v. 28, n. 1, p. 130-136, 2005.

Westerhoff e James (2003) percolaram uma solução de nitrato através de uma coluna recheada de Fe^0 . Observou-se a redução do nitrato e a diminuição da concentração de oxigênio dissolvido, oxidação (solubilização) do ferro e aumento do pH do meio. Os autores atribuíram esse aumento de pH à reação mostrada na Equação 19 (WESTERHOFF; JAMES, 2003).

Ponder, Darab e Mallouk (2000) obtiveram NPFe^0 com diâmetros entre 10 a 30 nm que foram utilizadas para remover Cr^{6+} e Pb^{2+} de uma solução aquosa. Cada solução continha $0,5 \text{ mmol L}^{-1}$ de íon metálico e foram utilizadas 100 mg de nanopartículas de Fe^0 . Ao final do tratamento, o Cr^{6+} foi reduzido a Cr^{3+} , o Pb^{2+} a Pb^0 e as nanopartículas de Fe^0 foram oxidadas a goetita ($\alpha\text{-FeOOH}$).

As NPFe^0 foram sintetizadas e utilizadas para o tratamento de um efluente da *Atomic Weapons Establishment* em Aldermaston, no Reino Unido. As nanopartículas foram introduzidas no efluente tanto em condições óxicas quanto anóxicas por um período de 28 dias. A análise de uma amostra retirada após 1 h de contato com as nanopartículas constatou que a concentração de urânio caiu para 1,5% da concentração inicial (DICKINSON; SCOTT, 2010).

Raja et al. (2005) usaram o processo redutivo via Fe^0 como pré-tratamento na oxidação do 4-clorofenol pelo processo foto-Fenton. Quando realizado apenas o processo oxidativo, utilizando uma solução de 1,25 mmol de 4-clorofenol L^{-1} , 2 a 10 mg de Fe^{2+} L^{-1} e 10 mmol de H_2O_2 L^{-1} , obtiveram-se 33% de mineralização. Quando a mesma solução foi submetida ao pré-tratamento com 14 g de Fe^0 para cada 70 mL, obteve-se uma mineralização de 80%, antes do processo oxidativo.

A redução via ferro metálico combinado com sonicação do azo corante 5 Sky Blue foi investigada por Chen et al. (2011). Observou-se um efeito sinérgico desta combinação devido ao aumento da geração de radicais hidroxila.

O Processo Ferro Zero (PFZ) é utilizado majoritariamente para a redução de compostos organoclorados e nitroaromáticos; no entanto, também pode ser utilizado como fonte de íons ferrosos para o Processo Fenton (LIAO; KANG; HSU, 2003). O acoplamento do Processo Fenton ao PFZ pode ser favorável, pois os produtos de redução do PFZ podem ser mais susceptíveis à degradação oxidativa, aumentando o rendimento da degradação (OH et al., 2003).

A utilização de partículas e nanopartículas de Fe^0 para a remoção de fármacos em água é recente. Ghauch, Tuqan e Assi (2009) descreveram a redução da amoxicilina e da ampicilina pelo ferro metálico. Os pesquisadores constataram que a ampicilina é mais resistente ao processo redutivo, mas após 3 h de tratamento, ambos os antibióticos foram igualmente degradados.

A remoção do antibiótico metronidazol utilizando-se nanopartículas de Fe^0 foi relatada por Fang et al. (2011). Neste estudo, uma solução contendo 80 mg de metronidazol L^{-1} foi degradada em aproximadamente 5 min na presença de 0,1 g de nanopartículas de Fe^0 L^{-1} em pH 5,6. Um trabalho similar foi desenvolvido por Chen e Chu (2012), porém demonstrando a caracterização das nanopartículas de Fe^0 antes e após a sua utilização no processo redutivo do metronidazol.

Nanopartículas de Fe_3O_4 revestidas com alginato foram utilizadas no Processo tipo-Fenton para a degradação do antibiótico norfloxacin (NOR). As nanopartículas revestidas foram mais eficientes que as sem recobrimento. A degradação foi realizada em dois valores de pH (3,5 e 6,5) com 0,98 mmol H_2O_2 L^{-1} e 0,4 g do polímero L^{-1} obtendo-se 100 e 90% de

remoção de COT, em 60 min, respectivamente. Um mecanismo de degradação foi proposto indicando que a NOR é degradada através da desfluoração (NIU et al., 2012).

A desfluoração da NOR também foi observada na oxidação por fotólise (BABIC; PERIŠA; ŠKORIĆ, 2013) e fotocatalise heterogênea utilizando Bi_2WO_6 como fotocatalisador (CHEN; CHU, 2015). Outros estudos da degradação, utilizando-se diversos POA, encontram-se relatados na literatura (HAQUE; MUNEER, 2007; CHEN; CHU, 2012; SOUSA et al., 2012; LIU et al., 2012).

Perine, Silva e Nogueira (2014) estudaram a degradação do antibiótico ciprofloxacina em água utilizando micropartículas de Fe^0 comercial (20 *mesh*, 840 μm de diâmetro). Neste estudo foi avaliado o efeito da concentração de Fe^0 (entre 1 a 15 g L^{-1}), os valores iniciais de pH (2,5, 4,5 e 6,5) e os efeitos de adsorção e coprecipitação nas partículas de Fe^0 . O aumento da concentração de Fe^0 aumentou a remoção do antibiótico. A geração rápida de Fe^{2+} , devida à dissolução de ferro e ao aumento rápido de pH, mostraram que, em altas concentrações de Fe^0 , a degradação não era eficiente. A contribuição do efeito de adsorção nas partículas de ferro foi insignificante quando o pH inicial era de 2,5, porém em valores de pH mais altos a remoção do antibiótico foi menor.

Em outra pesquisa recente, as NPFe^0 foram utilizadas como catalisadores em um processo tipo-Fenton para a oxidação do antibiótico amoxicilina. A melhor condição de degradação de 50 mg amoxicilina L^{-1} foi quando utilizou-se 6,6 mmol $\text{H}_2\text{O}_2 \text{ L}^{-1}$ e 500 mg de nanopartículas de $\text{Fe}^0 \text{ L}^{-1}$, em pH 3 e a solução foi mantida em 30°C. Assim, em 25 min de tratamento, obtiveram-se 86,5% de remoção do antibiótico e 71,2% de remoção de carbono orgânico dissolvido (COD). Um mecanismo de oxidação para a amoxicilina foi proposto (ZHA et al., 2014).

Outros trabalhos de remediação de compostos orgânicos em água, utilizando diferentes partículas de Fe^0 para a degradação redutiva ou oxidativa, já estão disponíveis na literatura, alguns destes trabalhos estão citados na Tabela 4.

Tabela 4 – Exemplos de pesquisas realizadas utilizando-se Fe^0 para a remediação de compostos orgânicos em água.

Composto-Alvo	Resumo	Referências
Fármacos		
Metronidazol	Degradação em 40 min, com 0,33 g $\text{NPFe}^0 \text{ L}^{-1}$, pH inicial 3. Obtiveram a remoção de 94% do fármaco.	Chen et al., 2012
Diazepam	Degradação em 60 min, com 25 g partículas de $\text{Fe}^0 \text{ L}^{-1}$ complexados com 119 mg EDTA L^{-1} removendo 99% do fármaco da solução	Bautitz; Velosa; Nogueira, 2012
Cloranfenicol	A remoção total de 100 mg do Cloranfenicol L^{-1} em 5 min foi realizada com 1,06 g de $\text{NPFe}^0 \text{ L}^{-1}$ com pH inicial em 6,8.	Xia et al., 2014
Pesticidas		
DDT, DDD	Em 20 dias de tratamento, em um reator anaeróbico com 15 a 150 g de partículas de $\text{Fe}^0 \text{ L}^{-1}$, houve a remoção de até 93% de DDD e 99% do DDT.	Sayles et al., 1997
Benomil, Dicamba e Picloram	Os pesticidas ($\sim 1 \text{ mg L}^{-1}$) sofreram degradação reductiva e foram totalmente removidos em 40 min, em contato com 20 g $\text{NPFe}^0 \text{ L}^{-1}$.	Ghauch, 2001
Herbicidas		
Atrazina	45,9 mg atrazina L^{-1} foi totalmente degradada em 100 min, em pH inicial 2, em contato com 10 g de partículas de Fe^0 .	Dombek et al., 2001
Ácido clofíbrico	Obteve-se uma remoção de 95% de ácido clofíbrico (10 mg L^{-1}) em contato com 40 g partícula de $\text{Fe}^0/\text{Pd}^0 \text{ L}^{-1}$ por 40 dias. Quando comparado com outras partículas, os valores de remoção seguiram a sequência: $\text{Fe}^0 < \text{Fe}^0/\text{Ni}^0 < \text{Fe}^0/\text{Pd}^0$.	Ghauch; Tuqan; Assi, 2010
Corantes		
Vermelho reativo 2, azul reativo 4, preto reativo 8	O melhor resultado para a descloração de uma solução contendo 20 mg corantes L^{-1} foi realizada em pH 3,5 em contato com 2,5 g partículas de $\text{Fe}^0 \text{ L}^{-1}$ em 150 min.	Deng et al., 2000
Azo corante azul 5B	A constante de velocidade de degradação de 20 mg corante L^{-1} aumentou 8 vezes quando adicionou-se 2 g $\text{NPFe}^0 \text{ L}^{-1}$ no processo de sonificação. Obteve-se 96% de remoção do corante em pH 3 e 400 W em 15 min de tratamento.	Chen et al., 2011
Nitrocompostos		
TNT e RDX	Um pré-tratamento com Fe^0 foi realizado e houve uma remoção de 20 e 60% de COT de TNT e RDX, respectivamente. Em seguida, foi realizada a adição de H_2O_2 (Fenton) e obteve-se mais de 95% de remoção de COT para ambos os compostos.	OH et al., 2003
Nitrobenzeno	A degradação reductiva de 1,63 mmol nitrobenzeno L^{-1} foi realizada numa faixa de pH inicial entre 3 e 12 utilizando-se 5 g de partículas de Fe^0 . Observou-se que o melhor valor de pH é 3, removendo-se 75% de nitrobenzeno da solução.	MU et al., 2004

2.3.1.1 Sistemas de Degradação Utilizando Lã de Aço Comercial

A lã de aço comercial é uma liga com baixo teor de carbono, composta basicamente de Fe^0 (~ 98%), como se pode constatar por caracterizações já relatadas na literatura (Tabela 5).

Tabela 5 – Caracterização de lã de aço comercial por espectrometria de Fluorescência de Raios-X.

Material	Concentração percentual							
	Fe	Mn	S	Ca	Cr	Cu	C	Ni
Assolan®	98,64	0,8	0,19	0,09	—	0,05	0,1	—
Bombril®	98,53	0,8	0,12	0,12	0,11	0,04	0,1	—

Fonte: TAUCHERT, Elias. **Degradação de espécies organocloradas por processos avançados envolvendo ferro metálico**. 2006. 100 f. Dissertação (Mestrado em Química Analítica) - Departamento de Química, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2006.

Na Figura 6 encontra-se o difratograma da lã de aço comercial da marca Bombril®, mesma marca que foi utilizada em todo o processo desta pesquisa. O difratograma representado na Figura 6 está de acordo com a ficha catalográfica do ferro metálico (JCPDS 6-696).

Figura 6 – Difratograma de raios X da lã de aço comercial da marca Bombril®.

Fonte: BORGES, Humberto Koch. **Utilização de esponja de lã de aço comercial como catalisador para a síntese de nanotubos de carbono**. 2007. 138 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Departamento de Química, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2007.

Pesquisas sobre a utilização de lã de aço comercial, como fonte de Fe^0 para a remediação de compostos orgânicos e metais já se encontram na literatura, a maioria delas recentes.

Cavalotti et al. (2009) estudaram a degradação de compostos nitroaromáticos em água amarela, provenientes do processo de fabricação do explosivo trinitrotolueno (TNT). Os pes-

quisadores utilizaram duas diferentes fontes de Fe^0 (ferro em pó comercial e lâ de aço comercial). O estudo foi realizado em batelada, em um reservatório sob agitação (Figura 7). Concluiu-se que a degradação utilizando-se lâ de aço comercial foi 14% mais eficiente na degradação do nitrobenzeno. Esse dado pode estar relacionado com uma precoce passivação do ferro em pó, devido a uma maior área superficial e a uma consequente maior formação de óxidos na superfície do ferro. Em seguida, foi realizado em seguida um POA (Processo Fenton) e obteve-se uma remoção de aproximadamente 50% da concentração inicial de compostos orgânicos em 60 min. Com duas aplicações de peróxido de hidrogênio (no início e em 60 min), obteve-se uma remoção de aproximadamente 80% de DQO em 120 min.

Figura 7 – Representação esquemática do sistema utilizado nos estudos de degradação de nitroaromáticos na pesquisa de Cavalotti et al. (2009).

Fonte: CAVALLOTTI, L. F. R.; PERALTA-ZAMORA, P.; RODRIGUES, M. B.; PAIVA, T. C. B. Degradação de espécies nitroaromáticas e remediação de efluentes da indústria de explosivos, utilizando-se processos redutivos-oxidativos fundamentados no uso de ferro metálico. **Química Nova**, v. 32, n. 6, p.1504-1508, 2009.

Semelhantemente à lâ de aço comercial, uma esponja de aço inoxidável comercial foi utilizada como eletrodo (catodo e anodo) para a remoção eletroquímica de íons Pb^{2+} de uma solução contendo $50 \text{ mg Pb}(\text{NO}_3)_2 \text{ L}^{-1}$. O estudo teve como variáveis independentes a corrente elétrica e a vazão. A partir das superfícies-resposta, concluiu-se que a região de condições ótimas (70 mA e 200 L h^{-1}) levou à remoção de Pb^{2+} em ambos os eletrodos, predominantemente no anodo, sobre o qual 95% dos íons Pb^{2+} foram convertidos a PbO_2 (ALMEIDA et al., 2011).

Um estudo sobre a eletrocoagulação para a remoção de 100 mg de corantes têxteis L^{-1} foi realizado utilizando-se dois catodos diferentes. Para isto, fixou-se a corrente elétrica em $0,3 \text{ A}$ e a comparação entre os catodos foi realizada usando-se uma chapa de aço inoxidável e esponja de aço inoxidável comercial, com áreas superficiais de 28 e 591 cm^2 , respectivamen-

te. Conclui-se que a remoção dos corantes ocorre de 1,8 a 4,4 vezes mais rapidamente quando utilizada a lã de aço como catodo. Outra vantagem interessante observada foi a possibilidade de reutilizar a esponja de aço inoxidável comercial por sete vezes, sem diminuir a eficiência do processo, bastando apenas lavá-la com água por 30 s entre uma batelada e outra (WEI et al., 2012).

Outro exemplo da utilização da lã de aço comercial foi o estudo da degradação dos azo corantes laranja reativo 16, preto reativo 5 e amarelo brilhante 3G-P. Na condição experimental otimizada via planejamento fatorial, pH 7 e 10 g de lã de aço comercial, foi obtida a completa descoloração das soluções, total de 100 mg L⁻¹ (33,3 mg L⁻¹ de cada um), utilizando-se um sistema contínuo. A corrosão da lã de aço foi evitada realizando-se lavagens com soluções levemente aciduladas (SOUZA; PERALTA-ZAMORA, 2006).

A redução do Cr⁶⁺ a Cr³⁺, utilizando-se lã de aço comercial como fonte de Fe⁰, foi relatada algumas vezes na literatura (ÖZER et al., 1997; GROMBONI et al., 2010; CHAKRABARTI et al., 2014; MITRA et al., 2014). Por exemplo, no estudo de Chakrabarti et al. (2014), a lã de aço foi utilizada como agente redutor na remoção do Cr⁶⁺ de águas. O Cr⁶⁺ foi convertido para Cr³⁺ e três concentrações de Cr⁶⁺ (50, 80 e 100 mg L⁻¹) foram testadas numa faixa de pH entre 3 e 7. A redução máxima de Cr⁶⁺ foi obtida em pH 3 em 10 min de tratamento.

2.4 Ensaio para a Avaliação Ecotoxicológica

Com a preocupação ambiental e os avanços nas fiscalizações governamentais, os ensaios ecotoxicológicos estão cada vez mais presentes nas exigências legais como a Resolução CONAMA N° 357/2005 e Resolução CONAMA N° 430/2011.

Os testes de ecotoxicidade são realizados com diferentes grupos taxonômicos (bactérias, algas, microcrustáceos, peixes) para a avaliação da toxicidade de águas e efluentes. Exponham os organismos-teste ao contaminante e verificam-se possíveis alterações morfológicas, fisiológicas ou comportamentais.

A ecotoxicidade pode ser classificada como aguda ou crônica. A ecotoxicidade aguda analisa as possíveis alterações em um curto período de tempo (0 a 96 h); este teste pode ser

realizado em peixes e invertebrados e estabelece uma relação entre a dose administrada e a intensidade de efeitos adversos observados. Na ecotoxicidade crônica, observa-se o efeito quando os organismos-teste são expostos a poluentes por um longo período de tempo. Um teste crônico é geralmente realizado quando um teste agudo não consegue mensurar nenhum efeito adverso (BERTOLETTI; ZAGATTO, 2006; VALENTIM; DEZOTTI, 2008).

2.4.1 Ensaio com Sementes de Alface (*Lactuca sativa*)

O ensaio com *Lactuca sativa* é agudo (120 horas) e largamente utilizado devido a sua sensibilidade a agentes químicos, rápida germinação e baixo custo. Com este ensaio é possível avaliar os efeitos fitotóxicos de compostos puros ou de misturas complexas no processo de germinação das sementes e no desenvolvimento das plântulas durante os primeiros dias de crescimento (VALENTIM; DEZOTTI, 2008; SIMÕES et al. 2013).

