

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Instituto de Ciências Exatas

Departamento de Química

Aline Capelão Marciano

**FOTODEGRADAÇÃO DO ANTIBIÓTICO LEVOFLOXACINO PROMOVIDA
POR CATALISADORES PORFIRÍNICOS**

Belo Horizonte

2021

UFMG/ICEX/DQ. 1467
D. 799

Aline Capelão Marciano

**FOTODEGRADAÇÃO DO ANTIBIÓTICO LEVOFLOXACINO PROMOVIDA
POR CATALISADORES PORFIRÍNICOS**

Dissertação apresentada ao Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Química.

Orientadora: Profa. Dayse Carvalho da Silva Martins

Belo Horizonte

2021

Ficha Catalográfica

M319f Marciano, Aline Capelão
2021 Fotodegradação do antibiótico levofloxacino
D promovida por catalisadores porfirínicos [manuscrito]
/ Aline Capelão Marciano. 2021.
[xi], 83 f. : il.

Orientadora: Dayse Carvalho da Silva Martins.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Minas Gerais - Departamento de Química.
Inclui bibliografia.

1. Química inorgânica - Teses. 2. Poluentes - Teses. 3. Antibióticos - Teses. 4. Porfirina e compostos de porfirina - Teses. 5. Fotocatálise - Teses. 6. Catalisadores - Teses. 7. Espectrometria de massa - Teses. 8. Toxicidade - Testes - Teses. 9. Dióxido de titânio - Teses. 10. Água oxigenada - Teses. 11. Água - Purificação - Oxidação - Teses. I. Martins, Dayse Carvalho da Silva, Orientadora. II. Título.

CDU 043



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

**"Fotodegradação do Antibiótico Levofloxacin Promovida Por Catalisadores Porfíricos"****Aline Capelão Marciano**

Dissertação aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

Profa. Dayse Carvalho da Silva Martins - Orientadora
UFMGProfa. Renata Pereira Lopes Moreira
UFVProfa. Maria Helena de Araujo
UFMG

Belo Horizonte, 27 de setembro de 2021.



Documento assinado eletronicamente por **Dayse Carvalho da Silva Martins, Professora do Magistério Superior**, em 27/09/2021, às 16:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maria Helena de Araujo, Membro**, em 27/09/2021, às 17:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

Documento assinado eletronicamente por **Renata Pereira Lopes Moreira, Usuário Externo**, em



01/10/2021, às 20:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0977465** e o código CRC **067DD803**.

Referência: Processo nº 23072.249783/2021-12

SEI nº 0977465

AGRADECIMENTOS

Minha história tem tudo a ver com Ele. Quem como Deus? Ninguém como Deus. Meu sustento e minha força vêm do Seu escandaloso AMOR e misericórdia. Obrigada, **Senhor**, por todos os feitos em meu percurso!

Sou grata a mim por ter feito acontecer! Como bem colocado por *Estée Lauder*: “Eu não sonhei com o sucesso. Eu trabalhei para ele.” Apenas nós sabemos a dor e a delícia de ser quem se é.

Adriana e Márcio, meus queridos pais, por me apoiarem em todas as minhas escolhas. Amo muito vocês! Agradeço todos os dias por terem me escolhido ser a filha única de vocês, na próxima vida eu escolho vocês de novo! Muito obrigada *POR TUDO E POR SEMPRE!*

Agradeço à **Universidade Federal de Minas Gerais** e, em especial, ao **Departamento de Química**, pelos recursos para a minha formação. Muito orgulho de ter em minha história uma das melhores universidades do país. Sempre foi e será um privilégio enorme poder andar pelos corredores e me sentir em casa.

Às **agências de fomento** pelo financiamento da minha pesquisa, que me permitiu um aprendizado prático de tamanha importância e, em especial, à **Capes**, pela minha bolsa.

Ao **Laboratório 281** pela oportunidade de fazer parte do grupo de pesquisa Porfirinas e Catálise desde a Iniciação Científica em 2016. Aos integrantes dessa família que levarei pelo resto da vida, meus sinceros agradecimentos pelo apoio, discussões e momentos de descontração. **Alexandre, Ana Flávia, Dayse, Keren, Nathany, Patrícia, Gilson, Gustavo, Thiago** e os demais... obrigada por caminharem comigo. **Alexandre**, o amigo pau para toda obra, mas na hora do meu choro paralisa. Obrigada por ser tão você, especial!

A minha orientadora **Dayse** por todo o suporte, incentivos e injeções de ânimo e confiança durante esse percurso. Com você eu aprendi a importância de estabelecer metas e prazos para tudo nesta vida, que resultado é resultado e ser grata até mesmo pelas pequenas coisas da vida! Parceria de longa data...

Às minhas amigas mais que especiais da vida: **ao trio Simões Júlia, Malu e Tereza, Júlia Parreiras, Giulia, Amanda, Menacho, Thaís, Paula, Flávia, Bruna, Mareli, Ana Teresa**. Obrigada por rir meu riso e chorar meu choro e compartilharem a sabedoria de saber a importância de priorizar agora para festejarmos no amanhã com muita alegria!

À **Ana Luísa Lage, Bárbara Calil, Keren e Nathany** por todo abraço, carinho, puxão de orelha, “cafés”, vinhos e piqueniques, cumplicidade e trocas de experiências de sempre.

Ao trio **UAI DAÍ** composto por duas mineiras e uma gaúcha, meu carinho eterno... **Michelle e Patrícia**, companheiras da Inorgânica, inúmeros estudos e festas. **Ricardo e Amanda**, agradeço por todos os sentimentos compartilhados no percurso.

Às minhas amigas **Influenciadoras de Jornadas (IJ)** por todo compartilhamento de sabedoria e orações. Nada melhor que poder contar com quem nos entende. Investir no meu desenvolvimento pessoal foi uma das minhas realizações no período de isolamento.

Ao grupo **“Oi, Deus, sou eu de novo”** pelos produtivos e emocionantes encontros para fortalecer nossa fé nAquele que É. Em especial, **Júlia Parreiras**, amiga da graduação, IJ, obrigada pela sintonia e apoio. Agradeço também ao incentivo na utilização da técnica do Pomodoro para aumentar a produtividade.

Às **Famílias Capelão e Marciano** por todas as orações, conselhos e torcida.

A todos aqueles de que, direta ou indiretamente, participaram da realização deste trabalho, certamente foram importantes durante o trajeto percorrido.

À banca examinadora pelas sugestões e contribuições que dela virão.

Por fim, eu, a **#CuriCoach**, gostaria de deixar dois *recados especiais* a você que está lendo:

- ♥ Saiba estabelecer os seus limites, não se compare, inspire-se em quem você admira e faça do seu jeitinho, comece com as ferramentas que você já tem.
- ♥ Não importa o quão cansado você esteja, se alguém te convidar para um café ou para passear pós trabalho, vá! Saiba criar e aproveitar as oportunidades de estar com quem é importante.

“Não espere por grandes líderes;
faça você mesmo, pessoa a pessoa.

Seja leal às **ações pequenas**
porque é nelas que está a sua **força.**”

Madre Teresa de Calcutá

RESUMO

A ocorrência de poluentes emergentes no ambiente, com atenção especial ao meio aquático, tem sido relatada por pesquisadores nos últimos anos. Essa atenção se dá por causa da crescente preocupação com a disponibilidade e qualidade da água, visto que o crescimento populacional mundial e a atividade antropogênica têm se intensificado. Dentre os diversos grupos que compõem essa classe de poluentes, há uma preocupação em especial com a classe dos antibióticos, devido a sua presença no ambiente poder causar um aumento da resistência bacteriana aos tratamentos já utilizados na clínica médica e, conseqüentemente, levar ao surgimento de superbactérias. Deste modo, este trabalho apresenta um estudo da fotodegradação do antibiótico levofloxacino (LEV) promovida por catalisadores porfirínicos em sistemas homogêneos e heterogeneizados em suporte de TiO_2 . As reações de fotodegradação do levofloxacino foram realizadas em meio aquoso, utilizando-se diferentes tipos e proporções de oxidantes [$\text{PhI}(\text{OAc})_2$, H_2O_2 e Oxone[®]], sob irradiação de luz de LED (branca na região do visível com faixa de comprimento de onda entre 380 e 750 nm). Apesar de ambientalmente amigável, os sistemas na presença do oxidante peróxido de hidrogênio resultaram em baixo grau de degradação do LEV (0 a 36% de degradação). Na presença das porfirinas imobilizadas em dióxido de titânio, os sistemas que levaram aos melhores graus de degradação foram com catalisador: Oxone[®] na relação de quantidade de substância de 1:100 e catalisador: iodobenzeno diacetato na relação de quantidade de substância de 1:200, com 67% e 68% de degradação do LEV, respectivamente. Os produtos de degradação foram analisados por espectrometria de massas, sendo observados produtos já descritos na literatura e, também, foram propostos produtos ainda não relatados previamente. Além disso, a toxicidade de alguns produtos foi avaliada em células embrionárias de rim humano (HEK-293); por meio desses experimentos não foi observada toxicidade significativa para os sistemas analisados, indicando a potencialidade de aplicação desses sistemas fotocatalíticos mediados por catalisadores porfirínicos para a degradação do LEV e de outros contaminantes ambientais.

Palavras-chave: fotocatalise, fluoroquinolonas, modelos biomiméticos, porfirinas base livre

ABSTRACT

The environmental occurrence of emerging pollutants, especially in the aquatic environment, has been reported by researchers in recent years. Due to the world population growth and the intensification of anthropogenic activity, the availability and quality of water have become important to be monitored and evaluated. Among the emerging pollutants, the antibiotic class represents a particular concern, as their presence in the environment can cause an increase in bacterial resistance to treatments already used in clinical medicine and, consequently, lead to the appearance of superbacterias. Thus, this work presents a photocatalytic degradation study of the levofloxacin, an antibiotic, promoted by porphyrinic catalysts in homogeneous and heterogeneous on TiO₂ support systems. The levofloxacin photodegradation experiments were performed using a LED lamp (white light, wavelength range 380 and 750 nm). Different types and amount-of-substance of oxidants [PhI(OAc)₂, H₂O₂ and Oxone[®]] were carried out in aqueous medium systems. Despite being environmentally friendly, systems in the presence of hydrogen peroxide resulted in a low degree of LEV degradation (up to 36% of degradation). In the presence of porphyrins immobilized in titanium dioxide, the best degree for LEV degradation were obtained for catalyst: Oxone[®] in the molar proportion 1:100 and catalyst:iodobenzene diacetate in the molar proportion 1:200, with 67% and 68% of LEV degradation, respectively. The degradation products were analyzed by mass spectrometry, being observed some products already described in the literature and products that had not been previously reported, and for which structures were proposed. In addition, the toxicity of some products was evaluated using human embryonic kidney (HEK-293) cells; through these experiments, no significant toxicity was observed for the analyzed systems, indicating the potential application of these photocatalytic systems mediated by porphyrinic catalysts for the degradation of LEV and other environmental contaminants.

Keywords: photocatalysis, fluoroquinolones, biomimetic models, free base porphyrins

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Representação estrutural do ácido nalidíxico, primeiro representante da classe das quinolonas (Fonte: elaborada pela autora). 18
- Figura 2.** Estrutura básica das quinolonas com destaque para a relação entre posições/grupos e a atividade ou propriedades farmacocinéticas (Adaptado de Lage²⁸ e Pham²⁵). 18
- Figura 3.** Estrutura dos antibióticos que representam diferentes gerações de quinolonas. As modificações estruturais do esqueleto quinolônico estão representadas em azul (Fonte: elaborada pela autora). 19
- Figura 4.** Macro ciclo porfirínico, com indicação das posições β -pirrólicas e *meso*, em que podem ocorrer reações de substituição (Fonte: elaborada pela autora). 20
- Figura 5.** Esquema do mecanismo de transferência de carga entre porfirina e TiO₂ e natureza dos radicais gerados sob ativação da luz visível (Adaptado de Youssef¹¹⁰, e Li¹³¹ e Savitha¹¹¹). 25
- Figura 6.** Representação do sistema de fotodegradação utilizado nas reações de degradação do antibiótico LEV (Fonte: foto tirada pela autora). 29
- Figura 7.** Porfirinas comerciais H₂T4SPP⁴⁻ (P1) e H₂T4CPP⁴⁻ (P2) utilizadas nesse trabalho (Fonte: elaborada pela autora). 34
- Figura 8.** Fotodegradação do levofloxacino por H₂O₂ catalisada por porfirinas em água. Relação em quantidade de substância entre catalisador:LEV:H₂O₂ 1:10:50, 1:10:100 ou 1:10:200 (proporção de oxidante é descrita como sendo o eixo das ordenadas). Reações controle foram realizadas na ausência dos catalisadores. Agitação magnética por 4 horas a (20 ± 2) °C, sob irradiação de LED branco. ($\frac{h\nu}{\lambda}$). 35
- Figura 9.** Fotodegradação do Levofloxacino por PhI(OAc)₂ catalisada por porfirinas em água. Relação em quantidade de substância entre catalisador:LEV:PhI(OAc)₂ 1:10:50, 1:10:100 ou 1:10:200 (proporção de oxidante é descrita como sendo o eixo das ordenadas). Reações controle foram realizadas na ausência de catalisadores e/ou luz. Agitação magnética por 4 horas a (20 ± 2) °C, sob irradiação de LED branco ($\frac{h\nu}{\lambda}$). Reações sem este símbolo foram realizadas na ausência de luz). 36
- Figura 10.** Fotodegradação do Levofloxacino por Oxone catalisada por porfirinas em água. Relação em quantidade de substância entre catalisador:LEV:Oxone 1:10:50, 1:10:100 ou 1:10:200 (proporção de oxidante é descrita como sendo o eixo das ordenadas). Reações controle foram realizadas na ausência de catalisadores e/ou luz.

Agitação magnética por 4 horas a (20 ± 2) °C, sob irradiação de LED branco (☞).
Reações sem este símbolo foram realizadas na ausência de luz). 37

Figura 11. Adsorção do Levofloxacino nos fotocatalisadores P1-TiO₂, P2-TiO₂ e TiO₂ comercial em água. Relação em quantidade de substância entre catalisador:LEV 1:10. Agitação magnética por 1, 2 ou 4 horas a (20 ± 2) °C, na ausência de luz. 39

Figura 12. Degradação do Levofloxacino pelos fotocatalisadores P1-TiO₂, P2-TiO₂ e TiO₂ comercial na ausência de qualquer oxidante adicional em água. Relação em quantidade de substância entre catalisador:LEV 1:10. Agitação magnética por 4 horas a (20 ± 2) °C, na ausência de luz ou sob irradiação de LED branco (☞). Reações sem este símbolo foram realizadas na ausência de luz). 40

Figura 13. Fotodegradação do levofloxacino por H₂O₂ pelos fotocatalisadores P1-TiO₂, P2-TiO₂ e TiO₂ comercial em água. Relação em quantidade de substância entre catalisador:LEV:H₂O₂ 1:10:50, 1:10:100 ou 1:10:200 (proporção de oxidante é descrita como sendo o eixo das ordenadas). Reações controle foram realizadas na ausência dos catalisadores. Agitação magnética por 4 horas a (20 ± 2) °C, sob irradiação de LED branco (☞). 41

Figura 14. Fotodegradação do Levofloxacino por PhI(OAc)₂ catalisada pelos fotocatalisadores P1-TiO₂, P2-TiO₂ e TiO₂ comercial em água. Relação em quantidade de substância entre catalisador:LEV:H₂O₂ 1:10:50, 1:10:100 ou 1:10:200 (proporção de oxidante é descrita como sendo o eixo das ordenadas). Reações controle foram realizadas na ausência de catalisadores e/ou luz. Agitação magnética por 4 horas a (20 ± 2) °C, sob irradiação de LED branco (☞). Reações sem este símbolo foram realizadas na ausência de luz). 42

Figura 15. Fotodegradação do Levofloxacino por Oxone[®] catalisada pelos fotocatalisadores P1-TiO₂, P2-TiO₂ e TiO₂ comercial em água. Relação em quantidade de substância entre catalisador:LEV:H₂O₂ 1:10:50, 1:10:100 ou 1:10:200 (proporção de oxidante é descrita como sendo o eixo das ordenadas). Reações controle foram realizadas na ausência de catalisadores e/ou luz. Agitação magnética por 4 horas a (20 ± 2) °C, sob irradiação de LED branco (☞). Reações sem este símbolo foram realizadas na ausência de luz). 43

Figura 16. Fotodegradação do Levofloxacino por Oxone[®] catalisada pelos fotocatalisadores P1-TiO₂, P2-TiO₂ e TiO₂ comercial em água na presença dos inibidores TBA, NaN e MeOH. Relação em quantidade de substância entre catalisador:LEV:Oxone[®]:inibidor 1:10:100:1,5. Reações controle foram realizadas na

ausência do oxidante. Agitação magnética por 4 horas a (20 ± 2) °C, sob irradiação de LED branco ($\frac{L}{m^2}$).	44
Figura 17. Metabólitos do LEV gerados no organismo dos seres vivos ^{168,169} . (A numeração entre parêntesis refere-se à numeração dos produtos observados nas reações realizadas no presente trabalho).	46
Figura 18. Modificações que ocorrem no LEV promovidas por porfirinas em meio homogêneo e heterogeneizado. (Fonte: Adaptada de Lage ²⁸).....	48
Figura 19. Propostas de produtos de fotodegradação do levofloxacino catalisada por porfirinas em água.	50
Figura 20. Propostas de produtos de fotodegradação do levofloxacino catalisada por porfirinas em água.	51
Figura 21. Propostas de produtos de fotodegradação do levofloxacino catalisada por porfirinas em água.	52
Figura 22. Propostas de produtos de fotodegradação do levofloxacino catalisada por porfirinas em água.	53
Figura 23. Propostas de novos produtos de fotodegradação do levofloxacino catalisada por porfirinas em água.	54
Figura 24. Propostas de novos produtos de fotodegradação do levofloxacino catalisada por porfirinas em água.	55
Figura 25. Avaliação da viabilidade/proliferação de células HEK-293, após incubação com os reagentes e produtos dos complexos reacionais com levofloxacino, representada por meio de <i>heatmap</i> , de (A) levofloxacino irradiado e não irradiado – substratos; (B) H ₂ O ₂ , Oxone [®] e PhI(OAc) ₂ – oxidantes; (C) P1-TiO ₂ e TiO ₂ comercial - catalisadores; e (D) produtos das reações 1 a 5. A cor mais escura representa maior percentual de células viáveis, e a mais baixa, menor percentual de viabilidade das células. As células foram tratadas com as amostras em sete diferentes concentrações, por 48 horas. A viabilidade/proliferação celular foi avaliada pelo método de MTT. Dados foram expressos como média do percentual de viabilidade/proliferação, em relação ao controle de solvente (PBS). Foram realizados três experimentos independentes, em triplicata. As diferenças estatisticamente significativas entre as concentrações e o controle estão representadas pelo * (p<0,05). (Fonte: Elaborada pela Dra. Juliana Martins Ribeiro).	59

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Degradação de fluoroquinolonas por catalisadores porfirínicos descritos na literatura até o presente momento.	22
Quadro 2. Produtos de degradação do LEV referentes a cada sistema estudado.....	49
Quadro A. Degradação de fluoroquinolonas por catalisadores porfirínicos descritos na literatura até o presente momento.	64
Quadro B. Propostas de produtos de fotodegradação do levofloxacino por $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, H_2O_2 ou Oxone [®] em água catalisada por porfirinas em meio homogêneo ou heterogeneizado. As modificações estruturais no esqueleto quinolônico foram representadas em vermelho.	66

LISTA DE ABREVIATURAS

ACN	Acetonitrila
BC	Banda de condução
BV	Banda de valência
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
Controle	Sistema na ausência de catalisador e/ou oxidante
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i> (ácido desoxirribonucléico)
EM	Espectrometria de Massas
EM/EM	Espectrometria de Massas em tandem
ESI	Ionização por <i>electrospray</i>
ETE	Estação de tratamento de esgoto
HEK-293	Células embrionárias de rim humano
HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i> (Orbital Molecular Ocupado de maior energia)
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i> (Cromatografia à Líquido de Alta Eficiência)
ICB	Instituto de Ciências Biológicas
LED	<i>Light Emitting Diode</i> (Diodo Emissor de Luz)
LEV	Levofloxacino
LUMO	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i> (Orbital Molecular Desocupado de menor energia)
M1	Metabólito desmetil-levofloxacino
M2	Metabólito N-óxido levofloxacino
<i>m</i> -CPBA	Ácido <i>meta</i> -cloroperbenzóico
MeOH	Metanol
MTT	3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio
P1	Porfirina H ₂ T ₄ SPP ⁴⁻
P1 -TiO ₂	Porfirina H ₂ T ₄ SPP ⁴⁻ imobilizada em TiO ₂
P2	Porfirina H ₂ T ₄ CPP ⁴⁻
P2 -TiO ₂	Porfirina H ₂ T ₄ CPP ⁴⁻ imobilizada em TiO ₂
P450	Citocromos P450
PBS	<i>Phosphate Buffered Saline</i> (Tampão fosfato salino)
PhI(OAc) ₂	Iodobenzeno diacetato
PhIO	Iodosilbenzeno
TBA	Álcool <i>terc</i> -butílico
TFA	Ácido trifluoroacético
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UPLC	<i>Ultra performance liquid chromatography</i> (Cromatografia à Líquido de Ultra Eficiência)
UV	Ultravioleta
UV-Vis	Ultravioleta visível

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	16
1.1	Antibióticos seriam um problema ambiental?	16
1.2	Por que utilizar os complexos porfirínicos como catalisadores bioinspirados?.....	20
1.3	TiO ₂ + porfirinas: associação para uma fotocatalise mais eficiente .	22
2	OBJETIVOS.....	26
2.1	Objetivo Geral.....	26
2.2	Objetivos específicos.....	26
3	METODOLOGIA.....	27
3.1	Parte experimental geral	27
3.1.1	Solventes e reagentes.....	27
3.1.2	Equipamentos.....	27
3.2	Ensaio de adsorção do LEV nos materiais	28
3.3	Reações de degradação do antibiótico levofloxacino	29
3.3.1	Fotoreator - escala de laboratório	29
3.3.2	Sistema homogêneo	29
3.3.3	Sistema heterogêneo	30
3.4	Análise do antibiótico levofloxacino por cromatografia líquida de alta eficiência.....	31
3.5	Análise do antibiótico levofloxacino por espectrometria de massas	31
3.6	Estudos de toxicidade	32
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	33
4.1	Fotodegradação do levofloxacino	33
3.2	Produtos de degradação do levofloxacino	46
3.3	Ensaio de toxicidade dos complexos reacionais do levofloxacino	55
5	CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	60
	REFERÊNCIAS.....	62
	APÊNDICE.....	82
	Apêndice A.....	82
	Apêndice B.....	84
	Apêndice C.....	97

1 INTRODUÇÃO

1.1 Antibióticos seriam um problema ambiental?

Nos últimos anos, a demanda por produtos farmacêuticos para a prevenção e tratamento de doenças tem aumentado¹. Os compostos farmacêuticos mais utilizados incluem antibióticos, analgésicos, antidepressivos e hormônios².

A ocorrência de fármacos e seus metabólitos no ambiente, com atenção especial ao meio aquático, tem sido relatada por pesquisadores³⁻⁷. Essa atenção se dá por causa da crescente preocupação com a disponibilidade e qualidade da água, visto que o crescimento populacional mundial e a atividade antropogênica têm se intensificado. De acordo com o relatório “*World Water Development*” de 2017 das Nações Unidas⁸, 80% das águas residuais do mundo retornam ao ambiente sem tratamento prévio, podendo trazer impactos ambientais negativos e efeitos adversos a todos os seres vivos, além de afetar a disponibilidade da água de qualidade para a população.

Esses compostos alcançam o ambiente por contaminação indireta, por meio do uso por humanos e na medicina veterinária (animais domésticos e criações intensivas em fazendas), e/ou direta pelo descarte inadequado de medicamentos fora do prazo de validade, dos resíduos industriais e de efluentes não tratados e/ou tratados de forma limitada². É importante salientar que muitos compostos não são substâncias inéditas e estão presentes em águas residuais há décadas, mas apenas recentemente estão sendo reconhecidos como poluentes aquáticos potencialmente tóxicos^{3,9}.

Dentre as diversas classes de fármacos, os antibióticos têm sido considerados como um expressivo problema ambiental emergente¹⁰, devido a sua presença no ambiente poder causar um aumento da resistência bacteriana aos tratamentos já utilizados na clínica médica e, conseqüentemente, levar ao surgimento de superbactérias^{11,12}. Isso ocorre porque, entre outros fatores já mencionados, os antibióticos não são completamente metabolizados no organismo do paciente, sendo sua maior parte excretada na forma nativa¹³.

Klein e colaboradores¹⁴ relataram um aumento de 65% no consumo de doses diárias de antibióticos em 76 países entre os anos de 2000 e 2015. De acordo com a constatação do “*Review on Antimicrobial Resistance*” encomendado pelo governo do Reino Unido e realizado pelo Dr. Jim O’Neil , a resistência microbiana pode ser um problema globalmente devastador em 2050, tornando-se a principal causa de morte (10 milhões por ano), inclusive superando as mortes por câncer, a menos que medidas sejam tomadas .

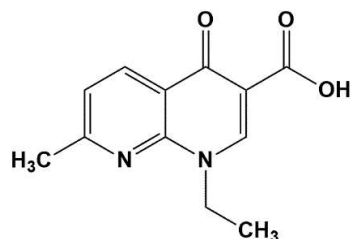
Louis Metzger IV, cientista da divisão de doenças infecciosas da indústria farmacêutica multinacional Novartis, publicou um artigo na revista de economia Forbes em agosto de 2020 com um interessante questionamento sobre as bactérias resistentes aos medicamentos poderem causar uma próxima pandemia¹⁷. Nesse artigo, foi ressaltada uma das alternativas que vem sendo propostas para combater as superbactérias: o desenvolvimento de novos antibióticos. Porém, os altos custos para as indústrias e o longo período desde o seu desenvolvimento até os estudos clínicos fazem com que essa alternativa seja pouco viável. Além disso, novos antibióticos resolveriam apenas parte do problema.

A atual pandemia do vírus Sars-CoV-2 também traz um preocupante alerta devido ao consumo excessivo de antibióticos para o tratamento de infecções secundárias nos pacientes de Covid-19^{18,19}. Desde a 68ª Assembleia Mundial da Saúde em 2015, a Organização Mundial da Saúde tem promovido a Semana Mundial de Uso Consciente de Antibióticos no mês de novembro²⁰. Um dos principais objetivos do evento é estimular a conscientização global sobre os antibióticos, sua utilização adequada e a problemática que envolve o fenômeno de resistência bacteriana²¹.

Atualmente, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária regulamenta o uso de quatorze classes de antibióticos no Brasil²². Dentre essas classes regulamentadas no país, as quinolonas tem ganhado destaque, pois representam uma das classes de antibióticos mais comumente prescritas no Brasil, e em todo o mundo²³, devido à alta potência, boa absorção via oral e favorável biodisponibilidade^{24,25}. Um estudo desenvolvido em 2014, na cidade de Belo Horizonte/Minas Gerais junto a profissionais da área de saúde, constatou que as quinolonas já estavam entre as três classes de antibióticos mais prescritas pelos médicos e médicos veterinários²⁶.

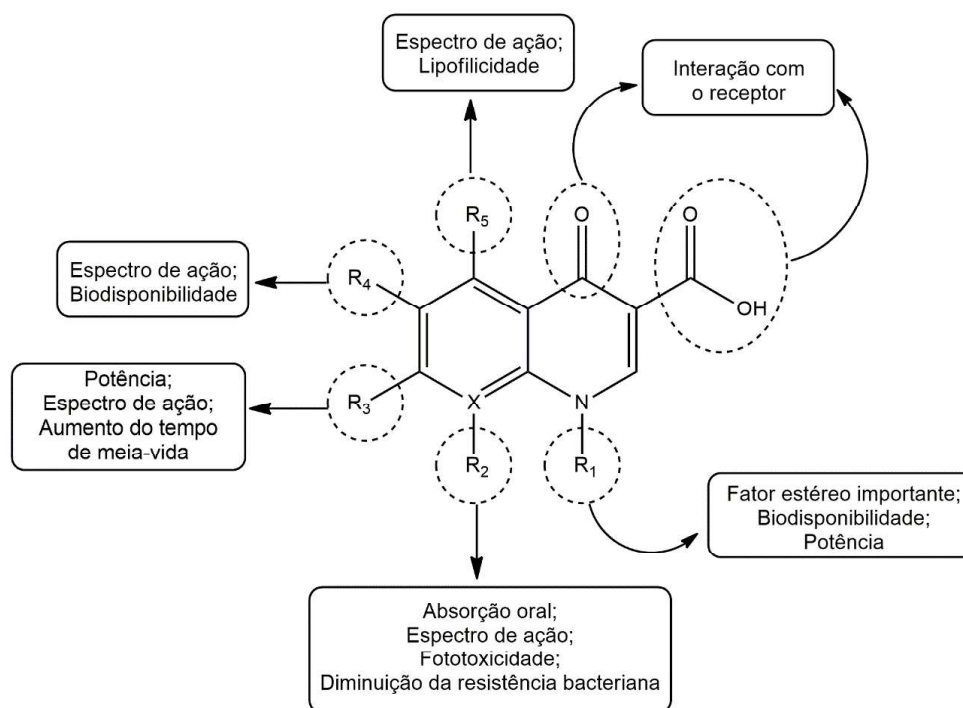
O primeiro representante da classe das quinolonas, o ácido nalidíxico (Figura 1), foi obtido sinteticamente por Lesher e colaboradores em 1962 durante a síntese da cloroquina, fármaco destinado ao tratamento de malária²⁵. Com propriedades terapêuticas interessantes para o tratamento contra bactérias Gram-negativas no trato urinário, o ácido nalidíxico começou a ser utilizado em práticas clínicas a partir de 1967. O mecanismo de ação está relacionado com a inibição das topoisomerasas bacterianas do tipo II, também conhecida como DNA girase, enzima essencial à sobrevivência bacteriana²². Contudo, a partir dos anos 80, devido ao seu baixo espectro de ação, efeitos adversos e surgimento de bactérias resistentes, foi necessário o desenvolvimento de novos derivados com maior espectro de ação, melhores propriedades farmacocinéticas e diminuição da resistência bacteriana .

