

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
ESCOLA DE QUÍMICA

Felipe Cruz da Costa



MAPEAMENTO TECNOLÓGICO DOS PROCESSOS
DE REMOÇÃO DA DIPIRONA

RIO DE JANEIRO

2024

Felipe Cruz da Costa

MAPEAMENTO TECNOLÓGICO DOS PROCESSOS DE REMOÇÃO DA DIPIRONA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Bacharel em Engenharia Química.

Orientador(es): Prof. Felipe Sombra dos Santos

Rio de Janeiro

2024

CIP - Catalogação na Publicação

C111m Cruz da Costa, Felipe
MAPEAMENTO TECNOLÓGICO DOS PROCESSOS DE REMOÇÃO
DA DIPIRONA / Felipe Cruz da Costa. -- Rio de
Janeiro, 2024.
85 f.

Orientador: Felipe Sombra dos Santos.
Trabalho de conclusão de curso (graduação) -
Universidade Federal do Rio de Janeiro, Escola de
Química, Bacharel em Engenharia Química, 2024.

1. dipirona. 2. bibliometria. 3. poluente
emergente. 4. degradação. 5. remoção. I. Sombra dos
Santos, Felipe, orient. II. Título.

Felipe Cruz da Costa

MAPEAMENTO TECNOLÓGICO DOS PROCESSOS DE REMOÇÃO DA DIPIRONA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Escola de Química da Universidade Federal do
Rio de Janeiro, como parte dos requisitos
necessários à obtenção do grau de Engenheiro
Químico.

Aprovado em 02 de dezembro de 2024.

Prof. Felipe Sombra dos Santos, D.Sc, Escola de Química - UFRJ

Prof. Priscilla Filomena Fonseca Amaral, D.Sc., Escola de Química - UFRJ

Prof. Diego Macedo Veneu, D.Sc., IGEOG - UERJ

Rio de Janeiro
2024

Aos meus pais, por todo o amor, apoio e sacrificio.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer imensamente à minha família, mais especificamente meus pais Elvis e Arileia e meu irmão Daniel, por acreditar nos meus sonhos e por fazerem o possível e o impossível para me oferecer uma base digna para continuar estudando.

À minha namorada e futura esposa, Lorrane, por compartilhar sua vida comigo e me motivar a ser sempre a melhor versão de mim.

Ao Instituto Federal de Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro, mais especificamente o campus Nilópolis, onde me apaixonei por ciências e pude ser tecnicamente preparado para ingressar na faculdade.

À Escola de Química da UFRJ por todas as oportunidades de aprendizado ao longo dos anos, que culminaram na realização deste trabalho.

Ao Professor Felipe Sombra dos Santos, por disponibilizar seu valioso tempo para me orientar e compartilhar seu conhecimento.

Faça da dificuldade a sua motivação.

-Alexandre Magno Abrão

RESUMO

DA COSTA, Felipe Cruz. **MAPEAMENTO TECNOLÓGICO DOS PROCESSOS DE REMOÇÃO DA DIPIRONA**. Rio de Janeiro, 2024. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Engenharia Química) - Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

A dipirona, ou metamizol, é um medicamento derivado de uma pirazolona, e sintetizado a partir da antipirina. A dipirona foi introduzida no mercado em 1922, e apesar de ser banida em alguns países devido a associação de seu uso com a agranulocitose, é atualmente bem utilizada no Brasil, devido sua eficiência comprovada em ações analgésicas e antipiréticas. O uso excessivo e descarte incorreto da dipirona, associado à ineficiência atual das estações de tratamento de efluentes de remover poluentes emergentes como a dipirona e seus metabólitos, culmina no acúmulo desse composto nos corpos hídricos, e que precisa ser eliminado pois sua presença potencialmente provoca danos irreversíveis ao entrar em contato com organismos marinhos e seres humanos. Dado o problema enunciado, foi realizado um trabalho de bibliometria a fim de mapear os processos de remoção da dipirona presentes em artigos científicos e patentes, compilar os resultados obtidos e analisá-los. A busca por documentos foi feita através das bases de dados do SCOPUS e SPACENET, utilizando as combinações de palavras-chave relacionadas às denominações da dipirona, com palavras relacionadas aos processos de remoção. A metodologia de análise consistiu em avaliar os documentos nos níveis MACRO, MESO e MICRO, respectivamente do menor ao maior grau de detalhamento. Os principais critérios levados em consideração foram de dados básicos como ano de publicação, país ou território responsável, patrocinadores, até dados mais detalhados como a natureza do método de remoção e toda a tecnologia envolvida. Para os 37 artigos científicos selecionados para análise, o Brasil foi identificado como um grande expoente contribuidor do conhecimento científico nessa área, já que 70,27% do total de publicações possui pesquisadores brasileiros, majoritariamente do setor público. Além disso, foram identificados principalmente métodos físicos e químicos como principais alternativas, cujas parcelas mais representativas são associadas ao mecanismo de adsorção e o processo Fenton e suas derivações. Para as patentes, foi identificada apenas a atuação da China como contribuidora. No entanto, análise feita para patentes não foi 100% representativa pois apenas 4 documentos se enquadravam no escopo deste trabalho. Em suma, os dados obtidos até o momento para as patentes e os artigos foram comparados e utilizados para a contextualização da situação tecnológica atual do Brasil e do mundo acerca dos métodos de remoção da dipirona, e como a indústria, os governos e as universidades podem colaborar para avançar neste tema.

Palavras-chave: dipirona; bibliometria; poluente emergente; degradação; remoção.

ABSTRACT

DA COSTA, Felipe Cruz. **MAPEAMENTO TECNOLÓGICO DOS PROCESSOS DE REMOÇÃO DA DIPIRONA**. Rio de Janeiro, 2024. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Engenharia Química) - Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

Dipyrone, also known as metamizole, is a medication derived from the pyrazolone class and synthesized from antipyrine. It was introduced to the market in 1922. Although dipyrone has been banned in some countries due to its association with agranulocytosis, it remains widely used in Brazil because of its proven effectiveness as an analgesic and antipyretic. However, excessive use and improper disposal of dipyrone, coupled with the current inefficiency of wastewater treatment plants in removing emerging pollutants like dipyrone and its metabolites, lead to the accumulation of this compound in water bodies. This is concerning, as its presence can cause irreversible harm to marine organisms and humans. To address this issue, a bibliometric study was conducted to map the processes of dipyrone removal found in scientific articles and patents. The study aimed to compile and analyze the results obtained. The search for relevant documents was performed using the SCOPUS and SPACENET databases, employing combinations of keywords related to dipyrone and removal processes. The analysis methodology was structured to evaluate the documents at three levels: MACRO, MESO, and MICRO, ranging from broader to more detailed insights. The criteria considered included basic information such as the year of publication, the contributing country or territory, and sponsors, as well as more detailed aspects like the nature of the removal methods and the technologies involved. Among the 37 scientific articles selected for analysis, Brazil was identified as a major contributor to the body of knowledge in this field, with Brazilian researchers accounting for 70.27% of the publications, predominantly from the public sector. The study found that physical and chemical methods were the primary alternatives for dipyrone removal, with the most significant proportions involving adsorption mechanisms and the Fenton process and its derivatives. For patents, only China was recognized as a contributor. However, the patent analysis was not comprehensive, as it included only four documents relevant to this study. In summary, the data gathered from both patents and articles were compared to contextualize the current technological landscape in Brazil and globally regarding dipyrone removal methods. Additionally, the findings highlight how industry, governments, and universities can collaborate to advance this important issue.

Keywords: dipyrone; bibliometrics; emerging pollutant; degradation; removal.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Estrutura molecular do sal de sódio da dipirona.	16
Figura 2 – Estruturas moleculares da 3-pirazolona e 5-pirazolona.	17
Figura 3 - Reação de síntese da primeira pirazolona.....	17
Figura 4: Mapa-múndi, onde os países estão realçados em função do status regulatório atual acerca do uso da dipirona.	20
Figura 5 - Esquema básico do processo de lodo ativado.....	25
Figura 6 - Esquemas dos três principais tipos de <i>Constructed Wetlands</i> (CWs).	27
Figura 7 - Esquema básico de um <i>Technology Roadmap</i> de planejamento de produtos.....	34
Figura 8 - Metodologia de busca e análise de artigos e patentes.....	36
Figura 9 - Evolução temporal do número de publicações por ano.	44
Figura 10 - Evolução temporal do número total de publicações relacionadas ao termo “ <i>Pharmaceutical</i> ”.	45
Figura 11 - Análise do número de publicações por território ou país contribuinte.	46
Figura 12 - Mapa de coautoria por país/território, gerado no VOSviewer.....	47
Figura 13 - Análise das porcentagens das publicações em função das instituições afiliadas...	48
Figura 14 - Mapa de citações por afiliação, gerado no VOSviewer.....	49
Figura 15 - Análise do número de publicações em função de seus patrocinadores.	50
Figura 16 - Mapa de co-ocorrência de palavras-chave gerado no VOSviewer.....	51
Figura 17 - Análise temporal do número anual de publicações por taxonomia.	52
Figura 18 - Análise do número de publicações por taxonomia no Brasil e ao todo.....	53
Figura 19: Mecanismo proposto para a eletrodegradação da dipirona.....	64

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Propriedades típicas de diferentes tecnologias de separação por membrana.	28
Tabela 2 - Termos selecionados para utilização na busca inicial por artigos científicos e patentes nas bases de dados do SCOPUS e do ESPACENET, durante a etapa pré-prospectiva.	38
Tabela 3 - Combinações de termos e operadores booleanos utilizados na busca por artigos científicos no SCOPUS ao longo da etapa prospectiva.	39
Tabela 4 - Combinações de termos e operadores booleanos utilizados na busca por patentes no ESPACENET ao longo da etapa prospectiva.	40
Tabela 5 - Número resultados retornados por buscas realizadas (artigos)	43
Tabela 6 - Subdivisões MICRO e suas respectivas quantidades de publicações.....	54
Tabela 7 - Performance dos diversos Processos Oxidativos Avançados (POA) avaliados pelos autores	63
Tabela 8 - Número resultados retornados por buscas realizadas (patentes)	65
Tabela 9 - Documentos de patentes selecionados para análise sistemática.....	66
Tabela 10 - Resumo dos dados imediatos das patentes selecionadas para análise sistemática	67
Tabela 11 - Taxonomias dos documentos de patentes selecionados.....	68

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
2.1. Fármacos e Medicamentos	15
2.2. Formas farmacêuticas.....	15
2.3. A Dipirona.....	15
2.3.1. Processos para a obtenção da dipirona	16
2.3.1.1. Formas Farmacêuticas da dipirona	17
2.3.2. Usos e Contraindicações.....	18
2.3.3. Farmacocinética	18
2.3.4. Mercado e situação legal no mundo	19
2.4. Descarte correto de medicamentos.....	21
2.4.1. Incineração.....	21
2.4.2. Coprocessamento	22
2.4.3. Aterros Sanitários	23
2.5. Métodos de Remoção de Fármacos.....	23
2.5.1. Lodo ativado	24
2.5.2. Digestão anaeróbia.....	26
2.5.3. <i>Constructed Wetlands (CWs)</i>	26
2.5.4. Tecnologias de separação por membranas.....	28
2.5.5. Adsorção	29
2.5.6. Processos Oxidativos Avançados	30
2.5.6.1. Fotólise/Fotocatálise	30
2.5.6.2. Reação de Fenton/foto-Fenton/eletro-Fenton	31
2.6. Prospecção Tecnológica.....	31
2.6.1. Opinião de Especialistas	32
2.6.2. Análise de Tendências e Análise de Cenários	32
2.6.3. <i>Technology Roadmapping</i>	33
2.6.4. Métodos de Monitoramento e Inteligência / Métodos Estatísticos.....	34
2.6.4.1. Bibliometria	35
2.6.5. Artigos Científicos e Patentes como fontes de informação	35
2.6.5.1. Etapa Pré-Prospectiva	36
2.6.5.2. Etapa Prospectiva.....	36

2.6.5.3. Etapa Pós-Prospectiva.....	37
3. METODOLOGIA	37
3.1. Busca por artigos científicos	37
3.2. Busca por patentes.....	39
3.3. Análise Sistemática de Artigos e Patentes	41
3.3.1. Análise MACRO.....	41
3.3.2. Análise MESO	41
3.3.3. Análise MICRO	42
3.4. VOSviewer.....	43
4. RESULTADOS	43
4.1. Artigos científicos	43
4.1.1. Análise MACRO.....	44
4.1.2. Análise MESO	51
4.1.3. Análise MICRO	54
4.1.3.1. Taxonomia FÍSICOS	55
4.1.3.2. Taxonomia QUÍMICOS.....	58
4.1.3.3. Taxonomia BIOLÓGICOS	64
4.2. Patentes.....	65
4.2.1. Análise MACRO.....	65
4.2.2. Análise MESO	67
4.2.3. Análise MICRO	68
5. Conclusões e considerações finais	70
6. REFERÊNCIAS	72

