



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

**Avaliação e Tratamento dos Contaminantes
Emergentes (Ácido Acetilsalicílico, Diclofenaco
e Paracetamol) utilizando Processos Oxidativos
Avançados**

Daniella Carla Napoleão

Orientadora: Prof^a Dr^a Valdinete Lins da Silva

Co-Orientador: Prof. Dr. Mohand Benachour

RECIFE

Fevereiro/2011

DANIELLA CARLA NAPOLEÃO

Avaliação e Tratamento dos Contaminantes Emergentes (Ácido Acetilsalicílico, Diclofenaco e Paracetamol) utilizando Processos Oxidativos Avançados

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Engenharia Química do Departamento de Engenharia Química da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Engenharia Química.

Orientadores:

Prof^ª Dr^a Valdinete Lins da Silva

Prof. Dr. Mohand Benachour

RECIFE

Fevereiro/2011

Catálogo na fonte

Bibliotecária Raquel Cortizo, CRB-4 664

N216a Napoleão, Daniella Carla.

Avaliação e tratamento dos contaminantes emergentes (Ácido Acetilsalicílico, Diclofenaco e Paracetamol) utilizando processos oxidativos avançados / Daniella Carla Napoleão. - Recife: O Autor, 2011.

96 folhas, il., gráfs., tabs.

Orientadora: Prof^ª. Valdinete Lins da Silva.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CTG. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química , 2011.

Inclui Referências Bibliográficas e Apêndices

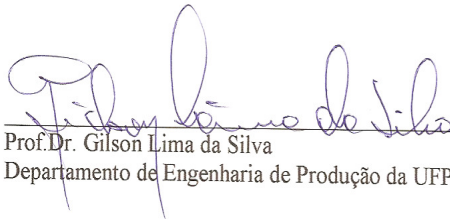
Dissertação de Mestrado defendida e aprovada em 24 de fevereiro de 2011 a Banca
Examinadora constituída pelos professores:



Profa.Dra. Valdinete Lins da Silva
Departamento de Engenharia Química da UFPE



Profa.Dra.Marta Maria Menezes Bezerra Duarte
Departamento de Engenharia Química da UFPE



Prof.Dr. Gilson Lima da Silva
Departamento de Engenharia de Produção da UFPE



Prof.Dr.Mohand Benachour
Departamento de Engenharia Química da UFPE

**Aos meus pais, Rosângela e Luiz Carlos,
e aos meus irmãos, Guilherme e Thiago.**

AGRADECIMENTOS

A **Deus** pela oportunidade da existência, pela saúde, pela capacidade de poder aprender os diversos conhecimentos e pela graça de poder a cada dia conhecer e conviver com as mais diferentes criaturas, criaturas estas que só engrandecem e colaboram com mais essa etapa da nossa eterna VIDA. Ao nosso Irmão Maior e Mestre **Jesus** que nos ensinou que podemos fazer sempre mais.

Aos meus queridos e amados irmãos **Guilherme e Thiago** e ao meu pai **Luiz Carlos**, serei eternamente grata a vocês. Um muito obrigada mais que especial a pessoa que está presente em todos os momentos de minha vida, ensinando-me a levantar quando necessário, mostrando a beleza da vida e acima de tudo compartilhando cada alegria e cada tristeza, mostrando que tudo tem um porque de ser; a minha querida mãe, minha amiga e companheira, **Rosângela**, jamais terei palavras para expressar minha gratidão, TE AMO!

Aos meus avós, tios e primos, pois a família é a base de tudo, sou eternamente grata pelos incentivos ao meu progresso.

À minha querida professora e orientadora **Valdinete Lins da Silva** pelo carinho, dedicação, confiança e orientação que só contribuíram significativamente para o meu crescimento e desenvolvimento profissional; que a Senhora continue a tratar todos os seus alunos com todo o afeto que lhe é particular.

Ao professor **Mohand Benachour** e a professora **Marta Duarte** que sempre se apresentaram solícitos, prontos a auxiliar e esclarecer as dúvidas que surgiram durante este trabalho.

À Paula Tereza e a Rogério Silva que dividiram os momentos iniciais e de extrema importância nesse trabalho, obrigada por tudo. A todos que fazem a Central Analítica (DQF), em especial a Abene Silva pela realização das últimas análises no LC/MS. À Yana Brandão pela ajuda nas análises de COT e pela atenção que sempre teve comigo.

A todos que fazem parte do LEAQ que contribuíram de modo direto ou indireto para a realização deste trabalho, em especial ao aluno de Iniciação Científica **Marcelo Magalhães**, que por muitas vezes foi literalmente meus braços nos experimentos de extração; obrigada por tudo foi um prazer trabalhar com você.

Aos meus queridos amigos e companheiros de mestrado, pelas risadas e dores de cabeça que compartilhamos juntos durante todo esse período, os quais faço questão de citar cada um: Danielle Pires, Diego Carpintero, Flávia Miranda, Germana Queiroz, Luiz Carlos, Raphael Caldas e Valéria Amorim. Sem vocês tudo não teria o mesmo brilho, levarei todos em meu coração.

A todos os amigos e companheiros do Abrigo Espírita Batista de Carvalho, com quem aprendo a cada dia a buscar ser alguém melhor, procurando sempre compreender o meu próximo e ajudá-lo sempre que necessário.

À médica Valéria Salazar que já se tornou uma amiga e que me ajudou em mais uma etapa tão difícil de minha vida, sem sua ajuda momentos complicados teriam sido ainda mais difíceis, obrigada por tudo.

Às minhas amigas Amanda Alves, Kaline Alves, Léa Zaidan e Suianne Melo com quem dividi grandes momentos, vocês são maravilhosas.

À minha amiga **Graziele Nascimento** pelas alegrias e tristezas compartilhadas, pelos momentos reservados aos estudos, pelos ouvidos emprestados, agradeço do fundo do meu coração por cada momento vivido, muito obrigada por tudo, que Deus guie sempre teus passos, um beijo no seu coração.

Ao LAFEPE e à Farmácia Escola que cederam os princípios ativos dos fármacos estudados neste trabalho.

Ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química da UFPE pela oportunidade concedida. À CAPES pela concessão da bolsa durante todo o curso.

RESUMO

O interesse da comunidade científica no estudo de micropoluentes é muito recente e tem aumentado a cada dia, uma vez que estas substâncias vêm causando alterações importantes no meio ambiente, interferindo no sistema endócrino de animais e de seres humanos. Logo, foi necessário classificar essas substâncias que receberam o nome de contaminantes emergentes, dentre os quais estão os fármacos de diferentes classes como: analgésicos, antiinflamatórios, drogas psiquiátricas, antilipêmicos, antibióticos além de outras substâncias largamente utilizadas no consumo doméstico. Pesquisadores do mundo todo buscam verificar a presença desses compostos em matrizes ambientais, como estações de tratamento de efluentes e rios, e propor tratamento para os mesmos. O uso de processos oxidativos avançados (POA) surge nesse cenário como uma tecnologia capaz de remover estes micropoluentes dos meios contaminados. O presente trabalho tem por objetivo avaliar, quantificar e tratar soluções aquosas com os contaminantes emergentes (CE): Ácido Acetilsalicílico (AAS), Diclofenaco e Paracetamol. Planejamento Fatorial 2^3 com ponto central foi utilizado para determinar a melhor condição de operacionalização. Soluções sintéticas foram preparadas com o princípio ativo dos três fármacos em estudo, quantificadas antes e após a aplicação do POA, através de análise por LC/MS IT-TOF. Para que fossem obtidos resultados consistentes, a metodologia utilizada para quantificação dos fármacos por análise cromatográfica acoplada a espectrometria de massas foi validada utilizando normas exigidas pelos órgãos competentes (ANVISA E INMETRO). Análise de Carbono Orgânico Total foi também realizada, contribuindo na determinação da cinética apresentada no processo de degradação. O Processo de Fotólise e os Processos Foto-Fenton e UV/H₂O₂ foram utilizados e comparados os seus resultados. O processo de Fotólise não apresentou um percentual de degradação significativa para os fármacos estudados, enquanto que o Processo Foto-Fenton conseguiu degradar de modo eficiente todos os fármacos alcançando percentuais de degradação superiores a 90,00%. Após submissão das amostras aos POA, foi realizada análise da concentração de peróxido residual não detectando presença de peróxido. A análise da conversão de carbono orgânico total apresentou melhor resultado (84,84%) para o processo UV/H₂O₂, o qual também conseguiu obter 100,00% de degradação dos compostos estudados. Portanto, a modelagem cinética foi elaborada para o processo UV/H₂O₂, que se comportou de modo eficiente tanto para a remoção dos compostos estudados, bem como para a conversão de carbono orgânico total. O modelo cinético agrupado em dois grupos de compostos, refratários e não refratários, foi adotado para descrever o perfil da concentração de COT residual, conseguindo representar de modo satisfatório o perfil da fração residual dos compostos orgânicos analisados.

Palavras-Chaves: Contaminantes Emergentes, AAS, Diclofenaco, Paracetamol, COT POA.

ABSTRACT

The scientific community's interest in the study of micropollutants is very recent and has increased every day, since these substances have caused major changes in the environment, interfering with the endocrine system in animals and humans. So it was necessary to classify these substances that are named after emerging contaminants, among which are the drugs of different classes such as analgesics, anti-inflammatory drugs, psychiatric drugs, Antilipemic, antibiotics and other substances widely used in domestic consumption. Researchers around the world seeking to verify the presence of these compounds in environmental matrices such as wastewater treatment plants and rivers, and offer treatment to them. The use of advanced oxidation processes (AOP) arises in this scenario as a technology capable of removing these micropollutants from contaminated media. This study aims to assess, quantify and treat solutions with emerging contaminants (EC): Aspirin (ASA), diclofenac and paracetamol. Factorial design 2^3 with central point was used to determine the best operational condition. Synthetic solutions were prepared with the active principle of the three drugs under study, measured before and after implementation of the POA, through analysis by LC / MS IT-TOF. For consistent results were obtained, the methodology for quantification of drugs using chromatography coupled with mass spectrometry was validated with application of standard required by governmental agencies (ANVISA and INMETRO). Total Organic Carbon analysis was performed, helping to determine the kinetics presented in the degradation process. The Process of Photolysis and Photo-Fenton Processes and UV/H₂O₂ were used and compared their results. The process of photolysis did not show a significant percentage of degradation for the drugs studied, while the photo-Fenton process could significantly degrade all drugs coming to get degradation percentages above 90,00%. After analyzing the samples POA was analyzed in the concentration of peroxide detecting the presence of residual peroxide. The analysis of the conversion of total organic carbon showed the best result (84,84%) for UV/H₂O₂ process, which also achieved 100,00% degradation of the compounds studied. Therefore, the kinetic modeling procedure was developed for the UV/H₂O₂, who behaved so efficient for the removal of these compounds, as well as for the conversion of organic carbon. The lumped kinetic model was adopted for describe the profile of the residual TOC concentration, achieving satisfactorily represent the profile of the residual fraction of the organic compounds analyzed.

Keywords: Emerging Contaminants, ASA, Diclofenac, Paracetamol, TOC, POA.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	IX
LISTA DE TABELAS	XI
LISTA DE ABREVIATURAS	XIII
1. INTRODUÇÃO	15
1.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS	15
1.2. OBJETIVOS	17
1.2.1. Objetivo Geral.....	17
1.2.2. Objetivos Específicos.....	17
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	18
2.1. INDÚSTRIA FARMACÊUTICA.....	18
2.2. FÁRMACOS.....	18
2.2.1. Ácido Acetilsalicílico (AAS)	19
2.2.2. Diclofenaco	20
2.2.3. Paracetamol	21
2.3. CONTAMINANTES EMERGENTES (CE)	22
2.3.1. Ocorrência e Riscos da Presença de Contaminantes Emergentes no Meio Ambiente ²⁴	
2.4. UTILIZAÇÃO DE MÉTODOS ANALÍTICOS	26
2.4.1. Cromatografia.....	27
2.4.2. Analisador de Carbono Orgânico Total (COT).....	30
2.5. VALIDAÇÃO DO MÉTODO ANALÍTICO.....	31
2.5.1. Parâmetros Analíticos para Validação de Métodos.....	31
2.6. TRATAMENTOS APLICADOS NA REMOÇÃO DE CONTAMINANTES EMERGENTES EM SISTEMAS AQUOSOS	34
2.6.1. Processos Fenton e Foto-Fenton.....	35
2.6.2. Fatores Condicionantes da Reação Fenton.....	36
2.7. PLANEJAMENTO DE EXPERIMENTOS.....	37
2.7.1. Planejamento Fatorial.....	38

2.8.	MODELAGEM CINÉTICA	39
3.	MATERIAIS E MÉTODOS	42
3.1.	ANÁLISE POR LC/MS – IT-TOF	42
3.1.1.	Validação da Metodologia - Análise por LC/MS – IT-TOF	43
3.2.	ANÁLISE POR COT	46
3.3.	DEGRADAÇÃO DE FÁRMACOS UTILIZANDO REATORES DE BANCADA..	48
3.3.1.	Reação de Fotólise	48
3.3.2.	Reação Foto-Fenton e Reação UV/ H ₂ O ₂	49
3.3.3.	Planejamento Fatorial.....	50
3.4.	DETERMINAÇÃO DE PERÓXIDO DE HIDROGÊNIO RESIDUAL	51
3.5.	MODELAGEM CINÉTICA	52
4.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	53
4.1.	VALIDAÇÃO DA METODOLOGIA: ANÁLISE POR LC/MS IT-TOF	53
4.1.1.	Detecção dos Fármacos: Análise por LC/MS - IT-TOF	53
4.1.2.	Análise da Linearidade.....	58
4.1.3.	Análise de Precisão	60
4.1.4.	Análise de Exatidão.....	61
4.1.5.	Limite de Quantificação e Limite de Detecção	61
4.2.	CURVA ANALÍTICA PARA O CARBONO ORGÂNICO TOTAL	62
4.3.	REAÇÃO DE FOTÓLISE	64
4.4.	PROCESSO FOTO-FENTON: ANÁLISE DO PLANEJAMENTO FATORIAL	65
4.4.1.	Degradação dos Fármacos.....	65
4.4.2.	Conversão de Carbono Orgânico Total	73
4.4.3.	Determinação de Peróxido de Hidrogênio Residual	78
4.5.	MODELAGEM CINÉTICA	78
5.	CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS	83
5.1.	CONCLUSÃO	83
5.2.	SUGESTÃO PARA TRABALHOS FUTUROS	83
6.	REFERÊNCIAS	84

APÊNDICE A - Modelagem das Equações	94
---	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Evidências de "ovotestes" em peixes.	16
Figura 2: Fórmula estrutural do ácido acetilsalicílico.	20
Figura 3: Fórmula estrutural do diclofenaco.	21
Figura 4: Fórmula estrutural do paracetamol.	22
Figura 5: Principais partes de um espectrômetro de massas.	29
Figura 6: Equipamento de LC/MS IT-TOF.	42
Figura 7: Desenho esquemático do procedimento de diluição dos padrões.	44
Figura 8: Analisador de Carbono Orgânico Total (COT).	47
Figura 9: Esquema de um reator de luz UV-C.	48
Figura 10: Experimento de fotólise.	49
Figura 11: Curva analítica para o AAS.	58
Figura 12: Curva analítica para o diclofenaco.	59
Figura 13: Curva analítica para o paracetamol.	60
Figura 14: Curva analítica para o carbono total.	63
Figura 15: Curva analítica para o carbono inorgânico.	64
Figura 16: Carta de Pareto referente à degradação do AAS, com erro puro igual a 0,34.	67
Figura 17: Análise do Efeito de Interação pH e Ferro para degradação do AAS.	67
Figura 18: Análise do Efeito de Interação H ₂ O ₂ e Ferro para Degradação do AAS.	68
Figura 19: Carta de Pareto referente à degradação do diclofenaco, com erro puro igual a 2,79.	69
Figura 20: Análise do efeito de interação pH e ferro para degradação do diclofenaco.	69
Figura 21: Análise do efeito de interação H ₂ O ₂ e ferro para degradação do diclofenaco.	70

Figura 22: Carta de Pareto referente à degradação do paracetamol, com erro puro igual a 0,28.	71
Figura 23: Análise do efeito de interação pH e ferro para degradação do paracetamol.	72
Figura 24: Análise do efeito de interação H_2O_2 e ferro para degradação do paracetamol.	72
Figura 25: Análise do efeito de interação H_2O_2 e pH para degradação do paracetamol.	73
Figura 26: Carta de Pareto referente à conversão de COT, com erro puro igual a 1,02.	76
Figura 27: Análise do efeito de interação H_2O_2 e tempo para conversão de COT.	77
Figura 28: Análise do efeito de interação pH e tempo para conversão de COT.	77
Figura 29: Desenho esquemático do modelo reacional	79
Figura 30: Ajuste do modelo cinético agrupado aos dados experimentais da conversão do COT (solução inicial = AAS, diclofenaco e paracetamol) pelo processo UV/ H_2O na sua condição ótima de operação: Volume de $H_2O_2 = 4 \mu L$, pH = 6-7, T = 30°C e P = 1atm.	81
Figura 31: Comparação dos valores do COT residual experimental e previsto pelo modelo cinético agrupado no Processo UV/ H_2O_2 na sua condição ótima de operação: Volume de $H_2O_2 = 4 \mu L$, pH = 6-7, T=30°C e P =1atm.	82

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Consórcios de estudo de interferentes endócrinos e suas finalidades.	25
Tabela 2: Exemplo de uma matriz de planejamento 2^3 .	39
Tabela 3: Gradiente de concentração do metanol.	42
Tabela 4: Procedência dos fármacos: AAS, diclofenaco e paracetamol.	43
Tabela 5: Descrição dos níveis dos fatores.	50
Tabela 6: Planejamento Fatorial 2^3 + ponto central (análise em triplicata).	50
Tabela 7: Descrição dos níveis dos fatores para o segundo planejamento fatorial.	51
Tabela 8: Planejamento Fatorial 2^3 + Ponto Central (análise em triplicata) para estudo da conversão de COT.	51
Tabela 9: Valores das áreas obtidas para as sete curvas em sete diferentes concentrações para o AAS.	54
Tabela 10: AAS: Valor da média das áreas, desvio padrão e teste de Grubb's.	55
Tabela 11: Valores das áreas obtidas para as sete curvas do diclofenaco em sete diferentes concentrações.	56
Tabela 12: Média das áreas, desvio padrão e teste de Grubb's para o diclofenaco.	56
Tabela 13: Valores das áreas obtidas para as sete curvas em sete diferentes concentrações para o paracetamol.	57
Tabela 14: Paracetamol: Valor da média das áreas, desvio padrão e teste de Grubb's.	57
Tabela 15: Valores obtidos para o coeficiente de variância.	60
Tabela 16: Resultados dos percentuais médios de recuperação e desvio padrão.	61
Tabela 17: Resultados das recuperações em termo de percentual.	61
Tabela 18: Limites de quantificação e detecção da curva analítica de cada fármaco.	62
Tabela 19: Carbono Total: Valores obtidos para as áreas nas diversas concentrações estudadas.	62
Tabela 20: Carbono Inorgânico: Valores obtidos para as áreas nas diversas concentrações estudadas.	63
Tabela 21: Resultado da degradação dos fármacos após realização do processo de fotólise.	64

Tabela 22: Resultado do percentual médio de degradação via fotólise com os respectivos desvios padrões.	65
Tabela 23: Resultados dos ensaios realizados para o planejamento fatorial 2^3 visando à degradação dos fármacos: AAS, diclofenaco e paracetamol.	65
Tabela 24: Efeitos principais e de interação calculados para o planejamento fatorial 2^3 para AAS, diclofenaco e paracetamol, com os seus respectivos erros padrão, expressos em %. Efeito estatisticamente significativo a nível de 95% de confiança, é mostrado em negrito.	66
Tabela 25: Resultados dos ensaios, utilizando solução aquosa com os três fármacos, realizados para o planejamento fatorial 2^3 visando à conversão de COT.	74
Tabela 26: Resultados dos ensaios realizados para o planejamento fatorial 2^3 visando a conversão de COT.	75
Tabela 27: Efeitos principais e de interação calculados para o planejamento fatorial 2^3 para o COT, com os seus respectivos erros padrão, expressos em %. Efeito estatisticamente significativo a nível de 95% de confiança, é mostrado em negrito.	75
Tabela 28: Evolução do índice de COT em função do tempo (pH= 6-7, volume de H_2O_2 = 4 μ L, T=30 °C e P=1atm).	78
Tabela 29: Resultados obtidos para o modelo aplicado utilizando o modelo ExpDec2.	81

LISTA DE ABREVIATURAS

AAS	Ácido Acetilsalicílico
AINÉ	Antiinflamatórios não Esteroidais
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CE	Contaminantes Emergentes
CG	Cromatografia Gasosa
CI	Carbono Inorgânico
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
COT	Carbono Orgânico Total
CT	Carbono Total
CV	Coeficiente de Variância
EFS	Extração em fase sólida
ELL	Extração Líquido-Líquido
ETA	Estação de Tratamento de Água
ETE	Estação de Tratamento de Efluentes
EUA	Estados Unidos da América
FAPESP	Agência de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo
GC/MS	Cromatografia Gasosa Acoplada a Espectrometria de Massas
INMETRO	Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial
IT	Ion-trap
LAFEPE	Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco
LC-MS	Cromatografia Líquida Acoplada a Espectrometria de Massas
LD	Limite de Detecção
LDE	Limite de Detecção do Equipamento
LDM	Limite de Detecção do Método

LQ	Limite de Quantificação
MM	Massa Molar
OMS	Organização Mundial de Saúde
PFHP	Produtos Farmacêuticos e de Higiene Pessoal
POA	Processo Oxidativo Avançado
SPME	Micro-Extração em Fase Sólida
TOF	Time of Flight
USEPA	Agência Americana de Proteção Ambiental

1. INTRODUÇÃO

1.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Após a Revolução Industrial ocorreu um grande aumento na geração de resíduos, os quais foram lançados de maneira desordenada durante vários anos na atmosfera, no solo e na água, causando riscos à saúde humana e tornando necessário o emprego de novas leis para minimizar os seus impactos, buscando utilizar os mais diversos processos para o tratamento deles.

O uso de processos oxidativos avançados (POA) surge como sendo uma tecnologia capaz de remover micropoluentes de solo e água. Esses processos apresentam como vantagem a capacidade de degradar o contaminante frente à realização de reações químicas oxidando compostos orgânicos complexos, tornando-os moléculas simples ou mineralizadas. Estudos realizados pela USEPA concluíram que os POA são a melhor tecnologia disponível para remover alguns interferentes endócrinos, como: pesticidas, ftalatos, alquifenóis, alquifenóis etoxilados (USEPA, 2001).

Uma vantagem importante do POA reside no fato de poder ser aplicado no tratamento de água contaminada com poluentes em escala de micro e nanogramas para obtenção de água potável. Contudo em diversos casos, este tipo de tratamento apresenta altos custos relacionados à parte econômica (HOLLAND et al., 2002).

Uma preocupação do mundo todo gira em torno dos micropoluentes. Estudos afirmam que atualmente, existem cerca de 11 milhões de substâncias químicas registradas no *Chemical Abstracts Service* (CAS). Países como Estados Unidos e Japão produzem cerca de 100.000 compostos sem nenhum tipo de controle e utilizam para diversas finalidades, sendo os Estados Unidos responsável pela geração de 1.200 a 1.500 substâncias químicas por ano. No planeta, cerca de 3.000 compostos são produzidos em grande quantidade atingindo valores superiores a 500.000 kg por ano. (MELLO-DA-SILVA; FRUCHTENGARTEN, 2005 apud RAIMUNDO, 2007).