Figura 1. Representação estrutural do ácido nalidíxico, primeiro representante da classe das quinolonas (Fonte: elaborada pela autora).



Estruturalmente, as quinolonas correspondem a uma classe de compostos constituídos por um núcleo heteroaromático bicíclico, conforme representado na Figura 2.

Figura 2. Estrutura básica das quinolonas com destaque para a relação entre posições/grupos e a atividade ou propriedades farmacocinéticas (Adaptado de Lage²⁸ e Pham²⁵).

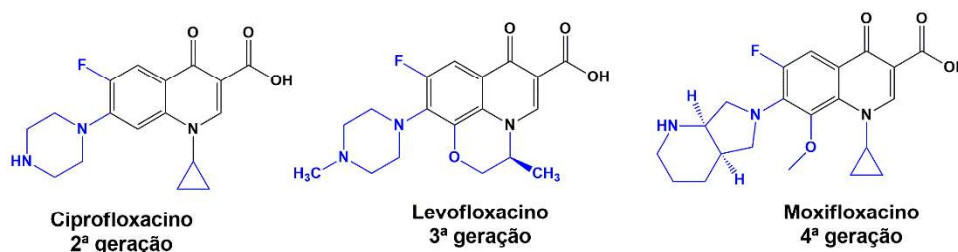


Com base em seu espectro de ação, as quinolonas são classificadas em quatro gerações. O desenvolvimento das novas gerações procedeu-se por modificações estruturais, por meio da adição de substituintes em diferentes posições para obtenção de um espectro de ação expandido²⁸. A partir do ácido nalidíxico, exemplo de quinolona de primeira geração, surgiram as fluoroquinolonas com a introdução do átomo de flúor na posição R do anel. As quinolonas de segunda geração possuem um espectro de ação mais amplo, com atividade contra bactérias Gram-negativas, alguns patógenos não comuns e algumas bactérias Gram-positivas. Exemplos dessa classe são o ciprofloxacino (Figura 3) e o norfloxacino.

As quinolonas de terceira geração possuem uma maior complexidade estrutural e apresentam melhorias ao nível da atividade antimicrobiana com espectro de ação um pouco mais expandido para bactérias Gram-positivas, mantendo a atividade contra organismos Gram-negativos. Os fármacos dessa geração apresentam a vantagem de permitirem uma única administração diária, sem prejuízo da potência²⁷. Exemplos dessa classe são o levofloxacin (foco de estudo deste trabalho, Figura 3) e gatifloxacin.

Por fim, a quarta geração de quinolonas tem o diferencial de apresentarem atividade contra organismos aeróbios, além de amplo espectro de ação contra organismos Gram-positivos e Gram-negativos^{25,27}. Exemplo dessa classe, disponível para o uso clínico no Brasil, é o moxifloxacin (Figura 3).

Figura 3. Estrutura dos antibióticos que representam diferentes gerações de quinolonas. As modificações estruturais do esqueleto quinolônico estão representadas em azul (Fonte: elaborada pela autora).



Com a expansão da atividade bactericida, as (fluoro)quinolonas apresentam-se como importantes medicamentos para o tratamento de infecções urinárias, respiratórias, gastrointestinais e oftalmológicas^{25,27-29}. No entanto, pesquisas apontaram a presença dessas substâncias, principalmente no meio aquático, demonstrando que várias são persistentes e não são completamente removidas nos tratamentos, convencional e biológico, das estações de tratamento de esgoto (ETE)³⁰. Como resultado, as fluoroquinolonas podem potencialmente sofrer acúmulo ambiental ao longo do tempo, pois apresentam longos tempos de meia-vida (120 e 2.310 dias)³¹. De acordo com um estudo feito por Felis e colaboradores³², as concentrações de algumas fluoroquinolonas em águas residuais tratadas atingiram níveis muito altos, como 920 e 26.000 ng L⁻¹ (efluente hospitalar) para ciprofloxacin, 836 ng L⁻¹ para levofloxacin (LEV), 527 e 510 ng L⁻¹ (efluente hospitalar) para ofloxacin e 628 ng L⁻¹ para norfloxacin. Sendo assim, a contaminação de efluentes de ETEs e, conseqüentemente, águas superficiais na faixa de ng L⁻¹ a µg L⁻¹ é considerada uma ameaça em potencial à saúde dos seres vivos, principalmente porque ainda não se conhecem todos os seus possíveis efeitos adversos.

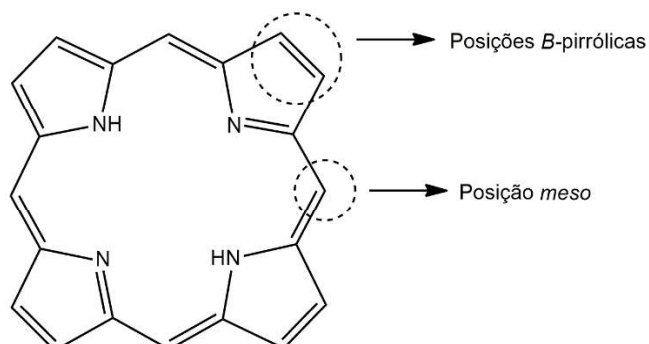
Neste contexto, muitos pesquisadores têm buscado desenvolver maneiras eficientes para a remoção das fluoroquinolonas do meio aquoso. Os processos oxidativos avançados³³⁻⁴⁰ tem sido os mais empregados, tais como reações Fenton e similares^{30,41-45}, ozonização catalítica⁴⁶⁻⁵⁰, fotocatalise (semicondutor associado à luz ultravioleta ou luz visível)⁵¹⁻⁵⁹, oxidação eletroquímica⁶⁰⁻⁶⁴ e sonólise⁶⁵⁻⁶⁸. Essas têm sido bastante discutidas na literatura, devido à possibilidade de combinação com outros processos e às condições operacionais empregadas de temperatura e pressão ambiente. Apesar disso, não têm sido amplamente aplicadas em estações de tratamento de esgoto e plantas industriais, visto o alto custo dos oxidantes, de manutenção e de consumo de energia elétrica⁶⁹. Técnicas de adsorção⁷⁰⁻⁷⁴ e biodegradação⁷⁵⁻⁷⁹ também tem sido estudadas, porém com menor eficiência de remoção.

No presente trabalho, visando a degradação do levofloxacino, uma fluoroquinolona, foram utilizadas porfirinas sintéticas como catalisadores bioinspirados na atividade catalítica dos citocromos P450. Dessa forma, a próxima seção do texto trará uma breve explicação a respeito dos sistemas porfirínicos biomiméticos.

1.2 Por que utilizar os complexos porfirínicos como catalisadores bioinspirados?

As porfirinas são compostos tetrapirrólicos cíclicos ligados por átomos de carbono com hibridização sp^2 . A disposição alternada das ligações simples e duplas e a deslocalização dos elétrons na estrutura levam à obtenção de uma estrutura aromática. Além disso, sua estrutura possibilita a ocorrência de reações de substituição eletrofilica ou radicalar levando à obtenção de derivados com diferentes grupos substituintes⁸⁰. As alterações estruturais podem ocorrer nos carbonos β -pirrólicos ou nos carbonos das posições *meso* (Figura 4), o que leva a possibilidade de obtenção de uma vasta gama de porfirinas sintéticas com propriedades e aplicações diferenciadas.

Figura 4. Macrociclo porfirínico, com indicação das posições β -pirrólicas e *meso*, em que podem ocorrer reações de substituição (Fonte: elaborada pela autora).



Apesar da alta deslocalização eletrônica, os pares de elétrons não ligados dos átomos de nitrogênio internos não participam da ressonância. Por este motivo, as porfirinas podem se combinar com diversos íons metálicos, sendo denominadas metaloporfirinas. As metaloporfirinas são responsáveis por desempenhar, *in vivo*, importantes funções químicas vitais, participando do transporte e armazenamento de oxigênio pela hemoglobina e mioglobina, respectivamente, transporte de elétrons, além de oxidações catalíticas, importante para a atividade do citocromo P450⁸¹.

Nos sistemas biológicos, a superfamília de enzimas Citocromo P450 (CIP450) possui uma porfirina de ferro como grupo prostético (sítio ativo) e uma matriz proteica. Na matriz proteica localiza-se um resíduo de cisteína contendo um grupo tiolato, que funciona como um ligante axial que interage com o íon metálico do grupo prostético. Esse ligante axial possui a habilidade de auxiliar na ativação de átomos de oxigênio (O₂), facilitando a transformação do substrato orgânico pela espécie ativa formada pelo sítio ativo da enzima e pelo oxigênio molecular^{82,83}. O CIP450 é responsável pelo metabolismo hepático de substâncias endógenas e exógenas no organismo humano, incluindo os antibióticos, tornando-as de mais fácil eliminação⁸⁴. Além disso, os CIP450 são responsáveis por promover desalquilação de cadeias alifáticas, desalogenações, clivagem oxidativa de ligações do tipo C=S, C=N e C=C e oxidação de diversos compostos (alcanos, aromáticos, compostos contendo heteroátomos como S, P e N)^{83,85}.

Inspirada no comportamento catalítico do CIP450, uma grande variedade de estudos tem sido publicada envolvendo porfirinas sintéticas como catalisadores homogêneos e heterogeneizados (imobilizados em suportes orgânicos e/ou inorgânicos), promissores para a oxidação/degradação de diversos compostos⁸⁶⁻⁹¹. Nos últimos anos, as aplicações têm sido focadas em sistemas de transformação de substratos orgânicos com estruturas complexas, tais como agrotóxicos^{92,93}, corantes^{94,95}, produtos naturais⁹⁶ e fármacos⁹⁷. Dentre os fármacos, observa-se estudos sobre a degradação da carbamazepina, utilizada para o tratamento de epilepsia⁹⁸; do diclofenaco, utilizado com frequência contra doenças inflamatórias⁹⁹; do acetaminofeno, utilizado em grande quantidade em todo o mundo como anagésico¹⁰⁰; do praziquantel, utilizado para o tratamento contra vermes¹⁰¹ e de antibióticos de diversas classes¹⁰²⁻¹⁰⁵.

É importante ressaltar que, até o presente momento, há apenas cinco trabalhos a respeito da degradação de fluoroquinolonas por porfirinas, sendo 3 deles do grupo de pesquisa do qual faço parte (Quadro 1). Na mais recente publicação, da qual faço parte como co-autora, os resultados de degradação do levofloxacino em meio homogêneo foram promissores e já fornecem indícios sobre a possibilidade de

investimentos em estudos de sistemas de degradação por catalisadores porfirínicos heterogeneizados em matrizes inorgânicas/orgânicas mediado por luz (dados não publicados do trabalho de Lage²⁸), o que vem a ser o objetivo do projeto que deu origem a essa dissertação de mestrado. Inspirados nos dois trabalhos que já mostraram a degradação de fluoroquinolonas por porfirinas imobilizadas em TiO_2 ^{104,106}, na tese de Lage²⁸ e também por outros trabalhos que já mostraram o potencial de aplicação de porfirinas não metaladas (base livre) imobilizadas nesse mesmo suporte^{103,110,111}, para transformação de outros substratos, optou-se por trabalhar com esses catalisadores imobilizados em TiO_2 para a degradação do levofloxacin. Dessa maneira, a próxima e última seção da introdução dessa dissertação trará uma sucinta apresentação de como esta associação (TiO_2 + porfirina) tem trazido interessantes resultados para ambas as áreas de pesquisa.

Quadro 1. Degradação de fluoroquinolonas por catalisadores porfirínicos descritos na literatura até o presente momento.¹

Ano	Sistema	Fluoroquinolonas	Sistema catalítico	Luz	Ref
2016	FeTCPP-TDI-TiO ₂	Norfloxacin	Fotocatálise heterogênea	Luz visível	104
2016	FeTPP-Cr-TiO ₂	Lomefloxacin, norfloxacin e ofloxacin	Fotocatálise heterogênea	Luz visível	106
2018	Mn-Porfirinas	Ciprofloxacin	Homogêneo	-	107
2019	Mn-Porfirinas	Norfloxacin	Homogêneo	-	108
2021	Mn-Porfirinas	Ciprofloxacin e levofloxacin	Homogêneo	-	109

1.3 TiO_2 + porfirinas: associação para uma fotocatalise mais eficiente

A fotocatalise heterogênea tem sido amplamente utilizada na degradação de contaminantes ambientais¹¹²⁻¹¹⁵. Nos processos fotocatalíticos, ocorre a ativação de um semicondutor por meio de irradiação com luz solar ou artificial, podendo ser de natureza ultravioleta ou visível^{116,117}. Esse semicondutor possui uma diferença de energia entre a banda de valência (BV) e a banda de condução (BC) denominada como *bandgap*. A eficiência do processo de fotocatalise está diretamente relacionada com o processo de transferência do elétron da banda de valência para a banda de condução e a

As estruturas das porfirinas utilizadas nos artigos citados no Quadro 1 estão no Apêndice A nas páginas 61 e 62.

recombinação do par elétron/buraco^{116,117}. Após a separação do par elétron/buraco, apenas os elétrons ou buracos que migram, separadamente, para a superfície, conseguem permitir que ocorram as reações de redução ou oxidação das substâncias adsorvidas na superfície do material. Durante a migração, a recombinação dos pares pode acontecer, com liberação de energia na forma de calor, resultando em uma menor eficiência catalítica.

Os elétrons foto gerados na superfície do semicondutor podem reagir com as moléculas de oxigênio, atuando principalmente na formação de espécies reativas de oxigênio, como o radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$) e o oxigênio singlete (1O_2). Esses radicais formados podem desencadear reações em cadeias envolvendo a geração de outros radicais a partir de oxidantes presentes no meio¹¹⁸. As lacunas formadas podem oxidar diretamente as espécies orgânicas com menores potenciais de oxidação ou podem gerar, a partir de moléculas de água, o radical hidroxila ($\cdot OH$), altamente reativo e de vida curta. Assim, a eficiência do processo fotocatalítico será maior quando elétrons e lacunas promoverem a formação das espécies reativas de oxigênio, capazes de atuar na degradação do contaminante.

Nos últimos anos, embora um expressivo número de fotocatalisadores tenha sido explorado para descontaminação ambiental, a grande parte deles ainda possui eficiência fotocatalítica limitada para a utilização da luz visível (artificial ou solar)^{112,113,116,119–122}. Um exemplo amplamente empregado em sistemas de fotodegradação é o semicondutor TiO_2 ^{112,117}. Ele é um composto inerte, não tóxico, possui estabilidade fotoquímica e está comercialmente disponível a um baixo custo. Esse semicondutor possui eficiente atividade fotocatalítica na região do ultravioleta, devido ao seu largo *bandgap* (~3,2 eV), porém tem sua fotoresposta diminuída na luz visível. Por isso, faz-se necessária a sensibilização do TiO_2 com compostos que possuem fotoresposta na região visível do espectro eletromagnético, levando à formação de radicais capazes de conduzir a degradação do composto de interesse¹²³.

As porfirinas apresentam-se como promissores candidatos para a sensibilização de semicondutores por serem moléculas macrocíclicas contendo grande sistema de elétrons π deslocalizados. Além disso, as porfirinas absorvem intensamente na região da luz visível, possuem alta capacidade de gerar espécies reativas de oxigênio e podem apresentar a propriedade de fotoestabilidade. Nos últimos anos, estão sendo amplamente empregadas em sistemas de fotodegradação de vários poluentes em solução aquosa, tais como alquilfenóis, agrotóxicos, fármacos e corantes.

Em 2016, Yao e colaboradores publicaram dois artigos sobre fotodegradação de contaminantes ambientais^{104,106}, tais como: corante azul de metileno e antibióticos, incluindo as fluoroquinolonas. Em ambas as publicações, foram utilizadas luz visível e os sistemas constituídos por dióxido de titânio sensibilizados por porfirinas de ferro foram mais eficientes, levando a alto grau de fotodegradação (90-99%) quando comparados aos sistemas na presença apenas de dióxido de titânio (até 40% de fotodegradação)^{104,106}.

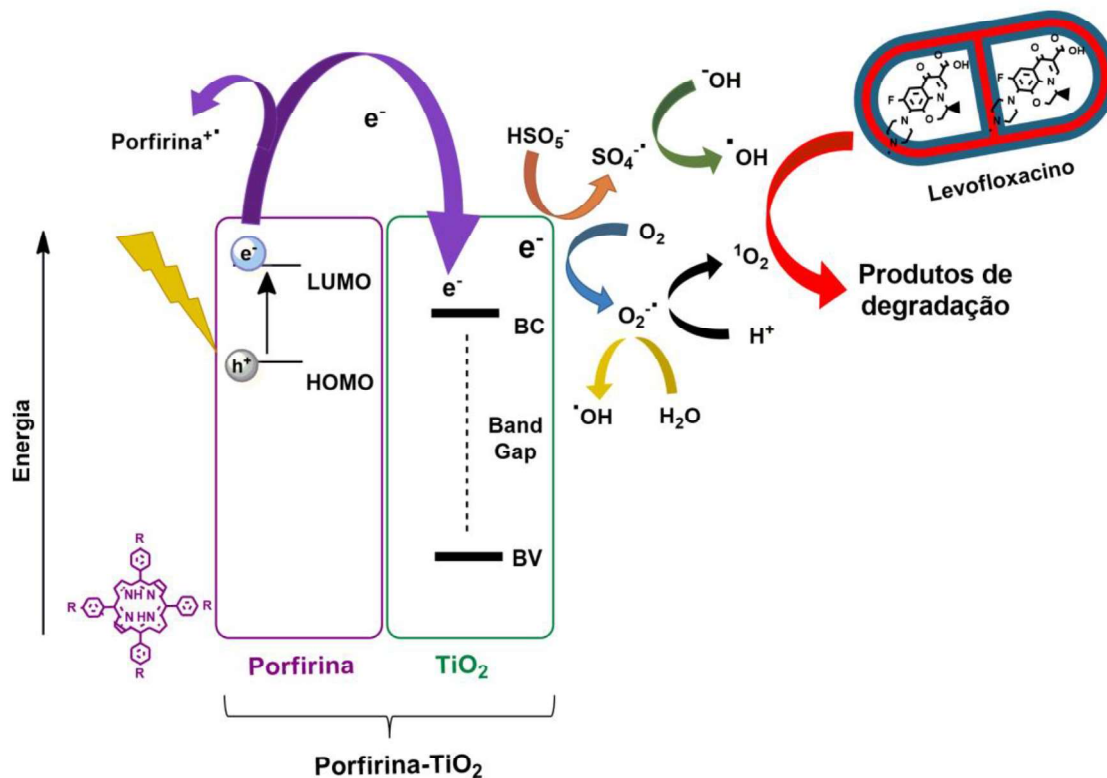
Pesquisas envolvendo porfirinas base livre como fotossensibilizadores do dióxido de titânio têm sido desenvolvidas para a obtenção de fotocatalisadores eficientes na região do visível para a remoção de contaminantes ambientais. Min e colaboradores¹³⁰, em 2019, relataram alto grau de degradação do corante azul de metileno em presença de fotocatalisadores porfirínicos e dióxido de titânio (>95%) em comparação aos sistemas constituídos por apenas dióxido de titânio na fase anatase. Os autores estudaram também os ciclos de reuso dos materiais e obtiveram resultados de 80% de remoção do corante após 5 ciclos, o que corrobora a eficiência dos materiais¹³⁰. Em 2020, Gaeta e colaboradores¹⁰³ publicaram o primeiro trabalho envolvendo porfirinas e dióxido de titânio para a fotodegradação dos antibióticos oxitetraciclina e ácido oxolínico em água. Além de interessantes discussões sobre os critérios para a seleção de bons fotossensibilizadores, os autores obtiveram interessantes resultados de fotodegradação para os antibióticos.

A escolha da natureza da luz utilizada nesses sistemas fotocatalíticos é importante, pois o tipo de transferência de carga e os tipos de espécies reativas de oxigênio dependem do tipo da luz escolhida (ultravioleta, visível ou solar)¹¹⁰. Considerando que o TiO_2 é eficiente na região do ultravioleta e as porfirinas, na região do visível, é possível aproveitar o efeito sinérgico desta associação utilizando a luz visível.

O processo fotocatalítico da associação entre TiO_2 e porfirinas (Figura 5) ocorre com a absorção de fótons pela porfirina, seguida de excitação dos elétrons do orbital HOMO da porfirina para o estado excitado, no orbital LUMO da porfirina. Os elétrons podem ser injetados diretamente na banda de condução do TiO_2 , permanecendo intacta a banda de valência do semicondutor. Assim, a recombinação do par elétron/buraco no TiO_2 é atrasada. Os elétrons transferidos reagem com as moléculas de oxigênio e/ou água adsorvidas na superfície do semicondutor, levando a uma série de reações de oxidação-redução que geram as espécies reativas de oxigênio ($\text{O}^{\cdot -}$ e $\cdot\text{OH}$), causando a degradação de poluentes. Assim, na maioria dos estudos, o fotossensibilizador é empregado para induzir indiretamente a ativação do TiO_2 para iniciar a produção de

$O_2^{\cdot -}$ e $\cdot OH$, que parecem ser as espécies reativas de oxigênio predominantemente envolvidas no processo catalítico¹¹⁰.

Figura 5. Esquema do mecanismo de transferência de carga entre porfirina e TiO_2 e natureza dos radicais gerados sob ativação da luz visível (Adaptado de Youssef¹¹⁰, e Li¹³¹ e Savitha¹¹¹).



A fotocatalise tende à mineralização completa e/ou oxidação do substrato, mesmo em baixas concentrações, além da possível formação de produtos menos tóxicos. Sistemas homogêneos de fotocatalise permitem um melhor e mais detalhado estudo da interação entre as espécies, pois a química de interface não existe^{125,132,133}. Porém, sistemas heterogêneos/heterogeneizados apresentam a vantagem de possível reutilização dos fotocatalisadores por vários ciclos catalíticos, tornando-os economicamente mais viáveis.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Aplicar as porfirinas base livre como fotocatalisadores homogêneos e heterogeneizados (no suporte inorgânico dióxido de titânio) na degradação do antibiótico levofloxacino em meio aquoso, bem como avaliar os produtos de degradação e estudar a toxicidade dos sistemas propostos.

2.2 Objetivos específicos

- Aplicar e avaliar as propriedades catalíticas das porfirinas base livre em meio homogêneo na fotodegradação do levofloxacino.
- Aplicar e avaliar as propriedades catalíticas de porfirinas base livre associadas ao dióxido de titânio comercial em sistema heterogeneizado na fotodegradação do levofloxacino.
- Avaliar a influência da natureza dos oxidantes Oxone[®], peróxido de hidrogênio e iodobenzeno diacetato na fotodegradação do levofloxacino.
- Analisar os produtos de degradação obtidos do antibiótico estudado por espectrometria de massas (EM) e espectrometria de massas em tandem (EM/EM);
- Estudar a toxicidade dos produtos de degradação em células embrionárias de rim humano (HEK-293, para LEV).

3 METODOLOGIA

3.1 Parte experimental geral

3.1.1 Solventes e reagentes

- A acetonitrila grau HPLC (ACN, 99,9%, marcas Tedia e Merck) foi utilizada sem prévia purificação;
- O ácido trifluoroacético grau HPLC (TFA, $\geq 99\%$, Sigma-Aldrich) foi utilizado sem prévia purificação, para acidificar as fases móveis na análise por cromatografia líquida de alta eficiência;
- As porfirinas base livre 5,10,15,20-tetraquis(4-sulfonatofenil)porfirina (H₂T4SPP) e 5,10,15,20-tetraquis(4-carboxifenil)porfirina (H₂T4CPP) foram adquiridas da Sigma-Aldrich e ambas apresentam teor de pureza $\geq 98\%$;
- O padrão do antibiótico levofloxacino (LEV) foi adquirido da Sigma-Aldrich e possui teor de pureza $\geq 99\%$;
- Os oxidantes comerciais, utilizados nas reações de catálise, foram iodobenzeno diacetato [PhI(OAc)₂; 98%, Aldrich], peróxido de hidrogênio (H₂O₂; 35% m/v, Neon), e Oxone® (KHSO₅·0,5KHSO₄·0,5K₂SO₄; 47%, Aldrich);
- Os materiais contendo TiO₂ (Degussa, P-25, Evonik, doado pela professora Ana Flávia Nogueira da UNICAMP) foram obtidos por meio da imobilização das porfirinas (H₂T4SPP ou H₂T4CPP) neste suporte, utilizando-se metanol e/ou água como solvente, em procedimento previamente realizado no grupo de pesquisa^{134,135}.

3.1.2 Equipamentos

- As medidas de massa foram realizadas em uma balança analítica Sartorius, modelo BP 210D, com carga máxima de 210 g e precisão de 0,01 mg;
- Os espectros eletrônicos de absorção na região do ultravioleta visível (UV-Vis) foram obtidos em um espectrofotômetro HP modelo 8453 com resolução de 1 nm, utilizando-se células de quartzo de 10 mm de caminho óptico, sendo a faixa de varredura de 190 a 1100 nm;
- Micropipetas de volumes variáveis da marca CAPP® modelo *Bravo* (2 – 20 μ L, 20 – 200 μ L e 100 – 1000 μ L) e suas respectivas ponteiras em polipropileno foram utilizadas para medidas de volumes durante os ensaios de degradação do LEV;
- Agitador magnético *Corning Stirrer/Hot Plate* foi utilizado, com o objetivo de manter a homogeneidade dos sistemas reacionais (controle e catalíticos);

- Termômetro digital da marca TP101 foi utilizado para medição das temperaturas de reação;
- Centrífuga da marca *Eppendorf* modelo 5430 foi utilizada para separação de amostras de forma rápida e eficaz;
- As misturas de reação de degradação do antibiótico foram analisadas em um cromatógrafo a líquido *Shimadzu* equipado com: desgaseificador *in line* modelo DGU-20A3, duas bombas modelo LC-20AD, detector UV modelo SPD20A, *autosampler* modelo SIL-20A e módulo comunicador CBM-20A. A eluição foi realizada em coluna C18 de fase reversa da *Supelco* ODS (250 mm x 4,6 mm, com partículas de 5 μm). As análises foram realizadas no laboratório de cromatografia do Departamento de Química da UFMG sob orientação e/ou pela Técnica-Administrativa em Educação Mirra Angelina Neres da Silva. Os detalhes das análises estão descritos no item 2.4;
- Os espectros de massas dos produtos da degradação do antibiótico foram obtidos em espectrômetro de massas *Waters Xevo* TQ-S com ionização por *eletrospray* (ESI-MS), acoplado a um cromatógrafo a líquido de ultra eficiência (*Ultra Performance Liquid Chromatography*, UPLC), pertencente ao laboratório de Metabolômica e Proteômica do Instituto de Ciências Biológicas, sob responsabilidade do Prof. Thiago Verano Braga.

3.2 Ensaios de adsorção do LEV nos materiais heterogêneos

Os experimentos para verificar a adsorção do antibiótico nos materiais foram realizadas em frascos transparentes com capacidade máxima de 8 mL. Utilizou-se a relação em quantidade de substância entre catalisador:substrato igual a 1:10. Os valores de *loading* (quantidade de catalisador presente no suporte) de porfirina nos materiais correspondiam a $1,5 \times 10^{-3}$ g de $\text{H}_2\text{T4SPP}^4/1$ g de material e $1,8 \times 10^{-2}$ g de $\text{H}_2\text{T4CPP}^4/1$ g de material, sendo nomeadas respectivamente como $\text{H}_2\text{T4SPP-TiO}_2$ e $\text{H}_2\text{T4CPP-TiO}_2$. Aos frascos foram adicionados 2,5 mL de uma solução aquosa do LEV ($6,0 \times 10^{-5}$ mol L^{-1}), $1,5 \times 10^{-8}$ mol de porfirina imobilizada no catalisador heterogêneo e 2,4 mL de água. As reações foram mantidas sob proteção da luz e agitadas magneticamente a 25 °C. As análises por CLAE foram feitas a cada 30 minutos durante as quatro horas de teste. A cada 30 minutos, o frasco era centrifugado por 1 minuto a 3000 rpm, para que uma alíquota de 1 mL fosse coletada em um novo frasco, a fim de permitir sua injeção de 10 μL no equipamento de cromatografia a líquido. Após a injeção, a alíquota era devolvida ao frasco inicial para o prosseguimento da reação.

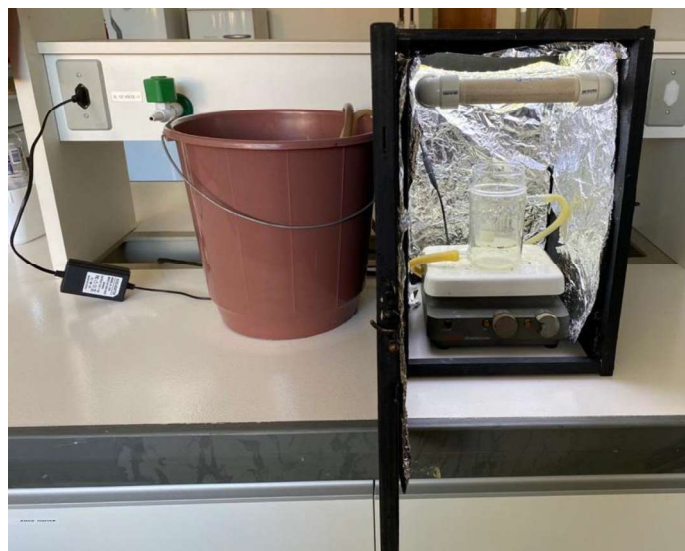
O mesmo procedimento foi realizado com o material suporte (sem a presença da porfirina, ou seja, apenas o TiO₂ Degussa comercial), utilizando-se a mesma massa de material.