1 INTRODUÇÃO

Desde o início da civilização, as pessoas têm buscado maneiras de tratar as enfermidades e preservarem suas próprias vidas. Esse instinto humano impulsionou o desenvolvimento de novas alternativas capazes de realizar o tratamento e prevenção de doenças, como por exemplo a síntese de novos princípios ativos e a criação de novas fórmulas de medicamentos (SILVA; ALVIM, 2020)

Em 2022, no Brasil foram comercializadas 5,7 bilhões de embalagens de produtos farmacêuticos (ANVISA, 2022), em contraste com 4,6 bilhões em 2018, apresentando um crescimento de 23,9% no período (ANVISA, 2019). Essa tendência de aumento gradual no consumo de medicamentos traz consigo uma série de preocupações, principalmente acerca da capacidade do País no gerenciamento de resíduos e tratamento de efluentes, que caso forem ineficientes, podem gerar uma série de impactos na saúde pública e no meio ambiente (SALGADO et al., 2021)

Os compostos provenientes dos fármacos estão inseridos em um grupo específico de poluentes denominados contaminantes emergentes, que têm ganhado relevância nas últimas décadas, devido ao aumento tanto de suas concentrações quanto às de seus metabólitos em efluentes, principalmente, de natureza urbana (GAVRILESCU et al., 2015). O mencionado grupo engloba diversos tipos de agentes químicos e biológicos que não são removidos durante o processo convencional de tratamento de efluentes, sendo assim muitas das vezes lançados nos corpos hídricos. Alguns dos exemplos de contaminantes emergentes são os hormônios sintéticos, bactericidas, herbicidas, produtos de limpeza, algicidas, corantes dentre outros (GAVIRIA et al., 2023), que além de impactar principalmente os organismos aquáticos, potencialmente provocam desordens nos sistemas nervoso, hormonal e reprodutivo, além de obesidade, diabetes e câncer em seres humanos (TIWARI et al., 2012).

Portanto, há um interesse crescente no desenvolvimento de processos eficientes e economicamente viáveis que sejam capazes de eliminar os poluentes emergentes, incluindo os fármacos, seja degradando-os via rotas químicas/oxidativas ou separando-os fisicamente dos corpos hídricos (ZHANG et al., 2023a). Alguns trabalhos de revisão de literatura publicados já abordam este tema, como por exemplo por exemplo Patel et al. (2019), que reuniu informações acerca da remoção de poluentes emergentes presentes em sistemas aquáticos. Já Zhang et al. (2023a), de forma mais específica, abordou em sua revisão os processos de remoção de

pirazolonas, que é um grupo de fármacos sintéticos em que a dipirona está inserida. No entanto, nota-se a escassez de trabalhos focados especificamente na dipirona.

No Brasil, a dipirona desempenha um papel significativo na prática clínica do país, sendo vendida sem prescrição médica e tem a eficiência comprovada no tratamento enfermidades, como febre e dores. Além disso, a dipirona é um produto estratégico pois atualmente integra a lista de medicamentos oferecidos pelo programa Farmácia Popular do Ministério da Saúde, sendo indicada para o alívio dos sintomas da dengue (BRASIL, 2024a, 2024b).

Tendo em vista as informações apresentadas, a proposta deste trabalho consiste em utilizar as diversas ferramentas de prospecção para realizar um mapeamento de tecnologias inovadoras de processos de naturezas físicas, químicas ou biológicas, que sejam capazes remover ou degradar a dipirona e seus metabólitos de alguma matriz de interesse.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Fármacos e Medicamentos

Os fármacos, ou princípios ativos farmacêuticos, podem ser definidos como substâncias de estrutura química conhecida, que não sejam nutrientes ou ingredientes essenciais na dieta, que produzem um determinado efeito farmacológico quando administrados em um organismo vivo. Já os medicamentos são formulações, que além dos fármacos, também possuem em sua composição outras substâncias que tornam seu consumo mais conveniente, como excipientes, conservantes, tensoativos e solventes (RITTER et al., 2020).

2.2 Formas farmacêuticas

De acordo com a ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, as formas farmacêuticas são o estado final que os fármacos assumem após serem submetidos a processos farmacêuticos, os quais podem incluir a adição ou não de excipientes, cujo objetivo é facilitar a administração do medicamento e alcançar o efeito terapêutico desejado, com características adequadas para a via de administração desejada (ANVISA, 2011).

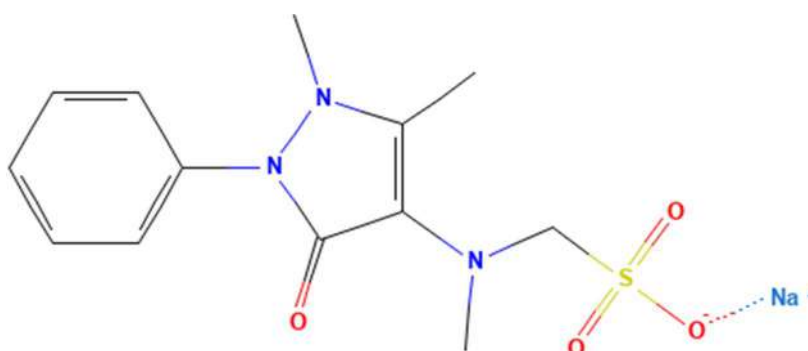
Dentre as principais formas farmacêuticas básicas, existem os comprimidos, as cápsulas, os xaropes, as soluções, os supositórios, os pós, as pomadas, dentre outras. As formas farmacêuticas específicas são na maioria das vezes originárias das básicas, possuindo indicações como a forma de apresentação, via de administração e outras particularidades da formulação. Todas essas opções existem com o objetivo de garantir a precisão da dose, proteger a substância durante o percurso pelo organismo, garantir sua presença no local de ação e facilitar a ingestão do ingrediente ativo. Essas formas podem variar em função do tipo de indivíduo, como por exemplo, adultos e crianças (ANVISA, 2010; ANVISA, 2011).

2.3 A Dipirona

Também conhecida como metamizol, a dipirona, cuja estrutura molecular é apresentada na Figura 1, é um medicamento não opioide derivado da pirazolona, que é utilizada por apresentar ações analgésicas, antipiréticas e espasmolíticas (SZNEJDER et al., 2022). Sua

nomenclatura oficial, segundo a IUPAC, é 1-fenil-2,3-dimetil-5- pirazolona-4-metilamino-metanossulfonato de sódio, cuja fórmula estrutural é ilustrada na Figura 1, e se apresenta na forma de sal de sódio, cuja aparência é de um pó de coloração branca ou quase branca de aspecto cristalino. É altamente solúvel em água, solúvel em etanol, e por ser um composto fotossensível, deve ser armazenada em local isento de incidência de luz (COUNCIL OF EUROPE, 2010).

Figura 1 – Estrutura molecular do sal de sódio da dipirona



Fonte: Adaptado de Pubchem (s.d.)

Foi introduzida no mercado em 1922 pela empresa alemã Hoechst AG, e desde então seu uso clínico usualmente é no controle de dor pós-operatória, cólicas, dor oncológica e enxaquecas. Apesar de seu uso ser proibido na maioria dos países da Europa e nos Estados Unidos, a dipirona é um dos medicamentos mais comercializados no Brasil, vendida sem prescrição médica e principalmente sob as marcas Novalgina®, Dorflex®, Lisador®, Neosaldina® e Buscopan® (“Consultas – Agência Nacional de Vigilância Sanitária”, [s.d.]; KÖTTER et al., 2010).

2.3.1 Processos para a obtenção da dipirona

A dipirona sódica é um sal de natureza orgânica sintetizado a partir da antipirina, que é uma pirazolona. O processo envolve a substituição de seu carbono 4 do anel heterocíclico por um grupamento contendo amina e sulfonato. (PUBCHEM, [s.d.]). As pirazolonas são uma classe de compostos heterocíclicos com cinco membros incluindo dois nitrogênios ligados entre si, e um grupamento cetona em sua estrutura. As formas mais comuns são os isômeros 3-pirazolona e a 5-pirazolona, cujas estruturas estão representadas na Figura 2 (ASIF; IMRAN; HUSEIN, 2021).

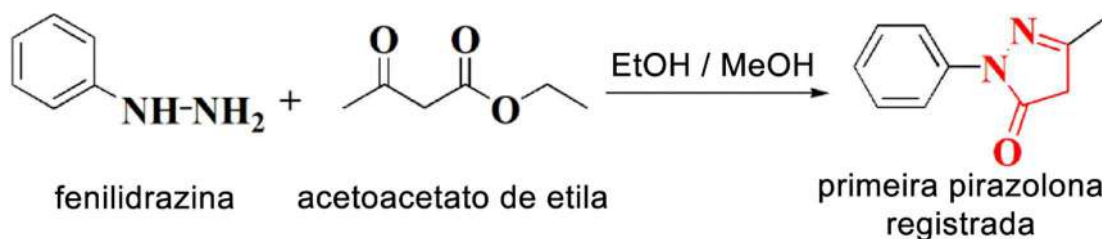
Figura 2 – Estruturas moleculares da 3-pirazolona e 5-pirazolona



Fonte: Adaptado de Asif, Imran e Husain (2021)

O primeiro registro de síntese de uma pirazolona foi datado em 1883, proposta pelo químico alemão *Ludwig Knorr*, através da reação entre a fenilidrazina e o acetoacetato de etila, cujo mecanismo reacional é demonstrado a partir da Figura 3. O etanol ou metanol em ebulição foram utilizados como solventes, e as piperidinas e hidreto de sódio, como catalisadores (MUSTAFA et al., 2022).

Figura 3 – Reação de síntese da primeira pirazolona



Fonte: Adaptado de Mustafa et al. (2022)

2.3.1.1 Formas Farmacêuticas da dipirona

As principais formas farmacêuticas disponíveis no mercado que contém o princípio ativo da dipirona são, por exemplo, os comprimidos e as soluções orais. Acerca dos comprimidos, as marcas comerciais mais comumente encontradas no mercado possuem a dosagem de 1g ou 500mg de princípio ativo de dipirona por comprimido, além de excipientes como amido, sacarose, dióxido de silício, dentre outros (DIPIRONA SÓDICA, [s.d]; NOVALGINA, 2021). As soluções orais são mais comumente comercializadas em apresentações contendo 50 mg.mL⁻¹ (infantil) e 500 mg.mL⁻¹ (adulto) de dipirona, além de

excipientes como sorbitol e sacarina, que servem como adoçantes, e água purificada como solvente (DIPIRONA SÓDICA, [s.d.]; DIPIRONA MONOIDRATADA, 2018).

2.3.2 Usos e Contraindicações

A dipirona tem ações analgésica e antitérmica, sendo utilizada, de forma geral, no tratamento de dores e febre, sendo indicada para adultos, adolescentes e crianças. Após administração, os efeitos terapêuticos desejados são esperados entre 30 à 60 minutos, e perduram por aproximadamente 4 horas (DIPIRONA MONOIDRATADA, [s.d.]).

As doses indicadas, a frequência de administração, que compreendem a posologia, podem variar em função de qual a forma farmacêutica e o teor do princípio ativo no medicamento a ser consumido correlacionado a massa corporal. Para a dipirona na dosagem de 500 mg, disponível em comprimidos ou gotas, aconselha-se seu uso apenas em adultos e adolescentes acima de 15 anos, de 1 a 2 comprimidos até 4 vezes ao dia. (DIPIRONA SÓDICA, [s.d.]; NOVALGINA, 2021). Para as soluções orais de dipirona, o volume administrado ou número de gotas varia em função da idade e da massa corporal do paciente, além do próprio teor do princípio ativo disponível no medicamento (DIPIRONA MONOIDRATADA, [s.d.]).

A dipirona possui diversas contraindicações, dentre elas a pessoas hipersensíveis ao princípio ativo da dipirona ou outros derivados pirazolônicos; a pessoas com certas doenças metabólicas, como porfiria hepática; a mulheres grávidas ou em fase de amamentação; a pessoas com deficiência congênita da G6PD, pelo risco de hemólise; a pessoas com histórico de broncoespasmo; a bebês com menos de 3 meses de vida ou com menos de 5 kg; a pacientes diabéticos; dentre outras. (DIPIRONA MONOIDRATADA, [s.d.]).