O interesse no estudo desses micropoluentes é bastante recente e aumenta a cada dia, pelo fato de que essas substâncias vêm causando alterações importantes no sistema endócrino de animais, além de interferir no meio ambiente. Dessa forma foi importante classificar essas substâncias que receberam o nome de contaminantes emergentes,

dentre os quais estão os fármacos de diferentes classes como: analgésicos, antiinflamatórios, drogas psiquiátricas, antilipêmicos, antibióticos (de uso humano e veterinário), contrastes de raios X, hormônios e esteróides; além de substâncias presentes em protetores solares, produtos de higiene pessoal como fragrâncias contendo grupos nitro e ftalatos, inseticidas repelentes e anti-sépticos, bem como os surfactantes, os quais são largamente utilizados no consumo doméstico (BIRKETT; LESTER, 2003; RAIMUNDO, 2007).

Montie et. al. (2009) detectaram presença de contaminantes emergentes em concentrações surpreendentemente altas nos cérebros de mamíferos marinhos. Estudos comprovam que vários compostos presentes em efluentes domésticos e industriais são responsáveis pelas disfunções no sistema endócrino de peixes machos, provocado pela atuação de xenoestrogênios, substâncias com efeito similar ao estrogênio que causam danos à saúde, e constituem atualmente fonte de pesquisas internacionais. O ponto mais preocupante surgiu quando foram descobertos ovócitos (“ovotestes”) nos testículos em condição intersexual de peixes do sexo masculino e está diretamente associada à presença de interferentes endócrinos que são capazes de imitar as ações do hormônio sexual feminino (17β – estradiol), substância que perturba o funcionamento normal do hormônio natural (CHESMAN; LANGSTON, 2006). As evidências dos ovotestes encontram-se na Figura 1. A gônada superior é um testículo alargado com o esperma, enquanto que a gônada inferior consiste em alguns tecidos do testículo e ovário, de cor laranja.



Figura 1: Evidências de "ovotestes" em peixes.
Fonte: (Carol Vines and Susanne Brander
Disponível em: www-bml.ucdavis.edu
Acesso em 14 de out. de 2009.

Produtos farmacêuticos como paracetamol, ácido acetilsalicílico (AAS), diclofenaco e ibuprofeno, também têm sido encontrados em diversos compartimentos ambientais; e já estão sendo iniciados estudos em torno dessas substâncias. Apesar de pouco se ter estudado sobre os caminhos trilhados pelos fármacos, sabe-se que esgotos domésticos e hospitalares são os principais responsáveis pela geração desses contaminantes, o que causa um aumento significativo dos mesmos em compartimentos ambientais. É importante utilizar técnicas analíticas bastante sensíveis com detecção de concentrações em nível de ng.L^{-1} (RAIMUNDO, 2007; BILA; DEZOTTI, 2007).

1.2. OBJETIVOS

1.2.1. Objetivo Geral

O presente trabalho teve por objetivo avaliar a presença de contaminantes emergentes (CE) em solução aquosa: ácido acetilsalicílico (AAS), diclofenaco e paracetamol empregando a técnica analítica de cromatografia líquida (LC-MS - IT TOF) e tratar essas soluções contaminadas com processos oxidativos avançados (POA).

1.2.2. Objetivos Específicos

- Validar a metodologia para análise e quantificação dos contaminantes emergentes (AAS, diclofenaco e paracetamol), através de análise de LC/MS - IT -TOF;
- Propor tratamento das soluções aquosas com os contaminantes emergentes, utilizando os seguintes processos: fotólise, UV/H₂O₂ e Foto-Fenton, identificando o que apresenta maior eficiência para degradação dos CE;
- Quantificar a conversão da carga orgânica medindo os níveis de Carbono Orgânico Total (COT) presentes nas soluções aquosas em estudo, antes e após tratamento com POA;
- Verificar a existência de peróxido de hidrogênio residual após o POA.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

A indústria farmacêutica aparece no cenário mundial como uma das maiores geradoras de efluentes líquidos que precisam de um tratamento adequado quando descartados em matrizes ambientais. Isso se deve ao fato de que esse tipo de indústria busca maximizar sua produção, realizando dessa forma operações de manutenção e limpeza das áreas de fabricação e equipamentos, fato que resulta em maior produção de efluentes líquidos. A geração desse tipo de efluente aumenta quando é necessário inutilizar e/ou destruir lotes de medicamentos com prazos de validade vencidos, que são recolhidos do mercado (ROCHA, et al., 2009).

Diante de um cenário de aumento da produção de fármacos surge a necessidade de detectar a presença dessas substâncias em águas provenientes de estações de tratamento de efluentes urbanos e industriais. A preocupação por parte de pesquisadores do mundo todo se deve ao fato de que pouco se tem estudado sobre fármacos como poluentes ambientais, o que só veio a se tornar real a partir da década de 90 no século passado (BUSETTI *et al.*, 2009).

Os fármacos são em geral moléculas grandes e complexas e fazem parte de uma das classes de compostos denominados contaminantes emergentes, pois podem ser encontradas concentrações residuais destes compostos em ambientes aquáticos em faixas de concentração de nível de $\mu\text{g.L}^{-1}$. Recebem essa denominação as substâncias recém-identificadas como micropoluentes e que são capazes, em muitos casos, de provocar alterações no sistema endócrino de animais e seres humanos (DAUGHTON, 2001; FARRÉ et al., 2001).

2.2. FÁRMACOS

A palavra Fármaco deriva do termo grego *phárm*, e pode significar tanto veneno quanto remédio. Logo, é importante estudar algumas definições em torno do termo que muitas vezes designa as drogas utilizadas em farmácias.

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é considerado Droga toda substância ou matéria-prima que tenha por fim atividade medicamentosa ou

sanitária. Este mesmo órgão descreve como Medicamento todo “produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico”. Por fim é definido como Insumo Farmacêutico toda droga ou matéria-prima aditiva ou complementar de qualquer natureza, destinada a emprego em medicamentos (ANVISA, 2010).

Contudo, a Organização Mundial de Saúde (OMS) não distingue fármaco de medicamento, pois considera medicamento “toda substância contida em produto farmacêutico empregado para modificar ou explorar sistemas fisiológicos ou estados patológicos em benefício da pessoa a que se administra”, e produto farmacêutico como “forma farmacêutica que contém um ou mais medicamentos juntamente com outras substâncias adicionadas no curso do processo de fabricação” (KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 1988 apud SILVA, 2009).

Dentre os diversos grupos de fármacos merece destaque os antiinflamatórios e analgésicos. Os antiinflamatórios são drogas ou medicamentos capazes de interferir no processo de reação de defesa do organismo, os antiinflamatórios não esteroidais (AINE) são fármacos largamente utilizados no tratamento da dor (analgésicos), inflamação e febre (antipiréticos). Dentre os 20 mais utilizados em todo mundo encontram-se o diclofenaco e o ácido acetilsalicílico (AAS). Os AINE são drogas seguras se administradas com prescrição médica. O grande problema é que esta classe de drogas é a mais auto-prescrita pela população, sendo este um dos motivos de ser facilmente encontradas em rios (MD SAÚDE, 2010).

2.2.1. Ácido Acetilsalicílico (AAS)

Fármaco do grupo dos AINE, utilizado como antiinflamatório, antipirético, analgésico e ainda como antiplaquetar. Apresenta-se como um pó branco cristalino em formas de cristais, é pouco solúvel em água e facilmente solúvel em álcool.

Esta substância foi sintetizada em laboratório no ano de 1860. Contudo, foi apenas em 1899, que o laboratório farmacêutico alemão Bayer conseguiu a patente, lançando no ano seguinte o medicamento em forma de tabletes, o que foi uma inovação para a época. Na atualidade é o medicamento mais consumido no mundo e pesquisas

indicam serem consumidos cerca de 80 milhões de AAS só nos Estados Unidos (PRADE, 2006).

O AAS possui uma massa molar igual a 180 g.mol^{-1} e sua fórmula estrutural é apresentada na Figura 2.

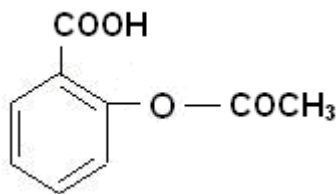


Figura 2: Fórmula estrutural do ácido acetilsalicílico.
Fonte: CUNHA (1977)

2.2.2. Diclofenaco

O diclofenaco apresenta-se como um pó cristalino, sendo pouco solúvel em água. Esta droga faz parte do grupo de antiinflamatórios não-esteróides (AINE). É utilizado em cerca de 120 países e existe a mais de 80 anos, tendo sido comercializado pela primeira vez no ano de 1974 no Japão (FOYE et. al, 1995 apud SOUZA; FERRÃO, 2006). Essa droga apresenta como efeitos indesejados irritação, sangramento, ulceração e raramente perfurações no trato gastrointestinal o que faz com que na atualidade já existam estudos de revestimentos em nanocápsulas para a comercialização desta substância (MULLER et. al, 2004).

Estudos conseguiram determinar a presença de impurezas em formulações de diclofenaco através de polarografia (KAZEMIFARD et. al, 2002). Com relação à quantificação desse tipo de substância várias técnicas vêm sendo empregadas, com destaque para a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) acoplada a um espectrômetro de massa (LC/MS). O diclofenaco apresenta uma massa molar igual a 295 g.mol^{-1} e fórmula estrutural conforme pode ser observado na Figura 3 (GRUJIC et. al, 2009).

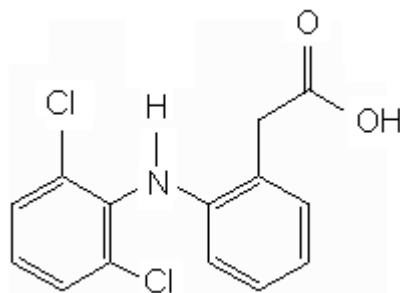


Figura 3: Fórmula estrutural do diclofenaco.
Fonte: Disponível em www.netgrubs.info
Acesso em 05 de fev. de 2011.

O diclofenaco de potássio foi o primeiro antiinflamatório a ser fabricado pelo Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (LAFEPE) sendo este produto analisado e aprovado pela ANVISA, encontrando-se a disposição da população nas trinta e duas farmácias populares do grupo (LAFEPE, 2010).

2.2.3. Paracetamol

Trata-se de um pó cristalino branco, com densidade igual a $1,293 \text{ g.cm}^{-3}$, ligeiramente solúvel em água e facilmente solúvel em álcool. Em 1893 foi descoberto o paracetamol e observadas as suas propriedades analgésicas e antipiréticas, ou seja, combate da dor e da febre. No ano de 1895 foi verificada a presença de paracetamol em pacientes medicados com fenacetina. Diante dessa observação no ano de 1948 Brodie e Axelrod concluíram em seus estudos que o paracetamol era o maior metabólito da fenacetina e da acetanilida, medicamentos lançados nos anos de 1886 e 1887, o que fazia com que ambas fossem convertidas a paracetamol no organismo humano. Foi graças aos trabalhos desses pesquisadores que o paracetamol pôde ser comercializado e mais tarde tornar-se o analgésico e antipirético mais utilizado no Reino Unido (NASCIMENTO, 2007).

O paracetamol apresenta massa molar igual a 151 g.mol^{-1} e uma fórmula estrutural conforme pode ser observado na Figura 4.

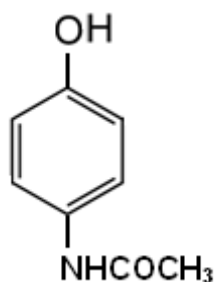


Figura 4: Fórmula estrutural do paracetamol.
Fonte: CUNHA (1977)

2.3. CONTAMINANTES EMERGENTES (CE)

Como definido anteriormente, contaminantes emergentes (CE) são substâncias recém-identificadas como micropoluentes que têm sido discutido pela comunidade científica, como produtos de uso diário, presentes em surfactantes, fármacos, produtos de higiene pessoal, gasolina e plastificantes. Dentre os compostos que recebem essa classificação podem ser citados também os hormônios naturais, hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, pesticidas, ftalatos, indicadores de atividade antrópica, subprodutos industriais, drogas ilícitas e produtos farmacêuticos e de higiene pessoal (PFHP). Estes compostos ainda não fazem parte dos que se encontram incluídos na legislação ambiental brasileira, embora já existam vários trabalhos que identificaram a sua presença em baixas concentrações em matrizes ambientais ($\mu\text{g.L}^{-1}$ ou ng.L^{-1}) (DAUGHTON, 2001; TERNES, 2001).

Devido à capacidade desses contaminantes de provocar alterações no sistema endócrino de animais e seres humanos, eles foram comumente conhecidos como interferentes endócrinos; dessa forma é possível encontrar publicações mais antigas que denominam os contaminantes emergentes com diversos nomes como: desreguladores endócrinos e estrogênios ambientais. Dessa forma, uma das primeiras definições em torno do tema foi proposta pela Comunidade Científica Européia no ano de 1996, a qual tratava esse tipo de substância pelo nome de interferentes endócrinos, e afirmava: “Um interferente endócrino é uma substância exógena que causa efeitos adversos sobre a saúde num organismo intacto, devido às mudanças que causa na função endócrina”. Nesse caso, a origem dos interferentes endócrinos poderiam se dá de duas formas: natural (fitoestrogênios) e antrópica (xenoestrogênios). Esses compostos quando de

origem sintética afetam a saúde do ser humano causando: redução na contagem de espermatozoides nos homens, aumento no risco de câncer de mama nas mulheres e menstruações precoces nas meninas (Redação do Diário da Saúde, 2009; GHISELLI; JARDIM, 2007).

Com base na definição proposta pela Comunidade Científica Européia não se pode classificar os fármacos como interferentes ou desreguladores endócrinos, o que era muito comum há poucos anos atrás. Foi nesse sentido que se propôs uma nova denominação “Contaminantes Emergentes” para compostos que como estes que quando encontrados em quantidades muito pequenas causam danos à saúde de organismos vivos, ainda que não causem alterações no sistema endócrino. Esse tipo de contaminante causa efeitos adversos em um organismo saudável, ou ainda em subpopulações. Esse fato é bastante preocupante visto que a cada ano o aumento da poluição ambiental por parte dos CE é cada vez maior (RAIMUNDO, 2007).

Na Flórida (EUA) alguns pesquisadores verificaram que diversos corpos d’água deste estado estão sendo contaminados com diferentes princípios ativos de medicamentos, componentes de plásticos, hormônios naturais e artificiais, antibióticos, defensivos pesticidas e herbicidas em proporções capazes de causar efeitos desconhecidos tanto em animais aquáticos como em seres humanos que consomem as águas oriundas dessa região. Alguns grupos de pesquisas informam que esse tipo de substância mesmo quando encontradas em concentrações baixíssimas podem causar câncer (BIRKETT; LESTER, 2003; REYNOL, 2010).

Em entrevista a Agência de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) um grupo de pesquisa do Estado de São Paulo mostra-se preocupado com o aumento no consumo de substâncias como: cosméticos, artigos de limpeza e medicamentos. O grande problema encontra-se no fato de que um ser humano adulto utiliza todos os dias dezenas de produtos dessa origem. Esses pesquisadores encontraram uma persistência de substâncias como o antiinflamatório diclofenaco, o analgésico ácido acetilsalicílico e o bactericida triclosan, nas matrizes ambientais por eles analisadas (REYNOL, 2010).

Sendo assim, é de fundamental importância estudar a presença de compostos como estes em águas naturais bem como sua persistência após realização de tratamento de efluentes. É nesse sentido que uma parcela de pesquisadores do mundo todo buscou

estudar sobre fármacos como poluentes ambientais, o que aconteceu a partir da década de 90 no século passado. Foi dessa maneira que se observou o aumento gradativo da detecção de fármacos em águas provenientes de estações de tratamento de efluentes urbanos e industriais (BUSETTI *et al.*, 2009).

2.3.1. Ocorrência e Riscos da Presença de Contaminantes Emergentes no Meio Ambiente

De modo análogo as demais classes de poluentes ambientais, os contaminantes emergentes (CE) apresentam diversos tipos de fontes, as quais podem ser classificadas em dois grupos: pontuais e não pontuais ou difusas. O primeiro grupo em geral, apresenta como ponto de entrada os cursos d'água, como por exemplo, descargas de esgotos domésticos e efluentes industriais. Com relação às fontes difusas, encontram-se caracterizadas por não apresentarem um ponto de entrada no meio-ambiente bem caracterizado, como exemplo, podem ser citados os escoamentos superficiais provenientes da agricultura. Por apresentarem diferentes tipos de fonte o segundo grupo apresenta um controle mais difícil, sendo necessário envolver diversos processos como: concentração do poluente, localização, distribuição no meio-ambiente, propriedades físico-químicas (BIRKETT; LESTER, 2003).

A mais importante fonte de contaminação dos contaminantes emergentes para os seres humanos encontra-se na alimentação, pois estas substâncias são largamente utilizadas durante o processo de produção de alimentos industrializados, bem como no processo de embalagem dos mesmos. Outra forma de contaminação ocorre através da ingestão de água potável contaminada, pois essas substâncias não são destruídas por completo nas estações de tratamento, segundo as metodologias tradicionais empregadas (HALLING-SORENSEN *et al.*, 1998 apud GHISELLI; JARDIM, 2007).

As Estações de Tratamento de Efluentes - ETE têm sido depósitos importantes dos CE. Desbrow *et al.* (1998) em seus estudos chegaram à conclusão que estrogênios naturais, 17β – estradiol e estrona, e sintético, 17α – etinilestradiol, estão presentes nos efluentes de ETE de países como Alemanha, Suécia, além do Reino Unido.

Verificando que os contaminantes emergentes são substâncias de difícil tratamento, foram criados em todo o mundo vários consórcios com o objetivo de avaliar a complexa situação dos CE, conforme pode ser verificado na Tabela 1.

Tabela 1: Consórcios de estudo de interferentes endócrinos e suas finalidades.

Consórcios	Finalidade
ARCEM – “Austrian Research Cooperation on Endocrine Modulators”.	Monitorar substâncias estrogênicas em amostras de águas naturais.
EDSTAC – “Endocrine Disruptor Screening and Testing Advisory Committee”. EDTA – “Endocrine Disrupter Testing and Assessment Task Force”.	Validar métodos de ensaios que determinam as substâncias com potencial de desregulação endócrina.
EDSP – “Environmental Disruptor Screening Program”. COMPREHEND – “Community Programme of Research on Endocrine Disrupters and Environmental Hormones. CSTEE – “Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment”.	Identificar e caracterizar todos os efeitos relatados.
SPEED’98/JEA – “Exogenous Endocrine Disrupting Chemical Task Force”. COM – “Community Strategy for Endocrine Disrupters”.	Organizar o conhecimento científico disponível sobre os interferentes endócrinos.

Fonte: Bila; Dezotti (2007)

O estudo do comportamento dos contaminantes emergentes nas Estações de Tratamento de Efluentes (ETE) e nas Estações de Tratamento de Água (ETA), solo e sedimentos marinhos, bem como o destino de processos de transporte desses poluentes no meio ambiente, é essencial para avaliar seus impactos potenciais no solo e águas naturais. Sendo assim, tornou-se constante a busca por técnicas analíticas que possam avaliar o comportamento desses compostos no meio ambiente, levando em consideração a complexidade das matrizes ambientais, como águas superficiais e subterrâneas, esgoto

doméstico, efluentes de ETE, sedimentos marinhos, solo e lodo biológico (PETROVIC et al., 2001).

Detectada a presença dos CE em ETE e ETA é necessário avaliar os processos utilizados em cada um desses tratamentos. Os processos oxidativos avançados (O_3/H_2O_2 , fotocatalise com TiO_2 , UV/H_2O_2) e a ozonização têm sido utilizados para eliminação desses contaminantes, assim como a cloração, filtração em carvão ativado, processos com membranas de nanofiltração (NF) e osmose reversa (OR), entre outros (HUBER et al, 2003).

2.4. UTILIZAÇÃO DE MÉTODOS ANALÍTICOS

Na literatura são encontrados vários relatos sobre os diferentes métodos analíticos utilizados para o monitoramento e identificação de micropoluentes (substâncias em concentrações na faixa de $\mu g.L^{-1}$ e $ng.L^{-1}$) no meio ambiente. Ternes et al. (2003) fizeram uma revisão de métodos analíticos usados para determinar a presença/ausência de estrogênios a níveis de $ng.L^{-1}$ em matrizes ambientais aquosas distintas e verificou que são detectados estrogênios em efluentes de ETE, em concentrações na ordem de $\mu g.L^{-1}$

A extração em fase sólida (EFS) e a extração líquido-líquido (ELL) são exemplos de métodos analíticos utilizados para determinação dos contaminantes emergentes em soluções aquosas. A EFS é uma técnica de extração simples e rápida que necessita de pequenas quantidades de solventes e uso de cartuchos ou discos de extração e adsorventes, tais como C18, resina de copolímero poliestireno, sílica, alumina B. A EFS torna-se cada vez mais abrangente e de maior aceitação, devido ao fato de que esta técnica permite realizar a extração eficiente dos analitos e possibilita concentrar e pré-purificar os mesmos (PETROVIC et al, 2001; TERNES et al, 2003).

Recentemente vem sendo utilizada a Micro-Extração em Fase Sólida (SPME), além de técnicas de derivatização e detecção por cromatografia gasosa (GC/MS) ou líquida (LC/MS).

O cromatógrafo líquido LC/MS – IT –TOF foi desenvolvido com o objetivo de proporcionar uma melhor resolução do espectro de massa, apresentando alta sensibilidade e seletividade para determinar substâncias em nível de traços presentes em alimentos e amostras ambientais. Esse instrumento é simples de fácil manejo e é capaz

de inferir a composição elementar das moléculas com alta precisão. Apresenta como vantagem a capacidade de realizar detecções e identificações de substâncias desconhecidas, sem necessitar do uso de soluções padrões. Trata-se de um equipamento híbrido ideal para investigações de biomarcadores, identificação de metabólitos e pesquisa proteômica, o qual acopla a ionização a pressão atmosférica com as tecnologias de Ion Trap (IT) e Time of Flight (TOF) (SHIMADZU, 2009).

A cromatografia gasosa (GC-MS) também tem sido empregada dependendo da substância a ser analisada e consegue em determinados casos obter resultados quantitativos em concentrações que variam de psicogramas a miligramas.

2.4.1. Cromatografia

A cromatografia é um método de análise capaz de separar, identificar e quantificar substâncias químicas. O termo “método cromatográfico” foi utilizado pela primeira vez por um botânico de nome Mikhael Semenovich Tswett, no ano de 1906, quando publicou um trabalho sobre a separação dos componentes da gema de ovo e de extratos de folhas. São diversas as técnicas cromatográficas existentes, como por exemplo, por Adsorção, em Camada Delgada, por Troca Iônica, em Papel, por Exclusão, por Bioafinidade, Gasosa e Líquida de Alta Eficiência (utilizada neste trabalho). Esta última utiliza mecanismos muito sofisticados, empregando pequenas colunas, recheadas de materiais que eluem numa fase móvel à alta pressão (GUIMARÃES; COLLINS, 1993).

Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) - O primeiro sistema utilizado para a “cromatografia líquido-líquido” foi feito por Archer John Porter Martin (1910-2002). Martin utilizou uma solução aquosa de alaranjado de metila que foi adsorvida em sílica gel, sendo esta transferida para um tubo de vidro de 20 cm de comprimento e 1 cm de diâmetro interno. Foi em junho de 1941 na Reunião Anual da Sociedade de Bioquímica, que o pesquisador apresentou os primeiros resultados, descrevendo a separação da acetilprolina e da acetilleucina. (COLLINS, 2009).