3.3 Reações de degradação do antibiótico levofloxacino

3.3.1 Fotoreator - escala de laboratório

O sistema de fotodegradação, Figura 6, utilizado para os experimentos era constituído por uma caixa de madeira, um sistema de iluminação removível, um reator de vidro e um agitador magnético. A caixa de madeira de coloração preta com dimensões de 40 x 30 x 25 cm, teve toda a sua superfície interior recoberta com papel alumínio. O reator consistiu em um béquer encamisado de vidro borossilicato com flange tipo *O-ring*, com capacidade máxima de 200 mL, conectado à um sistema de refrigeração constituído por mangueiras e balde com gelo para garantir a recirculação constante da água na faixa de temperatura desejada. Esse reator foi posicionado em cima de um agitador magnético e a 15 cm do sistema de iluminação. A fim de maximizar a radiação, uma fita de LED (Iluminim), de potência 60 $\mu\text{W cm}^{-2}$ e faixa de comprimentos de onda de 380 a 750 nm, foi enrolada em tubo de PVC no formato de U.

Figura 6. Representação do sistema de fotodegradação utilizado nas reações de degradação do antibiótico LEV (Fonte: foto tirada pela autora).



O sistema era montado no dia das reações e a estabilização da lâmpada era feita 45 minutos antes do início da reação.

3.3.2 Sistema homogêneo

As reações de degradação do fármaco levofloxacino foram realizadas em frascos de reação sem tampa com capacidade máxima de 8 mL, que foram colocados dentro

do fotoreator (item 3.3.1). Para as reações de fotodegradação, o sistema de iluminação por LED era ligado, enquanto as reações de catálise na ausência de luz eram feitas no escuro dentro da mesma caixa. Utilizaram-se relações em quantidade de substância entre porfirina:substrato:oxidante iguais a 1:10:50, 1:10:100 e 1:10:200. Aos frascos foram adicionados o oxidante ($3,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$), 2,5 mL de uma solução do LEV ($6,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$), 62,5 μL de solução de porfirina ($2,4 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$) e 2,4 mL de água destilada totalizando o volume final de reação de 5 mL. Os oxidantes utilizados foram iodobenzeno diacetato, peróxido de hidrogênio e Oxone[®]. As porfirinas utilizadas foram H₂T4CPP e H₂T4SPP. As reações foram mantidas sob agitação magnética durante 4 (quatro) horas na faixa de temperatura entre 18 e 22 °C, mantida com banho de água e gelo. Terminado este tempo, o frasco era centrifugado por 1 minuto a 3000 rpm e uma alíquota de 1,5 mL de reação era transferida para o frasco apropriado para injeção no cromatógrafo a líquido.

Reações controle (na ausência de catalisador e/ou de oxidante) foram realizadas seguindo este mesmo procedimento descrito.

As reações foram realizadas uma única vez e analisadas por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE, item 3.4). Todos os produtos de reação de degradação do antibiótico foram analisados por espectrometria de massas (EM e EM/EM, item 3.5).

3.3.3 Sistema heterogêneo

As reações de degradação do LEV foram realizadas em frascos de reação sem tampa com capacidade máxima de 8 mL, que foram colocados dentro do fotoreator (item 3.3.1). Para as reações de fotodegradação, o sistema de iluminação por LED era ligado, enquanto as reações de catálise na ausência de luz eram feitas dentro da mesma caixa, com o sistema de LED desligado. Os valores de *loading* de porfirina nos materiais *á* foram previamente apresentados (item 3.2). Utilizaram-se relações em quantidade de substância entre catalisador heterogêneo:substrato:oxidante iguais a 1:10:50, 1:10:100 e 1:10:200. Aos frascos foram adicionados o oxidante ($3,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$), 2,5 mL de uma solução do LEV ($6,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$), $1,5 \times 10^{-8} \text{ mol}$ de porfirina imobilizada no catalisador heterogêneo e 2,4 mL de água. Os oxidantes utilizados foram iodobenzeno diacetato, peróxido de hidrogênio e Oxone[®]. As reações foram mantidas sob agitação magnética durante 4 (quatro) horas na faixa de temperatura entre 18 e 22 °C, mantida com banho de água e gelo. Terminado este tempo, o frasco era centrifugado por 1 minuto a 3000 rpm e uma alíquota de 1,5 mL de reação era transferida para o frasco apropriado para injeção no cromatógrafo a líquido.

As reações de degradação do LEV também foram realizadas por fotólise (apenas na presença de luz, sem presença de oxidante e/ou catalisador), fotocatalise (na presença de luz e de um catalisador) e apenas na presença do oxidante ou do suporte TiO_2 (sistemas controle, do oxidante e do catalisador, respectivamente). Todos os produtos de reação de degradação do antibiótico foram analisados por espectrometria de massas (EM e EM/EM, item 3.5).

3.4 Análise do antibiótico levofloxacino por cromatografia líquida de alta eficiência

A fim de se determinar o grau de degradação do LEV, as misturas de reações foram analisadas quantitativamente por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). O método empregado consistia em uma mistura de água deionizada acidificada (eluente A, TFA a 0,045% v/v) e acetonitrila acidificada (eluente B, TFA a 0,045% v/v). Para a eluição dos componentes da mistura de reação foi empregada uma mistura dos eluentes A e B na proporção 1:1 (v/v). O cromatógrafo operou no modo de análise isocrático por 10 minutos, nas seguintes condições: fluxo de $0,7 \text{ mL min}^{-1}$, comprimento de onda de análise em 295 nm, volume de injeção de 10 μL .

3.5 Análise do antibiótico levofloxacino por espectrometria de massas

Os produtos de degradação do LEV formados nas reações descritas nos itens prévios desta metodologia foram identificados por espectrometria de massas no Laboratório de Metabolômica e Proteômica do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG (LMProt, ICB/UFMG) em colaboração com o Prof. Dr. Thiago Verano Braga. Os produtos de degradação do LEV foram analisados por injeção direta, com as amostras previamente filtradas em ponteiras em polipropileno com algodão. O espectrômetro foi operado no modo positivo, nas seguintes condições: tensão no capilar de 3,6 kV, temperatura da fonte de 150 °C e um fluxo de N_2 de $5,0 \text{ mL min}^{-1}$ a uma pressão de 6 bar. Os produtos de degradação foram fragmentados no modo EM/EM manual, em analisador do tipo quadrupolo, em que foi aplicada uma energia de 10 eV para induzir a fragmentação dos produtos selecionados. O tempo de análise para cada amostra, sendo EM ou EM/EM, foi de 1 minuto. Todos os espectros de massas foram registrados na faixa de m/z de 50 a 900 e os dados foram posteriormente analisados no software *MassLynx*, versão 4.0.

3.6 Estudos de toxicidade

Os ensaios de toxicidade dos sistemas de degradação do levofloxacino foram realizados pela estudante de doutorado Juliana Martins Ribeiro, sob orientação da Profa. Dra. Elaine Maria de Souza-Fagundes, ambas do Departamento de Fisiologia e Biofísica, Instituto de Ciências Biológicas da UFMG.

Para verificar se os reagentes (substrato, catalisadores e oxidantes) e os produtos de degradação do levofloxacino poderiam ser tóxicos, foi realizado o teste de toxicidade utilizando células embrionárias humanas (HEK-293).

Foram verificadas a toxicidade, em relação à concentração do antibiótico ($3,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$), dos oxidantes $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, H_2O_2 e Oxone[®] ($3,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$), dos catalisadores heterogêneos ($\text{H}_2\text{T4SPP-TiO}_2$, $\text{H}_2\text{T4CPP-TiO}_2$), do suporte (TiO_2 comercial) e dos produtos de reação ($\leq 3,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$), separadamente, conforme descrito na tese de doutorado da aluna Ana Luísa Lage²⁸ e no artigo publicado pelo grupo de pesquisa¹⁰⁷.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Fotodegradação do levofloxacino

Pesquisadores têm estudado a degradação do levofloxacino utilizando diferentes estratégias^{45,46,54,55,70,109,115,136–138}, porém na literatura existe apenas um estudo envolvendo a degradação desse antibiótico por porfirinas¹⁰⁹. No estudo desenvolvido por Lage e colaboradores¹⁰⁹, os sistemas envolvendo a degradação homogênea do LEV consistiam de porfirinas de manganês ([Mn^{III}(T4CPP)] ou [Mn^{III}(Br₈T4CPP)] – estruturas podem ser visualizadas no Apêndice A) e oxidantes (PhIO, PhI(OAc)₂, H₂O₂ ou *m*-cpba) em acetonitrila ou mistura tampão fosfato/acetonitrila, por 24 horas. Os resultados obtidos pelos pesquisadores foram, em sua maioria, elevados, estando a degradação do LEV entre 3 e 99%, a depender do oxidante utilizado, o que sugere a utilização de porfirinas como sendo um caminho promissor para a degradação desse e de outros contaminantes ambientais. Tendo em vista tais resultados e as muitas possibilidades de variáveis a serem estudadas no processo de degradação citado, essa dissertação teve como proposta o desenvolvimento de sistemas de degradação do antibiótico LEV mediados por luz, com o objetivo de melhorar os sistemas já estudados¹⁰⁹, buscando manter altos os valores de degradação. Além disso, a possibilidade de utilização de radiação amplamente disponível, a luz visível, poderia resultar em redução do tempo de reação.

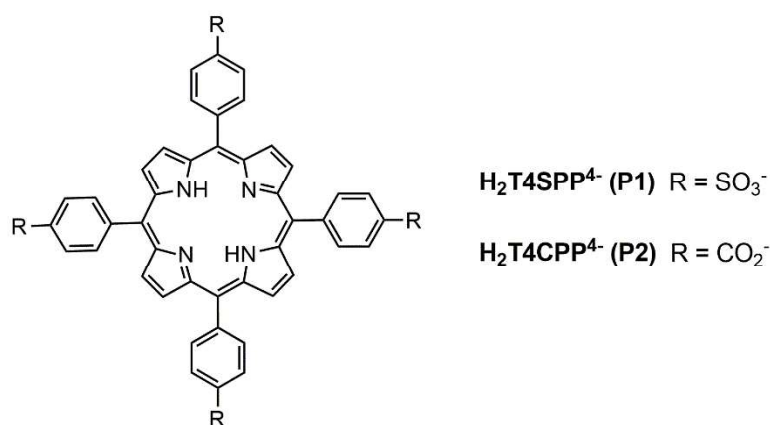
Apesar da otimização do sistema catalítico ter sido realizada no trabalho de Lage e colaboradores¹⁰⁹, por meio da análise do solvente, dos oxidantes, tempo de reação e razão em quantidade de substância (catalisador:antibiótico:oxidante), novas condições foram escolhidas a fim de atender às especificidades dos sistemas fotocatalíticos.

O solvente escolhido para as reações de fotodegradação do antibiótico levofloxacino catalisadas por porfirinas, no presente trabalho, foi a água, visto que os compostos porfirínicos e o antibiótico apresentam solubilidade em meio aquoso. Mantiveram-se, assim, cada catalisador empregado e o substrato/contaminante na mesma fase, além do uso desse solvente permitir que os sistemas catalisados estivessem mais próximos aos sistemas reais e, na ausência de solventes orgânicos, ou sejam, fossem sistemas catalíticos mais ambientalmente amigáveis.

A concentração do levofloxacino utilizada ($3,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹) foi a mesma empregada no trabalho publicado por Lage e colaboradores, para fins de comparação, uma vez que representa o único trabalho que apresenta a degradação desse antibiótico por catalisadores porfirínicos.


Os catalisadores escolhidos foram duas porfirinas aniônicas comerciais: H_2T4SPP^{4-} , denominada como **P1** e H_2T4CPP^{4-} , denominada como **P2** (Figura 7). Elas foram escolhidas por permitirem a adequada funcionalização do TiO_2 para obtenção de catalisadores heterogeneizados^{103,110,111}, como será discutido posteriormente. Além disso, Gaeta e colaboradores relataram, em sua publicação de 2020, que sistemas aniônicos (por exemplo, a própria porfirina **P2**) levaram a maiores rendimentos de oxigênio singlete quando comparado aos sistemas catiônicos¹⁰³. Assim, as porfirinas já seriam promissoras agentes capazes de formar espécies reativas de oxigênio, importantes para a degradação do LEV nos processos catalisados por **P1** e **P2**, ambas porfirinas aniônicas.

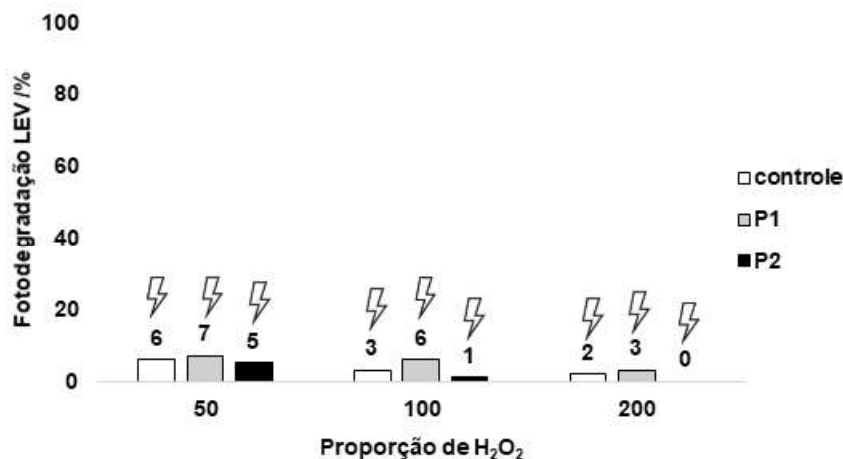
Figura 7. Porphirinas comerciais H_2T4SPP^{4-} (**P1**) e H_2T4CPP^{4-} (**P2**) utilizadas nesse trabalho (Fonte: elaborada pela autora).



Após terem sido estabelecidos todos os parâmetros a serem avaliados, os sistemas de degradação foram estudados. Com o objetivo de tornar os sistemas ambientalmente amigáveis, o oxidante peróxido de hidrogênio foi inicialmente escolhido, visto que é solúvel em água, é bom receptor de elétrons e gera subprodutos não tóxicos, como oxigênio molecular e água¹³⁹.

É possível observar na Figura 8 que os sistemas empregando esse oxidante levaram a baixos valores de degradação do LEV na presença de luz visível.

Figura 8. Fotodegradação do levofloxacino por H_2O_2 catalisada por porfirinas em água. Relação em quantidade de substância entre catalisador:LEV: H_2O_2 1:10:50, 1:10:100 ou 1:10:200 (proporção de oxidante é descrita como sendo o eixo das ordenadas). Reações controle foram realizadas na ausência dos catalisadores. Agitação magnética por 4 horas a $(20 \pm 2) ^\circ C$, sob irradiação de LED branco. ().



Podem-se considerar duas razões que justifiquem os baixos valores de degradação observados para o LEV na presença desse oxidante:

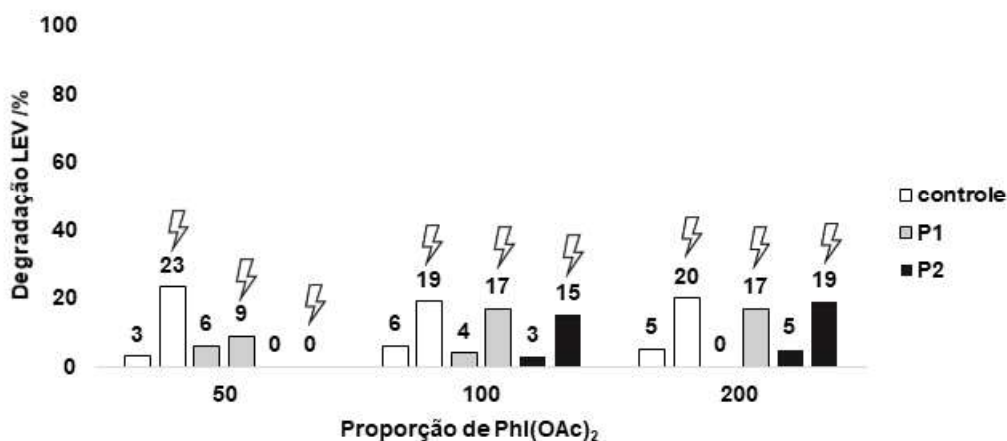
(a) ocorrência de desproporcionamento de H_2O_2 em água e oxigênio¹⁴⁰, como acontece em alguns organismos que possuem esse oxidante como metabólito natural¹⁴¹. Para tentar minimizar esse efeito, reações com adições particionadas de H_2O_2 ao longo do tempo total de reação foram realizadas. No entanto, os sistemas não trouxeram ganhos significativos para a fotodegradação (estes resultados não estão mostrados, mas foi observada degradação máxima de 5%);

(b) H_2O_2 possui maior eficiência fotocatalítica na região do ultravioleta, mais especificamente abaixo de 300 nm ¹⁴². Nesta condição (radiação UV), o oxidante é capaz de gerar mais espécies reativas de oxigênio, tais como radicais hidroxila (OH^\bullet), radicais superóxido ($O_2^{\bullet-}$) e radicais hidroperóxidos (HOO^\bullet)^{140,141,143}. Existem poucos estudos na literatura que utilizam apenas o oxidante e a luz visível. Asha e Badamali¹⁴⁴ relataram interessantes resultados na fotodegradação da lignina ($> 60\%$, 1 hora de irradiação) pelo oxidante peróxido de hidrogênio e luz visível. Neste trabalho¹⁴⁴, os autores enfatizaram a necessidade de otimização da relação em quantidade de substância entre substrato:oxidante para se atingir altos valores de fotodegradação do substrato de interesse.

Tendo em vista os baixos resultados de degradação observados empregando o oxidante ambientalmente amigável H_2O_2 , resolveu-se estudar um oxidante do tipo

iodoareno. Apesar do iodosilbenzeno (PhIO) ser o oxidante clássico para modelos biomiméticos do citocromo P450 em reações de oxidação¹⁴⁵, demanda investimentos para sua síntese e tem elevado potencial explosivo. Interessantemente, o PhI(OAc)₂ é comercialmente disponível e apresenta menor periculosidade em relação ao PhIO. Estudos na literatura já relataram que a atividade de PhI(OAc)₂ pode ser semelhante à do PhIO^{146,147}, com a possível geração de PhIO *in situ* na presença de água¹⁴⁸. Por essas razões, o oxidante do tipo iodoareno PhI(OAc)₂ foi escolhido em alternativa ao PhIO^{28,98,149,150} para os estudos desenvolvidos nesse trabalho. A Figura 9 contém os resultados da degradação do antibiótico LEV nos sistemas contendo PhI(OAc)₂ como oxidante para ambos os catalisadores porfirínicos.

Figura 9. Fotodegradação do Levofloxacino por PhI(OAc)₂ catalisada por porfirinas em água. Relação em quantidade de substância entre catalisador:LEV:PhI(OAc)₂ 1:10:50, 1:10:100 ou 1:10:200 (proporção de oxidante é descrita como sendo o eixo das ordenadas). Reações controle foram realizadas na ausência de catalisadores e/ou luz. Agitação magnética por 4 horas a (20 ± 2) °C, sob irradiação de LED branco (⚡). Reações sem este símbolo foram realizadas na ausência de luz).



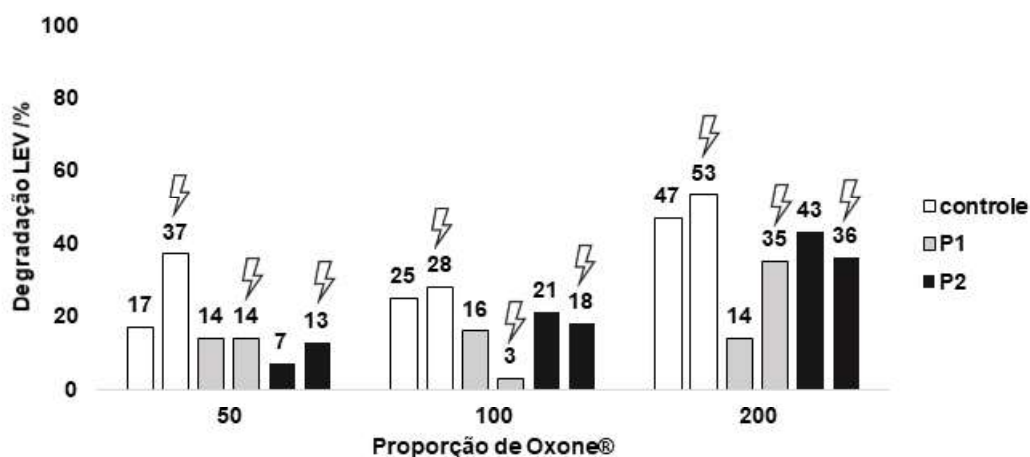
Os resultados de degradação para esses sistemas foram um pouco melhores do que aqueles observados para os sistemas contendo peróxido de hidrogênio como oxidante (Figura 8). No entanto, ainda apresentam baixos valores de degradação do LEV, independente da proporção de oxidante empregada. Além disso, observa-se, em relação aos sistemas controle, que as porfirinas poderiam estar inibindo a atuação do oxidante. Assim, buscou-se por outro oxidante que pudesse apresentar melhor desempenho quando combinado às porfirinas estudadas.

O oxidante monoperoxissulfato de potássio (KHSO₅ .0,5KHSO₄ .0,5K₂SO₄), comercialmente conhecido como Oxone, pertence à classe dos perácidos. Foi escolhido devido a sua elevada solubilidade em água, por apresentar baixo custo, não

gerar subprodutos tóxicos e por sua alta capacidade e atividade na geração de radicais $\text{SO}_4^{\cdot-131}$. Nos últimos anos, o interesse por geradores de radicais $\text{SO}_4^{\cdot-}$ tem aumentado devido a essa espécie de radicais ter uma maior seletividade, maior tempo de vida e capacidade semelhante ou maior de degradação e/ou mineralização de contaminantes emergentes quando comparado aos radicais hidroxila¹⁵¹.

O grau de degradação do LEV na presença do oxidante Oxone[®], mostrados na Figura 10, foi maior do que aqueles observados nos sistemas com os oxidantes do tipo peróxido e iodoareno (Figuras 8 e 9). No entanto, os sistemas controle, na ausência de qualquer uma das porfirinas, levaram a maiores graus de degradação do LEV em relação aos sistemas catalisados. Neste conjunto de sistemas, pode-se observar que o emprego de maior proporção de oxidante (sistemas controle) levou a um aumento nos valores de fotodegradação, porém ainda não tão elevados, quando se observam os valores já descritos na literatura por Lage e colaboradores¹⁰⁹, que alcançaram 99% de degradação do LEV.

Figura 10. Fotodegradação do Levofloxacino por Oxone[®] catalisada por porfirinas em água. Relação em quantidade de substância entre catalisador:LEV:Oxone[®] 1:10:50, 1:10:100 ou 1:10:200 (proporção de oxidante é descrita como sendo o eixo das ordenadas). Reações controle foram realizadas na ausência de catalisadores e/ou luz. Agitação magnética por 4 horas a $(20 \pm 2)^\circ\text{C}$, sob irradiação de LED branco (⚡). Reações sem este símbolo foram realizadas na ausência de luz).



Tendo em vista os baixos graus de degradação do LEV em meio homogêneo catalisado pelas porfirinas **P1** e **P2** na presença/ausência de oxidante, optou-se pelo investimento em sistemas heterogeneizados, a fim de se aumentar o grau de fotodegradação do antibiótico (ainda em tempo curto), buscando um efeito sinérgico nessa associação entre o catalisador porfirínico e o suporte (descrito a seguir), além de

se buscar um sistema que possibilitasse o reúso do fotocatalisador. Conforme já apresentado na introdução, o suporte escolhido para a imobilização dos catalisadores porfirínicos foi o TiO_2 .

Comercialmente disponível e de baixo custo, o TiO_2 é um semicondutor inerte, não tóxico e fotoquimicamente estável^{111,131}. Na literatura existem diversos trabalhos empregando esse semicondutor em suas mais variadas formas nanoestruturadas: partículas, tubos, fios e *rods*, em processos de degradação fotocatalítica de contaminantes emergentes^{117,130,144,152}. Sabe-se, no entanto, que o semicondutor é mais eficiente quando submetido à luz ultravioleta, devido ao seu largo *bandgap* ($\sim 3,2$ eV)¹¹⁷. Para aumentar sua fotoresposta à luz visível, faz-se necessária a fotossensibilização com diferentes moléculas conectadas ao TiO_2 , com destaque para as porfirinas¹¹¹.

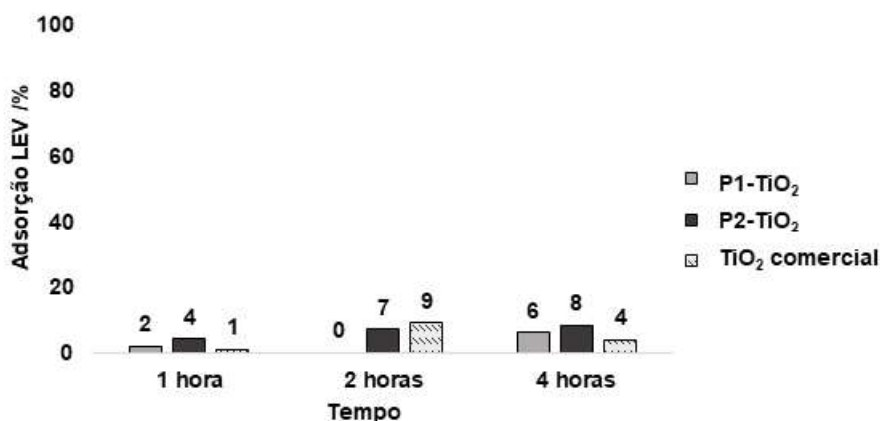
As porfirinas **P1** e **P2** foram imobilizadas previamente ao desenvolvimento deste trabalho, de forma independente, em dióxido de titânio (TiO_2) pela aluna de iniciação científica voluntária Ana Flávia da Silva Reis, integrante do grupo de pesquisa. O TiO_2 comercial P25 Degussa utilizado, disponível no laboratório, é constituído por uma mistura de 80:20 das fases anatase:rutilo. A porfirina $\text{H}_2\text{TSP}^{4-}$, **P1**, possui quatro grupos sulfonatos que a torna mais hidrofílica e facilitam sua ligação na superfície do TiO_2 ¹¹⁰. A porfirina $\text{H}_2\text{T4CPP}^{4-}$, **P2**, por sua vez, possui quatro grupos carboxilatos, o que também facilita o ancoramento na superfície do semicondutor¹⁰³.

O primeiro trabalho envolvendo fotodegradação de antibióticos, a oxitetraciclina e o ácido oxolínico, em meio aquoso por TiO_2 modificado com porfirinas, dentre elas a **P2**, foi publicado recentemente, em 2020¹⁰³. Gaeta e colaboradores¹⁰³ destacaram, nesse trabalho, a necessidade da investigação dos tipos de fotossensibilizadores e dos possíveis mecanismos de geração de radicais no sistema.

Ao contrário dos sistemas homogêneos, nos quais todas as substâncias estão em uma mesma fase, os sistemas heterogeneizados necessitam também de estudos de adsorção do substrato no semicondutor, na ausência ou presença de catalisador porfirínico. Trabalhos envolvendo TiO_2 , independentemente da forma nanoestruturada, tem descrito os testes de adsorção do LEV em diferentes tempos, na ausência de luz, antes de iniciarem os processos de fotocatalise^{49,58,114,153}. Em 2012, Sturini e colaboradores relataram apenas 6% de adsorção do LEV em TiO_2 após 2 horas de teste¹⁵⁴. É importante destacar que, apesar de aparentemente o grau de adsorção do LEV em TiO_2 ser insignificante se comparado aos valores de degradação desse contaminante, nem todos os estudos apresentam ou descrevem os valores dos testes de adsorção ou sequer descrevem sua realização.

Os resultados dos testes de adsorção do LEV nos diferentes materiais utilizados para fotodegradação heterogênea estão representados na Figura 11.

Figura 11. Adsorção do Levofloxacino nos fotocatalisadores **P1-TiO₂**, **P2-TiO₂** e TiO₂ comercial em água. Relação em quantidade de substância entre catalisador:LEV 1:10. Agitação magnética por 1, 2 ou 4 horas a (20 ± 2) °C, na ausência de luz.



Os resultados da adsorção do LEV nos materiais não ultrapassaram o valor de 9%, sendo considerados não significativos. Dessa forma, para os experimentos de fotodegradação optou-se por não destinar um tempo prévio de agitação do sistema no escuro, para o acontecimento de processos adsorptivos. Experimentos para avaliar a cinética de adsorção do LEV nos materiais não puderam ser realizados devido à interrupção das atividades em decorrência da pandemia.

