



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE TECNOLOGIA E GEOCIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA QUÍMICA

JOSÉ PETRÚCIO MARTINS BARBOSA

**DEGRADAÇÃO DOS FÁRMACOS ATENOLOL E PROPRANOLOL
ATRAVÉS DO PROCESSO FOTO-FENTON HETEROGÊNEO**

Recife
2021

JOSÉ PETRÚCIO MARTINS BARBOSA

Degradação dos fármacos Atenolol e Propranolol através do processo foto-fenton heterogêneo

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Programa de Graduação em Química Industrial da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Química Industrial.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Daniella Carla Napoleão

Recife
2021

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Barbosa, José Petrúcio Martins.

Degradação dos fármacos Atenolol e Propranolol através do
processo foto-fenton heterogêneo / José Petrúcio Martins Barbosa. -
Recife, 2021.

45 p. : il., tab.

Orientador(a): Daniella Carla Napoleão

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade
Federal de Pernambuco, Centro de Tecnologia e Geociências,
Química Industrial - Bacharelado, 2021.

1. Engenharia Química. 2. Fármacos. 3. Foto-Fenton. 4.
Fotoperoxidação. I. Napoleão, Daniella Carla. (Orientação). II. Título.

660 CDD (22.ed.)

JOSÉ PETRÚCIO MARTINS BARBOSA

**DEGRADAÇÃO DOS FÁRMACOS ATENOLOL E PROPRANOLOL ATRAVÉS DO
PROCESSO FOTO-FENTON HETEROGÊNEO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Programa de Graduação em Química
Industrial da Universidade Federal de
Pernambuco, como requisito parcial para
obtenção do título de Bacharel em Química
Industrial.

Aprovado em: 29 / 04 / 2021.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a Dr^a Daniella Carla Napoleão (Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^o. Dr. Grazielle Elisandra do Nascimento (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^o. Dr. Luciano Costa Almeida (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Prof^a Dr^a Daniella Carla Napoleão por toda contribuição para a realização deste trabalho. Pela generosidade, disponibilidade e conhecimento compartilhado. Pelos momentos de dedicação e paciência ao longo da elaboração deste trabalho. Por ter falado, ter escutado e ter contribuído com carinho para o meu crescimento e realização deste trabalho diante da pandemia da COVID-19.

À Grazielle Nascimento, pelo acolhimento durante a iniciação científica. Por toda paciência, generosidade e ensinamento durante a pesquisa que contribuiu muito na minha formação e na elaboração deste trabalho.

À amiga Aurian Moura pelo contato diário ao longo do curso e por toda ajuda e companheirismo durante este período tão importante da minha formação acadêmica.

Ao amigo Lucas Amorim por ter estado comigo nos momentos difíceis e compartilhado histórias, conselhos e risadas. Obrigado pelas motivações e alegrias. Pelas conversas e contribuições. Isso foi muito importante para condução deste trabalho.

À Vanderson Guedes por todo incentivo, apoio e ajuda em minha caminhada.

Aos amigos sempre presentes virtualmente, Deyvson Gomes, Luís Henrique e Leandro Paulo.

Aos amigos do apartamento que conviveram comigo durante toda minha vivência no Recife contribuindo com meu bem-estar.

À FADE/UFPE pelo aporte financeiro.

RESUMO

A existência de contaminantes farmacêuticos no ambiente aquático vem sendo destacada como um problema ambiental mundial. Entre os fármacos mais utilizados, destacam-se o atenolol e o propranolol, β -bloqueadores largamente prescritos para a população. Os processos biológicos e físico-químicos convencionais empregados no tratamento de águas e efluentes, geralmente, não são capazes de remover completamente estes poluentes. Neste cenário, faz-se necessário avaliar o emprego de tratamentos alternativos, como os processos oxidativos avançados (POA), uma vez que se trata de uma tecnologia capaz de tratar contaminantes persistentes. Dessa forma, o presente trabalho teve por objetivo propor tratamento via POA para os fármacos atenolol e propranolol em solução aquosa, empregando o processo foto-Fenton heterogêneo, empregando o mineral pirita. Para tal, foi preparada uma solução aquosa contendo uma mistura com 10 mg.L⁻¹ de cada fármaco em estudo, cujas concentrações foram quantificadas via espectrofotometria de ultravioleta/visível (UV/Vis), em seus comprimentos de onda característicos também identificados pela técnica. Em seguida, foi analisada a eficiência do processo, por meio de planejamento fatorial, tendo como parâmetros o pH, a concentração de H₂O₂ e a concentração de pirita, utilizando o reator de bancada *sunlight*. A partir dos resultados do planejamento fatorial, observou-se que a melhor condição de trabalho se deu para uma concentração de 50 mg.L⁻¹ de H₂O₂ e concentração de 2,0 mg.L⁻¹ de pirita, sendo possível degradar 89,86% e 91,86% dos fármacos nos grupos funcionais correspondentes aos comprimentos de onda de 215 nm e 280 nm, respectivamente. Diante da pandemia da COVID 19 e do fechamento do laboratório não foi possível realizar os ensaios dos estudos cinético e de toxicidade. Contudo, foi realizado uma pesquisa que sugere que o tratamento via foto-Fenton, empregando pirita como catalisador, deve seguir uma cinética de pseudo-primeira ordem. Além disso, é importante ressaltar a necessidade de realizar testes de toxicidade para verificar se a aplicação do processo foto-Fenton heterogêneo conduziu ou não a formação de intermediários mais tóxicos. Para tal, diferentes organismos como sementes, bactérias, microcrustáceos, peixes podem ser utilizados.

Palavras-chave: Fármacos. Planejamento fatorial. POA. Pirita.

ABSTRACT

The existence of pharmaceutical contaminants in the aquatic environment has been highlighted as a global environmental problem. Among the most used drugs, we highlight atenolol and propranolol, β -blockers widely prescribed for the population. Conventional biological and physico-chemical processes used in the treatment of water and effluents are generally not able to completely remove these pollutants. In this scenario, it is necessary to evaluate the use of alternative treatments, such as advanced oxidative processes (AOP), since it is a technology capable of treating persistent contaminants. Thus, this study aimed to propose treatment via AOP for the drugs atenolol and propranolol in aqueous solution, using the heterogeneous photo-Fenton process, using the pyrite mineral. For this purpose, an aqueous solution was prepared containing a mixture with 10 mg.L^{-1} of each drug under study, whose concentrations were quantified via ultraviolet / visible spectrophotometry (UV / Vis), in their characteristic wavelengths also identified by the technique. Then, the efficiency of the process was analyzed, through factorial planning, having as parameters the pH, the concentration of H_2O_2 and the concentration of pyrite, using the sunlight bench reactor. From the results of the factorial design, it was observed that the best working condition was for a concentration of 50 mg.L^{-1} of H_2O_2 and a concentration of 2.0 mg.L^{-1} of pyrite, being possible to degrade 89,86% and 91,86% of the drugs in the functional groups corresponding to the wavelengths of 215 nm and 280 nm, respectively. In view of the pandemic of COVID 19 and the closure of the laboratory, it was not possible to carry out the tests of the kinetic and toxicity studies. However, research has been conducted that suggests that treatment via photo-Fenton, using pyrite as a catalyst, should follow a pseudo-first order kinetics. In addition, it is important to emphasize the need to carry out toxicity tests to verify whether the application of the heterogeneous photo-Fenton process has led to the formation of more toxic intermediates or not. For this, different organisms such as seeds, bacteria, microcrustaceans, fish can be used.

Key Words: AOP. Factorial planning. Pharmaceuticals. Pyrite.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Estrutura química do atenolol.....	15
Figura 2	Estrutura química do propranolol.....	15
Figura 3	Desenho esquemático do reator <i>sunlight</i>	23
Figura 4	Varredura espectral realizada para a mistura dos fármacos atenolol e propranolol em diferentes faixas de pH.....	26
Figura 5	Cartas de Pareto: A) 215 nm e B) 280 nm.....	28
Figura 6	Superfície de resposta para o efeito de interação da concentração de peróxido de hidrogênio com o pH em $\lambda = 215$ nm.....	29
Figura 7	Superfície de resposta para o efeito de interação da concentração de peróxido de hidrogênio com a pirita em $\lambda = 280$ nm.....	30
Figura 8	Superfície de resposta para o efeito de interação da concentração de peróxido de hidrogênio com o pH em $\lambda = 280$ nm.....	31
Figura 9	Superfície de resposta para o efeito de interação da concentração da pirita com o pH em $\lambda = 280$ nm.....	31

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ETE	Estação de tratamento de efluentes
H ₂ O	Água
H ₂ O ₂	Peróxido de Hidrogênio
ICR	Índice de crescimento radicular
IG	Índice de germinação
O ₂	Oxigênio
O ₃	Ozônio
pH	Potencial hidrogeniônico
POA	Processos Oxidativos Avançados
SGA	Número de sementes germinadas da amostra
SGC	Número de sementes germinadas do controle negativo
UV	Radiação ultravioleta
Vis	Visível

LISTA DE SÍMBOLOS

A	Absorbância	Adimensional
C	Concentração	$\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$
C_0	Concentração inicial	$\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$
$h\nu$	Fóton	Adimensional
k_1	Constante de velocidade de primeira ordem	min^{-1}
t	Tempo	min
λ	Comprimento de onda	nm

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	14
2.1 INDÚSTRIA FARMACÊUTICA	14
2.2 PRESENÇA DE FÁRMACOS NO MEIO AMBIENTE.....	16
2.3 PROCESSOS OXIDATIVOS AVANÇADOS	17
2.3.1 Fotoperoxidação	18
2.3.2 Processo Foto-Fenton	19
2.4 AVALIAÇÃO CINÉTICA.....	20
2.5 TOXICIDADE	21
3. METODOLOGIA	22
3.1 PREPARO DAS SOLUÇÕES DE FÁRMACOS E IDENTIFICAÇÃO VIA ESPECTROFOTOMETRIA DE ULTRAVIOLETA/VISÍVEL.....	22
3.2 TRATAMENTO DOS FÁRMACOS UTILIZANDO PROCESSOS OXIDATIVOS AVANÇADOS	23
3.3 DEFINIÇÃO DAS CONDIÇÕES DE TRABALHO.....	24
3.4 CINÉTICA REACIONAL E AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE AO EMPREGAR PROCESSO FOTO-FENTON NO TRATAMENTO DE FÁRMACOS.....	24
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	25
4.1 IDENTIFICAÇÃO DOS FÁRMACOS VIA ESPECTROFOTOMETRIA DE ULTRAVIOLETA/VISÍVEL.....	25
4.2 TRATAMENTO DOS FÁRMACOS UTILIZANDO PROCESSO FOTO-FENTON HETEROGÊNEO	26
4.3 CINÉTICA REACIONAL.....	30
4.4 AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE AO EMPREGAR PROCESSO FOTO-FENTON NO TRATAMENTO DE FÁRMACOS	312
5. CONCLUSÃO	35
REFERÊNCIAS	36

1. INTRODUÇÃO

Os compostos farmacêuticos são um grupo de contaminantes amplamente utilizados pela população e que estão presentes em várias matrizes ambientais. Devido ao crescente consumo e possível efeito nocivo que pode ser causado aos ecossistemas, estes poluentes encontram-se na lista dos prioritários (BRODIN *et al.* 2013; LI, 2014; SHARMA *et al.* 2020). A ocorrência destes compostos e seus metabólicos nas águas residuais tem sido relatada desde o início dos anos 80 e o seu descarte inapropriado causa preocupação pública além de possíveis sanções legais, conforme legislação vigente (ARAÚJO *et al.* 2016; EBELE *et al.* 2017; VELOUTSOU; BIZANI; FYTIANOS, 2014).

Os efluentes industriais normalmente contêm numerosas misturas de compostos orgânicos e inorgânicos bioacumulativos que, em sua maioria, podem apresentar-se como tóxicos devido à baixa eficiência da remoção de alguns compostos durante os processos de tratamentos físicos, químicos e biológicos (convencionais) (GOLOVKO *et al.* 2014; ZHAO, XU *et al.* 2014). Os produtos farmacêuticos alcançam o meio ambiente através de excreções dos pacientes, do descarte inadequado de medicamentos desatualizados ou não utilizados, assim como da lavagem de maquinários da indústria farmacêutica. Desse modo, estas formas de descarte conduzem a uma preocupação com o ecossistema e a saúde pública devido a seus efeitos toxicológicos indiretos causados (MOHAPATRA *et al.* 2014; NAIDU *et al.* 2016; VELOUTSOU; BIZANI; FYTIANOS, 2014).

Devido ao fato dos tratamentos convencionais não conseguirem realizar a eliminação completa dos compostos farmacêuticos de águas residuais (SHARMA *et al.* 2020), é necessário fazer uso de um tratamento mais eficiente e específico para minimizar o lançamento de poluentes persistentes, como os fármacos, em águas naturais (SBARDELLA *et al.* 2020).

Diante disso, os processos oxidativos avançados (POA) têm ganhado notoriedade na pesquisa e no desenvolvimento de tecnologias para o tratamento de efluentes, por serem métodos eficientes e que reduzem os impactos ambientais (EBELE, 2017). A eficiência dos POA é baseada na intermediação de radicais hidroxila e outros radicais livres reativos para oxidar compostos recalcitrantes, tóxicos e não biodegradáveis em vários subprodutos e, eventualmente, em produtos finais inertes (CO₂, água e sais inorgânicos) (ARAÚJO *et al.* 2016; MOHAPATRA *et al.* 2014).