Dentre as diversas técnicas usadas para constatar a presença de compostos farmacêuticos destaca-se a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), que consegue identificar a presença de determinada substância e quantificá-la numa determinada amostra. Essa quantificação é de extrema importância para que se possa

avaliar a qualidade dos produtos e a eficácia dos mais variados processos de tratamento utilizados para eliminação desses contaminantes emergentes (VAZQUEZ-ROIG *et. al.*, 2009). Contudo, estudos sobre a compatibilidade existente entre a cromatografia líquida moderna e a espectrometria de massas, mostram que apesar de se apresentar como excelente técnica de separação a CLAE necessita que esteja aliada a ela técnicas que confirmem sua análise qualitativa, sendo a espectrometria de massas a técnica que melhor identifica informações a níveis estruturais. Dessa forma surge a cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (LC/MS) com capacidade de realizar análises quantitativas e qualitativas de maneira muito satisfatória, pois apresenta alta sensibilidade e seletividade (LANÇAS, 2009).

Cromatografia Líquida Acoplada a Espectrometria de Massa (LC/MS) -

Quando uma amostra é submetida à análise por LC/MS esta amostra será separada para posteriormente ser analisada, isto se deve ao fato de que o espectrômetro de massas produz íons e os separa de acordo com a relação massa/carga (m/z). Desse modo é de suma importância entender um pouco sobre a espectrometria de massas (HARRIS, 2001 apud DEMOLINER, 2008).

J. B. Fenn, prêmio Nobel em química no ano de 2002, define a espectrometria de massas da seguinte maneira: “é a arte de medir átomos e moléculas para determinar suas massas moleculares. Tal informação sobre a massa ou peso é muitas vezes suficiente, e sempre útil na determinação da identidade de uma espécie.” A Figura 5 representa um esquema simplificado do processo de funcionamento de um espectrômetro de massas.

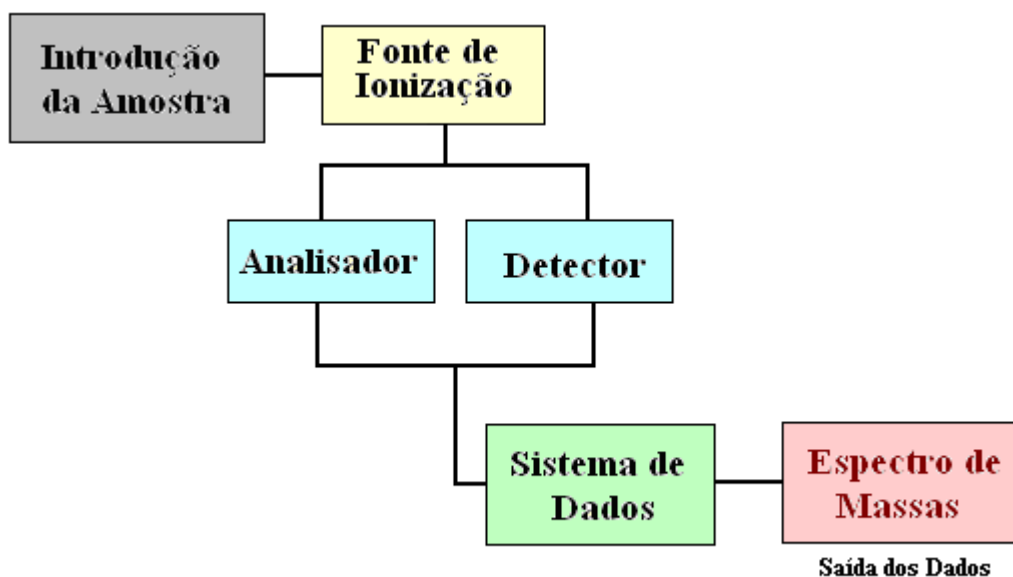


Figura 5: Principais partes de um espectrômetro de massas

Fonte: Adaptado de Lanças, 2009 pela Autora, 2011

Os analisadores de massas têm a função de separar íons de acordo com a relação existente entre suas massas e cargas, podendo ser de vários tipos: tripolo, quadrupolo, triplo-quadrupolo, “Ion Trap”, “Time-of-Flight”, entre outros. Os analisadores de massas do tipo “ion trap” funcionam com um eletrodo em forma de anel que é inserido entre outros 2 eletrodos hiperbólicos; funcionando através da ação de uma voltagem com corrente alternada. O “ion trap” é um dos mais populares analisadores de massa, pois apresenta um baixo custo, além de ser pequeno, requisitando dessa forma pouco espaço. Chen et. al (2008) afirmam que a técnica de espectrometria de massas com analisador ion-trap apresenta alta sensibilidade e seletividade tanto para a identificação como para quantificação das substâncias analisadas. Esse analisador consegue capturar todos os íons introduzidos em seu interior e mantê-los “guardados” até que a relação m/z permaneça estável (ARDREY, 2003 apud DEMOLINER, 2008).

No que diz respeito aos analisadores do tipo “Time-of-Flight” (Tempo de Vôo), os íons formados na fonte de ionização são levados a alta velocidade (esta é inversamente proporcional à raiz quadrada da massa do íon) para um longo tubo atingindo em seguida o detector. Esse tipo de analisador recebe esse nome, pois seu processo operacional encontra-se baseado na medida do “tempo de vôo” do íon a ser

analisado dentro do espectrômetro de massas. Esse tempo está relacionado com a razão m/z de cada íon (LANÇAS, 2009).

2.4.2. Analisador de Carbono Orgânico Total (COT)

A análise de carbono orgânico total (COT) é importante para o monitoramento e avaliação do sistema de tratamento de indústrias farmacêuticas, bem como na manutenção das limpezas realizadas no equipamento. Dessa forma, é importante entender a forma de funcionamento desse tipo de análise.

O carbono é apresentado de duas maneiras: Carbono Inorgânico (CI) e Carbono Orgânico (CO). O CO encontra-se presente na água relativo à matéria orgânica presente nesta, bem como originário da sua reação com produtos desinfetantes, sendo esses pertencentes ao grupo de produtos químicos que são fiscalizados pela legislação norte-americana, que visa estabelecer limites máximos quanto as suas presenças em água de modo a diminuir de modo considerável o nível de toxicidade da água utilizada para consumo humano (WALLACE et. al, 2002; FAPESP, 2010).

A medida de COT pode ser realizada de duas maneiras: direta e indireta. No método direto busca-se converter todas as diferentes formas de carbono em CO_2 e quantificá-lo. Em seguida o carbono inorgânico é removido utilizando um tratamento ácido para posteriormente a quantidade de carbono orgânico não volatilizado ser submetido a uma oxidação (térmica ou química). Por fim, a quantidade de CO_2 produzida pela oxidação passa por um detector e é efetuada uma leitura a qual é somada com as quantidades desse mesmo composto da primeira etapa e obtido o valor de COT (CLEMENTINO et al., 2008).

No método indireto (utilizado neste trabalho) os valores de CO são obtidos pela seguinte fórmula: $\text{CO} = \text{CT} - \text{CI}$. Os valores de CI são obtidos pela acidificação da amostra e em seguida quantificados, enquanto que a quantidade de CT (carbono total) obtém-se pela oxidação química (CLEMENTINO et al., 2008).

Essa ferramenta mostra-se de grande importância na análise de forma conjunta na degradação dos fármacos, indicando a ocorrência ou não do processo de mineralização. Alguns estudos indicam que esse processo de mineralização poderá ocorrer em menor ou maior eficiência, dependendo do método de tratamento utilizado (fotólise ou POA), conforme abordado posteriormente (MELO et al., 2009).

2.5. VALIDAÇÃO DO MÉTODO ANALÍTICO

Cada dia mais é necessário obter resultados de análises confiáveis, de modo que a qualidade das medições químicas seja reconhecida. Para isso o método analítico utilizado deve garantir que suas informações são confiáveis e para tal é imprescindível que ele sofra uma validação. Análises realizadas através de cromatografia gasosa (CG) e cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) são exemplos de técnicas que exigem o procedimento de validação (RIBANI et. al,2004).

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) a validação “deve garantir, através de estudos experimentais, que o método atenda às exigências das aplicações analíticas, assegurando a confiabilidade dos resultados”. A validação de métodos deve diminuir e controlar os fatores que geram imprecisão ou inexatidão dos dados, sendo importante cumprir as exigências analíticas para um eficaz desempenho do método (LANÇAS, 2004 apud DEMOLINER, 2008).

No Brasil, existem duas agências credenciadoras, a ANVISA e o Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial (INMETRO); estas disponibilizam guias para o procedimento de validação de métodos analíticos. Os parâmetros utilizados no processo de validação vêm sendo definidos por diversos grupos tanto no país como no exterior. Dentre os diversos parâmetros utilizados podem ser citados: linearidade, precisão, repetitividade, exatidão, recuperação, limite de quantificação (LQ) e limite de detecção (LD) (RIBANI et al., 2004).

2.5.1. Parâmetros Analíticos para Validação de Métodos

Linearidade - Um dos principais parâmetros analíticos para validação de metodologia é a linearidade; que é capaz de fornecer resultados proporcionais à concentração da substância estudada e/ou analisada. Logo, este parâmetro é largamente empregado para análise quantitativa da espécie em análise (RIBANI et al., 2004; FEINBERG, 2007).

Barros Neto et al. (2002) afirmam que a linearidade pode ser testada de duas maneiras: *a priori* (“sem levar em consideração nenhum modelo não-linear”) e *a posteriori* (“em relação a um dado não-linear”). Sendo assim, em raros casos a correlação do sinal medido e da concentração (ou área) se dá de forma *a priori*; pois a

relação matemática se dá de forma empírica, utilizando uma equação de reta conhecida como curva de calibração ou curva analítica (AUGUSTO et al., 2004 apud RIBANI, 2004).

Para que se possa construir uma reta sabe-se que são necessários apenas dois pontos, contudo para a construção de uma curva analítica recomenda-se um mínimo de cinco pontos, dentre os quais o ponto zero não deve estar incluso, minimizando dessa forma a quantidade de erros (THOMPSON et al., 2002, apud RIBANI et al., 2004).

A regressão linear é um método bastante utilizado para estimar os coeficientes da curva. Este método considera a relação das respostas às variáveis empregadas. Outro importante fator de análise para a linearidade é o coeficiente de correlação (r), que deve se apresentar próximo a 1,0, indicando dessa forma pequena dispersão do conjunto de valores (pontos) obtidos. A ANVISA recomenda um coeficiente de correlação igual a 0,99, enquanto que o INMETRO considera uma boa curva para valores de $r > 0,90$ (RIBANI et al., 2004; LANÇAS, 2009).

É importante ressaltar que existem diferentes métodos de quantificação da substância em estudo: padronização externa (faz o comparativo da área da substância em estudo com áreas obtidas de soluções de concentrações conhecidas a partir de um padrão), padronização interna (prepara-se a solução padrão com concentrações conhecidas a partir da adição de uma quantidade conhecida de uma amostra chamada de padrão interno), superposição de matriz (adiciona o padrão da substância em diversas concentrações a uma matriz isenta da substância e constrói um gráfico analítico a partir das áreas obtidas com as diversas concentrações) e adição de padrão (utiliza uma quantidade conhecida da amostra analisada para preparação do padrão e obtenção dos cromatogramas) (RIBANI et al., 2004).

Precisão - Este parâmetro é avaliado a partir do desvio padrão absoluto (σ); e representa a dispersão presente nos resultados. Geralmente para o desvio padrão ser considerado representativo é necessário um grupo de dados superior a 20, por isso na prática o que se avalia é a estimativa do desvio padrão absoluto (s) (RIBANI et al., 2004).

Ribani et al. (2004) afirmam que outra maneira de expressar este parâmetro da validação se dá através do desvio padrão relativo ou coeficiente de variância (CV). Neste caso, são aceitos valores de CV até 20%.

Deve-se salientar que existem três formas de expressar a precisão: repetitividade, reprodutibilidade e precisão intermediária; sendo as duas primeiras mais comuns.

Repetitividade - O INMETRO (2003) afirma que repetitividade “é o grau de concordância entre os resultados de medições sucessivas de um mesmo mensurando, efetuadas sob as mesmas condições de medição, chamadas de condições de repetitividade”. Essas condições são: mesmo procedimento, mesmo analista, mesmo instrumento utilizado sob as mesmas condições, mesmo local e repetições em curto espaço de tempo. Este mesmo órgão sugere um mínimo de sete repetições.

Exatidão - Karnes (2010) afirma que assim como a precisão, a exatidão é um dos critérios mais importante para definir a qualidade de um método analítico. Este parâmetro representa o grau de concordância entre os resultados individuais encontrados em determinado ensaio e um valor de referência considerado como verdadeiro. Existem vários processos usados para avaliar a exatidão de um método: recuperação, materiais de referência certificados, comparação da precisão de métodos e adição de padrão (RIBANI et al., 2004).

Recuperação - O INMETRO (2003) informa que a recuperação pode ser realizada para concentrações próxima ao limite de detecção, próxima à concentração máxima ou ainda próxima à média da faixa de utilização do método. A limitação desse método reside no fato de que o analito não está necessariamente na mesma forma (matriz) que a amostra.

Limite de Quantificação (LQ) - Também conhecido como limite de determinação, representa a menor concentração do analito possível de ser determinada com precisão e veracidade. Pode ser calculado de alguns modos: usando o método visual, obtendo a relação sinal-ruído ou pela relação entre a estimativa do desvio padrão da resposta e a inclinação da curva analítica (INMETRO, 2003; RIBANI et al., 2004).

Limite de Detecção (LD) - O limite de detecção pode ser entendido como a menor quantidade ou concentração do analito que pode ser detectada, mas não necessariamente quantificada, devendo ser diferenciada de maneira confiável do zero (RIBANI et al, 2004; PASCHOAL et al., 2008).

O INMETRO (2003) determina dois tipos de limite de detecção: o limite de detecção do equipamento (LDE), “definido como a concentração do analito que produz

um sinal de três a cinco vezes a razão ruído/sinal do equipamento”; e o limite de detecção do método (LDM), “definido como a concentração mínima de uma substância medida e declarada com 95% ou 99% de confiança de que a concentração do analito é maior que zero”. Existem algumas formas de obtenção do LD, e uma delas se dá através do método baseado em parâmetros da curva analítica (PASCHOAL et al, 2008; RIBANI et al, 2004).

2.6. TRATAMENTOS APLICADOS NA REMOÇÃO DE CONTAMINANTES EMERGENTES EM SISTEMAS AQUOSOS

Diversos métodos para tratamento de água vêm sendo empregados como: filtração, flotação, adsorção com carvão ativado, os quais apenas retiram os poluentes, transferindo-os para outros lugares, por isso recebem o nome de métodos físicos e químicos de separação não destrutivos. No que diz respeito à remoção de interferentes endócrinos outros tratamentos vindo sendo investigados como processos com membranas de nanofiltração (NF) e osmose reversa (OR) (MARTINELLI, 1984).

Nos casos em que tratamentos biológicos de água não são possíveis para realizar a eliminação de substâncias orgânicas não biodegradáveis de águas contaminadas, vêm sendo empregados os processos oxidativos avançados (POA) (ZAFRA-GÓMEZ et al., 2008). Esses processos surgem como alternativa de tratamento, pois são capazes de gerar radicais hidroxilas altamente oxidantes, conseguindo reagir com quase a totalidade de classes de compostos orgânicos, degradando-os e resultando em sua mineralização, sendo assim, são obtidos como produtos CO_2 e H_2O (ZAFRA-GÓMEZ et al., 2008; UEPLAAR et al., 2000).

Estudos atuais mostram que processos oxidativos, tais como, ozonização, Fenton, Foto-Fenton e fotocatalise são tecnologias promissoras na remoção de micropoluentes no tratamento de água potável ou de outros sistemas aquosos (NOGUEIRA, 2009).

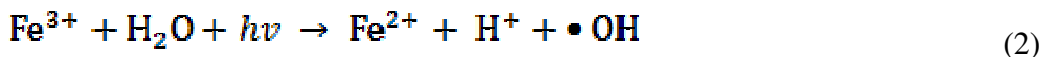
2.6.1. Processos Fenton e Foto-Fenton

O processo Fenton, descrito pela primeira vez no ano de 1894, ocorre a partir da decomposição do peróxido de hidrogênio, realizada em meio ácido, promovendo a formação de radicais hidroxilas, conforme representado pela equação 1 (HENLE et al., 1996).

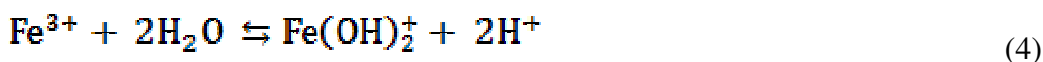
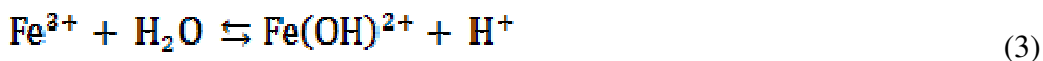


Os radicais $\bullet\text{OH}$ formados oxidam as substâncias orgânicas. O material é inicialmente transformado em produtos intermediários que são resistentes às reações de oxidação posterior. Isto ocorre devido à complexação destes intermediários com os íons Fe^{3+} e às diversas combinações que podem ocorrer com radicais $\bullet\text{OH}$, que recebem o nome de reações competitivas.

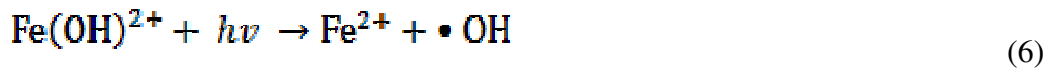
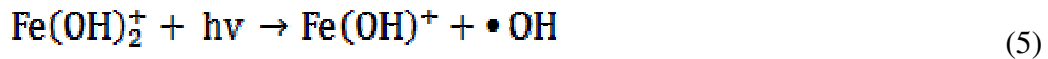
No processo Foto-Fenton os íons Fe^{3+} sofrem um processo de fotólise, no qual ocorre uma redução a Fe^{2+} devido à ação de radiação UV/Visível. O Fe^{2+} formado reage com peróxido de hidrogênio promovendo a liberação de radicais hidroxilas, conforme representado pela equação 2 (HENLE et al., 1996; GIROTO, 2002).



Kiwi et. al. (2000) mostraram que o Fe^{3+} forma complexos com a água, conforme pode ser verificado nas equações 3 e 4.



Em seu estado natural o ferro não sofre o processo de fotólise, contudo os complexos deste metal sofrem fotólise o que resulta na formação de Fe^{2+} e na liberação de radical hidroxila, como pode ser observado nas equações 5 e 6. Rocha et al. (2009) afirmam que a utilização de sulfato ferroso como catalisador em associação com peróxido de hidrogênio é uma das técnicas mais difundidas e eficiente para a degradação de compostos orgânicos.



Os radicais hidroxilas formados reagem com compostos orgânicos presentes no meio, oxidando-os (equação 7) (ROSSETTI et al., 2002).



O processo Foto-Fenton apresenta como principal vantagem uma maior sensibilidade à luz num comprimento de onda de até 600 nm, o que corresponde a 35% da irradiação solar (MALATO et al., 2002; FALLMANN et al., 1999). Apresenta uma profundidade de penetração da luz alta, sendo o contato entre poluente e agente oxidante intenso. Consegue ainda promover redução de custos, pois é possível substituir a luz artificial pela luz solar, energia de baixo custo dependendo da localização, como ocorre no Nordeste brasileiro. Como desvantagens o sistema necessita operar em condições ácidas ($\text{pH} < 3$), para que seja evitada a precipitação de óxidos férricos hidratados. Dessa forma, existe a necessidade de remover quantidades importantes de lodo após o tratamento, o que pode ser feito com a utilização de membranas.

Souza et. al. (2006) propõem a utilização de alginato de sódio (polímero natural, extraído de algas marinhas) como forma de imobilizar os íons de ferro formados de modo a favorecer o processo Foto-Fenton no processo de degradação de corantes. Esse processo, assim como a ozonização são caracterizadas pela geração de radicais hidroxilas em uma só fase, sendo ditos processos homogêneos. Contudo, existem ainda os processos heterogêneos, que ocorrem na presença de catalisadores, como o óxido de zinco (ZnO) e o dióxido de titânio(TiO_2).

2.6.2. Fatores Condicionantes da Reação Fenton

Diversos fatores influenciam no que diz respeito à eficiência da reação Fenton. Dentre os principais fatores podem ser citados: pH, temperatura, concentração de ferro (tipo de ferro), concentração de H_2O_2 , tempo de reação, efeito dos radicais hidroxilas (SCHEUNEMANN, 2005).

Estudos apontam o pH como um fator determinante na eficiência da reação. O pH ótimo situa-se entre 2 e 5, sendo que pH próximo a 3 são dados como o ponto ótimo para o sistema Fenton. Verifica-se ainda que ocorre um abaixamento da eficiência da reação para pH superiores a 5 o que se deve à transição dos íons Fe^{2+} hidratados para espécies coloidais férricas – $\text{Fe}(\text{OH})_3$. Estas espécies são capazes de decompor cataliticamente o peróxido de hidrogênio em oxigênio e água, impedindo assim a formação dos radicais hidroxilas, e levando a precipitação do ferro na forma de hidróxido (SCHEUNEMANN, 2005).

A reação de Fenton embora seja exotérmica, tende a aumentar sua velocidade com o aumento da temperatura, o mesmo ocorre quando são utilizadas grandes quantidades de Fe^{2+} . Contudo temperaturas acima de 45°C não são viáveis no tratamento de efluentes, pois leva a decomposição do peróxido de hidrogênio em água e oxigênio (NEYENS et al., 2003).

A concentração de ferro até uma dosagem ótima leva a remoção dos compostos fenólicos. No que diz respeito ao tipo de ferro utilizado (Fe^{2+} , Fe^{3+}) para a maioria das soluções não há diferenças significativas quanto a sua aplicação, pois o ciclo catalítico começa rapidamente se o peróxido de hidrogênio e o material orgânico apresentarem-se em abundância. Para dosagens de H_2O_2 menores que 25 mg.L^{-1} é sugerida a utilização do íon ferroso (NEYENS; BAEYENS, 2003).

Para as reações Fenton a quantidade de H_2O_2 utilizada é o fator limitante, o que se deve ao fato de que altas quantidades dessa substância levam a uma degradação mais rápida.

A variável tempo nesses processos depende de uma grande quantidade de fatores como as já discutidas anteriormente. No caso de efluentes complexos ou muito concentrados, o tempo de reação pode durar horas (NEYENS et al., 2003).

2.7. PLANEJAMENTO DE EXPERIMENTOS

A aplicação das diversas técnicas de planejamento de experimentos busca obter uma maior confiabilidade das conclusões obtidas a partir da análise de dados, tendo como uma das finalidades a redução de custos experimentais. Para que se possa entender melhor a técnica de planejamento de experimentos é importante definir o

significado de alguns termos específicos deste tipo de análise (GALDÁMEZ & CARPINETTI, 2004; SILVA, 2007):

- Variáveis de Respostas: são variáveis que causam influência direta no experimento, isto é, provocam mudanças consideráveis em um determinado experimento;
- Fatores de Controle: são fatores que tem por objetivo avaliar os efeitos produzidos nas variáveis respostas, de modo a determinar se tal fator contribui ou não para a determinação do experimento;
- Níveis de Fatores: são condições operacionais dos fatores de controle, que irão determinar o delineamento do experimento em seus níveis ótimos;
- Efeito Principal: é a mudança que ocorre junto à variável resposta produzida pelo nível do fator de controle.

A análise multivariada é importante para obtenção de modelos úteis e estatisticamente significativos de um fenômeno através da realização de um conjunto mínimo de bem escolhido experimento. É nesse sentido e devido ao grande número de variáveis que interferem na Reação Fenton, que se faz necessário utilizar o planejamento fatorial como uma ferramenta estatística, pois o mesmo torna possível a visualização das possíveis interações entre as variáveis utilizadas, bem como verifica a correlação dos parâmetros envolvidos (GROMBONI et al., 2007; MOSTEO et al., 2006).