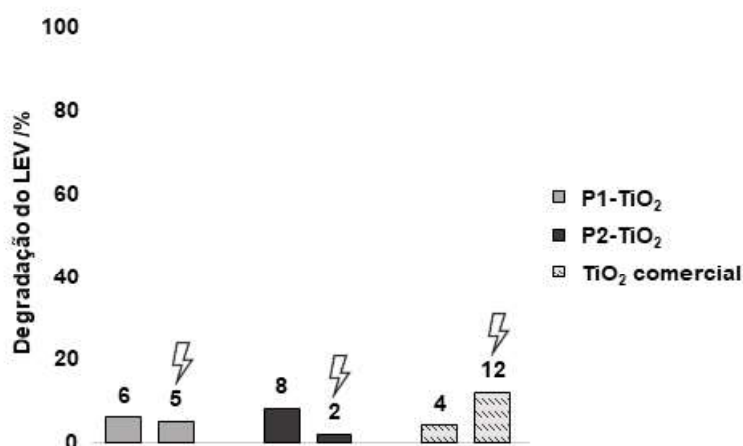
Os sistemas heterogêneos/heterogeneizados de fotocatalise normalmente não empregam oxidantes “extras” nas reações^{51,58,159,160,70,114,153–158} e utilizam apenas o oxigênio molecular da própria atmosfera (dissolvido no solvente) ou água adsorvida na superfície do semicondutor, que leva à formação de espécies reativas de oxigênio, responsáveis pela degradação dos contaminantes estudados. Testes de degradação na ausência de oxidantes (adicionados) foram realizados e observou-se que os sistemas heterogeneizados **P1-TiO₂** e **P2-TiO₂** não foram eficientes (Figura 12).

Recentemente, Savitha e colaboradores mostraram que a presença de oxigênio molecular adicional no meio de reação não seria primordial para a reação ocorrer. Os autores realizaram a fotodegradação da famitidina (da classe dos fármacos antiácidos e antiulcerosos) promovida pelo fotocatalisador **P2** heterogeneizado em nanotubos de dióxido de titânio e realizaram experimentos em atmosfera de N (deficiente em oxigênio). Eles observaram que a fotodegradação era similar àquela que ocorria no sistema catalisado rico em oxigênio molecular. Segundo os autores, na presença de pouco oxigênio molecular, o buraco formado no orbital HOMO da **P2**, após a

fotoexcitação, atuou como melhor agente oxidante que o oxigênio singlete, levando à regeneração da **P2**. A recombinação do par elétron/buraco ocorre se algum dos processos supracitados acontece de forma lenta.

Dessa forma, nas reações realizadas e apresentadas na Figura 12, esperava-se observar se o próprio oxigênio molecular presente no meio de reação seria suficiente para auxiliar no processo de formação de espécies reativas de oxigênio; pelos resultados, confirma-se que os materiais testados não foram eficientes para a formação de espécies reativas de oxigênio que levassem a um elevado grau de degradação do LEV.

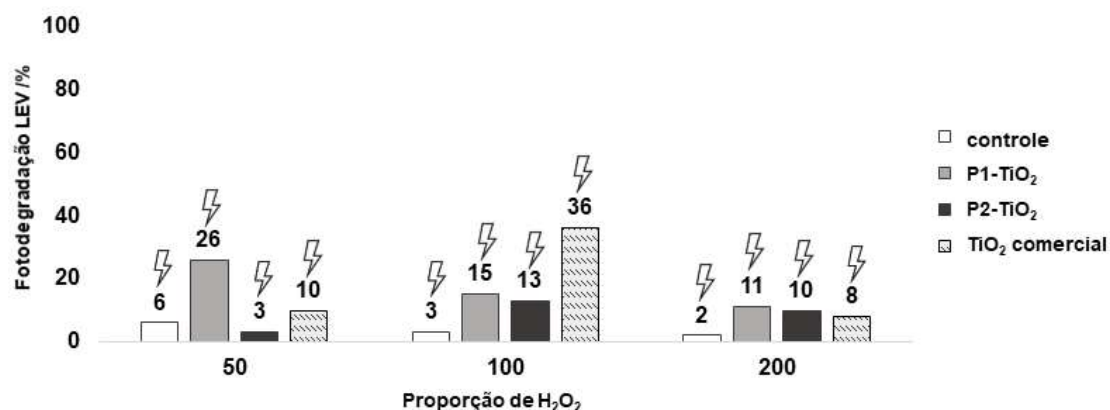
Figura 12. Degradação do Levofloxacino pelos fotocatalisadores **P1-TiO₂**, **P2-TiO₂** e **TiO₂ comercial** na ausência de qualquer oxidante adicional em água. Relação em quantidade de substância entre catalisador:LEV 1:10. Agitação magnética por 4 horas a (20 ± 2) °C, na ausência de luz ou sob irradiação de LED branco (⚡). Reações sem este símbolo foram realizadas na ausência de luz).



Diante dos resultados da Figura 12, considerou-se necessário investir no uso dos oxidantes supracitados de forma a permitir a formação de espécies reativas capazes de degradar o LEV. Nos últimos anos, alguns trabalhos relataram altos valores de fotodegradação para o LEV empregando diferentes outros tipos de fotocatalisadores e, em sua maioria, o oxidante utilizado era o Oxone[®] 37,43,115,161,162. Os resultados serão apresentados por oxidante nas Figuras 13 a 15.

A fotodegradação do LEV para os sistemas contendo o peróxido de hidrogênio (Figura 13) apresentaram baixos valores, mesmo na presença dos catalisadores heterogeneizados. Quando comparados aos sistemas homogêneos (Figura 8) não houve aumento significativo na fotodegradação.

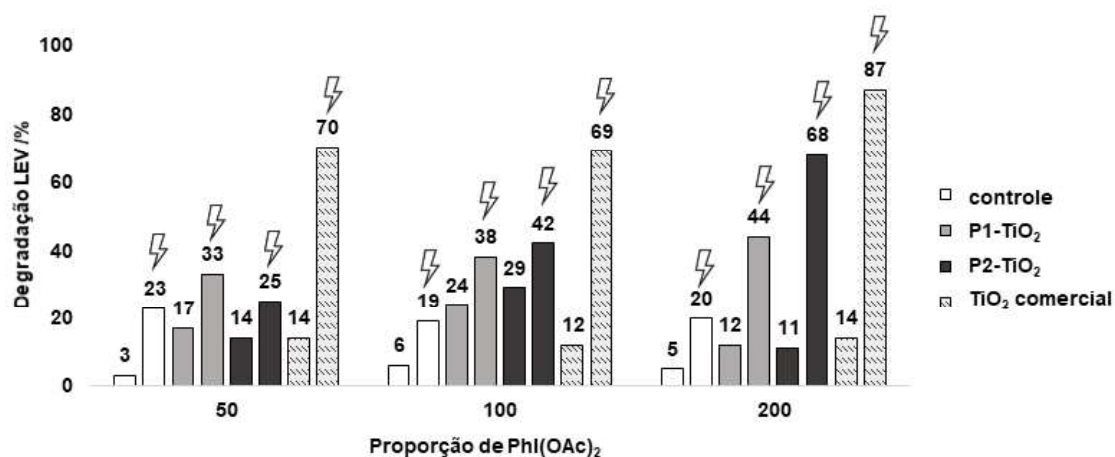
Figura 13. Fotodegradação do levofloxacinol por H_2O_2 pelos fotocatalisadores **P1-TiO₂**, **P2-TiO₂** e TiO₂ comercial em água. Relação em quantidade de substância entre catalisador:LEV:H₂O₂ 1:10:50, 1:10:100 ou 1:10:200 (proporção de oxidante é descrita como sendo o eixo das ordenadas). Reações controle foram realizadas na ausência dos catalisadores. Agitação magnética por 4 horas a (20 ± 2) °C, sob irradiação de LED branco (⚡).



Em 2017, Kang e colaboradores¹⁶³ realizaram estudos de fotodegradação do corante rodamina B empregando peróxido de hidrogênio e dióxido de titânio, em sua forma comercial P25. Nesse trabalho, os autores relataram que o papel do peróxido de hidrogênio seria fotossensibilizar o semicondutor TiO₂, induzindo sua atividade na região da luz visível. Isso poderia ser explicado devido ao H₂O₂ ser capaz de gerar espécies reativas de oxigênio, ser bom receptor de elétrons, levando a uma diminuição do *bandgap* e, conseqüente, aumento da fotoresposta do semicondutor na luz visível. Dessa forma, os sistemas estudados alcançaram 60% de fotodegradação do corante após 210 minutos de irradiação. Infelizmente, o peróxido de hidrogênio não se mostrou um oxidante tão eficiente quando combinados aos materiais heterogeneizados descritos nesse trabalho (Figura 13).

Os sistemas heterogeneizados empregando o iodobenzeno diacetato, representados na Figura 14, levaram a valores de fotodegradação mais altos quando comparados aos respectivos sistemas homogêneos (Figura 9).

Figura 14. Fotodegradação do Levofloxacino por $\text{Pht}(\text{OAc})_2$ catalisada pelos fotocatalisadores **P1-TiO₂**, **P2-TiO₂** e **TiO₂ comercial** em água. Relação em quantidade de substância entre catalisador:LEV:H₂O₂ 1:10:**50**, 1:10:**100** ou 1:10:**200** (proporção de oxidante é descrita como sendo o eixo das ordenadas). Reações controle foram realizadas na ausência de catalisadores e/ou luz. Agitação magnética por 4 horas a (20 ± 2) °C, sob irradiação de LED branco (☀). Reações sem este símbolo foram realizadas na ausência de luz).

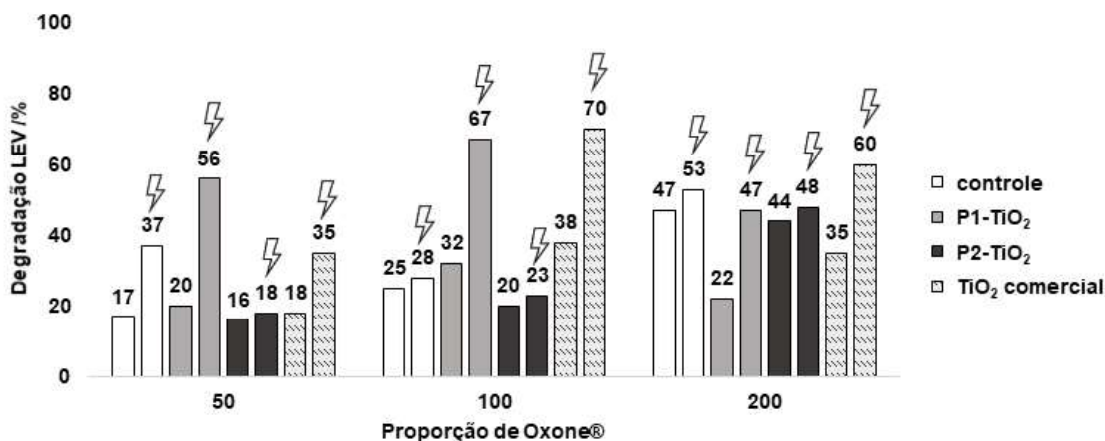


Observa-se que o aumento da proporção de oxidante utilizado promove o aumento no valor de fotodegradação do LEV. Assim, a proporção 200 de $\text{Phi}(\text{OAc})_2$, em relação ao catalisador, mostrou-se a mais promissora dentro deste conjunto estudado.

A ausência de metais nas porfirinas impossibilita que os sistemas estudados sejam semelhantes aos clássicos sistemas biomiméticos do citocromo P450, pois não ocorre a formação de espécies ativas de alta valência centradas no centro metálico porfirínico. Considerando o uso de luz e de porfirinas base livre, a formação das espécies reativas a partir de um composto contendo um átomo de iodo hipervalente, neste caso o iodobenzeno diacetato, poderia ocorrer por três vias: quebra homolítica da ligação iodo-oxigênio formando biradicaís mediado por luz; transferência de único elétron formando radicais na presença de fotocatalisadores e/ou decomposição do próprio oxidante em fragmentos radicalares na presença de luz^{164,165}. Outros estudos precisam ser realizados de forma a permitir se fazer qualquer proposta sobre o(s) possível(is) mecanismo(s) que ocorreu(ram), uma vez que o presente trabalho parece ser o primeiro estudo de fotocatalise envolvendo porfirinas base livre e esse oxidante.

Em relação aos sistemas heterogeneizados utilizando o Oxone (Figura 15), observa-se que o aumento da quantidade de oxidante empregado não necessariamente leva ao aumento do valor de degradação do LEV.

Figura 15. Fotodegradação do Levofloxacin por Oxone[®] catalisada pelos fotocatalisadores **P1-TiO₂**, **P2-TiO₂** e TiO₂ comercial em água. Relação em quantidade de substância entre catalisador:LEV:H₂O₂ 1:10:**50**, 1:10:**100** ou 1:10:**200** (proporção de oxidante é descrita como sendo o eixo das ordenadas). Reações controle foram realizadas na ausência de catalisadores e/ou luz. Agitação magnética por 4 horas a (20 ± 2) °C, sob irradiação de LED branco (☀). Reações sem este símbolo foram realizadas na ausência de luz).



Zhong e colaboradores¹¹⁵ mostraram resultados similares quando aumentaram a proporção do oxidante na degradação de LEV em meio aquoso. De acordo com os autores, isso poderia ocorrer devido a reações paralelas (equações 1-3) estarem acontecendo por causa do excesso de Oxone[®] no meio reacional¹¹⁵. Dessa forma, haveria o consumo de espécies reativas oxidantes (SO₄^{•-} e [•]OH) em detrimento da degradação do antibiótico levofloxacin.



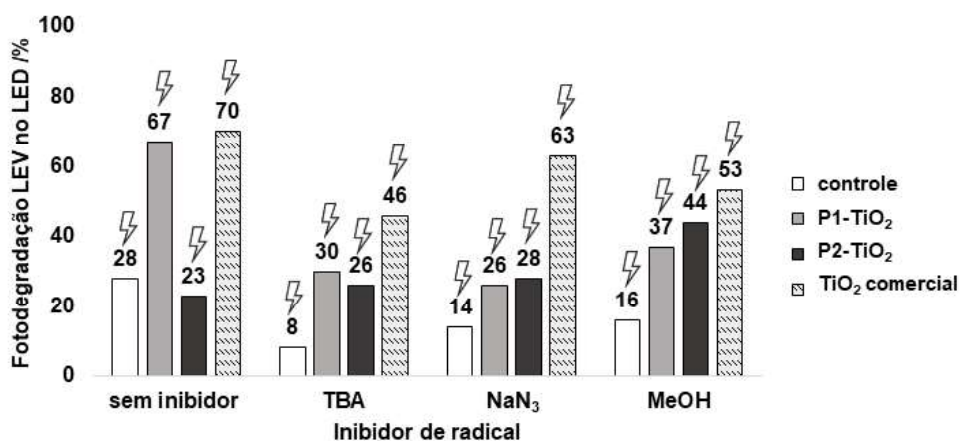
Considerando os sistemas fotocatalíticos mediados por catalisadores porfirínicos imobilizados em TiO₂, na presença de luz branca, tem-se um destaque para o sistema com **P1-TiO₂** na presença de Oxone[®] na relação molar de 1:10:100 (catalisador:LEV:Oxone[®]). Apesar do grau de degradação do LEV ser praticamente igual ao grau observado para o sistema com **P2-TiO₂** na presença de iodobenzeno diacetato na relação em quantidade de substância entre 1:10:200 (catalisador:LEV:Oxone[®]), a quantidade de oxidante utilizado é a metade, o que leva a um menor consumo de insumos, além da menor geração de subprodutos (o iodobenzeno diacetato gera iodobenzeno no meio de reação). Além disso, como será

observado na próxima seção da discussão, o sistema com iodobenzeno diacetato levou à formação de maior quantidade de produtos de degradação (6 produtos) e os produtos de degradação do sistema com Oxone[®] (4 produtos) não se mostraram tóxicos (resultados em outra seção da discussão).

Dessa forma, o sistema com Oxone[®] mostrou-se o mais interessante dentre todos aqueles estudados e, por isso, a fim de se identificar as possíveis espécies reativas geradas no meio reacional, foram feitos experimentos utilizando-se inibidores de radicais para estudar a contribuição de diferentes espécies^{114,131,166} na fotodegradação do LEV (Figura 16). O álcool *terc*-butilíco (TBA) atua como inibidor de radicais hidroxila ($\cdot\text{OH}$), a azida de sódio (NaN_3) como inibidor de oxigênio singleto ($^1\text{O}_2$) e o metanol (MeOH) como inibidor de radicais $\text{SO}_4^{\cdot-}$ e $\cdot\text{OH}$. O conjunto de sistema escolhido para esse estudo foi a proporção 100 do Oxone[®], em relação ao catalisador, por apresentarem os melhores resultados de degradação, como já mencionado, empregando uma menor quantidade de oxidante.

Figura 16. Fotodegradação do Levofloxacino por Oxone[®] catalisada pelos fotocatalisadores P1-TiO₂, P2-TiO₂ e TiO₂ comercial em água na presença dos inibidores TBA, NaN₃ e MeOH.

Relação em quantidade de substância entre catalisador:LEV:Oxone[®]:inibidor 1:10:100:1,5. Reações controle foram realizadas na ausência do oxidante. Agitação magnética por 4 horas a $(20 \pm 2) ^\circ\text{C}$, sob irradiação de LED branco (⚡).



Como demonstrado na Figura 16, quase todos os sistemas empregando TBA, NaN₃ e MeOH levaram a menores valores de fotodegradação em relação aos sistemas sem inibidor. Comparando o grau de fotodegradação para cada sistema, observam-se que:

i) Para os sistemas fotolíticos (ausência de fotocatalisador), o valor de fotodegradação do sistema sem inibidor diminuiu em 20%, 14% e 12% na presença de TBA, NaN e

MeOH, respectivamente, o que sugere que a contribuição das espécies reativas poderia ser $\cdot\text{OH} > {}^1\text{O}_2 > \text{SO}_4^{\cdot-}$.

ii) Para os sistemas na presença do fotocatalisador **P1**-TiO₂, a fotodegradação decaiu em 41%, 37% e 30% na presença de NaN₃, TBA e MeOH, respectivamente, o que sugere a ordem de contribuição das espécies como ${}^1\text{O}_2 > \cdot\text{OH}$ e $\text{SO}_4^{\cdot-}$.

iii) Para os sistemas na presença do fotocatalisador TiO₂ comercial, a fotodegradação decresceu em 24%, 17% e 7% na presença de TBA, MeOH, NaN₃, respectivamente, sugerindo que a contribuição das espécies fosse $\cdot\text{OH}$ e $\text{SO}_4^{\cdot-} > {}^1\text{O}_2$.

Assim, notam-se que as três espécies radicalares ${}^1\text{O}_2$, $\text{SO}_4^{\cdot-}$ e $\cdot\text{OH}$ podem contribuir para o processo de fotodegradação do LEV, a depender do fotocatalisador empregado no sistema de reação.

O sistema para o qual não foi possível observar inibição na atividade do oxidante foi aquele contendo o fotocatalisador heterogeneizado **P2**-TiO₂. Esse sistema foi seletivo para o produto de degradação de *m/z* 378 (resultado apresentado na próxima seção da discussão), denominado P27, que é um metabólito. Assim, acredita-se que as reações com esse catalisador heterogeneizado poderiam:

- i) não estar atuando por mecanismo de natureza radicalar, pois mesmo na presença do oxidante, o catalisador foi capaz de modular o mecanismo, direcionando-o para a formação exclusiva do produto P27;
- ii) atuar em um mecanismo radicalar extremamente seletivo, o que seria extremamente fascinante considerando as características de mecanismos radicalares¹⁶⁷.

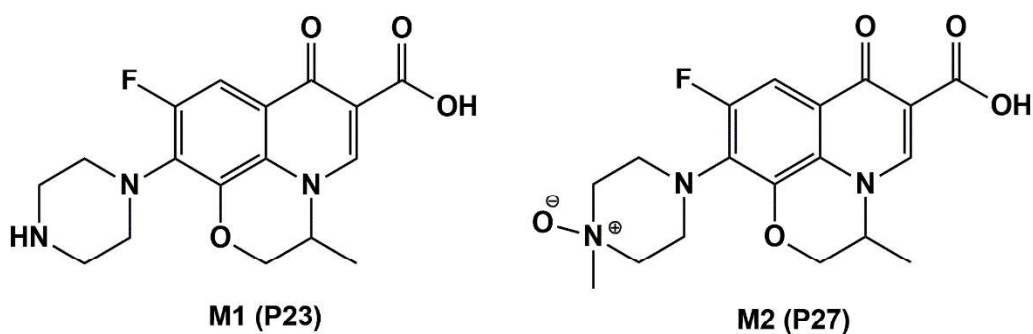
Experimentos de reúso dos materiais fotocatalíticos não foram realizados, pois as porfirinas foram totalmente lixiviadas do suporte inorgânico (este fato foi constatado pela verificação da coloração do material que fica branco no término da reação e também pela observação da presença das porfirinas na solução por meio de análise por espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível). Devido à interrupção das atividades devido à atual pandemia de COVID, os experimentos de caracterização do material ainda não puderam ser realizados. Pretendia-se realizar análises:

- i) por espectroscopia de absorção na região do infravermelho do material fotocatalítico antes e após as reações;
- ii) de superfície por microscopia eletrônica de varredura;
- iii) de ressonância magnética nuclear de sólidos.

3.2 Produtos de degradação do levofloxacin

A biotransformação do LEV no corpo humano leva à formação de dois diferentes compostos, excretados na urina associados ao LEV em sua forma original. Os metabólitos desmetil-levofloxacin (M1) e *N*-óxido levofloxacin (M2) tem suas estruturas representados na Figura 17. Considerando a ingestão de uma dose oral de levofloxacin, cerca de 80% da dose é excretada na urina como LEV não metabolizado e menos que 5% dos metabólitos M1 e M2 após 24 horas¹⁶⁸. Há ainda alguns produtos de LEV conjugados com açúcares, mas que não são possíveis de serem obtidos nos sistemas biomiméticos. Ambos os metabólitos M1 e M2 apresentam modificações no anel piperazínico.

Figura 17. Metabólitos do LEV gerados no organismo dos seres vivos^{168,169}. (A numeração entre parêntesis refere-se à numeração dos produtos observados nas reações realizadas no presente trabalho).



Apesar do uso de porfirinas sintéticas como catalisadores em degradação de fármacos ainda não ser tão amplamente explorado como ocorre em outros sistemas catalíticos, elas são compostos versáteis capazes de promover diversos tipos de reações como, por exemplo, oxidação de compostos aromáticos e desalogenações, atuando como biomiméticos do citocromo P450^{83,85}. Além disso, o uso de porfirinas sintéticas apresenta como vantagem possibilidade de obtenção de metabólitos ou produtos de degradação em estudos *in vitro*.

Dessa forma, os produtos originados na fotodegradação do LEV catalisada pelas porfirinas na presença de oxidantes [PhI(OAc)₂, H₂O₂ ou Oxone[®]] em meio homogêneo e heterogeneizado foram investigados por análises por espectrometria de massas (EM e EM/EM). As propostas de produtos de degradação foram organizadas em ordem crescente de valores de razão massa/carga [M+H]⁺ no Quadro B (Apêndice B, páginas 66-78) e, por isso, não necessariamente apareceram nas figuras em ordem, de P1 a P38. As propostas baseiam-se nas análises de fragmentos obtidos por EM e no conhecimento dos tipos de reações mediadas pelas porfirinas. Consultaram-se outros

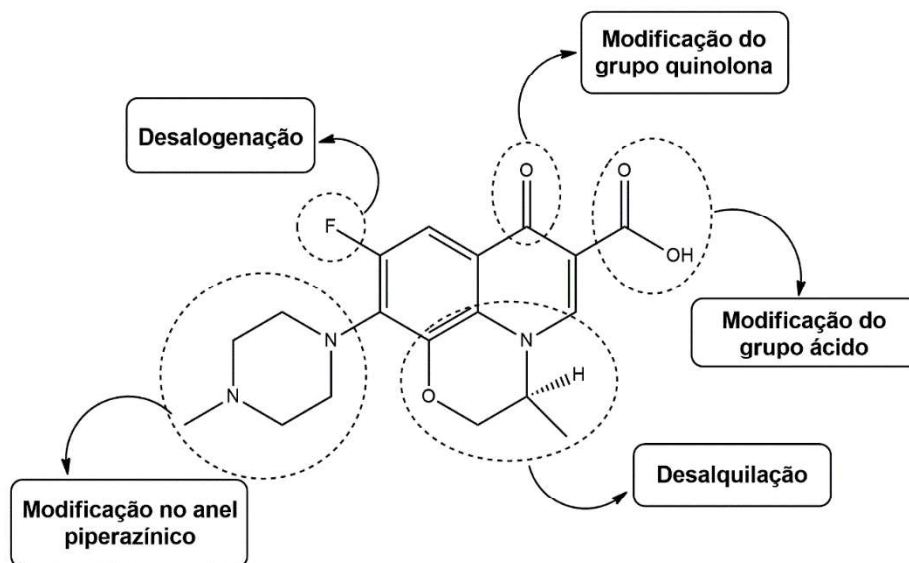
trabalhos da literatura que envolviam a degradação do LEV mediada por outros tipos de catalisadores, além do único trabalho até o momento que envolveu o uso de porfirinas de manganês (conforme já mencionado)¹⁰⁹, a fim de se observar se os sinais observados nas análises por espectrometria de massas corresponderiam a compostos já descritos ou a compostos desconhecidos para a transformação do LEV.

Neste trabalho, foram identificados trinta e oito produtos de degradação do LEV, considerando-se a soma de todos os produtos observados nos diferentes sistemas. Ressalta-se que a quantidade de produtos variou entre 1 e 10 produtos em cada sistema. Dentre eles, foram identificados os dois metabólitos gerados nos sistemas *in vivo* (Figura 17). O metabólito M1 (P23) foi identificado apenas nos sistemas constituídos pela proporção 1:100 LEV:H₂O₂ utilizando P1-TiO₂ e TiO₂ comercial como fotocatalisador. O metabólito M2 (P27) foi identificado em todos os sistemas constituídos pelo oxidante Oxone[®], além de sistemas de H₂O₂ contendo **P2**-TiO₂ e TiO₂ comercial. Nenhum dos metabólitos foi encontrado nos sistemas contendo PhI(OAc)₂.

É interessante observar que os sistemas descritos no presente trabalho foram capazes de provocar a formação de um número muito maior de produtos (38) quando comparados aos sistemas estudados no trabalho anterior do grupo de pesquisa¹⁰⁹ em que se empregou porfirinas de manganês (apenas 9 produtos de degradação do LEV e a formação de apenas um dos metabólitos, o M1). Certamente, podemos atribuir esta diferença aos mecanismos envolvidos nos dois processos em que, no caso das porfirinas de manganês seguem um caminho de formação de espécies ativas de alta valência do catalisador, enquanto no trabalho atual, por serem sistemas fotocatalíticos de porfirinas base livre, os mecanismos estão associados à atuação de espécies reativas radicalares, como já discutido.

Para os sistemas estudados, foram propostas a formação de produtos de hidroxilação, desalogenação, N-desalquilação, descarboxilação e abertura de anel (piperazínico) do LEV. Um esquema simplificado dos tipos de modificações que acontecem em cada parte da estrutura dessa fluoroquinolona é mostrado na Figura 18.

Figura 18. Modificações que ocorrem no LEV promovidas por porfirinas em meio homogêneo e heterogeneizado. (Fonte: Adaptada de Lage²⁸)



Senra-Galvis e colaboradores¹⁷⁰ desenvolveram um estudo teórico/experimental a respeito da relação entre a estrutura e a reatividade na degradação de fluoroquinolonas, incluindo o levofloxacino. Os autores relataram, baseados nos produtos de degradação, que a parte mais reativa da estrutura das fluoroquinolonas encontra-se na porção piperazínica. Apesar do LEV apresentar um grupo metila ligado ao átomo de nitrogênio, o que torna a molécula menos reativa quando comparado às outras fluoroquinolonas (ciprofloxacino e norfloxacino), devido a amina terciária ser degradada mais lentamente, a maior parte dos produtos apresentaria modificações no anel piperazínico.

Apesar de todos os esforços, não foi possível observar um padrão de quebra específico para a fotodegradação do LEV referente a cada sistema de catalisador/oxidante ou mesmo relação molar catalisador:oxidante. No quadro 2, podem-se observar os produtos identificados em cada sistema estudado.

Quadro 2. Produtos de degradação do LEV observados para cada sistema estudado.

Sistemas	Produtos de degradação
Controle Oxone (100)	P11, P15, P24, P27, P29, P30
Oxone (100)/P1	P3, P27
Oxone (100)/P2	P27
Oxone (100)/P1-TiO ₂	P24, P27, P28, P29
Oxone (100)/P2-TiO ₂	P27
Oxone (100)/TiO ₂ comercial	P1, P5, P7, P10, P27, P29
Controle Oxone (200)	P27
Oxone (200)/P1	P14, P16, P27
Oxone (200)/P2	P27
Oxone (200)/P1-TiO ₂	P3, P17, P27
Oxone (200)/P2-TiO ₂	P8, P14, P17, P18, P20, P27
Oxone (200)/TiO ₂ comercial	P3, P14, P27, P33
Controle PhI(OAc) ₂ (100)	P6, P8
PhI(OAc) ₂ (100)/P1	P6, P8, P12, P13, P31, P32, P34, P36, P37, P38
PhI(OAc) ₂ (100)/P2	P6, P8, P31
PhI(OAc) ₂ (100)/P1-TiO ₂	P6, P8
PhI(OAc) ₂ (100)/P2-TiO ₂	P6, P8
PhI(OAc) ₂ (100)/TiO ₂ comercial	P6, P8, P15
Controle PhI(OAc) ₂ (200)	P2, P6, P8, P15, P31, P32
PhI(OAc) ₂ (200)/P1	P6, P8, P19, P31, P32, P34, P35
PhI(OAc) ₂ (200)/P2	P2, P6, P8, P11, P19, P31, P32, P34
PhI(OAc) ₂ (200)/P1-TiO ₂	P2, P6, P8, P9, P13, P31
PhI(OAc) ₂ (200)/P2-TiO ₂	P6, P8, P13, P19, P21, P31
PhI(OAc) ₂ (200)/TiO ₂ comercial	P4, P8, P28
Controle H ₂ O ₂ (100)	P16, P19, P25
H ₂ O ₂ (100)/P1	P18, P22
H ₂ O ₂ (100)/P2	P26
H ₂ O ₂ (100)/P1-TiO ₂	P7, P15, P18, P23, P26
H ₂ O ₂ (100)/P2-TiO ₂	P27
H ₂ O ₂ (100)/TiO ₂ comercial	P23, P27

Dentre os 38 produtos observados por meio das análises por espectrometria de massas, e por comparação direta com dados previamente apresentados em outros

trabalhos, sabe-se que 19 dos produtos de degradação já foram descritos na literatura. Tais produtos foram reunidos a seguir para melhor visualização. Informações mais detalhadas de cada produtos encontram-se no Quadro B (Apêndice B, páginas 66-78). Destaca-se que alguns produtos estão nomeados com mais de uma opção como é o caso do produto P10, para o qual há duas estruturas apresentadas. Isso se deve ao fato de alguns trabalhos da literatura não terem suas propostas baseadas em experimentos de espectrometria de massas sequencial e, por isso, optou-se por apresentar todas as estruturas observadas durante o levantamento bibliográfico, pois seriam coerentes com os dados obtidos no presente trabalho.