Os principais POA utilizados para a degradação de produtos farmacêuticos são a ozonização, a oxidação eletroquímica, a fotoperoxidação e os processos Fenton e Foto-Fenton (KANAKARAJU *et al.* 2018). A fotocatalise envolvendo reações de Fenton pode empregar

catalisadores homogêneos e heterogêneos. Nestes últimos têm sido utilizadas partículas de FeS_2 (pirita) para acelerar a degradação destes poluentes orgânicos, induzindo a geração dos radicais hidroxila (DIAO *et al.* 2020). O FeS_2 é conhecido como um catalisador de ferro natural sustentável e não tóxico, abundante na crosta terrestre, que atua como um semicondutor exibindo propriedades eletrônicas e óticas (BARHOUMI *et al.* 2016; DIAO *et al.* 2015). O seu desempenho durante os processos de ativação depende da área de superfície disponível e do tamanho de partícula (EGHBALI *et al.* 2019).

Nesse contexto, o estudo dos POA, como tecnologias eficientes na degradação de poluentes presentes em águas residuais, tem se tornado uma área de extensa investigação para melhoria da qualidade do meio ambiente (SHARIF *et al.* 2016; NASRI *et al.* 2017; LAQUAZ *et al.* 2018. Contudo, sabe-se que os compostos orgânicos podem ser oxidados a outras espécies e a toxicidade destes intermediários deve ser avaliada (BOCZKAJ; FERNANDES, 2017). Diante do exposto, este trabalho tem por objetivo avaliar a degradação da mistura dos fármacos atenolol e propranolol em solução aquosa, via processo foto-Fenton heterogêneo utilizando reator de bancada com radiação *sunlight*. Este trabalho tem ainda como objetivos específicos:

- Elaborar metodologia para identificar e quantificar os fármacos via espectrofotometria de ultravioleta/visível (UV/Vis);
- Estudar, através de planejamento fatorial, a influência das variáveis envolvidas no processo foto-Fenton, sendo estas: concentração de peróxido de hidrogênio; concentração de pirita e pH;
- Listar os principais modelos cinéticos que podem ser empregados para descrever os dados experimentais, através de um levantamento bibliográfico de trabalhos empregando processo foto-Fenton para tratamento de fármacos;
- Realizar pesquisa bibliográfica sobre possíveis testes de toxicidade que podem ser empregados para avaliar as amostras antes e após o tratamento via POA.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Neste item estão descritos os principais aspectos sobre a indústria farmacêutica, o descarte realizado no meio ambiente, os tratamentos já empregados e a proposição de tecnologia capazes de promover a completa degradação de fármacos.

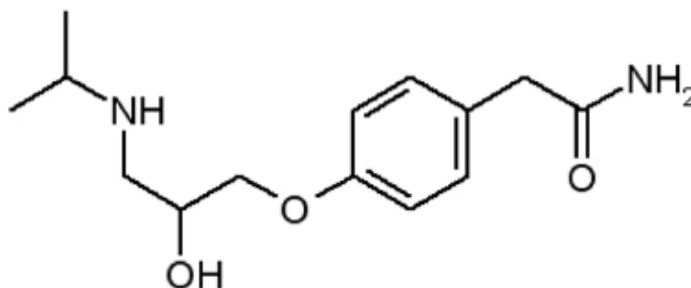
2.1 INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

A indústria farmacêutica é responsável por produzir medicamentos que têm como função tratar sintomas, curar ou prevenir doenças. As atividades envolvidas por este setor englobam a pesquisa e o desenvolvimento de novos medicamentos, produção e sua comercialização para uso humano e veterinário (GUPTA *et al.* 2018). Nos últimos anos, as indústrias deste setor tiveram uma enorme contribuição para o desenvolvimento econômico de diferentes países (ANKUSH *et al.* 2018).

Os fármacos são substâncias químicas biologicamente ativas, que possuem propriedades farmacológicas com finalidade medicamentosa. São utilizados para diagnóstico, alívio, ou tratamento de moléstia (AQUINO; BRANDT; CHERNICHARO, 2013). Estes compostos químicos apresentam solubilidade moderada em água, são lipofílicos e biologicamente ativos. São administrados topicamente (inalação e aplicação na pele), internamente (administração oral), ou parenteralmente (injeções e infusões). Depois do uso, as moléculas são absorvidas pelo organismo (humano ou animal), distribuídas, parcialmente metabolizadas e finalmente excretadas na urina e fezes (FOURIAL-DJEBBAR; KERMIA; TRARI, 2016; KLATTE; SCHAEFER; HEMPEL, 2017). Dentre as diversas classes de fármacos existentes, a dos β -bloqueadores merece destaque. Isto porque estes medicamentos vêm sendo cada vez mais prescritos, e por conseguinte, aumentando seu consumo pela população (GAO *et al.* 2018; MAROTHU *et al.* 2019).

O atenolol, (4- [2-hidroxi-3 - [(1-metil) amino] propoxil] benzeacemida), pertence ao grupo dos β -bloqueadores, classe de medicamentos usada principalmente em doenças cardiovasculares (MAROTHU *et al.* 2019). No corpo humano, a droga é minimamente metabolizada pelas glândulas hepáticas (TAMMARO *et al.* 2017). Constitui-se de um composto de fórmula molecular $C_{14}H_{22}N_2O_3$ e massa molar $266,34 \text{ g.mol}^{-1}$, é relativamente hidrofílico com solubilidade em água de $26,5 \text{ g.L}^{-1}$ a 37°C (ANVISA, 2021). Apresenta pK_a de 9,6, sendo, portanto, um composto de caráter básico (SCHÜRMANN; TURNER, 1978). Sua estrutura molecular é mostrada na Figura 1.

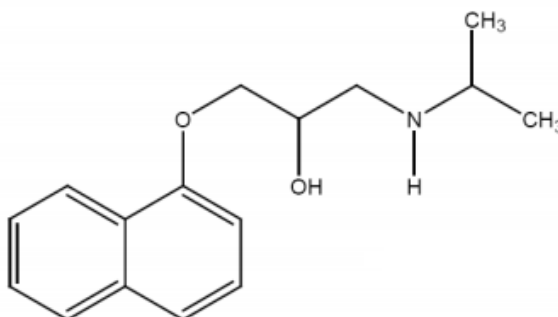
Figura 1. Estrutura química do atenolol.



Fonte: FREITAS; NASCIMENTO, 2014

Um outro fármaco pertencente a classe dos β -bloqueadores é o propranolol (PRO). Este medicamento é quimicamente reconhecido como o 1-isopropilamino-3-(naftiloxi)-2-propanol, é não seletivo, sendo usado para tratar doenças cardiovasculares (CHEN *et al.* 2019). É um fármaco anti-hipertensivo indicado para o tratamento e prevenção do infarto do miocárdio, da angina e de arritmias cardíacas (ANVISA, 2021). Este β -bloqueador é prescrito à população como primeira opção para o tratamento da hipertensão arterial associada à doença arterial coronariana ou arritmias (YANG *et al.* 2019). Por outro lado, devido à sua característica de persistência contra a atenuação natural, pode ser mantido no meio ambiente por um longo período de tempo (XIONG *et al.* 2020). Possui massa molar de 259,34 g.mol⁻¹ e sua fórmula estrutural está apresentada na Figura 2 (MAROTHU *et al.* 2019).

Figura 2. Estrutura química do propranolol



Fonte: CHEN *et al.*, 2019.

Dado o uso contínuo destes dois fármacos pela população, assim como outros medicamentos, como controladores de pressão arterial, analgésicos, antipiréticos, dentre outros,

é possível encontrar na literatura relatos de suas presenças em corpos hídricos (XIONG *et al.* 2020). Isto porque os principais poluentes gerados pela indústria farmacêutica são compostos relacionados aos princípios ativos utilizados na formulação de medicamentos e produtos químicos como agentes de limpeza e desinfetantes (GUPTA *et al.* 2018).

2.2 PRESENÇA DE FÁRMACOS NO MEIO AMBIENTE

Conforme mencionado anteriormente, a utilização de fármacos tem crescido e como consequência a detecção destes compostos no meio ambiente tem sido cada vez mais frequente (COMBER *et al.* 2018; MOHAPATRA *et al.* 2016). As principais formas pelas quais os produtos farmacêuticos entram em contato com corpos hídricos incluem a excreção após uso veterinário ou humano, o descarte de medicamentos não utilizados, a liberação de efluentes hospitalares contendo resíduos farmacêuticos e a água utilizada no processo produtivo para lavagem de maquinários da própria indústria farmacêutica (KLEYWEGT *et al.* 2019; WANG *et al.* 2017a). Apesar das pesquisas indicarem que os compostos farmacêuticos se encontram em baixas concentrações no meio ambiente, o efeito de bioacumulação e de resistência microbiana a medicamentos tem sido considerado um problema ambiental, resultando no aumento da ecotoxicidade (SOPHIA; LIMA, 2018; AHMED, 2017; WANG *et al.* 2017b).

Além disso, sabe-se que em contato com o ambiente, alguns desses fármacos podem afetar adversamente o crescimento de fitoplâncton e algas, podendo causar danos nos sistemas reprodutivos de diferentes organismos aquáticos. Há relatos de indivíduos que apresentam reversões de sexo ou ainda produção de indivíduos intersexuais. Somado a estes problemas, a presença de tais compostos pode ainda auxiliar no desenvolvimento de resistência a antibióticos em bactérias, mostrando a necessidade de tratá-los adequadamente (MOHAPATRA *et al.* 2016).

Vários fármacos tem sido encontrados na natureza, como exemplo na União Europeia (UE), foi identificada a presença do fármaco atenolol, em determinadas águas residuárias, a uma concentração média de aproximadamente $4 \mu\text{g.L}^{-1}$ (SOUSA *et al.* 2018). Roberts e Thomas (2016) detectaram propranolol com concentrações de 107 ng.L^{-1} e $304 \mu\text{g.L}^{-1}$ em águas superficiais e em efluente de Estação de Tratamento de Efluentes (ETE), respectivamente. Isto mostra que o processo convencional utilizado pela ETE não conseguiu promover a completa remoção destes fármacos. As concentrações desses β -bloqueadores, em geral, em águas residuais abrangem uma faixa de ng.L^{-1} a $\mu\text{g.L}^{-1}$, dependendo da densidade demográfica e do tamanho do corpo receptor (XIE *et al.* 2019). Por vezes, em águas superficiais adjacentes as

indústrias farmacêuticas, estas concentrações podem chegar a mg.L^{-1} (SERPONE *et al.* 2017; SHANKARAIHAH *et al.* 2017; PAIVA *et al.* 2018).

A presença de compostos farmacêuticos no meio ambiente faz com que este apresente uma elevada toxicidade, que limita sua biodegradabilidade, tornando-os uma ameaça potencial para o ecossistema. Este fato em conjunto com o natural aumento da produção mundial de fármacos e o crescente uso destes pela sociedade moderna torna necessário o desenvolvimento de metodologias capazes de detectar e quantificar a presença destes compostos. Desse modo, é imprescindível que sejam propostos tratamentos eficazes para promover a remoção dos mesmos antes do descarte no meio ambiente (LEFEBVRE *et al.* 2014; PEAKE *et al.*, 2016).

2.3 PROCESSOS OXIDATIVOS AVANÇADOS

Os processos oxidativos avançados (POA) constituem uma classe de técnicas que tem sido empregada no tratamento de efluentes devido à baixa eficiência dos processos convencionais para compostos de difícil degradação (ARAÚJO *et al.* 2016). Os POA podem ser utilizados como uma etapa de pré-tratamento, na degradação de compostos recalcitrantes à compostos que sejam passíveis de tratamento biológico, ou ainda ser aplicados como uma etapa de polimento (BOCZKAJ; FERNANDES, 2017).

Os diferentes tipos de processos oxidativos avançados envolvem uma série de reações que tem como principal agente o radical hidroxila $\cdot\text{OH}$. Esse radical pode ser gerado por ozônio, peróxido de hidrogênio, outros oxidantes e catalisadores homogêneos ou heterogêneos combinados ou não com irradiação (SILLANPAA; NCIBI; MATILAINEN, 2018; ROZAS *et al.* 2016).

Os radicais hidroxila atacam os compostos orgânicos formando radicais orgânicos, que na presença de oxigênio iniciam uma complexa série de reações oxidativas de degradação levando à mineralização da matéria orgânica (SILLANPAA; NCIBI; MATILAINEN, 2018). Quando há uma total mineralização, os compostos orgânicos são degradados, formando H_2O , CO_2 e íons inorgânicos (FINK; DROR; BERKOWITZ, 2012).

A vantagem desse tipo de tratamento é que não ocorre a formação de lodo, o que descarta a necessidade de uma etapa adicional para tratamento deste resíduo. Por outro lado, os compostos presentes no efluente podem ser oxidados a outras espécies, sendo necessário avaliar a toxicidade destas (ARAÚJO *et al.* 2016; BOCZKAJ; FERNANDES, 2017).

Os POA podem ser divididos em heterogêneos (quando existe presença de catalisadores sólidos insolúveis no meio) e homogêneos (quando são dissolvidos no meio) (KLAMERTH *et*

al. 2010). Dentre os vários tipos de POA destacam-se os processos UV/H₂O₂, Fenton e foto-Fenton, pois convertem uma gama ampla de poluentes em subprodutos biodegradáveis, além de serem considerados simples, visto que são realizados a baixas temperaturas e pressão atmosférica (TAMIMI *et al.* 2018).

2.3.1 Fotoperoxidação

A fotoperoxidação, consiste primeiramente, na adição do H₂O₂ ao efluente ou amostra a ser tratada que, em seguida, é submetida à uma fonte luminosa com radiação ultravioleta (UV) ou visível. Esta radiação, por sua vez, promove a fissão homolítica do peróxido de hidrogênio em radicais hidroxilas $\cdot\text{OH}$ (CRITTENDEN *et al.* 2012; ARAÚJO *et al.* 2016), conforme demonstrado na Equação 1 (BRANDT *et al.* 2017).