No estudo de Renoux, Tyagi e Samson (2001), objetivando avaliar a biolixiviação do lodo de uma ETE usada para reduzir o teor de metais, a ecotoxicidade foi medida em bioensaios terrestres e em fase líquida; a avaliação do tratamento foi realizada utilizando diversas sementes, entre elas, a *Lactuca sativa*.

Para a avaliação de POA, podem-se citar: o trabalho desenvolvido por Franco e Azevedo (2014), o qual teve como objetivo a remoção do corante Remazol[®] em um efluente têxtil pelo processo UV/H₂O₂; o estudo da degradação eletroquímica foto-assistida do herbicida atrazina (MALPASS et al., 2010); o estudo do acoplamento de microondas ao processo UV/H₂O₂ para a degradação do corante tartrazina (PAROLIN; NASCIMENTO; AZEVEDO, 2013) etc.

2.4.2 Ensaio de Atividade Antimicrobiana com *Escherichia coli* (ATCC 25922)

A determinação da atividade antimicrobiana de fármacos é uma análise microbiológica *in vitro* essencial na avaliação de antibióticos e de seus produtos de degradação (VITAL et al., 2004).

O ensaio de atividade antimicrobiana vem sendo utilizado recentemente para se determinar a qualidade de um efluente, observando-se a média dos índices de sobrevivência de culturas de bactérias após o tratamento com diferentes POA, por exemplo: oxidação do triclosan pelo ozônio aquoso (O_3) (SUAREZ et al., 2007); fotodegradação de antibióticos, entre eles o sulfatiazol (WAMMER et al., 2006); fotocatalise heterogênea do corante ácido laranja 5 e do herbicida 1,4 diclorofenol (TIAN et al., 2014) e do anti-histamínico difenidramina (MONTEIRO et al., 2015) etc.

2.5 Planejamento Experimental

Determinar a influência de uma ou mais variáveis sobre outra variável de interesse ou, em outras palavras; descobrir como a resposta depende dos fatores estudados é um dos problemas mais comuns para quem faz experimentos (BARROS NETO; SCARMINIO; BRUNS, 2010).

Inicialmente, devem-se escolher quais são os fatores e as respostas de interesse. Os fatores são as variáveis que se pode controlar, podem ser qualitativos ou quantitativos. As respostas são as variáveis nas quais estamos interessados, e que serão afetadas, ou não, pelas modificações provocadas nos fatores, também podem ser qualitativas ou quantitativas (BARROS NETO; SCARMINIO; BRUNS, 2010).

2.5.1 Planejamento Fatorial

O planejamento fatorial completo é uma das primeiras etapas a ser realizada para identificar quais variáveis apresentam maior importância sobre a resposta estudada, com o uso do planejamento fatorial é possível observar as interações sinérgicas ou antagônicas entre as variáveis; prever a resposta do sistema em um estudo em uma condição que não foi testada na prática; conhecer antecipadamente quantos experimentos deverão ser realizados para alcançar o objetivo e gerar menos resíduos químicos, matemáticos e economia de tempo (pois realiza-se um número menor de experimentos) (PEREIRA FILHO, 2015).

O planejamento fatorial completo é normalmente representado por b^k , sendo que k representa o número de variáveis e “ b ” o número de níveis escolhidos. O caso mais simples de planejamento fatorial ocorre quando k está presente em apenas dois níveis (2^k).

Para que os níveis tenham a mesma importância, é necessário que os valores sejam codificados, onde o nível superior é representado por “+1” e o nível inferior por “-1”. Caso seja necessário, pode-se adicionar mais níveis ao planejamento. A codificação é importante, pois se atribui a mesma relevância para todas as variáveis e passam a ser escritas em uma única escala -1 e +1, independentemente do seu valor original. É necessário que os experimentos sejam realizados de maneira aleatória para que os erros sistemáticos sejam minimizados (BARROS NETO; SCARMINIO; BRUNS, 2010; PEREIRA FILHO, 2015).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Estudar a degradação de antibióticos de duas classes: fluoroquinolonas (norfloxacin) e sulfonamidas (sulfatiazol e sulfametazina) e um anti-inflamatório não esteroide (diclofenaco de sódio), pelo acoplamento do Processo Fenton ao Processo Ferro Zero, com nanopartículas de Fe^0 ou lã de aço comercial.

3.2 Objetivos Específicos

- Construir um sistema reacional contínuo (passe único);
- Sintetizar nanopartículas de ferro metálico;
- Otimizar as condições do Processo Ferro Zero, utilizando-se nanopartículas de ferro metálico e a lã de aço comercial;
- Realizar o acoplamento do Processo Fenton ao Processo Ferro Zero utilizando ambas as fontes de ferro metálico;
- Identificar os intermediários/produtos finais da degradação (Processos Ferro Zero e Fenton);
- Avaliar a ecotoxicidade e/ou atividade antimicrobiana das soluções tratadas.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Os experimentos foram realizados no Laboratório de Desenvolvimento de Tecnologias Ambientais (LDTAmb) no Instituto de Química de São Carlos (IQSC) da Universidade de São Paulo (USP).

Os fármacos DCF (98,5% de pureza; CAS 15307-79-6), STZ (99,8% de pureza; CAS 72-14-0) e a SMZ (99,9% de pureza; CAS 50-78-2) foram obtidos da Sigma-Aldrich; a NOR (99,5% de pureza; CAS 70458-96-7) foi fornecido pela Farmácia Purifarma (Araraquara – SP), com alto grau de pureza, como pode ser visto no Anexo I. Todos os fármacos foram usados como recebidos. Os valores de pH foram ajustados com soluções de NaOH e H₂SO₄, utilizando-se para tal um pHmetro MARCONI 200 PA.

4.1 Síntese das Nanopartículas de Fe⁰

A síntese das NPFe⁰ foi feita pela reação de redução do sulfato ferroso (FeSO₄) e borohidreto de sódio (NaBH₄), como pode se observar na Equação 20 (PONDER; DARAB; MALLOUK, 2000).

Inicialmente, 10 g de sulfato ferroso heptahidratado foram dissolvidos em 70 mL de água destilada, sob agitação magnética. Após a total solubilização do sulfato ferroso, foram adicionados 30 mL de etanol sob agitação magnética. Em seguida, o pH foi ajustado para 6,8 com o auxílio de uma solução 3,8 mol de NaOH L⁻¹. Após este ajuste, foram adicionados 4,0 g de areia. A areia foi previamente lavada com água destilada, H₂SO₄ 0,03 mol L⁻¹ e água destilada novamente. Por último, 2,024 g de NaBH₄ foram adicionados (excesso estequiométrico de três vezes) lentamente sob agitação magnética (PONDER; DARAB; MALLOUK, 2000).

A mistura reacional ficou sob agitação magnética por mais 20 min e foi filtrada. O precipitado foi lavado duas vezes com etanol e armazenado em dessecador sob vácuo.

4.2 Caracterização das Nanopartículas de Fe⁰

As caracterizações das NPFe⁰ foram realizadas com e sem o material de suporte (areia).

4.2.1 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

As análises de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) foram realizadas para se determinar a morfologia das nanopartículas de Fe⁰.

Foi utilizado um microscópio eletrônico de varredura LEO 440 da Leica-Zeiss acoplado a um microanalisador de raios X 7060 da Oxford com método de correção das interferências da matriz (número atômico, absorbância e fluorescência). Essas medidas foram realizadas na Central de Análises Químicas Instrumentais (CAQI/IQSC/USP).

4.2.2. Energia Dispersiva de Raios X (EDX)

A análise de Energia Dispersiva de Raios X (EDX) é uma técnica qualitativa e semi-quantitativa geralmente acoplada à técnica de MEV para se determinar a composição química porcentual das amostras.

Estas análises foram realizadas na CAQI (CAQI/IQSC/USP) em um equipamento EDX LINK ANALYTICAL (Isis System Series 300) com detetor *SiLi Pentafet*, janela ultra-fina ATW II (*Atmosphere Thin Window*), resolução de 133 eV à 5,9 keV e área de 10 mm², acoplado a um Microscópio Eletrônico ZEISS LEO 440 (Cambridge, England). Utilizou-se padrão de cobre para calibração, feixe de elétrons de 20 kV, distância focal de 25 mm, *dead time* de 30%, corrente de 2,82 A e *I probe* de 2,5 nA. A área da amostra analisada foi de 640 × 640 μm.

4.2.3 Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET)

As imagens da morfologia a nível nanométrico das nanopartículas de Fe^0 foram realizadas em um microscópio eletrônico de varredura analítico de baixo vácuo (FEI TECNAI G² F20 HRTEM), acoplado ao sistema de espectroscopia de emissão raios X em modo dispersivo, no Laboratório de Caracterização Estrutural do Departamento de Materiais da UFSCar (LCE/DM/UFSCar), operando com tensão de aceleração de 10-25 kV e aumentos de 70.000 a 280.000 vezes.

As nanopartículas de Fe^0 sintetizadas foram dispersas em álcool isopropílico. Uma gota desta dispersão foi colocada sobre um filme de carbono amorfo sustentado por uma grade de cobre e levada ao microscópio.

4.2.4 Difratometria de Raios X (DRX)

Esta análise foi realizada no Laboratório de Cristalografia do Instituto de Física de São Carlos (IFSC/USP) em um difratômetro Siemens, modelo D5000 com radiação do tipo $\text{Cu K}\alpha$ com comprimento de onda de 1,54056 Å e monocromador de grafite. A velocidade de varredura foi de 1° min^{-1} em um intervalo de 2θ .

Os difratogramas obtidos foram comparados com os padrões tabelados disponíveis em bibliotecas em CD-ROM do ICDD, *International Center for Diffraction Data*, 1998 JCPDS, coleção de fichas cristalográficas PCPDFWIN v.2.01.

4.3 Degradação dos Fármacos

Inicialmente, foram realizadas as degradações pelo PFZ. Estes experimentos foram executados de acordo com um planejamento fatorial 2^2 , com duplicata, gerado pelo *software* Statistica[®] 7.0, no qual dois fatores foram estudados em dois níveis diferentes (pH 3 e 5; vazão 20 e 40 mL min^{-1}). O planejamento gerou 8 experimentos que foram executados aleatoriamente para evitar interferências de erros sistemáticos. Na Tabela 6 podem-se observar os fatores codificados com sinal “+1” para o nível superior e sinal “-1” para o nível inferior.

Tabela 6 – Matriz do planejamento fatorial 2^2 com os fatores codificados.

Fatores	Níveis	
	(-1)	(+1)
Vazão (mL min^{-1})	20	40
pH	3	5

O aparato experimental utilizado nas degradações dos fármacos está representado na Figura 8. O sistema é formado por um reservatório de plástico de volume máximo de 8 L. A solução é bombeada por uma bomba centrífuga em derivação para o controle da vazão, realizado com a ajuda de um rotômetro.

Figura 8 – Sistema reacional completo: (a) Representação e (b) foto.

Fonte: Arquivo próprio.

Os reatores de vidro foram confeccionados na Oficina de Vidro do Instituto de Química de São Carlos (IQSC/USP). Cada reator tem um volume de aproximadamente 80 mL e foram recheados com lã de aço comercial ou nanopartículas de Fe^0 (Figura 9).

Figura 9 – Reator recheado com (a) nanopartículas de Fe^0 e (b) lã de aço comercial.

Fonte: Arquivo próprio.

Os experimentos com o PFZ foram realizados em meio óxico para todos os fármacos estudados (DCF, STZ, SMZ, NOR), e em meio anóxico somente para o DCF, visando à degradação redutiva deste fármaco.

O meio anóxico foi obtido pelo borbulhamento de nitrogênio na solução inicial contendo o fármaco. A concentração residual de oxigênio foi monitorada por um oxímetro digital portátil modelo MO-900 da Instrutherm® e considerada satisfatória quando estava abaixo de $0,5 \text{ mg L}^{-1}$.

Após se encontrar o ponto ótimo do PFZ, acoplou-se um vaso de mistura ao sistema de forma que a sua entrada estivesse conectada à saída do reator de leito fixo. Nesta conexão, foi feita a adição de peróxido de hidrogênio (5 mmol L^{-1}) com a ajuda de uma bomba peristáltica Ismatec®, modelo IPC (vazão de 10 mL min^{-1}). A concentração utilizada de H_2O_2 no vaso de mistura foi de 1 mmol L^{-1} , menor concentração ensaiada que reduziu a concentração de DCF a valores menores que o limite de quantificação do método analítico ($50 \text{ } \mu\text{g L}^{-1}$).

A lã de aço comercial foi previamente lavada com H_2SO_4 10% em volume por 1 min e depois enxaguada três vezes com água destilada antes de ser colocada no reator, visando a remoção de óxidos de sua superfície.

A concentração inicial dos fármacos estudados foi de 1 mg L^{-1} . Essas soluções foram preparadas a partir da diluição de uma solução-estoque preparada quinzenalmente.

4.4 Análises Químicas

4.4.1 Determinação da Concentração de Íons de Ferro Totais

A quantificação da concentração de íons de ferro totais na solução foi realizada pelo método da *o*-fenantrolina, com leitura em um espectrofotômetro Cary Win UV Scan Application, da marca Varian, a 511 nm (APHA, 2005) na CAQI (CAQI/IQSC/USP).

Para esta análise, foram adicionados, a um balão de 10 mL, 1 mL de amostra, 200 μL de hidroxilamina (3 mol L^{-1}), 1 mL de tampão acetato de amônio ($3,6 \text{ mol L}^{-1}$), 200 μL de ácido clorídrico concentrado e 1 mL de *o*-fenantrolina ($0,005 \text{ mol L}^{-1}$). O volume restante do balão foi completado com água destilada. Esperou-se 10 min para o completo desenvolvimento da cor e, então, as absorbâncias das amostras foram lidas no espectrofotômetro.

Para a determinação dos íons ferrosos o mesmo procedimento foi realizado, porém sem a adição da hidroxilamina.

4.4.2 Cromatografia Líquida de Alta Eficiência Acoplada ao Detector de Arranjo de Diodos (CLAE-DAD)

As concentrações dos fármacos DCF, STZ e SMZ foram monitoradas utilizando-se um cromatógrafo líquido acoplado a um DAD (detetor de arranjo de diodos), com injeção automática da marca Agilent Technologies, série 1200. O equipamento pertence ao Grupo de Química Analítica Aplicada a Medicamentos e a Ecossistemas (IQSC/USP).

Para o acompanhamento da concentração do DCF foi utilizada uma coluna Phenomenex Kinetex $5\mu \text{ C-18}$ de fase reversa ($250 \times 4,60 \text{ mm}$) (Agilent) mantida a 25°C . A fase móvel foi composta de uma mistura acetonitrila:água (65:35 em volume), ambas acidificadas com 0,05% de ácido trifluoroacético (TFA). O cromatógrafo foi operado em modo isocrático, com

uma vazão de $0,8 \text{ mL min}^{-1}$, volume de injeção de $20 \text{ }\mu\text{L}$, detecção em $278 \pm 4 \text{ nm}$ e tempo de corrida de 10 min, com mais 4 min de limpeza (RIGOBELLO, 2012).

A melhor condição cromatográfica para o monitoramento de ambas as sulfonamidas (STZ e SMZ) em apenas uma injeção foi otimizada com o auxílio de um planejamento fatorial. Inicialmente, realizou-se um planejamento 2^2 , no qual dois fatores foram estudados em dois níveis: porcentagem de etanol na fase móvel (água:etanol) de 30 e 50% e vazão de 0,6 e 1 mL min^{-1} . Os parâmetros fixados foram: coluna Zorbax Eclipse Plus C18 $3,5\mu$ ($4,6 \times 100 \text{ mm}$) (Agilent), temperatura da coluna mantida em 30°C , volume de injeção de $17 \text{ }\mu\text{L}$ e detecção em $270 \pm 4 \text{ nm}$. Os resultados obtidos e a condição cromatográfica fixada serão apresentados no próximo capítulo.

4.4.3 Cromatografia Líquida de Alta Eficiência Acoplada ao Detector de Massas (CLAE-EM)

4.4.3.1 Identificação de Produtos de Degradação por CLAE-EM para as Soluções de Diclofenaco de Sódio

A identificação dos intermediários e/ou produtos finais da degradação do DCF foi realizada em um cromatógrafo líquido com uma bomba quaternária 1200, um injetor automático 1200 e um detector DAD 1260 (Agilent Technologies) acoplado a um espectrômetro de massas (MS) com analisador híbrido do tipo quadrupolo/íon *trap* linear (3200 QTRAP, AB SCIEX).

Inicialmente, as condições operacionais do espectrômetro de massas foram otimizadas (infusão direta, vazão). A concentração de DCF utilizada foi de $100 \text{ }\mu\text{g L}^{-1}$.

As condições cromatográficas utilizadas para o DCF foram semelhantes às anteriores. Utilizou-se a mesma coluna e uma pré-coluna C18. A eluição foi feita no modo isocrático com água purificada pelo sistema Milli-Q ($18,2 \text{ M}\Omega \text{ cm}$ à 25°C), a fase móvel foi composta por acetonitrila:água (35:65 em volume), sendo a água acidificada com 0,01% de ácido fórmico e a uma vazão de 1 mL min^{-1} . A temperatura da coluna foi mantida em 40°C . O volume de amostra injetado foi de $20 \text{ }\mu\text{L}$ e o tempo total da corrida cromatográfica de 10 min. O experimento inicial foi realizado pela varredura de massas na faixa de 100 a 400 Da.