Figura 19. Propostas de produtos de fotodegradação do levofloxacin catalisada por porfirinas em água.

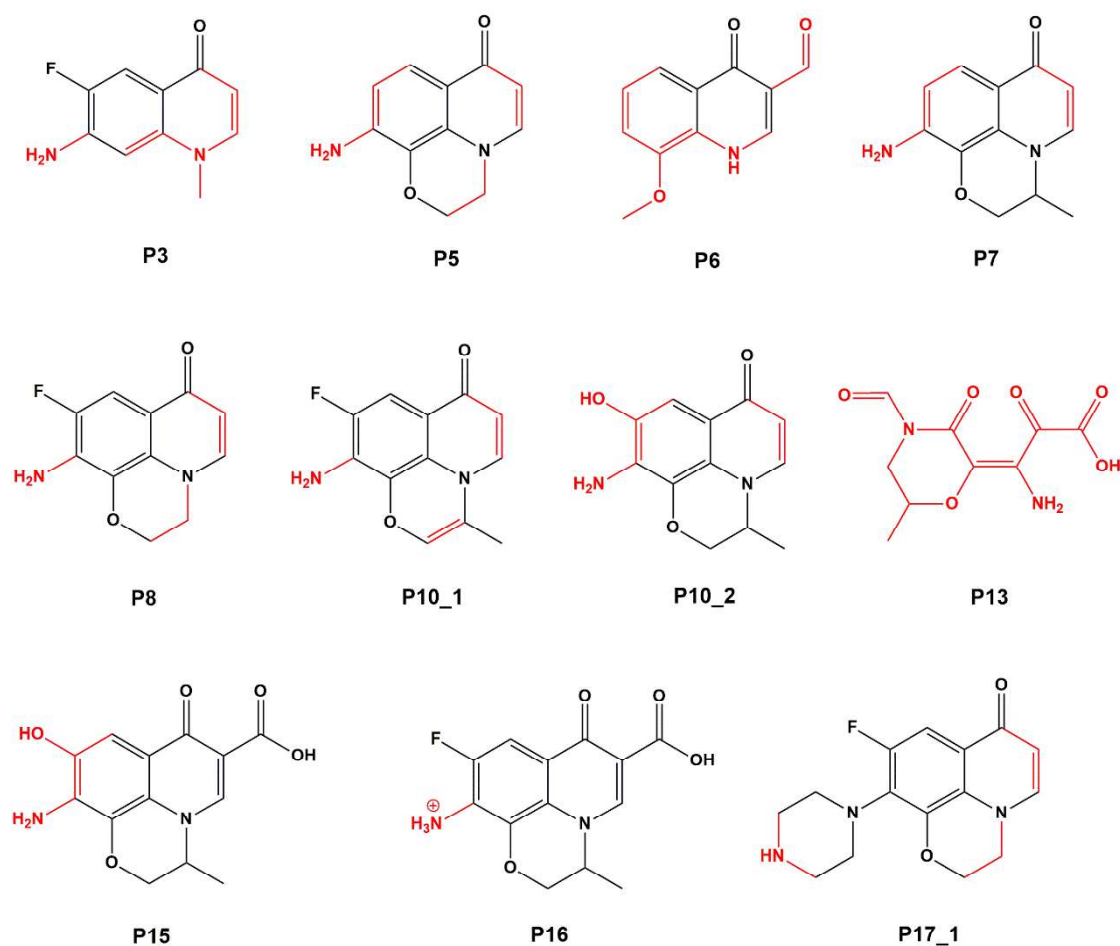


Figura 20. Propostas de produtos de fotodegradação do levofloxacin catalisada por porfirinas em água.

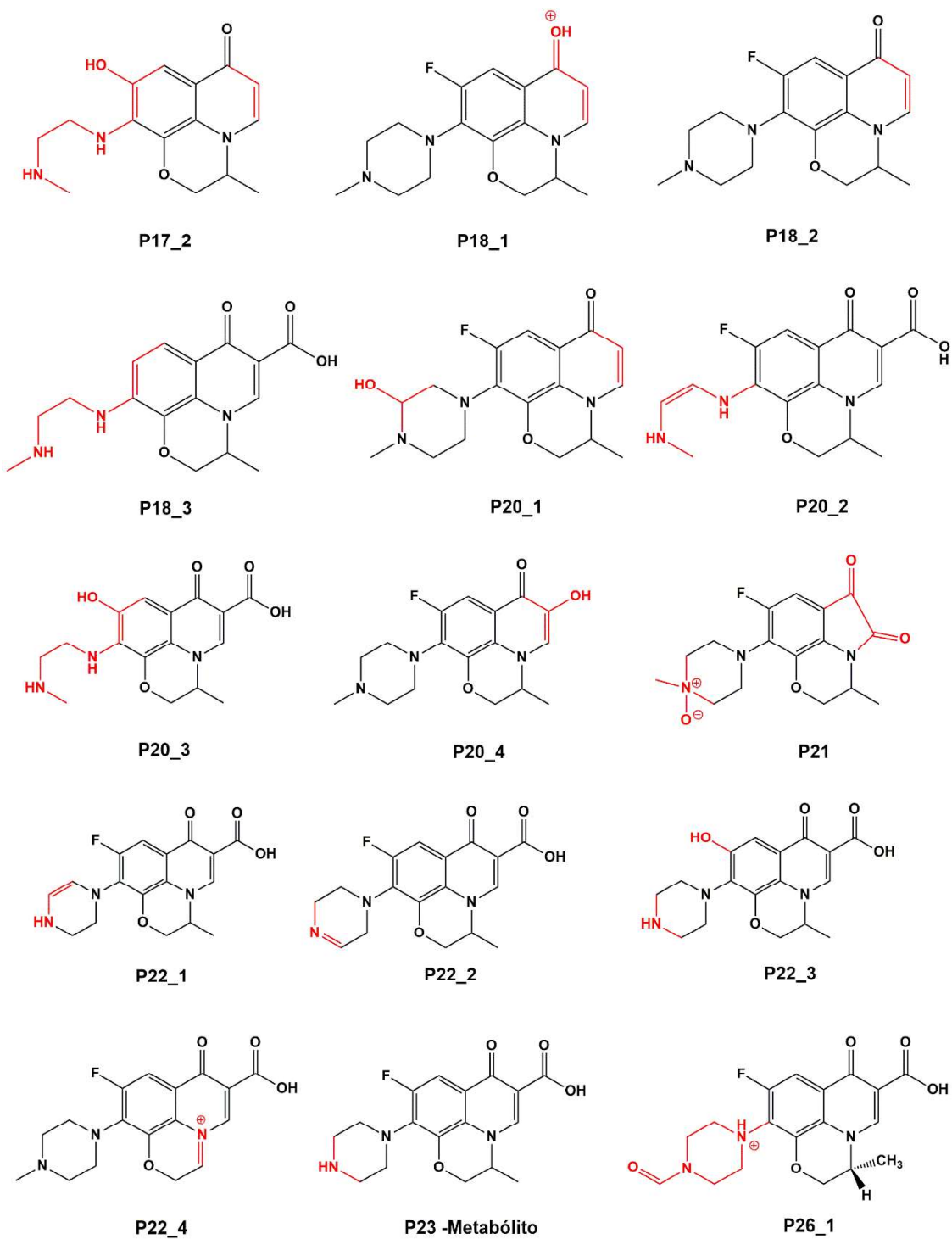


Figura 21. Propostas de produtos de fotodegradação do levofloxacin catalisada por porfirinas em água.

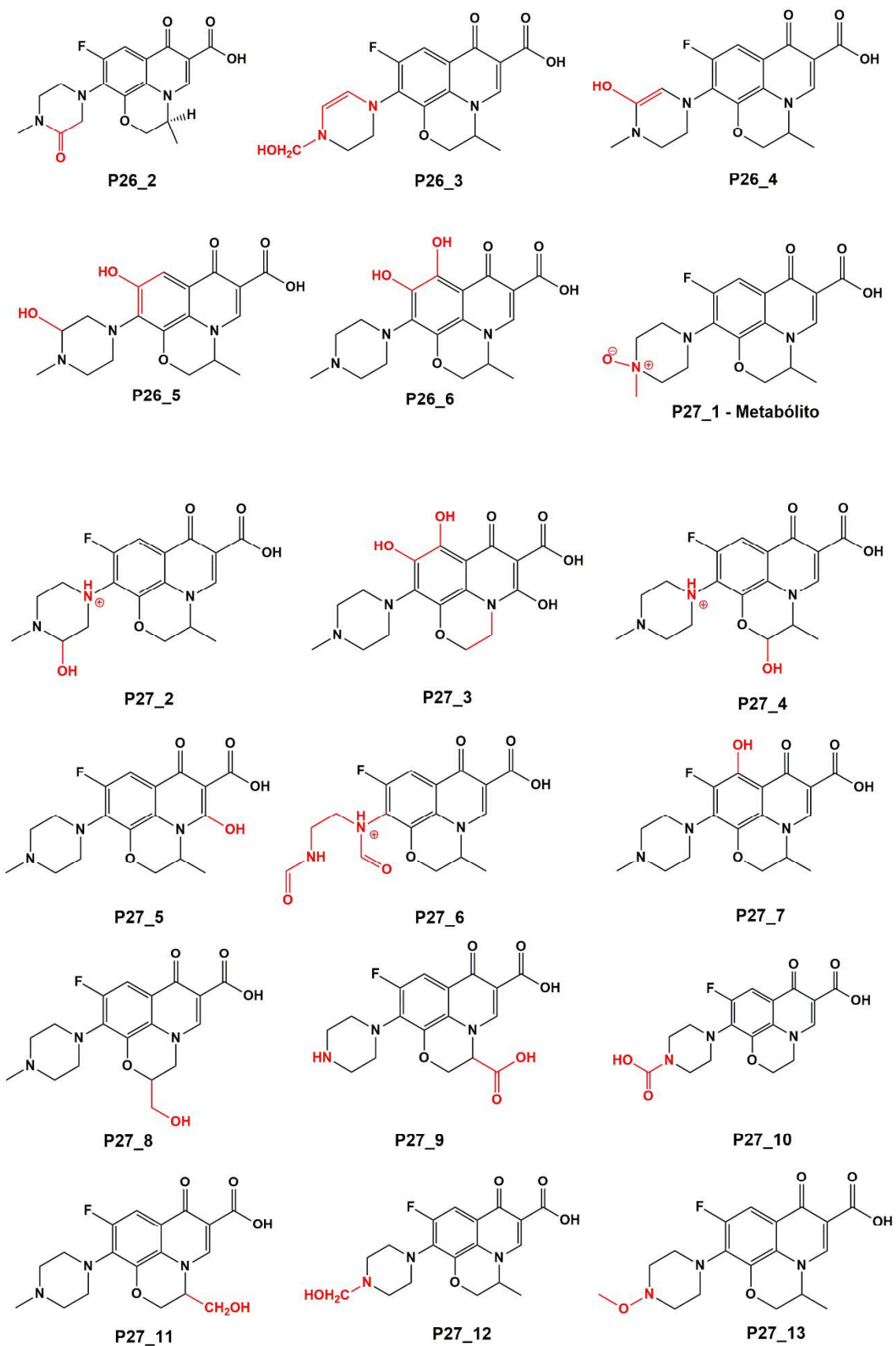
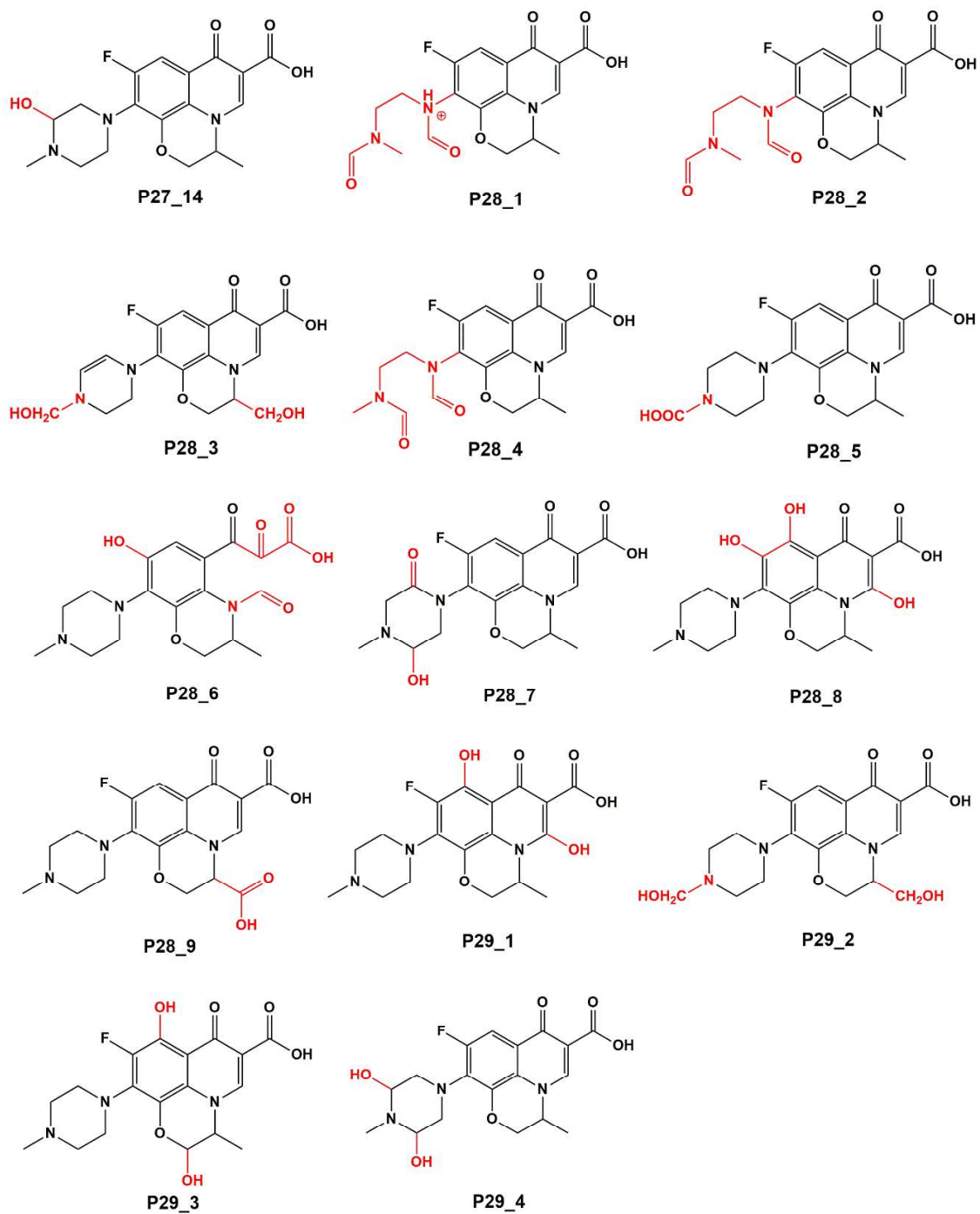


Figura 22. Propostas de produtos de fotodegradação do levofloxacin catalisada por porfirinas em água.



Embora os espectros de massas desses 19 produtos observados tenham sido anteriormente relatados, incluindo os dois metabólitos (Figuras 19 a 22), 19 produtos de degradação não tiveram suas massas correspondendo a qualquer estrutura já descrita na literatura e dessa forma, foi necessário, com base nos resultados obtidos por espectrometria de massas (EM e EM/EM), propor estruturas compatíveis para os possíveis produtos obtidos para a degradação do levofloxacin mediado pelas porfirinas estudadas (Figura 23 e 24). Deve-se considerar que para tais proposições foram considerados os tipos de reações normalmente realizadas pelos catalisadores porfirínicos em diversos sistemas catalíticos, incluindo a degradação de outros compostos de estruturas semelhantes.

Figura 23. Propostas de novos produtos de fotodegradação do levofloxacin catalisada por porfirinas em água.

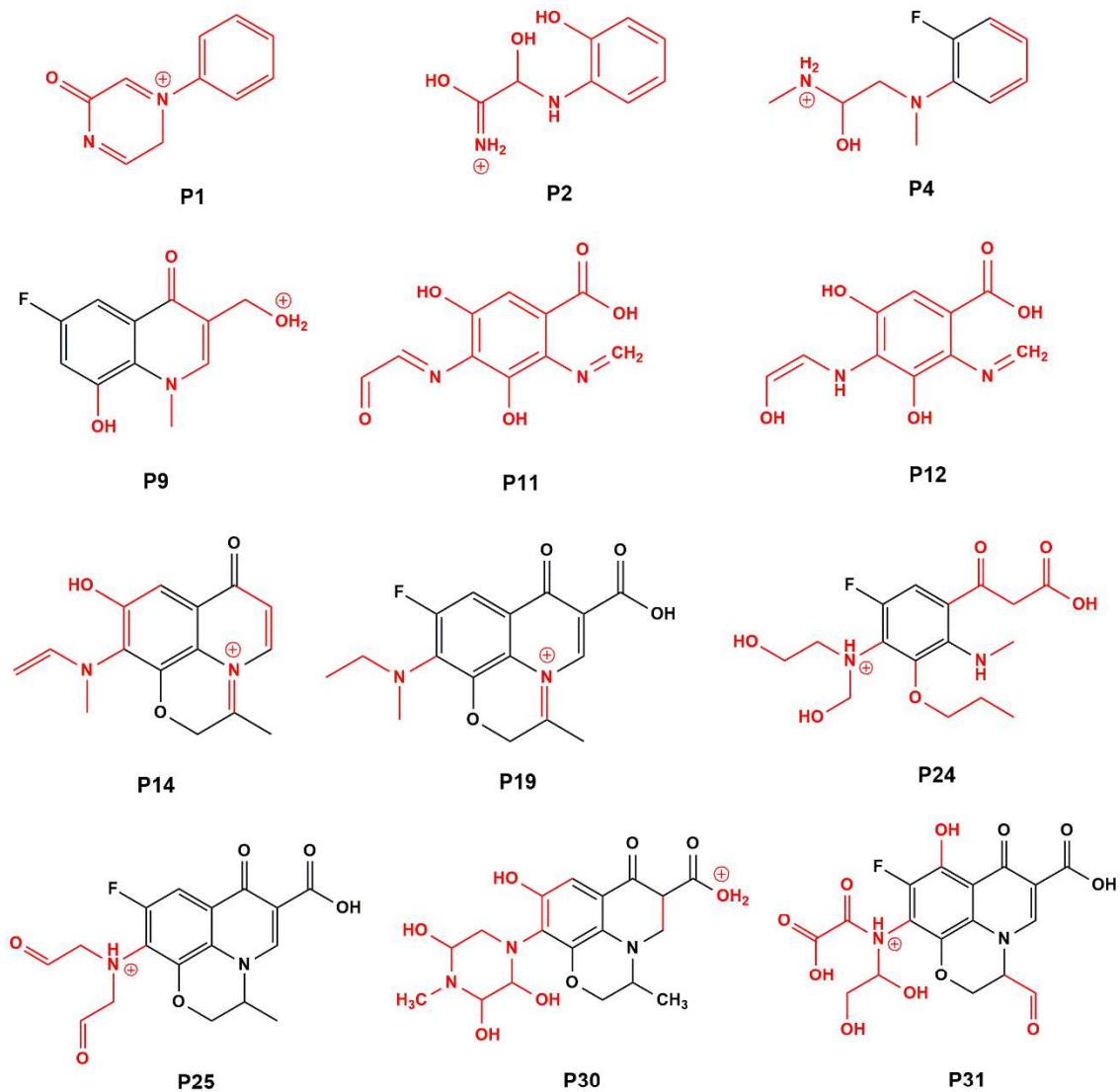
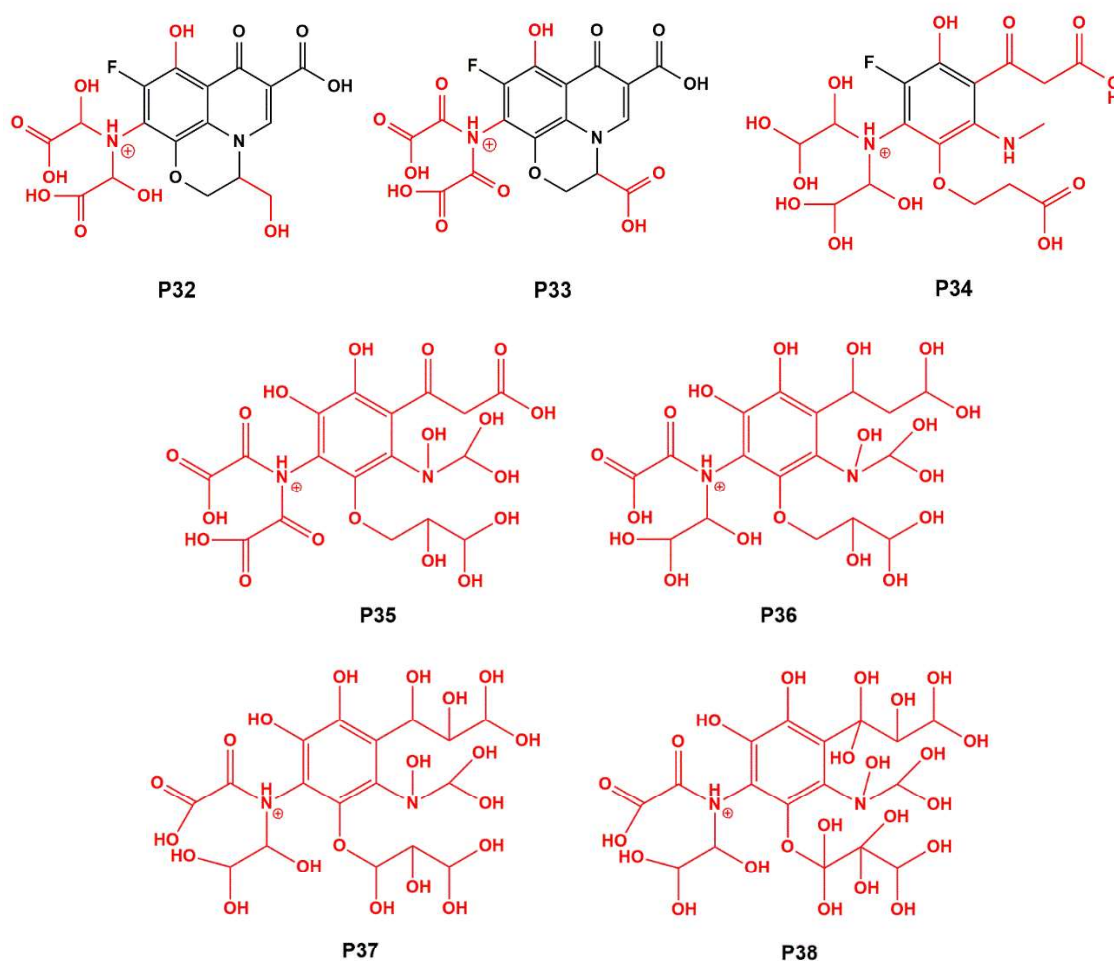


Figura 24. Propostas de novos produtos de fotodegradação do levofloxacin catalisada por porfirinas em água.



3.3 Ensaios de toxicidade dos complexos reacionais do levofloxacin

Considerando a variedade de produtos de degradação identificados nas reações de fotodegradação do LEV, considerou-se necessário conhecer a toxicidade associada a esses produtos, visto que existe a possibilidade de alguns serem mais tóxicos que o antibiótico original, tornando-se um problema ambiental ainda maior. Apesar de vários trabalhos envolvendo a degradação do LEV terem sido publicados, observa-se que poucos autores se preocuparam em avaliar a toxicidade dos sistemas estudados. Os modelos utilizados nos trabalhos que apresentam ensaios de toxicidade envolveram bactérias (*M. aeruginosa*, *V. fischeri*, *Anabaena CPB4337*, *Bacillus T3*), algas (*P. subcapitata*), crustáceos (*D. magna*) e ratos. Alguns trabalhos realizaram simulações teóricas de toxicidade do LEV e de seus produtos

de degradação para peixes, crustáceos e algas, baseando-se em informações estruturais do antibiótico. Até o presente momento, não foram observados estudos em que a toxicidade dos produtos de degradação do LEV fosse avaliada por modelos que se assemelhassem de maneira mais próxima ao organismo humano.

Dessa forma, para verificar se os reagentes (antibiótico, catalisadores e oxidantes) e os produtos dos sistemas reacionais com levofloxacino poderiam ser tóxicos, foi realizado um ensaio de toxicidade utilizando-se células embrionárias humanas (HEK-293). O modelo preditivo *in vitro* utilizando células oriundas de rim fetal humano, HEK-293, tem sido fortemente indicado para avaliar a toxicidade de diferentes substâncias^{107,178,179}.

Devido a restrições orçamentárias e ao alto custo dos experimentos dessa natureza, apenas alguns sistemas foram escolhidos para esses estudos:

- a) LEV (irradiado com o LED e não irradiado)
- b) catalisadores isolados não irradiados (**P1**-TiO₂ e TiO₂ comercial)
- c) oxidantes isolados não irradiados (H₂O₂, Oxone[®] e PhI(OAc)₂)
- d) Sistemas de reação irradiados (após o término de cada reação)
 - 1) LEV + **P1**-TiO₂ + Oxone[®]
 - 2) LEV + **P1**-TiO₂
 - 3) LEV + TiO₂ comercial
 - 4) LEV + **P1**-TiO₂ + H₂O₂
 - 5) LEV + **P1**-TiO₂ + PhI(OAc)₂

A escolha dos sistemas baseou-se nos valores de fotodegradação do LEV obtidos por meio das análises por cromatografia líquida de alta eficiência, anteriormente apresentados. Sistemas constituídos por TiO₂ comercial + oxidantes não foram considerados para os ensaios, visto que este trabalho possui como objetivo avaliar se os produtos de reações envolvendo as porfirinas poderiam apresentar toxicidade. A porfirina **P1**-TiO₂ foi escolhida como fotocatalisador heterogeneizado devido ao procedimento de imobilização no suporte de dióxido de titânio ter sido mais simples quando comparado ao da **P2**-TiO₂ (dados obtidos do trabalho na publicação da estudante de Iniciação Científica supramencionada).

A relação molar entre catalisador:LEV:oxidante escolhida para os sistemas foi 1:10:100, pois observou-se que o aumento da proporção de oxidante não levou ao aumento significativo do grau de fotodegradação do antibiótico (a saber **P1**-

TiO₂:LEV:Oxone[®] 1:10:100 levou a 67%, enquanto que **P1**-TiO₂:LEV:PhI(OAc)₂ 1:10:200 levou a 68%). Outro fator considerado para escolha dessa menor relação entre quantidade de substância foi o fato do oxidante Oxone[®] ser ambientalmente mais amigável quando comparado ao PhI(OAc)₂.

O solvente água não foi incluído nos testes, como amostra controle, uma vez todos os testes foram comparados com uma solução tampão fosfato alcalino (PBS), que foi utilizada como diluente das amostras.