2.3.3 Farmacocinética

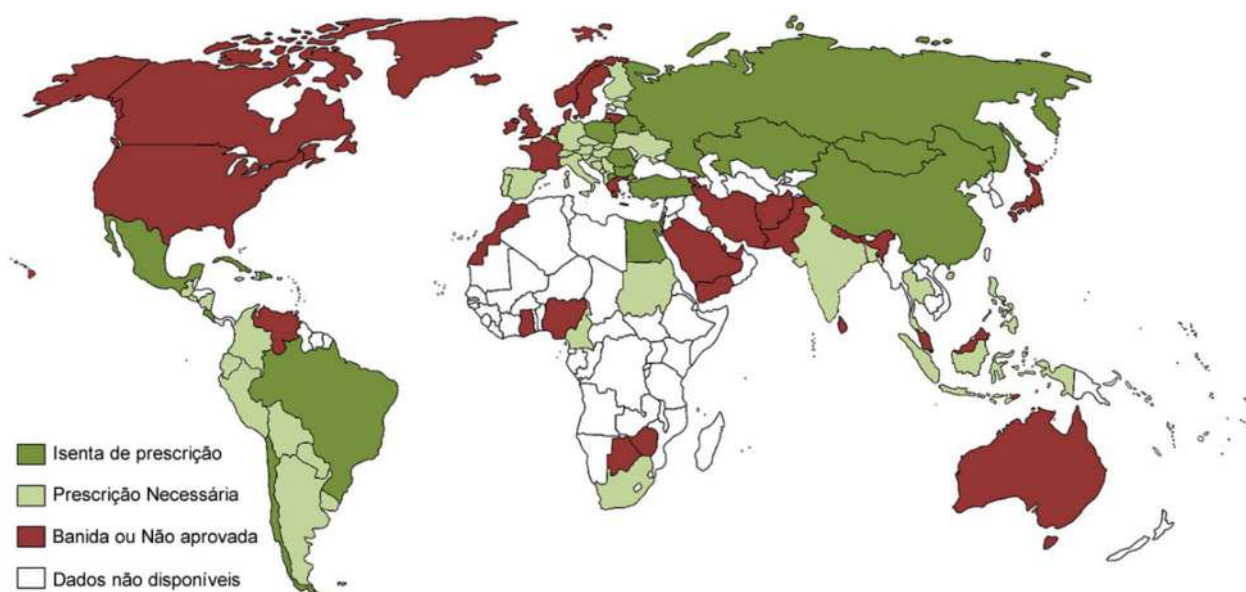
A farmacocinética é um ramo da farmacologia que busca descrever o comportamento temporal da concentração de uma determinada substância química em uma ou mais regiões do organismo com relação à dose administrada. Ou seja, basicamente estuda transformações que a substância passa desde a absorção até a etapa de excreção pelo organismo (RITTER et al., 2020).

Os mecanismos de ação do organismo na dipirona e seus metabólitos ainda não são completamente claros. No entanto, sabe-se que, após administração via oral, ela é rapidamente hidrolisada em seu metabólito principal, a 4-N-metilaminoantipirina (MAA), e subsequentemente metabolizada em 4-N-formilaminoantipirina (FAA), 4-aminoantipirina (AA) e 4-N-acetilaminoantipirina (AAA), sendo que apenas a MAA e a AA contribuem para o efeito clínico. (FUX et al., 2022; DIPIRONA SÓDICA, [s.d]).

2.3.4 Mercado e situação legal no mundo

A dipirona foi patenteada no ano de 1922 na Alemanha, e inicialmente comercializada sob as marcas *Novalgin* e *Analgin*. Nos anos que se sucederam, foram surgindo alguns estudos que associavam seu uso com casos de agranulocitose, devido ao seu efeito depressor sobre a atividade da medula óssea. Consequentemente, a dipirona foi retirada de circulação e proibida em diversos países, como nos Estados Unidos, Reino Unido, França, Canadá, Japão e Austrália. Apesar disso, a dipirona ainda está disponível para venda em países como a Espanha, Polônia, Rússia, e em grande parte da América Latina. (BENSEÑOR, 2001; GUIMARÃES, 2021; SERRANO, 2014). O mapa ilustrado na Figura 4 apresenta o status legal da dipirona ao redor do mundo, onde cada região é marcada de acordo com as leis locais de comercialização e consumo da dipirona, permitindo uma visão clara das variações nas políticas globais de controle deste medicamento.

Figura 4: Mapa-múndi, onde os países estão realçados em função do status regulatório atual acerca do uso da dipirona.



Fonte: Adaptado de Lutz (2019)

No ano de 2001, em Brasília, ocorreu o Painel Internacional de Avaliação da Segurança da Dipirona, evento promovido pela ANVISA que incluiu cientistas do mundo inteiro, cujo objetivo era discutir os aspectos de segurança no uso da dipirona, cujos questionamentos levaram ao seu banimento em diversos países. Foi concluído que a dipirona tem eficácia inquestionável como analgésico e antitérmico e que seus benefícios se sobrepõem aos possíveis riscos do seu uso, este último que inclusive é menor do que outros analgésicos no mercado. Desta forma, a ANVISA decidiu manter o status regulatório da dipirona no Brasil, como um medicamento vendido sem prescrição (ANVISA, 2001).

Em 2022, segundo o Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico, publicado anualmente pela ANVISA, a indústria farmacêutica faturou R\$ 131,2 bilhões, através da comercialização de 5,7 bilhões de unidades de embalagens de produtos. Ao todo, foram 4748 tipos de produto comercializados, contendo 2001 princípios ativos, e 217 empresas que declararam faturamento (ANVISA, 2022).

No Brasil, os medicamentos contendo o princípio ativo da dipirona são comercializados sem a necessidade de prescrição médica, e possuem diversas apresentações e nomes comerciais (“Medicamentos Isentos de Prescrição”, [s.d]). Segundo a ANVISA, a dipirona foi o quarto fármaco mais vendido no Brasil em 2022, em termos de quantidade de apresentações

comercializadas por princípio ativo, totalizando no mínimo 150 milhões de unidades vendidas (ANVISA, 2022).

2.4 Descarte correto de medicamentos

O descarte inadequado de medicamentos é um problema crescente no Brasil, trazendo sérios riscos à saúde e ao meio ambiente. Muitos desconhecem que, ao jogar medicamentos no lixo comum, ou em ralos ou vasos sanitários, as substâncias ativas presentes nos medicamentos podem se infiltrar no solo e atingir os lençóis freáticos, contaminando a água utilizada por comunidades. Ainda assim, também através do descarte deles em vasos sanitários, sendo direcionados para corpos hídricos. Esse ciclo de contaminação pode, a longo prazo, impactar também os seres humanos, que acabam consumindo água e alimentos que entraram em contato com essas substâncias tóxicas (BRASIL, 2022; MEDEIROS; MOREIRA; LOPES, 2014).

Para mitigar esses problemas, o Brasil possui algumas legislações que obrigam o descarte de medicamentos de uso doméstico, como por exemplo o Decreto Federal nº10.388 de 2020, que complementa o art. 37 da PNRS voltado para logística reversa de resíduos. Esse decreto institui o sistema de logística reversa de medicamentos domiciliares vencidos ou em desuso, de uso humano, industrializados e manipulados, e de suas embalagens após o descarte pelos consumidores. Farmácias, drogarias e postos de saúde são os principais locais de coleta, no qual os medicamentos são recebidos e destinados ao descarte seguro. Esse descarte deverá ser feito, seguindo a ordem decrescente de prioridade, por incineração, coprocessamento ou aterro sanitário de classe I. (BRASIL; 2010, 2020a).

2.4.1 Incineração

A incineração envolve a queima controlada de resíduos em temperaturas próximas a 900°C, que provoca a degradação térmica de componentes orgânicos, inclusive os potencialmente nocivos, que estejam presentes nesses resíduos, gerando como subprodutos principalmente calor, gases, vapor e cinzas (KARUNGAMYE et al., 2022). As vantagens desse método incluem o curto tempo de residência, a geração de cinzas inertes e não putrescíveis, e principalmente a redução de massa do resíduo, na ordem de 80%, e de seu volume, na ordem de 90%. (UMA RANI, 2020)

Os resíduos devem ser adicionados aos incineradores quando sua temperatura de operação for superior ao ponto de ignição dos materiais a serem incinerados, caso contrário não serão oferecidas as condições necessárias para incinerar instantaneamente os resíduos, favorecendo a combustão incompleta. (WATER ENVIRONMENT FEDERATION, 2009)

No entanto, durante o processo de incineração, são geradas correntes gasosas que contém materiais nocivos ao meio ambiente que, caso não sejam devidamente tratadas, provocam fenômenos relacionados à poluição atmosférica, como deposições ácidas e *smogs fotoquímicos*. Dentre esses contaminantes, destacam-se os materiais particulados, dioxinas, furanos, metais tóxicos e óxidos de enxofre e de nitrogênio. É uma tecnologia que garante que o produto será totalmente destruído de forma segura, e que necessita atender aos padrões de emissões gasosas vigentes por exemplo na Resolução CONAMA nº 316 de 2009. (CARDOZO; MANNARINO; FERREIRA, 2021).

2.4.2 Coprocessamento

O coprocessamento em fornos de produção de clínquer é uma técnica que consiste no aproveitamento de resíduos como matéria prima alternativa ao processo de produção do cimento. Esse método oferece uma alternativa ao descarte convencional de resíduos, como os provenientes de medicamentos, ao integrá-los ao ciclo de fabricação. Para serem introduzidos nos fornos de clínquer, os resíduos são testados para avaliar a viabilidade e a segurança da queima no forno, sem alterar as propriedades do produto final. (BAIDYA; GHOSH; PARLIKAR, 2016; FALQUETO; KLIGERMAN; ASSUMPÇÃO, 2010).

O coprocessamento deve seguir as diretrizes da Resolução CONAMA 499 de 2020, que determina os critérios técnicos e operacionais para que as indústrias possam adotar o coprocessamento, exigindo, por exemplo, controles rigorosos de emissões atmosféricas e a caracterização dos resíduos. Além disso, a resolução prevê a necessidade de licenciamento ambiental específico para promover a queima, assegurando que sejam adotadas as melhores práticas ambientais e operacionais (BRASIL, 2020b).

2.4.3 Aterros Sanitários

Aterros sanitários são áreas designadas para a disposição controlada de resíduos sólidos urbanos, onde os resíduos são depositados de forma organizada, com o objetivo de minimizar impactos ambientais e à saúde pública (GOMES et al., 2015). Os aterros sanitários são projetados com medidas de proteção como impermeabilização do solo, sistemas de drenagem de líquidos percolados (chorume) e captação de gases, como o metano, que pode ser aproveitado para geração de energia. Essas instalações seguem normas rigorosas para evitar a contaminação do solo, da água e do ar, sendo uma das principais formas de gestão de resíduos em muitas cidades (YAASHIKA et al., 2022).

A Lei N° 12.305 de 2 de agosto de 2010 institui a Política Nacional de Resíduos Sólidos (PNRS), uma iniciativa com objetivo de melhorar a gestão dos resíduos no Brasil, incentivando a transição dos lixões para aterros sanitários adequados, além de promover a reciclagem e a redução da geração de resíduos (BRASIL, 2010). No entanto, a implementação da PNRS enfrenta dificuldades, como a falta de infraestrutura e recursos em diversos municípios, além de deficiências no monitoramento e fiscalização, pois segundo o relatório de Manejo dos Resíduos Sólidos Urbanos de 2022 do Sistema Nacional de Informações em Saneamento Básico (SINISA), é estimado que 14,3% dos resíduos sólidos gerados no país ainda sejam destinados a lixões, porcentagem esta que se mantém sem evolução desde 2014. (BRASIL, 2023).

2.5 Métodos de Remoção de Fármacos

Os avanços científicos da indústria farmacêutica contribuíram para prevenção e controle de doenças ao longo dos anos, possibilitando aos indivíduos uma maior longevidade etária. Por outro lado, esse mesmo crescimento contribui para uma maior contaminação do ambiente pelo despejo indevido de efluentes por parte da sociedade, contendo substâncias, como antibióticos, anti-inflamatórios e hormônios (SUBRAMANIAM et al., 2023).

As estações de tratamento de efluentes dotadas apenas de processos convencionais não são capazes de remover totalmente os fármacos de sua carga líquida, ocasionando em sua liberação nos corpos hídricos. (ROSMAN et al., 2018). A presença dessas substâncias

persistentes em ambientes aquáticos pode ocasionar efeitos mutagênicos, reprodutivos e até carcinogênicos (ZHANG, et al., 2023b).

Nos últimos anos, tem havido um crescente esforço para reduzir o quantitativo de fármacos despejados pelos efluentes, devido aos impactos ambientais e à saúde pública que esses contaminantes podem causar. Para mitigação desse problema, novas tecnologias de tratamento de efluentes vem sendo desenvolvidas. A remoção de compostos orgânicos, como fármacos e os seus metabólitos, pode ocorrer por processos de natureza física, química e biológica, que incluem métodos como adsorção, lodo ativado, digestão anaeróbia, *constructed wetlands*, separação por membrana, e os processos oxidativos avançados. (KAMALI et al., 2023).