2.7.1. Planejamento Fatorial

Ao realizar um planejamento fatorial é necessário especificar os níveis a serem estudados. Quando se deseja realizar um planejamento fatorial completo é imprescindível que os experimentos sejam feitos em todas as possíveis combinações dos níveis dos fatores. Para compreender o efeito de um determinado fator é primordial que se faça variar os níveis. “Para k fatores, isto é, k variáveis controladas pelo experimentador, um planejamento completo de dois níveis exige a realização de $2 \times 2 \times \dots \times 2 = 2^k$ ensaios diferentes, sendo chamado por isso de planejamento fatorial 2^k ” (BARROS NETO et al., 2007).

Com base nessa explicação, um planejamento fatorial completo que utiliza três variáveis, isto é, três fatores apresentam um número total de oito ensaios. Para que se possam montar os ensaios a se realizar, é importante saber usar a matriz de planejamento. A Tabela 2 mostra uma matriz de planejamento 2^3 utilizando a chamada ordem padrão (BARROS NETO et al, 2007).

Tabela 2: Exemplo de uma Matriz de planejamento 2^3 .

Ensaio	1	2	3
1	-	-	-
2	+	-	-
3	-	+	-
4	+	+	-
5	-	-	+
6	+	-	+
7	-	+	+
8	+	+	+

Sendo 1, 2 e 3 os fatores estudados; e os sinais (-) e (+) os níveis desses fatores.

2.8. MODELAGEM CINÉTICA

Os estudos e trabalhos existentes sobre processos de oxidação avançada buscam encontrar melhores condições para a degradação dos poluentes presentes no meio. De um modo geral, os processos de degradação fotocatalíticos seguem a expressão cinética de Langmuir-Hinshelwood, obedecendo a uma cinética de pseudo primeira ordem, na qual a relação entre $\ln(C/C_0)$ e o tempo é aproximadamente linear (SOUZA, et. al., 2008).

Um exemplo de degradação de fármaco utilizando cinética de pseudo primeira ordem é descrito por Jeong et al. (2010). Os autores utilizaram processos oxidativos avançados e acompanharam através de análise de LC/MS a degradação do fármaco do antibiótico tetraciclina. A elaboração do modelo cinético foi possível a partir da identificação dos produtos formados durante a realização do POA.

Outro trabalho envolvendo degradação de um contaminante emergente (17 α – etinilestradiol) utiliza o comparativo entre três processos: fotólise, UV/H₂O₂ e H₂O₂. Através da análise do processo de fotólise e do processo UV/H₂O₂, a qual removeu parcialmente o hormônio estudado, propiciou a elaboração de um modelo cinético de

pseudo primeira ordem expresso pela equação (8). O processo utilizando apenas o peróxido de hidrogênio mostrou-se ineficiente (ZHANG et al, 2010).

$$\frac{-d[EE_2]}{dt} = k_2 I_0^b [EE_2]_0 [EE_2] \quad (8)$$

sendo,

$[EE_2]$ = a concentração de etinilestradiol;

$[EE_2]_0$ = a concentração de etinilestradiol no tempo $t=0$;

k_2 = constante de velocidade da reação;

I_0 = intensidade da luz;

b = ordem da reação.

Yang et al. (2010) elaboraram a cinética de degradação do fármaco triclosan, em processo utilizando Fe (VI). A reação que expressa a degradação desse composto orgânico, utilizando processo de oxidação, apresenta uma cinética de primeira ordem, a qual é representada pela equação (9).

$$\frac{-d[TCS]}{dt} = k_{app} [Fe(VI)] [TCS] \quad (9)$$

sendo,

$[TCS]$ = concentração de triclosan;

k_{app} = constante de velocidade da reação aparente;

$[Fe(VI)]$ = Concentração de Fe (VI).

Os estudos realizados sobre a degradação do triclosan mostram que a utilização de Fe (VI) foi eficaz quando esse fármaco encontrava-se presente em águas residuais. O trabalho conseguiu determinar e identificar os produtos intermediários formados neste processo, utilizando entre outras análises GC-MS (YANG et al, 2010).

Estudos realizados sobre a mineralização do diclofenaco via processo Fenton utilizando foto-reator mostram uma relação linear entre a concentração de COT e o tempo. Os pesquisadores afirmam ainda que o estudo sobre o processo de mineralização do diclofenaco apresentou um acentuado declive inicial, seguida de uma mineralização

mais lenta no final do processo, o que se deve segundo os autores a uma difícil clivagem da ligação C-N existentes no diclofenaco (RAVINA et al., 2002).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. ANÁLISE POR LC/MS – IT-TOF

A quantificação dos compostos foi realizada utilizando o equipamento LC/MS - IT-TOF, da Shimadzu (Figura 6), disponível no Departamento de Química Fundamental DQF/UFPE. A coluna utilizada foi ODS apresentando 50 mm (comprimento) x 2 mm (diâmetro interno) x 3 μ m (espessura da fase estacionária). A fase móvel utilizada foi composta de metanol e acetato de amônio 2 mol.L⁻¹, com fluxo de 0,2 mL.min⁻¹. A temperatura do forno foi mantida entre 40°C e 85°C; a fonte de ionização usada foi de Electrospray e o intervalo de massas analisado foi de 100 a 400. O gradiente de concentração do solvente seguiu os valores descritos na Tabela 3.



Figura 6: Equipamento de LC/MS IT-TOF.

Tabela 3: Gradiente de concentração do metanol.

Tempo (min)	Concentração de metanol (mg.L⁻¹)
0,01	50
10	50
13	100
16	50
20	Parada do Equipamento

A construção da curva analítica com faixa de concentração entre 0,01 e 1 mg.L⁻¹ utilizou os seguintes contaminantes emergentes: Ácido Acetilsalicílico (AAS), diclofenaco e paracetamol.

3.1.1. Validação da Metodologia - Análise por LC/MS – IT-TOF

Preparação do Padrão - Foram pesadas alíquotas de cada um dos fármacos em balança analítica com precisão de 5 casas decimais, valores equivalentes a 1 mg. A Tabela 4 apresenta a descrição do princípio ativo de cada um deles (data de fabricação, lote e fabricante). Essas alíquotas foram diluídas em metanol (Merck) em um balão volumétrico, o qual foi aferido para 100 mL.

Tabela 4: Procedência dos fármacos: AAS, diclofenaco e paracetamol.

Fármaco	Fabricante	Lote	Data de Fabricação	Data de Validade
AAS	LAFEPE (*)	16169	19/05/2010	19/05/2014
Diclofenaco	LAFEPE (*)	16302	21/02/2009	21/02/2013
Paracetamol	Farmácia Escola / UFPE	09112008*3	20/08/2009	20/08/2012

(*) Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco

A partir da preparação da solução estoque (com concentração igual 10 mg.L⁻¹) foram realizadas diluições para 7 diferentes concentrações (1 mg.L⁻¹; 0,7 mg.L⁻¹; 0,5 mg.L⁻¹; 0,2 mg.L⁻¹; 0,1 mg.L⁻¹; 0,05 mg.L⁻¹ e 0,01 mg.L⁻¹). É importante salientar a necessidade da preparação da solução estoque, pois a partir da preparação desta ocorre uma minimização do número de erros operacionais em detrimento da preparação de várias soluções padrões. A Figura 7 apresenta um desenho esquemático desse procedimento.

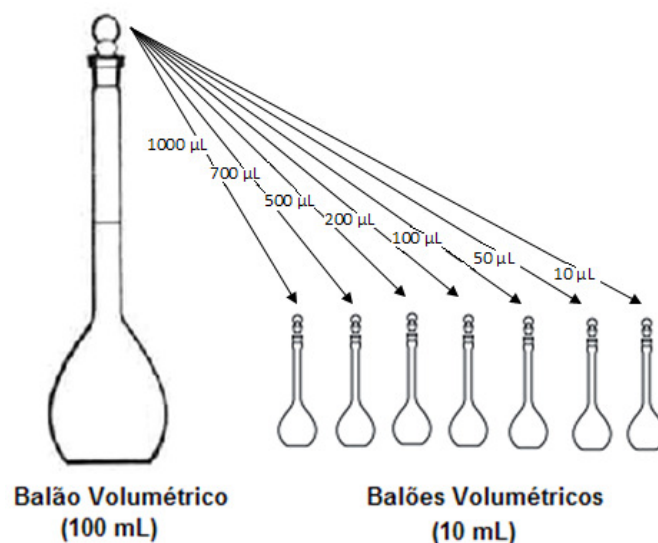


Figura 7: Desenho esquemático do procedimento de diluição dos padrões.

Linearidade - A construção da curva analítica foi realizada com sete pontos. Foi utilizada a regressão linear e calculado o coeficiente de correlação (r) para cada curva de cada um dos fármacos.

Com relação à quantificação da substância foi preparada uma solução estoque (conforme descrito no item anterior) a partir de uma quantidade conhecida (massa) do princípio ativo de cada fármaco, propiciando dessa forma a obtenção dos cromatogramas.

Precisão - Conforme descrito no item 2.5.1. existem duas maneiras de avaliar este parâmetro. A primeira delas se dá através da estimativa do desvio padrão absoluto (s) (equação 10) (RIBANI et al., 2004).

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}} \quad (10)$$

sendo,

$\bar{x}$ = a média aritmética do número de medições;

x_i = o valor individual da medição;

n = o número de medições.

Outra forma existente para expressar a precisão se dá através do desvio padrão relativo ou coeficiente de variância (CV) (equação 11).

$$CV(\%) = \frac{s}{\bar{x}} \times 100 \quad (11)$$

É importante frisar que métodos adotados para quantificação de compostos requerem um valor de CV(%) inferior a 2%. Contudo, para métodos de análise de traços e amostras complexas, como fármacos, são aceitos valores de até 20% (HUBER 1998, apud RIBANI et al., 2004).

Repetitividade - Para obtenção da repetitividade foram realizadas onze medições, isto é, onze leituras de cada uma das concentrações dos padrões dos fármacos estudados. Os valores obtidos para cada uma das concentrações foram analisados de forma a verificar a concordância de cada medida específica com o grupo das medidas realizadas. Os valores que apresentaram discrepância dos demais foram excluídos, levando em consideração os valores de s (estimativa do desvio padrão absoluto) e CV (coeficiente de variância).

Exatidão - No presente trabalho foi avaliada a exatidão com base no método de recuperação. Como descrito no item 2.5.1., a análise desse parâmetro apresentou um ponto negativo: o analito não se apresenta na mesma matriz do padrão. Neste estudo, foi utilizado o seguinte procedimento: Um volume igual a 1L de água destilada foi contaminado com 1 mg de cada um dos fármacos (AAS, dicofenaco e paracetamol); alíquotas de 50 mL dessa solução foram extraídas utilizando o processo de Extração Líquido-Líquido (ELL). Realizada a extração o volume obtido foi concentrado utilizando rota-evaporador, realizando em seguida análise por LC/MS IT-TOF para quantificação dos fármacos.

O cálculo da recuperação é dado pela equação 12 (RAIMUNDO, 2007).

$$Recuperação(\%) = \left(\frac{C_1}{C_2} \right) \times 100 \quad (12)$$

sendo,

C_1 = concentração obtida após a ELL;

C_2 = concentração da solução aquosa.

Extração Líquido-Líquido (ELL) - Foi utilizada a ELL conforme o método 3510C da USEPA (1996) apud RAIMUNDO (2007). Em um funil de separação de 250 mL, foram adicionados 50 mL da solução aquosa preparada com 1 mg de cada fármaco e 10 mL de diclorometano (Merck). A mistura foi agitada por alguns minutos e deixada em repouso para a separação completa das fases. Em seguida, a fase orgânica foi coletada e o procedimento descrito repetido mais duas vezes. Essa fase foi extraída com auxílio de um funil contendo lã de vidro e sulfato de sódio anidro. O volume final de extrato obtido foi concentrado em rota-evaporador a $40 \pm 1^\circ\text{C}$. O extrato concentrado foi transferido para um balão de 5 mL e o volume foi aferido com metanol.

Limite de Quantificação (LQ) - O Limite de Quantificação (LQ) foi a obtido pela relação entre a estimativa do desvio padrão da resposta e a inclinação da curva analítica (equação 13) (INMETRO, 2003; RIBANI et al., 2004).

$$LQ = 10 \times \frac{s}{S} \quad (13)$$

sendo,

s = estimativa do desvio padrão;

S = inclinação da curva analítica.

Limite de Detecção (LD) – Foi determinado através do método baseado em parâmetros da curva analítica, utilizando a equação 14 (PASCHOAL et al, 2008; RIBANI et al, 2004).

$$LD = 3,3 \times \frac{s}{S} \quad (14)$$

sendo,

s = estimativa do desvio padrão;

S = inclinação da curva analítica.

3.2. ANÁLISE POR COT

Para a análise quantitativa do processo de mineralização do conjunto dos três fármacos, foi empregada a análise de Carbono Orgânico Total (COT), utilizando o equipamento da Shimadzu. O equipamento utilizou um catalisador de alta sensibilidade

($4 \mu\text{gC.L}^{-1}$ – $25.000 \text{ mgC.L}^{-1}$), modelo TOC-Vcsh, com capacidade de quantificar os índices de COT (Figura 8); esse índice é obtido pela subtração de carbono total (CT) e carbono inorgânico (CI).



Figura 8: Analisador de Carbono Orgânico Total (COT).

A determinação da concentração de carbono total (CT) foi obtida após injeção da amostra e condução da mesma por um tubo de combustão a 680°C contendo platina suportada em alumina até a sua oxidação catalítica em CO_2 . No que diz respeito à determinação do carbono inorgânico (CI), a amostra após ser injetada entra em reação com o ácido fosfórico (H_3PO_4) a 25%, ocorrendo conversão completa do CI em CO_2 . A quantificação do dióxido de carbono gerado pelos dois processos se dá por absorção no infravermelho não dispersivo.

Para construção da curva analítica de CT e CI foram utilizadas soluções estoques de Potássio Hidrogênio Ftalato (KHP) a 100 mgC.L^{-1} e Hidrogênio Carbonato de Sódio/Carbonato de Sódio a 100 mgC.L^{-1} respectivamente, as quais foram diluídas com água ultra pura (Milli-Q) para obtenção das soluções de concentração mais baixas. No caso deste equipamento existe um diluidor de amostras próprios, não sendo necessária a preparação de diversas concentrações do padrão. Foram programadas diluições para as seguintes concentrações: 0,1; 0,2; 0,5; 0,7; 1,0; 1,5 e $2,0 \text{ mgC.L}^{-1}$. Dessa forma, são obtidas as concentrações de CT e CI utilizando a interpolação das curvas analíticas (área do pico versus concentração).

3.3. DEGRADAÇÃO DE FÁRMACOS UTILIZANDO REATORES DE BANCADA

Nesta etapa, foram avaliados os contaminantes emergentes que precisam ser eliminados das amostras aquosas. Isto ocorrerá através de ensaios de degradação comparando o processo de fotólise, o POA ($\text{H}_2\text{O}_2/\text{Fe}_2^+/\text{UV}$) e a ação de $\text{UV}/\text{H}_2\text{O}_2$.

O planejamento fatorial foi utilizado a fim de encontrar condições eficientes e econômicas viáveis para a degradação dos contaminantes emergentes presentes nas amostras aquosas. Os ensaios foram realizados em bancada com pequenos reatores conforme pode ser verificado no esquema abaixo (Figura 9).

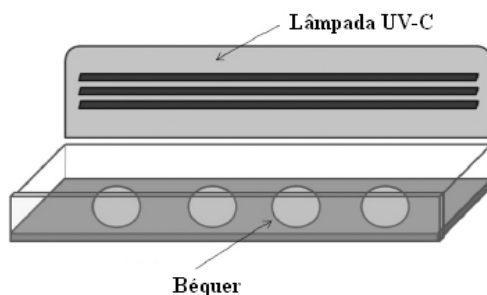


Figura 9: Esquema de um reator de luz UV-C.

Fonte: Adaptado pela Autora de Rocha *et al.*, 2010

3.3.1. Reação de Fotólise

Os experimentos de Fotólise foram realizados em reatores de bancada conforme demonstrado na Figura 10. Os béqueres com capacidade para 100 mL foram colocados nos reatores com lâmpadas UV-C (Philips, 30 W); este reator apresenta três lâmpadas e tem a capacidade de irradiar 10 béqueres. Para que se possa assegurar a reprodutibilidade da fotólise direta os experimentos foram realizados em duplicata.



Figura 10: Experimento de Fotólise.

Os béqueres foram preenchidos com 80 mL de solução aquosa contaminada com os três fármacos e irradiados por um período de 2 horas. Após o tempo de irradiação as amostras foram retiradas. Uma alíquota de 50 mL de cada amostra foi extraída e rota-evaporada conforme descrito no item 3.1.1. Em seguida foram realizadas análises de LC/MS. O volume que restou em cada béquer (em torno de 30 mL) foi analisado utilizando o equipamento de COT. Durante este procedimento foram realizadas medidas da intensidade da radiação incidente no reator UV-C.

3.3.2. Reação Foto-Fenton e Reação UV/ H₂O₂

O processo Foto-Fenton teve por objetivo avaliar a capacidade de degradação dos fármacos. Foram realizados experimentos em sistemas homogêneos H₂O₂/ Fe²⁺/UV (Reação Foto-Fenton) e em sistemas UV/H₂O₂, em béquer de 100 mL utilizando reatores fotocatalíticos com Luz UV-C (Philips, 30W). Para a realização do experimento 50 mL de solução aquosa contaminada com os três fármacos foram irradiados pela Luz UV-C proveniente do reator. O tempo de duração do experimento foi de 120 min (2h). Após a retirada das amostras do reator foi realizado o procedimento de Extração líquido-líquido descrito no item 3.1.1.

As amostras foram quantificadas antes e após a realização dos experimentos. A eficiência do processo foi avaliada em função de % de degradação de cada um dos fármacos em estudo.

3.3.3. Planejamento Fatorial

O planejamento fatorial foi montado utilizando três fatores, cada um analisado em dois níveis, mais análise de ponto central em triplicata, totalizando 11 experimentos. Foram escolhidos como variáveis: pH; Adição de H_2O_2 e Adição de $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$. A Tabela 5 apresenta a descrição dos níveis dos fatores estudados.

Tabela 5: Descrição dos níveis dos fatores.

Fator	Nível Mínimo (-)	Ponto Central (0)	Nível Máximo (+)
Controle de pH	3 – 4	4 – 5	Sem ajuste 6 – 7
Adição de H_2O_2 (μL)	2	3	4
Adição de $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (mg)	Sem adição 0	10,8	21,6

Os níveis de adição de peróxido de hidrogênio bem como os níveis de adição de $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ estudados foram determinados com base no cálculo estequiométrico da reação. Os níveis de pH foram determinados com base em dados da literatura que indicam que o pH ótimo para realização do POA situa-se entre 2 e 5 (nível mínimo), para o nível máximo foi escolhido não ajustar o pH.

A Tabela 6 apresenta a matriz de planejamento utilizada neste trabalho.

Tabela 6: Planejamento Fatorial 2^3 + Ponto Central (análise em triplicata).

Ensaio	pH	Adição de H_2O_2 (μL)	Adição de $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (mg)
1	- (3-4)	- (2)	- (sem adição)
2	+ (6-7)	- (2)	- (sem adição)
3	- (3-4)	+ (4)	- (sem adição)
4	+ (6-7)	+ (4)	- (sem adição)
5	- (3-4)	- (2)	+ (21,6)
6	+ (6-7)	- (2)	+ (21,6)
7	- (3-4)	+ (4)	+ (21,6)
8	+ (6-7)	+ (4)	+ (21,6)
9	0 (4-5)	0 (3)	0 (10,8)
10	0 (4-5)	0 (3)	0 (10,8)
11	0 (4-5)	0 (3)	0 (10,8)

Com base nos resultados obtidos para análise da conversão de Carbono Orgânico Total (COT) foi realizado um novo planejamento fatorial, tendo como variáveis: pH, H₂O₂ e tempo. A análise de COT foi realizada para a solução contendo os três fármacos.

As Tabelas 7 e 8 apresentam as descrições dos fatores e seus níveis para o novo planejamento fatorial realizado empregando os três compostos.

Tabela 7: Descrição dos níveis dos fatores para o segundo planejamento fatorial.

Fator	Nível Mínimo (-)	Ponto Central (0)	Nível Máximo (+)
Controle de pH	3 – 4	4 – 5	Sem ajuste 6 – 7
Adição de H ₂ O ₂ (µL)	2	3	4
Tempo (h)	1	2	3

Tabela 8: Planejamento Fatorial 2³ + Ponto Central (análise em triplicata) para estudo da conversão de COT.

Ensaio	pH	Adição de H₂O₂ (µL)	Tempo (h)
1	- (3-4)	- (2)	- (1)
2	+ (6-7)	- (2)	- (1)
3	- (3-4)	+ (4)	- (1)
4	+ (6-7)	+ (4)	- (1)
5	- (3-4)	- (2)	+ (3)
6	+ (6-7)	- (2)	+ (3)
7	- (3-4)	+ (4)	+ (3)
8	+ (6-7)	+ (4)	+ (3)
9	0 (4-5)	0 (3)	0 (2)
10	0 (4-5)	0 (3)	0 (2)
11	0 (4-5)	0 (3)	0 (2)

3.4. DETERMINAÇÃO DE PERÓXIDO DE HIDROGÊNIO RESIDUAL

A concentração de peróxido residual em soluções aquosas após submissão dessas amostras aos processos de degradação (Fotólise e Foto-Fenton) foi realizada por Volumetria de Oxiredução, utilizando KMnO₄ 0,9 mol.L⁻¹, padronizado com oxalato de amônio p.a. (VOGEL, 1960). Na padronização do peróxido de hidrogênio inicialmente utilizado foi realizada com este mesmo KMnO₄ 0,9 mol.L⁻¹.

3.5. MODELAGEM CINÉTICA

Ensaio para quantificação da evolução cinética de índice do Carbono Orgânico Total em função do tempo foram realizados na condição ótima de redução do COT pelo processo UV/H₂O₂, ou seja, maior nível de H₂O₂ (adição de um volume de 4 µL) e maior nível de controle de pH (entre 6-7), sendo a temperatura ambiente (30°C) e a pressão atmosférica.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. VALIDAÇÃO DA METODOLOGIA: ANÁLISE POR LC/MS IT-TOF

Os padrões preparados com os Contaminantes Emergentes (CE): ácido acetilsalicílico (AAS), diclofenaco e paracetamol foram preparados conforme o item 3.1.1. Preparação do Padrão. A análise por LC/MS IT-TOF obedeceu às condições estabelecidas no item 3.1.

4.1.1. Detecção dos Fármacos: Análise por LC/MS - IT-TOF

Ao realizar análise utilizando LC/MS IT-TOF cada composto apresenta um tempo de retenção característico, bem como uma massa; os quais qualificam a presença desse composto em qualquer matriz analisada. A massa encontrada para o AAS foi igual a $137,03 \text{ g.mol}^{-1}$. Sabe-se que esse composto possui uma massa molar (MM) igual a $180,16 \text{ g.mol}^{-1}$; contudo o valor encontrado é referente ao ácido salicílico. Grujic et al. (2009) estudaram cerca de 20 fármacos utilizando o LC/MS IT-TOF como instrumento de qualificação e quantificação dos mesmos. Os autores descrevem que o AAS ($\text{MM} = 180 \text{ g.mol}^{-1}$) quando em solução degrada rapidamente a ácido salicílico ($\text{MM} = 138 \text{ g.mol}^{-1}$), o que corrobora a análise realizada no presente trabalho.