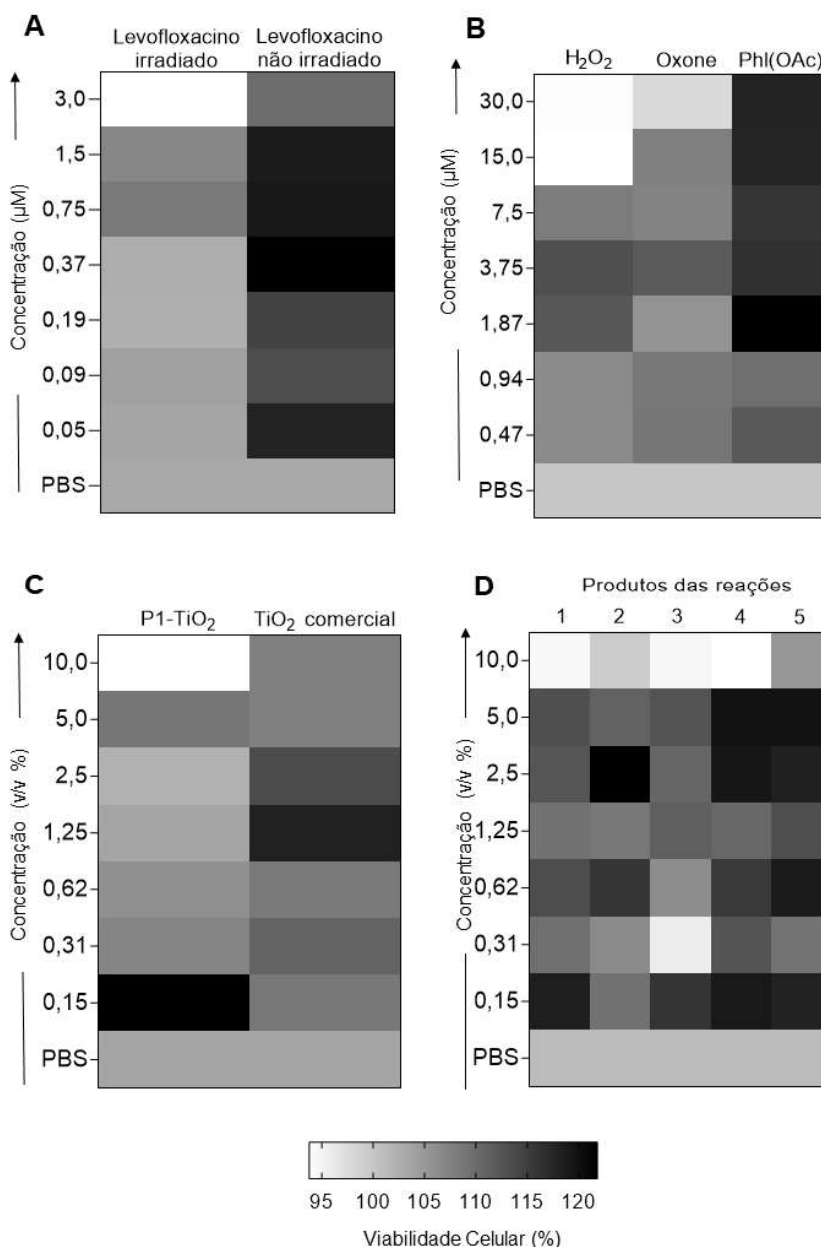
A avaliação da citotoxicidade das amostras foi realizada pela medida da viabilidade celular, por meio do brometo de 3-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio (MTT). A Figura 25 contém os valores percentuais de viabilidade das células HEK-293, por análise de *heatmap* de todas as amostras avaliadas, em diferentes concentrações. Nenhuma diferença estatística foi observada, demonstrando que as amostras, nas concentrações e condições avaliadas, não apresentam toxicidade significativa.

Observou-se na Figura 25, por meio do *heatmap*, que houve uma variação nos valores de viabilidade/proliferação celular de 95 a 120%, de forma que as amostras não apresentaram o perfil típico de dose-resposta, em que concentrações maiores deveriam induzir maior redução na viabilidade. Estas variações, que não foram estatisticamente significantes, podem ser atribuídas a variações experimentais entre experimentos independentes. Os valores acima de 100% mostram que, como não foi observado nenhum grau de toxicidade, as células continuaram crescendo mesmo na presença dos reagentes e produtos, quando comparados ao PBS. A média do percentual de viabilidade/proliferação das células manteve-se acima de 94% em todas as condições testadas.

É possível observar que dentre os substratos avaliados (Figura 25A), o levofloxacino irradiado apresentou uma pequena redução na viabilidade celular (95%) quando comparado com a sua forma não irradiada (> 100%). Com relação aos oxidantes (Figura 25B), o peróxido de hidrogênio (H₂O₂) é o que apresentou maior toxicidade até a concentração de 15 µM (viabilidade < 95%) quando comparado ao Oxone[®], que manteve a viabilidade das células em 100%, semelhante ao PBS. O PhI(OAc)₂ foi o de menor toxicidade, uma vez que os valores de viabilidade foram maiores de 100%, sugerindo que a presença dessa substância não afeta a viabilidade celular. Em relação aos catalisadores (Figura 25C), P1-TiO₂ apresentou pequena redução na viabilidade a 10% (v/v) (< 95%), quando comparado ao TiO₂ comercial, cujo valor de viabilidade, nas diferentes concentrações, foi igual ou maior que o PBS (> 100%).

Os produtos das reações 1, 3 e 4 (conforme citado anteriormente) levaram a uma pequena redução na viabilidade celular (< 95%) na concentração de 10% (v/v). Células tratadas com os produtos da reação 2 tiveram sua viabilidade semelhante à cultura controle (PBS), o que é extremamente interessante visto que este sistema foi seletivo para a formação do produto P27 que pode corresponder ao metabólito que, nessa dissertação foi designado como M2 (produto N-óxido). E não foi observada citotoxicidade para os produtos da reação 5, cujo sistema levou à formação dos produtos P6+P8.

Figura 25. Avaliação da viabilidade/proliferação de células HEK-293, após incubação com os reagentes e produtos dos complexos reacionais com levofloxacino, representada por meio de *heatmap*, de (A) levofloxacino irradiado e não irradiado – substratos; (B) H₂O₂, Oxone® e PhI(OAc)₂ – oxidantes; (C) P1-TiO₂ e TiO₂ comercial - catalisadores; e (D) produtos das reações 1 a 5. A cor mais escura representa maior percentual de células viáveis, e a mais baixa, menor percentual de viabilidade das células. As células foram tratadas com as amostras em sete diferentes concentrações, por 48 horas. A viabilidade/proliferação celular foi avaliada pelo método de MTT. Dados foram expressos como média do percentual de viabilidade/proliferação, em relação ao controle de solvente (PBS). Foram realizados três experimentos independentes, em triplicata. As diferenças estatisticamente significativas entre as concentrações e o controle estão representadas pelo * (p<0,05). (Fonte: Elaborada pela Dra. Juliana Martins Ribeiro).



5 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Neste trabalho, avaliaram-se as porfirinas base livre como fotocatalisadores homogêneos e associadas ao dióxido de titânio (heterogeneizados) na degradação do antibiótico levofloxacino em meio aquoso na presença dos oxidantes peróxido de hidrogênio, Oxone[®] e iodobenzeno diacetato. Os sistemas com peróxido de hidrogênio levaram a baixos valores de fotodegradação, enquanto os sistemas com os outros oxidantes apresentaram maiores graus de degradação. Os sistemas heterogeneizados levaram à maior fotodegradação do antibiótico quando comparados aos sistemas homogêneos. Infelizmente, não foi possível realizar estudos de reuso dos materiais porfirínicos devido à lixiviação das porfirinas do suporte inorgânico após o primeiro ciclo de reação.

Trinta e oito produtos de degradação do LEV foram identificados nas análises por espectrometria de massas, incluindo dois metabólitos já descritos. Dezenove novos produtos de degradação foram propostos considerando-se os tipos de reações normalmente realizadas pelos catalisadores porfirínicos em sistemas catalíticos, incluindo a degradação de outros compostos de estruturas semelhantes. Apesar dos esforços empregados, não foi possível observar um padrão de quebra da estrutura do antibiótico em relação ao catalisador/oxidante.

A citotoxicidade dos produtos de degradação obtidos, foi avaliada em modelo com células embrionárias de rim humano (HEK-293), simulando o efeito destes produtos no organismo humano e os produtos não apresentaram toxicidade significativa nas condições avaliadas.

O presente trabalho permitiu confirmar o potencial de aplicação de compostos porfirínicos com catalisadores heterogeneizados para degradação de poluentes emergentes, empregando suportes inorgânicos e em associação com oxidantes capazes de gerar espécies reativas que auxiliem no processo de degradação dos contaminantes. A possibilidade de utilização de radiação na região do visível mostra-se importante considerando-se a grave crise energética que vem sendo enfrentada no país e no mundo, o que favoreceria os processos fotocatalíticos mediados por radiação provenientes do sol.

Como perspectivas futuras, pretende-se: i) investigar outros métodos de imobilização de porfirinas em dióxido de titânio que proporcionem ciclos de reuso dos catalisadores heterogeneizados; ii) investir na utilização de outros catalisadores porfirínicos imobilizados, que possam aumentar a fotodegradação do antibiótico nos

sistemas heterogeneizados e iii) avaliar a influência do comprimento de onda da luz visível na fotodegradação do antibiótico.

REFERÊNCIAS

1. Peña OIG, Zavala MAL, Ruelas HC. Pharmaceuticals Market, Consumption Trends and Disease Incidence are not driving the Pharmaceutical Research on Water and Wastewater. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:1–37. DOI: 10.3390/ijerph18052532
2. Mohan H et al. Ecotoxicity, Occurrence, and Removal of Pharmaceuticals and Illicit Drugs from Aquatic Systems. *Biointerface Res Appl Chem*. 2021;11(5):12530–46. DOI: 10.33263/BRIAC115.1253012546
3. Wilkinson J et al. Occurrence, fate and transformation of emerging contaminants in water: An overarching review of the field. *Environ Pollut*. 2017;231:954–70. DOI: 10.1016/j.envpol.2017.08.032
4. Rajapaksha AU et al. Sorptive removal of pharmaceutical and personal care products from water and wastewater. *Pharmaceuticals and Personal Care Products: Waste Management and Treatment Technology Emerging Contaminants and Micro Pollutants*. 2019; 213–238. DOI: 10.1016/B978-0-12-816189-0.00009-3
5. Hu X et al. A review on the role of plant in pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) removal in constructed wetlands. *Sci Total Environ*. 2021;780. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2021.146637
6. Vilé G. Photocatalytic materials and light-driven continuous processes to remove emerging pharmaceutical pollutants from water and selectively close the carbon cycle. *Catal Sci Technol*. 2021;11:43–61. DOI: 10.1039/d0cy01713b
7. Machado KC et al. A preliminary nationwide survey of the presence of emerging contaminants in drinking and source waters in Brazil. *Sci Total Environ*. 2016;572:138–46. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2016.07.210
8. Wastewater The Untapped Resource. The United Nations World Water Development Report. 2017, UNESCO. Paris; 2017.
9. Rodriguez-Narvaez OM et al. Treatment technologies for emerging contaminants in water: A review. *Chem Eng J*. 2017;323:361–80. DOI: 10.1016/j.cej.2017.04.106
10. Bouki C, Venieri D, Diamadopoulou E. Detection and fate of antibiotic resistant bacteria in wastewater treatment plants: A review. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2013;91:1–9. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2013.01.016
11. Bower CK, Daeschel MA. Resistance responses of microorganisms in food environments. *Int J Food Microbiol*. 1999;50:33–44. DOI: 10.1016/s0168-

1605(99)00075-6

12. Guardabassi L, Lo Fo Wong DMA, Dalsgaard A. The effects of tertiary wastewater treatment on the prevalence of antimicrobial resistant bacteria. *Water Res.* 2002;36(8):1955–64. DOI: 10.1016/s0043-1354(01)00429-8
13. Watkinson AJ et al. The occurrence of antibiotics in an urban watershed: From wastewater to drinking water. *Sci Total Environ.* 2009;407(8):2711–23. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2008.11.059
14. Klein EY et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018;115(15):E3463–70. DOI: 10.1073/pnas.1717295115
15. O' Neill J. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations. *The Review on Antimicrobial Resistance.* HM Government: London, 2016
16. Escudero JA. O problema de saúde que pode matar até 10 milhões em 2050 se o mundo não agir. 2021. Disponível em <<https://www.bbc.com/portuguese/geral-57072040>> acesso em 20 de maio de 2021.
17. Metzger IV L. Could Drug-Resistant Bacteria Cause The Next Pandemic? 2020. Disponível em <<https://www.forbes.com/sites/louismetzgeriv/2020/08/04/could-drug-resistant-bacteria-cause-the-next-pandemic/?sh=688cdabe27d8>> acesso em 05 de agosto de 2020.
18. Mahoney AR et al. The silent pandemic: Emergent antibiotic resistances following the global response to SARS-CoV-2. *iScience.* 2021;24(4):102304. DOI: 10.1016/j.isci.2021.102304
19. Alvim M. Bactérias mais resistentes: o perigoso efeito colateral da pandemia de coronavírus. 2020. Disponível em <<https://www.bbc.com/portuguese/internacional-55558176>> acesso em 10 de janeiro de 2021.
20. WHO. World Antimicrobial Awareness Week. 2015. Disponível em <<https://www.who.int/campaigns/world-antimicrobial-awareness-week>> acesso em 2020.
21. WHO. Antibiotic resistance. 2020. Disponível em <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>> acesso em 14 de outubro de 2020.
22. ANVISA. Antimicrobianos - bases teóricas e uso clínico. 2007. Disponível em <https://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controlere/rede_rm/cursos/rm_controlere/opas_w>

eb/modulo1/conceitos.htm> acesso em 2020.

23. WHO. Antimicrobial Resistance Global Report on Surveillance. 2014. Disponível em <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/112642>> acesso em 2020.

24. FDA. FDA Drug Safety Communication: FDA updates warnings for oral and injectable fluoroquinolone antibiotics due to disabling side effects. 2017. Disponível em <<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-updates-warnings-oral-and-injectable-fluoroquinolone-antibiotics>> acesso em 2021.

25. Pham TDM, Ziora Z, Blaskovich M. Quinolone antibiotics. *MedChemComm*. 2019;10(10):1719–39. DOI: 10.1039/C9MD00120D.

26. Santos LVS. Utilização de processos biológicos e oxidativos avançados no tratamento dos antibióticos norfloxacin e sulfato de gentamicina presentes em meio aquoso. Tese (Doutorado em Saneamento, Meio Ambiente e Recursos Hídricos) – Escola de Engenharia, Universidade Federal de Minas Gerais, p. 211. 2014

27. Martins S. Quinolonas em química medicinal. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências e Tecnologias, Universidade do Algarve. Faro, p. 74. 2014

28. Lage ALA. Degradação de Contaminantes Ambientais Promovida Por Catalisadores Metaloporfirínicos. Tese (Doutorado em Ciências) – Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, p. 163. 2019

29. Cao D et al. Levofloxacin Versus Ciprofloxacin in the Treatment of Urinary Tract Infections: Evidence-Based Analysis. *Front Pharmacol*. 2021;12:1–7. DOI: 10.3389/fphar.2021.658095

30. Giri AS, Golder AK. Ciprofloxacin degradation in photo-Fenton and photocatalytic processes: Degradation mechanisms and iron chelation. *J Environ Sci*. 2019;80:82–92. DOI: 10.1016/j.jes.2018.09.016

31. DeVries SL, Zhang P. Antibiotics and the Terrestrial Nitrogen Cycle: A Review. *Curr Pollut Reports*. 2016;2:51–67. DOI: 10.1007/s40726-016-0027-3

32. Felis E et al. Antimicrobial pharmaceuticals in the aquatic environment - occurrence and environmental implications. *Eur J Pharmacol*. 2020;866:172813. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.172813

33. Gong S et al. Degradation of levofloxacin in aqueous solution by non-thermal plasma combined with Ag PO /activated carbon fibers: Mechanism and degradation

pathways. *Sep Purif Technol.* 2020;250:117264. DOI: 10.1016/j.seppur.2020.117264

34. Li M et al. Efficient activation of peroxymonosulfate by a novel catalyst prepared directly from electrolytic manganese slag for degradation of recalcitrant organic pollutants. *Chem Eng J.* 2020;401:126085. DOI: 10.1016/j.cej.2020.126085

35. Neth NLK, Carlin CM, Keen OS. Emerging investigator series: Transformation of common antibiotics during water disinfection with chlorine and formation of antibacterially active products. *Environ Sci Water Res Technol.* 2019;5(7):1222–33. DOI: doi.org/10.1039/C9EW00182D

36. Meng F et al. High efficient degradation of levofloxacin by edge-selectively Fe@3D-WS₂: Self-renewing behavior and Degradation mechanism study. *Appl Catal B Environ.* 2019;252:187–97. DOI: 10.1016/j.apcatb.2019.04.020

37. Zeng L et al. Visible-light-driven sonophotocatalysis and peroxymonosulfate activation over 3D urchin-like MoS₂/C nanoparticles for accelerating levofloxacin elimination: Optimization and kinetic study. *Chem Eng J.* 2019;378:122039. DOI: 10.1016/j.cej.2019.122039

38. Xu K et al. Quinone group enhances the degradation of levofloxacin by aqueous permanganate: Kinetics and mechanism. *Water Res.* 2018;143:109–16. DOI: 10.1016/j.watres.2018.06.026

39. Epold I, Trapido M, Dulova N. Degradation of levofloxacin in aqueous solutions by Fenton, ferrous ion-activated persulfate and combined Fenton/persulfate systems. *Chem Eng J.* 2015;279:452–62. DOI: 10.1016/j.cej.2015.05.054

40. Epold I, Dulova N. Oxidative degradation of levofloxacin in aqueous solution by S₂O₈²⁻/Fe²⁺, S₂O₈²⁻/H₂O₂ and S₂O₈²⁻/OH⁻ processes: A comparative study. *J Environ Chem Eng.* 2015;3(2):1207–14. DOI: 10.1016/j.jece.2015.04.019

41. Serna-Galvis EA, Cáceres-Peña AC, Torres-Palma RA. Elimination of representative fluoroquinolones, penicillins, and cephalosporins by solar photo-Fenton: degradation routes, primary transformations, degradation improvement by citric acid addition, and antimicrobial activity evolution. *Environ Sci Pollut Res.* 2020;27(33):41381–93. DOI: 10.1007/s11356-020-10069-8

42. Nogueira AA et al. Ferrioxalate complexes as strategy to drive a photo-FENTON reaction at mild pH conditions: A case study on levofloxacin oxidation. *J Photochem Photobiol A Chem.* 2017;345:109–23. DOI: 10.1016/j.jphotochem.2017.05.020

43. Wang A et al. Remarkably enhanced sulfate radical-based photo-Fenton-like degradation of levofloxacin using the reduced mesoporous MnO@MnO microspheres.

Chem Eng J. 2020;379:122340. DOI: 10.1016/j.cej.2019.122340

44. Cristino V et al. Photoelectrochemical degradation of pharmaceuticals at β 25 modified WO_3 interfaces. Catal Today. 2020;340:302–10. DOI: 10.1016/j.cattod.2018.09.020

45. Gong Y et al. Partial degradation of levofloxacin for biodegradability improvement by electro-Fenton process using an activated carbon fiber felt cathode. J Hazard Mater. 2016;304:320–8. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2015.10.064

46. Ling W et al. Ozonation of norfloxacin and levofloxacin in water: Specific reaction rate constants and defluorination reaction. Chemosphere. 2018;195:252–9. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2017.12.079

47. De Witte B et al. Ozonation and advanced oxidation by the peroxone process of ciprofloxacin in water. J Hazard Mater. 2009;161(2–3):701–8. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2008.04.021

48. De Witte B et al. Levofloxacin ozonation in water: Rate determining process parameters and reaction pathway elucidation. Chemosphere. 2009;76(5):683–9. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2009.03.048

49. Nasuhoglu D et al. Removal of the antibiotic levofloxacin (LEVO) in water by ozonation and TiO_2 photocatalysis. Chem Eng J. 2012;189–190:41–8. DOI: 10.1016/j.cej.2012.02.016

50. Liu C et al. Spectroscopic study of degradation products of ciprofloxacin, norfloxacin and lomefloxacin formed in ozonated wastewater. Water Res. 2012;46(16):5235–46. DOI: 10.1016/j.watres.2012.07.005

51. Prabavathi SL et al. Photocatalytic degradation of levofloxacin by a novel $\text{Sm}_6\text{WO}_{12}/\text{g-C}_3\text{N}_4$ heterojunction: Performance, mechanism and degradation pathways. Sep Purif Technol. 2021;257:117985. DOI: 10.1016/j.seppur.2020.117985

52. Paul T, Miller PL, Strathmann TJ. Visible-light-mediated TiO_2 photocatalysis of fluoroquinolone antibacterial agents. Environ Sci Technol. 2007;41(13):4720–7. DOI: 10.1021/es070097q

53. Serna-Galvis EA et al. Degradation of highly consumed fluoroquinolones, penicillins and cephalosporins in distilled water and simulated hospital wastewater by UV and UV /persulfate processes. Water Res. 2017;122:128–38. DOI: 10.1016/j.watres.2017.05.065

54. Sturini M et al. Environmental photochemistry of fluoroquinolones in soil and in

aqueous soil suspensions under solar light. *Environ Sci Pollut Res.* 2014;21(23):13215–21. DOI: 10.1007/s11356-013-2124-9

55. Goulart LA et al. Photocatalytic performance of Ti/MMO/ZnO at degradation of levofloxacin: Effect of pH and chloride anions. *J Electroanal Chem.* 2021;880:114894. DOI: 10.1016/j.jelechem.2020.114894

56. Zhong X et al. Enhanced photocatalytic degradation of levofloxacin by Fe-doped BiOCl nanosheets under LED light irradiation. *Chem Eng J.* 2020;383. DOI: 10.1016/j.cej.2019.123148

57. Al Abri R et al. Nanostructured cerium-doped ZnO for photocatalytic degradation of pharmaceuticals in aqueous solution. *J Photochem Photobiol A Chem.* 2019;384:112065. DOI: 10.1016/j.jphotochem.2019.112065

58. Kansal SK et al. Photocatalytic degradation of the antibiotic levofloxacin using highly crystalline TiO₂ nanoparticles. *New J Chem.* 2014;38(7):3220–6. DOI: 10.1039/c3nj01619f

59. Kaur A, Kansal SK. Bi₂WO₆ nanocuboids: An efficient visible light active photocatalyst for the degradation of levofloxacin drug in aqueous phase. *Chem Eng J.* 2016;302:194–203. DOI: 10.1016/j.cej.2016.05.010

60. Liu L et al. Improved Degradation Efficiency of Levofloxacin by a Self-Powered Electrochemical System with Pulsed Direct-Current. *ACS Nano.* 2021;15(3):5478–85. DOI: 10.1021/acsnano.1c00233

61. Gao B et al. Decoration of γ -graphyne on TiO₂ nanotube arrays: Improved photoelectrochemical and photoelectrocatalytic properties. *Appl Catal B Environ.* 2021;281. DOI: 10.1016/j.apcatb.2020.119492

62. Zeng L et al. Boosting interfacial charge transfer and electricity generation for levofloxacin elimination in a self-driven bio-driven photoelectrocatalytic system. *Nanoscale.* 2019;11(45):22042–53. DOI: 10.1039/c9nr05520g

63. Xia Y, Dai Q. Electrochemical degradation of antibiotic levofloxacin by PbO₂ electrode: Kinetics, energy demands and reaction pathways. *Chemosphere.* 2018;205:215–22. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2018.04.103

64. Meng F et al. Synthesis of CQDs@FeOOH nanoneedles with abundant active edges for efficient electro-catalytic degradation of levofloxacin: Degradation mechanism and toxicity assessment. *Appl Catal B Environ.* 2021;282:119597. DOI: 10.1016/j.apcatb.2020.119597

65. Wei M et al. Synthesis, electron transfer and photocatalytic activity of TiO₂ nanotubes sensitized by meso-tetra(4-carboxyphenyl)porphyrin under visible-light irradiation. *RSC Adv.* 2015;5(72):58184–90. DOI: 10.1039/C5RA11526D
66. De Bel E et al. Influence of pH on the sonolysis of ciprofloxacin: Biodegradability, ecotoxicity and antibiotic activity of its degradation products. *Chemosphere.* 2009;77(2):291–5. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2009.07.033
67. Guo W et al. Intensification of sonochemical degradation of antibiotics levofloxacin using carbon tetrachloride. *Ultrason Sonochem.* 2010;17(4):680–4. DOI: 10.1016/j.ultsonch.2010.01.004
68. Guo W et al. Sonochemical Decomposition of Levofloxacin in Aqueous Solution. *Water Environ Res.* 2010;82(8):696–700. DOI: 10.2175/106143010X12609736966801
69. Wang J, Zhuan R. Degradation of antibiotics by advanced oxidation processes: An overview. *Sci Total Environ.* 2020;701:135023. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2019.135023
70. Hu Z, Ge M, Guo C. Efficient removal of levofloxacin from different water matrices via simultaneous adsorption and photocatalysis using a magnetic Ag₃PO₄/rGO/CoFe₂O₄ catalyst. *Chemosphere.* 2021;268:128834. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2020.128834
71. Abukhadra MR et al. Enhanced Adsorption of Toxic and Biologically Active Levofloxacin Residuals from Wastewater Using Clay Nanotubes as a Novel Fixed Bed: Column Performance and Optimization. *ACS Omega.* 2020;5(40):26195–205. DOI: 10.1021/acsomega.0c03785
72. Hu Y et al. Facile preparation of sodium alginate-based gel spheres by droplet polymerization method for removal of levofloxacin from aqueous solution. *Chem Eng J.* 2020;392:123718. DOI: 10.1016/j.cej.2019.123718
73. Guo X et al. Exploration of functional MOFs for efficient removal of fluoroquinolone antibiotics from water. *Microporous Mesoporous Mater.* 2019;286:84–91. DOI: 10.1016/j.micromeso.2019.05.025
74. Chen Z et al. Adsorption of levofloxacin onto mechanochemistry treated zeolite: Modeling and site energy distribution analysis. *Sep Purif Technol.* 2019;222:30–4. DOI: 10.1016/j.seppur.2019.04.010
75. Mathur P, Sanyal D, Dey P. The optimization of enzymatic oxidation of levofloxacin, a fluoroquinolone antibiotic for wastewater treatment. *Biodegradation.* 2021. DOI: 10.1007/s10532-021-09946-x

76. Shu W et al. Anaerobic biodegradation of levofloxacin by enriched microbial consortia: Effect of electron acceptors and carbon source. *J Hazard Mater.* 2021;414. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2021.125520
77. Riaz L et al. Bacteria-assisted removal of fluoroquinolones from wheat rhizospheres in an agricultural soil. *Chemosphere.* 2019;226:8–16. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2019.03.081
78. Park J et al. Removal characteristics of pharmaceuticals and personal care products: Comparison between membrane bioreactor and various biological treatment processes. *Chemosphere.* 2017;179:347–58. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2017.03.135
79. Gros M et al. Biodegradation of the X-ray contrast agent iopromide and the fluoroquinolone antibiotic ofloxacin by the white rot fungus *Trametes versicolor* in hospital wastewaters and identification of degradation products. *Water Res.* 2014;60:228–41. DOI: 10.1016/j.watres.2014.04.042
80. Silva J. Porfirinas e Porfirias. “Metabolismo das Porfirinas”. *Rev Ciências Médicas.* 1970;1–55.
81. Wijeskera TP. Synthetic Aspects of Porphyrin and Metalloporphyrin Chemistry. *Metalloporphyrin in Catalytic Oxidation.* New York: Sheldon, R. A.; 1994. 46 p.
82. Mansuy D. Cytochrome P450 model systems. *Metalloporphyrins in Catalytic Oxidations.* New York: Sheldon, R. A.; 1994. 133.
83. Meunier B, de Visser SP, Shaik S. Mechanism of oxidation reactions catalyzed by cytochrome P450 enzymes. *Chem Rev.* 2004;104(9):3947–80. DOI: 10.1021/cr020443g
84. Sheldon RA. Oxidation Catalysis by Metalloporphyrins: A Historical Perspective. *Metalloporphyrins in Catalytic Oxidations.* New York: Sheldon, R. A.; 1994. 1–27.
85. Meireles, AM. Porfirinas de manganês como catalisadores biomiméticos homogêneos para a transformação de substratos orgânicos. Tese (Doutorado em Ciências) – Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, p. 191. 2019
86. Kim Y et al. Visible-Light-Responsive Porphyrin-Incorporated TiO₂ Treatment of Diatom Matrix. *ASP Am Sci Publ.* 2015;15:1–9. DOI: 10.1166/jnn.2015.12038
87. Lü XF et al. Enhanced photoactivity of CuPp-TiO photocatalysts under visible light irradiation. *Appl Surf Sci.* 2010;257(3):795–801. DOI: 10.1016/j.apsusc.2010.07.067

88. Mahy JG et al. Porphyrin-based hybrid silica-titania as a visible-light photocatalyst. *J Photochem Photobiol A Chem.* 2019;373:66–76. DOI: 10.1016/j.jphotochem.2019.01.001f
89. Silva E et al. Photooxidation of 4-chlorophenol sensitised by iron meso-tetrakis(2,6-dichloro-3-sulfophenyl)porphyrin in aqueous solution. *Photochem Photobiol Sci.* 2004;3(2):200–4. DOI: 10.1039/B308975D
90. Sulek A et al. Sensitization of TiO₂ by halogenated porphyrin derivatives for visible light biomedical and environmental photocatalysis. *Catal Today.* 2019;335:538–49. DOI: 10.1016/j.cattod.2019.02.070
91. Meireles AM, Martins DCS. Classical and green cyclohexane oxidation catalyzed by manganese porphyrins: Ethanol as solvent and axial ligand. *Polyhedron.* 2020;187:114627. DOI: 10.1016/j.poly.2020.114627
92. Chang MY et al. Photocatalytic degradation of 2,4-dichlorophenol wastewater using porphyrin/TiO₂ complexes activated by visible light. *Thin Solid Films.* 2009;517(14):3888–91. DOI: 10.1016/j.tsf.2009.01.175
93. Lage ALA et al. Efficient atrazine degradation catalyzed by manganese porphyrins: Determination of atrazine degradation products and their toxicity evaluation by human blood cells test models. *J Hazard Mater.* 2019;378:120748. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2020.129334
94. Li D et al. Photocatalytic degradation of acid chrome blue K with porphyrin-sensitized TiO₂ under visible light. *J Phys Chem C.* 2008;112(38):14878–82. DOI: 10.1021/jp800318k
95. Wang H et al. The visible light degradation activity and the photocatalytic mechanism of tetra(4-carboxyphenyl) porphyrin sensitized TiO₂. *Mater Res Bull.* 2014;57:311–9. DOI: 10.1016/j.materresbull.2014.06.017
96. Martins DCS et al. Selective oxidation of lupeol by iodosylbenzene catalyzed by manganese porphyrins. *Catal Commun.* 2016;86:104–7. DOI: 10.1016/j.catcom.2016.08.014
97. Neves CMB et al. Photodegradation of metoprolol using a porphyrin as photosensitizer under homogeneous and heterogeneous conditions. *J Hazard Mater.* 2019;370:13–23. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2018.11.055
98. Carvalhoda-Silva D et al. Carbamazepine oxidation catalyzed by manganese porphyrins: Effects of the β -bromination of the macrocycle and the choice of oxidant. *Appl Catal A Gen.* 2011;408(1–2):25–30. DOI: 10.1016/j.apcata.2011.09.001