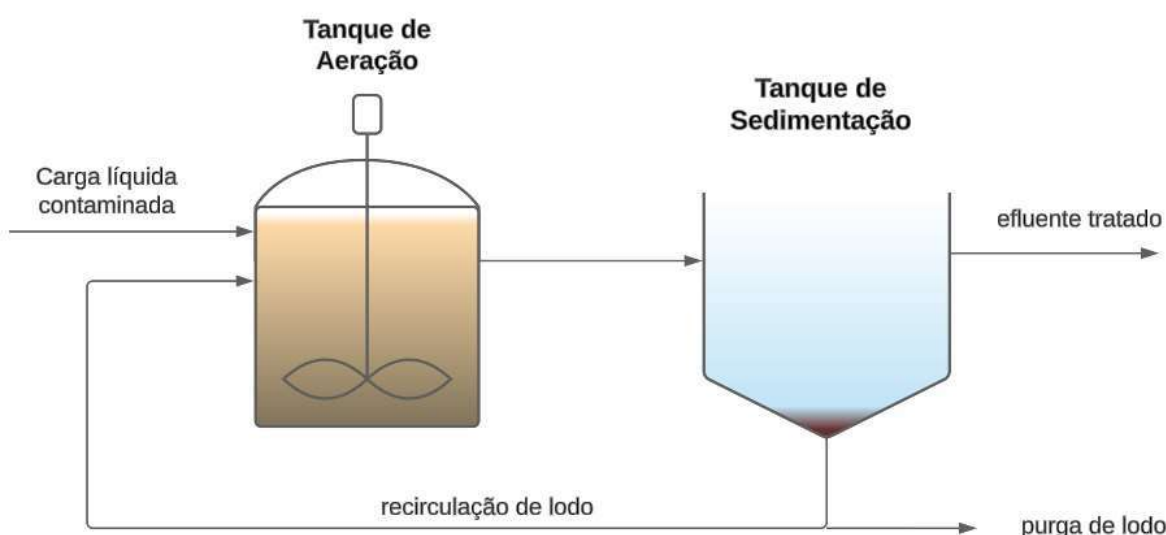
2.5.1 Lodo ativado

Atualmente, dentre os processos de via biológica presentes em estações de tratamento de efluentes, o lodo ativado é um dos mais comumente utilizados, juntamente com a filtração biológica. O processo de lodo ativado para tratamento de efluentes baseia-se na suspensão forçada de microrganismos aeróbios em uma matriz líquida, que nas condições operacionais adequadas, são capazes de reduzir o potencial orgânico poluidor gerando ao final do processo, uma corrente de saída de água limpa e tratada, e outra corrente rica em biomassa (MARA; HORAN, 2008).

O processo de lodo ativado opera em duas etapas sequenciais, respectivamente a aeração e a sedimentação, esquematizados através da Figura 5. Inicialmente, a carga de efluente é adicionada a um tanque que contém os microrganismos e é constantemente aerado através de agitação ou de difusores. A aeração serve tanto para fornecer oxigênio para a respiração celular dos microrganismos, quanto para manter a suspensão estável e aumentar a superfície de contato entre os flocos formados e o meio líquido contendo a matéria orgânica a ser degradada. (SCHOLZ, 2006). Em seguida, a biomassa floculada produzida é decantada em um tanque de sedimentação, gerando uma fase clarificada na parte superior do tanque, e uma fase de lodo rica em biomassa no fundo. Parte do lodo gerada nessa etapa é recirculado para o tanque de aeração para controlar sua concentração de microrganismos em suspensão, e outra parte do lodo é descartada. (ENGLANDE JR et al., 2006).

Apesar de amplamente difundidos ao redor do mundo devido a sua versatilidade, os processos de lodo ativado, de forma geral, não são amplamente eficientes para a remoção de moléculas orgânicas complexas, como por exemplo os fármacos. Um dos motivos é que os microrganismos presentes no lodo são sensíveis a certos fármacos e, como consequência, a população de microrganismos reduz tanto em quantidade quanto em diversidade, o que prejudica a estabilidade do processo. Além disso, existe também uma preocupação acerca da geração de lodo contaminado com fármacos e os possíveis efeitos de seu descarte no ambiente (KAMALI et al., 2023).

Figura 5: Esquema básico do processo de lodo ativado.



Fonte: Elaboração própria

No entanto, os processos de lodo ativado podem ser adaptados para melhorar sua capacidade de degradar os fármacos. Dentre as opções, tem-se a aclimatização, que consiste em forçar o processo de adaptação dos microrganismos ao submetê-los gradualmente a condições mais extremas. Outra alternativa é utilizar processos terciários para complementar o lodo ativado, como por exemplo os processos oxidativos avançados. (KAMALI et al., 2023).

2.5.2 Digestão anaeróbia

A digestão anaeróbia é um processo de degradação biológica em que os microrganismos decompõem a matéria orgânica na ausência de oxigênio, resultando na produção de biogás, composto majoritariamente de metano e de dióxido de carbono, além de traços de outros gases. Como subproduto do processo, é gerada uma massa rica em nutrientes denominada digestato, que é utilizado como fertilizante. (BEN-IWO; MANOVIC; LONGHURST, 2016). A digestão anaeróbia vem sendo popularizada por sua capacidade de gerar energia considerada renovável a partir de resíduos orgânicos e biomassa, através da produção de biogás em ambiente controlado (KYTHRETOU; FLORIDES; TASSOU, 2014).

A produção de biogás na digestão anaeróbia é dada em 4 etapas. Inicialmente, as bactérias promovem a hidrólise das macromoléculas em moléculas menores como carboidratos simples e aminoácidos, permitindo sua metabolização por bactérias acidogênicas, que por sua vez os transformam em CO₂, H₂, amônia e ácidos orgânicos voláteis. Em seguida, bactérias acetogênicas metabolizam os ácidos orgânicos produzidos anteriormente, gerando acetatos e H₂. Por fim, organismos unicelulares metanogênicos convertem os produtos intermediários gerados nas etapas anteriores em biogás (MEEGODA et al., 2018).

A presença e a concentração dos fármacos no efluente podem gerar efeitos adversos nos microrganismos que promovem a digestão anaeróbia. Em baixa concentração nos efluentes, os fármacos não são uma fonte abundante de carbono para a digestão e podem causar toxicidade aos microrganismos e inibir a produção de biogás (KAMALI et al., 2023).

2.5.3 *Constructed Wetlands (CWs)*

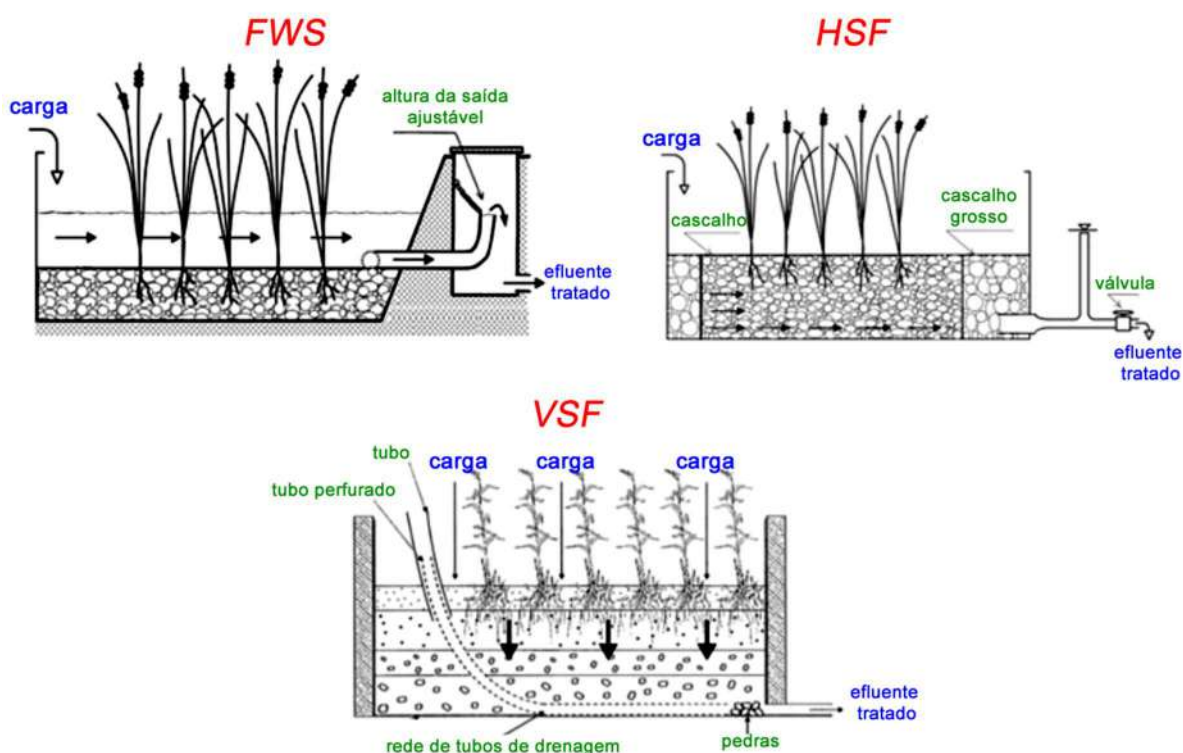
Uma *wetland* é um ecossistema natural referente a áreas cujas terras se mantêm úmidas durante toda ou grande parte do ano, e por isso possuem uma biodiversidade única. Uma *constructed wetland* nada mais é que uma *wetland* criada artificialmente, cujo intuito é fornecer um ambiente com condições propícias para o tratamento de efluentes (KADLEC; WALLACE, 2008).

Uma *wetland* é um conglomerado complexo, constituído de água, substratos, detritos, plantas, seres invertebrados como minhocas, e microrganismos como fungos e bactérias. Esses constituintes muitas vezes das vezes agem em conjunto, removendo os poluentes através: da

filtração após a água fluir por entre os detritos, retendo particulados; da adsorção e troca iônica na superfície das plantas e detritos; da degradação ou absorção de poluentes pelos microrganismos e plantas; e da sedimentação de material particulado. As principais vantagens das *constructed wetlands* (CWs) incluem seu custo baixo de instalação e operação, facilidade de manutenção; versatilidade quanto às variações na composição da carga; e também é um método amigável ao meio ambiente (KADLEC et al., 2000).

Os três principais tipos de CWs são: *free water surface flow* (FWS), *horizontal subsurface flow* (HSF) e *vertical subsurface flow* (VSF), cujos esquemas estão presentes na Figura 6. A FWS remove aproximadamente 50% da DBO e DQO do efluente. É o tipo que mais se assemelha à uma *wetland* natural, no qual o efluente é tratado sob sua superfície. No HSF o efluente percola horizontalmente através do leito da CW, e os processos degradativos ocorrem tanto por via aeróbia quanto anaeróbia. No VSW, o efluente adicionado ao leito o percola verticalmente, que após o tratamento é coletado no fundo do leito. Uma das particularidades do VSW é sua baixa área requerida (KAMALI et al., 2023).

Figura 6: Esquemas dos três principais tipos de *Constructed Wetlands* (CWs)



Fonte: Adaptado de Kamali et al. (2023)

As CWs apresentam uma boa performance na remoção de fármacos, tanto em sistemas isolados, quanto operados em conjunto nas etapas secundária e terciária de tratamento de efluentes. Para os 20 componentes estudados por Zhang et al. (2023), a eficiência de remoção média foi de 80%. No entanto, as eficiências individuais variaram de 25% a 83%, o que indica que apesar de ser uma técnica versátil de modo geral, possui uma certa variabilidade quando se trata de fármacos. Sabe-se que as propriedades físico-químicas de cada fármaco contribuem para essas variações, mas fatores como os tipos de constituintes da *wetland*, e condições climáticas e operacionais também devem ser levados em conta (ZHANG, et al., 2023b).

2.5.4 Tecnologias de separação por membranas

O processo de separação por membranas é uma técnica utilizada para separar diferentes componentes de uma mistura com base em suas propriedades físicas, como tamanho molecular ou carga. Neste método, uma membrana semipermeável, composta usualmente por materiais poliméricos, permite a passagem seletiva de determinadas substâncias enquanto retém outras, através de mecanismos como repulsão ou atração eletrostática, adsorção e exclusão por tamanho (LEI; CHEN; DING, 2005; SHRESTHA et al., 2021). As principais forças motrizes que regulam a transferência de massa em processos de separação por membrana, permitindo sua seletividade, são o gradiente de pressão, concentração e potencial na interface da membrana (CHEN et al., 2022).

A eficiência do processo de separação é afetada por parâmetros como o tamanho do poro da membrana, as concentrações dos substratos em solução, pressão aplicada, temperatura, dentre outros. Os processos de separação são divididos em: microfiltração, ultrafiltração, nanofiltração e osmose reversa (LIN et al., 2023). Apesar das fundamentações dessas técnicas serem semelhantes, elas possuem algumas particularidades, apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1– Propriedades típicas de diferentes tecnologias de separação por membrana

Tecnologia	Tamanho do poro (nm)	Pressão (bar)	Contaminantes alvo
Osmose Reversa	< 0,5	35 - 100	Íons e micromoléculas
Nanofiltração	0,5 - 10	10 – 30	Íons multivalentes, moléculas orgânicas
Ultrafiltração	1 – 100	1 – 10	Bactérias, vírus, coloides, macromoléculas
Microfiltração	100 – 5000	1 – 10	Bactérias, sólidos suspensos

Fonte: Adaptado de Ismail et al (2018) e Cui e Muralidhara (2010)

Algumas das vantagens da separação por membranas frente a outros métodos comumente aplicados em estações de tratamento de efluentes são sua seletividade, facilidade de *scale-up* e operação, além de não utilizar produtos químicos (GUO; NGO; LI, 2012). No entanto, um problema muito comum em processos com membranas é a incrustação e queda do fluxo de permeado na superfície das membranas (PURKAIT et al., 2018).