Embora o peróxido de hidrogênio seja considerado uma fonte de radicais, ele também pode agir como capturador destes, diminuindo a eficiência do sistema (WANG *et al.* 2017a). Segundo Jung *et al.* (2012), em um meio com excesso de peróxido de hidrogênio no sistema e altas concentrações de $\cdot\text{OH}$, há a tendência de existirem reações competitivas que produzem um efeito inibitório para a degradação de poluentes, pois estes radicais são suscetíveis de recombinarem ou reagirem formando outros radicais menos reativos, como o hidroperoxila.

Estudos para degradação de compostos orgânicos, que incluem os fármacos, por fotoperoxidação vêm sendo realizados. Miralles-Cuevas *et al.* (2017), estudaram o emprego da fotoperoxidação como alternativa no tratamento da mistura de {antipirina, cafeína, carbamazepina, ciprofloxacina e sulfametoxazol em soluções aquosas, conseguindo promover uma degradação de 87% após 120 min. Do mesmo modo, Santos *et al.* (2015) alcançaram uma degradação de 90% do fármaco norfloxacin com concentração inicial de 15 mg.L⁻¹ em um tempo de reação de 60 minutos.

Mondal, Saha e Sinha (2018) avaliaram a aplicação da fotoperoxidação por radiação ultravioleta na degradação do fármaco ciprofloxacina. No estudo, os autores obtiveram uma degradação de 99% deste contaminante com concentração inicial de 10 mg.L⁻¹ após um período de tratamento de 40 minutos. Portanto, pode-se observar a eficiência do processo tanto para fármacos isolados quanto em mistura.

2.3.2 Processo foto-Fenton

O processo Fenton tem sido muito estudado e é um dos mais utilizados para o tratamento de diferentes águas residuais. Foi inicialmente descrito por Henry John Horstman Fenton em 1894 (FENTON, 1894). É um processo que utiliza metais que ativam o H_2O_2 , sendo o mais utilizado o ferro, e produzem radicais hidroxila. Esse mecanismo acontece segundo Equação 2 (BOLOBAJEV *et al.* 2014; DENG; ZHAO, 2015).



No processo foto-Fenton combina-se os reagentes de Fenton (H_2O_2 e ferro) com um tipo de radiação. Desse modo, tem-se um impacto significativo na cinética de degradação, através da redução fotoquímica do Fe^{3+} a Fe^{2+} o qual reage posteriormente com o H_2O_2 (Equação 3) gerando uma maior quantidade de radicais livres em um menor tempo (MIRZAEI *et al.* 2017).



Os efluentes tratados pelos processos que envolvem a reação de Fenton devem ser conduzidos em pH ácido para favorecer o processo e prevenir a precipitação dos íons ferrosos (SERPONE *et al.* 2017; SILLANPAA *et al.* 2018). As reações podem acontecer na presença de catalisadores homogêneos ou heterogêneos. No processo heterogêneo, consiste na utilização de peróxido de hidrogênio em conjunto com um catalisador heterogêneo contendo ferro imobilizado. O uso de formas imobilizadas de ferro para a aplicação nesse processo é bastante promissor, pois possibilita o tratamento em uma faixa mais ampla de pH a fim de evitar a precipitação de íons férricos (YANG *et al.* 2013). Neste processo, as características da superfície dos catalisadores (porosidade e área superficial) são de grande importância, pois os fenômenos, tanto físicos como químicos, acontecem na superfície do catalisador. Por outro lado, o sistema homogêneo depende somente da interação entre os reagentes e a substância a ser degradada (SOON; HAMEED, 2012).

Uma variedade de compostos de ferro tem sido aplicada como catalisadores heterogêneos para este tipo de reação, como por exemplo, a magnetita (EMÍDIO; HAMMER; NOGUEIRA, 2020), a goethita (LARRALDE *et al.* 2019), a hematita (WANG *et al.* 2020) e a pirita (ZHU *et al.* 2019). Dentre estes, a pirita (FeS_2) merece destaque, pois se trata do minério de ferro mais abundante em ambientes superficiais e um potente catalisador para reações aquosas, além de apresentar baixo custo (WU *et al.* 2015; SHI *et al.* 2018). Lozano *et al.* (2017), reportaram que quando a pirita é exposta a iluminação, acontece um aumento na formação do

radical hidroxila devido à promoção de um elétron da banda de valência para a banda de condução da pirita, gerando uma lacuna (h^+) que converte Fe^{2+} em Fe^{3+} .

Conquanto, deve-se ter um cuidado na determinação da eficiência do tratamento, que se dá com base na concentração do contaminante antes e após o tratamento. Para tal, é necessário dispor de técnicas analíticas capazes de identificar e quantificar com segurança os contaminantes presentes nas diferentes matrizes. Neste contexto, misturas de fármacos podem ser quantificadas por espectrofotometria na região do UV/Vis visto que se trata de uma técnica simples, fácil e não dispendiosa (ZHANG *et al.* 2019).

Ahmadi, Madrakian e Afkhami, (2016) utilizaram a espectrofotometria de UV/Vis para identificação da amoxicilina em água, com comprimento de onda de máxima absorbância de 332 nm, facilitando sua identificação. Esta técnica também foi utilizada por Errayess *et al.* (2017), em que desenvolveram uma metodologia para identificação de um grupo das sulfonamidas em água, sendo posteriormente medidas suas absorbâncias no comprimento de onda de 536 nm.

Do mesmo modo, Santana *et al.* (2019) e Nascimento *et al.* (2020) usaram este método analítico para detecção e a quantificação da degradação dos fármacos clozapina e paracetamol respectivamente sob radiação ultravioleta. Já Guo *et al.* (2021), analisou a concentração da carbamazepina em solução num sistema de pirita e ácidos orgânicos por meio do espectrofotômetro UV/Vis a 285 nm.

2.4 AVALIAÇÃO CINÉTICA

A modelagem cinética permite estudar caminhos de reações favoráveis. Como qualquer outro processo que envolve reações químicas, os POA apresentam algum tipo de cinética reacional que controla o processo, podendo esta ser modelada (SARKAR; BHATTACHARJEE; CURCIO, 2015). Ainda, de acordo com Lopez-Lopez *et al.* (2017), o estudo cinético das reações é realizado em função de algumas variáveis, dentre elas, dosagem de catalisador, concentração do poluente, temperatura, pH e intensidade de radiação. Na busca por melhores condições operacionais para degradação dos poluentes presentes no meio, os processos de degradação, em geral, tendem a seguir uma cinética de pseudo-primeira ordem. Neste tipo de modelo, a relação entre $\ln(C/C_0)$ e o tempo é aproximadamente linear, sendo C e C_0 as concentrações do poluente no instante t e no tempo t = 0, respectivamente, conforme pode ser observado na Equação 4 (KHUZWAYO; CHIRWA, 2017).

$$\ln\left(\frac{C_0}{C}\right) = k_1 t \quad (4)$$

Em que: C é a concentração em um dado tempo (t); C_0 é a concentração inicial; k_1 é a constante da taxa reacional e t é o tempo.

Com relação aos fármacos, a degradação destes compostos, em sua maioria, segue uma cinética de pseudo-primeira ordem (AHMAD *et al.* 2015), como é o caso do trabalho conduzido por Moreira *et al.* (2019), em que os autores avaliaram a degradação do fármaco sertralina e verificaram que esta seguiu uma cinética de pseudo-primeira ordem. Do mesmo modo, Zhu *et al.* (2018) realizaram a degradação do fármaco fenacetina, em água, utilizando o processo UV/Cl e seu processo de degradação seguiu uma cinética de pseudo-primeira ordem.

Resultado semelhante foi obtido por López-Vinent *et al.* (2020) ao degradar propranolol empregando processo foto-Fenton. Os autores constataram um rápido decaimento da concentração de propranolol nos primeiros minutos, seguida de uma diminuição lenta, tanto ao empregar radiação UV convencional quanto radiação LED. O fármaco seguiu uma degradação de pseudo-primeira ordem para ambos os casos.

Lumbaque *et al.* (2019) avaliaram a degradação de oito compostos farmacêuticos: diazepam, dipirona, fluoxetina, furosemina, nimesulida, paracetamol, progesterona e propranolol em água destilada e em águas residuais simuladas. O sistema foto-Fenton utilizando uma irradiação solar apresentou um bom ajuste para modelo cinético de pseudo-primeira ordem. Já Du *et al.* (2020), estudaram a degradação do fármaco ofloxacina através do processo foto-Fenton heterogêneo catalisada por óxidos biogênicos de Fe-Mn. O processo foi capaz de degradar 98,1% do fármaco em 2 horas de tratamento e seguiu uma cinética de pseudo-primeira ordem. Deste modo, fica evidente a adequabilidade apresentada por modelos de pseudo-primeira ordem no estudo de degradação de fármacos ao empregar POA.

Leite *et al.* (2016) afirmam que ao final do tratamento por POA uma análise deve ser feita ao controle de possíveis produtos e substâncias intermediárias derivados do processo. Uma vez que tais produtos podem ser mais tóxicos que o composto original, sugere-se a realização de ensaios de toxicidade (HUANG *et al.* 2017; WANG *et al.* 2017a).

2.5 TOXICIDADE

A oxidação de contaminantes a partir dos POA pode originar espécies químicas intermediárias com características mais adversas ao meio ambiente que os compostos iniciais

(WOLINSKA *et al.* 2016; MIRZAEI *et al.* 2017). Por este motivo, uma avaliação de toxicidade é crucial quando estes POA são usados como uma etapa de pré -tratamento em sistemas híbridos (PRIETO-RODRÍGUEZ *et al.* 2013). Neste sentido, os testes toxicológicos são fundamentais para avaliar os efeitos biológicos causados pelos contaminantes dos efluentes lançados nos corpos hídricos, sendo um complemento às análises físico-químicas (VIANA *et al.* 2017).

Os testes de toxicidade têm como objetivo definir o efeito causado por agentes tóxicos ou fatores ambientais, considerando o tempo de exposição, a concentração e os efeitos nocivos dos contaminantes sobre os organismos biológicos (GRYCZAK *et al.* 2018; TAVARES *et al.* 2018). Este tipo de análise é definido pelos seus efeitos finais (morte, alteração na reprodução ou no crescimento e germinação), duração (agudo, subagudo, crônico e subcrônico) e modo de exposição (dose ou concentração) (SPARLING, 2016).

Dentre os organismos empregados para indicar a toxicidade, vem se destacando o uso de sementes de vegetais, pois apresentam vantagens como: custos mínimos de manutenção, não possui sazonalidade, podem ser facilmente adquiridas em massa, permanecem viáveis por muito tempo e possuem uma germinação rápida (PRIAC; BADOT; CRINI, 2017). Desse modo, embora não representem os sistemas aquáticos, concedem dados importantes relativos aos efeitos que os efluentes podem causar nas espécies vegetais localizadas próximo à margem dos corpos hídricos onde são lançados (SCANDELA *et al.* 2019; VIANA *et al.* 2017; PALÁCIO *et al.* 2012).

Segundo Giorgetti *et al.* (2011), a espécie vegetal *Lactuca sativa*, apesar de não ser um sistema modelo para estudos ecotoxicológicos, são bastante utilizadas nos testes de toxicidade, pois representam o melhor exemplo de um vegetal amplamente cultivado e utilizado como alimento, sendo também uma espécie bastante vulnerável a contaminantes. Outras espécies comumente utilizadas como indicadores são: pepino (*Cucumis sativus*), rabanete (*Raphanus spp*), trevo vermelho (*Trifolium pratense*) e trigo (*Triticum aestivum*) (PRIAC; BADOT; CRINI, 2017).

3. METODOLOGIA

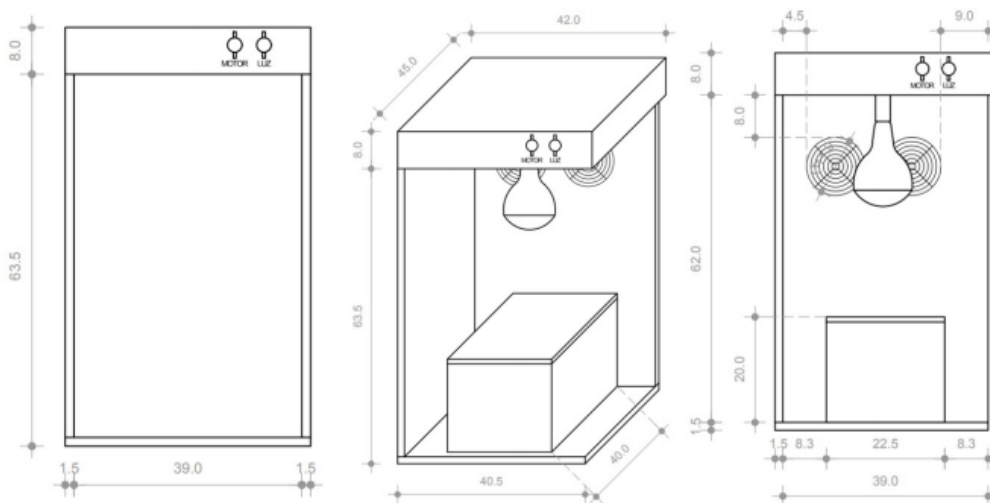
3.1 PREPARO DAS SOLUÇÕES DE FÁRMACOS E IDENTIFICAÇÃO VIA ESPECTROFOTOMETRIA DE ULTRAVIOLETA/VISÍVEL

Alíquotas de cada um dos fármacos foram pesadas em balança analítica com precisão de cinco casas decimais, com valores equivalentes a 10 mg. Essas alíquotas foram dissolvidas em água destilada para preparação de uma solução estoque de 10 mg.L⁻¹. Os princípios ativos dos fármacos utilizados nesta pesquisa foram obtidos na Farmácia Globo de Manipulação. Estas soluções foram analisadas em espectrofotômetro de UV/VIS (ThermoScientific), através de varredura espectral (scan), para identificação dos comprimentos de onda (λ) característicos de cada composto estudado.