O composto foi observado no modo de ionização negativo e apresentou um tempo de retenção médio igual a 2,114 min. Novamente os dados obtidos neste trabalho são corroborados pelos estudos realizados por Grujic et al. (2009), que indicam que o tempo de retenção para o AAS fica entre 0-8 min, bem como o fato do composto ser ionizado no modo negativo.

Para que se pudesse obter a validação para o AAS foram preparadas sete (7) curvas (com sete diferentes concentrações), as quais foram analisadas no LC/MS IT-TOF. O resultado da análise através desse equipamento informa a área de cada composto. A Tabela 9 apresenta o resultado da análise das sete melhores curvas (número necessário para realizar a validação segundo o INMETRO), para que se possa a partir dos resultados efetuar a validação para o composto analisado.

Tabela 9: Valores das áreas obtidas para as sete curvas em sete diferentes concentrações para o AAS.

Concen- tração (mg.L ⁻¹)	Área Análise 1	Área Análise 2	Área Análise 3	Área Análise 4	Área Análise 5	Área Análise 6	Área Análise 7
0,01	269282	271887	293704	183082	302005	276664	195618
0,05	645263	860338	807273	514495	897452	853120	739670
0,1	1457242	1649962	1668074	1149731	1753189	1782279	1447164
0,2	2655089	3262632	3517523	2288565	2998218	2818479	2918721
0,5	7210069	7956310	7830166	4894039	7859964	7378693	6529829
0,7	10825888	11478474	9487929	8275169	10533378	10677069	10317019
1	14923596	15786818	17489769	10769565	17543525	17977964	15846232

Com base nos resultados obtidos e descritos na Tabela 9 foi possível calcular a média das áreas obtidas com as sete curvas, bem como o desvio padrão existente entre elas. Foi possível ainda avaliar a dispersão dos valores utilizando o teste de Grubb's (cálculo do $G_{<}$ (equação 15) e cálculo do $G_{>}$ (equação 16)) (OLIVEIRA, 2008). Os resultados dessas análises estão dispostos na Tabela 10.

$$G_{<} = \frac{X - X_{i_{<}}}{s} \quad (15)$$

$$G_{>} = \frac{X - X_{i_{>}}}{s} \quad (16)$$

Sendo:

$G_{<}$ = teste de Grubb's para o menor valor medido;

$G_{>}$ = teste de Grubb's para o maior valor medido;

$\bar{X}$ = média;

$X_{i_{<}}$ = menor medida;

$X_{i_{>}}$ = maior medida;

s = estimativa do desvio padrão

Tabela 10: AAS: Valor da média das áreas, desvio padrão e teste de Grubb's.

Concen- tração (mg.L ⁻¹)	Média Áreas	Desvio Padrão	Teste de Grubb's 95% de confiança (*)	
			G _{<}	G _{>}
0,01	256034,57	47182,05	1,546	0,281
0,05	759658,71	137669,06	1,781	1,001
0,1	1558234,43	222895,00	1,833	1,005
0,2	2922746,71	399935,79	1,586	1,487
0,5	7094152,86	1089713,96	2,019	0,702
0,7	10227846,57	1047636,40	1,864	0,571
1,0	15762495,57	2473342,92	2,019	0,896

(*) Para um número equivalente a sete medições e com um nível de confiança de 95% G_< e G_> devem ser inferior ao valor de 2,020.

As mesmas análises foram realizadas para o analgésico/antipirético diclofenaco, a massa encontrada para este fármaco foi igual a 294,01 g.mol⁻¹. O diclofenaco apresenta uma massa molar (MM) igual a 295 g.mol⁻¹. Um determinado composto pode apresentar duas formas de ionização: positiva (ganho de um próton) e negativa (perda de um próton). Sendo assim o diclofenaco pode ser encontrado com duas diferentes MM: 296 g.mol⁻¹ (modo positivo) e 294 g.mol⁻¹ (modo negativo) (PETROVIC, et al. 2005).

O fármaco analisado foi observado no modo de ionização negativo e apresentou, como indicado anteriormente, uma MM igual a 294,01 g.mol⁻¹ o que é corroborado pelos estudos realizados por Hogenboom et al (2009); sendo o valor encontrado pelos pesquisadores para detecção do diclofenaco foi igual a 294,13422 g.mol⁻¹. Outrossim, o composto apresentou um tempo de retenção médio igual a 14,698 min. Novamente os dados obtidos nesta pesquisa concordam com os dos trabalhos realizados por Grujic et al. (2009), que identificaram um tempo de retenção para o diclofenaco no intervalo entre 11,2 – 15,0 min.

A Tabela 11 apresenta o resultado da análise das sete melhores curvas, para que se possa a partir dos resultados validar a metodologia para o composto analisado.

Tabela 11: Valores das áreas obtidas para as sete curvas do diclofenaco em sete diferentes concentrações.

Concen- tração (mg.L ⁻¹)	Área Análise 1	Área Análise 2	Área Análise 3	Área Análise 4	Área Análise 5	Área Análise 6	Área Análise 7
0,01	252677	251020	177909	153313	260398	213937	191334
0,05	880215	800510	628596	834676	831294	867184	695334
0,1	1841424	1905199	1472150	1719464	1759997	1759846	1487748
0,2	3803605	3807116	3024298	3614234	3657733	3533650	3055851
0,5	9207233	9251634	8154548	8732334	8871372	8976395	8268448
0,7	14666034	14837889	11656418	12595358	14519036	13755883	11472979
1,0	18380951	18416823	15741788	16672660	18234950	17568876	16596676

Com base nos resultados obtidos e descritos na Tabela 11 foi possível calcular a média das áreas obtidas com as sete curvas, bem como o desvio padrão existente entre elas. Foi possível ainda avaliar a dispersão dos valores utilizando o teste de Grubb's verificando se os valores obtidos estavam em concordância, utilizando 95% confiança. Os valores obtidos para essas análises estão dispostos na Tabela 12.

Tabela 12: Média das áreas, desvio padrão e teste de Grubb's para o diclofenaco.

Concen- tração (mg.L ⁻¹)	Média Áreas	Desvio Padrão	Teste de Grubb's 95% de confiança (*)	
			G _{<}	G _{>}
0,01	214369,71	41867,71	1,458	1,099
0,05	791115,57	93907,67	1,731	0,949
0,1	1706546,86	166500,207	1,408	1,193
0,2	3499498,14	328916,56	1,445	0,935
0,5	8780280,57	429541,16	1,457	1,097
0,7	13357656,71	1439771,24	1,309	1,028
1,0	17373246,29	1052050,71	1,551	0,992

(*) Para um número equivalente a sete medições e com um nível de confiança de 95% G_< e G_> devem ser inferior ao valor de 2,020.

Assim como realizado para o AAS e o diclofenaco, foram encontrados o tempo de retenção característico e a massa característica para o paracetamol, através de análise por LC/MS IT-TOF. A massa encontrada para este composto foi igual a 150,06 g.mol⁻¹. O analgésico/antipirético paracetamol apresenta uma massa molar (MM) igual a 151,16 g.mol⁻¹. Grujic et al. (2009) encontraram uma massa igual a 152 g.mol⁻¹ (modo de ionização positivo), enquanto que no presente trabalho o fármaco foi observado no modo de ionização negativo; como indicado anteriormente, um determinado composto pode apresentar duas formas de ionização.

O paracetamol apresentou um tempo de retenção médio igual a 1,240 min. De novo, os dados obtidos neste trabalho corroboram com os resultados de Grujic et al. (2009), que evidenciaram um tempo de retenção para este fármaco na faixa de 0 a 3,4 min.

Para que se pudesse obter a validação para o paracetamol os mesmos procedimentos descritos para o AAS e o diclofenaco foram realizados. A Tabela 13 indica os resultados das análises das sete melhores curvas, para que se possa efetuar a sua validação para o composto analisado.

Tabela 13: Valores das áreas obtidas para as sete curvas em sete diferentes concentrações para o paracetamol.

Concen- tração (mg.L ⁻¹)	Área Análise 1	Área Análise 2	Área Análise 3	Área Análise 4	Área Análise 5	Área Análise 6	Área Análise 7
0,01	32027	38622	31303	34756	37026	39573	35406
0,05	251402	261219	218762	269341	285985	312603	263879
0,1	442120	461566	429467	521353	597072	601970	586541
0,2	978260	999763	956349	956233	962411	1005423	975054
0,5	2641013	2911154	2311525	2353696	2832655	3011411	2766071
0,7	4377698	4179766	3316545	4336756	4639713	5764543	4606330
1,0	5934509	5486614	4507648	5849588	6003214	7419159	5747941

Com base nos resultados expostos, foram calculados a média das áreas, o desvio padrão, o $G_{<}$ e o $G_{>}$, sendo os valores obtidos para essas análises listados na Tabela 14.

Tabela 14: Paracetamol: Valor da média das áreas, desvio padrão e teste de Grubb's.

Concen- tração (mg.L ⁻¹)	Média Áreas	Desvio Padrão	Teste de Grubb's 95 % de confiança (*)	
			$G_{<}$	$G_{>}$
0,01	35530,43	3133,08	1,349	1,290
0,05	266170,14	29023,23	1,633	1,600
0,1	520012,71	76119,16	1,190	1,077
0,2	976213,29	19990,14	0,738	1,461
0,5	2689646,43	269905,52	1,401	1,192
0,7	4460193,00	726122,64	1,575	1,796
1,0	5849810,43	859966,13	1,561	1,825

(*) Para um número equivalente a sete medições e com um nível de confiança de 95% $G_{<}$ e $G_{>}$ devem ser inferior ao valor de 2,020.

4.1.2. Análise da Linearidade

A análise de linearidade de uma curva é dada através de uso de regressão linear e o cálculo do coeficiente de correlação (r). A ANVISA considera uma curva linear quando o valor de r é igual a 0,99, enquanto que o INMETRO aceita valores maiores que 0,90.

A Figura 11 apresenta a curva analítica do AAS relacionando a área média obtida com a respectiva concentração do fármaco. Conforme pode ser verificado, um valor igual a 0,9962 é encontrado, obedecendo aos padrões exigidos pelos dois órgãos supracitados.

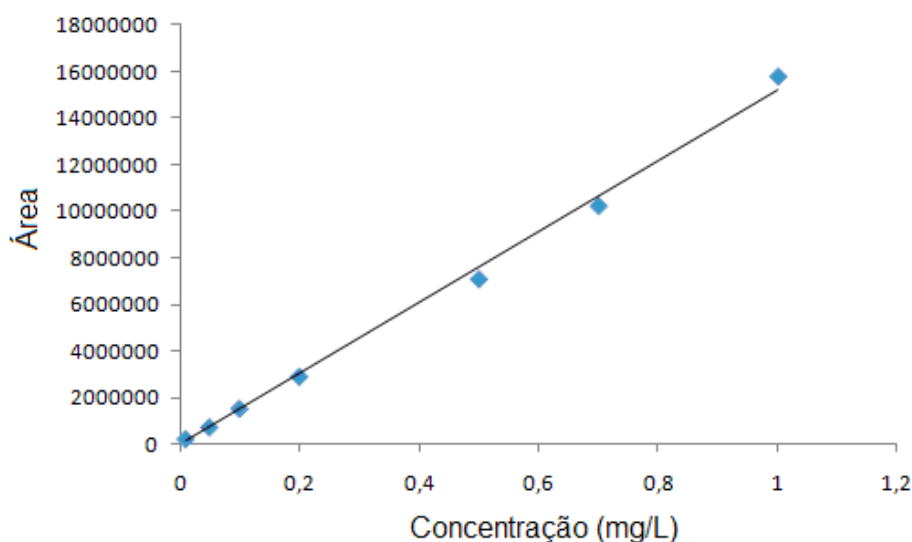


Figura 11: Curva analítica para o AAS.

A equação 17 representa a linearização da curva analítica obtida para o AAS.

$$Y = 2 \times 10^7 X - 100103 \quad (17)$$

A Figura 12 apresenta a curva analítica do diclofenaco relacionando a área média obtida com a respectiva concentração do fármaco. Conforme pode ser verificado, um valor de 0,9963 é encontrado, obedecendo aos padrões exigidos pela ANVISA e pelo INMETRO.

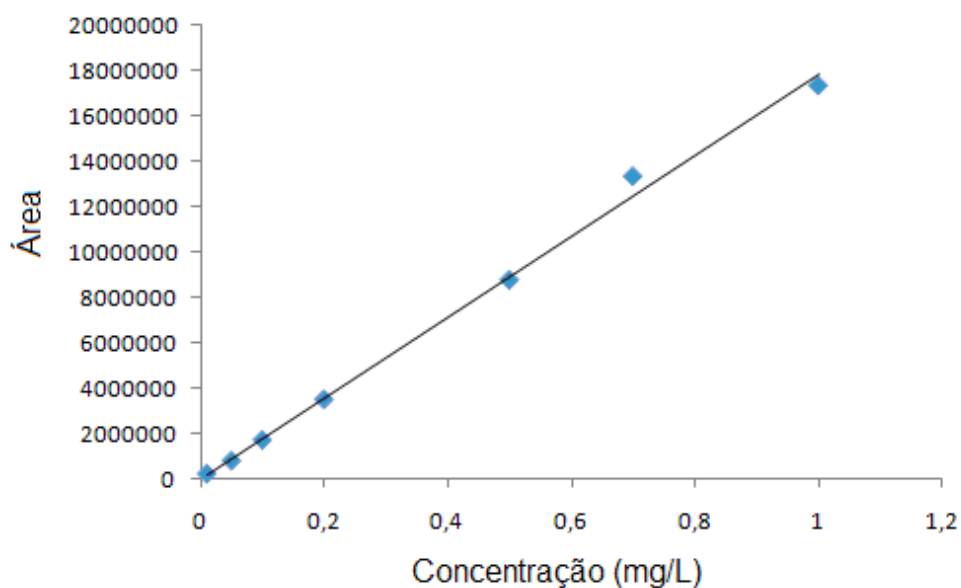


Figura 12: Curva analítica para o diclofenaco.

A linearização da curva analítica para o diclofenaco pode ser representada pela equação 18.

$$Y = 2 \times 10^7 X - 4007,5 \quad (18)$$

A Figura 13 apresenta a curva analítica do paracetamol relacionando a área média obtida com a respectiva concentração do fármaco. Conforme pode ser verificado, um valor de 0,9928 é observado, obedecendo aos padrões exigidos pela ANVISA e pelo INMETRO.

$$Y = 6 \times 10^6 X - 92202 \quad (19)$$

Hilton e Thomas (2003) obtiveram equações bem próximas as linearizações encontradas para os fármacos: diclofenaco e paracetamol.

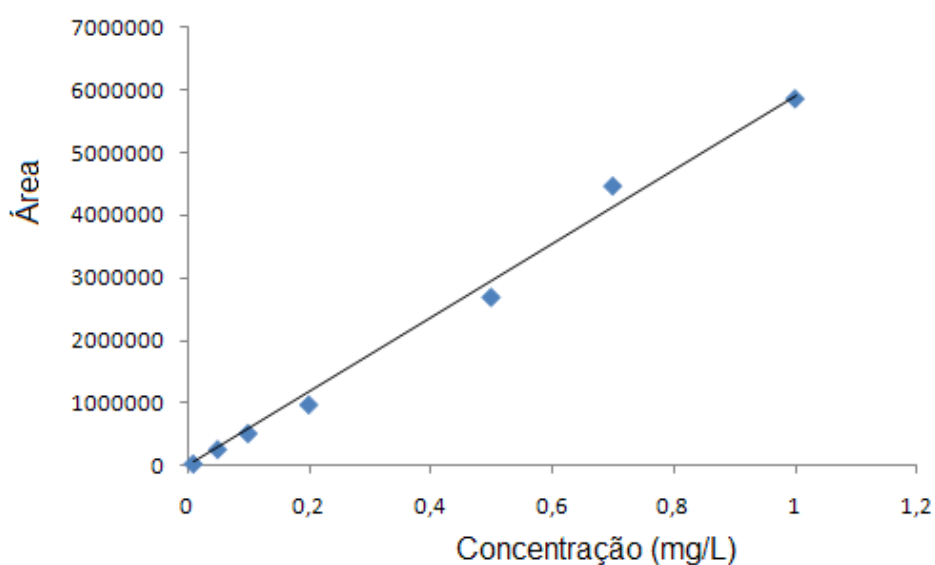


Figura 13: Curva analítica para o paracetamol.

4.1.3. Análise de Precisão

A análise de precisão foi realizada com base na quantificação do coeficiente de variância (CV). Os cálculos foram realizados de acordo com a equação 11, descrita no item 3.1.1. Os valores de CV obtidos para cada uma das concentrações utilizadas na construção da curva estão descritos na Tabela 15. Nesta última estão descritos os resultados para os três fármacos estudados.

Tabela 15: Valores obtidos para o coeficiente de variância.

Concentração (mg.L ⁻¹)	Coeficiente de Variância (%)		
	AAS	Diclofenaco	Paracetamol
0,01	18,43	19,53	8,82
0,05	18,12	11,87	10,90
0,1	14,30	9,76	14,64
0,2	13,68	9,40	2,05
0,5	15,36	4,89	10,03
0,7	10,24	10,78	16,28
1,0	15,69	6,06	14,70

Para que os valores apresentem dados precisos é necessário que os valores de CV% sejam inferiores a 20, conforme descrito no item 3.1.1., o que foi observado para todas as concentrações analisadas.

4.1.4. Análise de Exatidão

Foram realizados experimentos em triplicata para obtenção da exatidão. A Tabela 16 apresenta os resultados obtidos para cada um dos fármacos.

Tabela 16: Resultados das recuperações em termo de concentração do fármaco.

Fármaco	[R₁] (mg.L⁻¹)	[R₂] (mg.L⁻¹)	[R₃] (mg.L⁻¹)
AAS	0,88	0,92	0,90
Diclofenaco	0,95	0,93	0,94
Paracetamol	0,96	0,89	0,92

R₁ = Recuperação 1; R₂ = Recuperação 2; R₃ = Recuperação 3.

Com base nos resultados apresentados na Tabela 16 e utilizando a equação 12, descrita no item 3.1.1., foi possível obter o percentual médio de recuperação de cada fármaco e seus respectivos desvios padrões. Esses resultados estão apresentados na Tabela 17.

Tabela 17: Resultados dos percentuais médios de recuperação e desvio padrão.

Fármaco	R_{médio} %	Desvio Padrão
AAS	90,00	2,00
Diclofenaco	94,00	1,00
Paracetamol	92,33	3,51

R_{médio} = Recuperação média

A análise da Tabela 17 mostra que para todos os fármacos foi obtido um percentual de recuperação médio maior ou igual a 90%.

4.1.5. Limite de Quantificação e Limite de Detecção

O método utilizado para obter o limite de quantificação (LQ) da curva utilizou a relação entre a estimativa do desvio padrão da resposta e a inclinação da curva (equação 13, item 3.1.1.). Para obtenção do limite de detecção (LD) os mesmos parâmetros foram usados conforme a equação 14 (item 3.1.1.). A Tabela 18 apresenta os resultados de LQ e LD para cada um dos fármacos.

Tabela 18: Limites de quantificação e detecção da curva analítica de cada fármaco.

Fármaco	LQ	LD
AAS	0,02	0,008
Diclofenaco	0,02	0,007
Paracetamol	0,005	0,002

4.2. CURVA ANALÍTICA PARA O CARBONO ORGÂNICO TOTAL

Como descrito no item 4.2., o índice de Carbono Orgânico Total (COT) é obtido pela subtração do índice de Carbono Total (CT) e do índice de Carbono Inorgânico (CI). Sendo assim foram construídas duas curvas de calibração: a primeira para o CT e a segunda para o CI.

A construção das curvas analíticas (área do pico versus concentração) foi realizada utilizando a média entre as áreas obtidas. Para esse procedimento foram realizadas no mínimo duas e no máximo três leituras, variando de acordo com a concordância dos valores obtidos.

A Tabela 19 apresenta os dados obtidos para o padrão de CT. Conforme pode ser verificado, para algumas concentrações foram realizadas apenas duas leituras, enquanto que para as demais foram necessárias três análises.

Tabela 19: Carbono total: Valores obtidos para as áreas nas diversas concentrações estudadas.

Concen- tração (mgC.L⁻¹)	Área Análise 1	Área Análise 2	Área Análise 3	Média Área
0,1	4,872 (#)	5,602	5,456	5,529
0,2	7,265 (#)	7,788	7,677	7,733
0,5	13,71 (#)	14,24	14,59	14,42
0,7	18,67 (#)	19,81	19,48	19,65
1,0	28,08	28,86	(*)	28,47
1,5	37,34	38,17	(*)	37,76
2,0	51,34 (#)	48,17	48,50	48,38

(#) **Leitura Excluída** (*) Não houve necessidade da terceira leitura.

Sendo obtida a média das áreas foi possível construir a curva analítica para o carbono total (Figura 14). Como pode ser verificado o valor do coeficiente de correlação obtido foi igual a 0,9963. A linearização da curva analítica é representada pela equação 20.

$$Y = 22,825X + 3,5703 \quad (20)$$

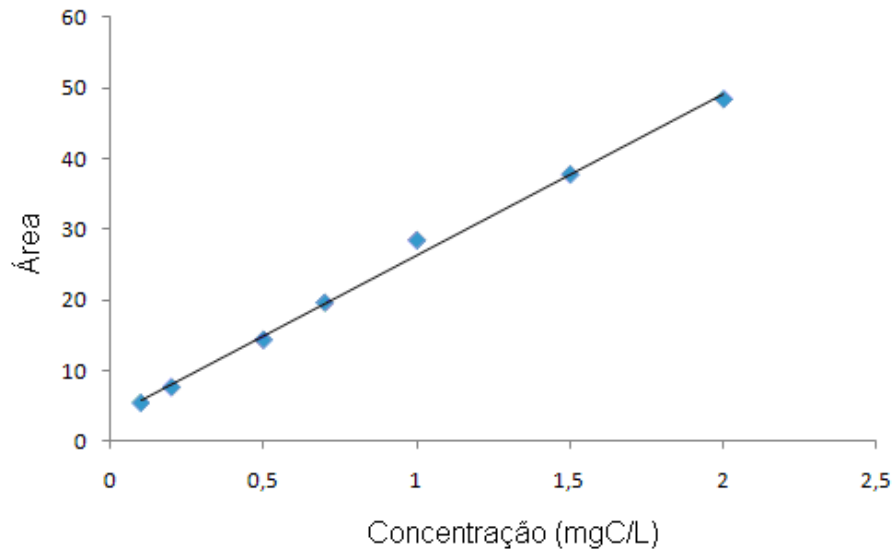


Figura 14: Curva analítica para o carbono total.

Procedeu-se da mesma maneira para que fosse possível construir a curva analítica para o Carbono Inorgânico (CI). A Tabela 20 apresenta os dados das áreas obtidas, bem como a média dessas, para a construção da curva.

Tabela 20: Carbono inorgânico: Valores obtidos para as áreas nas diversas concentrações estudadas.

Concen- tração (mgC.L ⁻¹)	Área Análise 1	Área Análise 2	Área Análise 3	Média Área
0,1	5,723	5,608	(*)	5,666
0,2	9,496	11,78 (#)	9,775	9,636
0,5	20,80	20,41	(*)	20,65
0,7	27,70	28,05	(*)	27,80
1,0	37,68	38,20	(*)	37,94
1,5	58,61 (#)	56,19	56,19	56,19
2,0	76,25	75,77	(*)	76,01

(#) **Leitura Excluída** (*) Não houve necessidade da terceira leitura.