A ionização dos compostos foi obtida por *electrospray* (ESI) no modo negativo, onde os íons quase-moleculares são detectados a partir da perda de um próton, $[M-H]^-$. As análises iniciais de espectrometria de massas foram realizadas no modo varredura de íons (*fullscan*) (MS1) para a detecção dos compostos e, em seguida, foram feitos experimentos de fragmentação (MS2) para a confirmação dos compostos encontrados. As condições utilizadas nas análises das amostras de DCF estão apresentadas na Tabela 7.

Tabela 7 – Condições utilizadas no espectrofotômetro de massas por *electrospray* para o DCF.

Parâmetros	Valor
<i>Curtain gas</i>	20 psi
<i>Ionspray</i>	– 4.500 V
Gás 1	50 psi
Gás 2	50 psi
Temperatura	600°C
<i>Declustering potential</i>	– 20,00 V
Potencial de entrada	– 10,00 V

Para a identificação dos intermediários e/ou produtos finais das degradações redutivas do DCF este método de identificação foi associado a um *software* desenvolvido para o estudo de produtos de transformação (LightSight[®], AB SCIEX), permitindo a realização de análises de forma altamente eficiente e com maior confiabilidade nos dados. O *software* LightSight[®] é uma excelente ferramenta para encontrar metabólitos e faz com que o trabalho de identificação torne-se mais eficiente e com um número reduzido de análises, além de realizar a comparação entre as amostras-controle e os experimentos.

Dessa forma, com o espectro de íons fragmentos do DCF, o *software* cria inúmeras possibilidades de reações químicas para a molécula e gera, automaticamente, outros experimentos como, por exemplo: MRM, perda neutra, íon precursor e varredura de íons no modo de acúmulo (utilizando o *ion trap* linear). Todos os experimentos gerados pelo *software* incluem dados dependentes, onde a fragmentação dos íons encontrados é realizada simultaneamente em todos os experimentos promovendo, assim, maiores informações estruturais sobre o composto encontrado.

Assim, após montados os experimentos, injetaram-se as amostras nas mesmas condições cromatográficas já otimizadas anteriormente.

4.4.3.2 Identificação de Produtos de Degradação por CLAE-EM para as Soluções Contendo as Sulfonamidas

Para a identificação dos intermediários e/ou produtos finais da degradação das sulfonamidas (STZ e SMZ), foi utilizado o mesmo cromatógrafo descrito na seção 4.4.3.2.

As análises foram realizadas de maneira semelhante e as condições utilizadas no espectrofotômetro de massas podem ser visualizadas na Tabela 8.

Tabela 8 – Condições utilizadas no espectrofotômetro de massas por *electrospray* para as sulfonamidas.

Parâmetros	STZ	SMZ
<i>Curtain gas</i>	15 psi	15 psi
<i>Ionspray</i>	5.200 V	5.200 V
Gás 1	50 psi	50 psi
Gás 2	50 psi	50 psi
Temperatura	450°C	450°C
<i>Declustering potential</i>	71 V	26 V
Potencial de entrada	10,00 V	10,00 V

4.4.3.3 Monitoramento da Concentração de Norfloxacin e Identificação de Produtos de Degradação por CLAE-EM

O monitoramento e a identificação dos produtos intermediários e/ou finais de oxidação da NOR foram realizados em um cromatógrafo da série 20A da Shimadzu acoplado a um Espectrômetro de Massas com sistema híbrido quadrupolo, modelo Microtof-QII (Bruker Daltonics), uma coluna Phenomenex Kinetex 5 μ C-18 de fase reversa (250 $\times$ 4,60 mm) (Agilent) mantida a 40°C. A fase móvel utilizada foi composta de acetonitrila:água (12:88 em volume), ambas acidificadas com 0,1% de ácido fórmico. O cromatógrafo foi operado em modo isocrático com uma vazão de 1,0 mL min⁻¹. O espectrômetro de massas foi operado em modo de ionização *electrospray* positivo. As corridas foram realizadas pela varredura de massas na faixa de 50 a 3.000 Da e a taxa de aquisição dos espectros em 2 Hz; outras informações podem ser verificadas na Tabela 9. O cromatógrafo pertence ao Grupo de Cromatografia (IQSC/USP).

Tabela 9 – Condições utilizadas no espectrofotômetro de massas por *electrospray* para a NOR.

Parâmetros	Valor
Voltagem do capilar	4,5 kV
Vazão do gás secante (N ₂)	8 L min ⁻¹
Pressão do gás nebulizador (N ₂)	4 bar

4.5 Ensaios Ecotoxicológicos

4.5.1 Ensaio de Ecotoxicidade Aguda com *Lactuca sativa*

O teste de ecotoxicidade foi realizado para todas as degradações desta pesquisa com o intuito de se observar a possível geração de compostos tóxicos durante a degradação. Estas análises foram realizadas de acordo com a metodologia proposta por Ortega et al. (1996) e Rossi e Beltrami (1998) no Laboratório de Desenvolvimento de Tecnologias Ambientais (LDTAmb/IQSC/USP).

Utilizaram-se sementes de *Lactuca sativa*, do tipo baba de verão (manteiga) da marca Isla Pack[®]. As sementes foram lavadas com uma solução 0,1% de hipoclorito de sódio por 20 min e em seguida enxaguadas com água destilada por 10 min por três vezes. Dez sementes foram colocadas sobre um papel de filtro embebido em 2 mL de amostra, dentro de uma placa de Petri. Esta etapa foi realizada para 5 diferentes concentrações de amostra (100, 70, 50, 30 e 10%) em quadruplicata. As sementes foram incubadas por 120 h (no escuro e a $24 \pm 1^\circ\text{C}$). Após esse período, mediu-se o hipocótilo das sementes que germinaram e calculou-se o índice de germinação de cada amostra (ROSSI; BELTRAMI, 1998; ORTEGA et al., 1996).

A Figura 10 ilustra as diferentes etapas do teste: (a) placa de Petri com as 10 sementes de *Lactuca sativa* separadas no papel de filtro embebido com a solução a ser testada; (b) placas de Petri após o período de incubação, com as sementes germinadas; e (c) medição do hipocótilo (parte da plântula entre a radícula e o cotilédone).

Figura 10 – Detalhes do teste de fitotoxicidade com sementes de *Lactuca sativa*: (a) início do teste; (b) após período de incubação; e (c) medição do hipocótilo.

Fonte: Arquivo próprio.

Ao término do período de incubação, mediu-se o comprimento do hipocótilo das sementes que germinaram. Calculou-se o Índice de Germinação, IG(%), conforme mostrado na Equação 21, onde G_A é o número de sementes que germinaram, L_A é o comprimento dos hipocótilos nas amostras, G_C é o número de sementes que germinaram no controle e L_C é o comprimento dos hipocótilos no controle (ORTEGA et al., 1996). O número de sementes que germinam e os respectivos comprimentos dos hipocótilos são inversamente proporcionais à ecotoxicidade de uma amostra.

$$IG (\%) = \frac{(G_A \times L_A)}{(G_C \times L_C)} \times 100 \quad (21)$$

4.5.2 Testes de Atividade Antimicrobiana com *Escherichia coli* (ATCC 25922)

O teste de susceptibilidade aos antimicrobianos (NOR, STZ e SMZ) e seus produtos de degradação foi realizado utilizando-se uma cepa de *Escherichia coli* (ATCC 25922) (ANVISA, 2006). A concentração da cultura microbiana padrão foi fixada em 10^6 células mL^{-1} (densidade ótica de 0,324 em 590 nm) (VILELA, 2010). Em uma placa de 96 poços, adicionou-se 50 μL de cada solução a ser testada, 50 μL de caldo Muller-Hinton e 100 μL da suspensão celular padronizada. As amostras foram incubadas com agitação orbital a 37°C por 18 h (ANVISA, 2006). A densidade ótica foi obtida pela leitura da absorbância em um espectrofotômetro (Hitachi U-2800).

Após a incubação, as amostras foram transferidas para microtubos e centrifugadas por 10 min a 1.300 rpm. Os sobrenadantes foram descartados e aos precipitados adicionou-se 50 μL de MTT, brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio, a 2 mg mL^{-1} . Os microtubos foram incubados a 37°C por 30 min. Em seguida, os microtubos foram centrifugados por 5 min a 6.000 rpm. Os sobrenadantes foram novamente descartados e aos precipitados adicionou-se 150 μL de isopropanol. Em seguida, procedeu-se à homogeneização em agitador de tubos por 1 min, adicionou-se 50 μL de PBS (tampão fosfato salino), homogeneizou-se novamente e foram lidas as absorbâncias em leitora de placas em 560 nm (STEVEN; OLSEN, 1993).

4.6 Estimativa do Erro Experimental

O erro experimental dos resultados das degradações e dos testes de atividade antimicrobiana foram estimados de acordo com a metodologia proposta por Barros Neto, Scarminio e Bruns (2010).

No caso das degradações, faz-se necessário o cálculo da variância amostral conjunta (s^2), realizado pela Equação 22, na qual, v é o número de graus de liberdade de s^2 .

$$s^2 = \frac{v_1 s_1^2 + v_2 s_2^2 + \dots + v_m s_{1m}^2}{v_1 + v_2 + \dots + v_m} \quad (22)$$

Após estimar-se a variância amostral (conjunta ou não), utiliza-se a Equação 23 para calcular o erro-padrão, na qual n é o número de réplicas.

$$\text{Erro-padrão} = \sqrt{\frac{s^2}{n}} \quad (23)$$

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, foram realizadas as caracterizações das nanopartículas de ferro metálico sintetizadas de acordo com Ponder, Darab e Mallouk (2000), com e sem o material de suporte (areia). Após as caracterizações, iniciaram-se os estudos da degradação dos fármacos e, posteriormente, o acoplamento do Processo Fenton ao PFZ. Os experimentos com o PFZero foram realizados via planejamento fatorial e as concentrações dos fármacos foram monitoradas cromatograficamente; ao se realizar o acoplamento do Processo Fenton, verificou-se a possibilidade de identificação dos produtos intermediários e/ou finais. Finalizando a pesquisa, foram feitos testes de fitotoxicidade (*Lactuca sativa*) e de atividade antimicrobiana (*Escherichia coli*).

5.1 Caracterizações das NPFe⁰

5.1.1 Imagens de Microscopia Eletrônica de Varredura

A primeira caracterização das NPFe⁰ foi realizada por Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV). As imagens obtidas (aumento de 50.000 vezes) podem ser observadas na Figura 11. Não foi possível se observar a morfologia característica das nanopartículas de Fe⁰, em ambas as micrografias obtidas, com e sem o material de suporte (areia). Na micrografia da Figura 11b, pode-se observar a aglomeração do suporte.

Figura 11 – Micrografia das (a) NPFe⁰ e (b) NPFe⁰ suportadas em areia.

5.1.2 Análises por Energia Dispersiva de Raios X

A análise de EDX foi realizada para se verificar a composição elementar percentual das nanopartículas sintetizadas. A Figura 12a mostra o resultado obtido, comprovando-se a alta concentração de ferro na amostra.

Os picos de enxofre e sódio são provenientes de resíduos da síntese. Já o pico de carbono é proveniente do resíduo da lavagem com etanol. Na Figura 12b pode-se visualizar o pico do silício, proveniente do suporte (areia).

Dickinson e Scott (2010) também sintetizaram NPFe^0 , utilizando o procedimento descrito por Ponder, Darab e Mallouk (2000), obtendo resultados semelhantes ao da Figura 12a.

Figura 12 – Composição nominal das (a) NPFe^0 e (b) NPFe^0 suportadas em areia.

5.1.3 Imagens de Microscopia Eletrônica de Transmissão

Com as imagens obtidas por MET, foi possível se observar características morfológicas das NPFe^0 .

A Figura 13 mostra a micrografia das NPFe^0 suportadas em areia com ampliações de (a) 280.000 e (b) 70.000 vezes. Podem-se observar as aglomerações das partículas maiores e, em tons mais escuros, as NPFe^0 com morfologia aproximadamente esférica e com tamanhos menores que 50 nm.

A Figura 14 mostra a micrografia das NPFe^0 , sem o suporte, com ampliações de (a) 70.000 e (b) 195.000 vezes. Pode-se observar com maior nitidez a morfologia esférica das nanopartículas e uma larga distribuição de tamanhos, porém, todos menores que 100 nm, comprovando a escala nanométrica do material sintetizado (SOHN et al., 2006; FANG et al., 2011; CHEN; CHU, 2012; CHEN et al., 2012; XIA et al., 2014). Observa-se também, que em ambas as micrografias há aglomerados que podem ser provenientes da formação de camadas de óxidos de ferro.

Figura 13 – Micrografias das NPFe^0 , suportada em areia, com ampliações de (a) 280.000 e (b) 70.000 vezes.

Figura 14 – Micrografias das NPFe^0 , com ampliações de (a) 70.000 e (b) 195.000 vezes.

5.1.4 Análises de Difração de Raios X

A Figura 15 mostra que o difratograma obtido das NPFe^0 possui picos correspondentes a óxidos de ferro hidratados, de acordo com a ficha catalográfica JCPDS 13-92.

O difratograma obtido por Ponder, Darab e Mallouk (2000) também apresentou óxidos e oxi-hidróxidos de ferro. As reações de oxidação do ferro metálico estão representadas nas Equações 8-13. Os óxidos encontrados na superfície das NPFe^0 ajudam a fundamentar o modelo conceitual (*core-shell*) das NPFe^0 (LI; ELLIOT; ZHANG, 2006).

Figura 15 – Comparação entre os difratogramas de raios X: (—) das NPFe^0 sintetizadas; (—) de óxidos de ferro hidratados (JCPDS 13-92); e (—) de ferro metálico (JCPDS 6-696).

5.2 Degradação do Diclofenaco de Sódio

A absorção de uma solução 10 mg DCF L⁻¹ foi medida entre 200 e 400 nm. O comprimento de onda de máxima absorção foi 278 nm, como pode ser visto na Figura 16.

Figura 16 – Espectro de absorção do DCF em água (10 mg L⁻¹) na região do UV (200 – 400 nm).

Foi construída, então, uma curva analítica para o DCF ($\lambda = 278$ nm), em triplicata, de 50 a 10.000 $\mu\text{g L}^{-1}$ (Figura 17).

Figura 17 – Curva analítica do DCF ($\lambda = 278$ nm) obtida por CLAE em um intervalo de 50 a 10.000 $\mu\text{g L}^{-1}$.

5.2.1 Degradação do Diclofenaco de Sódio pelo Processo Ferro Zero em Meio Óxido

Inicialmente, o PFZ foi realizado com o anti-inflamatório não esteroide diclofenaco de sódio (DCF). O reator de leito fixo foi preenchido com aproximadamente 100 mg de nanopartículas de Fe^0 mais 4 g de areia (material suporte) ou com 7,50 g de lã de aço comercial da marca Bombril[®].

A remoção de DCF obtida em cada ensaio do planejamento fatorial 2^2 , no qual variou-se o pH e a vazão do sistema, pode ser observada na Tabela 10. A variável-resposta utilizada foi a concentração do DCF, determinada por CLAE.

Observa-se que as maiores porcentagens de remoção do fármaco foram obtidas para os ensaios realizados com pH 3, utilizando ambas as fontes de Fe^0 .

Tabela 10 – Porcentagens de remoção do DCF pelo PFZ em meio óxido utilizando-se NPFe^0 e lã de aço comercial.

Ensaio	Vazão (mL min^{-1})	pH	NPFe^0 (%)	Lã de aço (%)
1	20	3	27,3	53,6
5	20	3	29,7	53,4
2	40	3	33,5	48,5
6	40	3	29,5	55,2
3	20	5	22,0	42,6
7	20	5	21,4	48,9
4	40	5	22,1	37,1
8	40	5	18,2	24,6
Erro-padrão (%)			1,5	3,9

Com o planejamento fatorial, estima-se o efeito das variáveis estudadas, e conclui-se quais eram estatisticamente significativas (95% de confiança) e assim, definir o ponto ótimo para a degradação, dentro do espaço de variáveis estudado.

A Figura 18 mostra a superfície de resposta obtida pelo planejamento fatorial 2^2 utilizando-se as NPFe^0 (Figura 18a) e lã de aço comercial (Figura 18b). Pode-se observar que não houve muita diferença de remoção de DCF da solução quando a vazão foi variada.

A remoção do DCF diminui com o aumento do pH, principalmente, devido a dois fatores: em valores baixos de pH, a corrosão do ferro é acelerada; por outro lado, em valores de pH acima de 7, um filme apassivador de hidróxido férrico tende a se formar na superfície do ferro, inibindo o contato com os compostos orgânicos (ZHANG et al., 2006).

Figura 18 – Superfície resposta para o PFZ do DCF, em meio óxico, utilizando-se (a) NPFe⁰ e (b) lã de aço comercial.

Em concordância com a literatura, as degradações realizadas com a lã de aço comercial apresentaram uma maior remoção de DCF. Isto pode ser devido à alta área superficial das nanopartículas, que pode levar à uma passivação (oxidação) mais rápida da superfície, tornando a degradação mais lenta (ZHANG et al., 2006; CAVALOTTI et al., 2009). O PFZ com as NPFe⁰ removeu, no ponto ótimo, em média, $31,5 \pm 1,5\%$ de DCF da solução; em contrapartida, a remoção com a lã de aço comercial foi de $51,9 \pm 3,9\%$.

O Gráfico de Pareto gerado confirmou que a vazão, nos níveis testados, não é uma variável significativa para o PFZ, como pode se observar na Figura 19. Como o valor do efeito do pH foi negativo, significa que passar do nível menor para o maior deste fator tem um resultado negativo sobre a remoção de DCF da solução.

Figura 19 – Gráfico de Pareto para o PFZ do DCF, em meio óxico, utilizando-se (a) NPFe⁰ e (b) lã de aço comercial.