A incrustação de substâncias nos poros da membrana é o maior obstáculo que impede a difusão ampla dos processos com membranas em plantas ao redor do mundo, pois provoca a redução da produtividade, e aumenta os custos de manutenção e de operação, através da diminuição da vida útil das membranas e do aumento na periodicidade de regeneração delas (GUO; NGO; LI, 2012).

2.5.5 Adsorção

De forma geral, a adsorção é um processo em que um componente (adsorvato) num meio líquido ou gasoso é adsorvido na superfície de uma fase sólida (adsorvente) e insolúvel. A adsorção dos componentes na superfície do adsorvente depende das propriedades físico-químicas de ambos. Fatores como a seletividade, capacidade de adsorção e estabilidade química do adsorvente devem ser levados em consideração (OSALI et al., 2023).

Processos envolvendo adsorção são amplamente utilizados para a remoção de compostos orgânicos presentes em matrizes aquosas, como água potável e efluentes. Para a remoção de fármacos, podem ser utilizados diversos materiais como adsorventes, incluindo resinas sintéticas e materiais a base de carbono. No entanto, o uso de certos adsorventes pode se tornar limitado devido à viabilidade econômica do processo, atrelada a dificuldades operacionais como a regeneração do material e seu devido descarte (SPRINGER; PECINI; AVENA, 2016).

Os equipamentos mais comuns utilizados para adsorção são colunas de leito fixo, que isoladamente operam em batelada. Na prática, é desejável operar em regime permanente, e então são utilizados mais de um leito simultaneamente, operando em ciclos alternados de adsorção e dessorção, permitindo assim que o processo não seja interrompido e sempre haja carga sendo tratada. Também é possível operar com leitos em paralelo, com o intuito de aumentar a vazão de carga no processo (THOMAS; CRITTENDEN, 1998).

Os adsorventes são normalmente compostos de partículas empacotadas, mais comumente empregados em um leito fixo, no qual o fluido contendo o adsorvato permeia sobre sua superfície. Desta forma, quanto maior a área superficial dos adsorventes, maior a massa de adsorvato retida, e por esse motivo normalmente emprega-se materiais porosos como carvão ativado, sílica, bentonitas, argilas e zeólitas (VALENCIA, 2006; VALLERO, 2014).

2.5.6 Processos Oxidativos Avançados

Os Processos Oxidativos Avançados (POA) são um conjunto de técnicas utilizadas para a remoção de contaminantes orgânicos persistentes presentes em efluentes. Os POA são técnicas que consistem na geração *in situ* de espécies reativas contendo oxigênio, como por exemplo, os radicais hidroxila (OH^\cdot) empregados para diferentes fins. Os radicais hidroxilas possuem alto potencial padrão de oxidação, promovendo a degradação não seletiva às moléculas orgânicas (AHIR et al., 1997; FONSECA; SANTOS; YOKOYAMA, 2020).

Os POA apresentam uma série de vantagens comparados a outros métodos, pois mineralizam ou oxidam diversos compostos até concentrações baixíssimas. (ASSUMPÇÃO et al., 2013). Além disso, a produção direta *in situ* de H_2O_2 é muito interessante economicamente, pois elimina os custos relacionados ao armazenamento e transporte de um produto que seria corrosivo e inflamável. (BARROS et al., 2014b).

2.5.6.1 Fotólise/Fotocatálise

A fotólise e a fotocatalise são técnicas em que a radiação UV ou a proveniente da energia solar são aproveitadas e aplicadas na redução da poluição ambiental. Para purificação de água, as técnicas que utilizam a luz solar são alguns dos métodos oxidativos mais completos, econômicos, e amigáveis ao meio ambiente ao utilizar fontes renováveis de energia. A fotólise normalmente é empregada pela incidência direta de luz UV. Já na fotocatalise, os catalisadores da reação são heterogêneos e feitos de materiais semicondutores, que são ativados na presença de fótons em faixas de comprimento de onda do visível ao ultravioleta, favorecendo a formação de radicais livres (CHELLI; GOLDBERGER, 2018; MUKHERJEE et al., 2023).

2.5.6.2 Reação de Fenton/foto-Fenton/eletro-Fenton

Tradicionalmente, a reação de Fenton utiliza íons de ferro (Fe^{3+} e/ou Fe^{2+}) como catalisadores, peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e meio ácido para gerar radicais hidroxila, que são altamente oxidantes. É o POA mais comum utilizado para o tratamento de efluentes. É um método vantajoso pois possui taxas de reação rápidas, exige menor quantidade de produtos químicos, e gera radicais facilmente. O poder oxidativo da reação de Fenton pode ser aprimorada ainda mais ao utilizar-se a irradiação solar ou UV como auxiliares, processo que é denominado como foto-Fenton. (BAHRI et al., 2018; KWARCIK-KOZŁOWSKA, 2019). Além disso, outro método derivado é o eletro-fenton, no qual a degradação da matéria orgânica é promovida pelos radicais formados através da eletrogeração de H_2O_2 , componente que então é utilizado na reação de Fenton para a formação dos radicais (BARROS et al., 2014a).

2.6 Prospecção Tecnológica

A prospecção tecnológica tem como finalidade antecipar as direções e as tendências das mudanças tecnológicas, permitindo o mapeamento e a identificação antecipada de tecnologias que possam vir impactar em algum nicho específico de atuação ou até mesmo a sociedade como um todo (YOON; LEE, 2012). O principal objetivo dos estudos de prospecção tecnológica não é exatamente prever acontecimentos futuros, mas sim mapear cenários desejáveis, e em seguida planejar, em horizonte de longo prazo, as decisões que devem ser tomadas para que esses cenários se concretizem. (MAYERHOFF, 2008).

Existem diversos métodos de prospecção tecnológica disponíveis, e que podem ser agrupados em famílias, sendo algumas delas: Opinião de Especialistas, Análise de Tendências, Monitoramento e Inteligência, Métodos Estatísticos, Análise de Cenários e Métodos Descritivos e Matriciais. É importante salientar que um método de prospecção tecnológica qualquer, a depender de sua natureza, pode ser enquadrado em mais de uma família. (FIRAT; YOON; MADNICK, 2008).

2.6.1 Opinião de Especialistas

Nesse grupo estão incluídas as técnicas de prospecção que focam na previsão ou assimilação do processo de desenvolvimento tecnológico através da troca de informações com especialistas da área de interesse (FIRAT; WOON; MADNICK, 2008). É uma técnica aplicada para obter-se informações complexas e rigorosas, que mesmo podendo não estar presentes formalmente em publicações, podem ser vitais para o andamento de uma determinada pesquisa (BORSCHIVER; DA SILVA, 2016).

O método mais conhecido dessa família é o método *Delphi*, desenvolvido por *Olaf Helmes* na década de 60, que se baseia no fato que a opinião de um grupo de especialistas é mais precisa que a dos especialistas individualmente. O objetivo do método *Delphi* é obter um consenso entre os especialistas participantes, no qual eles são questionados individualmente acerca da viabilidade de aplicação atual de uma dada tecnologia e de seu potencial para o futuro. O método de *Delphi* é iterativo, e consequentemente as informações obtidas nas respostas dos especialistas na primeira rodada de entrevistas são devolvidas a todos os participantes, que utilizam essas novas informações para refletir e refinar suas respostas, e esse processo se repete até que as respostas atinjam um grau aceitável de convergência. Uma característica importante do método é sua anonimidade, o que contribui para a redução de respostas tendenciosas relacionadas às pressões sociais que poderiam ser exercidas por pesquisadores mais influentes na comunidade, podendo reduzir o teor imparcial da pesquisa (BORSCHIVER; DA SILVA, 2016; ROWE; WRIGHT, 1999).

Uma desvantagem do método de Delphi é que é possível que haja divergência de opiniões entre especialistas, o que dificulta a convergência do método. Portanto, o método é aconselhável quando dados quantitativos não estão disponíveis, ou como complemento a outro método de prospecção (TEIXEIRA, 2013).

2.6.2 Análise de Tendências e Análise de Cenários

O método da análise de tendências utiliza dados do passado para traçar possíveis padrões, partindo-se do pressuposto de que esses padrões serão mantidos ao longo do tempo. No geral, são coletados dados durante um determinado intervalo de tempo, e, utilizando modelos matemáticos e estatísticos, é possível extrapolá-los para um determinado ponto no futuro para realizar as predições (TEIXEIRA, 2013). Na prática, podem ser utilizados os

métodos de regressão linear, regressão múltipla (mais de uma variável), curvas-S, curvas de aprendizado, e métodos mais específicos como *Fisher-Pry* e *Gompertz*. (SANTOS et al., 2004).

Segundo Levary e Han (1995) a análise de cenários considera inicialmente que há diferentes possibilidades para o futuro de uma determinada tecnologia. Para que uma determinada possibilidade se concretize, são feitas uma série de suposições e outras variáveis condicionais. Por fim, a pessoa responsável pela prospecção avalia as viabilidades e as probabilidades de cada suposição tornar-se realidade, e desta forma determina qual dos cenários criados é o mais provável de ocorrer.

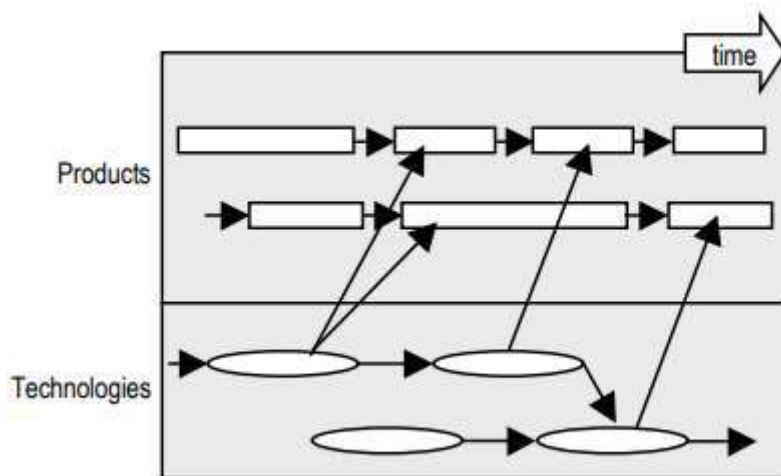
2.6.3 Technology Roadmapping

O *Technology Roadmapping* é uma técnica amplamente utilizada no planejamento estratégico e de longo prazo de uma organização, especialmente ao realizar correlações entre tecnologias, objetivos organizacionais e o cenário. Um *Roadmap* genérico é um gráfico em que um dos eixos é o tempo, e é dotado de camadas. Essas camadas usualmente estão relacionadas à aspectos comerciais e tecnológicos, o que possibilita a análise temporal do mercado, produtos e tecnologias de interesse, bem como associações e descontinuidades entre essas camadas (PHAAL; FARRUKH; PROBERT, 2004).

Segundo Garcia e Bray (1997), o *Technology Roadmapping* é uma ferramenta que auxilia uma dada organização, a mapear as tecnologias necessárias para atender uma dada série de demandas. O principal benefício dessa ferramenta é que sintetiza informações estratégicas que auxiliam na tomada de decisões de investimento em tecnologias, ao identificar quais destas são críticas para o negócio e que possuam oportunidade de crescimento.

Segundo Farrukh, Phaal e Probert (2003), o *Technology Roadmapping* é uma técnica flexível, possuindo uma gama diversa de usos. Esses *Roadmaps* podem ser classificados em grupos, em função de sua estrutura e conteúdo. O tipo mais comum são os de planejamento de produto (Figura 7), que está relacionado à inserção de tecnologia à produtos. Outros tipos incluem os de planejamento de serviços, planejamento estratégico, planejamento de longo prazo e planejamento de processos.

Figura 7: Esquema básico de um *Technology Roadmap* de planejamento de produtos.



Fonte: Adaptado de Farrukh, Phaal e Probert (2003)

O *Technology Roadmapping* realizado colaborativamente pode ser extremamente benéfico para as partes envolvidas envolvidos, pois é comum que o desenvolvimento de tecnologias disruptivas necessitem de muitos recursos, como fundos e pesquisa extensiva na área. Desta forma, o *Technology Roadmap* produzido auxilia os *players* de uma dada indústria ou atividade a serem mais focados em atender as demandas de mercado e produto, acelerando o desenvolvimento tecnológico do setor, ao invés de trabalharem sozinhos e desprender recursos redundantemente nas mesmas pesquisas (GARCIA; BRAY, 1997).