3.2 TRATAMENTO DOS FÁRMACOS UTILIZANDO PROCESSOS OXIDATIVOS AVANÇADOS

As degradações dos β -bloqueadores atenolol e propranolol foram avaliadas a partir do emprego do processo oxidativo avançado foto-Fenton heterogêneo. Os experimentos foram realizados em reator de bancada com lâmpada *sunlight* (OSRAM, 300 W) (Figura 3), durante 60 minutos.

Figura 3. Desenho esquemático do reator *sunlight*



Fonte: SANTANA *et al.* (2017).

A quantificação das amostras antes e após a realização dos ensaios de degradação foram realizadas com base em análises dos λ previamente determinados em espectrofotômetro de UV/Vis. Já a eficiência dos POA foi avaliada em função do percentual (%) de degradação de cada um dos fármacos em estudo, considerando os λ característicos.

3.3 DEFINIÇÃO DAS CONDIÇÕES DE TRABALHO

Foi montado um planejamento fatorial 2^3 com análise do ponto central em triplicata, totalizando onze (11) experimentos. Para isso, foram utilizadas como variáveis independentes: concentração de H_2O_2 ($[H_2O_2]$), concentração de pirita ($[Pirita]$) e pH. Nos ensaios foram empregados 50 mL da solução da mistura dos fármacos, durante o período de 1 hora. Este estudo foi realizado visando encontrar condições operacionais que forneçam uma maior eficiência para a degradação dos contaminantes em estudo. A matriz de planejamento aplicada no trabalho está apresentada na Tabela 1.

Tabela 1. Matriz de planejamento fatorial 2^3 para o estudo dos das variáveis, sendo os três últimos ensaios referentes à análise do ponto central em triplicata.

Ensaio	$[H_2O_2]$ mg.L ⁻¹	$[Pirita]$ mg.L ⁻¹	pH
1	-1 (50)	- 1(1)	-1 (3-4)
2	+1 (150)	- 1(1)	-1 (3-4)
3	-1 (50)	+1 (2)	-1 (3-4)
4	+1 (150)	+1 (2)	-1 (3-4)
5	-1 (50)	- 1(1)	+1 (5-6)
6	+1 (150)	- 1(1)	+1 (5-6)
7	-1 (50)	+1 (2)	+1 (5-6)
8	+1 (150)	+1 (2)	+1 (5-6)
9	0 (100)	0 (1,5)	0 (4-5)
10	0 (100)	0 (1,5)	0 (4-5)
11	0 (100)	0 (1,5)	0 (4-5)

3.4 CINÉTICA REACIONAL E AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE AO EMPREGAR PROCESSO FOTO-FENTON NO TRATAMENTO DE FÁRMACOS

Diante do agravamento dos casos da pandemia da COVID-19 não foi possível realizar os ensaios inicialmente previstos na proposta deste trabalho de conclusão de curso. Visando finalizar esta etapa necessária para obtenção do título de químico industrial foram traçados

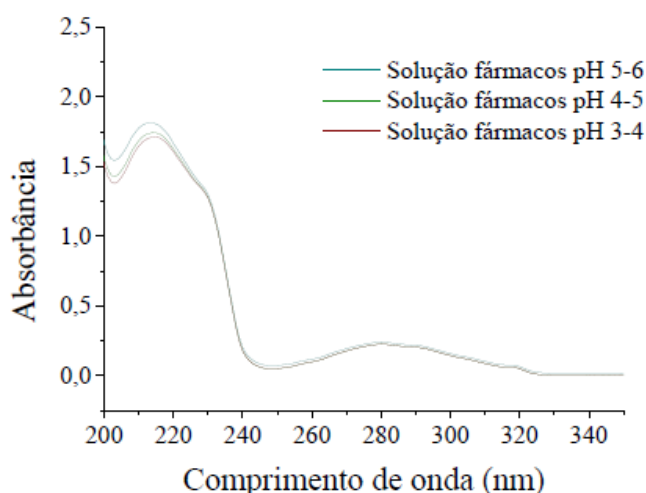
novos objetivos de modo a não comprometer o aprendizado acerca do tema. Deste modo, foi realizado um levantamento bibliográfico sobre trabalhos que empregaram processo foto-Fenton na degradação de diferentes fármacos.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 IDENTIFICAÇÃO DOS FÁRMACOS VIA ESPECTROFOTOMETRIA DE ULTRAVIOLETA/VISÍVEL

Os fármacos em estudo, propranolol e atenolol, foram analisados qualitativamente via espectrofotometria de ultravioleta visível (UV/Vis), para determinação dos comprimentos de onda de máxima absorbância ($\lambda_{\text{máx}}$). O propranolol foi detectado no $\lambda_{\text{máx}}$ de 215 nm e o atenolol no $\lambda_{\text{máx}}$ de 280 nm. Estes valores estão em concordância com o relatado na literatura por Xiong *et al.* (2020) e Mehrabadi; Faghihian (2018), que detectaram estes compostos nos comprimentos de onda de 213 e 284 nm, respectivamente. Na Figura 4 tem-se o espectro da varredura da mistura dos fármacos realizada no UV/Vis, empregando diferentes faixas de pH.

Figura 4. Varredura espectral realizada para a mistura dos fármacos atenolol e propranolol em diferentes faixas de pH



Fonte: Cavalcanti (2021).

Os espectros de absorção de ultravioleta/visível, dispostos na Figura 4, mostram os picos característicos para a solução das misturas dos fármacos, sendo eles nos λ de 215 e 280 nm.

Ainda, na análise desta figura, foi avaliado também se ocorreu deslocamento do $\lambda_{\text{máx}}$ em função da variação do pH inicial da solução. Os resultados confirmaram a estabilidade dos compostos nas condições experimentais estudadas e não foi observado o deslocamento do $\lambda_{\text{máx}}$, demonstrando a confiabilidade da quantificação nos $\lambda_{\text{máx}}$ identificados independente do pH de trabalho. Desta maneira, estes λ (215 e 280 nm) foram estabelecidos para quantificação das soluções de trabalho antes e após os processos de tratamento, uma vez que não foi possível realizar curvas de calibração para cada comprimento de onda.

4.2 TRATAMENTO DOS FÁRMACOS UTILIZANDO PROCESSO FOTO-FENTON HETEROGÊNEO

Uma vez avaliado o método para quantificação dos fármacos em mistura antes e após os tratamentos via processos oxidativos avançados (POA) de maneira precisa, iniciaram-se os ensaios de degradação. Os experimentos, conforme metodologia descrita no item 3.2, envolveram a avaliação do processo foto-Fenton, utilizando a pirita como catalisador sólido para avaliar a degradação da mistura de fármacos em solução.

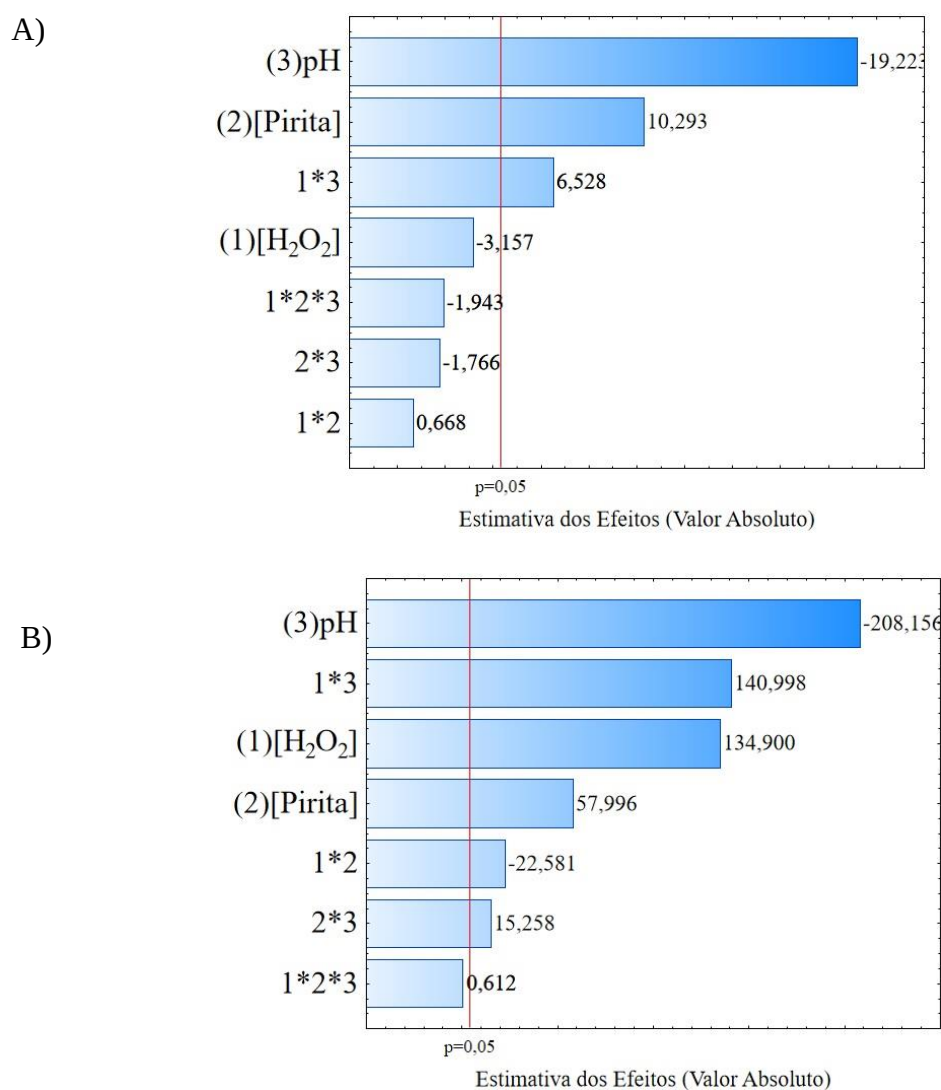
Os resultados dos ensaios do planejamento fatorial estão expostos na Tabela 2.

Tabela 2. Resultados da degradação dos fármacos a partir do planejamento fatorial.

Ensaio	215nm	280nm
	Degradação (%)	
1	79,67	78,94
2	66,41	82,29
3	89,86	91,86
4	82,23	86,12
5	51,71	7,65
6	56,72	66,02
7	62,28	26,31
8	64,54	76,07
9	84,55	88,99
10	83,98	88,99
11	86,86	89,47

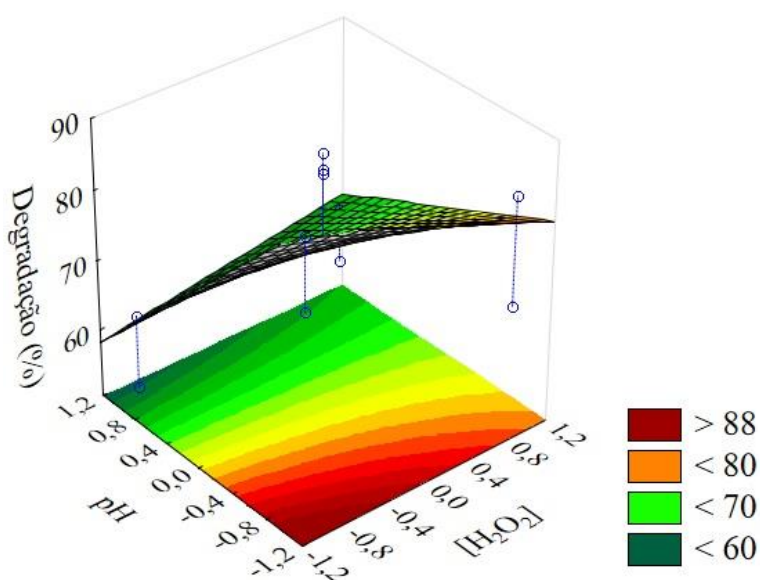
A partir dos resultados expostos na Tabela 2, o ensaio que obteve melhor resultado de degradação dos fármacos em mistura foi o de número 3, realizado nas condições de pH entre 3-4, [Pirita] = de 2,0 mg.L⁻¹ e [H₂O₂] de 50 mg.L⁻¹, no qual foi possível degradar 89,86% do propranolol e 91,86% do atenolol. Contudo, como se trata de uma avaliação de um planejamento fatorial para que se possa de fato afirmar qual a melhor condição experimental para se seguir o estudo é necessário realizar uma análise estatística. Sendo assim, os cálculos dos efeitos dos fatores e as interações entre as três variáveis foram realizados com auxílio do programa *Statistica* 8.0. Esses cálculos identificaram quais dos efeitos foram estatisticamente significativos para 95% de confiança nos níveis estudados, e os resultados obtidos podem ser observados através das cartas de Pareto (Figura 5).