Os cromatogramas obtidos para cada amostra coletada em 30 min, com intervalos de 5 min, podem ser observados na Figura 20. Nesta Figura pode-se observar a diminuição da área do pico cromatográfico referente ao DCF e a possível formação de produtos de degradação, verificando o surgimento de novos picos cromatográficos.

Figura 20 – Cromatogramas obtidos para o PFZ do DCF utilizando-se (a) NPFe^0 e (b) lã de aço comercial, sendo: (—) solução inicial de DCF (1 mg L^{-1}); (—) 5 min, (—) 10 min, (—) 15 min, (—) 20 min, (—), 25 min e (—) 30 min (pH 3 e vazão de 20 mL min^{-1}).

A diminuição da concentração do DCF pode ser melhor acompanhada na Figura 21. Observa-se na Figura 21a que, após 15 min de degradação atinge-se o estado estacionário de ambas as fontes de Fe^0 e a concentração de DCF permanece constante, em concentrações próximas a 700 ou $500 \text{ } \mu\text{g L}^{-1}$, para as NPFe^0 ou lã de aço comercial, respectivamente.

Figura 21 – Concentrações de DCF durante o PFZ (pH 3 e vazão de 20 mL min^{-1}) utilizando-se (●) NPFe^0 e (●) lã de aço comercial, quantificados por CLAE em (a) 30 min e (b) 6 h.

Em seguida, foram realizados dois experimentos onde se passaram 10 L de solução de DCF (1 mg L^{-1}) pelo sistema, para ambas as fontes de Fe^0 . O intuito foi verificar o estabelecimento do estado estacionário.

Foi utilizada a melhor condição para a degradação do DCF (pH 3 e vazão de 20 mL⁻¹) e recolheu-se amostras do efluente final a cada 30 min. O resultado destes experimentos pode ser visto na Figura 21b. Com ambas as fontes de Fe⁰, a concentração de DCF continuou aproximadamente constante até 6 h de tratamento.

5.2.1.1 Acoplamento do Processo Fenton ao Processo de Ferro Zero para o Diclofenaco de Sódio em meio óxico

O acoplamento das duas técnicas de degradação (Processo Fenton ao PFZ), nessa etapa, foi realizado utilizando-se ambas as fontes de Fe⁰. O acoplamento foi realizado adicionando uma solução de 5 mmol H₂O₂ L⁻¹, com o auxílio de uma bomba peristáltica operando a 10 mL min⁻¹ antes do vaso de mistura; contendo na solução final tratada, 1 mmol H₂O₂ L⁻¹.

Na Figura 22, podem-se verificar os cromatogramas obtidos para a solução inicial de DCF (1 mg L⁻¹), após o PFZ — com as NPFe⁰ (Figura 22a) e a lâ de aço comercial (Figura 22b) — e após o acoplamento dos dois processos.

Ao final do tratamento, a concentração de DCF foi sempre menor do que o limite de quantificação do método (50 µg L⁻¹). Ou seja, acoplando-se os dois processos, obteve-se uma remoção maior que 95%.

Para medir a concentração residual de ferro na saída do reator, construiu-se uma curva analítica, em triplicata, no intervalo de 5 a 25 mg Fe L⁻¹ utilizando-se o método da *o*-fenantrolina (Figura 23). Este intervalo foi escolhido por englobar a concentração máxima de ferro total que pode ser descartada em corpos d'água, que é de 15 mg L⁻¹ (Resolução CONAMA N° 430/2011).

A concentração de ferro total não ultrapassou a concentração máxima estipulada pela Resolução CONAMA N° 430/2011, permanecendo em valores menores que 7 mg L⁻¹ ao longo de todo o PFZ utilizando-se ambas as fontes de Fe⁰. Após o Processo Fenton, as concentrações encontravam-se em valores menores que o mínimo da curva construída com o método da *o*-fenantrolina (5 mg L⁻¹).

Figura 22 – Cromatogramas do acoplamento do Processo Fenton ao PFZ (pH 3 e vazão de 20 mL min^{-1}), em meio óxico, do DCF, onde: (—) solução inicial de DCF (1 mg L^{-1}); (—) após o PFZ e (—) após Processo Fenton (pH 3 e vazão de 20 mL min^{-1}), utilizando-se (a) NPFe^0 e (b) lã de aço comercial.

Figura 23 – Curva analítica para ferro total obtida, no intervalo de 5 a 25 mg L^{-1} .

Numa estimativa para as nanopartículas, levando-se em conta a massa de 100 mg adicionada no reator de leito fixo e uma concentração final de, aproximadamente, 7 mg Fe L^{-1} , pode-se concluir que seria possível o tratamento de 14 L de uma solução a 1 mg DCF L^{-1} . Como a concentração de saída do DCF é de, aproximadamente, $700 \mu\text{g L}^{-1}$, isso significaria uma remoção de $4,29 \text{ mg}$ de DCF.

No caso da lã de aço comercial, considerando-se a análise apresentada por Tauchert (2006) na Tabela 5, a massa de Fe na coluna era de, aproximadamente, $7,39 \text{ g}$. Seria então possível o tratamento de 1.056 L da solução a 1 mg DCF L^{-1} . Novamente, com uma concentração de saída de DCF de, aproximadamente, $500 \mu\text{g L}^{-1}$, isso significaria uma remoção de 528 mg de DCF.

Aparentemente, a lã de aço comercial mostrar-se-ia mais eficiente que as NPFe^0 . No entanto, ao se calcular a massa de DCF removida por grama de Fe utilizado, verifica-se que as NPFe^0 removeram $42,9 \text{ mg DCF g}^{-1} \text{ Fe}$, enquanto a lã de aço comercial removeu $71,4 \text{ mg DCF g}^{-1} \text{ Fe}$. Portanto, a degradação utilizando-se a lã de aço comercial foi um pouco mais eficiente do que as NPFe^0 na remoção do DCF em meio óxico.

5.2.1.2 Identificação de Produtos de Degradação do Diclofenaco de Sódio em Meio Óxico por CLAE-EM

A identificação dos produtos de degradação gerados durante os tratamentos oxidativos do DCF utilizando ambas as fontes de Fe^0 foi feita pela análise dos espectros de MS1 (varredura de íons de uma determinada faixa de massa) e MS2 (experimento de íons fragmentos de um determinado íon selecionado). Inicialmente, analisou-se a água utilizada no preparo das soluções de DCF (branco). Como notado na Figura 24, nenhuma banda foi observada.

O cromatograma de íons totais, o espectro de massas e o cromatograma em 278 nm da análise da amostra inicial de DCF (1 mg L^{-1}) são apresentados na Figura 25. A banda do DCF aparece no tempo de retenção de 9,76 min e isso é confirmado pela presença do íon molecular de massa/carga (m/z) igual a 294, no seu respectivo espectro de massas, já que o DCF possui a massa molar de 295 g mol^{-1} .

Figura 24 – Análise cromatográfica da água empregada no preparo das soluções de DCF (branco): (a) TIC (cromatograma de íons totais) e (b) CLAE-DAD (detecção em 278 nm).

(a)

(b)

Figura 25 – Análise cromatográfica da solução inicial de DCF (1 mg L^{-1}): (a) TIC (cromatograma de íons totais); (b) espectro de massas da banda em 9,76 min; e (c) CLAE-DAD (detecção em 278 nm).

Foram feitos, então, experimentos de fragmentação (MS2) para a confirmação do DCF. A Figura 26 apresenta o espectro de íons fragmentos para este composto (m/z 294).

Figura 26 – Espectro de íons fragmentos do DCF (m/z 294).

A Figura 27 apresenta o mecanismo de fragmentação proposto. Algumas perdas características são observadas: descarboxilação (perda de CO_2) do íon molecular (m/z 294), formando um fragmento com m/z 250; perda de cloreto de hidrogênio (HCl), formando um fragmento com m/z 214.

Com as condições cromatográficas estabelecidas para a solução inicial de DCF, foram realizadas as análises da amostra final do PFZ em meio óxico para ambas as fontes de Fe^0 .

Figura 27 – Mecanismo de fragmentação proposto para o DCF.

Os cromatogramas e o espectro de massas obtido após o PFZ são apresentados na Figura 28. A banda observada em 3,93 min corresponde ao produto de degradação com m/z 310; da mesma forma, a banda em 9,6 min corresponde ao DCF. A diferença de massa molecular entre o DCF (295 Da) e o produto observado de 311 Da é exatamente 16 Da, provavelmente relacionada à hidroxilação do composto inicial.

A hidroxilação do DCF justifica a diminuição do tempo de retenção do composto formado, uma vez que a molécula tornar-se-ia mais polar. Para a identificação do composto com m/z 310, foram feitas análises de fragmentação, sendo observados íons fragmentos de m/z 194, 230 e 266, conforme apresentado na Figura 29.

Figura 28 – Análise cromatográfica da solução de DCF após o PFZ em meio óxico: (a) TIC (cromatograma de íons totais); (b) XIC (cromatograma de íons extraídos) de m/z 310; (c) XIC da banda em 3,80 min; e (d) CLAE-DAD (detecção em 278 nm).

(a)

(b)

(c)

(d)

Figura 29 – Análise cromatográfica da solução de DCF após o PFZ em meio óxico: (a) TIC (cromatograma de íons totais); e (b) espectro de fragmentação da molécula de m/z 310.

(a)

(b)

A descarboxilação da molécula de m/z 310 levaria ao íon de m/z 266; a perda de HCl levaria ao íon de m/z 230; uma nova perda de HCl levaria ao íon m/z 194, conforme apresentado na proposta de fragmentação para o único composto identificado na degradação oxidativa do DCF (Figura 30).

Figura 30 – Mecanismo de fragmentação proposto para a molécula de m/z 310.

Ao se analisar a solução após a adição de peróxido de hidrogênio, não foi possível identificar nenhum produto de degradação, como pode ser visto na Figura 31.

Figura 31 – Análise cromatográfica da amostra após o acoplamento do Processo Fenton ao PFZ em meio óxico: (a) TIC (cromatograma de íons totais); e (b) CLAE-DAD (detecção em 278 nm).

Assim, o único produto de degradação do DCF após o PFZ em meio óxico, utilizando ambas as fontes de Fe^0 , foi o composto orgânico de massa molecular de 311 Da, ilustrado na Figura 32.

Figura 32 – Oxidação proposta para o DCF após o PFZ.

Deng et al. (2013) sintetizaram nanopartículas de CoFe_2O_4 e as utilizaram como catalisadores para a degradação de $33,77 \mu\text{mol DCF L}^{-1}$ adicionando à esta solução $1 \text{ mmol O}_3 \text{ L}^{-1}$ e $0,213 \text{ mmol}$ das nanopartículas em pH 5. Nestas condições obteve-se a completa oxidação do DCF e aproximadamente 50% de remoção de COT. Os primeiros produtos de degradação do DCF identificados pelos pesquisadores podem ser visualizados na Figura 33. Observa-se que o composto orgânico de massa molecular de 311 g mol^{-1} também foi identificado.

Figura 33 – Mecanismo de oxidação do DCF utilizando nanopartículas de CoFe_2O_4 .

Fonte: Adaptado de DENG, J.; SHAO, Y.; GAO, N.; TAN, C.; ZHOU, S.; HU, X. CoFe_2O_4 magnetic nanoparticles as a highly active heterogeneous catalyst of oxone for the degradation of diclofenac in water. **Journal of Hazardous Materials**, v. 262, p. 836-844, 2013.

De fato, o DCF mono-hidroxilado tem sido relatado muito frequentemente como um dos produtos da oxidação do DCF por uma série de autores (Tabela 11).

Tabela 11 – Exemplos de trabalhos prévios que relataram o DCF mono-hidroxilado como subproduto da degradação oxidativa do DCF.

Processo	Autores
Fotocatálise (TiO ₂ /UV)	Calza et al. (2006)
Foto-Fenton	Pérez-Estrada et al. (2005)
Ozonização	Vogna et al. (2004)
	Coelho et al. (2009)
Sonólise	Hartmann et al. (2008)
	Nie et al. (2014)
UV/H ₂ O ₂	Vogna et al. (2004)

5.2.2 Degradação do Diclofenaco de Sódio pelo Processo Ferro Zero em Meio Anóxico

Os experimentos para a degradação do DCF pelo PFZ em meio anóxico foram realizadas sob fluxo de nitrogênio no reservatório, onde se encontrava a solução inicial de DCF (1 mg L⁻¹). Em todos os experimentos realizados a concentração de oxigênio ficou abaixo de 0,5 mg L⁻¹.

A Tabela 12 contém as porcentagens de remoção de DCF para cada experimento realizado gerado pelo planejamento fatorial 2² com as suas respectivas duplicatas.

Tabela 12 – Porcentagem de remoção do DCF para o PFZ em meio anóxico utilizando NPFe⁰ e lâ de aço comercial.

Ensaio	Vazão (mL min ⁻¹)	pH	NPFe ⁰ (%)	Lã de aço (%)
1	20	3	50,7	61,4
5	20	3	52,1	57,8
2	40	3	18,7	46,1
6	40	3	23,7	51,0
3	20	5	35,7	21,6
7	20	5	29,3	19,8
4	40	5	1,28	9,80
8	40	5	5,54	5,12
Erro-padrão (%)			2,3	1,9

Ao se analisar os dados com o *software* Statistica[®] 7.0, foi gerada uma superfície de resposta que pode ser vista na Figura 34. Pode-se observar que, assim como na degradação realizada em meio óxico, os melhores resultados de remoção de DCF foram obtidos utilizando os níveis mais baixos das variáveis vazão (20 mL min^{-1}) e pH (3).

Figura 34 – Superfície resposta para o PFZ do DCF, em meio anóxico, utilizando-se (a) NPFe^0 e (b) lâ de aço comercial.

O PFZ com as NPFe^0 removeu, no ponto ótimo, $51,4 \pm 2,3\%$ de DCF da solução; já a lâ de aço comercial removeu $59,6 \pm 1,9\%$, uma diferença bem menor do que a encontrada em meio óxico. Isso ocorreu, provavelmente, porque na quase total ausência de oxigênio, a passivação da superfície das NPFe^0 é pouco significativa.

Outra análise que parece corroborar essa hipótese é quando compara-se os desempenhos das duas fontes de Fe^0 nos dois meios, percebe-se o grande impacto que o oxigênio dissolvido tem sobre o sistema: as NPFe^0 , em meio óxico, removeram, em média, $31,5 \pm 1,5\%$ e em meio anóxico, $51,4 \pm 2,3\%$, uma diferença bem expressiva; em contrapartida, a lâ de aço comercial removeu, em média, $51,9 \pm 3,9\%$ e $59,6 \pm 1,9\%$, em meio óxico e anóxico, respectivamente, que são dois resultados bem próximos.

Analisando-se a Figura 34, parece que a vazão é um fator importante para o processo. De fato, os gráficos de Pareto (Figura 35), mostram que ambos os fatores (pH e vazão) foram significativos.

Figura 35 – Gráfico de Pareto para o PFZ do DCF, em meio anóxico, utilizando-se (a) NPFe⁰ e (b) lã de aço comercial.

Novamente, com uma superfície menos passivada, é de se esperar que diferenças na vazão sejam significativas, pois o contato com os átomos de ferro é diretamente proporcional à vazão.

Outro fato que chama a atenção é que o efeito do pH, embora significativo, passou a ser menos importante que a vazão, em comparação com o meio óxico. Isso pode ser explicado analisando-se as Equações 8-9. Elas mostram que, na ausência de oxigênio, tanto o H₃O⁺ quanto a H₂O podem agir como aceptores de elétrons para a oxidação do Fe⁰, fazendo com que a acidez do meio seja de menor importância.

5.2.2.1 Acoplamento do Processo Fenton ao Processo Ferro Zero para o Diclofenaco de Sódio em meio Anóxico

O acoplamento do Processo Fenton ao PFZ foi realizado repetindo-se a degradação no ponto ótimo para ambas as fontes de Fe⁰ estudadas (pH 3 e vazão de 20 mL min⁻¹).

Ao final do tratamento, novamente, a concentração de DCF foi menor do que o limite de quantificação do método (50 µg L⁻¹). Ou seja, acoplando-se os dois processos, obteve-se também uma remoção maior que 95%. Os cromatogramas obtidos após o PFZ, com ambas as fontes de Fe⁰, e após o acoplamento ao Processo Fenton, podem ser visualizados na Figura 36.

Quando compara-se o cromatograma após o PFZ do DCF em meio anóxico (Figura 36) com o cromatograma após o PFZ do DCF, em meio óxico, espera-se que os produtos de degradação sejam diferentes, por apresentarem novos picos cromatográficos diferentes.

Figura 36 – Cromatogramas do Processo Fenton acoplado ao PFZ, onde: (—) solução inicial de DCF (1 mg L^{-1}); (—) após PFZ e (—) após Processo Fenton (pH 3 e vazão de 20 mL min^{-1}), utilizando-se (a) NPFe^0 e (b) lã de aço comercial.

A concentração de ferro total também não ultrapassou a concentração máxima estipulada pela Resolução CONAMA N° 430/2011, permanecendo, porém, em valores um pouco maiores do que os em meio óxico ($< 12 \text{ mg L}^{-1}$) utilizando-se ambas as fontes de Fe^0 . Após o Processo Fenton, as concentrações encontravam-se em valores menores que o mínimo da curva construída com o método da *o*-fenantrolina (5 mg L^{-1}).

Para as nanopartículas, levando-se em conta a massa de 100 mg adicionada no reator de leito fixo e a concentração final de, aproximadamente, 12 mg Fe L^{-1} , seria possível o tratamento de 8 L de uma solução a 1 mg DCF L^{-1} . Como a concentração de saída do DCF é de, aproximadamente, $500 \text{ } \mu\text{g L}^{-1}$, isso significaria uma remoção de $4,0 \text{ mg}$ de DCF.