Segundo Rinne (2004), os *Technology Roadmaps* estão ganhando relevância pois eles são capazes de representar graficamente as relações entre tecnologias e produtos. Além disso, os *Roadmaps* são aprimorados ao também representarem as conexões desses componentes com o mercado e as organizações envolvidas.

2.6.4 Métodos de Monitoramento e Inteligência / Métodos Estatísticos

As técnicas classificadas como estatísticas procuram compreender os fatores que afetam um fenômeno específico, através da análise da relação entre as variáveis independentes e a variável dependente que se deseja prever. Modelos de ajuste simples, como os lineares, exponenciais, quadráticos ou cúbicos, são testados para a variável dependente, visando com o intuito de definir qual modelo melhor se ajusta aos dados, seus parâmetros, e dessa forma busca minimizar o erro (REIS; VICENZI; PUPO, 2016).

Os métodos de monitoramento se fundamentam no mapeamento contínuo e no acompanhamento de determinadas informações que sejam relevantes para uma dada organização, como por exemplo incertezas científicas, tecnológicas, econômicas e sociais. O objetivo principal dos métodos de monitoramento é identificar precocemente os indícios de mudanças tecnológicas, aumentando o tempo hábil de reação frente a essas mudanças (FIRAT; WOON; MADNICK, 2008).

2.6.4.1 Bibliometria

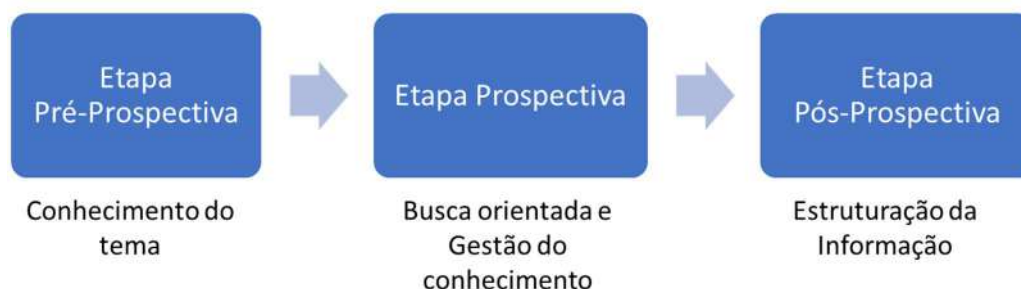
A bibliometria é um método que pode ser simultaneamente classificado como um método de monitoramento e inteligência e como um método estatístico (FIRAT; WOON; MADNICK, 2008). Esse método envolve a contagem de conteúdos bibliográficos, como por exemplo livros e artigos científicos. Diferente da análise de conteúdo, seu foco não está necessariamente no significado dos textos, mas sim na frequência com que certas palavras-chave aparecem nas publicações ou no número de publicações que contêm essas palavras. (YOSHIDA 2010).

A bibliometria é um método estruturado, servindo como fonte de embasamento para a tomada de decisões, através do levantamento, organização e análise de grandes volumes de dados. Suas aplicações mais comuns incluem o mapeamento de tendências de pesquisa, e a identificação de áreas emergentes e da frequência com que certas publicações são citadas. (YOSHIDA, 2010).

2.6.5 Artigos Científicos e Patentes como fontes de informação

A busca sistematizada, análise de artigos e patentes e organização dos dados pode se dar em três etapas sequenciais: Etapa Pré-Prospectiva, Etapa Prospectiva e Etapa-Pós Prospectiva, esquematizado na Figura 8.

Figura 8 – Metodologia de busca e análise de artigos e patentes



Fonte: Adaptado de Borschiver e Da Silva (2016)

2.6.5.1 Etapa Pré-Prospectiva

A etapa pré-prospectiva consiste numa busca preliminar para que se tenha um conhecimento básico sobre o tema de interesse a ser pesquisado. Nessa etapa, não se faz necessária a utilização de bases de dados especializadas, podendo então serem utilizados os mecanismos de busca mais difundidos e de fácil acesso. Uma tarefa essencial nessa fase é a definição das palavras-chave que são mais bem direcionadas ao assunto a ser pesquisado, e que serão utilizadas nas buscas em bases de dados especializadas durante a etapa prospectiva. (BORSCHIVER; DA SILVA, 2016)

2.6.5.2 Etapa Prospectiva

A etapa prospectiva pode ser subdividida em duas outras etapas, Definição da Estratégia – Busca Orientada; e Análise dos Resultados – Organização das Informações. Na etapa de Busca Orientada, os resultados obtidos são classificados em quatro níveis de maturidade: Estágio atual (ano zero), curto prazo (0-5 anos), médio prazo (6-10 anos) e longo prazo (>10), e a partir desses dados são definidas as melhores fontes a serem utilizadas posteriormente.

Na etapa de Organização das Informações, a análise das publicações é realizada sistematicamente em 3 níveis: MACRO, MESO e MICRO, respectivamente do menor ao maior grau de detalhamento. No nível MACRO, as publicações são avaliadas apenas as informações mais básicas, como título, ano, autor, país de origem, dentre outras, não sendo necessária a

leitura completa. No nível MESO, são extraídas informações mais detalhadas sobre as publicações a partir da leitura do *abstract*, e posteriormente são delegadas taxonomias a elas de modo a segregá-las por temas de afinidade. No Nível MICRO, é realizada a leitura das publicações contidas em cada taxonomia definida no nível MESO, com o intuito de obter informações ainda mais detalhadas sobre aquela taxonomia e caracterizá-la (BORSCHIVER; DA SILVA, 2016).

2.6.5.3 Etapa Pós-Prospectiva

Na etapa Pós-Prospectiva, todas as informações obtidas nas etapas anteriores são analisadas mais a fundo e podem ser estruturadas, por exemplo, na forma de mapas. Um exemplo clássico, já expostos no item 2.6.3, são os *Roadmaps*, que são um tipo de representação gráfica e temporal que contém as perspectivas comerciais e tecnológicas de um determinado assunto, distribuídas em camadas (BORSCHIVER; DA SILVA, 2016).

3 METODOLOGIA

3.1 Busca por artigos científicos

A procura por artigos científicos foi efetuada através do Scopus, que é uma ferramenta desenvolvida pela editora Elsevier, que é um grande banco de dados de citações e resumos de literatura acadêmica (ELSEVIER, 2023).

Para este trabalho, foi utilizada a aba “*Advanced Search*” do Scopus, na qual é possível realizar as buscas dos artigos aplicando alguns filtros (“*Field Codes*”) aos resultados, como datas de publicação, palavras-chave, país de publicação, e nome do autor. Nesta aba, também é possível utilizar operadores lógicos, como “*AND*”, “*OR*” e “*AND NOT*” para aplicar ainda mais restrições. Como elementos relevantes dos artigos para o “*input*” da busca, foram escolhidas as palavras-chave (“*Keywords*”), o título da publicação (“*Title*”) e o resumo (“*Abstract*”).

Após selecionar os critérios de uma busca, o Scopus retorna uma lista de publicações que cumprem os pré-requisitos estabelecidos pelo “*input*” do usuário. Ainda nesta tela de resultados, foram utilizadas as ferramentas “*Analyze Results*”, que possibilita a construção de

um relatório dinâmico utilizando como fonte de dados todas as informações das publicações oriundas da pesquisa realizada, e a “*Refine search*”, que permite a aplicação de novos filtros aos resultados da busca. Para mesclar resultados de pesquisas diferentes, foi utilizada a função “*combine queries*” juntamente com o operador booleano “*OR*”.

Na etapa Pré-Prospectiva, foram selecionados diversos termos candidatos para utilização nas ferramentas de busca especializadas. Os termos a serem avaliados para uso nas pesquisas foram separadas em dois grupos: os “termos principais” que compreendem todas as denominações do fármaco dipirona ou do grupo de compostos em que ele está inserido; e os “termos auxiliares” que são aqueles relacionados aos processos nos quais o tal fármaco pode ser submetido para ser removido. Ambos os grupos e seus respectivos termos que foram utilizados estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 – Termos selecionados para utilização na busca inicial por artigos científicos e patentes nas bases de dados do SCOPUS e do ESPACENET, durante a etapa pré-prospectiva.

Termo Principal	Termo Auxiliar
<i>Dipyrone</i>	<i>Degradation</i>
<i>Metamizole</i>	<i>Oxidation</i>
<i>Pyrazolone</i>	<i>Digestion</i>
	<i>Removal</i>
	<i>Incineration</i>
	<i>Elimination</i>
	<i>Adsorption</i>
	<i>Effluents</i>
	<i>Wastewater</i>

Fonte: elaboração própria.

Com os resultados da busca inicial, optou-se pelo não uso do termo “*Pyrazolones*”, pelo fato do mesmo retornar publicações de escopo muito abrangentes, no qual em algumas a dipirona nem mesmo é citada. Também, optou-se por utilizar os operadores booleanos “*AND*” e “*OR*” em conjunto, no qual o primeiro irá fazer a conexão entre os termos principais e auxiliares, e o segundo incluirá na mesma pesquisa possíveis variações nas denominações da

dipirona. Em vista disso, as combinações de termos e operadores booleanos utilizados na etapa prospectiva estão dispostos na Tabela 3.

Tabela 3 – Combinações de termos e operadores booleanos utilizados na busca por artigos científicos no SCOPUS ao longo da etapa prospectiva

<i>Input na barra de pesquisa do Scopus</i>
<i>TITLE-ABS-KEY (dipyrrone OR metamizole AND degradation)</i>
<i>TITLE-ABS-KEY (dipyrrone OR metamizole AND oxidation)</i>
<i>TITLE-ABS-KEY (dipyrrone OR metamizole AND digestion)</i>
<i>TITLE-ABS-KEY (dipyrrone OR metamizole AND removal)</i>
<i>TITLE-ABS-KEY (dipyrrone OR metamizole AND incineration)</i>
<i>TITLE-ABS-KEY (dipyrrone OR metamizole AND elimination)</i>
<i>TITLE-ABS-KEY (dipyrrone OR metamizole AND adsorption)</i>
<i>TITLE-ABS-KEY (dipyrrone OR metamizole AND effluents)</i>
<i>TITLE-ABS-KEY (dipyrrone OR metamizole AND wastewater)</i>

Fonte: Elaboração própria

3.2 Busca por patentes

A busca por patentes foi realizada na plataforma ESPACENET, que é um base de dados de documentos de patentes baseado na internet, e oferecido gratuitamente. O ESPACENET fornece funções básicas de busca e acesso a uma variedade de documentos de patentes e documentos relacionados a patentes, somando mais de 150 milhões deles. (“ESPACENET – patent search”, [s.d.]). Igualmente ao item 3.1, relacionado aos artigos, a janela de tempo para as patentes também foi delimitada entre 2010 e 2024.

Para a seleção das palavras-chave, foi utilizada uma estratégia semelhante à adotada no item 3.1, que foi pela combinação de termos relacionados à dipirona e seus nomes alternativos, com os termos relacionados à remoção ou degradação da dipirona.

Para a busca das patentes dentro do ESPACENET, foi ativado o modo “*Advanced Search*”, no qual é possível utilizar operadores booleanos, que permite realizar a conexão entre os termos selecionados e refinar a busca. Também, é possível delimitar quais campos informativos da patente serão levados em consideração durante a busca pelos termos escolhidos. Para este trabalho, apenas o título e o resumo serão os campos levados em consideração, sendo denominados respectivamente como *title* e *abstract* dentro do ESPACENET. A fim de englobar o maior número possível de publicações, os termos principais “metamizole” e “dipyrone”, relacionados especificamente ao fármaco dipirona serão englobados em um mesmo campo de pesquisa, utilizando o operador *OR*, e esses termos serão combinados com todos os termos auxiliares utilizando o operador *AND*. Para captar resultados mais gerais, o mesmo procedimento será repetido, desta vez utilizando o termo principal “metamizole”, conforme a Tabela 4 abaixo:

Tabela 4 – Combinações de termos e operadores booleanos utilizados na busca por patentes no ESPACENET ao longo da etapa prospectiva

<i>Input na barra de pesquisa do Espacenet</i>
(ta = "dipyrone" OR ta = "metamizole") AND ta = "degradation"
(ta = "dipyrone" OR ta = "metamizole") AND ta = "oxidation"
(ta = "dipyrone" OR ta = "metamizole") AND ta = "digestion"
(ta = "dipyrone" OR ta = "metamizole") AND ta = "removal"
(ta = "dipyrone" OR ta = "metamizole") AND ta = "incineration"
(ta = "dipyrone" OR ta = "metamizole") AND ta = "elimination"
(ta = "dipyrone" OR ta = "metamizole") AND ta = "adsorption"
(ta = "dipyrone" OR ta = "metamizole") AND ta = "effluents"
(ta = "dipyrone" OR ta = "metamizole") AND ta = "wastewater"
ta = "pyrazolone" AND ta = "degradation"
ta = "pyrazolone" AND ta = "oxidation"
ta = "pyrazolone" AND ta = "digestion"
ta = "pyrazolone" AND ta = "removal"
ta = "pyrazolone" AND ta = "incineration"
ta = "pyrazolone" AND ta = "elimination"
ta = "pyrazolone" AND ta = "adsorption"

ta = "pyrazolone" AND ta = "effluents"
 ta = "pyrazolone" AND ta = "wastewater"

Fonte: Elaboração própria

3.3 Análise Sistemática de Artigos e Patentes

Foram consideradas apenas as publicações e patentes cuja data de publicação se encontra durante o período de 1 de janeiro de 2010 até 31 de agosto de 2024. Todo o processo de busca utilizando o SCOPUS e o ESPACENET e a leitura das publicações foi realizada entre o período de 13 de julho de 2024 a 29 de setembro de 2024. Em seguida, as publicações e as patentes selecionadas foram analisadas sistematicamente conforme a metodologia sugerida por Borschiver e Da Silva (2016).