Figura 5. Cartas de Pareto para os comprimentos de onda de: A) 215 nm (erro puro = 2,3259) e B) 280 nm (erro puro = 0,077)



Analisando a Figura 5, são considerados significativos todos os valores situados à direita do ponto p (0,05), portanto, apenas os efeitos principais do pH e da [Pirita] e a interação pH-[H₂O₂] foram importantes para o comprimento de onda de 215 nm (Figura 5A), os quais apresentaram valores de 19,223 (negativo), 10,293 e 6,528 (positivos) respectivamente. Por outro lado, para o λ de 280 nm, apenas o efeito de interação de três fatores não foi significativo. Desse modo, para que se possa compreender melhor os resultados, foi necessário gerar os gráficos de superfícies que permitam uma análise do efeito de interação. Na Figura 6 tem-se a superfície de resposta para a interação das variáveis [H₂O₂] e pH no λ de 215 nm.

Figura 6. Superfície de resposta para o efeito de interação da concentração de peróxido de hidrogênio com o pH em $\lambda = 215$ nm.



Fonte: o autor (2021)

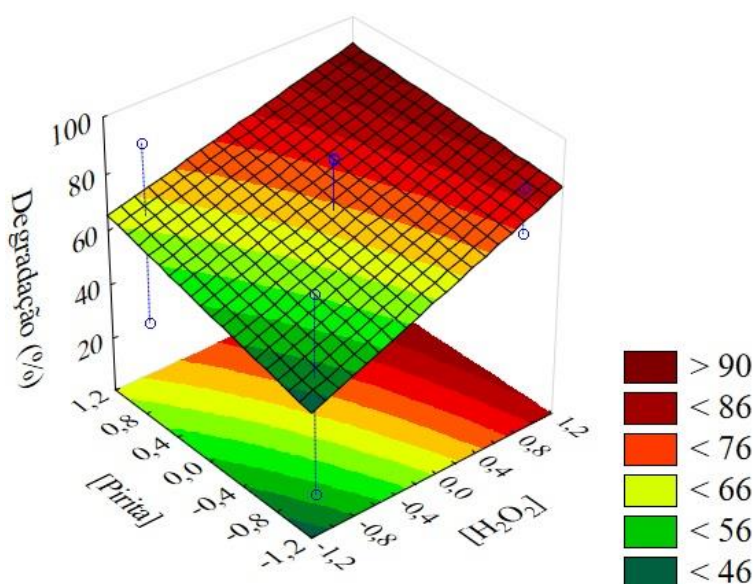
A análise da Figura 6 indica que, ao combinar o menor nível de pH com uma menor concentração de peróxido de hidrogênio, ocorre um aumento na degradação dos fármacos. Este resultado está de acordo com a literatura, segundo Wang *et al.* (2016), para que a reação de foto-Fenton ocorra, o pH do meio deve ser mantido ácido, pois o equilíbrio deve ser deslocado para a direita da reação.

O outro fator aqui analisado e que influencia diretamente o processo é a concentração de H₂O₂ ([H₂O₂]). Em geral, a eficiência de degradação aumenta conforme a [H₂O₂] também é elevada, atingindo um valor máximo. Acima desse valor, passa-se a ter um excesso de agente oxidante, que favorece a recombinação dos radicais hidroxila, formando outros radicais de

menor potencial de oxidação, que desfavorecem a degradação dos contaminantes. Desta forma, nos processos Foto-Fenton a concentração de H_2O_2 deve ser monitorada para que seja encontrado o valor máximo de trabalho (HASSAN; HAMEED, 2014; NIDHEESH; GANDHIMATHI, 2016). Desse modo, pode-se em trabalhos futuros realizar um estudo univariado deste parâmetro para verificar se o valor máximo pode estar abaixo de 50 mg.L^{-1} .

Dando sequência ao estudo dos efeitos de interação das variáveis, para o λ de 280 nm, foram geradas superfícies de respostas para as variáveis duas a duas, conforme pode ser observado nas Figuras 7, 8 e 9.

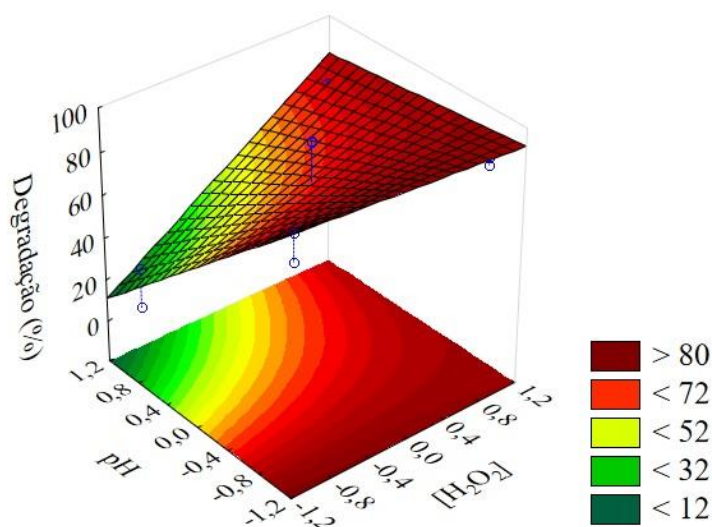
Figura 7. Superfície de resposta para o efeito de interação da concentração de peróxido de hidrogênio com a concentração de pirita em $\lambda = 280 \text{ nm}$.



Fonte: o autor (2021)

A análise da Figura 7 indica que, ao combinar uma maior concentração de pirita ([Pirita]) com uma maior concentração de peróxido de hidrogênio ($[\text{H}_2\text{O}_2]$), ocorre um aumento na degradação dos fármacos em estudo. Isso ocorre porque ao se utilizar uma maior concentração de pirita, os íons ferrosos, presentes na superfície do catalisador, sofrem oxidação através da liberação de radicais hidroxila pelo peróxido de hidrogênio, aumentando assim a degradação dos fármacos. Contudo, verifica-se ainda que não há grandes diferenças (em torno de 4%) nos percentuais de degradação quando se varia a $[\text{H}_2\text{O}_2]$, indicando que a concentração do catalisador exerce maior influência que a concentração do oxidante para o resultado final do processo de degradação. Na sequência tem-se a análise da interação $[\text{H}_2\text{O}_2]$ e pH (Figura 8).

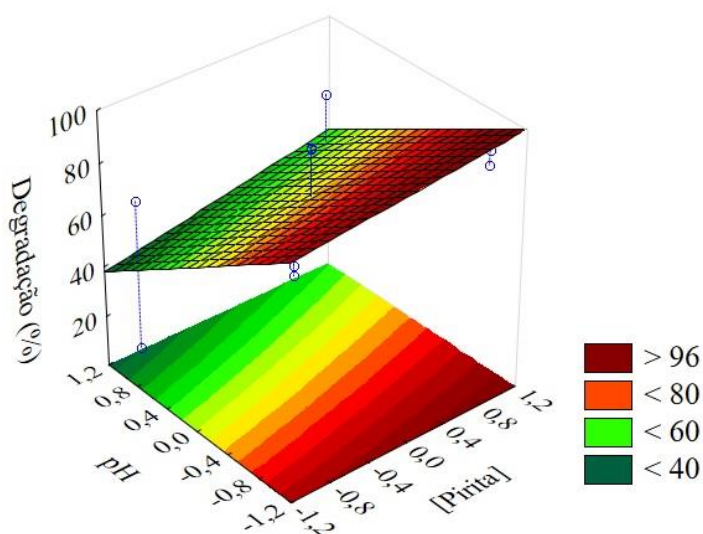
Figura 8. Superfície de resposta para o efeito de interação da concentração de peróxido de hidrogênio com o pH em $\lambda = 280$ nm.



Fonte: o autor (2021)

A partir da Figura 8, infere-se que a variação da concentração de H_2O_2 , nos níveis estudados, não interferiu de forma significativa na degradação dos poluentes em estudo. Entretanto, para aumentar a eficiência do processo deve-se empregar o menor nível de pH estudado, ratificando o que foi observado para o λ de 215 nm. Por fim, avaliou-se a interação entre [pirita] e pH (Figura 9).

Figura 9. Superfície de resposta para o efeito de interação da concentração de pirita com o pH em $\lambda = 280$ nm.



Fonte: o autor (2021)

A análise da Figura 9 mostra que, ao combinar um menor pH com uma maior da concentração de pirita, ocorre um aumento na degradação dos fármacos. Isto ressalta que o pH da solução da reação é um fator importante que deve ser analisado, uma vez que este parâmetro exerce influência nas características do catalisador, sobretudo em sua carga superficial. Embora existam estudos (Huang *et al.* 2016; Mirzaei *et al.* 2017; Yang *et al.* 2013) que afirmem que ao utilizar um minério de ferro pode-se trabalhar com pH mais elevado, a degradação da solução de fármacos neste estudo diminuiu com o aumento do pH, sendo obtido resultado satisfatório para valores de níveis baixos.

O aumento do percentual de degradação em relação à diminuição do pH pode ser justificado pela supressão do catalisador Fe^{2+} e início da precipitação de íons de ferro como o hidróxido férrico ($\text{Fe}(\text{OH})_3$). Estas espécies que precipitam são menos ativas que os íons de ferro livres, retardando a oxidação (CLARIZIA *et al.* 2017; BENSALAH; DBIRA; BEDOUI, 2019). Além disso, a análise desta figura permite constatar que o aumento da concentração de pirita de 1,0 até 2,0 g.L^{-1} influenciou na eficiência do tratamento, visto que os percentuais de degradação obtidos sofreram alterações significativas para este parâmetro.

4.3 CINÉTICA REACIONAL

Diante da paralização das atividades por cerca de 45 dias devido a pandemia da COVID-19, não foi possível realizar os experimentos referentes a cinética e toxicidade. Sendo assim, a seguir estão apresentados trabalhos de degradação de fármacos, com o tipo de cinética reacional apresentada e os testes de toxicidade já realizados por outros autores.

Alalm, Tawfik e Ookawara (2016) avaliaram a degradação dos quatro fármacos, amoxicilina, ampicilina, diclofenaco e paracetamol através de processos foto-Fenton irradiado por luz solar usando reator de coletores parabólicos compostos (CPC). Os produtos farmacêuticos foram tratados individualmente em soluções aquosas separadas com uma concentração inicial de 100 mg.L^{-1} e utilizando diferentes concentrações de ferro, pH inicial e concentrações de peróxido de hidrogênio. A dosagem ótima de H_2O_2 e $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ foi de 1,5 e 0,5 g.L^{-1} , respectivamente. O paracetamol e amoxicilina foram completamente removidos após 60 e 90 min de irradiação, respectivamente. Já a degradação completa da ampicilina e do diclofenaco ocorreu após 120 min. Os resultados dos experimentos de foto-Fenton ajustaram-se à equação cinética de pseudo-primeira ordem.

Romero *et al.* (2016) estudaram a degradação do fármaco metoprolol em solução aquosa (50 mg.L^{-1}) através do processo foto-Fenton, utilizando $[\text{H}_2\text{O}_2] = 150 \text{ mg.L}^{-1}$, $[\text{Fe}^{2+}] = 10 \text{ mg.L}^{-1}$

¹ e pH = 3. Os autores utilizaram uma lâmpada de mercúrio com $\lambda > 350$ nm, na qual envolvia parte da região do UV-A e o espectro visível. Após 90 min de exposição ao processo foto-Fenton os autores conseguiram atingir uma degradação superior a 80% do contaminante em estudo, tendo todo o processo seguido uma cinética de pseudo-primeira ordem.

Monteiro *et al.* (2018) estudaram a degradação da mistura dos fármacos nimesulida (50 mg.L⁻¹) e ibuprofeno (50 mg.L⁻¹) em solução aquosa pelo processo foto-Fenton. Os experimentos foram feitos utilizando íons de ferro oriundos de FeSO₄.7H₂O e realizados em reatores de bancada com lâmpada *sunlight* (OSRAM, 300 W). Foram obtidos 89,70% e 93,35 % de degradação de nimesulida e ibuprofeno, respectivamente. O estudo cinético da mineralização do carbono orgânico total (COT) mostrou bom ajuste linear ($R^2 = 0,993$) para o modelo cinético agrupado.

Resultado semelhante foi obtido por López-Vinent *et al.* (2019) ao degradar o cloridrato de difenidramina empregando processo foto-Fenton LED UV-A em diferentes faixas de comprimento de onda ($\lambda = 380\text{--}390, 390\text{--}400$ nm). A concentração de 50 mg.L⁻¹ foi escolhida para simular um cenário de efluentes oriundos de indústrias farmacêuticas. Nas melhores condições (10 mg.L⁻¹ de Fe⁺²⁺ e 150 mg.L⁻¹ de H₂O₂ e pH = 2,3) o fármaco foi totalmente removido em 30 min com o POA foto-Fenton. Os dados experimentais foram ajustados a uma cinética de pseudo-primeira ordem e os autores constataram um rápido decaimento da concentração da difenidramina nos primeiros segundos, seguida de uma diminuição lenta, ao empregar nas duas faixas de comprimento de onda.

No estudo feito por Mondal, Saha e Sinha (2018) degradou-se o fármaco ciprofloxacino (10 mg.L⁻¹) pelo processo foto-Fenton (UV-C 6 W). O composto foi completamente degradado após 30 min utilizando como catalisador nanopartículas de ferro (5 mmol.L⁻¹) e H₂O₂ (100 mmol.L⁻¹). Diferentes sistemas foram aplicados pelos autores para promover a degradação deste fármaco e todos seguiram uma cinética reacional de pseudo-segunda ordem.