99. Neves CMB et al. Oxidation of diclofenac catalyzed by manganese porphyrins: Synthesis of novel diclofenac derivatives. *RSC Adv.* 2012;2(19):7427–38. DOI: 10.1039/C2RA20801F
100. Chapman CM et al. Biomimetic oxidation of acetaminophen prodrugs catalyzed by iron porphyrins: Effect of nitrogen and thiolate axial ligands on drug and metabolite formation. *Appl Catal A Gen.* 2016;510:204–15. DOI: 10.1016/j.apcata.2015.11.031
101. Melo AJB et al. Biomimetic oxidation of praziquantel catalysed by metalloporphyrins. *J Mol Catal A Chem.* 2005;226(1):23–31. DOI: 10.1016/j.molcata.2004.09.015
102. Hu K et al. Ternary Z-scheme heterojunction of Bi_2WO_6 with reduced graphene oxide (rGO) and meso-tetra (4-carboxyphenyl) porphyrin (TCPP) for enhanced visible-light photocatalysis. *J Colloid Interface Sci.* 2019;540:115–25. DOI: 10.1016/j.jcis.2019.01.013
103. Gaeta M et al. Photodegradation of antibiotics by noncovalent porphyrin-functionalized TiO_2 in water for the bacterial antibiotic resistance risk management. *Int J Mol Sci.* 2020;21(11):1–13. DOI: 10.3390/ijms21113775
104. Yao B et al. Conjugated Microspheres FeTCPP-TDI-TiO_2 with Enhanced Photocatalytic Performance for Antibiotics Degradation Under Visible Light Irradiation. *Catal Letters.* 2016;146(12):2543–54. DOI: 10.1007/s10562-016-1888-1
105. Piccirillo G et al. Supported metalloporphyrins as reusable catalysts for the degradation of antibiotics: Synthesis, characterization, activity and ecotoxicity studies. *Appl Catal B Environ.* 2021;282:119556. DOI: 10.1016/j.apcatb.2020.119556
106. Yao B et al. Preparation and Visible-Light Photocatalytic Activity of FeTPP-Cr-TiO_2 Microspheres. *Chinese J Chem Phys.* 2016;29(6):717–24. DOI: 10.1063/1674-0068/29/cjcp1605117
107. Lage ALA et al. Ciprofloxacin degradation by first-, second-, and third-generation manganese porphyrins. *J Hazard Mater.* 2018;360:445–51. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2018.08.036
108. Meireles AM et al. Synthetic Mn(III) porphyrins as biomimetic catalysts of CYP450: Degradation of antibiotic norfloxacin in aqueous medium. *Environ Res.* 2019;177:108615. DOI: 10.1016/j.envres.2019.108615
109. Lage ALA et al. Water-soluble manganese porphyrins as good catalysts for cipro- and levofloxacin degradation: Solvent effect, degradation products and DFT insights. *Chemosphere.* 2021;268. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2020.129334

110. Youssef Z et al. Dye-sensitized nanoparticles for heterogeneous photocatalysis: Cases studies with TiO₂, ZnO, fullerene and graphene for water purification. *Dye Pigment*. 2018;159:49–71. DOI: 10.1016/j.dyepig.2018.06.002
111. Savitha R et al. Evaluation of visible-light driven photocatalytic reaction by porphyrin coupled TiO₂ nanotubes obtained via rapid breakdown anodization. *J Environ Chem Eng*. 2020;8(5):104382. DOI: 10.1016/j.jece.2020.104382
112. Fattahi A et al. Effect of Background Water Matrices on Pharmaceutical and Personal Care Product Removal by UV-LED/TiO₂. *Catalysts*. 2021;11(5):576. DOI: 10.3390/catal11050576
113. Ambigadevi J et al. Recent developments in photocatalytic remediation of textile effluent using semiconductor based nanostructured catalyst: A review. *J Environ Chem Eng*. 2021;9(1):104881. DOI: 10.1016/j.jece.2020.104881
114. Sharma S et al. Solar light driven photocatalytic degradation of levofloxacin using TiO₂/carbon-dot nanocomposites. *New J Chem*. 2018;42(9):7445–56. DOI: 10.1039/C7NJ05118B
115. Zhong Y et al. Peroxymonosulfate activation through LED-induced ZnFe₂O₄ for levofloxacin degradation. *Chem Eng J*. 2021;417:129225. DOI: 10.1016/j.cej.2021.129225
116. Pasini SM et al. An overview on nanostructured TiO₂-containing fibers for photocatalytic degradation of organic pollutants in wastewater treatment. *J Water Process Eng*. 2021;40. DOI: 10.1016/j.jwpe.2020.101827
117. Guo Q et al. Fundamentals of TiO₂ Photocatalysis: Concepts, Mechanisms, and Challenges. *Adv Mater*. 2019;31(50):1–26. DOI: 10.1002/adma.201901997
118. Cavicchioli A, Gutz IGR. Effect of scavengers on the photocatalytic digestion of organic matter in water samples assisted by TiO₂ in suspension for the voltammetric determination of heavy metals. *J Braz Chem Soc*. 2002;13(4):441–8. DOI: 10.1590/S0103-50532002000400006
119. Xiong T et al. Ternary Ag/AgCl/BiOIO₃ composites for enhanced visible-light-driven photocatalysis. *Cuihua Xuebao/Chinese J Catal*. 2015;36(12):2155–63. DOI: 10.1016/S1872-2067(15)60980-9
120. Chibac AL et al. Photocatalysis applications of some hybrid polymeric composites incorporating TiO₂ nanoparticles and their combinations with SiO₂/Fe₂O₃. *Beilstein J Nanotechnol*. 2017;8(1):272–86. DOI: 10.3762/bjnano.8.30

121. Hadei M et al. A comprehensive systematic review of photocatalytic degradation of pesticides using nano TiO₂. *Environ Sci Pollut Res.* 2021;28(11):13055–71. DOI: 10.1007/s11356-021-12576-8
122. Muhammad Z et al. Zirconium-Doped Chromium IV Oxide Nanocomposites: Synthesis, Characterization, and Photocatalysis towards the Degradation of Organic Dyes. 2021;1–15. DOI: 10.3390/catal11010117
123. Wen J et al. Photocatalysis fundamentals and surface modification of TiO₂ nanomaterials. *Cuihua Xuebao/Chinese J Catal.* 2015;36(12):2049–70. DOI: 10.1016/S1872-2067(15)60999-8
124. Jiang YB, Sun Z. Self-Assembled porphyrin and macrocycle derivatives: From synthesis to function. *MRS Bull.* 2019;44(3):167–71. DOI: 10.1557/mrs.2019.44
125. Gmurek M, Miller JS. Photosensitized oxidation of a water pollutant using sulphonated porphyrin. *Chem Pap.* 2012;66(2):120–8. DOI: 10.2478/s11696-011-0103-5
126. Monteiro CJP et al. A comparative study of water soluble 5,10,15,20-tetrakis(2,6-dichloro-3-sulfophenyl)porphyrin and its metal complexes as efficient sensitizers for photodegradation of phenols. 2005;4:617–24. DOI: 10.1039/b507597a
127. Rebelo SLH et al. Photodegradation of atrazine and ametryn with visible light using water soluble porphyrins as sensitizers. *Environ Chem Lett.* 2007;5(1):29–33. DOI: 10.1007/s10311-006-0072-z
128. Murphy S et al. Photocatalytic activity of a porphyrin/TiO₂ composite in the degradation of pharmaceuticals. *Appl Catal B Environ.* 2012;119–120:156–65. DOI: 10.1016/j.apcatb.2012.02.027
129. Wang X et al. Degradation of Acid Orange 7 by persulfate activated with zero valent iron in the presence of ultrasonic irradiation. *Sep Purif Technol.* 2014;122:41–6. DOI: 10.1016/j.seppur.2013.10.037
130. Min KS et al. Synthesis of new TiO₂/porphyrin-based composites and photocatalytic studies on methylene blue degradation. *Dye Pigment.* 2019;160:37–47. DOI: 10.1016/j.dyepig.2018.07.045
131. Li T et al. S-doped TiO₂ photocatalyst for visible LED mediated oxone activation: Kinetics and mechanism study for the photocatalytic degradation of pyrimethanil fungicide. *Chem Eng J.* 2021;411:128450. DOI: 10.1016/j.cej.2021.128450
132. Costa MPD. Combinação de processos oxidativos fotoirradiados por luz solar

para tratamento de percolado de aterro sanitário: catálise heterogênea (TiO₂) versus catálise homogênea (H₂O₂). *Rev Ambient e Agua*. 2013;8(1):290–306.

133. Atkins P. et al. Catalysis. In: _____. (org). *Inorganic Chemistry*. 5. ed. New York: W. H. Freeman and Company, 2004. p. 690–721

134. Yao B et al. A novel Fe (III) porphyrin-conjugated TiO₂ visible-light photocatalyst. *Appl Catal B Environ Environ*. 2015;174:77–84. DOI: 10.1016/j.apcatb.2015.02.030

135. Ahmed MA et al. Effect of porphyrin on photocatalytic activity of TiO₂ nanoparticles toward Rhodamine B photodegradation. *J Photochem Photobiol B Biol*. 2017;176(June):25–35. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2017.09.016

136. Leng L et al. Use of microalgae based technology for the removal of antibiotics from wastewater: A review. *Chemosphere*. 2020;238:124680. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2019.124680

137. Phoon BL et al. Conventional and emerging technologies for removal of antibiotics from wastewater. *J Hazard Mater*. 2020;400:122961. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2020.122961

138. Zhou Y et al. A comparison study of levofloxacin degradation by peroxymonosulfate and permanganate: Kinetics, products and effect of quinone group. *J Hazard Mater*. 2021;403:123834. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2020.123834

139. Sato K. Green oxidation with aqueous hydrogen peroxide. *AIST Today International Ed*. 2004;(12):32.

140. Pędziwiatr P et al. Decomposition of hydrogen peroxide - Kinetics and Review of chosen catalysts. *Acta Innov*. 2018;(26):45–52. DOI: 10.32933/ActaInnovations.26.5

141. Kouakou YS et al. Experimental Degradation of Nonylphenol (Endocrine Disruptor) by Using Ultraviolet Irradiation in the Presence of Hydrogen Peroxide. *Water Environ Res*. 2014;86(8):759–67. DOI: 10.2175/106143014X13896437493517

142. Wang L et al. Photodegradation of nonylphenol polyethoxylates in aqueous solution. *Environ Chem*. 2009;6(2):185–93. DOI: 10.1071/EN08101

143. Nosaka Y, Nosaka AY. Generation and Detection of Reactive Oxygen Species in Photocatalysis. *Chem Rev*. 2017;117(17):11302–36. DOI: 10.1021/acs.chemrev.7b00161

144. Asha K, Badamali SK. Highly efficient photocatalytic degradation of lignin by hydrogen peroxide under visible light. *Mol Catal*. 2020;497:111236. DOI: 10.1016/j.mcat.2020.111236

145. Groves JT, Nemo TE, Myers RS. Hydroxylation and Epoxidation Catalyzed by Iron-Porphine Complexes. Oxygen Transfer from Iodosylbenzene. *J Am Chem Soc.* 1979;101(4):1032–3. DOI: 10.1021/ja00498a040
146. Santos Da Silva V, Nakagaki S, Ucoski GM, Idemori YM, DeFreitas-Silva G. New highly brominated Mn-porphyrin: A good catalyst for activation of inert C-H bonds. *RSC Adv.* 2015;5(129):106589–98. DOI: 10.1039/C5RA20690A
147. Silva GF et al. Cyclohexane hydroxylation by iodosylbenzene and iodobenzene diacetate catalyzed by a new β -octahalogenated Mn-porphyrin complex: The effect of meso-3-pyridyl substituents. *J Mol Catal A Chem.* 2007;266:274–83. DOI: 10.1016/j.molcata.2006.11.003
148. In JH et al. Iodobenzene diacetate as an efficient terminal oxidant in iron(III) porphyrin complex-catalyzed oxygenation reactions. *Inorganica Chim Acta.* 2003;343:373–6. DOI: 10.1016/S0020-1693(02)01239-2
149. Silva VS et al. Effect of imidazole on biomimetic cyclohexane oxidation by first-, second-, and third-generation manganese porphyrins using PhIO and PhI(OAc)₂ as oxidants. *Appl Catal A Gen.* 2015;491:17–27. DOI: 10.1016/j.apcata.2014.11.025
150. Zhong QD et al. Preparation of 4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline-2,9-dicarboxylic acid catalyzed by iron(III)porphyrins with (diacetoxyiodo)benzene. *Bioorganic Med Chem Lett.* 2010;20(18):5532–5. DOI: 10.1016/j.bmcl.2010.07.071
151. Wang J, Wang S. Activation of persulfate (PS) and peroxymonosulfate (PMS) and application for the degradation of emerging contaminants. *Chem Eng J.* 2018;334:1502–17. DOI: 10.1016/j.cej.2017.11.059
152. Athanasekou CP, Likodimos V, Falaras P. Recent developments of TiO₂ photocatalysis involving advanced oxidation and reduction reactions in water. *J Environ Chem Eng.* 2018;6(6):7386–94. DOI: 10.1016/j.jece.2018.07.026
153. An T et al. Mechanistic considerations for the advanced oxidation treatment of fluoroquinolone pharmaceutical compounds using TiO₂ heterogeneous catalysis. *J Phys Chem A.* 2010;114(7):2569–75. DOI: 10.1021/jp911349y
154. Sturini M et al. Photolytic and photocatalytic degradation of fluoroquinolones in untreated river water under natural sunlight. *Appl Catal B Environ.* 2012;119–120:32–9. DOI: 10.1016/j.apcatb.2012.02.008
155. Abukhadra MR, Helmy A, Sharaf MF, El-Meligy MA, Ahmed Soliman AT. Instantaneous oxidation of levofloxacin as toxic pharmaceutical residuals in water using clay nanotubes decorated by ZnO (ZnO/KNTs) as a novel photocatalyst under visible

light source. *J Environ Manage.* 2020;271:111019. DOI: 10.1016/j.jenvman.2020.111019

156. He Y et al. Construction of AuNPs/h-BN nanocomposites by using gold as interfacial electron transfer mediator with highly efficient degradation for levofloxacin hydrochloride and hydrogen generation. *Appl Surf Sci.* 2020;520. DOI: 10.1016/j.apsusc.2020.146336

157. Lei J et al. Efficient degradation of antibiotics in different water matrices through the photocatalysis of inverse opal K-g-C₃N₄: Insights into mechanism and assessment of antibacterial activity. *Chem Eng J.* 2020;400. DOI: 10.1016/j.cej.2020.125902

158. Li L et al. Efficient degradation of Levofloxacin with magnetically separable ZnFe₂O₄/NCDs/Ag₂CO₃ Z-scheme heterojunction photocatalyst: Vis-NIR light response ability and mechanism insight. *Chem Eng J.* 2020;383. DOI: 10.1016/j.cej.2019.123192

159. Abukhadra MR et al. Insight into the antimicrobial and photocatalytic properties of NiO impregnated MCM-48 for effective removal of pathogenic bacteria and toxic levofloxacin residuals. *Microporous Mesoporous Mater.* 2021;312:110769. DOI: 10.1016/j.micromeso.2020.110769

160. Zhang X et al. In situ fabrication of a novel S-scheme heterojunction photocatalysts Bi₂O₃/P-C₃N₄ to enhance levofloxacin removal from water. *Sep Purif Technol.* 2021;268:118691. DOI: 10.1016/j.seppur.2021.118691

161. Zhou J, Liu W, Cai W. The synergistic effect of Ag/AgCl@ZIF-8 modified g-C₃N₄ composite and peroxymonosulfate for the enhanced visible-light photocatalytic degradation of levofloxacin. *Sci Total Environ.* 2019;696:133962. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2019.133962

162. Wang M et al. CuO/g-C₃N₄ 2D/2D heterojunction photocatalysts as efficient peroxymonosulfate activators under visible light for oxytetracycline degradation: Characterization, efficiency and mechanism. *Chem Eng J.* 2021;416:128118. DOI: 10.1016/j.cej.2020.128118

163. Kang S et al. Hydrogen peroxide activated commercial P25 TiO₂ as efficient visible-light-driven photocatalyst on dye degradation. *Int J Electrochem Sci.* 2017;12(6):5284–93. DOI: 10.20964/2017.06.54

164. Wang X, Studer A. Iodine(III) Reagents in Radical Chemistry. *Acc Chem Res.* 2017;50(7):1712–24. DOI: 10.1021/acs.accounts.7b00148

165. Mcfadden R. The Many Paths of Hypervalent Iodine Reactions. Material de seminário de grupo. The Stoltz Group (Natural Product Synthesis and Synthetic

Methodology). Pasadena: California Institute of Technology. 2005. Disponível em <https://stoltz2.caltech.edu/seminars/2005_McFadden.pdf> acesso em 11 de agosto de 2021.

166. He W et al. Facile synthesis of Fe₃O₄@MIL-100(Fe) towards enhancing photo-Fenton like degradation of levofloxacin via a synergistic effect between Fe₃O₄ and MIL-100(Fe). *Chem Eng J.* 2021;409:128274. DOI: 10.1016/j.cej.2020.128274

167. Beckwith ALJ. Centenary lecture: The pursuit of selectivity in radical reactions. *Chem Soc Rev.* 1993;22(3):143–51. DOI: 10.1039/CS9932200143

168. Fish DN, Chow AT. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clin Pharmacokinet.* 1997;32(2):101–19. DOI: 10.2165/00003088-199732020-00002

169. Hemeryck A et al. Pharmacokinetics, metabolism, excretion and plasma protein binding of 14C-levofloxacin after a single oral administration in the Rhesus monkey. *Xenobiotica.* 2006;36(7):597–613. DOI: 10.1080/00498250600674436

170. Serna-Galvis EA et al. Structure-reactivity relationship in the degradation of three representative fluoroquinolone antibiotics in water by electrogenerated active chlorine. *Chem Eng J.* 2017;315:552–61. DOI: 10.1016/j.cej.2017.01.062

171. Robinson AA, Belden JB, Lydy MJ. Toxicity of fluoroquinolone antibiotics to aquatic organisms. *Environ Toxicol Chem.* 2005;24(2):423–30. DOI: 10.1897/04-210r.1

172. Yamashita N et al. Effects of antibacterial agents, levofloxacin and clarithromycin, on aquatic organisms. *Water Sci Technol.* 2006;53(11):65–72. DOI: 10.2166/wst.2006.338

173. Linke GE et al. Aquatic photochemistry of fluoroquinolone antibiotics: kinetics, pathways, and multivariate effects of main water constituents. *Environ Sci Technol.* 2010;44(7):2400–5. DOI: 10.1021/es902852v

174. González-Pleiter M et al. Toxicity of five antibiotics and their mixtures towards photosynthetic aquatic organisms: Implications for environmental risk assessment. *Water Res.* 2013;47(6):2050–64. DOI: 10.1016/j.watres.2013.01.020

175. Guo C et al. Electrochemical removal of levofloxacin using conductive graphene/polyurethane particle electrodes in a three-dimensional reactor. *Environ Pollut.* 2020;260:114101. DOI: 10.1016/j.envpol.2020.114101

176. Ofrydopoulou A et al. Exploring the phototransformation and assessing the in vitro and in silico toxicity of a mixture of pharmaceuticals susceptible to photolysis. *Sci Total Environ.* 2021;756:144079. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2020.144079

177. Cao D et al. Appropriate dose for degradation of levofloxacin lactate: Gamma radiolysis and assessment of degradation product activity and cytotoxicity. *Environ Eng Sci.* 2011;28(3):183–9. DOI: 10.1089/ees.2010.0119
178. Shukla SJ et al. The future of toxicity testing: A focus on in vitro methods using a quantitative high-throughput screening platform. *Drug Discov Today.* 2010;15(23–24):997–1007. DOI: 10.1016/j.drudis.2010.07.007
179. Vieira NID. Degradação do Bisfenol A: Atividade catalítica de porfirinas de manganês e impacto em dois sistemas celulares in vitro. Dissertação. (Mestrado em Química) – Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, p. 95. 2019
180. Lyu J et al. One-pot synthesis of magnetic CuO/Fe₂O₃/CuFe₂O₄ nanocomposite to activate persulfate for levofloxacin removal: Investigation of efficiency, mechanism and degradation route. *Chem Eng J.* 2020;389. DOI: 10.1016/j.cej.2020.124456
181. Ma Q et al. Synthesis of magnetic CuO/MnFe₂O₄ nanocomposite and its high activity for degradation of levofloxacin by activation of persulfate. *Chem Eng J.* 2019;360:848–60. DOI: 10.1016/j.cej.2018.12.036
182. Wen XJ et al. Photocatalytic degradation of levofloxacin by ternary Ag₂CO₃/CeO₂/AgBr photocatalyst under visible-light irradiation: Degradation pathways, mineralization ability, and an accelerated interfacial charge transfer process study. *J Catal.* 2018;358:211–23. DOI: 10.1016/j.jcat.2017.12.005
183. Zhao Y et al. Reutilization of cathode material from spent batteries as a heterogeneous catalyst to remove antibiotics in wastewater via peroxymonosulfate activation. *Chem Eng J.* 2020;400:125903. DOI: 10.1016/j.cej.2020.125903
184. Pi Y et al. Cobalt ferrite supported on carbon nitride matrix prepared using waste battery materials as a peroxymonosulfate activator for the degradation of levofloxacin hydrochloride. *Chem Eng J.* 2020;379:122377. DOI: 10.1016/j.cej.2019.122377
185. Liu X et al. Degradation difference of ofloxacin and levofloxacin by UV/H₂O₂ and UV/PS (persulfate): Efficiency, factors and mechanism. *Chem Eng J.* 2020;385:123987. DOI: 10.1016/j.cej.2019.123987
186. Sun H et al. Visible light-driven photocatalytic degradation of organic pollutants by a novel Ag VO /Ag CO p–n heterojunction photocatalyst: Mechanistic insight and degradation pathways. *J Alloys Compd.* 2020;834:155211. DOI: 10.1016/j.jallcom.2020.155211
187. Kumar A et al. High-Performance Photocatalytic Hydrogen Production and

Degradation of Levofloxacin by Wide Spectrum-Responsive Ag/Fe₃O₄ Bridged SrTiO₃/g-C₃N₄ Plasmonic Nanojunctions: Joint Effect of Ag and Fe₃O₄. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2018;10(47):40474–90. DOI: 10.1021/acsami.8b12753

188. Lv XY et al. Improving generation of H₂O₂ and ·OH at copper hexacyanocobaltate/graphene/ITO composite electrode for degradation of levofloxacin in photo-electro-Fenton process. *Environ Sci Pollut Res*. 2021;28(14):17636–47. DOI: 10.1007/s11356-020-11883-w

189. Kaur A et al. Visible light driven photocatalytic degradation of fluoroquinolone levofloxacin drug using Ag₂O/TiO₂ quantum dots: A mechanistic study and degradation pathway. *New J Chem*. 2017;41(20):12079–90. DOI: 10.1039/C7NJ02053H

190. Li Y, Wei D, Du Y. Oxidative transformation of levofloxacin by δ-MnO₂: Products, pathways and toxicity assessment. *Chemosphere*. 2015;119:282–8. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2014.06.064

191. Lam MW, Mabury SA. Photodegradation of the pharmaceuticals atorvastatin, carbamazepine, levofloxacin, and sulfamethoxazole in natural waters. *Aquat Sci*. 2005;67(2):177–88. DOI: 10.1007/s00027-004-0768-8

192. Pi Y et al. Oxidation of ofloxacin by Oxone/Co²⁺: Identification of reaction products and pathways. *Environ Sci Pollut Res*. 2014;21(4):3031–40. DOI: 10.1007/s11356-013-2220-x

193. Wang L et al. One-step solvothermal synthesis of magnetic Fe₃O₄-graphite composite for Fenton-like degradation of levofloxacin. *J Environ Sci Heal - Part A Toxic/Hazardous Subst Environ Eng*. 2016;51(1):52–62. DOI: 10.1080/10934529.2015.1079112

194. Ge L et al. New insights into the aquatic photochemistry of fluoroquinolone antibiotics: Direct photodegradation, hydroxyl-radical oxidation, and antibacterial activity changes. *Sci Total Environ*. 2015;527–528:12–7. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2015.04.099

195. Liu X et al. Electrocatalytic properties of N-doped graphite felt in electro-Fenton process and degradation mechanism of levofloxacin. *Chemosphere*. 2017;182:306–15. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2017.05.035

196. Yang Y et al. Nanopore enriched hollow carbon nitride nanospheres with extremely high visible-light photocatalytic activity in the degradation of aqueous contaminants of emerging concern. *Catal Sci Technol*. 2019;9(2):355–65. DOI: 10.1039/C8CY02073F

197. Changotra R et al. Electron beam induced degradation of ofloxacin in aqueous

solution: Kinetics, removal mechanism and cytotoxicity assessment. *Chem Eng J.* 2019;356:973–84. DOI: 10.1016/j.cej.2018.08.156

198. Wang X et al. Fabrication of a Perylene Tetracarboxylic Diimide-Graphitic Carbon Nitride Heterojunction Photocatalyst for Efficient Degradation of Aqueous Organic Pollutants. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2019;11(1):588–602. DOI: 10.1021/acsami.8b15122

199. Sharma S et al. $\text{Bi}_2\text{WO}_6/\text{C-dots}/\text{TiO}_2$: A novel z-scheme photocatalyst for the degradation of fluoroquinolone levofloxacin from aqueous medium. *Nanomaterials.* 2020;10(5):1–7. DOI: 10.3390/nano10050910

200. Zhao Q et al. Effect of ultrasound irradiation combined with ozone pretreatment on the anaerobic digestion for the biosludge exposed to trace-level levofloxacin: Degradation, microbial community and ARGs analysis. *J Environ Manage.* 2020;262:110356. DOI: 10.1016/j.jenvman.2020.110356

201. Hou Y et al. Highly biodegradable fluoroquinolone derivatives designed using the 3D-QSAR model and biodegradation pathways analysis. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2020;191. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2020.110186

202. Kaur M et al. Reduced graphene oxide-CdS heterostructure: An efficient fluorescent probe for the sensing of Ag(I) and sunset yellow and a visible-light responsive photocatalyst for the degradation of levofloxacin drug in aqueous phase. *Appl Catal B Environ.* 2019;245:143–58. DOI: 10.1016/j.apcatb.2018.12.042

203. Geng C et al. Energy-saving photo-degradation of three fluoroquinolone antibiotics under VUV/UV irradiation: Kinetics, mechanism, and antibacterial activity reduction. *Chem Eng J.* 2020;383:123145. DOI: 10.1016/j.cej.2019.123145

204. Sturini M et al. Photodegradation of fluoroquinolones in surface water and antimicrobial activity of the photoproducts. *Water Res.* 2012;46(17):5575–82. DOI: 10.1016/j.watres.2012.07.043

205. Xiong JQ, Kurade MB, Jeon BH. Biodegradation of levofloxacin by an acclimated freshwater microalga, *Chlorella vulgaris*. *Chem Eng J.* 2017;313:1251–7. DOI: 10.1016/j.cej.2016.11.017

206. He Y et al. Construction of a new cascade photogenerated charge transfer system for the efficient removal of bio-toxic levofloxacin and rhodamine B from aqueous solution: Mechanism, degradation pathways and intermediates study. *Environ Res.* 2020;187:109647. DOI: 10.1016/j.envres.2020.109647

207. Sturini M et al. Sunlight-induced degradation of fluoroquinolones in wastewater

effluent: Photoproducts identification and toxicity. *Chemosphere*. 2015;134:313–8. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2015.04.081

208. Lalitha Devi M, Chandrasekhar KB. A validated stability-indicating RP-HPLC method for levofloxacin in the presence of degradation products, its process related impurities and identification of oxidative degradant. *J Pharm Biomed Anal*. 2009;50(5):710–7. DOI: 10.1016/j.jpba.2009.05.038

209. Dwivedi A et al. Photosensitizing mechanism and identification of levofloxacin photoproducts at ambient UV radiation. *Photochem Photobiol*. 2012;88(2):344–55. DOI: 10.1111/j.1751-1097.2011.01068.x

210. El Najjar NH et al. Levofloxacin oxidation by ozone and hydroxyl radicals: Kinetic study, transformation products and toxicity. *Chemosphere*. 2013;93(4):604–11. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2013.05.086

211. Xu K et al. Impact of humic acid on the degradation of levofloxacin by aqueous permanganate: Kinetics and mechanism. *Water Res*. 2017;123:67–74. DOI: 10.1016/j.watres.2017.06.037

212. Segura PA et al. Application of XCMS Online and toxicity bioassays to the study of transformation products of levofloxacin. *Water Sci Technol*. 2015;72(9):1578–87. DOI: 10.2166/wst.2015.369

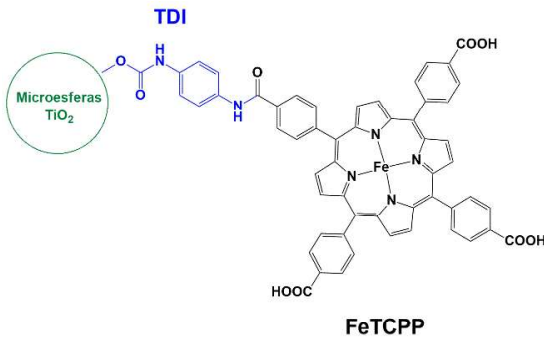
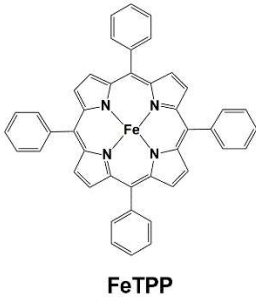
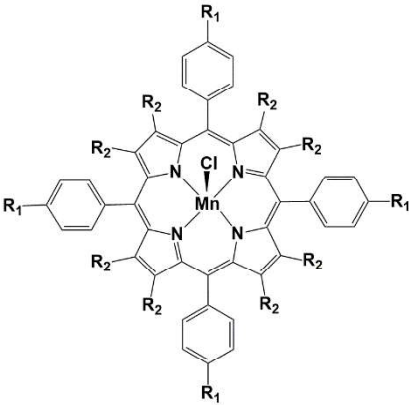
213. Wei H et al. Intensification of levofloxacin sono-degradation in a US/H₂O₂ system with Fe₃O₄ magnetic nanoparticles. *Chinese J Chem Eng*. 2015;23(1):296–302. DOI: 10.1016/j.cjche.2014.11.011

214. Tian Y, Cheng L, Zhang J. Fabrication of Co-Doped ZnO Photoanode by Liquid Phase Deposition for Photoelectrocatalytic Degradation of Ofloxacin under Visible Light. *J Electrochem Soc*. 2018;165(5):H284–90. DOI: 10.1149/2.1321805jes

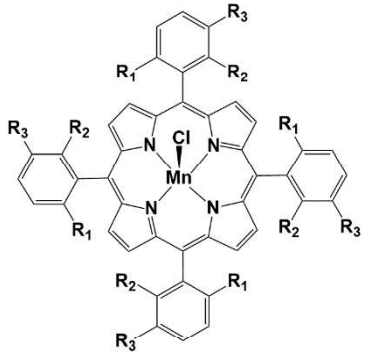
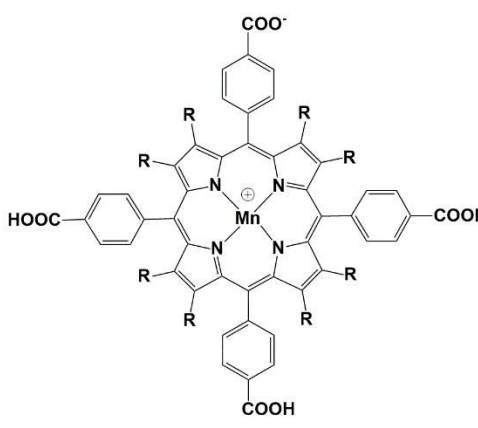
APÊNDICE

Apêndice A

Quadro A. Degradação de fluoroquinolonas por catalisadores porfirínicos descritos na literatura até o presente momento.