Obtidas as médias das áreas foi construída a curva analítica para o Carbono Inorgânico (Figura 15). Conforme pode ser verificado o valor do coeficiente de correlação obtido foi igual a 0,9995. A equação 21 representa a linearização da curva.

$$Y = 36,603X + 2,0389 \quad (21)$$

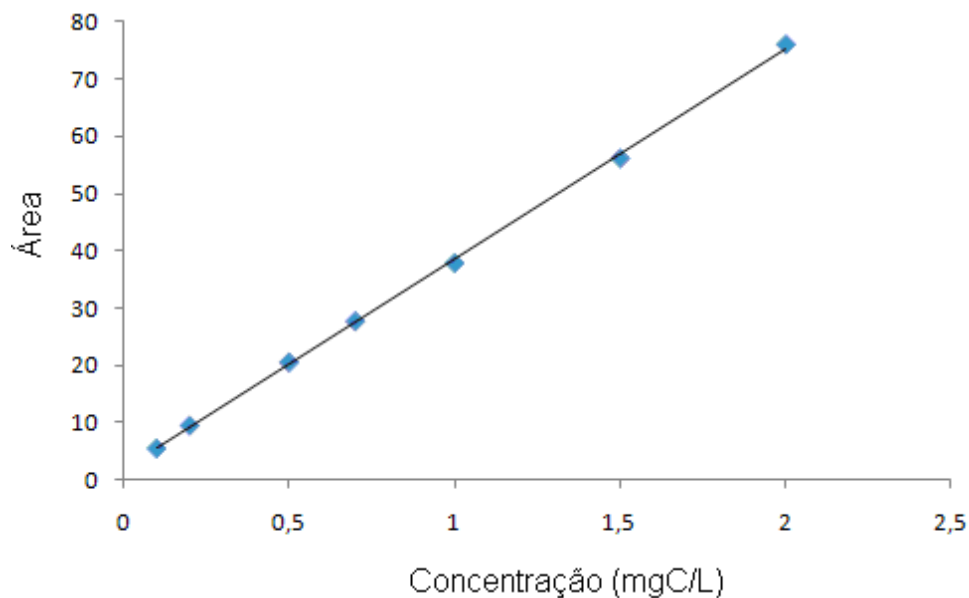


Figura 15: Curva analítica para o carbono inorgânico.

4.3. REAÇÃO DE FOTÓLISE

A solução aquosa foi preparada para uma concentração igual a 1 mg.L^{-1} . Alíquotas de 80 mL, sem ajuste de pH, foram irradiadas em reator de luz UV-C, com emissão de fótons igual a $1,48 \text{ mW.cm}^{-2}$, por um período de tempo igual a duas horas. Os resultados obtidos para a concentração dos fármacos após o processo de degradação estão apresentados na Tabela 21, bem como o percentual de degradação obtido.

Tabela 21: Resultado da degradação dos fármacos após realização do processo de fotólise.

Fármaco	Concentração Fotólise 1	Concentração Fotólise 2	% Degradação Fotólise 1	% Degradação Fotólise 2
AAS	$0,647 \text{ mg.L}^{-1}$	$0,609 \text{ mg.L}^{-1}$	35,3	39,1
Diclofenaco	$0,688 \text{ mg.L}^{-1}$	$0,665 \text{ mg.L}^{-1}$	31,2	33,5
Paracetamol	$0,213 \text{ mg.L}^{-1}$	$0,217 \text{ mg.L}^{-1}$	78,7	78,3

Recuperação AAS = 90%; Recuperação DICLOFENACO = 94%; Recuperação PARACETAMOL = 92%.

Com base na Tabela 21 foi possível calcular o percentual médio de degradação dos fármacos via fotólise, bem como o desvio padrão existente entre eles, esses resultados encontram-se listados na Tabela 22.

Tabela 22: Resultado do percentual médio de degradação via fotólise com os respectivos desvios padrões.

Fármaco	Média do % de Degradação	Desvio Padrão
AAS	37,20	2,69
Diclofenaco	32,35	1,63
Paracetamol	78,50	0,28

4.4. PROCESSO FOTO-FENTON: ANÁLISE DO PLANEJAMENTO FATORIAL

4.4.1. Degradação dos Fármacos

A degradação dos fármacos AAS, diclofenaco e paracetamol através do processo Foto-Fenton foi avaliada após extração com diclorometano e concentração em rota-evaporador para 1mg.L^{-1} conforme descrito na metodologia. As amostras concentradas foram submetidas à análise através do LC/MS-IT-TOF e as concentrações obtidas encontram-se na Tabela 23, onde pode ser observado o percentual de degradação de cada um dos compostos analisados. A análise desses resultados revela que o sistema utilizado foi eficiente na degradação dos fármacos, obtendo-se 100% de degradação dos contaminantes emergentes em algumas condições.

Tabela 23: Resultados dos ensaios realizados para o planejamento fatorial 2^3 visando à degradação dos fármacos: AAS, diclofenaco e paracetamol.

Ensaio	[AAS] (mg.L^{-1})	% de Degradação AAS	[Diclofenaco] (mg.L^{-1})	% de Degradação Diclofenaco	[Paracetamol] (mg.L^{-1})	% de Degradação Paracetamol
1	< LD	100,0	<LD	100,0	0,405	59,5
2	0,062	93,8	<LD	100,0	0,219	78,1
3	< LD	100,0	<LD	100,0	<LD	100,0
4	0,057	94,3	<LD	100,0	0,177	82,3
5	<LD	100,0	<LD	100,0	0,038	96,2
6	0,095	90,5	0,169	83,1	0,074	92,6
7	0,075	92,5	0,220	78,0	0,047	95,3
8	0,104	89,6	0,237	76,3	0,064	93,6
9	0,124	87,6	0,196	80,4	0,076	92,4
10	0,113	88,7	0,184	81,6	0,078	92,2
11	0,122	87,8	0,217	78,3	0,086	91,4

< LD (menor que o Limite de Detecção)

Recuperação_{AAS} = 90%; Recuperação_{DICLOFENACO} = 94%; Recuperação_{PARACETAMOL} = 92%.

Outrossim, o ensaio que apresentou melhor resultado para os três fármacos estudados conjuntamente foi o de número 3, o qual foi realizado para as seguintes condições (pH entre 3 e 4; adição de 4μL de H₂O₂ e sem adição de Ferro). Esses resultados indicam que o Processo UV/H₂O₂ mostrou-se eficiente para degradação dos fármacos o que é corroborado por Vogna et al. (2004) que afirmam que esse processo é eficiente para a degradação do diclofenaco, bem como por Kim et al. (2009), os quais realizaram estudos de remoção de produtos farmacêuticos comparando a eficiência de dois processos: UV (Fotólise) e UV/H₂O₂. Esses últimos pesquisadores concluíram que o processo UV/H₂O₂ contribui de forma mais significativa que o processo de fotólise para a remoção de produtos farmacêuticos (remoção maior que 90%) para 45 dos 47 compostos estudados, dentre os quais se encontra o diclofenaco.

Os cálculos dos efeitos dos fatores e as interações entre eles foram realizados com auxílio do programa *Statistica* 6.0. Estes identificaram quais dos efeitos foram estatisticamente significativos para 95% de confiança nos níveis estudados, conforme mostrado na Tabela 24.

Tabela 24: Efeitos principais e de interação calculados para o planejamento fatorial 2³ para AAS, diclofenaco e paracetamol, com os seus respectivos erros padrão, expressos em %. Efeito estatisticamente significativo a nível de 95% de confiança, é mostrado em negrito.

Efeitos	AAS	Diclofenaco	Paracetamol
Média	111,05 ± 0,34	310,18 ± 2,79	780,97 ± 0,28
Efeitos principais:			
1 - pH	31,69 ± 0,34	1,52 ± 2,79	113,29 ± 0,28
2 - H ₂ O ₂	0,21 ± 0,34	25,21 ± 2,79	58,26 ± 0,28
3- Fe	5,57 ± 0,34	308,93 ± 2,79	155,30 ± 0,28
Interação de dois fatores:			
1*2	0,48 ± 0,34	0,01 ± 2,79	15,51 ± 0,28
1*3	12,31 ± 0,34	155,02 ± 2,79	42,46 ± 0,28
2*3	43,87 ± 0,34	263,48 ± 2,79	59,59 ± 0,28
Interação de três fatores:			
1*2*3	30,35 ± 0,34	122,32 ± 2,79	30,35 ± 0,28

Esses resultados podem ser melhor visualizados através da análise da Carta de Pareto (Figuras 16,19 e 22).

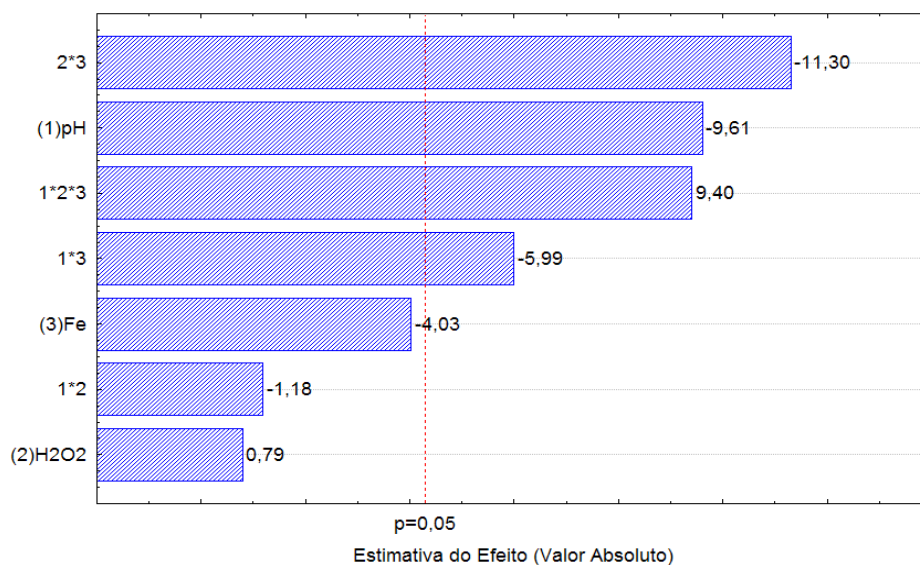


Figura 16: Carta de Pareto referente à degradação do AAS, com erro puro igual a 0,34.

A Carta de Pareto representada pela Figura 16 indica que o efeito principal pH foi estatisticamente significativo para 95% de confiança. Como o efeito apresentou valor negativo (-9,61), tem-se a indicação que do nível menor para o nível maior ocorre uma redução da degradação do AAS. Observa-se ainda efeito de interação de dois fatores para: H₂O₂-ferro e pH-ferro; e efeito de interação de três fatores. A análise do efeito de interação de dois fatores pode ser melhor compreendida através da análise das Figuras 17 e 18.

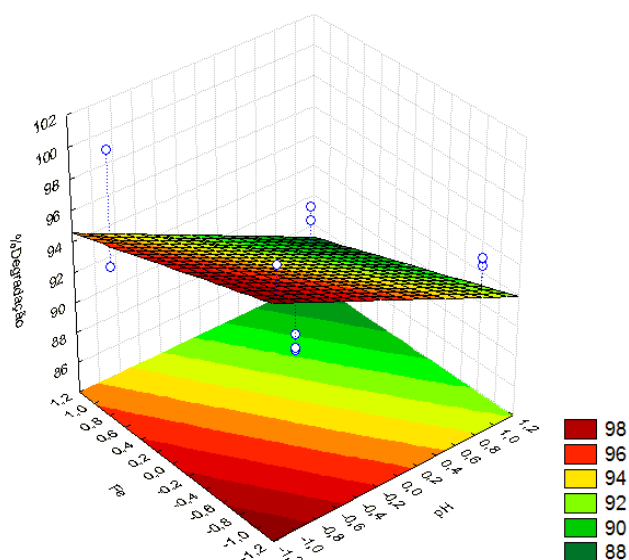


Figura 17: Análise do efeito de interação pH e ferro para degradação do AAS.

A Figura 17 mostra que o percentual de degradação do AAS aumenta quando se combina o menor nível de ferro com o menor nível de pH, isto é, sem adição de sulfato ferroso heptahidratado e controle de pH entre 3-4.

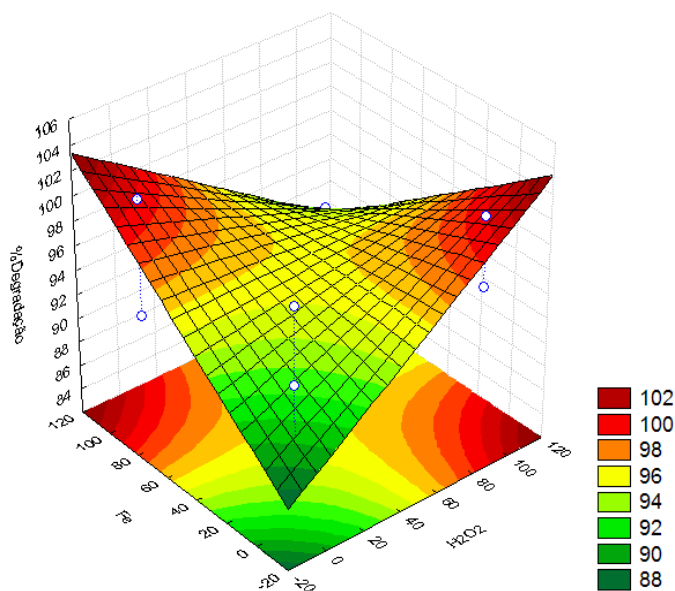


Figura 18: Análise do Efeito de Interação H_2O_2 e Ferro para Degradação do AAS.

A análise da Figura 18 permite verificar que a relação peróxido de hidrogênio e ferro é inversamente proporcional, quanto maior a adição de ferro menor peróxido e quanto maior peróxido de hidrogênio menor ferro.

A Figura 19 apresenta a carta de Pareto para a degradação do diclofenaco.

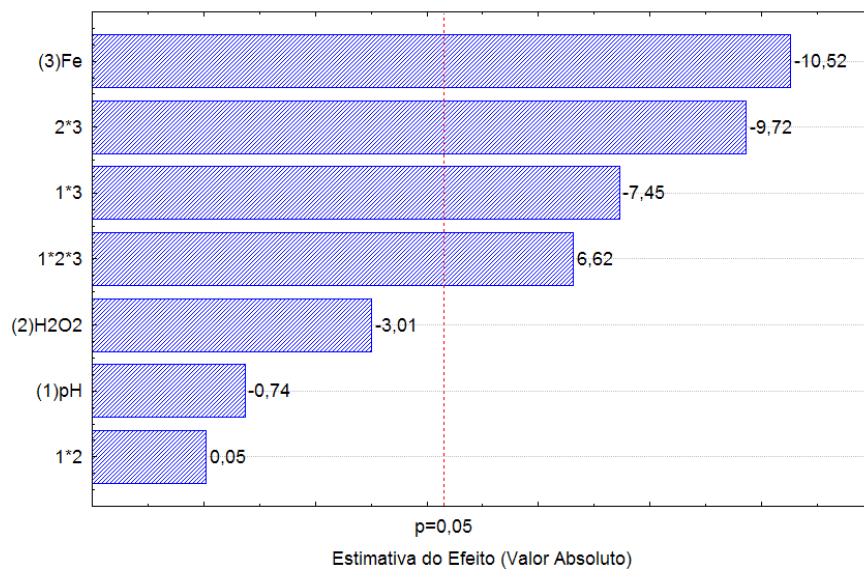


Figura 19: Carta de Pareto referente à degradação do diclofenaco, com erro puro igual a 2,79.

A análise da Figura 19 indica que o efeito principal ferro foi estatisticamente significativo para 95% de confiança. Esse efeito apresentou valor negativo indicando que do menor valor de concentração de ferro para o maior valor ocorre uma redução da degradação do fármaco. Observa-se ainda efeito de interação de dois fatores entre pH-ferro e H₂O₂-ferro, conforme se verifica através de análise do gráfico de superfície (Figuras 20 e 21).

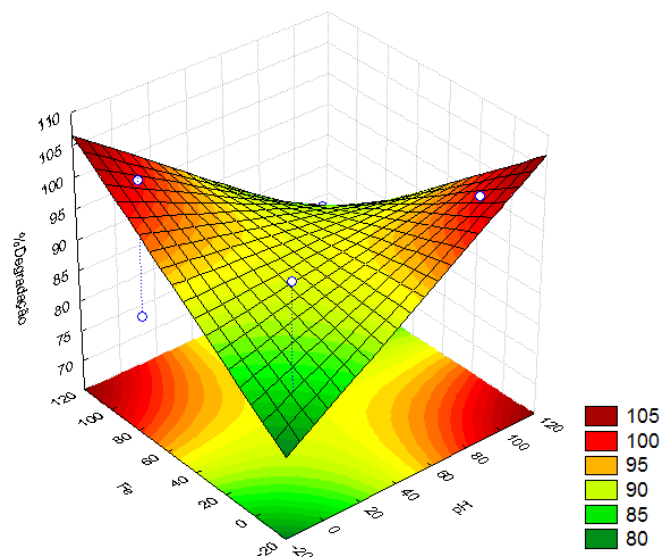


Figura 20: Análise do efeito de interação pH e ferro para degradação do diclofenaco.

A Figura 20 indica que existe uma relação inversamente proporcional entre os fatores analisados, indicando que ocorre um maior percentual de remoção do diclofenaco quando se conjuga um maior nível de adição de ferro com um menor nível de controle de pH, assim como quando se combina um menor nível de adição de ferro com um maior nível de controle de pH.

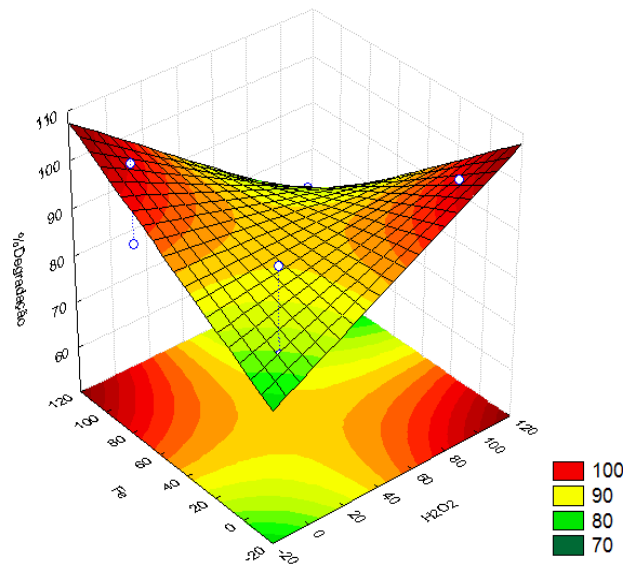


Figura 21: Análise do efeito de interação H_2O_2 e ferro para degradação do diclofenaco.

A análise da Figura 21 indica que a relação peróxido de hidrogênio e ferro é inversamente proporcional, ou seja, quanto maior a adição de H_2O_2 menor a adição de ferro e quanto menor a adição de H_2O_2 maior a adição de ferro.

A Figura 22 apresenta a Carta de Pareto para a degradação do paracetamol.

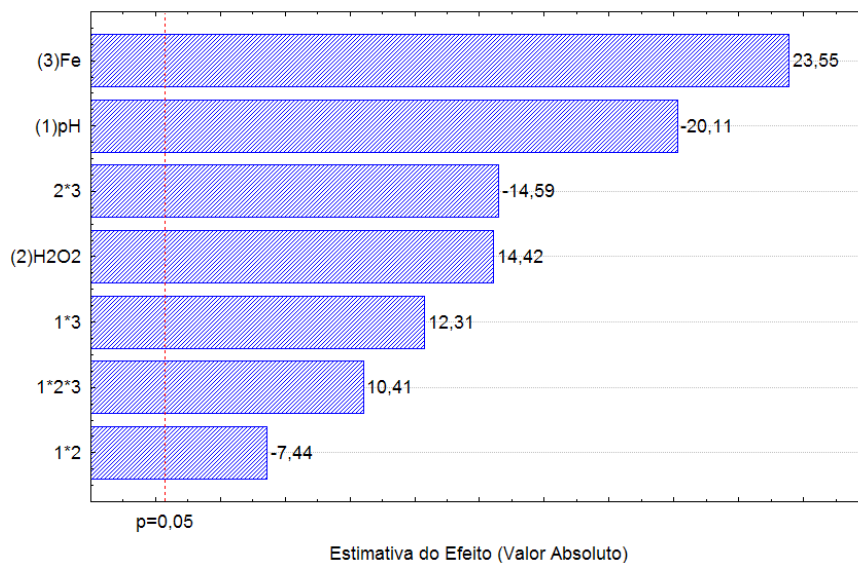


Figura 22: Carta de Pareto referente à degradação do paracetamol, com erro puro igual a 0,28.

A análise da Carta de Pareto representada pela Figura 22 indica que todos os efeitos principais foram estatisticamente significativos para 95% de confiança. Os efeitos H_2O_2 e ferro apresentaram valores positivos indicando que no nível maior ocorre uma maior degradação do paracetamol. Observa-se ainda que todos os efeitos de interação de dois fatores e o efeito de interação dos três fatores foram significativos. Os gráficos de superfície (Figuras 24, 25 e 26) apresentam uma melhor visualização das interações de dois fatores.

A Figura 23 mostra que ocorre um maior percentual de degradação do paracetamol ao combinar um maior nível de ferro (adição de 21,6 mg) com um menor nível de pH (controle entre 3-4).

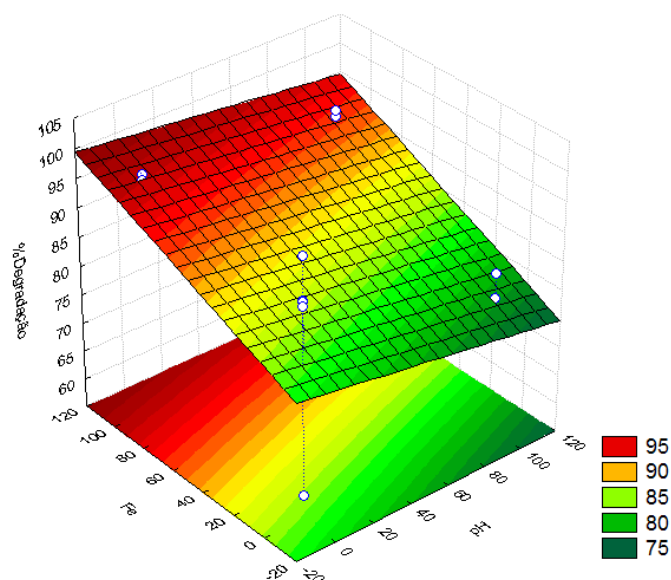


Figura 23: Análise do efeito de interação pH e ferro para degradação do paracetamol.

Com relação à Figura 24 verifica-se que a combinação entre maior adição de peróxido (4 μ L) e menor adição de ferro, isto é, sem adição de ferro, proporciona uma menor degradação do paracetamol ao realizar interação entre esses dois fatores. Uma maior degradação é observada quando se conjuga um aumento do nível dos dois fatores.

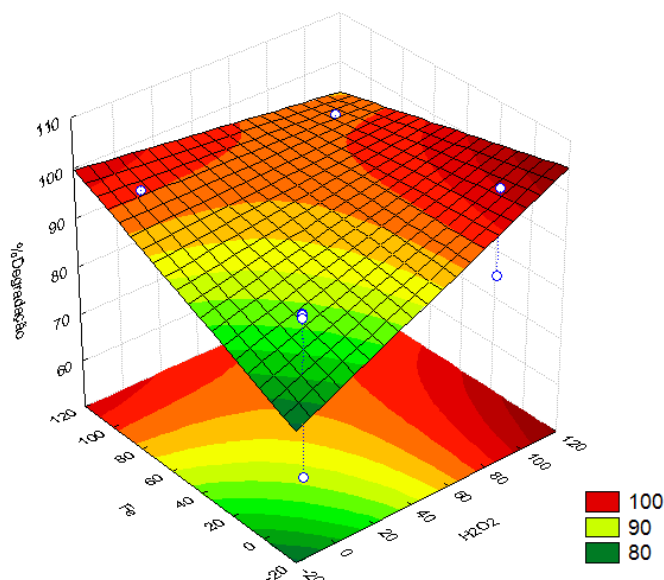


Figura 24: Análise do efeito de interação H_2O_2 e ferro para degradação do paracetamol.