Guo *et al.* (2021) estudaram a degradação da carbamazepina através do processo foto-Fenton envolvendo o uso de luz solar simulada, empregando a pirita natural como catalisador. Os experimentos foram realizados através da adição dos ácidos orgânicos: tartáricos (AT), cítrico (AC) e ascórbico (AA) para formar complexo com o ferro na pirita. Para tal, foi usada uma concentração de 0,13 a 1,3 mmol.L⁻¹ dos ácidos e mantidas em 0,8 g.L⁻¹ e 2,5 mg.L⁻¹ a concentração de pirita e do fármaco, respectivamente. A eficiência de degradação do fármaco atingiu 70%, 60% e 53% em pirita/AT, pirita/AC, pirita/AA em 30 min sob irradiação de luz solar simulada com uma lâmpada de xenônio (PLS-SXE300), respectivamente. Nesse trabalho

foi constatado que o tratamento empregado segue uma cinética de degradação de pseudo-primeira ordem.

Diante do exposto verifica-se que os trabalhos empregando processo foto-Fenton na degradação de diferentes fármacos, em geral, seguem cinéticas reacionais de pseudo-primeira ordem ou pseudo-segunda ordem. Em todos os casos, verifica-se um rápido decaimento da concentração inicial nos primeiros tempos. Uma vez apresentadas as cinéticas reacionais, tem-se listados abaixo trabalhos em que os autores avaliaram a possível toxicidade de intermediários após utilizar POA como tratamento para degradação de fármacos.

4.4 AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE AO EMPREGAR PROCESSO FOTO-FENTON NO TRATAMENTO DE FÁRMACOS

Alguns autores avaliaram a possível toxicidade de intermediários após utilizar POA como tratamento para degradação de amoxicilina. Trovó *et al.* (2012) avaliaram a toxicidade de uma solução contendo 50 mg.L^{-1} deste fármaco após tratamento via foto-Fenton. O organismo utilizado para avaliar a toxicidade foi a bactéria marinha *Vibrio fischeri*, baseados na inibição da luminescência emitida por este organismo. Os autores observaram um aumento na toxicidade de 16% para 86%, verificando assim que os compostos formados na degradação eram mais tóxicos que o fármaco estudado. Os experimentos foram conduzidos em um simulador solar equipado com uma lâmpada de arco de xenônio de 1100 W com intensidade mínima de 250 W.m^{-2} por 240 min. Este mesmo organismo foi utilizado no trabalho de Veloutsou, Bizani e Fytianos, (2014), em que os autores analisaram a toxicidade do atenolol e metoprolol em soluções aquosas separadas (20 mg.L^{-1}) pós-tratamento foto-Fenton frente ao crescimento e bioluminescência da *Vibrio fischeri* em 5 e 15 min de exposição. Os autores verificaram que parte dos intermediários formados são mais tóxicos que o composto original, com inibição de bioluminescência na ordem de 90%.

O mesmo comportamento foi observado por Giri e Golder (2015), os autores avaliaram a toxicidade da solução da mistura de fármacos cloranfenicol, ciprofloxacino e dipirona (mistura equimolar de 0,15 mM) após submissão ao processo foto-Fenton, empregando radiação ultravioleta (intensidade da lâmpada 12 W e tempo de reação de 45 min). O organismo avaliado foi a bactéria *Escherichia coli*. Os autores observaram uma redução no percentual de crescimento destes microrganismos após o tratamento via POA. Isto significa que a solução tratada pelo processo apresentou toxicidade para a espécie de bactéria analisada, visto que o

percentual de crescimento das espécies foi bem abaixo dos valores obtidos tanto pelo controle quanto pela solução inicial.

Napoleão *et al.* (2018) avaliaram a toxicidade dos fármacos ácido acetilsalicílico, diclofenaco, dipirona e paracetamol, presentes em diferentes águas residuárias de estações de tratamento de efluentes (em concentrações que variaram de 0,29 mg.L⁻¹ a 3,96 mg.L⁻¹), pós-tratamento por processo foto-Fenton utilizando radiação UV-C. Para tal, utilizaram sementes de *Impatiens balsamina* (Beijo-de-frade) e *Celosia cristata* (Crista-de-galo) por 120 h e *Americano Hard* (trigo) por 72 horas. Os testes de toxicidade verificaram que o processo foto-Fenton não gerou intermediários tóxicos, uma vez que todas as sementes analisadas germinaram. Do mesmo modo, Monteiro *et al.* (2018) estudaram a interferência do processo foto-Fenton na solução dos fármacos nimesulida e ibuprofeno em mistura. Os autores utilizaram quatro tipos de sementes, sendo elas *Americano hard*, *Cichorium endívia*, *Lactuca sativa* e *Ocimum basilicum*. Após os ensaios constatou-se que, para as soluções tratadas não houve alterações negativas nos valores de índice de germinação (IG) e índice de crescimento radicular (ICR).

Marchetti e Azevedo (2020) analisaram a toxicidade de uma solução aquosa contendo os fármacos paracetamol e ácido salicílico (10 mg.L⁻¹), após 25 min de tratamento via foto-Fenton com lâmpadas de LED/UV em pH neutro, utilizando semente de alface (*Lactuca sativa*). Os autores observaram que a solução tratada não apresentou toxicidade, apesar de ter sido constatada a formação de compostos intermediários.

Com base nas informações listadas, verifica-se que diferentes organismos têm sido utilizados para avaliar a toxicidade dos fármacos antes e após submissão aos processos oxidativos avançados. Isto mostra que utilizar bactérias marinhas, a bactéria *Escherichia coli*, assim como diferentes tipos de sementes podem trazer elucidações importantes sobre os produtos finais formados com os tratamentos de polimento empregados.

5. CONCLUSÃO

Os resultados obtidos no presente estudo permitiram concluir que a reação de foto-Fenton, catalisada a partir do mineral pirita, apresentou-se viável para fins de tratamento da mistura dos fármacos atenolol e propranolol presentes em solução aquosa. O processo foi capaz de promover degradações de 89,86% e 91,86% para os dois comprimentos de onda avaliados (215 e 280 nm), respectivamente, empregando a melhor condição experimental (pH entre 3-4, [Pirita] = 2,0 mg.L⁻¹ e [H₂O₂] de 50 mg.L⁻¹), obtidas a partir de um planejamento fatorial 2³. Ao analisar o comportamento das variáveis envolvidas no processo foto-Fenton heterogêneo, constatou-se que a degradação da solução dos fármacos é afetada pelas condições operacionais do meio reacional. Sendo assim, foi demonstrado que em meio ácido, sob concentrações adequadas do catalisador (pirita) e agente oxidante (H₂O₂) foi possível promover a fotodegradação da mistura dos fármacos.

No que diz respeito a cinética reacional, nos trabalhos pesquisados verificou-se que a cinética de degradação da maioria dos fármacos via processos foto-Fenton segue uma cinética de pseudo-primeira ordem, no entanto, em alguns casos, condições de reação induzem a uma cinética de pseudo-segunda ordem. Quanto aos testes de toxicidade apresentados na literatura, estes puderam ser realizados frente à diferentes espécies de sementes, sendo verificados casos em que não houve alterações negativas nos valores de índice de germinação (IG) e índice de crescimento radicular (ICR) para a solução tratada; e outros onde foi evidenciada uma inibição destes dois índices, apresentando toxicidade, nestes casos. Outros autores submeteram as soluções antes e após o tratamento a testes utilizando diferentes espécies de bactérias, onde verificou-se que o crescimento bacteriano também pode apresentar inibição, indicando que este organismo também é sensível às soluções avaliadas. Estes dados mostram a necessidade de avaliar tanto a cinética reacional quanto a toxicidade das amostras antes e após o tratamento empregando processo foto-Fenton.

REFERÊNCIAS

AHMAD, I.; BANO, R.; MUSHARRAF, S. G.; SHERAZ, M. A.; AHMED, S.; TAHIR, H.; ARFEEN Q. U.; MUHAMMAD, S. B.; SHAD, Z.; HUSSAIN, S. F.; Photodegradation of norfloxacin in aqueous and organic solvents: A kinetic study. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**, v. 302, p. 1-10, 2015.

AHMADI, M.; MADRAKIAN, T.; AFKHAMI, A.; Solid phase extraction of amoxicillin using dibenzo-18-crown-6 modified magnetic-multiwalled carbon nanotubes prior to its spectrophotometric determination. **Talanta**, v. 148, p. 122-128, 2016.

AHMED M. J. Adsorption of non-steroidal anti-inflammatory drugs from aqueous solution using activated carbons: Review. **Journal of Environmental Management**, v. 190, p. 274-282, 2017.

ANKUSH, M.M. K.; SHARMA, M.; KHUSHBOO, P. S.; DUBEY K.K. Membrane Technologies for the Treatment of Pharmaceutical Industry. **Water and Wastewater Treatment Technologies**, p. 103-116, 2018.

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, Bulário Eletrônico. Disponível em <<http://antigo.anvisa.gov.br/bulario-eletronico1>>. Acesso em Fevereiro de 2021.

AQUINO, S. F. de; BRANDT, E. M. F.; CHERNICHARO, C. A. de L. Remoção de fármacos e desreguladores endócrinos em estações de tratamento de esgoto: revisão da literatura. **Engenharia Sanitária Ambiental**, v. 18, n.3, p.187-204, 2013.

ARAÚJO, K. S.; ANTONELLI, R.; GAYDECZKA, B.; GRANATO, A. C.; MALPASS, G.R. P. Processos oxidativos avançados: uma revisão de fundamentos e aplicações no tratamento de águas residuais urbanas e efluentes industriais. **Revista Ambiente & Água**. Taubaté, v. 11, n. 2, 2016.

BARHOUMI Natija; OTURAN, Nihal; OLVERA-VARGAS, Hugo; BRILLAS Enric; GADRI Abdellatif; AMMAR Salah; OTURAN, Mehmet A. Pyrite as a sustainable catalyst in electro-Fenton process for improving oxidation of sulfamethazine. Kinetics, mechanism and toxicity assessment. **Water Research**, v.94, 2016.

BENSALAH, N.; DBIRA, S.; BEDOUI, A. Mechanistic and kinetic studies of the degradation of diethyl phthalate (DEP) by homogeneous and heterogeneous Fenton oxidation. **Environmental Nanotechnology, Monitoring & Management**, v. 11, p. 100224, 2019.

BOCZKAJ G.; FERNANDES A. Wastewater treatment by means of advanced oxidation processes at basic pH conditions: A review. **Chemical Engineering Journal**, v. 320, p. 608-633, 2017.

BOLOBAJEV, J.; KATTEL, E.; VIISIMAA, M.; GOI, A.; TRAPIDO, M.; TENNO, T.; DULOVA, N. Reuse of ferric sludge as an iron source for the Fenton-based process in wastewater treatment. **Chemical Engineering Journal**, v. 255, p. 8 – 13, 2014.

BRANDT, M. J., JOHNSON, K. M., ELPHINSTON, A. J., RATNAYAKA, D. D.; Twort's Water Supply. 7^a ed. Chapter 11. Elsevier. 2017.

BRODIN, T.; FICK, J.; JONSSON, M.; KLAMINDER, J. Dilute concentrations of a psychiatric drug alter behavior of fish from natural populations. **Science**, v. 339, p. 814-815, 2013.

CLARIZIA, L.; RUSSO, D.; DI SOMMA, I.; MAROTTA, R.; ANDREOZZI, R. Homogeneous photo-Fenton processes at near neutral pH: a review. **Applied Catalysis B: Environmental**, v. 209, p. 358-371, 2017.

CAVALCANTI, V. DE O. M. Fotodegradação dos fármacos Atenolol e Propranolol empregando processos oxidativos avançados com diferentes fontes de ferro. Tese (Mestrado em Engenharia Química) - Departamento de Engenharia Química, Universidade Federal de Pernambuco. Recife, p. 45, 2021.

CHEN, Tiansheng; MA, Jingshuai; ZHANG, Qianxin; XIE, Zhijie; ZENG, Yongqin; LI, Ruobai; LIU, Haijin; LIU, Yang; LV, Wenying; LIU, Guoguang. Degradation of propranolol by UV-activated persulfate oxidation: Reaction kinetics, mechanisms, reactive sites, transformation pathways and Gaussian calculation. **Science of The Total Environment**, v. 690, p. 878-890, 2019.

COMBER S.; GARDNER M.; SÖRME P., LEVERETT D.; ELLOR B. Active pharmaceutical ingredients entering the aquatic environment from wastewater treatment works: A cause for concern. **Science of the Total Environment**, v. 613–614, p. 538–547, 2018.

CRITTENDEN, J. C.; TRUSSEL, R. R.; HAND, D. W.; HOWE, K. J.; TCHOBANOGLOUS, G. MWH's Water Treatment: Principles and Design. 3^o ed. p. 1066. John Wiley & Sons, Inc. 2012.

DENG, Y.; ZHAO, R. Advanced Oxidation Processes (AOPs) in Wastewater Treatment. **Curr Pollution Rep**, v. 1, p. 167 – 176, 2015.

DIAO, Zeng-Hui; LIN, Zi-Yu; CHEN, Xi-Zhen; YAN, Liu; DONG, Fu-Xin; QIAN, Wei; KONG, Ling-Jun; DU, Jian-Jun; CHU, Wei. Ultrasound-assisted heterogeneous activation of peroxy monosulphate by natural pyrite for 2,4-dichlorophenol degradation in water: Synergistic effects, pathway and mechanism. **Chemical Engineering Journal**, v. 389, 2020.

DIAO, Zeng-Hui; XU, Xiang-Rong; LIU, Fu-Ming; SUN, Yu-Xin; ZHANG, Zai-Wang; SUN, Kai-Feng; WANG, Shi-Zhong; CHENG, Hefa. Photocatalytic degradation of malachite green

by pyrite and its synergism with Cr(VI) reduction: Performance and reaction mechanism. **Separation and Purification Technology**, v. 154, 2015.

EBELE, A. J.; ABDALLAH, M. A-E.; HARRAD, S.; Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in the freshwater aquatic environment. **Emerging Contaminants**. v. 3, n. 1, p. 1-16, 2017.