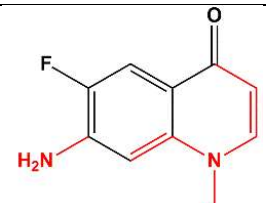
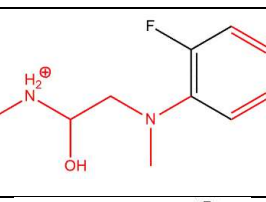


Ano	Sistema	Estrutura	Ref
2016	FeTCPP-TDI-TiO ₂	 <p style="text-align: center;">FeTCPP</p>	104
2016	FeTPP-Cr-TiO ₂	 <p style="text-align: center;">FeTPP</p>	106
2018	Mn-Porfirinas	 <p style="text-align: right;"> $R_1 = R_2 = H$ [Mn^{III}(TPP)Cl] $R_1 = CO_2Me$ e $R_2 = H$ [Mn^{III}(T4CMPP)Cl] $R_1 = CO_2Me$ e $R_2 = Br$ [Mn^{III}(Br₈T4CMPP)Cl] </p>	107

Cont. Quadro A. Degradação de fluoroquinolonas por catalisadores porfirínicos descritos na literatura até o presente momento.

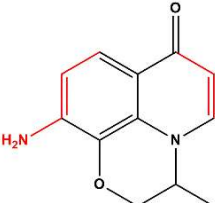
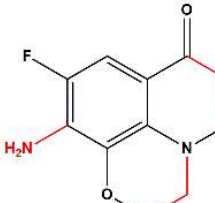
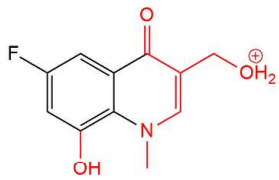
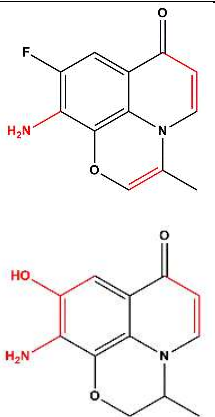
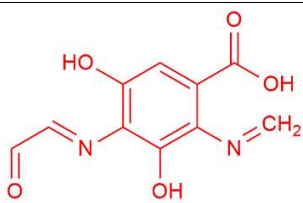
Ano	Sistema	Estrutura	Ref
2019	Mn-Porfirinas	 <p> $R_1 = R_2 = R_3 = H$ [Mn^{III}(TPP)Cl] $R_1 = H, R_2 = Cl \text{ e } R_3 = Cl$ [Mn^{III}(T2,3DCPP)Cl] $R_1 = F, R_2 = Cl \text{ e } R_3 = H$ [Mn^{III}(T2,6CFPP)Cl] </p>	108
2021	Mn-Porfirinas	 <p> $R = H$ [Mn^{III}(T4CPP)] $R = Br$ [Mn^{III}(Br₈T4CPP)] </p>	109

Apêndice B

Quadro B. Propostas de produtos de fotodegradação do levofloxacinol por $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, H_2O_2 ou Oxone® em água catalisada por porfirinas em meio homogêneo ou heterogeneizado. As modificações estruturais no esqueleto quinolônico foram representadas em vermelho.

Código	Produto de fotodegradação	[M + H] ⁺	EM/EM	Fórmula Molecular	Sistemas	Referências
P1		173	113 155	$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}^+$	Oxone® (100)/ TiO_2 comercial	inédito
P2		183	-	$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3^+$	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (200)/Controle, P2, P1-TiO₂	inédito
P3		193	175	$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{FN}_2\text{O}$	Oxone® (100)/P1 Oxone® (200)/P1- TiO₂, TiO₂ comercial	70
P4		199	167	$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{FN}_2\text{O}^+$	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (200)/ TiO_2 comercial	inédito
P5		203	-	$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$	Oxone® (100)/ TiO_2 comercial	36,56
P6		204	77	$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_3$	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (100)/ Controle, P1, P2, P1- TiO₂, P2-TiO₂, TiO₂ comercial $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (200)/ Controle, P1, P2, P1- TiO₂, P2-TiO₂, TiO₂ comercial	109

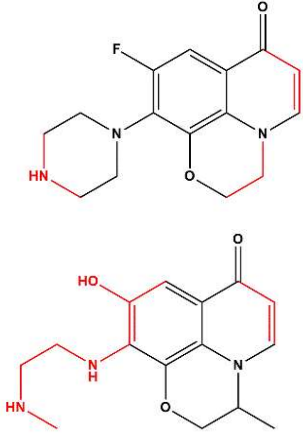
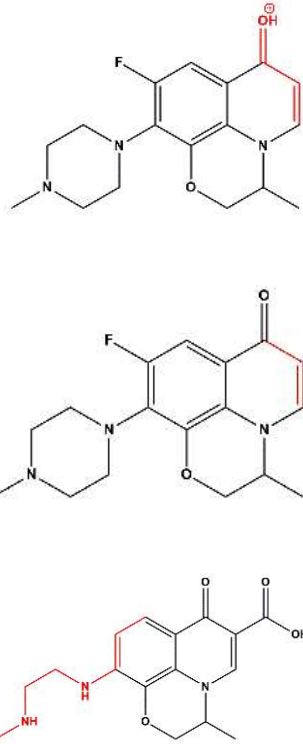
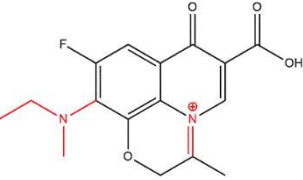
Cont. Quadro B. Propostas de produtos de fotodegradação do levofloxacin por $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, H_2O_2 ou Oxone® em água catalisada por porfirinas em meio homogêneo ou heterogeneizado. As modificações estruturais no esqueleto quinolônico foram representadas em vermelho.

Código	Produto de fotodegradação	[M + H] ⁺	EM/EM	Fórmula Molecular	Sistemas	Referências
P7		217	181	$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$	Oxone® (100)/ TiO₂ comercial H_2O_2 (100)/ P1-TiO₂	43,70,115,157,180 -182
P8		221	94 204	$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{FN}_2\text{O}_2$	Oxone® (200)/ P2-TiO₂ $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (100)/ Controle, P1, P2, P1-TiO₂, P2-TiO₂, TiO₂ comercial $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (200)/ Controle, P1, P2, P1-TiO₂, P2-TiO₂, TiO₂ comercial	183-185
P9		224	179 183	$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{FNO}_3^+$	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (200)/ P1-TiO₂	inédito
P10		233	155	$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{FN}_2\text{O}_2$	Oxone® (100)/ TiO₂ comercial	43,159,166,183,18 4,186
P11		237	175 193	$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_5$	Controle Oxone (100) $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (200)/ P2	inédito

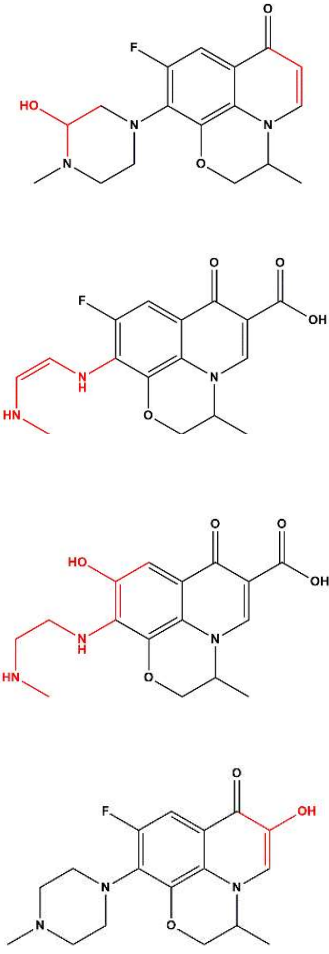
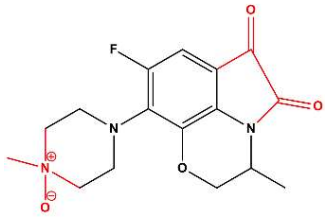
Cont. Quadro B. Propostas de produtos de fotodegradação do levofloxacin por $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, H_2O_2 ou Oxone® em água catalisada por porfirinas em meio homogêneo ou heterogeneizado. As modificações estruturais no esqueleto quinolônico foram representadas em vermelho.

Código	Produto de fotodegradação	[M + H] ⁺	EM/EM	Fórmula Molecular	Sistemas	Referências
P12		239	112	$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_5$	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (100)/P1	inédito
P13		243	199	$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_6$	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (100)/P1 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (200)/P1-TiO ₂ , P2-TiO ₂	187
P14		271	253	$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3^+$	Oxone® (200)/P1, P2-TiO ₂ , TiO ₂ comercial	inédito
P15		277	167	$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$	Controle Oxone® (100) Controle $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (200) $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (100)/TiO ₂ comercial H_2O_2 (100)/P1-TiO ₂	43,155,159,166
P16		279	149	$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{FN}_2\text{O}_4^+$	Oxone® (200)/P1	35,38,79,114,138,153,157,160,161,180-182,44,185,188-196,45,197-201,48,59,63,64,70,76

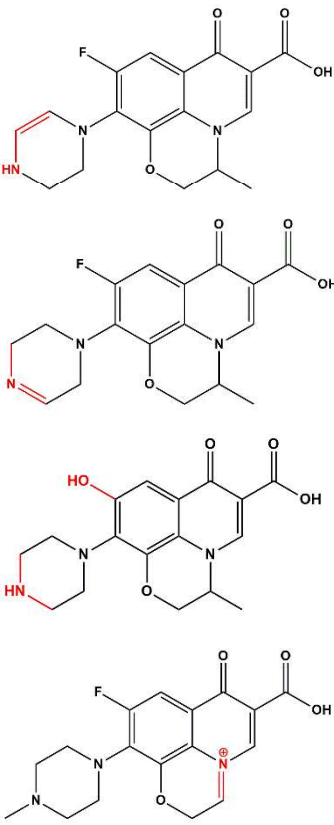
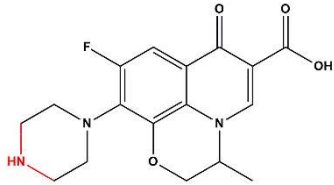

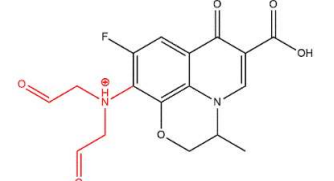
Cont. Quadro B. Propostas de produtos de fotodegradação do levofloxacinol por $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, H_2O_2 ou Oxone[®] em água catalisada por porfirinas em meio homogêneo ou heterogeneizado. As modificações estruturais no esqueleto quinolônico foram representadas em vermelho.

Código	Produto de fotodegradação	[M + H] ⁺	EM/EM	Fórmula Molecular	Sistemas	Referências
P17		290	237	$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_2$ $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$	Oxone [®] (200)/P1-TiO ₂ , P2-TiO ₂	43,56,115,166,186
P18		318	279 270	$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{FN}_3\text{O}_2^+$ $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_2$ $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$	Oxone [®] (200)/P2-TiO ₂ H ₂ O ₂ (100)/ Controle, P1, P1-TiO ₂	37,43,156,157,159 - 161,173,177,182,1 83,185,45,188,189, 192,193,196,197,2 02- 205,62,206,207,63, 64,76,115,154,155
P19		319	-		PhI(OAc) ₂ (200)/P1, P2, P2-TiO ₂	inédito

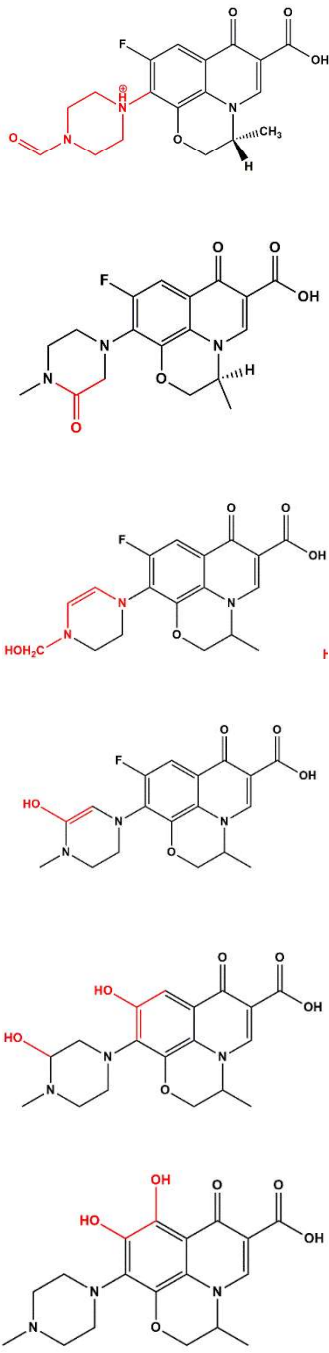
Cont. Quadro B. Propostas de produtos de fotodegradação do levofloxacinol por $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, H_2O_2 ou Oxone® em água catalisada por porfirinas em meio homogêneo ou heterogeneizado. As modificações estruturais no esqueleto quinolônico foram representadas em vermelho.

Código	Produto de fotodegradação	$[\text{M} + \text{H}]^+$	EM/EM	Fórmula Molecular	Sistemas	Referências
P20		334	256	$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_3$ $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_4$ $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5$ $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_3$	Oxone® (200)/P2-TiO ₂	76,159,160,175,19 2,197,201,203
P21		335	325	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_4$	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (200)/P2-TiO ₂	48

Cont. Quadro B. Propostas de produtos de fotodegradação do levofloxacin por $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, H_2O_2 ou Oxone® em água catalisada por porfirinas em meio homogêneo ou heterogeneizado. As modificações estruturais no esqueleto quinolônico foram representadas em vermelho.

Código	Produto de fotodegradação	[M + H] ⁺	EM/EM	Fórmula Molecular	Sistemas	Referências
P22		346	302	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_4$ $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_4$ $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_5$ $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FN}_3\text{O}_4^+$	H_2O_2 (100)/P1	37,59,62,138,154,1 83,193,204,207
P23	 <p>metabólito</p>	348	-	$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_4$	H_2O_2 (100)/P1-TiO ₂ , TiO ₂ comercial	28,36,76,79,109,13 8,154,158,169,173, 180,184,37,185,18 9,192,197,200,202, 204,207– 209,38,210,44,48,5 4,56,62,70
P24		359	315	$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{FN}_2\text{O}_6^+$	Oxone® (100)/ Controle, P1-TiO ₂	inédito
P25		363	-	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FN}_2\text{O}_6^+$	Controle H_2O_2 (100)	inédito

Cont. Quadro B. Propostas de produtos de fotodegradação do levofloxacinol por $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, H_2O_2 ou Oxone® em água catalisada por porfirinas em meio homogêneo ou heterogeneizado. As modificações estruturais no esqueleto quinolônico foram representadas em vermelho.

Código	Produto de fotodegradação	[M + H] ⁺	EM/EM	Fórmula Molecular	Sistemas	Referências
P26		376	-	$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FN}_3\text{O}_5^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_5$ $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_5$ $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_5$ $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FN}_3\text{O}_6$ $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FN}_3\text{O}_6$	H_2O_2 (100)/P2, P1-TiO ₂	79,109,182,190,20 1,203,211

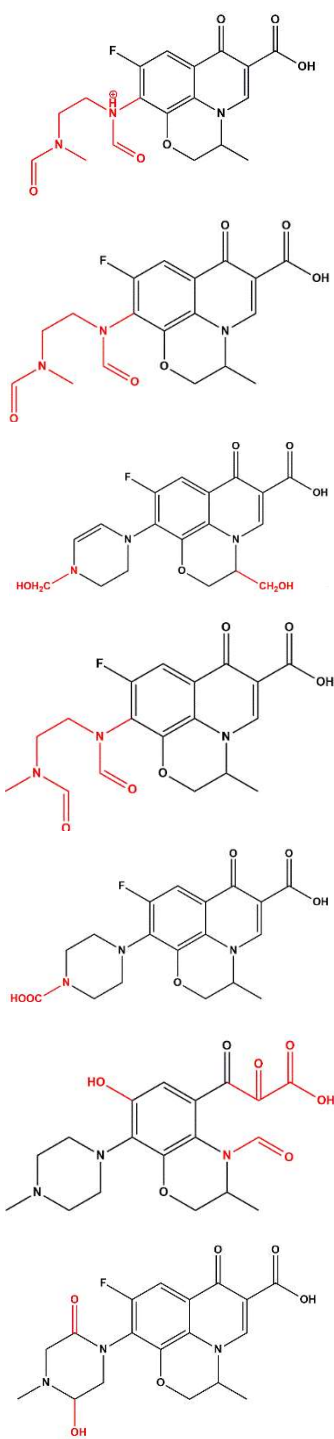
Cont. Quadro B. Propostas de produtos de fotodegradação do levofloxacin por $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, H_2O_2 ou Oxone® em água catalisada por porfirinas em meio homogêneo ou heterogeneizado. As modificações estruturais no esqueleto quinolônico foram representadas em vermelho.

Código	Produto de fotodegradação	[M + H] ⁺	EM/EM	Fórmula Molecular	Sistemas	Referências
P27	metabólito	378	-	$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_5$	Oxone® (100)/ Controle, P1, P2, P1-TiO₂, P2-TiO₂, TiO₂ comercial Oxone® (200)/ Controle, P1, P2, P1-TiO₂, P2-TiO₂, TiO₂ comercial H ₂ O ₂ (100)/ P2-TiO₂, TiO₂ comercial	35,36,115,138,153, 157,160,169,187– 190,38,191,192,19 4,199,200,203,208, 211– 213,39,214,45,48,5 6,62,63,109

Cont. Quadro B. Propostas de produtos de fotodegradação do levofloxacinol por $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, H_2O_2 ou Oxone® em água catalisada por porfirinas em meio homogêneo ou heterogeneizado. As modificações estruturais no esqueleto quinolônico foram representadas em vermelho.

Código	Produto de fotodegradação	[M + H] ⁺	EM/EM	Fórmula Molecular	Sistemas	Referências
P27		378	-	$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_5$	<p>Oxone® (100)/ Controle, P1, P2, P1- TiO₂, P2-TiO₂, TiO₂ comercial</p> <p>Oxone® (200)/ Controle, P1, P2, P1- TiO₂, P2-TiO₂, TiO₂ comercial</p> <p>H₂O₂ (100)/P2-TiO₂, TiO₂ comercial</p>	<p>35,36,115,138,153, 157,160,169,187- 190,38,191,192,19 4,199,200,203,208, 211- 213,39,214,45,48,5 6,62,63,109</p>

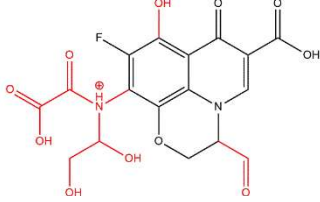
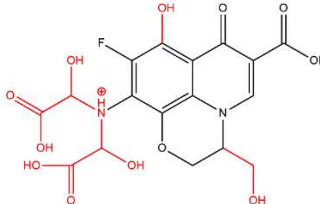
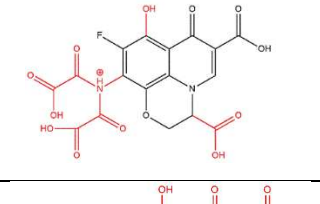
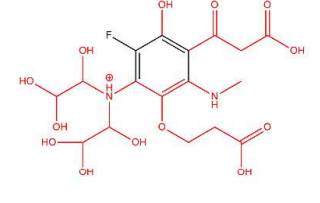
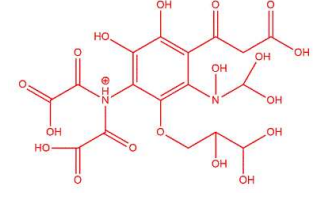
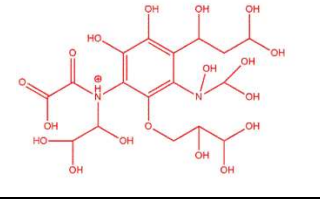
Cont. Quadro B. Propostas de produtos de fotodegradação do levofloxacino por $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, H_2O_2 ou Oxone® em água catalisada por porfirinas em meio homogêneo ou heterogeneizado. As modificações estruturais no esqueleto quinolônico foram representadas em vermelho.

Código	Produto de fotodegradação	[M + H] ⁺	EM/EM	Fórmula Molecular	Sistemas	Referências
P28		392	374	$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FN}_3\text{O}_6^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_6$ $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_6$ $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_6$ $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_6$ $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_7$ $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_6$ $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_7$ $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_6$	Oxone® (100)/P1-TiO ₂ PhI(OAc) ₂ (200)/ TiO ₂ comercial	36,38,159,160,166, 180,182,188,190,1 96,199,211,43,214, 45,56,70,109,138,1 57,158

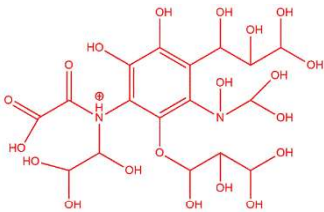
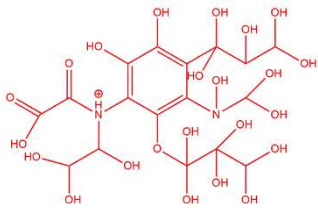
Cont. Quadro B. Propostas de produtos de fotodegradação do levofloxacinol por $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, H_2O_2 ou Oxone[®] em água catalisada por porfirinas em meio homogêneo ou heterogeneizado. As modificações estruturais no esqueleto quinolônico foram representadas em vermelho.

Código	Produto de fotodegradação	[M + H] ⁺	EM/EM	Fórmula Molecular	Sistemas	Referências
P28		392	374	$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FN}_3\text{O}_6^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_6$ $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_6$ $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_6$ $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_6$ $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_7$ $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_6$ $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_7$ $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_6$	Oxone [®] (100)/P1-TiO ₂ PhI(OAc) ₂ (200)/ TiO ₂ comercial	36,38,159,160,166, 180,182,188,190,1 96,199,211,43,214, 45,56,70,109,138,1 57,158
P29		394	318	$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_6$ $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_6$ $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_6$ $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_6$	Oxone [®] (100)/ Controle, P1-TiO ₂ , TiO ₂ comercial	38,109,190,194,19 7,202,214
P30		410	392	$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_8^+$	Controle Oxone [®] (100)	inédito

Cont. Quadro B. Propostas de produtos de fotodegradação do levofloxacino por $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, H_2O_2 ou Oxone® em água catalisada por porfirinas em meio homogêneo ou heterogeneizado. As modificações estruturais no esqueleto quinolônico foram representadas em vermelho.

Código	Produto de fotodegradação	[M + H] ⁺	EM/EM	Fórmula Molecular	Sistemas	Referências
P31		441	221 237	$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{FN}_2\text{O}_{11}^+$	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (100)/P1, P2 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (200)/Controle, P1, P2, P1-TiO ₂ , P2-TiO ₂ , TiO ₂ comercial	inérito
P32		459	204	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FN}_2\text{O}_{12}^+$	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (100)/P1 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (200)/Controle, P1, P2	inérito
P33		469	-	$\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{FN}_2\text{O}_{13}^+$	Oxone® (200)/ TiO ₂ comercial	inérito
P34		483	407 423	$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{FN}_2\text{O}_{13}^+$	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (100)/P1 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (200)/P1, P2	inérito
P35		539	319	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_{18}^+$	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (200)/P1	inérito
P36		547	485 514	$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_{18}^+$	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (100)/P1	inérito

Cont. Quadro B. Propostas de produtos de fotodegradação do levofloxacinol por $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, H_2O_2 ou Oxone[®] em água catalisada por porfirinas em meio homogêneo ou heterogeneizado. As modificações estruturais no esqueleto quinolônico foram representadas em vermelho.

Código	Produto de fotodegradação	[M + H] ⁺	EM/EM	Fórmula Molecular	Sistemas	Referências
P37		579	274 489	$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_{20}^+$	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (100)/P1	inédito
P38		627	554 588	$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_{23}^+$	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (100)/P1	inédito

Apêndice C

CONSIDERAÇÕES SOBRE O PROCESSO DE DESENVOLVIMENTO DO TRABALHO

A principal motivação para desenvolver este projeto baseia-se no problema ambiental emergente das últimas décadas: os antibióticos. A possibilidade de poder degradá-los, associando os promissores catalisadores porfirínicos à luz visível de LED, foi uma proposta interessante. Sabe-se que as porfirinas ainda não foram totalmente exploradas nas transformações/degradações dos mais diversos substratos, por isso as adjetivamos como promissoras.

Durante o mestrado e, principalmente, no desenvolvimento desse trabalho, foi preciso desenvolver e/ou aprimorar habilidades e aprender novos conhecimentos no que tange a equipamentos, softwares e práticas em laboratório. Ao investir na catálise heterogeneizada para a degradação do antibiótico levofloxacino, foi desenvolvido um grande trabalho em equipe. A estudante de iniciação científica voluntária do grupo de pesquisa Ana Flávia Simões Reis realizou a imobilização das porfirinas no suporte de dióxido de titânio. A técnica Mirra Angelina Neres, do laboratório de Cromatografia do departamento de Química da UFMG, auxiliou desde o meu treinamento para utilizar o equipamento de cromatografia líquida de alta eficiência até quando foi necessário delegar as análises por motivos de biossegurança. O Laboratório de Metabolômica e Proteômica do Instituto de Ciências Biológicas, sob responsabilidade do Prof. Dr. Thiago Verano Braga e técnica Adriana Raabe Magalhães, foi primordial para as análises por espectrometria de massas. A Profa Dra Elaine Maria de Souza Fagundes e a Dra Juliana Martins Ribeiro, ambas do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG, atuaram como colaboradoras neste trabalho, pois as pesquisadoras têm vasta experiência nos testes de toxicidade.

O auxílio dos estudantes de mestrado e doutorado e ex-estudantes do laboratório de Porfirinas e Catálise, durante este trabalho, foi de grande importância, principalmente em tempos sombrios e difíceis durante a atual pandemia do vírus COVID-19. Sugestões para novos experimentos e discussão dos resultados, juntamente com a orientadora Dayse Carvalho da Silva Martins, ajudaram a desenvolvê-lo da melhor maneira possível dentro do prazo estipulado.

As participações em eventos científicos, sempre estimulada pelo grupo de pesquisa do qual faço parte, tiveram influência na formação, uma vez que o debate com professores de outras universidades, além da oportunidade de apresentar meu trabalho para o público, mesmo que de forma virtual, ajudaram no meu crescimento profissional.

Não me esquecerei da oportunidade de apresentar meu trabalho "*Porphyrins immobilized in TiO₂: photocatalysts in the antibiotic levofloxacin degradation*" na 43ª RA SBQ virtual, de forma semelhante à apresentação oral no congresso presencial. Era um desejo e fiquei feliz pelo reconhecimento da minha pesquisa.

Assim, ao finalizar este mestrado em tempos de pandemia, dos quais muitos meses não foi possível frequentar o laboratório, tenho a sensação de dever cumprido da melhor forma possível. Sou grata pela oportunidade de apresentar este importante trabalho para a sociedade e trazer minha contribuição para a melhoria do ambiente após muitos meses de dedicação e esforço em incontáveis horas trabalhadas no laboratório, quando permitido, e em *home office*.

Por fim, agradeço novamente por todas as oportunidades e pessoas que compartilharam comigo este percurso.