Com a massa inicial de $7,39 \text{ g}$ de lã de aço comercial seria então possível o tratamento de 616 L da solução a 1 mg DCF L^{-1} . Com uma concentração de saída de DCF de, aproximadamente, $400 \text{ } \mu\text{g L}^{-1}$, isso significaria uma remoção de 369 mg de DCF.

Ao se calcular então a massa de DCF removida por grama de Fe utilizado, verifica-se que as NPFe^0 removeram $41,7 \text{ mg DCF g}^{-1} \text{ Fe}$, enquanto a lã de aço comercial removeu $50,0 \text{ mg DCF g}^{-1} \text{ Fe}$. Portanto, as NPFe^0 e a lã de aço comercial tiveram um desempenho bem semelhante na remoção do DCF em meio anóxico.

5.2.2.2 Identificação de Produtos de Degradação do Diclofenaco de Sódio em meio Anóxico por CLAE-EM

Para a identificação dos produtos de degradação foi realizado um experimento, nas condições otimizadas (pH 3 e vazão de 20 mL min⁻¹), com ambas as fontes de Fe⁰, e com concentrações iniciais de 1 e 5 mg L⁻¹.

Os experimentos na concentração de 1 mg L⁻¹ apresentaram concentrações muito pequenas de produtos. Partiu-se então de uma solução 5 mg DCF L⁻¹, na tentativa de se obter quantidades significativas dos produtos de degradação. Com o uso do *software* LightSight[®] na análise dos espectros de massa obtidos com as NPFe⁰, observou-se claramente a presença de produtos (Figura 37). O mesmo não aconteceu ao se usar a lã de aço comercial.

Figura 37 – Cromatograma de íons totais (TIC) (—) da solução inicial de DCF (5 mg L⁻¹) e (—) da solução de DCF após o PFZ em meio anóxico utilizando-se as NPFe⁰.

A Figura 38 apresenta um exemplo de análise com o *software* LightSight[®]. Duas bandas foram detectadas e apontadas como possíveis produtos de degradação do DCF (M1 e M2, Tabela 13). As amostras processadas foram sempre comparadas com o controle (solução contendo apenas DCF).

Figura 38 – DCF em meio anóxico utilizando-se as NPFe⁰: (a) XIC (cromatograma de íon extraído) de m/z 260; (b) espectro de íons fragmentos de m/z 260 da banda em 2,11 min.

Tabela 13 – Possíveis produtos de degradação encontrados na amostra após o PFZ em meio anóxico, utilizando-se as NPFe⁰ via *software* LightSight®.

Pico	Transformação	Mudança de Massa (Da)	m/z esperado	t_R (min)	Área
M1	Redução	-34,1	259,9	2,11	$5,11 \times 10^3$
M2	Oxidação	16,0	309,9	3,30	$4,36 \times 10^3$

O composto M1 apresentou uma perda de massa de 34 Da. Isso indica a possível substituição de um átomo de cloro da molécula (35 Da) por um hidrogênio (1 Da). O experimento de fragmentação de íons mostrou m/z 243 (perda de 17 Da, eliminação de OH), m/z 216 (perda de 44 Da, eliminação de CO₂) e m/z 180 (perda de 36 Da, eliminação de HCl). A proposta de fragmentação encontra-se ilustrada na Figura 39. O outro produto encontrado (M2) foi o de m/z 310, referente ao DCF mono-hidroxilado.

Figura 39 – Mecanismo de fragmentação proposto para a molécula de m/z 260.

O único produto de degradação do DCF após o PFZ em meio anóxico foi então o composto orgânico de massa molecular de 260 Da (Figura 40).

Figura 40 – Redução proposta para o DCF após o PFZ.

Até o momento, o único estudo encontrado com uma proposta de mecanismo para a redução do DCF foi o de Yu et al. (2013). Neste estudo os pesquisadores utilizaram radiação γ para a degradação oxidativa e redutiva do DCF. Uma solução de 1 mmol DCF L^{-1} foi saturada com N_2O ou N_2 e em seguida submetida à radiação γ utilizando o equipamento Shepherd 109-86 Cobalt-60, numa razão de 7,72 krad min^{-1} , controlada por dosimetria Fricke. O mecanismo proposto pode ser visualizado na Figura 41.

Figura 41 – Mecanismo de redução do DCF utilizando irradiação γ .

Fonte: YU, H.; XU, J.; YAN, S.; COOPER, W. J.; SONG, W. Degradation of Diclofenac by Advanced Oxidation and Reduction Processes: Kinetic Studies, Degradation Pathways and Toxicity Assessments. **Water Research**, v. 47, n. 5, p. 1909-1918, 2013.

5.2.3 Testes Biológicos para as Degradações Realizadas com o DCF

5.2.3.1 Ensaio Ecotoxicológico com Sementes de Alface (*Lactuca sativa*)

A solução inicial não apresentou ecotoxicidade ao organismo-teste. O mesmo ocorreu com as amostras da saída do vaso de mistura (após o acoplamento), para todos os tratamentos testados. Esse é um resultado importante, pois demonstra que não houve geração de ecotoxicidade pelos processos testados.

5.3 Degradação das Sulfonamidas

Antes de iniciar os estudos de degradação das sulfonamidas, houve a necessidade de se encontrar a melhor condição cromatográfica para a separação das mesmas.

5.3.1 Método Cromatográfico para a Quantificação das Sulfonamidas (STZ e SMZ)

Inicialmente, realizaram-se medidas de absorção na região do UV-Vis dos fármacos (STZ e SMZ) para se determinar qual o comprimento de onda de detecção com maior absorção de cada fármaco. A Figura 42 apresenta os espectros de absorção das sulfonamidas estudadas. Os comprimentos de onda de maior absorbância são 289 nm (STZ) e 270 nm (SMZ), que passaram a ser monitorados pelo detector do cromatógrafo.

A escolha da coluna cromatográfica (fase estacionária), composição da fase móvel, vazão e a temperatura da coluna são as variáveis mais importantes e que mais afetam a sensibilidade e eficiência das corridas cromatográficas.

Optou-se pela escolha do etanol por este ser um solvente renovável e menos tóxico quando comparado aos mais comumente utilizados em cromatografia líquida (metanol e acetonitrila) e, com a ajuda de um planejamento fatorial, procurou-se utilizar uma vazão menor que a tradicionalmente utilizada (1 mL min^{-1}).

Figura 42 – Espectro de absorção no UV-Vis de 1 mg L^{-1} em água de: (a) STZ e (b) SMZ ($\lambda_{\text{máx.}} = 289$ e 270 nm , respectivamente).

Os fatores estudados no primeiro planejamento fatorial foram: vazão ($0,6$ e 1 mL min^{-1}) e porcentagem de etanol (30 e 50%) na fase móvel, composta de etanol e água. A Tabela 14 mostra o primeiro planejamento fatorial 2^2 , com duplicatas, com os fatores codificados.

Tabela 14 – Primeiro planejamento fatorial 2^2 com duplicatas, com os fatores codificados, para se determinar a melhor condição cromatográfica para a quantificação das sulfonamidas.

Fatores	Níveis	
	(-1)	(+1)
Vazão (mL min^{-1})	0,6	1
% Etanol	30	50

A resolução dos picos cromatográficos foi utilizada como a variável-resposta do planejamento fatorial, e, após os 8 experimentos gerados pelo *software* Statistica[®] 7.0, observou-se uma melhora na resolução dos picos cromatográficos com uma menor porcentagem de etanol na fase móvel, o que pode ser verificado na Figura 43.

Com a ajuda do gráfico de Pareto, Figura 44, verificou-se que a porcentagem de etanol na fase móvel era o fator mais significativo. Em seguida, optou-se por continuar o estudo da otimização com o objetivo de diminuir a porcentagem do solvente orgânico (etanol) e diminuir também a vazão do sistema.

Um novo planejamento fatorial, com triplicata no ponto central, foi gerado, com níveis da porcentagem de etanol (20, 30 e 40%) e vazões (0,4, 0,5 e 0,6 mL min^{-1}) mais baixos. Os fatores codificados deste novo planejamento podem ser vistos na Tabela 15.

Figura 43 – Superfície resposta do primeiro planejamento fatorial 2^2 para se determinar a melhor condição de separação cromatográfica das sulfonamidas.

Figura 44 – Gráfico de Pareto do primeiro planejamento fatorial 2^2 para se determinar a melhor condição de separação cromatográfica das sulfonamidas.

Tabela 15 – Segunda matriz do planejamento fatorial, com triplicata no ponto central, com variáveis codificadas, para determinar a melhor corrida cromatográfica para as sulfonamidas.

Fatores	Níveis		
	(-1)	0	(+1)
Vazão (mL min^{-1})	0,4	0,5	0,6
% Etanol	20	30	40

Neste novo planejamento a variável-resposta também foi a resolução dos picos cromatográficos do STZ e da SMZ. Como pode ser visualizado na Figura 45, os níveis menores forneceram uma melhor resolução.

Figura 45 – Superfície resposta do segundo planejamento fatorial para se determinar a melhor condição de separação cromatográfica das sulfonamidas.

As condições cromatográficas otimizadas foram então: fase móvel constituída de etanol e água (20:80 v/v), vazão de $0,4 \text{ mL min}^{-1}$, temperatura da coluna a 30°C , comprimentos de onda monitorados de 289 e 270 nm e tempo de corrida de 6 min. A Figura 46 mostra o cromatograma obtido para estas condições, onde o tempo de retenção para o STZ foi de 3,74 min e o da SMZ de 4,87 min.

Figura 46 – Cromatograma obtido por CLAE-DAD dos padrões de STZ e SMZ (1 mg L^{-1} de cada fármaco), em água, na melhor condição encontrada via planejamento fatorial: fase móvel etanol e água (20:80 v/v), vazão de $0,4 \text{ mL min}^{-1}$, a 30°C .

Posteriormente, foi construída uma curva analítica para cada fármaco, na faixa de concentração entre 10 e $2.000 \text{ } \mu\text{g L}^{-1}$. As curvas analíticas (Figura 47) foram feitas com 10 pontos em triplicata. Somente a partir de $40 \text{ } \mu\text{g L}^{-1}$ foi possível a detecção de ambos os fármacos.

Figura 47 – Curvas analíticas do (a) STZ e da (b) SMZ obtidas por CLAE-DAD.

5.3.2 Degradação das Sulfonamidas pelo Processo Ferro Zero

O estudo da degradação das sulfonamidas foi iniciado utilizando-se as NPFe⁰ e a lã de aço comercial e o mesmo planejamento experimental 2² do DCF, no qual variou-se o pH (3 e 5) e a vazão do sistema (20 e 40 mL min⁻¹). A variável-resposta utilizada foi a concentração das sulfonamidas, calculada pela integração dos respectivos picos cromatográficos. A solução a ser degradada foi preparada com 1 mg L⁻¹ de cada sulfonamida (STZ e SMZ). As porcentagens de remoção podem ser conferidas na Tabela 16.

Tabela 16 – Porcentagens de remoção das sulfonamidas após o PFZ utilizando-se NPFe⁰ e lã de aço comercial.

Ensaio	Vazão (mL min ⁻¹)	pH	STZ		SMZ	
			NPFe ⁰ (%)	Lã de aço (%)	NPFe ⁰ (%)	Lã de aço (%)
1	20	3	80,1	78,3	59,3	52,7
5	20	3	75,3	68,4	50,3	48,4
2	40	3	25,0	55,3	16,5	42,2
6	40	3	30,1	52,8	22,3	40,8
3	20	5	18,3	43,1	13,2	20,8
7	20	5	17,6	42,8	11,8	30,5
4	40	5	13,9	21,2	9,82	10,1
8	40	5	10,9	29,2	9,03	13,3
Erro-padrão (%)			1,9	3,2	2,7	2,8

Foram obtidas quatro superfícies-resposta (NPFe⁰ e lã de aço comercial) para o PFZ das sulfonamidas: STZ (Figuras 48a e 48c) e SMZ (Figuras 48b e 48d). Observa-se que as sulfonamidas se comportaram de maneira semelhante, sendo a região de maior remoção localizada ao redor dos níveis mais baixos testados no planejamento fatorial (pH 3 e vazão de 20 mL min⁻¹).

As NPFe⁰ removeram, em média, $77,7 \pm 1,9\%$ do STZ e $54,8 \pm 2,7\%$ da SMZ. Com a lã de aço comercial, foi possível remover, em média, $73,4 \pm 3,2\%$ de STZ e $50,6 \pm 2,8\%$ da SMZ. Verifica-se, então, que não houve diferenças estatisticamente significativas, para cada fármaco, no desempenho de cada uma das fontes de Fe⁰.

O STZ foi mais facilmente degradado do que a SMZ. Essa observação é condizente com vários trabalhos publicados que demonstram a maior estabilidade da SMZ em comparação com o STZ (WU et al., 2007; PAPAPANAGIOTOU; FLETOURIS; PSOMA, 2005; NOA et al. 2002). A menor estabilidade do STZ pode estar relacionada ao seu tautomerismo amida-imida.

Figura 48 – Superfície resposta do planejamento fatorial realizado para a degradação pelo PFZ do (a) STZ e da (b) SMZ, com NPFe^0 e do (c) STZ e da (d) SMZ, com lã de aço comercial.

Com o auxílio dos gráficos de Pareto (Figura 49) observa-se que as sulfonamidas se comportaram de maneira semelhante e que tanto o pH quanto a vazão foram estatisticamente significativos.

Figura 49 – Gráficos de Pareto obtidos no planejamento fatorial feito para o PFZ do (a) STZ e da (b) SMZ utilizando-se as NPF^0 e do (c) STZ e da (d) SMZ utilizando-se a lã de aço comercial.

5.3.3 Acoplamento do Processo Fenton ao Processo Ferro Zero

Para realizar o acoplamento do Processo Fenton ao PFZ repetiu-se o experimento com as melhores condições do PFZ ($\text{pH } 3$, vazão 20 mL min^{-1}) e utilizando-se ambas as fontes de ferro metálico.

Os cromatogramas obtidos em cada fase do tratamento podem ser visualizados na Figura 50.

Figura 50 – Cromatogramas (CLAE-DAD), onde: (—) solução inicial das sulfonamidas (1 mg L^{-1} de cada); (—) após PFZ e (—) após o Processo Fenton (pH 3 e vazão de 20 mL min^{-1}), utilizando-se (a) NPFe^0 e (b) lã de aço comercial.

Após 30 min de tratamento com o PFZ, utilizando-se as NPFe^0 , as concentrações do STZ e da SMZ diminuíram para 217 e $432 \text{ } \mu\text{g L}^{-1}$, respectivamente. Quando utilizou-se lã de aço comercial as concentrações diminuíram para 272 e $537 \text{ } \mu\text{g L}^{-1}$, respectivamente. Após o acoplamento, não foi possível calcular as concentrações das sulfonamidas porque estavam abaixo do limite de detecção do método ($40 \text{ } \mu\text{g L}^{-1}$), o que significa uma remoção $> 96\%$.

A concentração de ferro total também não ultrapassou a concentração máxima estipulada pela Resolução CONAMA N° 430/2011, permanecendo, em valores próximos a 9 mg L^{-1} ao longo de todo o PFZ utilizando-se ambas as fontes de Fe^0 . Após o Processo Fenton, as concentrações encontravam-se em valores menores que o mínimo da curva construída com o método da *o*-fenantrolina (5 mg L^{-1}).

As eficiências de degradação, medida em $\text{mg sulfonamida g}^{-1} \text{ Fe}$, podem ser observadas na Tabela 17.

Tabela 17 – Eficiências de remoção das sulfonamidas ($C_{\text{STZ},i} = C_{\text{SMZ},i} = 1 \text{ mg L}^{-1}$; $C_{\text{Fe}} \text{ residual} \cong 9 \text{ mg L}^{-1}$; reator de leito fixo: 100 mg de nanopartículas ou $7,39 \text{ g}$ de lã de aço comercial). Valores aproximados.

Sulfonamidas	Volume tratável (L)		$C_{\text{sulfonamida}}$ na saída ($\mu\text{g L}^{-1}$)		Remoção (mg)		Eficiência de remoção ($\text{mg sulfonamida g}^{-1} \text{ Fe}$)	
	NPFe^0	Lã	NPFe^0	Lã	NPFe^0	Lã	NPFe^0	Lã
STZ	11	821	220	270	8,58	598,6	86,7	81,1
SMZ	11	821	430	540	6,30	378	63,3	51,1

Observando-se a Tabela 17, verifica-se, novamente, que as eficiências das NPFe^0 e da lã de aço, na remoção dos fármacos, foram bastante semelhantes.

5.3.4 Identificação de Produtos de Degradação das Sulfonamidas por CLAE-EM

Inicialmente uma solução contendo apenas 1 mg STZ L⁻¹ em água foi analisada utilizando-se a técnica de CLAE acoplada a técnica de espectrometria de massas.

O cromatograma de íons totais, o espectro de massas e o cromatograma da amostra inicial de STZ (1 mg L⁻¹) são apresentados na Figura 51. O cromatograma de íons totais apresenta a banda do STZ no tempo de retenção de 3,72 min e isso é confirmado pela presença do íon molecular de massa/carga (m/z) igual a 256.

O mesmo foi realizado para a SMZ, como pode ser visto na Figura 52. O cromatograma de íons totais apresenta a banda do SMZ no tempo de retenção de 4,7 min, confirmado pela presença do íon molecular de m/z igual a 279.

Não foi detectado nenhum produto de degradação em nenhuma das duas etapas do tratamento, mesmo quando se usou o *software* LightSight®.