3.3.1 Análise MACRO

No nível Macro, foram coletados apenas dados mais imediatos acerca dos documentos, como por exemplo o ano de publicação, país ou território, instituto ou organização patrocinadora, dentre outros.

3.3.2 Análise MESO

No nível MESO, foi realizada a leitura dos resumos dos documentos com o intuito de extrair suas principais informações. Baseado nesses dados, foram criadas taxonomias, permitindo que esses documentos sejam enquadrados em grupos de afinidade a depender do seu conteúdo. Após essa leitura, foram definidas as seguintes taxonomias: FÍSICOS, QUÍMICOS, BIOLÓGICOS

Na taxonomia FÍSICOS, foram enquadrados os documentos em que apenas processos de natureza física foram utilizados para a remoção de dipirona, ou seja, sem que haja de fato a alteração da composição química das substâncias envolvidas, nesse caso a dipirona e seus metabólitos. As publicações que abordam tecnologias de adsorção serão enquadradas nessa taxonomia, apesar de existirem os fenômenos de adsorção química e adsorção física.

Na taxonomia QUÍMICOS, foram inseridos os documentos em que há predominância de processos químicos para a degradação da dipirona, ou seja, reações que transformam esses compostos tóxicos e de longa duração em substâncias menos nocivas. Isso pode ser feito através da utilização de agentes oxidantes, redutores, que atuam com ou sem auxílio de catalisadores, favorecendo o processo de rompimento das ligações químicas estáveis dos poluentes, facilitando sua degradação e minimizando o eventual impacto ambiental.

Na taxonomia BIOLÓGICOS, foram enquadrados os documentos em que há a utilização de microrganismos, como bactérias, fungos ou outros microrganismos, além de plantas ou enzimas, capazes de decompor a estrutura da dipirona e seus metabólitos de algum meio.

3.3.3 Análise MICRO

No nível MICRO, foram extraídas mais informações sobre os documentos e em seguida eles foram enquadrados em subníveis dentro das taxonomias criadas no item acima.

Para a classificação dos documentos enquadrados na taxonomia FÍSICOS, foi levado em consideração qual o método de remoção da dipirona e também qual o tipo de material empregado, caso essa informação seja relevante. Portanto, os subníveis da taxonomia FÍSICOS foram: adsorção – biomassa, adsorção – partículas nanomagnéticas, adsorção – polímeros, adsorção – carbonáceos, adsorção – minerais, e membranas.

Para a classificação dos documentos enquadrados na taxonomia QUÍMICOS, foi levado em consideração qual o agente oxidante do método e se ele foi gerado ou não in situ, qual o catalisador utilizado, e a utilização ou não de artifícios como luz UV e corrente elétrica. Baseado nesses critérios, os subníveis definidos para a taxonomia QUÍMICOS foram: fotólise, fenton, foto-fenton, fotocátalise, eletrodegradação, eletro-fenton, fotoelétron-fenton, diversos e mecanismo.

Para a classificação dos documentos enquadrados na taxonomia BIOLÓGICOS, foi levado em consideração o tipo de agente biológico utilizado bem como quais os mecanismos por quais a dipirona é de fato degradada. Portanto, os subníveis escolhidos para a divisão da taxonomia BIOLÓGICOS foram: digestão anaeróbia, e biodegradação enzimática.

3.4 VOSviewer

Para complementar as análises conforme a sistemática proposta por Borschiver e da Silva (2016), foi utilizado o VOSviewer, um programa de computador voltado para a criação e visualização de mapas baseados em dados bibliométricos. Ele é amplamente utilizado em análises científicas para mapear relações entre publicações, autores, instituições, palavras-chave e citações. Com ferramentas para identificar padrões e *clusters* (que seriam grupos de itens que estão conectados por algum tipo de relação), o VOSviewer auxilia pesquisadores na interpretação de redes de colaboração, tendências temáticas e impacto científico, sendo particularmente útil em estudos de redes de coautoria, cocitações e análise de co-ocorrência de termos. (VOSviewer - *Visualizing scientific landscapes*, [s.d.])

4 RESULTADOS

4.1 Artigos científicos

Os resultados das buscas pelos artigos científicos, realizadas conforme descrito no item 3, estão resumidos na Tabela 5:

Tabela 5 – Número resultados retornados por buscas realizadas (artigos)

<i>Input na barra de pesquisa do Scopus</i>	Nº de resultados
<i>TITLE-ABS-KEY (dipyrrone OR metamazole AND degradation)</i>	106
<i>TITLE-ABS-KEY (dipyrrone OR metamazole AND oxidation)</i>	104
<i>TITLE-ABS-KEY (dipyrrone OR metamazole AND digestion)</i>	6
<i>TITLE-ABS-KEY (dipyrrone OR metamazole AND Removal)</i>	177
<i>TITLE-ABS-KEY (dipyrrone OR metamazole AND incineration)</i>	0
<i>TITLE-ABS-KEY (dipyrrone OR metamazole AND elimination)</i>	107
<i>TITLE-ABS-KEY (dipyrrone OR metamazole AND adsorption)</i>	30
<i>TITLE-ABS-KEY (dipyrrone OR metamazole AND effluents)</i>	29
<i>TITLE-ABS-KEY (dipyrrone OR metamazole AND wastewater)</i>	39

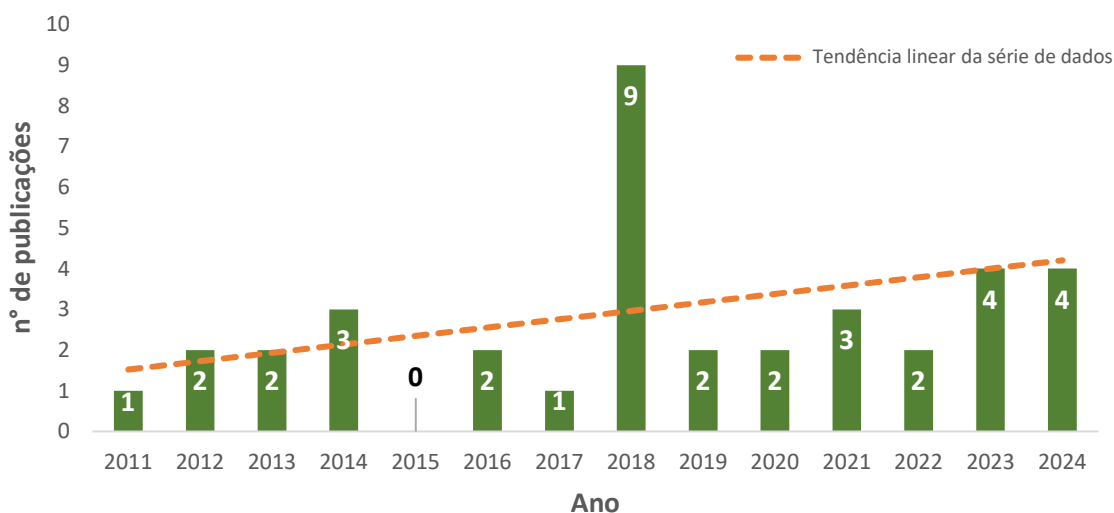
Fonte: Elaboração própria

Mesclando os resultados da busca, e assim eliminando as publicações presentes em mais de uma busca, o número total de publicações reduz de 598 para 468. Dentro da base de dados do Scopus, foi realizada uma leitura dinâmica rápida dos títulos das publicações, e aquelas que fugiam completamente do escopo deste trabalho foram manualmente descartadas, pois abordavam assuntos relacionados à Medicina, Veterinária, Ciência da Computação, Imunologia, Neurociência, Odontologia, Enfermagem, Matemática, Ciências Sociais, dentre outros, que não são relevantes para este trabalho. Com isso, o número final de publicações foi reduzido à 206. Em seguida, as publicações restantes foram analisadas mais a fundo, e apenas as que abordam o estudo de métodos de remoção da dipirona ou de seus metabólitos foram selecionadas, com exceção de revisões bibliográficas. Com isso, o número final de publicações a serem analisadas nas perspectivas MACRO, MESO e MICRO foi igual a apenas 37.

4.1.1 Análise MACRO

Na fase MACRO, as informações mais imediatas das publicações selecionadas foram estruturadas em tabelas e em seguida utilizados para análise dinâmica dos dados gerados, com o intuito de identificar padrões e prever tendências. Inicialmente, foi realizada a análise temporal do número de publicações na janela de tempo de 2010 até 2024, conforme pode ser visualizado na Figura 9:

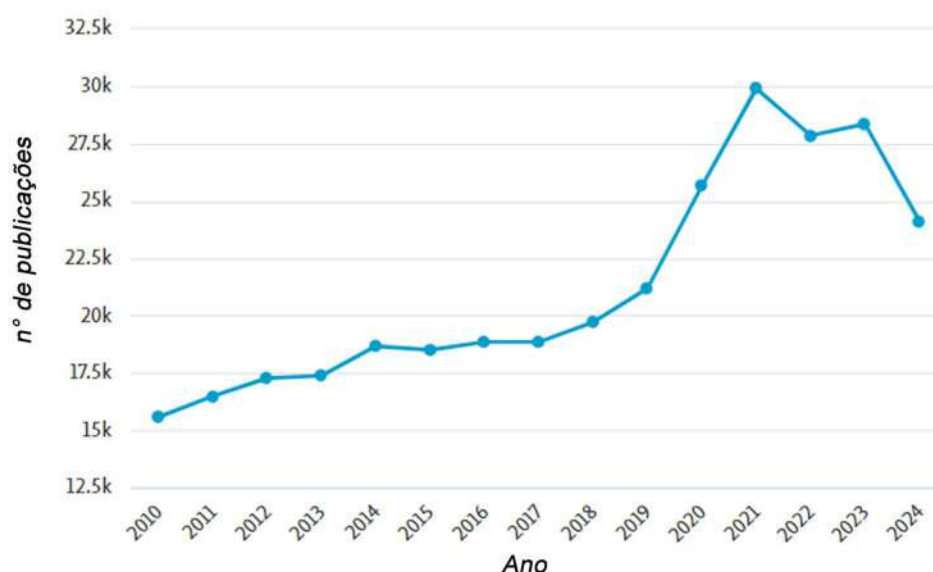
Figura 9 – Evolução temporal do número de publicações por ano



Fonte: Elaboração própria

Pela Figura 9 é possível notar que há um número médio constante ao longo dos anos do número de publicações acerca da remoção da dipirona. Acredita-se que para explicação dos fatos está na falta de investimentos em pesquisas e educação ao longo dos anos pelo Governo. Apesar disso, existem avanços tecnológicos, e expansão do ensino superior e parcerias internacionais com outras instituições de pesquisas mundiais (BAKER; POWELL, 2024). Para evidenciar esse fato, foi realizada a busca por um termo mais genérico no SCOPUS, como “*pharmaceutical*”, e sua evolução temporal foi analisada na mesma janela de tempo (entre 2010 e 2024), conforme apresentado na Figura 10.