A análise da Figura 25 indica que uma maior adição de peróxido acompanhada do menor nível de controle do pH (3-4) proporciona uma maior degradação do fármaco analisado.

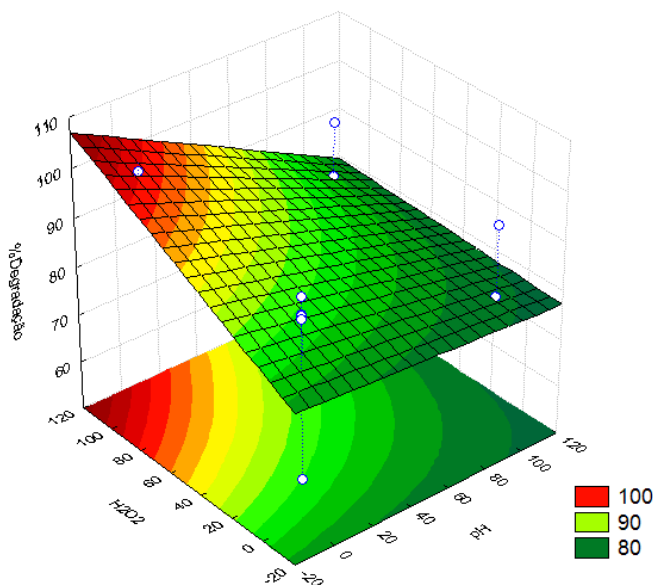


Figura 25: Análise do efeito de interação H_2O_2 e pH para degradação do paracetamol.

4.4.2. Conversão de Carbono Orgânico Total

Após realização do Processo Foto-Fenton foram realizadas análises de Carbono Orgânico Total (COT) para verificar o percentual de conversão do mesmo. É importante salientar que os ensaios nos quais existia a presença de ferro foi necessário realizar a precipitação do mesmo, tendo em vista que ele pode envenenar o leito catalítico do analisador COT responsável pela transformação do carbono em CO_2 . Sendo assim foram adicionadas algumas gotas de NaOH ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$) para precipitar esse metal. Em seguida as soluções foram filtradas e submetidas a análises de COT.

Foram realizadas medidas do valor inicial (branco) da solução que seria submetida ao Processo Foto-Fenton, as análises foram realizadas em duplicatas e a média obtida para o valor de COT foi igual a $1,243 \text{ mgC.L}^{-1}$. A Tabela 25 apresenta os resultados obtidos após análise de COT de cada um dos ensaios realizados com solução aquosa contendo os três fármacos.

Tabela 25: Resultados dos ensaios, utilizando solução aquosa com os três fármacos, realizados para o Planejamento Fatorial 2³ visando à conversão de COT.

Ensaio	% de Conversão Do COT
1	22,15 [COT] = 0,967 mgC.L ⁻¹
2	20,05 [COT] = 0,994 mgC.L ⁻¹
3	35,00 [COT] = 0,808 mgC.L ⁻¹
4	43,93 [COT] = 0,697 mgC.L ⁻¹
5	Não houve conversão significativa
6	Não houve conversão significativa
7	Não houve conversão significativa
8	Não houve conversão significativa
9	Não houve conversão significativa
10	Não houve conversão significativa
11	Não houve conversão significativa

[COT] é a concentração final de COT encontrada.

Diante da análise da Tabela 25 foi possível verificar que os ensaios que não obtiveram nenhuma conversão significativa apresentavam presença de ferro. Sendo assim dois fatores podem ter contribuído para tal resultado: a presença do ferro, bem como a adição da base para precipitar esse metal.

Uma vez observado no item 4.4.1. que o ensaio três (sem adição de ferro) apresentou um maior percentual de degradação para os três fármacos e baseado nas observações da Tabela 25 foi realizado um novo planejamento fatorial 2³ tendo como variáveis: pH, H₂O₂ e tempo; com o objetivo de verificar o percentual de conversão do COT. A descrição dos níveis fatores e do planejamento fatorial está apresentada no item 3.3.3. nas Tabela 7 e 8.

A Tabela 26 mostra a concentração final de COT obtida para cada ensaio realizado; sabendo que a concentração inicial foi igual a 1,550 mgC.L⁻¹, tornou-se possível obter o percentual de conversão de COT. A análise desses resultados revela que o sistema utilizado foi eficiente para a conversão de COT, obtendo-se valores próximos a 85% em algumas condições.

Tabela 26: Resultados dos ensaios realizados para o planejamento fatorial 2^3 visando à conversão de COT.

Ensaio	[COT] (mgC.L ⁻¹)	% de Conversão de COT
1	0,907	60,84
2	0,567	63,42
3	0,456	70,58
4	0,572	63,10
5	0,368	76,26
6	0,241	77,74
7	0,345	84,45
8	0,235	84,84
9	0,340	78,06
10	0,363	76,58
11	0,370	76,13

Os cálculos dos efeitos dos fatores e as interações entre eles foram realizados com auxílio do programa *Statistica* 6.0 demonstraram quais efeitos foram estatisticamente significativo para 95% de confiança nos níveis estudados conforme Tabela 27.

Tabela 27: Efeitos principais e de interação calculados para o planejamento fatorial 2^3 para o COT, com os seus respectivos erros padrão, expressos em %. Efeito estatisticamente significativo a nível de 95% de confiança, é mostrado em negrito.

Efeitos	COT
Média	195,92 ± 1,02
Efeitos principais:	
1 - H ₂ O ₂	31,79 ± 1,02
2 – pH	27,78 ± 1,02
3- Tempo	390,59 ± 1,02
Interação de dois fatores:	
1*2	0,08 ± 1,02
1*3	47,95 ± 1,02
2*3	43,44 ± 1,02
Interação de três fatores:	
1*2*3	1,00 ± 1,02

Uma melhor visualização pode ser feita através da Carta de Pareto apresentada na Figura 26.

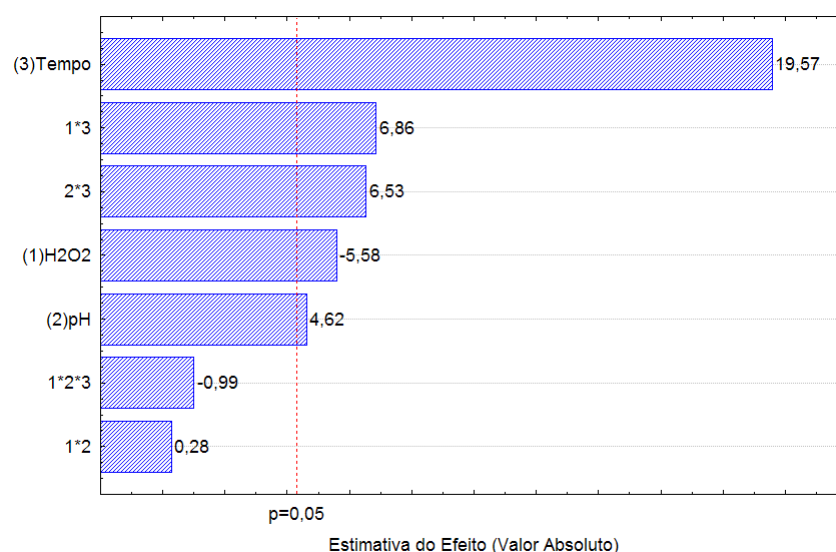


Figura 26: Carta de Pareto referente à conversão de COT, com erro puro igual a 1,02.

A análise da Figura 26 indica que todos efeitos principais (pH, H₂O₂ e tempo) foram estatisticamente significativos para 95% de confiança. Os efeitos principais tempo e pH apresentaram valores positivos indicando que no maior nível dos fatores estudados ocorre uma maior conversão de COT. Contudo, o efeito H₂O₂ apresentou um valor negativo informando que da menor adição para a maior adição deste fator ocorre uma redução na conversão de COT. Observa-se ainda que os efeitos de interação pH-tempo e H₂O₂-tempo foram significativos. Para que se possa compreender esses efeitos de interação é necessário observar as Figuras 27 e 28.

A superfície representada pela Figura 27 indica que ocorre uma maior conversão de COT ao se conjugar um maior tempo (3h) com o maior nível de H₂O₂, isto é adição de 4 µL.

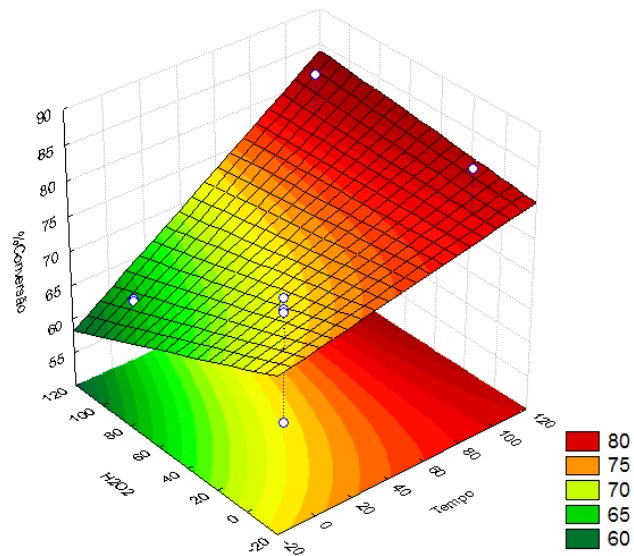


Figura 27: Análise do efeito de interação H_2O_2 e tempo para conversão de COT.

A Figura 28 mostra que uma conversão maior de COT ocorre quando se combina um tempo mais prolongado (3h) com um controle de pH no maior nível estudado, isto é, pH entre 6-7.

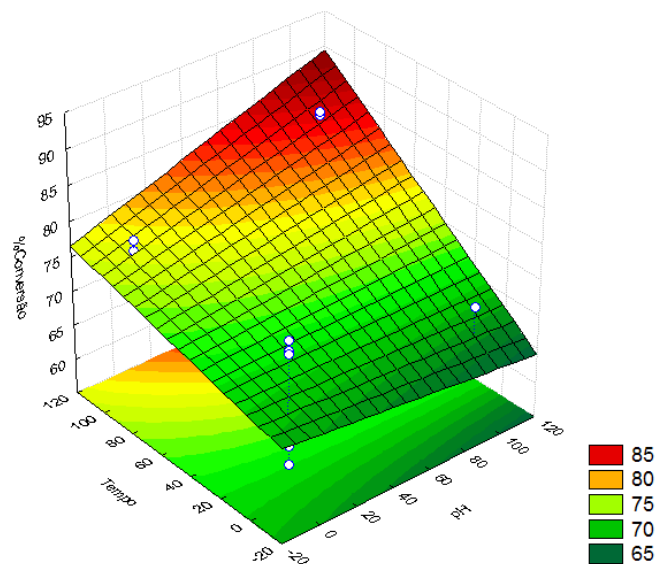


Figura 28: Análise do efeito de interação pH e tempo para conversão de COT.

4.4.3. Determinação de Peróxido de Hidrogênio Residual

Uma vez realizados os processos de degradação de fotólise e Foto-Fenton das soluções aquosas contendo os três fármacos (AAS, diclofenaco e paracetamol), alíquotas foram retiradas e submetidas à análise da concentração de peróxido residual presente nessas amostras.

Após realização da titulação das amostras com KMnO_4 nenhuma evidência de peróxido foi detectada, indicando que todo o peróxido adicionado à solução a ser degradada foi totalmente consumido. Essa análise foi realizada em todos os ensaios para os planejamentos fatoriais descritos neste trabalho.

4.5. MODELAGEM CINÉTICA

Os resultados obtidos sobre a conversão de COT para o processo UV/ H_2O_2 nas melhores condições previamente determinadas no item 3.5. estão listados na Tabela 28. A escolha de controle de pH entre 6-7 foi de modo a não introduzir nenhum composto na solução contaminada com os CE, tendo em vista que os ensaios com pH entre 6-7 apresentaram percentuais de degradação superiores a 90% em alguns dos ensaios realizados para os três compostos estudados.

Tabela 28: Evolução do índice de COT em função do tempo (pH = 6-7, volume de H_2O_2 = 4 μL , T = 30 °C e P = 1atm).

Tempo (min)	[COT] (mgC.L^{-1})
0	1,955
10	1,483
20	1,196
30	1,092
60	1,078
120	0,928
180	0,670
240	0,622
300	0,624
360	0,549

O modelo cinético do tipo *lumped kinetic model* ou modelo cinético agrupado (ZHANG; CHUANG, 1999), originalmente desenvolvido para estudos de oxidação úmida catalítica de compostos orgânicos, foi adotado para descrever o perfil da

concentração residual total, em termos de carbono, contida na fase líquida (C_r). Os demais grupos considerados foram:

- C_A → Concentração residual dos fármacos mais intermediários não-refratários;
- C_B → Concentração de intermediários refratários formados durante a reação.

As concentrações C_A e C_B representam as concentrações de carbono residuais relativas à concentração de carbono orgânico total no tempo zero (COT_0), ou seja,

$$C_A = \frac{\text{Conc. de carbono dos fármacos mais os intermediários não refratários}}{COT_0} \quad (22)$$

e

$$C_B = \frac{\text{Conc. de carbono de intermediários refratários}}{COT_0} \quad (23)$$

Considerando que a oxidação avançada de componentes orgânicos ocorre segundo o modelo reacional descrito pelo o esquema representado pela Figura 29.

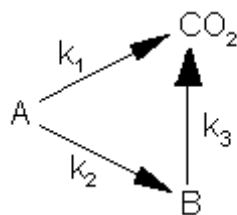


Figura 29: Desenho Esquemático do Modelo Reacional.

A partir do esquema reacional proposto acima, as seguintes equações diferenciais foram geradas:

$$-\frac{dC_A}{dt} = (k_1 + k_2) \cdot C_A \quad (24)$$

e

$$\frac{dC_B}{dt} = k_2 \cdot C_A - k_3 C_B \quad (25)$$

As Equações 24 e 25 foram integradas levando-se em conta os grupos descritos nas Equações 22 e 23. Desta forma, as equações que descrevem o perfil de concentração de C_A e C_B foram obtidas, respectivamente (Apêndice A).

$$C_A = C_{A_0} e^{-(k_1+k_2)t} \quad (26)$$

$$C_B = \frac{k_2}{k_1 + k_2 - k_3} [e^{-k_3 t} - e^{-(k_1+k_2)t}] \quad (27)$$

As Equações 26 e 27 foram combinadas considerando que

$$C_r = C_A + C_B \quad (28)$$

e que em $t = 0$, $C_{A0} = 1$ e $C_{B0} = 0$ (condição para equação 28), assim,

$$\frac{COT}{COT_0} = C_r = \frac{k_1 - k_3}{k_1 + k_2 - k_3} e^{-(k_1+k_2)t} + \frac{k_2}{k_1 + k_2 - k_3} e^{-k_3 t} \quad (29)$$

A equação 29 representa o perfil da concentração de carbono orgânico total presente na fase líquida em função do tempo de reação, segundo o modelo proposto.

A descrição dos resultados experimentais resumidos na Tabela 27 pela equação 29 envolve o ajuste das constantes de velocidade aparentes k_1 , k_2 , e k_3 parâmetros do modelo. Para tal fim, foi adotada a metodologia seguinte:

Seja:

$$f(t) = \frac{COT}{COT_0}, A_1 = \frac{k_1 - k_3}{k_1 + k_2 - k_3}, A_2 = \frac{k_2}{k_1 + k_2 - k_3}, t_1 = \frac{1}{k_1 + k_2} \text{ e } t_2 = \frac{1}{k_3}$$

a equação 29 torna-se:

$$f(t) = A_1 e^{-(t/t_1)} + A_2 e^{-(t/t_2)} \quad (30)$$

No pacote de otimização do OriginPro 8 existe o modelo ExpDec2 (Equação 31), um modelo similar à Equação 30.

$$y = y_0 + A_1 e^{-(x/t_1)} + A_2 e^{-(x/t_2)} \quad (31)$$

Sendo assim, foi realizada uma regressão não linear dos dados experimentais utilizando o modelo ExpDec2 (Equação 31) fixando o valor do parâmetro $y_0 = 0$. Os resultados obtidos para um valor de R^2 igual a 0,97874 estão descritos na Tabela 29.

Tabela 29: Resultados obtidos para o modelo aplicado utilizando o modelo ExpDec2.

Parâmetros	Valor
y_0	0
A_1	0,41175
t_1	10,58085
A_2	0,59236
t_2	439,1002

Realizando os cálculos inversos, obtém-se: $k_1 = 0,0402 \text{ min}^{-1}$, $k_2 = 0,0546 \text{ min}^{-1}$ e $k_3 = 0,0023 \text{ min}^{-1}$.

Os pontos experimentais da fração residual do Carbono Orgânico Total presente na fase líquida estão apresentados nas Figuras 30 e 31 em comparação com as curvas teóricas previstas pelo modelo agrupado.

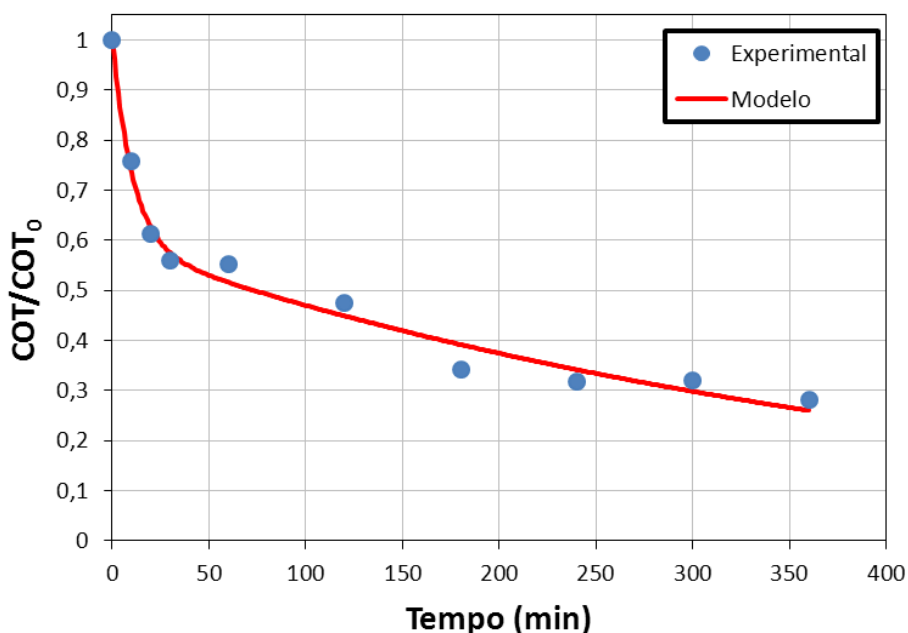


Figura 30: Ajuste do modelo cinético agrupado aos dados experimentais da conversão do COT (solução inicial = AAS, Diclofenaco e Paracetamol) pelo Processo UV/ H_2O_2 na sua condição ótima de operação: Volume de $\text{H}_2\text{O}_2 = 4 \text{ }\mu\text{L}$, pH = 6-7, T = 30°C e P = 1atm.

Na Figura 31 encontra-se a comparação entre os valores de COT residual experimental e o previsto pelo modelo cinético agrupado no processo UV/ H₂O₂ em condições ótimas de operacionalização.

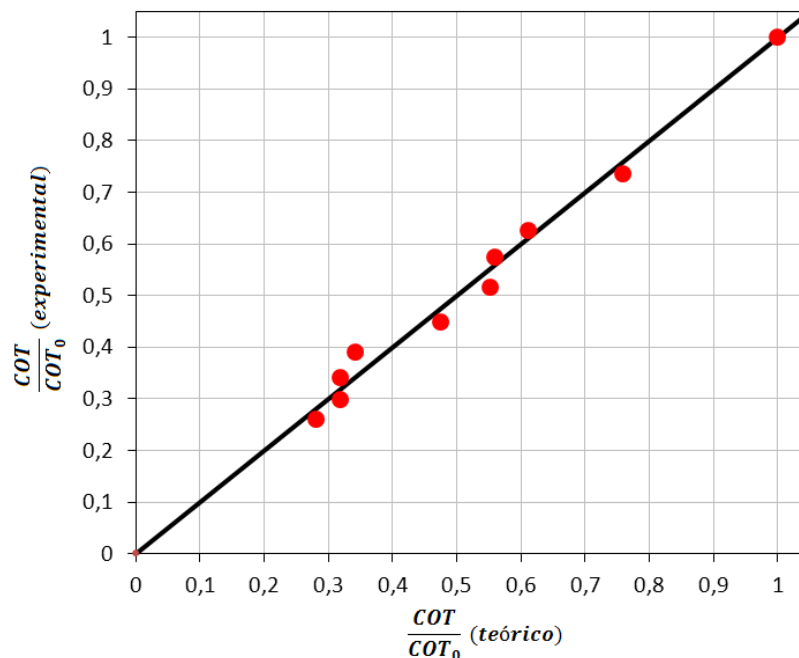


Figura 31: Comparação dos valores do COT residual experimental e previsto pelo modelo cinético agrupado no Processo UV/H₂O₂ na sua condição ótima de operação: Volume de H₂O₂ = 4μL, pH = 6-7, T = 30°C e P = 1atm.

As Figuras 30 e 31 demonstram que o modelo cinético agrupado representa satisfatoriamente o perfil da fração residual dos compostos orgânicos presentes na fase líquida em função do tempo. Com este modelo, é possível fazer previsões confiáveis dentro da faixa de início de COT, de concentração de H₂O₂ e de pH estudadas.

Analisando os valores das constantes de velocidade obtidas, evidencia-se que a mineralização dos fármacos mais intermediários não refratários (constante de velocidade $k_1 = 0,0402 \text{ min}^{-1}$) ocorre com uma taxa de reação um pouco menor que da sua degradação em intermediários não refratários (constante de velocidade $k_2 = 0,0546 \text{ min}^{-1}$), enquanto a mineralização dos intermediários não refratários apresenta uma taxa de reação (constante de velocidade $k_3 = 0,0023 \text{ min}^{-1}$) bem reduzida em comparação às demais reações envolvidas.

5. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

5.1. CONCLUSÃO

O estudo da degradação dos Contaminantes Emergentes, AAS, Diclofenaco e Paracetamol, utilizando Processos Oxidativos Avançados apresentou significativa eficiência na degradação dos micropoluentes. A análise comparativa entre os Processos de Fotólise, Foto-Fenton e UV/H₂O₂ mostrou que esse último foi mais eficiente conseguindo remover 100,00% dos fármacos estudados. A determinação das concentrações dos compostos farmacêuticos antes e após o processo de degradação utilizou a análise de LC/MS-IT-TOF cuja metodologia foi previamente validada de acordo com os órgãos competentes (ANVISA E INMETRO). A realização de análise da concentração de peróxido residual, após o POA, não detectou a existência desse composto. A análise da mineralização de Carbono Orgânico Total para o Processo UV/H₂O₂ também se apresentou de modo eficiente, proporcionando a construção de um modelo cinético apropriado. O emprego do modelo cinético agrupado em dois grupos de compostos, refratários e não refratários, foi adotado e permitiu representar de modo satisfatório (R^2 igual a 0,97874) o perfil da fração residual dos compostos orgânicos presentes na fase líquida em função do tempo.