5.3.5 Testes Biológicos para as Degradações das Sulfonamidas

5.3.5.1 Ensaio Ecotoxicológico com Sementes de Alface (*Lactuca sativa*)

A solução inicial não apresentou ecotoxicidade ao organismo-teste. O mesmo ocorreu com as amostras após o acoplamento, independentemente da fonte de Fe⁰ utilizada. Novamente, não houve geração de ecotoxicidade pelos processos testados.

5.3.5.2 Ensaio de Atividade Antimicrobiana com *Escherichia coli*

As bactérias *E. coli* apresentaram uma taxa de sobrevivência de aproximadamente 49% na solução inicial (1 mg L⁻¹ de cada sulfonamida). A Figura 53 mostra que há uma tendência de diminuição da atividade antimicrobiana com tratamento, mas, estatisticamente, não se pode afirmar que houve uma melhora significativa (barras de erro na Figura 53).

Figura 51 – Análise cromatográfica da solução inicial de STZ (1 mg L⁻¹): (a) TIC (cromatograma de íons totais), (b) XIC (cromatograma de íons extraídos) de m/z 256 (c) espectro de massas da banda em 3,7 min e (d) espectro de íons fragmentos de m/z 256.

(a)

(b)

(c)

(d)

Figura 52 – Análise cromatográfica da solução inicial de SMZ (1 mg L^{-1}): (a) TIC (cromatograma de íons totais), (b) XIC (cromatograma de íons extraído) de m/z 279 (c) espectro de massas da banda em 4,7 min e (d) espectro de íons fragmentos de m/z 279.

(a)

(b)

(c)

(d)

Figura 53 – Média dos índices de sobrevivência das culturas da bactéria *E. coli* submetidas às amostras: controle, solução inicial das sulfonamidas, saída do reator de leito fixo e solução final tratada: (■) nanopartículas de Fe^0 e (■) lã de aço comercial.

5.4 Degradação da Norfloxacin

Inicialmente, foi construída uma curva analítica para a NOR entre 100 e 2.000 $\mu\text{g L}^{-1}$ (Figura 54).

Figura 54 – Curva analítica da NOR obtida por CLAE no intervalo entre 10 e 2.000 $\mu\text{g L}^{-1}$. Input: Ampliação da curva analítica no intervalo entre 10 e 50 $\mu\text{g L}^{-1}$.

As porcentagens de remoção do fármaco estão apresentados na Tabela 18. Os melhores resultados foram obtidos em pH 3 e vazão de 20 mL min^{-1} para ambas as fontes de Fe^0 .

Tabela 18 – Porcentagens de remoção da NOR pelo PFZ utilizando-se NPFe⁰ e lã de aço comercial.

Ensaio	Vazão (mL min ⁻¹)	pH	NPFe ⁰ (%)	Lã de aço (%)
1	20	3	66,8	65,9
5	20	3	71,0	68,4
2	40	3	62,8	62,8
6	40	3	65,1	59,8
3	20	5	38,2	32,2
7	20	5	34,1	38,4
4	40	5	49,5	39,0
8	40	5	43,2	41,7
Erro-padrão (%)			2,2	2,0

Ao se analisar os dados no *software* Statistica[®] 7.0, pode-se afirmar com as superfícies de resposta geradas que os melhores resultados de remoção da NOR são nos níveis inferiores de pH e vazão, 3 e 20 mL min⁻¹, respectivamente. As remoções foram, em média, de $68,9 \pm 2,2\%$ e $67,2 \pm 2,0\%$ utilizando-se NPFe⁰ e lã de aço comercial, respectivamente. A Figura 55 apresenta as superfícies de resposta obtidas, sendo a Figura 55a a superfície de resposta para os ensaios utilizando-se as NPFe⁰ e a Figura 55b utilizando-se a lã de aço comercial.

Figura 55 – Superfície resposta do planejamento para o PFZ da NOR utilizando-se (a) NPFe⁰ e (b) lã de aço comercial.

Observando-se os gráficos de Pareto (Figura 56), concluiu-se que a única variável significativa, para ambas as fontes de Fe⁰, foi o pH.

Figura 56 – Gráficos de Pareto gerados para o planejamento do PFZ da NOR utilizando-se (a) NPFe^0 e (b) lã de aço comercial.

5.4.1 Acoplamento do Processo Fenton ao Processo Ferro Zero para a Norfloxacin

O acoplamento do Processo Fento ao PFZ foi realizado com ambas as fontes de ferro metálico e no ponto ótimo (pH 3 e vazão de 20 mL min^{-1}).

Após a adição de H_2O_2 , atingiram-se degradações $> 96\%$ (concentração residual abaixo do limite de quantificação do método, $40 \mu\text{g L}^{-1}$). Não se observou a formação de produtos de degradação (Figura 57).

Figura 57 – Cromatogramas relativos à degradação da NOR: (—) solução inicial de NOR (1 mg L^{-1}); (—) após o PFZ e (—) após o Processo Fenton (pH 3 e vazão de 20 mL min^{-1}) utilizando-se (a) NPFe^0 e (b) lã de aço comercial.

O limite máximo imposto pela Resolução CONAMA Nº 403/2011 para o descarte de ferro dissolvido em corpos d'água ($15,0 \text{ mg L}^{-1}$) não foi ultrapassado em nenhuma das condições testadas. As concentrações, no estado estacionário, foram de aproximadamente 6 mg L^{-1} para os reatores de leito fixo preenchido com as NPFe^0 .

Para as nanopartículas, levando-se em conta a massa de 100 mg adicionada no reator de leito fixo e a concentração final de, aproximadamente, 6 mg Fe L^{-1} , seria possível o tratamento de 17 L de uma solução a 1 mg NOR L^{-1} . Como a concentração de saída do NOR é de, aproximadamente, $310 \text{ } \mu\text{g L}^{-1}$, isso significaria uma remoção de 11,5 mg de NOR.

Com a massa inicial de 7,39 g de lã de aço comercial seria então possível o tratamento de 1.232 L da solução a 1 mg NOR L^{-1} . Com uma concentração de saída de NOR de, aproximadamente, $330 \text{ } \mu\text{g L}^{-1}$, isso significaria uma remoção de 824,1 mg de NOR.

Ao se calcular então a massa de NOR removida por grama de Fe utilizado, verifica-se que as NPFe^0 removeram $115 \text{ mg NOR g}^{-1} \text{ Fe}$, enquanto a lã de aço comercial removeu $112 \text{ mg NOR g}^{-1} \text{ Fe}$. Portanto, não houve diferença significativa entre as eficiências das duas fontes de ferro metálico utilizadas.

5.4.2 Identificação de Produtos de Degradação da NOR por CLAE-EM

O cromatograma de íons totais da amostra inicial da NOR (1 mg L^{-1}) é apresentado na Figura 58. O cromatograma de íons totais apresenta a banda do NOR e é confirmada pela presença do íon molecular de massa/carga (m/z) igual a 320,1 no seu respectivo espectro de massas, já que a NOR possui a massa molar de 319, 331 g mol^{-1} .

Não foi possível identificar nenhum produto de degradação da NOR utilizando-se ambas as fontes de Fe^0 . Foi possível apenas observar a diminuição da intensidade do pico cromatográfico referente ao fármaco, como pode ser observado na Figura 59a e 59b, utilizando-se NPFe^0 e lã de aço comercial, respectivamente.

Figura 58 – TIC (cromatograma de íons totais) da solução inicial de NOR (1 mg L^{-1}).

Figura 59 – TIC (cromatograma de íons totais) da solução inicial de NOR (1 mg L^{-1}) após o PFZ utilizando-se (a) NPFe^0 e (b) lã de aço comercial (pH 3 e vazão de 20 mL min^{-1}).

5.4.3 Testes Biológicos para as Degradações da Norfloxacin

5.4.3.1 Ensaio Ecotoxicológico com Sementes de Alface (*Lactuca sativa*)

Nenhuma das amostras testadas com o antibiótico norfloxacin apresentou ecotoxicidade ao organismo-teste *Lactuca sativa*.

5.4.3.2 Ensaio de Atividade Antimicrobiana com *Escherichia coli*

No teste de susceptibilidade ao antimicrobiano NOR ($1,0 \text{ mg L}^{-1}$) apenas 37% das culturas da bactéria *E. coli* sobreviveram, aproximadamente. Nas amostras provenientes do tratamento com as NPFe^0 e H_2O_2 , a taxa de sobrevivência aumentou para aproximadamente 53% após a primeira etapa e 84% após o tratamento completo. Já com o uso da lã de aço comercial, as taxas foram de 34 e 49%, respectivamente (Figura 60). Embora não tenha sido observada a formação de produtos após o tratamento (na análise cromatográfica), aparentemente uma ou mais substâncias foram formadas com a lã de aço comercial que inibiram o crescimento das bactérias.

Figura 60 – Média dos índices de sobrevivência das culturas da bactéria *E. coli* submetidas às amostras: controle, solução inicial da NOR, saída do reator de leito fixo e solução final tratada: (■) nanopartículas de Fe^0 e (■) lã de aço comercial.

6 CONCLUSÕES

A rota sintética das nanopartículas de Fe^0 utilizada gerou partículas de escala nanométrica e em quantidade adequada para os ensaios de degradação dos fármacos. A morfologia esférica e a presença de Fe^0 , óxidos e hidróxido de ferro foram verificadas.

Com o uso do planejamento fatorial, determinou-se a melhor condição experimental para as degradações, dentro de um espaço de variáveis adequado para o sistema em estudo. Pôde-se estimar os erros experimentais associados às degradações que foram, em todos os casos, bem pequenos ($< 4\%$).

Ao se calcular a eficiência do Processo Ferro Zero (massa de fármaco removido por massa de ferro metálico empregado), observou-se que os resultados alcançados foram semelhantes, com exceção da remoção do DCF em meio oxídico, para a qual a lã de aço teve um desempenho significativamente melhor.

Após o Processo Ferro Zero, foi possível identificar apenas um produto de oxidação e um de redução do diclofenaco de sódio, a saber: o diclofenaco mono-hidroxilado — provavelmente o ácido {2-[(2,6-diclorofenil)amino]-5-hidroxifenil}acético — e o diclofenaco desclorado — provavelmente o ácido {2-[(2-clorofenil)amino]fenil}acético.

Na primeira etapa do sistema de tratamento proposto, o Processo Ferro Zero, as concentrações de ferro total já estavam em níveis seguros para o descarte ($< 15 \text{ mg L}^{-1}$) e as remoções dos fármacos variaram de 31,5 a 77,7%. Após o acoplamento do Processo Fenton (que constou, simplesmente, da adição de peróxido de hidrogênio), a concentração de ferro total ficou abaixo de 5 mg L^{-1} e as remoções foram todas maiores que 95%.

Nenhuma das amostras analisadas geraram ecotoxicidade para a semente de alface (*Lactuca sativa*).

O sistema proposto não foi capaz de remover significativamente a atividade antimicrobiana das sulfonamidas testadas (*Escherichia coli*); sendo os valores de percentagens de índice de sobrevivência da bactéria permanecendo em valores próximos da solução contendo apenas

os antibióticos. Porém, usando-se as nanopartículas de Fe^0 , foi possível remover uma alta percentagem (84%) da atividade antimicrobiana da norfloxacin.

Considerando-se apenas o custo realmente significativo envolvido na síntese das NPFe^0 — o do agente redutor (NaBH_4) — 100 mg de nanopartículas custam R\$ 2,85. Já para recheiar o reator de leito fixo com a lã de aço comercial (~ 7,50 g) o custo fica em torno de R\$ 0,60 (valores referentes à janeiro de 2015). Ou seja, o uso da lã de aço comercial tem um custo menor que o das nanopartículas de ferro.

Sendo assim, sugere-se o uso da lã de aço comercial por possuir um custo menor, facilidade de compra e pronta aplicação. A única vantagem das NPFe^0 é um potencial aparentemente maior de remoção de atividade antimicrobiana.

O processo contínuo (acoplamento Ferro Zero + Fenton) que atingiu o estado estacionário em 15 min de tratamento, capaz de, eficientemente, degradar duas classes de fármacos (um AINE e três antibióticos).

7 SUGESTÕES DE TRABALHOS FUTUROS

As NPFe^0 podem ser complexadas com uma série de ligantes, como o EDTA (ácido etilenodiaminotetraacético). Segundo a literatura, o uso de ligantes aumenta a quantidade de reações heterogêneas (Fe^0/O_2) e homogêneas (Fenton), além de evitar a formação de camadas de óxidos na superfície do Fe^0 e a precipitação do Fe(II) e Fe(III) . Assim sugere-se o estudo do PFZ seja realizado com as NPFe^0 complexadas para comparação da eficiência do processo com diferentes ligantes.

Como citado anteriormente, há estudos nos quais as NPFe^0 são sintetizadas juntamente com outros metais, como o cobalto, podendo ser utilizado como comparação quando o PFZ é realizado apenas com ferro metálico.

Pode-se verificar a possibilidade de utilizar outros materiais de baixo custo como fonte de ferro metálico, como os resíduos de ferro velho.

Outra possibilidade é realizar o PFZ em meio anóxico com compostos organoclorados ou nitroaromáticos para se observar a degradação redutiva destes compostos e, ao acoplar o Processo Fenton, observar se os produtos de degradação são mais susceptíveis ao processo oxidativo.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, (ANVISA). **Tecnologia em serviços de saúde: controle interno da qualidade para testes de sensibilidade a antimicrobianos**. Brasília, 2006. 58 p.

ALMEIDA, L. C.; BOCCHI, N.; ROCHA-FILHO, R. C.; BIAGGIO, S. R. Galvanostatic removal of Pb^{2+} ions from diluted solutions by the use of a membrane-less flow-through cell with stainless steel wool electrodes. **Journal of Brazilian Chemical Society**, v. 22, n. 9, p. 1686-1694, 2011.

AN, T.; YANG, H.; SONG, W.; LI, G.; LUO, H.; COOPER, W. J. Mechanistic considerations for the advanced oxidation treatment of fluoroquinolone pharmaceutical compounds using TiO_2 heterogeneous catalysis. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 114, n. 7, p. 2569-2575, 2010.

AMERICAN PUBLIC HEALTH ASSOCIATION (APHA). AMERICAN WATER WORKS ASSOCIATION (AWWA). Water Environment Federation (WEF). **Standard methods for the examination of water and wastewater**. 21 ed. Washington: American Public Health Association, 2005. p. 3-77.

BABIĆ, S.; PERIŠA, M.; ŠKORIĆ, I. Photolytic degradation of norfloxacin, enrofloxacin and ciprofloxacin in various aqueous media. **Chemosphere**, v. 91, n. 11, p. 1635-1642, 2013.

BARBENI, M.; MINERO, C.; PELIZZETTI, E. Chemical degradation of chlorophenols with Fenton's reagent. **Chemosphere**, v. 16, n. 10-12, p. 2225-2237, 1987.

BAREK, J.; CVACKA, J.; ZIMA, J.; DE MÉO, M.; LAGET, M.; MICHELON, J.; CASTEGNARO, M. Chemical degradation of wastes of antineoplastic agents amsacrine, azathioprine, asparaginase and thiopeta. **The Annals of Occupational Hygiene**, v. 42, n. 4, p. 259-266, 1998.

BARROS NETO, B.; SCARMINIO, I. S.; BRUNS, R. E. **Como fazer experimentos**. São Paulo: Bookman, 2010. 413p.

BATISTA, A. P. S.; NOGUEIRA, R. F. P. Parameters affecting sulfonamide photo-Fenton degradation — Iron complexation and substituent group. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**, v. 232, p. 8-13, 2012.

BAUTITZ, I. R.; VELOSA, A. C.; NOGUEIRA, R. F. P. Zero valent iron mediated degradation of the pharmaceutical diazepam. **Chemosphere**, v. 88, n. 6, p. 688-692, 2012.

BERTOLETTI, E.; ZAGATTO, P. A. Aplicação dos ensaios ecotoxicológicos e legislação pertinente. In: ZAGATTO, P. A.; BERTOLETTI, E. (Ed.) **Ecotoxicologia aquática: Princípios e aplicações**. São Carlos: Rima, 2006. Cap. 15, p. 347-382.

BILA, D. M.; DEZOTTI, M. Fármacos no meio ambiente. **Química Nova**, v. 26, n. 4, p. 523-530, 2003.

BORGES, Humberto Koch. **Utilização de esponja de lã de aço comercial como catalisador para a síntese de nanotubos de carbono**. 2007. 138 f. Dissertação (Mestrado em Química) — Departamento de Química, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2007.

BOYD, G.; REEMTSMA, H.; GRIMM, A.; MITRA, S. Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in surface and treated waters of Louisiana, USA and Ontario, Canada. **Science of the Total Environment**, v. 311, n. 1-3, p. 135-149, 2003.

BRATSCH, S. G. Standard electrode potentials and temperature coefficients in water at 298.15 K. **Journal of Physical and Chemical Reference Data**, v. 18, n. 1, p. 1-21, 1989.

BRYSKIER, A.; CHANTOT, J. F. Classification and structure-activity relationships of fluoroquinolones. **Drugs**, v. 49, n. 2, p. 16-28, 1995.

CALAMARI D.; ZUCCATO E.; CASTIGLIONI S.; BAGNATI R.; FANELLI R. Strategic survey of therapeutic drugs in the rivers Po and Lambro in northern Italy. **Environmental Science & Technology**, v. 37, n. 7, p. 1241-1248, 2003.

CALZA, P.; SAKKAS, V.; MEDANA, C.; BAIOCCHI, C.; DIMOU, A.; PELIZZETTI, E.; ALBANIS, T. Photocatalytic degradation study of diclofenac over aqueous TiO₂ suspensions. **Applied Catalysis B: Environmental**, v. 67, n. 3, p. 197-205, 2006.