EGHBALI, Paria; HASSANI, Aydin; SÜNDÜ, Buse; METIN, Önder. Strontium titanate nanocubes assembled on mesoporous graphitic carbon nitride (SrTiO₃/mpg-C₃N₄): Preparation, characterization and catalytic performance. **Journal of Molecular Liquids**, v. 290, 2019.

EMÍDIO, E. S.; HAMMER, P.; NOGUEIRA, R. F. P. Degradação simultânea das drogas anticâncer 5-fluorouracil e ciclofosfamida usando um processo heterogêneo de foto-Fenton baseado em magnetitas contendo cobre (Fe₃-xCu_xO₄). **Chemosphere**, v. 241, p. 124990, 2020.

ERRAYESS, S. A.; LAHCEN, A. A.; IDRISSE, L.; MARCOALDI, C.; CHIAVARINI, S.; AMINE, A.; A sensitive method for the determination of sulfonamides in seawater samples by Solid Phase Extraction and UV-Visible spectrophotometry. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 181, p. 276-285, 2017.

FENTON, H. J. H. Oxidation of tartaric acid in presence of iron. *Journal of the Chemical Society*, v. 65, p. 899 – 910, 1984.

FINK, L.; DROR, I.; BERKOWITZ, B. Enrofloxacin oxidative degradation facilities by metal oxide nanoparticles. **Chemosphere**, v. 86, p. 144-149, 2012.

FOURIAL-DJEBBAR, D.; KERMIA, A. E. B.; TRARI, M. Occurrence, fate and removal efficiencies of pharmaceuticals in wastewater treatment plants (WWTPs) discharging in the coastal environment of Algiers. **Comptes Rendus Chimie**, v.18. Issue 8. p. 963-970, 2016.

FREITAS, N. C. C.; NASCIMENTO, A. P. Estudo de degradação forçada e avaliação da especificidade do método analítico para determinação de teor em atenolol comprimido. **Rev Ciênc Farm Básica Apl.**, v. 35, p. 285-291, 2014.

GAO, Yu-qiong; GAO, Nai-yun; YIN, Da-qiang; TIAN, Fu-xiang; ZHENG, Qiao-feng. Oxidation of the β -blocker propranolol by UV/persulfate: Effect, mechanism and toxicity investigation. **Chemosphere**, v. 201, p. 50-58, 2018.

GIORGETTI, L.; TALOUIZTE, H.; MERZOUKI, M.; CALTAVUTURO, L.; GERI, C.; FRASSINETTI, S. Genotoxicity evaluation of effluents from textile industries of the region Fez-Boulmane, Morocco: A case study. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v.74, p. 2275–2283, 2011.

GIRI, Ardhendu Sekhar; GOLDER, Animes Kumar. Decomposition of drug mixture in Fenton and photo-Fenton processes: comparison to singly treatment, evolution of inorganic ions and toxicity assay. **Chemosphere**, v. 127, p. 254-261, 2015.

GOLOVKO, O.; KUMAR, V.; FEDOROVA, G. *et al.* Removal and seasonal variability of selected analgesics/anti-inflammatory, anti-hypertensive/cardiovascular pharmaceuticals and UV filters in wastewater treatment plant. **Environ Sci Pollut Res**, v. 21, p. 7578–7585, 2014.

GRYCZAK, M.; KILIPPER, J. T.; COSTA, P. D.; MACCARI, A. Sementes de *Lactuca sativa* como bioindicador de toxicidade em resíduos de construção civil. **Revista tecnologia e ambiente**, v. 24, p. 233 – 242, 2018.

GUO, Q.; ZHU, W.; YANG, D.; et al. A green solar photo-Fenton process for the degradation of carbamazepine using natural pyrite and organic acid with in-situ generated H₂O₂. **Science of the Total Environment**, 2021.

GUPTA, R.; SATI, B.; GUPTA, A. Treatment and Recycling of Wastewater from Pharmaceutical Industry. **Advances in Biological Treatment of Industrial Wastewater and their Recycling for a Sustainable Future**, p. 267-302, 2018.

HASSAN, H.; HAMEED, B.H. Fe–clay as effective heterogeneous Fenton catalyst for the decolorization of Reactive Blue 4. **Chemical Engineering Journal**, v. 171, p. 912– 918, 2014.

HUANG, N.; WANG, T.; WANG, W. L.; WU, Q. Y.; LI, A.; HU, H-Y. UV/chlorine as an advanced oxidation process for the degradation of benzalkonium chloride: synergistic effect, transformation products and toxicity evaluation. **Water Research**, v. 114, p. 246-253, 2017.

HUANG, X.; HOU, X.; ZHAO, J.; ZHANG, L. Hematite facet confined ferrous ions as high efficient Fenton catalysts to degrade organic contaminants by lowering H₂O₂ decomposition energetic span. **Applied. Catalyses. B: Environmental**, v. 181, p. 127-137, 2016.

JUNG, Y.J.; KIM, W.G.; YOON Y.; KANG J.W.; HONG Y.M.; KIM, H.W.; Removal of amoxicillin by UV and UV/H₂, O₂ processes. **Science of the Total Environment**, v. 420, p. 160-167, 2012.

KANAKARAJU, D.; GLASS, B. D.; OELGEMÖLLER, M. Advanced oxidation process-mediated removal of pharmaceuticals from water: A review. **Journal of Environmental Management**, v. 219, p. 189-207, 2018.

KHUZWAYO, Z.; CHIRWA, E. M. N.; Analysis of catalyst photo-oxidation selectivity in the degradation of polyorganochlorinated pollutants in batch systems using UV and UV/TiO₂. **South African Journal of Chemical Engineerin**, v. 23, p. 17-25, 2017.

KLAMERTH, N.; RIZZO, L.; MALATO, S.; MALDONADO, M.; AGUERA, A.; FERNANDEZ-ALBA, A. R. Degradation of fifteen emerging contaminants at mg LL1 initial

concentrations by mild solar photo-Fenton in MWTP effluents. **Water Research**, v. 44, p. 545–554, 2010.

KLATTE, S.; SCHAEFER, H-C.; HEMPEL, M. Pharmaceuticals in the environment – A short review on options to minimize the exposure of humans, animals and ecosystems. **Sustainable Chemistry and Pharmacy**, v. 5, p. 61-66, 2017.

KLEYWEGT, S.; PAYNE, M.; NG, F.; FLETCHER, T. Environmental loadings of active pharmaceutical ingredients from manufacturing facilities in Canadá. **Science of The Total Environment**, v. 646, p. 257-264, 2019.

LAQUAZ, M.; DAGOT, C.; BAZIN, C. *et al.* Ecotoxicity and antibiotic resistance of a mixture of hospital and urban sewage in a wastewater treatment plant. **Environ Sci Pollut Res**, v. 25, p. 9243–9253, 2018.

LARRALDE, A. L.; ONNA, D.; FUENTES, K. M.; SILEO, E. E.; HOJAMBERDIEV, M.; BILMES, S. A. Heterogeneous photo-Fenton process mediated by Sn-substituted goethites with altered OH-surface density. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**, v. 381, p. 111856, 2019.

LEFEBVRE, O.; SHI, X.; WU, C. H.; NG, H. Y. Biological Treatment of Pharmaceutical Wastewater from the antibiotics industry. **Water Science & Technology**, v. 69, n. 4, p. 855-861, 2014.

LEITE, L. S.; MASELLI, B. S.; UMBUZEIRO, G. A.; NOGUEIRA, R. F. P. Monitoring ecotoxicity of disperse red 1 dye during photo-Fenton degradation. **Chemosphere**, v. 148, p. 511-517, 2016.

LI, W.C. Occurrence, sources, and fate of pharmaceuticals in aquatic environment and soil. **Environmental Pollution**, v. 187, p. 193-201, 2014.

LOPEZ-LOPEZ, C.; MARTÍN-PASCUAL, J.; MARTÍNEZ-TOLEDO, M. V.; MUNÍO, M. LOZANO, C. G.; DAVILA, A. F.; ADAMS, E. L.; FAIREN, A. G.; DUPORT, L. G. Quantifying Fenton reaction pathways driven by self-generated H₂O₂ on pyrite surfaces. **Scientific Reports**, v. 7, p. 43703, 2017.

LÓPEZ-VINENT, N.; CRUZ-ALCALDE, A.; ROMERO, L. E.; CHÁVEZ, M. E.; MARCO, P.; GIMÉNEZ, J.; ESPLUGAS, S. Synergies, radiation and kinetics in photo-Fenton process with UVA-LEDs. **Journal of Hazardous Materials**, v.380, 2019.

LÓPEZ-VINENT, N., CRUZ-ALCALDE, A., GUTIÉRREZ, C., MARCO, P., GIMÉNEZ, J., ESPLUGAS, S. Remoção de micropoluentes em WW real por foto-Fenton (pH circunneutro e ácido) com lâmpadas BLB e LED. **Chemical Engineering Journal**, v. 379, p. 122-416, 2020.

LUMBAQUE, E. C.; ARAÚJO, D. S.; KLEIN, T. M. TIBURTIUS, E. R. L.; ARGUELLO, J. SIRTORI, C. Solar photo-Fenton-like process at neutral pH: Fe(III)-EDDS complex formation

and optimization of experimental conditions for degradation of pharmaceuticals. **Catalysis Today**, v. 328, p. 259-266, 2019.

MARCHETTI, M. D.; AZEVEDO, E. B. Degradation of NSAIDs by optimized photo-Fenton process using UV-LEDs at near-neutral pH. **Journal of Water Process Engineering**, v. 35, p. 101171, 2020.

MAROTHU, Vamsi Krishna; GORREPATI, Madhavi; IDRIS, Nagi F.; IDRIS, Salah Ali M.; KIRAN, Ravi Chowdary. Photocatalysis of β -blockers – An overview. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 12, p. 1290-1297, 2019.

MEHRABADI, Zohreh; FAGHIHIAN, Hossein. Comparative photocatalytic performance of TiO₂ supported on clinoptilolite and TiO₂/Salicylaldehyde-NH₂-MIL-101(Cr) for degradation of pharmaceutical pollutant atenolol under UV and visible irradiations. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**, v.356, p.102-111, 2018.

MIRALLES-CUEVAS, S.; DAROWNA, C. A.; WANAG, C. S.; MOZIA, C. S.; MALATO, A. B.; OLLER, I. Comparison of UV/H₂O₂, UV/S₂O₈, solar/Fe(II)/H₂O₂ and solar/Fe(II)/ S₂O₈ at pilot plant scale for the elimination of micro-contaminants in natural water: An economic assessment S. **Chemical Engineering Journal**, v. 310, p.514–524, 2017.

MIRZAEI, A.; CHEN, Z.; HAGHIGTHAT, F.; YERUSHALMI, L.; Removal of pharmaceuticals from water by homo/heterogonous Fenton-type processes – A review. **Chemosphere**, v. 174, p. 665-688, 2017.

MOHAPATRA, D.P.; BRAR, S. K.; TYAGI, R. D.; PICARD, P.; SURAMPALLI, R.Y. Analysis and advanced oxidation treatment of a persistent pharmaceutical compound in wastewater and wastewater sludge-carbamazepine, **Science of The Total Environment**, v. 470–471, p.58-75, 2014.

MOHAPATRA, S.; HUANG, C-H.; MUKHERJI, S.; PADHYE, L. P. Occurrence and fate of pharmaceuticals in WWTPs in India and comparison with a similar study in the United States. **Chemosphere**, v.159, p. 526-535, 2016.

MONDAL S. K.; SAHA A. K.; SINHA A. Removal of ciprofloxacin using modified advanced oxidation processes: Kinetics, pathways and process optimization. **Journal of Cleaner Production**, v. 171, p.1203-1214, 2018.

MONTEIRO, R. T.; SANTANA, R. M. R.; SILVA, A. M. R. B.; LUCENA, A. L. A.; ZAIDAN, L. E. M. C.; SILVA, V. L.; NAPOLEÃO, D. C. Degradation of the pharmaceuticals nimesulide and ibuprofen using photo-Fenton process: toxicity studies, kinetic modeling and use of artificial neural networks. **Revista Eletrônica em Gestão, Educação e Tecnologia Ambiental**, v. 22, p. 01-21, 2018.

NAIDU, Ravi; ESPANA, Victor Andres Arias; LIU, Yanju; JIT, Joytishna. Emerging contaminants in the environment: Risk-based analysis for better management. **Chemosphere**, v.154, p. 350-357, 2016.

NASCIMENTO, G. E. D.; OLIVEIRA, M. A. S.; SANTANA, R. M. R; RIBEIRO, B. G.; SALES, D. C. S; RODRÍGUEZ-DÍAZ, J. M.; NAPOLEÃO D. C.; SOBRINHO, M. A. M.; DUARTE, M. M. M. B. Investigation of paracetamol degradation using LED and UV-C photo-reactors. **Water Science and Technology**, 81(12), p. 2545-2558, 2020.

NAPOLEÃO, D. C.; ZAIDAN, L. E. M. C.; DIAZ, J. M. R.; SANTANA, R. M. R.; MONTENEGRO, M. C. B.; ARAUJO, A. N.; BENACHOUR, M.; SILVA, V. L.; Use of the photo-Fenton process to discover the degradation of drugs present in water from the Wastewater Treatment Plants of the pharmaceutical industry. *Afinidad (Barcelona)*, 2018.

NASRI, E.; MACHREKI, M.; BELTIFA, A. *et al.* Cytotoxic effects of seven Tunisian hospital wastewaters on the proliferation of human breast cancer cell line MDA-231: correlation with their chemical characterization. **Environmental Science Pollution Research**, v. 24, p 20422–20428, 2017.