5.2. SUGESTÃO PARA TRABALHOS FUTUROS

- Utilizar outros processos de extração (extração em fase sólida e micro-extração) de modo a obter um maior percentual de recuperação dos fármacos;
- Validar a metodologia para o COT utilizando os parâmetros analisados para o LC/MS-IT-TOF;
- Utilizar um método que possa verificar a conversão do COT para o processo Foto-Fenton, de modo a obter valores efetivos para os ensaios que contenham ferro;
- Avaliar e tratar via POA efluentes reais contendo os compostos farmacêuticos estudados neste trabalho.

6. REFERÊNCIAS

ANVISA. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/conceito>>. Acesso em: 12 set. 2010.

BARROS NETO, B.; PIMENTEL, M. F.; ARAÚJO, M. C. U. *Recomendações para calibração em Química Analítica – Parte 1. Fundamentos e calibração com um componente (Calibração Univariada)*, Química Nova, v. 25, n.5, p. 856-865, 2002.

BARROS NETO, B.; SCARMINIO, I. S.; BRUNS, R. E. *Como fazer experimentos*, 3^a Ed, Campinas, SP, Editora da UNICAMP, 2007.

BILA, D. M.; DEZOTTI, M.; *Desreguladores endócrinos no meio ambiente: efeitos e consequências*, Química Nova, v. 30, n. 3, p. 651-666, 2007.

BIRKETT, J.W.; LESTER, J.N.; *Endocrine Disrupters in Wastewater and Sludge Treatment Process*, Lewis Publishers, 2003.

BUSETTI, F. LINGE, K. L. HEITZ , A. *Analysis of pharmaceuticals in indirect potable reuse systems using solid-phase extraction and liquid chromatography–tandem mass spectrometry*. Journal of Chromatography A, v. 1216, p. 5807-5818, 2009.

CHEN, H. C.; WANG, P. L.; DING, W. H. *Using liquid chromatography – ion trap mass spectrometry to determine pharmaceutical residues in Taiwanese rivers and wastewaters*. Chemosphere, v. 72, p. 863-869, 2008.

CHESMAN, B. S.; LANGSTON, W. J.; *Intersex in the clam Scrobicularia plana: a sign of endocrine disruption in estuaries?* Biology Letters, v. 2, n. 3, 2006.

CLEMENTINO, M. R. A.; ROLIM NETO, P. J.; ALENCAR, J. R. B. *Carbono orgânico total: metodologia analítica e aplicações para indústria farmacêutica*, Revista Brasileira de Farmacologia, v. 89, n. 1, p. 74-80, 2008.

COLLINS, C. H. *Os primórdios da cromatografia líquido-líquido*, Scientia Chromatographica, v. 1, n. 3, 2009.

CUNHA, F. A. *Farmacopéia Brasileira*. São Paulo: Organização Andrei Editora S.A, 1977.

DAUGHTON, C. G. *Emerging Pollutants, and Communicating the Science of Environmental Chemistry and Mass Spectrometry: Pharmaceuticals in the Environment*. Journal Am. Soc. Mass Spectrometry, v. 12, p. 1067-1076, 2001.

DEMOLINER, A. *Otimização e validação de metodologia analítica empregando SPE e LC-ESI-MS/MS para determinação de multiclasses de agrotóxicos e metabólitos em água de superfície e abastecimento público*, Dissertação de Mestrado, RS, 2008

DESBROW, C.; ROUTLEDGE, E. J.; BRIGHTY, G. C.; SUMPTER, J. P.; WALDOCK, M.; *Identification of estrogenic chemicals in STW effluent. 1. Chemical fractionation and in vitro biological screening*, Environmental Science Technology, n. 32, p 1549, 1998.

FALLMANN, H., Krutzler, T., BAUER, R., MALATO, S., BLANCO, J.; *Applicability of the Photo-Fenton Method for Treating Water Containing Pesticides*, Catalysis Today, v.54, p. 309 –319, 1999.

FARRÉ, M.; FERRER, I.; GINEBREDÀ, A.; FIGUERAS, M.; OLIVELLA, L.; TIRAPU, L.; VILANOVA, M.; BARCELÓ, D. *Determination of drugs in surface water and wastewater samples by liquid chromatography mass spectrometry: methods and preliminary results including toxicity studies with Vibrio fischeri*. Journal Chromatography A. v. 938, n. 1-2, p. 187-197, 2001.

FEINBERG, M. *Validation of analytical methods based on accuracy profiles*. Journal of Chromatography A, v. 1158, p. 174-183, 2007.

GALDAMEZ, E. V. C.; CARPINETTI, L. C. R. *Aplicação das técnicas de planejamento e análise de experimentos no processo de fabricação de produtos plásticos*. Gestão e Produção, v. 11, n. 1, p. 121-134, 2004.

GHISELLI, G.; JARDIM, W. F.; *Interferentes endócrinos no ambiente*. Química Nova, v. 30, n. 3, São Paulo, 2007.

GIROTO, J. A.; *Estudo do processo de degradação fotoquímica de soluções aquosas de álcool polivinílico*, Dissertação de Mestrado, Escola Politécnica da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2002.

GROMBONI, C. F.; FERREIRA, A. G.; KAMOGAWA, M. Y.; NOGUEIRA, A. R. A. *Avaliação da reação Foto-Fenton na decomposição de resíduos de carrapaticida*. Química Nova, v. 30, n.2, 2007.

GRUJIC, S.; VASILJEVIC, T.; LAUSEVIC, M. *Determination of multiple pharmaceutical classes in surface and ground waters by liquid chromatography – ion trap –tandem mass spectrometry*. Journal Chromatography A, v. 1216, p. 4989-5000, 2009.

GUIMARÃES, L. F. L.; COLLINS, C. H. *Cromatografia Líquida de Alta Eficiência*. In: Collins, C. H.; BRAGA, G. L.; BONATO, P. S. (coordenador) *Introdução a Métodos Cromatográficos*, Editora da Unicamp, pp 183-238, São Paulo, 1993.

HELEN, E. S.; LUO, Y.; LINN, S.; *Fe²⁺, Fe³⁺ and oxygen react with DNA-Derived radicals formed during iron-mediate fenton reactions*, Biochemistry, v. 35, p. 12212-12219, 1996.

HILTON, M. J.; THOMAS, K. V. *Determination of selected human pharmaceutical compounds in effluent and surface water samples by high-performance liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry*. Journal of Chromatography A, v. 1015, p. 129-141, 2003.

HOGENBOOM, A. C.; LEERDAM, J. A.; VOOGT, P. *Accurate mass screening and identification of emerging contaminants in environmental samples by liquid chromatography-hybrid linear ion trap orbitrap mass spectrometry*, Journal Chromatography A, v. 1216, p. 510-519, 2009.

HOLLAND, J. E.; BOYD, G. R.; REIMERS, R. S.; ENLANDE, A. J.; *Potential of advanced oxidation processes for simultaneous disinfection and polishing of drinking water*, ASCE New Orleans Branch, Estados Unidos da América, 2002.

HUBER, M.; CANONICA, S.; PARK, G. Y.; VON GUTEN, U. *Oxidation of pharmaceuticals during ozonation and advanced oxidation processes*, Environmental Science Technology, n. 37, p. 1016-1024, 2003.

INFORMAÇÕES SOBRE MEDICAMENTOS. Disponível em: http://www.netdrugs.info/dci/diclof_00.shtml>. Acesso em 05 fev. 2011.

INMETRO – Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial, *Orientações sobre Validação de Métodos de Ensaio Químicos* – Revisão: 01 de março de 2003.

JEONG, J.; SONG, W.; COOPER, W. J.; JUNG, J.; GREAVES, J. *Degradation of tetracycline antibiotics: Mechanisms and kinetic studies for advanced oxidation/reduction processes*. Chemosphere, v. 78, p. 533-540, 2010.

KARNES, H. T. *Validation and Control of Quantitative Bioanalytical LC/MS Methods*. American Pharmaceutical Review, Disponível em: <http://americanpharmaceuticalreview.com> (Acesso em 02/12/2010).

KAZEMIFARD, A. G., MOORE, D. E., MOHAMMADI, A. *Polarographic determination of benzaldehyde in benzyl alcohol and sodium diclofenac injection formulations*, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, v. 30, p. 257-262, 2002.

KIM, I. YAMASHITA, N., TANAKA, H. *Performance of UV and UV/H₂O₂ processes for the removal of pharmaceuticals detected in secondary effluent of a sewage treatment plant in Japan.* Journal of Hazardous Materials. v. 166, p. 1134-1140, 2009.

KIWI, J.; LOPEZ, A., NADTOCHENKO, V.; *Mechanism and Kinetics of the OH-Radical Intervention During Fenton Oxidation in the Presence of a Significant Amount of Radical Scavenger (Cl⁻).* Environmental Science Technology, v.34, p. 2162-2168, 2000.

LANÇAS, F. M.; *A Cromatografia Líquida Moderna e a Espectrometria de Massas: finalmente “compatíveis”?* Scientia chromatographica, v. 1, n. 2, 2009.

MACEDO, R. M. P. R. *Aplicação da metodologia de planejamento de experimentos para formulação de massas cerâmicas para telhas*, Tese de Doutorado, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, RN, 2007.

MALATO, S., BLANCO, J., VIDAL, A., RICHTER, C.; *Photocatalysis with Solar Energy at a Pilot-plant Scale: an overview*, Applied Catalysis B: Environmental, v. 37, p. 1–15, 2002.

MARTINELLI, M.C; *Ciência para Nova Geração*; Editora da Universidade Federal de Goiás; Goiânia, GO p. 202, 1984.

MD SAÚDE, *Anti-Inflamatórios, Ação e Efeitos Colaterais*. Disponível em www.mdsaude.com, Acesso em 12/09/2010.

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, 2009.

MONTIE, E. W.; REDDY, C. M.; GEBBINK, W. A.; TOUHEY, K. E.; HAHN, M. E.; LETCHER, R. J.; *Organohalogen contaminants and metabolites in cerebrospinal fluid and cerebellum gray matter in short-beaked common dolphins and Atlantic white-sided dolphins from the western North Atlantic*; Environmental Pollution, v. 157, p. 2345-2358, 2009.

MOSTEO, R.; ENGRACIAS MOZAS, P. O.; OVELLEIRO, J. L. *Factorial experimental design of winery wastewaters treatment by heterogeneous photo-Fenton process*. Water Research, v. 40, p. 1561-1568, 2006.

MULLER, C. R.; HAAS, S. E.; BASSANI, V. L.; GUTERRES, S. S.; FESSI, H.; PERALBA, M. C. R.; POHLMANN, A. R. *Degradação e estabilização do diclofenaco em nanocápsulas poliméricas*, Química Nova, v. 27, n.4, São Paulo, 2004.

NASCIMENTO, A.C. *Propaganda de Medicamentos. É possível regular?* Tese de Doutorado, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, RJ, 2007.

NEYENS, E., BAEYENS, J. *A Review of classic Fenton's peroxidation as an Advanced Oxidation Technique*. Journal of Hazardous Materials, B98, p.33-50, 2003.

NEYENS, E.; BAEYENS, J.; WEEMAES, M.; DE HEYDER, B. *Pilot-scale peroxidation (H₂O₂) of sewage sludge*. Journal of Hazardous Materials, B98, p. 91-106, 2003.

NOGUEIRA, R. F. P. *Technologies for the abatement of emerging contaminants in water*, 1º Workshop sobre Contaminantes Emergentes em Águas para Consumo Humano, Campinas, SP, 2009.

OLIVEIRA, E. C. *Comparação das diferentes técnicas para exclusão de "outliers"*. Congresso da Qualidade em Metrologia, São Paulo, 2008.

PASCHOAL, J. A. R.; RATH, S.; AIROLDI, F. P. S.; REYES, F. G. R. *Validação de métodos cromatográficos para a determinação de resíduos de medicamentos veterinários em alimentos*. Química Nova, v. 31, n.5, 2008.

PETROVIC, M.; ELJARRAT, E.; LOPEZ DE ALDA, M. J.; BARCELÓ, D. *Analysis and removal of emerging contaminants in wastewater and drinking water*. Trends Analytical Chemistry, n. 20, p.637, 2001.

PETROVIC, M.; HERNANDO, M. D.; DIAZ-CRUZ, M. S.; BARCELÓ, D. *Liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the analysis of pharmaceutical residues in environmental samples: a review*. Journal of Chromatography A, v. 1067, p. 1-14, 2005.

PRADE, L. *Ácido acetilsalicílico: o comprimido 1.001 utilidades*, Viva Saúde, n.22, 2006.

RAIMUNDO, C. C. M.; *Ocorrência de Interferentes Endócrinos e Produtos Farmacêuticos nas Águas Superficiais da Bacia do Rio Atibaia*, Dissertação de Mestrado, Universidade Estadual de Campinas, SP, 2007.

RAVINA, M.; CAMPANELLA, L.; KIWI, J. *Accelerated mineralization of the drug Diclofenac via Fenton reactions in a concentric photo-reactor*, Water Research, v. 36, p. 3553-3560, 2002.

REDAÇÃO DO DIÁRIO DA SAÚDE, *Xenoestrogênios: aditivos usados em alimentos são perigosos à saúde*, 09/03/2009, Disponível em: <http://www.diariodasaude.com.br/news.php> (Acesso em 14/10/2009).

REYNOL, F. *Contaminantes emergentes na água*, 30/09/2010, Disponível em: <http://www.agencia.fapesp.br/materia/12846/especiais/contaminantes-emergentes-na-agua.htm> (Acesso em 15/01/2011).

RIBANI, M.; BOTTOLI, C. B. G.; COLLINS, C. H.; JARDIM, I. C. S. F.; MELO, L. F. C. *Validação em métodos cromatográficos e eletroforéticos*. Química Nova, v. 27, n. 5, p. 771-780, 2004.

ROCHA, R. S.; BEATI, A. A. G. F.; OLIVEIRA, J. G.; LANZA, M. R. V. *Avaliação e degradação do diclofenaco sódico utilizando H₂O₂/Fenton em reator eletroquímico*. Química Nova, v. 32, n. 2, 2009.

ROCHA, O. R. S.; DANTAS, R. F.; DUARTE, M. M. M. B.; DUARTE, M. M. L.; SILVA, V. L. *Oil sludge treatment by photocatalysis applying black and white light*. Chemical Engineering Journal, v. 157, p. 80-85, 2010.

ROSSETTI, G. H., ALBIZZATI, E. D., ALFANO, O. M., *Decomposition of Formic Acid in a Water Solution Employing the Photo-Fenton Reaction*, Industrial Engineering Chemical Research, v.41, p.1436-1444, 2002.

SCHEUNEMANN, R. *Regeneração de areia de fundição através de Tratamento Químico via Processo Fenton*. (Dissertação de Mestrado), Universidade Federal de Santa Catarina, 2005.

SHIMADZU, *Cromatógrafo Líquido - Espectrômetro de Massa - Ion Trap - Time Of Flight*, Disponível em: www.shimadzu.com.br, Acesso em 05/10/2009.

SILVA, J. G. C. *Estatística Experimental: Planejamento de Experimentos*, Universidade Federal de Pelotas, RS, 2007.

SILVA, L. C. *Estudo da Remoção e Degradação dos Corantes Remazol Black B e Remazol Red RB 133%, e do fármaco Ganciclovir, com aplicação de Processos Oxidativos Avançados*, Tese de Doutorado, Universidade Federal de Pernambuco, PE, 2009.

SOUZA, J. S.; FERRÃO, M. F. *Aplicações da espectroscopia no infravermelho no controle de qualidade de medicamentos contendo diclofenaco de potássio. Parte I: Dosagem por regressão multivariada.* Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v.42 n.3 São Paulo, 2006.

SOUZA, K. V.; VIEIRA, E. S.; CESTARI, A. R.; ZAMORA, P.G.P., ZAWADZKI, S.F.; *Utilização de ferro imobilizado em matriz de alginato na degradação de corante utilizado em indústria têxtil*, 17º CBECIMat, Foz do Iguaçu, Paraná, 2006.

SOUZA, K. V.; PERALTA-ZAMORA, P.; ZAWADZKI, S. F.; *Imobilização de ferro (II) em matriz de alginato e sua utilização na degradação de corantes têxteis por processos Fenton*, Química Nova, v. 31, n. 5, São Paulo, 2008.

TERNES, T. A. Analytical methods for the determination of pharmaceuticals in aqueous environmental samples. *Trends Anal. Chem.*; v. 20, p. 419-434; 2001.

TERNES, T. A.; STÜBERA, J.; HERRMANNA, N.; MCDOWELLA, D.; RIED, A.; KAMPMANN, M.; TEISER, B.; *Ozonation: a tool for removal of pharmaceuticals, contrast media and musk fragrances from wastewater?* Water Research, n. 37, p.1976, 2003.

UEPLAAR, G. F.; MEIJERS, R. T.; HOPMAN, R.; KRUITOF, J. C.; *Oxidation of Herbicides in Groundwater by the Fenton Process: A Realistic Alternative for O₃/H₂O₂ Treatment?* Ozone Science Engineering. n. 22, p. 607 - 616, 2000.

USEPA; *Removal of Endocrine Disruptor Chemicals Using Drinking Water Treatment Process*, EPA/625/R-00/012, Washington, 2001

VAZQUEZ-ROIG, P.; SEGARRA, R.; BLASCO, C.; ANDREU, V.; PICÓ, Y. *Determination of pharmaceuticals in soils and sediments by pressurized liquid extraction and liquid chromatography tandem mass spectrometry.* Journal of Chromatography A, doi: 10.1016/j.chroma.2009.11.033, 2009.

VOGEL, A. I. *Química Analítica Cuantitativa: Teoría y Práctica*. v.1. ed. 2. Buenos Aires, Argentina, 1960.

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

WALLACE, B., PURCELL, M., FURLONG, J. *Total organic carbon analysis as a precursor to disinfection by products in potable water: oxidation technique considerations*. Journal of Environmental Monitoring, v. 4, p. 35-42, 2002.

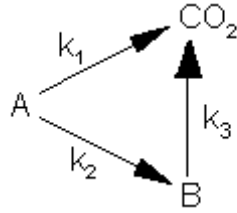
YANG, B.; YING, G. G.; ZHAO, J. L.; ZHANG, L. J.; FANG, Y. X.; NGHIEM, L. D. *Oxidation of triclosan by ferrate: Reaction kinetics, products identification and toxicity evaluation*. Journal of Hazardous Materials, doi: 10.1016/j.jhazmat.2010.10.106, 2010.

ZAFRA-GÓMEZ, A., BALLESTEROS, O. NAVALÓN, A., VÍLCHEZ, J. L.; *Determination of some endocrine disrupter chemicals in urban wastewater samples using liquid chromatography-mass spectrometry*, Microchemical Journal, v. 88, p. 87-94, 2008.

ZHANG, Z.; FENG, Y.; LIU, Y.; SUN, Q.; GAO, P.; REN, N. *Kinetic degradation model and estrogenicity changes of EE₂ (17 α - ethinylestradiol) in aqueous solution by UV and UV/H₂O₂ technology*. Journal of Hazardous Materials, v. 181, p. 1127-1133, 2010.

ZHANG Q.; CHUANG K. T. *Lumped Kinetic Model for Catalytic Wet Oxidation of Organic Compounds in Industrial Wastewater*. AIChE Journal, v.45, n.1, p. 145-150, 1999.

APÊNDICE A - Modelagem das Equações



Balanco de Massa sobre A:

$$-\frac{dC_A}{dt} = (k_1 + k_2)C_A \quad (\text{A-A.1})$$

Balanco de Massa sobre B:

$$\frac{dC_B}{dt} = k_2C_A - k_3C_B \quad (\text{A-A.2})$$

Sabendo-se que em $t = 0$,

$$C_A = C_{A0} = 1 \text{ e que } C_B = C_{B0} = 0. \quad (\text{A-A.3})$$

Com base nas condições descritas em A-A.3, a equação 1 fica:

$$\begin{aligned} -\frac{dC_A}{dt} &= (k_1 + k_2)dt \rightarrow \int_{C_{A0}}^{C_A} -\frac{dC_A}{C_A} = (k_1 + k_2) \int_0^t dt \\ -\ln \frac{C_A}{C_{A0}} &= (k_1 + k_2)t \rightarrow \frac{C_A}{C_{A0}} = e^{-(k_1 + k_2)t} \\ C_A &= e^{-(k_1 + k_2)t} \end{aligned} \quad (\text{A-A.4})$$

De modo análogo, aplicando as condições dispostas em A-A.3 em A-A.2, tem-se:

$$\frac{dC_B}{dt} + k_3C_B = k_2C_A = k_2e^{-(k_1 + k_2)t} \quad (\text{A-A.5})$$

Seja a equação homogênea:

$$\frac{dC_B}{dt} + k_3C_B = 0 \quad (\text{A-A.6})$$

Pode-se encontrar C_B

$$\frac{dC_B}{C_B} = -k_3 dt \rightarrow \ln C_B = -k_3 t + k$$

$$C_B = C_1 e^{-k_3 t}$$
(A-A.7)

Sendo assim, a equação A-A.5 fica:

$$-k_3 C_1 e^{-k_3 t} + C_1' e^{-k_3 t} + k_3 C_1 e^{k_3 t} = k_2 e^{-(k_1+k_2)t}$$

$$C_1' e^{-k_3 t} = k_2 e^{-(k_1+k_2)t} \rightarrow C_1' = k_2 e^{-(k_1+k_2-k_3)t} + C$$
(A-A.8)

Analogamente, a equação A-A.7 pode ser reescrita da seguinte maneira:

$$C_B = C_1 e^{-k_3 t} = \left(-\frac{k_2}{k_1 + k_2 - k_3} e^{-(k_1+k_2-k_3)t} + C \right) e^{-k_3 t}$$

$$C_B = C e^{-k_3 t} - \frac{k_2}{k_1 + k_2 - k_3} e^{-(k_1+k_2)t}$$
(A-A.9)

Segundo a condição descrita em A-A.3 e substituindo na equação encontra-se o valor de C.

$$0 = C - \frac{k_2}{k_1 + k_2 - k_3} \rightarrow C = \frac{k_2}{k_1 + k_2 - k_3}$$
(A-A.10)

A expressão de C_B então fica:

$$C_B = \left(\frac{k_2}{k_1 + k_2 - k_3} - \frac{k_2}{k_1 + k_2 - k_3} e^{-(k_1+k_2-k_3)t} \right) e^{-k_3 t}$$

$$C_B = \frac{k_2}{k_1 + k_2 - k_3} e^{-k_3 t} - \frac{k_2}{k_1 + k_2 - k_3} e^{-(k_1+k_2)t}$$

$$C_B = \frac{k_2}{k_1 + k_2 - k_3} (e^{-k_3 t} - e^{-(k_1+k_2)t})$$
(A-A.11)

Como descrito no texto $C_r = C_A + C_B$, tem-se:

$$C_r = e^{-(k_1+k_2)t} + \frac{k_2}{k_1 + k_2 - k_3} e^{-k_3 t} - \frac{k_2}{k_1 + k_2 - k_3} e^{-(k_1+k_2)t}$$

$$C_r = \left(1 - \frac{k_2}{k_1 + k_2 - k_3} \right) e^{-(k_1+k_2)t} + \frac{k_2}{k_1 + k_2 - k_3} e^{-k_3 t}$$
(A-A.12)

Logo, pode-se obter a expressão final para C_r (equação 29 no texto).

$$C_r = \frac{k_1 - k_3}{k_1 + k_2 - k_3} e^{-(k_1 + k_2)t} + \frac{k_2}{k_1 + k_2 - k_3} e^{-k_3 t} = \frac{[COT]}{[COT_0]} \quad (\text{A-A.13})$$