CAO, M.; WANG, L.; WANG, L.; CHEN, J.; LU, X. Remediation of DDTs contaminated soil in a novel Fenton-like system with zero-valent iron. **Chemosphere**, v. 90, n. 8, p. 2303-2308, 2013.

CARBALLA, M.; OMIL, F.; LEMA, J. M.; LLOMPART, M.; GARCÍA-JARES, C.; RODRÍGUEZ, I.; GÓMEZ, M.; TERNES, T. Behavior of pharmaceuticals, cosmetics and hormones in a sewage treatment plant. **Water Research**, v. 38, n. 12, p. 2918-26, 2004.

CATTERALL W.; MACKIE K. Local anesthetics. In: HARDMAN J. G.; LIMBIRD L. E.; MOLINOFF, P. B.; RUDDON, R. W. **The pharmacological basis of therapeutics**. New York: McGraw-Hill, 1996. p. 331-347.

CAVALOTTI, L. F. R.; PERALTA-ZAMORA, P.; RODRIGUES, M. B.; PAIVA, T. C. B. Degradação de espécies nitroaromáticas e remediação de efluentes da indústria de explosivos, utilizando-se processos redutivos-oxidativos fundamentados no uso de ferro metálico. **Química Nova**, v. 32, n. 6, p.1504-1508, 2009.

CHAKRABARTI, S.; MITRA, P.; BANERJEE, P.; SARKAR, D. Reduction of hexavalent chromium present in wastewater by steel wool in a continuous flow system. **APCBEE Procedia**, v. 10, n.1, p. 59-63, 2014.

CHEN, B.; WANG, X.; WANG, C.; JIANG, W.; SHUPING, L. Degradation of azo dye direct sky blue 5B by sonication combined with zero-valent iron. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 18, n. 5, p. 1091-1096, 2011.

CHEN, J.; QIU, X.; FANG, Z.; YANG, M.; POKEUNG, T.; GU, F.; CHENG, W.; LAN, B. Removal mechanism of antibiotic metronidazole from aquatic solutions by using nanoscale-zero-valent iron particles. **Chemical Engineering Journal**, v. 181-182, p. 113-119, 2012.

CHEN, M.; CHU, W. Degradation of antibiotic norfloxacin in aqueous solution by

- visible-light-mediated C-TiO₂ photocatalysis. **Journal of Hazardous Materials**, v. 219-220, p. 183–189, 2012.
- CHEN, M.; CHU W. Photocatalytic degradation and decomposition mechanism of fluoroquinolones norfloxacin over bismuth tungstate: Experiment and mathematic model. **Applied Catalysis B: Environmental**, v. 168, p. 175-182, 2015.
- COELHO, A. D.; SANS, C.; AGÜERA, A.; GÓMEZ, M. J.; ESPLUGAS, S.; DEZOTTI, M. Effects of ozone pre-treatment on diclofenac: intermediates, biodegradability and toxicity assessment. **Science of the Total Environment**, v. 407, n. 11, p. 3572-3578, 2009.
- CRANE, R. A.; DICKINSON, M.; POPESCU, I. C.; SCOTT, T. B. Magnetite and zero-valent iron nanoparticles for the remediation of uranium contaminated environmental water. **Water Research**, v. 45, n. 9, p. 2931-2942, 2011.
- DEBLONDE, T.; COSSU-LEGUILLE, C.; HARTEMANN, P. Emerging pollutants in wastewater: A review of the literature. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, v. 214, n. 6, p. 442-448, 2011.
- DENG, N.; LUO, F.; WU, F.; XIAO, M.; WU, X. Discoloration of aqueous reactive dye solutions in the UV/Fe⁰ system. **Water Research**, v. 34, n. 8, p. 2408-2411, 2000.
- DENG, J.; SHAO, Y.; GAO, N.; TAN, C.; ZHOU, S.; HU, X. CoFe₂O₄ magnetic nanoparticles as a highly active heterogeneous catalyst of oxone for the degradation of diclofenac in water. **Journal of Hazardous Materials**, v. 262, p. 836-844, 2013.
- DICKINSON, M.; SCOTT, T. B. The application of zero-valent iron nanoparticles for the remediation of a uranium-contaminated waste effluent. **Journal of Hazardous Materials**, v. 178, n. 1-3, p. 171-179, 2010.
- DOMBEK, T.; DOLAN, E.; SCHULTZ, J.; KLARUP, D. Rapid reductive dechlorination of atrazine by zero-valent iron under acidic conditions. **Environmental Pollution**, v. 111, n. 1, p. 21-27, 2001.
- DOWLING, A. **Nanoscience and nanotechnologies: opportunities and uncertainties**. London: The Royal Society, 2004. p. 12-24.
- DUONG, H. A.; PHAM, N. H.; NGUYEN, H. T.; HOANG, T. T.; PHAM, H. V.; PHAM, V. C.; BERG, M.; GIGER, W.; ALDER, A. C. Occurrence, fate and antibiotic resistance of fluoroquinolone antibacterials in hospital wastewaters in Hanoi, Vietnam. **Chemosphere**, v. 72, n. 6, p. 968-973, 2008.
- ESCHER, B. I.; BAUMGARTNER, R.; KOLLER, M.; TREYER, K.; LIENERT, J.; McARDELL, C. S. Environmental toxicology and risk assessment of pharmaceuticals from hospital wastewater. **Water Research**, v. 45, n. 1, p. 75-92, 2011.
- FANG, Z.; CHEN, J.; QIU, X.; QIU, X.; CHENG, W.; ZHU, L. Effective removal of antibiotic metronidazole from water by nanoscale zero-valent iron particles. **Desalination**, v. 268, n. 1-3, p. 60-67, 2011.
- FENT, K.; WESTON, A. A.; CAMINADA, D. Ecotoxicology of human pharmaceuticals. **Aquatic Toxicology**, v. 72, n. 2, p. 122-159, 2006.

FENTON, H. J. H. Oxidation of tartaric acid in presence of iron. **Journal of the Chemical Society, Transactions**, v. 65, p. 899-910, 1894.

FRANCO, M. S.; AZEVEDO, E. B. Color removal of Remazol[®] dyebaths wastewater by UV/H₂O₂ does not decrease TOC, BOD/COD, and toxicity of the effluent. **Desalination and Water Treatment**, v. 52, n. 7-9, p. 1600-1607, 2014.

GHAUCH, A. Degradation of benomyl, picloram, and dicamba in a conical apparatus by zero-valent iron powder. **Chemosphere**, v. 43, n. 8, p. 1109-1117, 2001.

GHAUCH, A.; TUQAN, A.; ASSI, H. A. Antibiotic removal from water: Elimination of amoxicillin and ampicillin by microscale and nanoscale iron particles. **Environmental Pollution**, v. 154, n. 5, p. 1626-1635, 2009.

GHAUCH, A.; ASSI, H. A.; TUQAN, A. Investigating the mechanism of clofibric acid removal in Fe⁰/H₂O systems. **Journal of Hazardous Materials**, v. 176, n. 1-3, p. 48-55, 2010.

GILLHAM, R. W. **Recent advances in ground-water pollution control and remediation**. Dordrecht: Kluwer Academic, 1996. p. 249-274.

GILLHAM, R. W.; O'HANNESIN, S. F. Enhanced degradation of halogenated aliphatics by zero-valent iron. **Ground Water**, v. 32, n. 6, p. 958-967, 1994.

GIRI, A. S.; GOLDBERGER, A. K. Fenton, photo-Fenton, H₂O₂ photolysis, and TiO₂ photocatalysis for dipyrone oxidation: Drug removal, mineralization, biodegradability, and degradation mechanism. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 53, n. 4, p. 1351-1358, 2014.

GROMBONI, C. F.; DONATI, G. L.; MATOS, W. O.; NEVES, E. F. A.; NOGUEIRA, A. R. A.; NÓBREGA, J. A. Evaluation of metabisulfite and a commercial steel wool for removing chromium (VI) from wastewater. **Environmental Chemistry Letters**, v. 8, n. 1, p. 73-77, 2010.

GUIMARÃES, D. O.; MOMESSO, L. S.; PUPO, M. T. Antibióticos: Importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Química Nova**, v. 33, n. 3, p. 667-679, 2010.

GUIMARÃES, J. R.; BARBOSA, I. M.; MANIERO, M. G.; RATH, S. Abamectin degradation by advanced oxidation processes: Evaluation of toxicity reduction using *Daphnia similis*. **Journal of Advanced Oxidation Technologies**, v. 17, n. 1, p. 82-92, 2014.

HABER, F.; WEISS, J. The catalytic decomposition of hydrogen peroxide by iron salts. **Proceedings of the Royal Society of London: Part A**, v. 147, n. 861, p. 332-351, 1934.

HAQUE, M. M.; MUNEER, M. Photodegradation of norfloxacin in aqueous suspensions of titanium dioxide. **Journal of Hazardous Materials**, v. 145, n. 1-2, p. 51-57, 2007.

HARTMANN, J.; BARTELS, P.; MAU, U.; WITTER, M.; VON TÜMPLING, W.; HOFMANN, J.; NIETZSCHMANN, E. Degradation of the drug diclofenac in water by sonolysis in presence of catalysts. **Chemosphere**, v. 70, n. 3, p. 453-461, 2008.

HE, Y.; GAO, J-F.; FENG, F-Q.; LIU, C.; PENG, Y-Z.; WANG, S-Y. The comparative study on the rapid decolorization of azo, anthraquinone and triphenylmethane dyes by zero-valent iron. **Chemical Engineering Journal**, v. 179, n. 1, p. 8-18, 2012.

HIGNITE, C.; AZARNOFF, D. L. Drugs and drug metabolites as environmental contaminants: Chlorophenoxyisobutyrate and salicylic acid in sewage water effluent. **Life Sciences**, v. 20, n. 2, p.337-342, 1977.

HIJOSA-VALSERO, M.; FINK, G.; SCHLÜSENER, M. P.; SIDRACH-CARDONA, R.; MARTÍN-VILLACORTA, J.; TERNES, T.; BÉCARES, E. Removal of antibiotics from urban wastewater by constructed wetland optimization. **Chemosphere**, v. 83, n. 5, p. 713-719, 2011.

HIRAMATSU, K.; ARITAKA, N.; HANAKI, H.; KAWASAKI, S.; HOSODA, Y.; HORI, S.; FUKUCHI, Y.; KOBAYASHI, I. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. **The Lancet**, v. 350, n. 9092, p. 1670-1673, 1997.

HOFMANN, J.; FREIER, U.; WECKS, M.; HOHMANN, S. Degradation of diclofenac in water by heterogeneous catalytic oxidation with H₂O₂. **Applied Catalysis B: Environmental**, v. 70, n. 1-4, p. 447-451, 2007.

HUANG, C. P.; DONG, C.; TANG, Z. Advanced chemical oxidation: Its present role and potential future in hazardous waste treatment. **Waste Management**, v. 13, n. 5-7, p. 361-377, 1993.

IMS HEALTH. IMS Brasil. **Saiba o que impulsiona o Sistema de Saúde Brasileiro**. 2012. Disponível em: <http://www.imshealth.com/portal/site/ims/menuitem.d248e29c86589c9c30e81c033208c22a/?vgnnextoid=c42ae9161a3f2310VgnVCM100000ed152ca2RCRD&cpsexcurrchannel=1>>. Acesso em: 16 abr. 2012.

JONES, O. A. H.; VOULVOULIS, N; LESTER, J. N. Aquatic environmental assessment of the top 25 English prescription pharmaceuticals. **Water Research**, v. 36, n. 20, p. 5013-5022, 2008.

KUMMERER, K. Drugs in the environment: Emission of drugs, diagnostic aids and disinfectants into wastewater by hospitals in relation to other sources – A review. **Chemosphere**, v. 45, n. 6-7, p. 957-969, 2001.

KUMMERER, K. **Pharmaceuticals in the environment**: Scope of the book and introduction. Berlin: Springer-Verlag, 2004. v. 2, p. 3-11.

KUMMERER, K. Antibiotics in the aquatic environment - A review - Part I. **Chemosphere**, v.75, n. 4, p.417-434, 2009.

KUHN, L. T.; BOJESSEN, A.; TIMMERMAN, L.; NIELSEN, M. M.; MØRUP, S. Structural and magnetic properties of core-shell iron-iron oxide nanoparticles. **Journal of Physics: Condensed Matter**, v. 14, n. 49, p. 13551-13567, 2002.

LE, T. X.; MUNEKAGE, Y. Residues of selected antibiotics in water and mud from shrimp ponds in mangrove areas in Vietnam. **Marine Pollution Bulletin**, v. 49, n. 11-12, p. 922-929, 2004.

- LEE, J. D. **Química inorgânica não tão consisa**. São Paulo: Edgard Blucher, 1999. 327 p.
- LESTON, S.; NEBOT, C.; NES, M.; CEPEDA, A.; PARDAL, M.A.; RAMOS, F. Sulfathiazole: Analytical methods for quantification in seawater and macroalgae. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 39, n. 1, p. 77-84, 2015.
- LI, X-Q; ELLIOT, D. W.; ZHANG W-X. Zero-valent iron nanoparticles for abatement of environmental pollutants: Materials and engineering aspects. **Critical Reviews in Solid State and Materials Sciences**, v. 31, n. 4, p. 111-122, 2006.
- LI, W.; NANABOINA, V.; ZHOU, Q.; KORSHIN, G.V. Effects of Fenton treatment on the properties of effluent organic matter and their relationships with the degradation of pharmaceuticals and personal care products. **Water Research**, v. 46, n. 2, p. 403-412, 2012.
- LIAO, C-H.; KANG, S-F.; HSU, Y-W. Zero-valent iron reduction of nitrate in the presence of ultraviolet light, organic matter and hydrogen peroxide. **Water Research**, v. 37, n. 17, p. 4109-4118, 2003.
- LIU, C.; NANABOINA, V.; KORSHIN, G. V.; JIANG, W. Spectroscopic study of degradation products of ciprofloxacin, norfloxacin and lomefloxacin formed in ozonated wastewater. **Water Research**, v. 46, n. 16, p. 5235-5246, 2012.
- MALPASS, G. R. P.; MIWA, D. W.; GOMES, L.; AZEVEDO, E. B.; VILELA, W. F. D.; FUKUNAGA, M. T.; GUIMARÃES, J. R.; BERTAZZOLI, R.; MACHADO, S. A. S.; MOTHEO, A. J. Photo-assisted electrochemical degradation of the commercial herbicide atrazine. **Water Science & Technology**, v. 62, n. 12, p. 2729-2736, 2010.
- MARTEL, A. E.; SMITH, H. J.; MOTEKAITIS, R. J. NIST: Critically selected stability constants of metal complexes. **NIST Standard Reference Database 46**, versão 8.0, Texas A&M University, 2004.
- MELO, S. A. S.; TROVÓ, A. G.; BAUTITZ, I. R.; NOGUEIRA, R. F. P. Degradação de fármacos residuais por processos oxidativos avançados. **Química Nova**, v. 32, n. 1, p. 188-197, 2009.
- MITRA, P.; BANERJEE, P.; SARKAR, D.; CHAKRABARTI, S. Commercial steel wool for reduction of hexavalent chromium in wastewater: batch kinetic studies and rate model. **International Journal Environmental Science and Technology**, v. 11, n. 2, p. 449-460, 2014.
- MONTAGNER, C. C.; JARDIM, W. F. Spatial and seasonal variations of pharmaceuticals and endocrine disruptors in the Atibaia river, São Paulo state (Brazil). **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 22, n. 8, p. 1462-1562, 2011.
- MONTEIRO, R. A. R.; MIRANDA, S. M.; VILAR, V. J. P.; PASTRANA-MARTÍNEZ, L. M.; TAVARES, P. B.; BOAVENTURA, R. A. R.; FARIA, J. L.; PINTO, E.; SILVA, A. M. T. N-modified TiO₂ photocatalytic activity towards diphenhydramine degradation and *Escherichia coli* inactivation in aqueous solutions. **Applied Catalysis B: Environmental**, v. 162, n. 1, p. 66-74, 2015.
- MU, Y.; YU, H-Q.; ZHENG, J-C.; ZHANG, S-J.; SHENG, G-P. Reductive degradation of nitrobenzene in aqueous solution by zero-valent iron. **Chemosphere**, v. 54, n. 7, p. 789-794, 2004.

NIETO, A.; BORRULL, F.; MARCÉ, R. M.; POCURULL, E. Selective extraction of sulfonamides, macrolides and other pharmaceuticals from sewage sludge by pressurized liquid extraction. **Journal of Chromatography A**, v. 1174, n. 1-2, p. 125-131, 2007.

NIE, E.; WANG, D.; YANG, X.; LUO, X.; ZHENG, Z. Degradation of diclofenac by ultrasonic irradiation: Kinetic studies and degradation pathways. **Chemosphere**, v. 113, p. 165-170, 2014.

NIU, H.; DIZHANG; MENG, Z.; CAI, Y. Fast defluorination and removal of norfloxacin by alginate/Fe@Fe₃O₄ core/shell structured nanoparticles. **Journal of Hazardous Materials**, v. 227-228, n. 15, p.195-203, 2012.

NOA, M.; PEREZ, N.; GUTIERREZ, R.; ESCOBAR, I.; DIAZ, G. Stability of sulfonamides, nitrofurans, and chloramphenicol residues in preserved raw milk samples measured by liquid chromatography. **Journal of AOAC International**, v. 85, n. 6, p. 1415-1419, 2002.

NOGUEIRA, R. F. P.; TROVÓ, A. G.; SILVA, M. R. A.; VILLA, R. D.; OLIVEIRA, M. C. Fundamentos e aplicações ambientais dos processos Fenton e foto-Fenton. **Química Nova**, v. 30, n. 2, p. 400-408, 2007.