NIDHEESH, P. V.; GANDHIMATHI, R. Heterogeneous Fenton catalysts for the abatement of organic pollutants from aqueous solution: a review. **RSC Adv.**, v. 5, n. 51, p. 40552–40577, 2016.

PAIVA V.A.B.; PANIAGUA C.E.S.; RICARDO I. A.; GONÇALVES B. R.; MARTINS S. P.; DANIEL D.; MACHADO A. E.H.; TROVÓ A. G. Simultaneous degradation of pharmaceuticals by classic and modified photo-Fenton process. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, v.6, p.1086–1092, 2018.

PALÁCIO, S. M.; NOGUEIRA, D. A.; MANENTI, D. R.; MÓDENES, A. N.; QUIÑONES, F. R. E.; BORBA, F. H. Estudo da toxicidade de efluente têxtil tratado por foto-fenton artificial utilizando as espécies *Lactuca sativa* e *Artemia salina*. **ENGEVISTA**, v. 14(2), p. 127-134, 2012.

PEAKE, B. M.; BRAUND, R.; TONG, A. Y. C.; TREMBLAY, L. A. *The Life-Cycle of Pharmaceuticals in the Environment*. ELSEVIER, Cambridge, UK, 2016.

PRIETO-RODRÍGUEZ, L.; OLLER, I.; KLAMERTH, N.; AGÜERA, A.; RODRÍGUEZ, E. M.; MALATO, S. Application of solar AOPs and ozonation for elimination of micropollutants in municipal wastewater treatment plant effluents. **Water Research**, v. 47, p. 1521-1528, 2013.

ROBERTS, P. H.; THOMAS, K.V. The occurrence of selected pharmaceuticals in wastewater effluent and surface waters of the lower Tyne catchment. **Science of the Total Environment**, v. 356, n. 1-3, p. 143-153, 2017.

ROMERO, V.; GONZÁLEZ, O.; BAYARRI, B.; MARCO, P.; GIMÉNEZ, J.; ESPLUGAS, S.; Degradation of Metoprolol by photo-Fenton: Comparison of different photoreactors performance. **Chemical Engineering Journal**, v. 283, p. 639-648, 2016.

ROZAS O.; VIDAL C.; BAEZA C.; JARDIM W.F.; ROSSNER A.; MANSILLA, H.D. Organic Micropollutants (OMPs) in Natural Waters: Oxidation by UV/H₂O₂ Treatment and Toxicity Assessment. **Water Research**, v. 98, p.109-118, 2016.

SANTANA, R. M. R.; MOURA, T. C. L.; NASCIMENTO, G. E.; CHARAMBA, L. V. C.; DUARTE, M. M. M. B.; NAPOLEÃO, D. C. Photocatalytic oxidation of clozapine using TiO₂ immobilized in polystyrene: effect of operation parameters and artificial neural network modeling. **Revista electronica em Gestão, Educação e Tecnologia Ambiental**, v.23, p. 01-11, 2019.

SANTANA, R. M. da R.; do NASCIMENTO, G. E.; NAPOLEÃO, D. C.; DUARTE, M. M. M. B.; Degradation and kinetic study of Reactive blue BF-5G and Remazol red RB 133% dyes using Fenton and photo-Fenton process. **Revista Eletrônica em Gestão, Educação e Tecnologia Ambiental**, v. 21, n. 2, p. 104-118, 2017.

SANTOS, L. V. S.; MEIRELES, A. M.; LANGE, L. C. Degradation of antibiotics norfloxacin by Fenton, UV and UV/H₂O₂. **Journal of Environmental Management**, v. 154, p. 8–12, 2015.

SARKAR, S.; BHATTACHARJEE, C.; CURCIO, S.; Studies on adsorption, reaction mechanisms and kinetics for photocatalytic degradation of CHD, a pharmaceutical waste. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 121, p. 154-163, 2015.

SCANDELAI, A. P. J.; MARTINS, D. C. C.; MORO, F. B.; LINHARES, M. G.; FILHO, L. C.; TAVARES, C. R. G. Toxicidade aguda à *Lactuca sativa* de lixiviado tratado por ozonização e oxidação supercrítica. **Brazilian Journal of Development**, v. 5, n. 4, p. 3191-3197, 2019.

SCHÜRMAN, W.; TURNER, P. A membrane model of the human oral mucosa as derived from buccal absorption performance and physicochemical properties of the β -blocking drugs atenolol and propranolol. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 30, p. 137–147, 1978.

SERPONE N.; ARTEMEV Y. M.; RYABCHUK V. K.; EMELINE A.V.; HORIKOSHI S. Lightdriven advanced oxidation processes in the disposal of emerging pharmaceutical contaminants in aqueous media: A brief review. **Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry**, v. 6, p. 18–33, 2017.

SBARDELLA, Luca; GALA, Inmaculada Velo; COMAS, Joaquim; CARBONELL, Serni Morera; RODRÍGUEZ-RODA, Ignasi; GERNJAK, Wolfgang. Integrated assessment of sulfate-based AOPs for pharmaceutical active compound removal from wastewater. **Journal of Cleaner Production**, v. 260, 2020.

SHANKARAIAH G.; SARITHA P.; BHAGAWAN D.; HIMABINDU V.; VIDYAVATHI S. Photochemical oxidation of antibiotic gemifloxacin in aqueous solutions-A comparative study. **Journal of Chemical Engineering**, v. 24, p. 8-16, 2017.

SHARIF, A.; ASHRAF, M.; ANJUM, A; A. *et al.* Pharmaceutical wastewater being composite mixture of environmental pollutants may be associated with mutagenicity and genotoxicity. **Environ Sci Pollut Res**, v. 23, p. 2813–2820, 2016.

SHARMA, Kritika; KAUSHIK, Garima; THOTAKURA, Nagarani; RAZA, Kaisar; SHARMA, Nikita; NIMESH, Surendra. Enhancement effects of process optimization technique while elucidating the degradation pathways of drugs present in pharmaceutical industry wastewater using *Micrococcus yunnanensis*. **Chemosphere**, v.238, 2020.

SHI, X.; LEONG, K. Y.; NG, H. Y. Anaerobic Treatment of Pharmaceutical Wastewater: A critical Review. **Bioresource Technology**, v. 245, Part A, p. 1238-1244, 2017.

SHI, X.; TIAN, A.; YOU, J.; YANG, H.; WANG, Y.; XUE, X. Degradation of organic dyes by a new heterogeneous Fenton reagent-Fe₂GeS₄ nanoparticle. **Journal of Hazardous Materials**, v. 353, p. 182-189, 2018.

SILLANPAA M.; NCIBI M. C.; MATILAINEN A. Advanced oxidation processes for the removal of natural organic matter from drinking water sources: A comprehensive review. **Journal of Environmental Management**, v. 208, p. 56-76, 2018.

SOON, A. N.; HAMEED, B. H. Heterogeneous catalytic treatment of synthetic dyes in aqueous media using Fenton and photo-assisted Fenton process. **Desalination**, v. 269, p. 1 – 16, 2012.

SOPHIA A. C.; LIMA E. C. Removal of emerging contaminants from the environment by adsorption. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 150, p. 1–17, 2018.

SOUSA, João C. G.; RIBEIRO, Ana R.; BARBOSA, Marta O.; PEREIRA, M.; SILVA, Fernando R.; ADRIÁN, M. T. A review on environmental monitoring of water organic pollutants identified by EU guidelines. **Journal of Hazardous Materials**, v.344, p. 146-162, 2018.

SPARLING, D. W.; *Ecotoxicology Essentials – Environmental Contaminants and Their Biological Effects on Animals and Plants*. ELSEVIER, 1^a Ed, Londres, UK, 2016.

TAMIMI, M.; QOURZAL, S.; BARKA, N.; ASSABBANE, A. e AIT-ICHOU, Y. Methomyl degradation in aqueous solutions by Fenton's reagent and the photo-Fenton system. **Separation and Purification Technology**, v. 61, p. 103-108, 2018.

TAMMARO, Marco; FIANDRA, Valeria; MASCOLO, Maria Cristina; SALLUZZO, Antonio; RICCIO, Chiara; LANCIA, Amedeo. Photocatalytic degradation of atenolol in aqueous

suspension of new recyclable catalysts based on titanium dioxide. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, v. 5, n. 4, p. 3224-3234, 2017.

TAVARES, R. G.; SOBRINHO, M. A. M.; PEREIRA, L. J. R.; CORREA, M. M.; ARRUDA, V. M.C.; MELO, R. R. C. Avaliação da toxicidade do lodo de estação de tratamento de água e esgoto, antes e após vermicompostagem, usando teste de germinação com sementes de alface (*Lactuca sativa*). **Revista DAE**, v. 67, n. 218, p. 156 – 167, 2018.

TROVÓ, A. G.; NOGUEIRA, R. F. P.; AGUERA, A.; FERNANDEZ-ALBA, A. R.; SIRTORI, C.; MALATO. Degradation of the antibiotic amoxicillin by photo-Fenton process – Chemical and toxicological assessment. **Water Research**, v. 45, p. 1394-1402, 2012.

VELOUTSOU, S.; BIZANI, E.; FYTIANOS, K. Photo-Fenton decomposition of β -blockers atenolol and metoprolol; study and optimization of system parameters and identification of intermediates. **Chemosphere**, v. 107, p. 180-186, 2014.

VIANA, L. O.; MARTINS, K. G.; SOUZA, K. V.; STROPARO, E. C. Fitotoxicidade de efluente da indústria cervejeira em sementes de *Lactuca sativa*. **Revista Internacional de ciências**, v. 7, n. 2, p. 269 – 275, 2017.

WANG F.; HALEM D.; LIU G.; LEKKERKERKER-TEUNISSEN K.; HOEK J. P. Effect of residual H_2O_2 from advanced oxidation processes on subsequent biological water treatment: A laboratory batch study. **Chemosphere**, v. 185, p.637-646, 2017a.

WANG, J.; HE, B.; YAN, D.; HU, X. Implementing ecopharmacovigilance (EPV) from a pharmacy perspective: A focus on non-steroidal anti-inflammatory drugs. **Science of the Total Environment**, v. 603, p. 772-784, 2017b.

WANG, N.; ZHENG, T.; ZHANG, G.; WANG, P. A review on Fentonlike processes for organic wastewater treatment. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, v. 4, n. 1, p. 762–787, 2016.

WANG, Q.; WANG, P.; XU, P.; LI, Y.; DUAN, J.; ZHANG, G.; HU, L.; WANG, X.; ZHANG, W. Visible-light-driven photo-Fenton reactions using $Zn_{1-1.5}Fe_xS/g-C_3N_4$ photocatalyst: Degradation kinetics and mechanisms analysis. **Applied Catalysis B: Environmental**, v. 266, p. 118653, 2020.

WOLINSKA, A.; KUZNIAR, A.; SZAFRANEK-NAKONIECZNA, A.; JASTRZEBSKA, N.; ROGUSKA, E.; STEPNIEWSKA, Z. Biological activity of autochthonic bacterial Community in oil-contaminated soil. **Water, Air, and Soil Pollution**, v. 227, n. 5, p. 130, 2016.

WU, D. L.; CHEN, Y. F.; ZHANG, Y. L.; FENG, Y.; SHIH, K. M. Ferric iron enhanced chloramphenicol oxidation in pyrite (FeS_2) induced Fenton-like reactions. **Separation and Purification Technology**, v. 154, p. 60-67, 2015.

XIONG, Ruihan; LU, Zhuojun; TANG, Qian; HUANG, Xueling; RUAN, Huazhen; JIANG, Wei; CHEN, Yiqun; LIU, Zizheng; KANG, Jianxiong; LIU, Dongqi. UV-LED/chlorine degradation of propranolol in water: Degradation pathway and product toxicity. **Chemosphere**, v. 248, 2020.

YANG, Yi; CAO, Ying; JIANG, Jin; LU, Xinglin; MA, Jun; PANG, Suyan; LI, Juan; LIU, Yongze; ZHOU, Yang; GUAN, Chaoting. Comparative study on degradation of propranolol and formation of oxidation products by UV/H₂O₂ and UV/persulfate (PDS). **Water Research**, v. 149, p. 543-552, 2019.

YANG, X.; XU, X. M.; XU, J.; HAN, Y.F. Iron oxychloride (FeOCl): An efficient fenton-like catalyst for producing hydroxyl radicals in degradation of organic contaminants. **Journal of the American Chemical Society**. v. 135, p. 16058-16061, 2013.

ZHANG, Y.; ZHANG, N.; WANG, T.; HUANG, H.; CHEN, Y.; LI, Z.; ZOU, Z. Heterogeneous degradation of organic contaminants in the photo-Fenton reaction employing pure cubic β -Fe₂O₃. **Applied Catalysis B: Environmental**, v. 245, p. 410-419, 2019.

ZHU, X.; LI, J.; XIE, B.; FENG, D.; LI, Y. Accelerating effects of biochar for pyrite-catalyzed Fenton-like oxidation of herbicide 2, 4-D. **Chemical Engineering Journal**, v. 456, p. 11567, 2019.

ZHU, Y.; WU, M.; GAO, N.; CHU, W.; LI, K.; CHEN, S.; Degradation of phenacetin by the UV/chlorine advanced oxidation process: Kinetics, pathways and toxicity evaluation. **Chemical Engineering Journal**. v. 335, p. 520-529, 2018.

ZHAO, Xu et al. Simultaneous destruction of Nickel (II)-EDTA with TiO₂/Ti film anode and electrodeposition of nickel ions on the cathode. **Applied Catalysis B: Environmental**, v. 144, p. 478-485, 2014.