OH, S.; CHIU, P. C.; KIM, B. J.; CHA, D. K. Enhancing Fenton oxidation of TNT and RDX through pretreatment with zero-valent iron. **Water Research**, v. 37, n. 17, p. 4275-4283, 2003.

ORTEGA, M. C.; MORENO, M. T.; ORDOVAS, J.; AGUADO, M. T. Behaviour of different horticultural species in phytotoxicity bioassays of bark substrates. **Scientia Horticulturae**, v. 66, n. 1-2, p. 125-132, 1996.

ÖZER, A.; ALTUNDOĞAN, H. S.; ERDEM, M.; TÜMEN, F. A study on the Cr (VI) removal from aqueous solutions by steel wool. **Environmental Pollution**, v. 97, n. 1-2, p. 107-112, 1997.

PAPAPANAGIOTOU, E. P.; FLETOURIS, D. J.; PSOMAS, E. I. Effect of various heat treatments and cold storage on sulphamethazine residues stability in incurred piglet muscle and cow milk samples. **Analytica Chimica Acta**, v. 529, p. 305-309, 2005.

PAROLIN, F.; NASCIMENTO, U. M.; AZEVEDO, E. B. Microwave-enhanced UV/H₂O₂ degradation of an azo dye (tartrazine): optimization, colour removal, mineralization and ecotoxicity. **Environmental Technology**, v. 34, n. 10, p. 1247-1253, 2013.

PEREIRA, A. M. P. T.; SILVA, L. J. H.; MEISEL, L. M.; LINO, C. M.; PENA, A. Environmental impact of pharmaceuticals from Portuguese wastewaters: geographical and seasonal occurrence, removal and risk assessment. **Environmental Research**, v. 136, p. 108-119, 2015.

PEREIRA, W. S.; FREIRE, R. S. Ferro Zero: Uma nova abordagem para o tratamento de águas contaminadas com compostos orgânicos poluentes. **Química Nova**, v. 28, n. 1, p. 130-136, 2005.

PEREIRA FILHO, E. R. **Planejamento fatorial em química: maximizando a obtenção de resultados**. São Carlos: EdUFSCar, 2015. 88p.

PÉREZ-ESTRADA, L. A.; MALATO, S.; GERNJAK, W.; AGÜERA, A.; THURMAN, E. M.; FERRER, I.; FERNÁNDEZ-ALBA, A. R. Photo-Fenton degradation of diclofenac: Identification of main intermediates and degradation pathway. **Environmental Science & Technology**, v. 39, n. 21, p. 8300-8306, 2005.

PÉREZ-MOYA, M.; GRAELLS, M.; CASTELLS, G.; AMIGÓ, J.; ORTEGA, E.; BUHIGAS, G.; PÉREZ, L. M.; MANSILLA, D. Characterization of the degradation performance of the sulfamethazine antibiotic by photo-Fenton process. **Water Research**, v. 44, n. 8, p. 2533-2540, 2010.

PERINE, J. A. L.; SILVA, B. F.; NOGUEIRA, R. F. P. Zero-valent iron mediated degradation of ciprofloxacin – Assessment of adsorption, operational parameters and degradation products. **Chemosphere**, v. 117, p. 345-352, 2014.

PIGNATELLO, J. J.; OLIVEROS, E.; MacKAY, A. Advanced oxidation processes for organic contaminant destruction based on the Fenton reaction and related chemistry. **Critical Reviews in Environmental Science and Technology**, v. 36, n. 6, p. 1-84, 2006.

PONDER, S. M.; DARAB, J. G.; MALLOUK, T. E. Remediation of Cr(VI) and Pb(II) aqueous solutions using supported, nanoscale zero-valent iron. **Environmental Science & Technology**, v. 34, n. 12, p. 2564-2569, 2000.

PORTAL BRASIL. Ciência e Tecnologia. Tecnologia em Saúde. **Indústria Farmacêutica**. 2012. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/sobre/cienciaetecnologia/tecnologia-em-saude>>. Acesso em: 16 abr 2012.

RAJA, P.; BOZZI, A.; JARDIM, W. F.; MASCOLO, G.; RENGANATHAN, R.; KIWI, J. Reductive/oxidative treatment with superior performance relative to oxidative treatment during the degradation of 4-chlorophenol. **Applied Catalysis B: Environmental**, v. 59, n. 3-4, p. 249-257, 2005.

RENOUX, A. Y.; TYAGI, R. D.; SAMSON, R. Assessment of toxicity reduction after metal Removal in bioleached sewage sludge. **Water Research**, v. 35, n. 6, p. 1415-1424, 2001.

RICHARDSON, M. L.; BOWRON, J. M. The fate of pharmaceutical chemicals in aquatic environment. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 37, n. 1, p. 1-12, 1985.

RIGOBELLO, Eliane Sloboda. **Avaliação da remoção de diclofenaco e formação de subprodutos em tratamento de água**. 2012. 259 f. Tese (Doutorado em Química Analítica e Inorgânica) – Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2012.

RODRIGUEZ-MOZAZ, S.; CHAMORRO, S.; MARTI, E.; HUERTA, B.; GROS, M.; SÀNCHEZ-MELSIÓ, A.; BORREGO, C. M.; BARCELÓ, D.; BALCÁZAR, J. L. Occurrence of antibiotics and antibiotic resistance genes in hospital and urban wastewaters and their impact on the receiving river. **Water Research**, v. 69, n. 1, p. 234-242, 2015.

ROSSI, D.; BELTRAMI, M. Sediment ecological risk assessment: in situ and laboratory toxicity testing of Lake Orta sediments. **Chemosphere**, v. 37, n. 14-15, p. 2885-2894, 1998.

SAYLES, G. D.; YOU, G.; WANG, M.; KUPFERLE, M. J. DDT, DDD, and DDE dechlorination by zero-valent iron. **Environmental Science & Technology**, v. 31, n. 12, p. 3448-3454, 1997.

SHEMER, H.; KUNUKCU, Y. K.; LINDEN, K. G. Degradation of the pharmaceutical metronidazole via UV, Fenton and photo-Fenton processes. **Chemosphere**, v. 63, n. 2, p. 269-276, 2006.

SIMÕES, M. S.; MANDAIL, R. H.; BARBOSA, S.; NOGUEIRA, M. L. Padronização de bioensaios para detecção de compostos alelopáticos e toxicantes ambientais utilizando alface. **Biotemas**, v. 26, n. 3, p. 29-36, 2013.

SOHN, K.; KANG, S. W.; AHN, S.; WOO, M.; YANG, S-K. Fe(0) nanoparticles for nitrate reduction: stability, reactivity, and transformation. **Environmental Science & Technology**, v. 40, n. 17, p. 5514-5519, 2006.

SOUZA, C. R. L.; PERALTA-ZAMORA, P. Degradação redutiva de azo-corantes utilizando-se ferro metálico. **Engenharia Sanitária e Ambiental**, v. 11, n.1, p. 16-20, 2006.

SOUZA, C. R. L.; PERALTA-ZAMORA, P. Degradação de corantes reativos pelo sistema ferro metálico/peróxido de hidrogênio. **Química Nova**, v. 28, n. 2, p. 226-228, 2005.

SOUSA, M. A.; GONÇALVES, C.; VILAR, V. J. P.; BOAVENTURA, R. A. R.; ALPENDURADA, M. F. Suspended TiO₂-assisted photocatalytic degradation of emerging contaminants in a municipal WWTP effluent using a solar pilot plant with CPCs. **Chemical Engineering Journal**, v. 198–199, p. 301-309, 2012.

STEVEN, M. G.; OLSEN, S. C. Comparative analysis of using MTT and XTT in colorimetric assays for quantitating bovine neutrophil bactericidal activity. **Journal of Immunological Methods**, v. 157, n. 1-2, p. 225-231, 1993.

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

SUAREZ, S.; DODD, M. C.; OMIL, F.; VON GUNTEN, U. Kinetics of triclosan oxidation by aqueous ozone and consequent loss of antibacterial activity: Relevance to municipal wastewater ozonation. **Water Research**, v. 42, n. 12, p. 2481-2490, 2007.

SWEENY, K. H.; FISCHER, J. R. **Reductive degradation of halogenated pesticides**. US 3 640 821, 8 feb. 1972.

SWEETMAN, S.C. **Martindale**: The complete drug reference. London: Pharmaceutical Press, 2002. 4160 p.

TAUCHERT, Elias. **Degradação de espécies organocloradas por processos avançados envolvendo ferro metálico**. 2006. 100 f. Dissertação (Mestrado em Química Analítica) — Departamento de Química, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2006.

TERNES, T. A. Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. **Water Research**, v. 32, n. 1, p. 3245-3260, 1998.

THUY, H. T. T.; NGUYEN, T. D. The potential environmental risks of pharmaceuticals in Vietnamese aquatic systems: case study of antibiotics and synthetic hormones. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 20, n. 11, p. 8132-8140, 2013.

TIAN, B.; DONG, R.; ZHANG, J.; BAO, S.; YANG, F.; ZHANG, J. Sandwich-structured AgCl@Ag@TiO₂ with excellent visible-light photocatalytic activity for organic pollutant degradation and *E. coli* K12 inactivation. **Applied Catalysis B: Environmental**, v. 158-159, p. 76-84, 2014.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. **Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs)**. 2012. Disponível em: <<http://epa.gov/ppcp>>. Acesso em: 13 dez. 2013.

VALENTIM, A. C. S.; DEZOTTI, M. Ensaios de toxicidade. In: DEZOTTI, M. (Ed.). **Processos e técnicas para o controle ambiental de efluentes líquidos**. Rio de Janeiro: E-papers, 2008. p. 309–360.

VELÁSQUEZ, M.; SANTANDER, P.; CONTRERAS, D. R.; YÁÑEZ, J. ZAROR, C.; SALAZAR, R. A.; PÉREZ-MOYA, M.; MANSILLA, H. D. Oxidative degradation of sulfathiazole by Fenton and photo-Fenton reactions. **Journal of Environmental Science and Health, Part A**, v. 49, n. 6, p. 661-670, 2014.

VILELA, Simone. **Ação de diferentes fotossensibilizadores na terapia fotodinâmica antimicrobiana**. 2010. 79 f. Dissertação (Mestrado em Biopatologia Bucal) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, São José dos Campos, 2010.

VITAL, T. M.; REIS, C.; GARCÍA-ZAPATA, M. T. A.; CUNHA, L. C. Estudo comparativo de duas técnicas farmacopéicas de avaliação da atividade antimicrobiana dos fármacos: Nistatina, eritromicina, neomicina e gentamicina. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 40, n. 2, p. 219-227, 2004.

VOGNA, D.; MAROTTA, R.; NAPOLITANO, A.; ANDREOZZI, R.; D' ISCHIA, M. Advanced oxidation of the pharmaceutical drug diclofenac with UV/H₂O₂ and ozone. **Water Research**, v. 38, n. 2, p. 414-422, 2004.

WALSH, C. **Antibiotics: Actions, origins, resistance**. Washington: ASM Press, 2003. 335 p.

WAMMER, K.; LAPARA, T. M.; MCNEILL K.; ARNOLD, W. A.; SWACKHAMER, D. L. Changes in antibacterial activity of triclosan and sulfa drugs due to photochemical transformations. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 25, n. 6, p.1480-1486, 2006.

WEI, M-C; WANG, K-S; HUANG, C-L; CHIANG; CHANG, T-J; LEE S-S; CHANG S-H. Improvement of textile dye removal by electrocoagulation with low-cost steel wool cathode reactor. **Chemical Engineering Journal**, v. 192, p. 37-44, 2012.

WEIGEL, S.; BERGER, U.; JENSEN, E.; KALLENBORN, R.; THORESEN, H.; UHNERFUSS, H. Determination of selected pharmaceuticals and caffeine in sewage and seawater from Tromsø/Norway with emphasis on ibuprofen and its metabolites. **Chemosphere**, v. 56, n. 6, p. 583-592, 2004.

WESTERHOFF, P.; JAMES, J. Nitrate removal in zero-valent iron packed columns. **Water Research**, v. 37, n. 8, p. 1818-1830, 2003.

WHITESIDES, G. M. Nanoscience, nanotechnology, and chemistry. **Small**, v. 1, n. 2, p. 172-175, 2005.

WRITER, J. H.; FERRER, I.; BARBER, L. B.; THURMAN, E. M. Widespread occurrence of neuro-active pharmaceuticals and metabolites in 24 Minnesota rivers and wastewaters.

Science of the Total Environment, v. 461-462, p. 519-527, 2013.

WU, Y. L.; LI, C.; LIU, Y. J.; SHEN, J. Z. Validation method for the determination of sulfonamide residues in bovine milk by HPLC. **Chromatographia**, v. 66, n. 3-4, p. 191-195, 2007.

XIA, S.; GU, Z.; ZHANG, Z.; ZHANG, J.; HERMANOWICZ, S.W. Removal of chloramphenicol from aqueous solution by nanoscale zero-valent iron particles. **Chemical Engineering Journal**, v. 257, n. 12, p. 98-104, 2014.

XU, W-H.; ZHANG, G.; ZOU, S-C.; LI, X-D.; LIU, Y-C. Determination of selected antibiotics in the Victoria Harbour and the Pearl River, South China using high performance liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry. **Environmetal Pollution**, v. 145, n. 3, p. 672-679, 2007.

YU, H.; XU, J.; YAN, S.; COOPER, W. J.; SONG, W. Degradation of diclofenac by advanced oxidation and reduction processes: Kinetic studies, degradation pathways and toxicity assessments. **Water Research**, v. 47, n. 5, p. 1909-1918, 2013.

ZHANG, Y.; GEIBEN, S.-U.; GAL, C. Carbamazepine and diclofenac: Removal in wastewater treatment plants and occurrence in water bodies. **Chemosphere**, v. 73, n. 8, p. 1151-1161, 2008.

ZHANG, W.; QUAN, X.; WANG, J.; ZHANG, Z.; CHEN, S. Rapid and complete dechlorination of PCP in aqueous solution using Ni-Fe nanoparticles under assistance of ultrasound. **Chemosphere**, v. 65, n. 1, p. 58-94, 2006.

ZHA, S.; CHENG, Y.; GAO, Y.; CHEN, Z.; MEGHARAJ, M.; NAIDU, R. Nanoscale zero-valent iron as a catalyst for heterogeneous Fenton oxidation of amoxicillin. **Chemical Engineering Journal**, v. 255, n. 1-3, p. 141-158, 2014.

ANEXO I

Laudo do fármaco Norfloxacin (NOR), fornecido pela Farmácia Purifarma (Araraquara/SP).

07/09/13 14:40 FROM: H.C / ANA LUIZA PAGE:01

PRODUTO.: NORFLOXACINA EMISSAO.: 05/03/12
 FABRIC.: 13/09/11 PROCED.: BRASIL N.FISCAL.: 041352
 VALIDADE.: 12/09/15 ORIGEM.: CHINA
 LOTE FAB/INTERNO.: 201109384

NOME DO PRODUTO: NORFLOXACINA
 DCB: 06497
 FABRICANTE: ZHEJIANG NED-DANKONG
 FORMULA MOLECULAR: C16H18FN3O3
 PESO MOLECULAR: 319.34
 TIPO: FARMACEUTICO ATIVO
 CAT. TERAPEUTICA: ANTIBIOTICO

RESULTADO DA ANALISE: E.A.: 145/12 U.F.: 21.568/12

TESTES	ESPECIFICACOES	RESULTADOS
ASPECTO FISICO:	PO CRISTALINO BRANCO A AMARELO PALIDO	DE ACORDO
SOLUBILIDADE:	POUCO SOLUVEL EM ACETONA, ETANOL E EM AGUA LIVREMENTE SOLUVEL EM ACIDO ACETICO INSOLUVEL EM ETHER FRACAMENTE SOLUVEL EM CLOROFORMIO MUITO POUCO SOLUVEL EM METANOL E EM ACETATO DE ETILA	DE ACORDO
IDENTIFICACAO:	I.R. / U.V.	DE ACORDO
PERDA POR SECAGEM:	MAX. 1.0%	0.37%
RESIDUO POR INCINERACAO:	MAX. 0.1%	0.02%
METAIS PESADOS:	MAX. 15 ug/g	< 15 ug/g
IMPUREZAS RELATADAS:	MAX. 0.5%	< 0.5%
DOSEAMENTO NORFLOXACINA:	99 - 101% (BASE ANIDRA)	100.67%
+SOLVENTES RESIDUAIS:	DIMETILSULFOXIDO MAX. 5000 PPM ETANOL MAX. 5000 PPM	4100 PPM 40.70 PPM

OBS.: DADOS RESULTANTES DA AVALIACAO ANALITICA REALIZADA PELO FABRICANTE/
 FORNECEDOR (USP 33).
 ESTE INSUMO FOI DISTRIBUIDO PELA PURIFARMA NA EMBALAGEM ORIGINAL
 DO FABRICANTE/FORNECEDOR.
 +TESTE ADICIONAL REALIZADO DE ACORDO COM ORIENTACAO DO FABRICANTE
 (USP 32).

RESULTADO: APROVADO

Flavio D. Morelli
 FARM. RESP. CREA-SP N° 24.285

Purifarma

Escritório e Vendas - Rua Cel. Cabrita, 131 - CEP 01545-030 - Jd. da Glória - Fone: (11) 2087-5800 - Fax: (11) 2215-8823 - S. Paulo - DDG: 080
 Laboratório - Rua Cel. Cabrita, 75 / 83 / 85 / 95 - CEP 01545-030 - Jd. da Glória - SAC: 0800-7715008 - S. Paulo
www.purifarma.com.br purifarma@purifarma.com.br