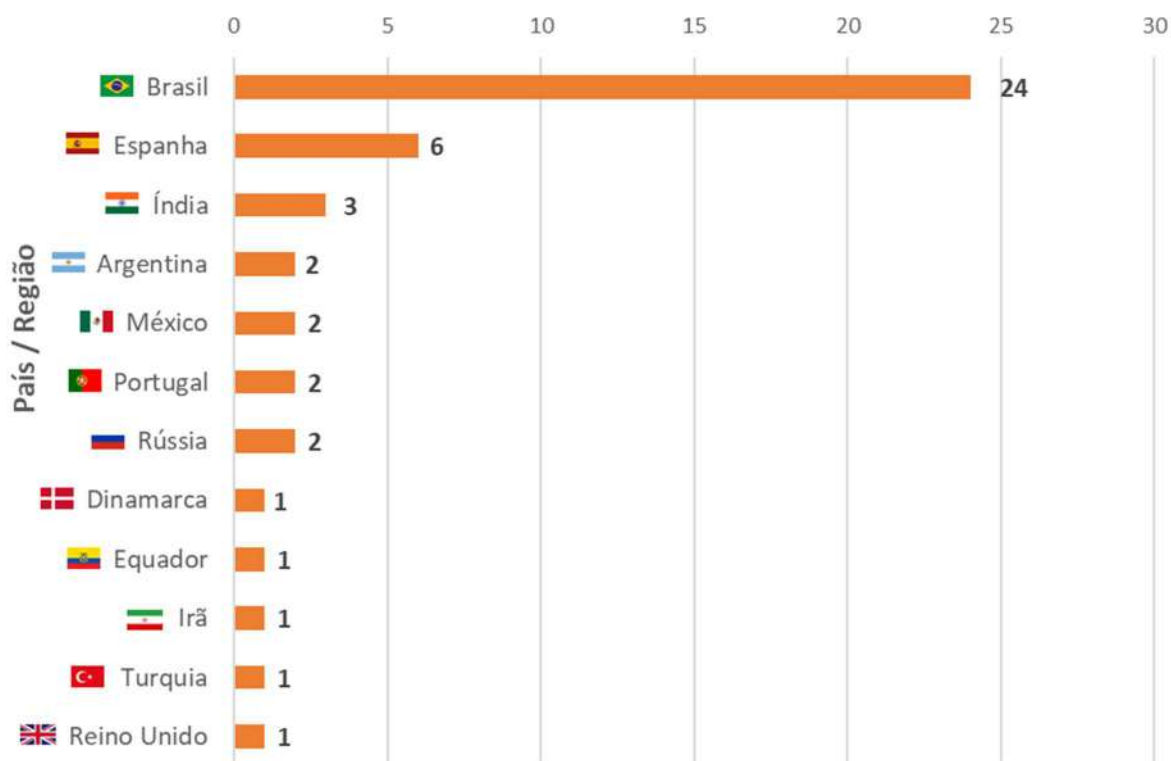
Figura 10 – Evolução temporal do número total de publicações relacionadas ao termo “*Pharmaceutical*”.



Fonte: Adaptada de SCOPUS (s.d.)

Na Figura 11, foi realizada uma análise do número de publicações que cada território ou país teve de contribuições diretas. Observa-se que é comum ter pesquisadores de mais de um país envolvidos no mesmo trabalho, e por este motivo o número total de contribuições da Figura Países foi igual à 46, o que excedeu o número de publicações analisadas, igual à 37:

Figura 11 – Análise do número de publicações por território ou país contribuinte



Fonte: Elaboração própria

Um fato imediatamente percebido é a participação marcante do Brasil na pesquisa acerca dos processos de remoção ou degradação da dipirona, atuando em 26 das 37 publicações analisadas, assumindo o posto de primeiro lugar com participação direta em 70,27% dos artigos produzidos sobre o assunto, para o período avaliado. Em segundo lugar, tem-se a Espanha com 16,21%, e em terceiro a Índia com 8,11%, seguidos dos demais países com contribuições em duas ou menos publicações.

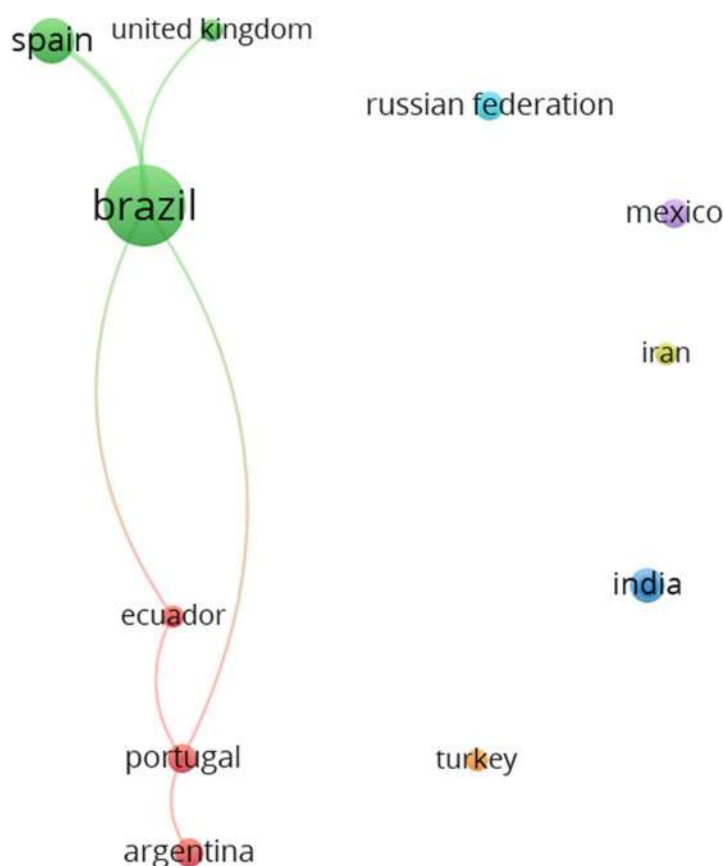
Os motivos para essa participação marcante do Brasil nesse segmento são diversos e interligados entre si. Primeiro, a dipirona é um medicamento popular no país, sendo adquirido por preços baixos e em qualquer farmácia, já que não é um medicamento que necessite de prescrição médica. Esses fatores contribuem diretamente no seu consumo, que segundo o Anuário Estatístico da Anvisa de 2022 foi de 150 a 250 milhões de apresentações, sendo o princípio ativo analgésico mais consumido do Brasil.

Além disso, de todos os países contribuintes, a dipirona é banida apenas na Dinamarca, Irã e Reino Unido (LUTZ, 2019), que somados possuem contribuição direta em apenas 3

publicações. Desta forma, em 91,89% das publicações, os países envolvidos em pesquisa nessa área são de fato consumidores deste tipo de fármaco.

A Figura 12 contém um mapa, interligando os países por coautoria nas 37 publicações selecionadas. Nesta figura, é possível observar um *cluster* centralizado no Brasil e interligado a diversos países, indicando a colaboração direta e indireta do Brasil com diversos países, majoritariamente da América latina e Europa. Além disso, nota-se a atuação independente de países como a Rússia, México, Irã, Índia e Turquia.

Figura 12 – Mapa de coautoria por país/território

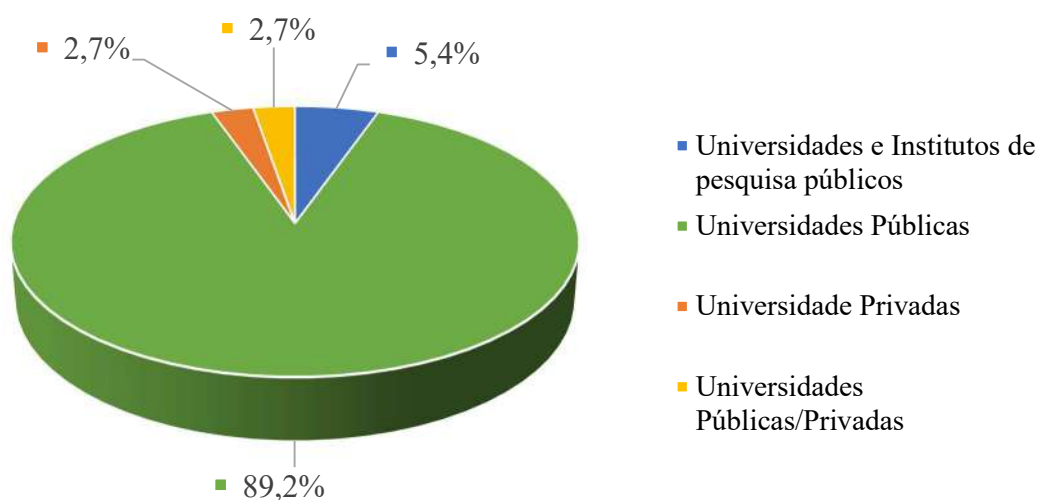


Fonte: Elaboração própria através do VOSVIEWER

Na Figura 13, as publicações foram classificadas em função das afiliações dos pesquisadores, como universidades, organizações ou institutos de pesquisa, de natureza pública ou privada. Pelos dados obtidos, 89,2% das publicações os pesquisadores eram afiliados apenas em universidades públicas. Se for levado em consideração as publicações no qual há ao menos

um pesquisador vinculado a uma universidade pública como autor de trabalho, esse número sobe para 97,3%. Com a exceção de um pesquisador, todos os colaboradores das 24 publicações no qual o Brasil teve participação direta eram afiliados a alguma instituição pública.

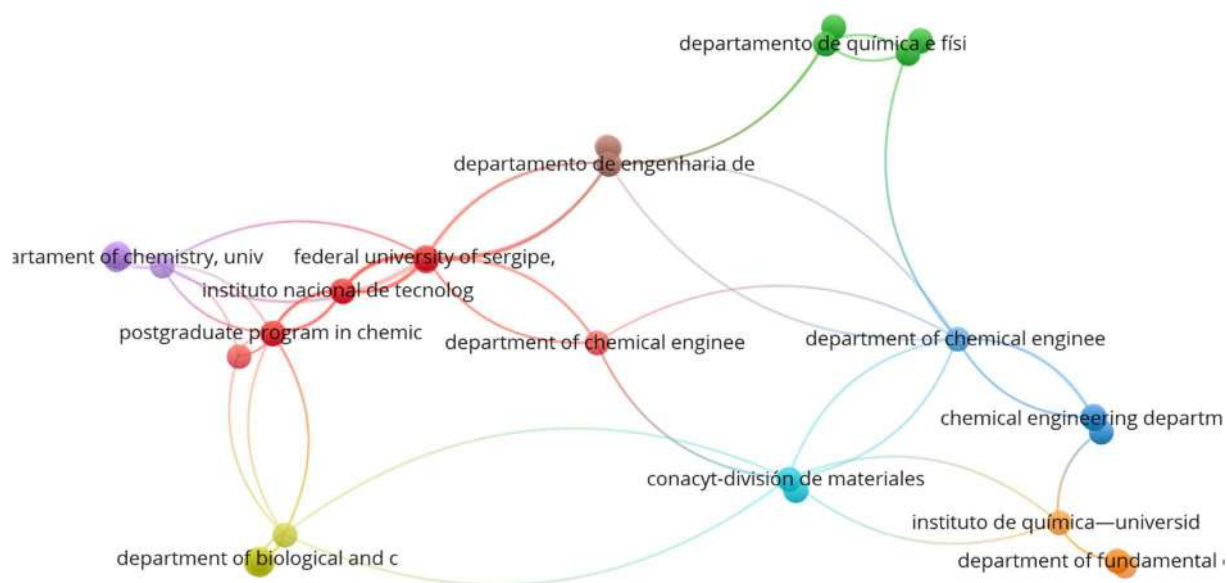
Figura 13: Análise das porcentagens das publicações em função das instituições afiliadas



Fonte: Elaboração própria

Ainda se tratando das afiliações, a Figura 14 contém um mapa que interliga as instituições que citam umas às outras em suas publicações. Nesta figura, nota-se a predominância dos departamentos de química e engenharia de universidades na produção de conteúdo científico na área de escopo deste trabalho. Além disso, é possível observar interligações, por exemplo, de departamentos de universidade brasileiras com estrangeiras, indicando que existe uma troca de informações do Brasil com outros países nos trabalhos envolvendo a remoção da dipirona.

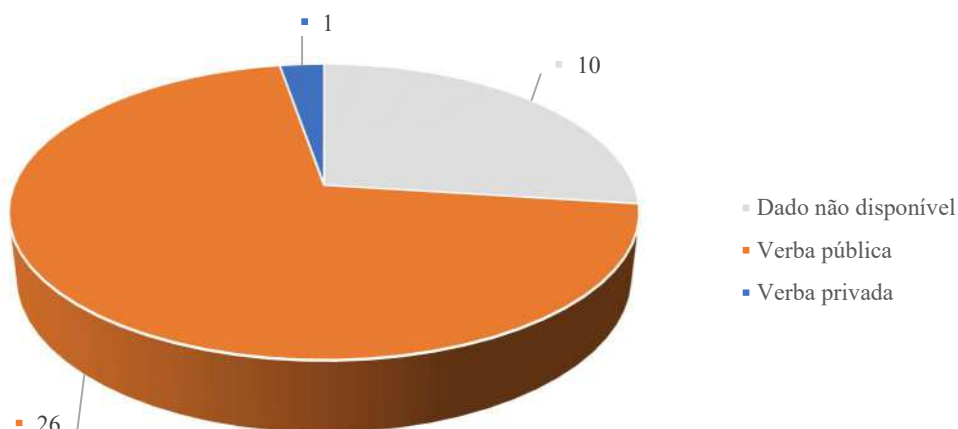
Figura 14: Mapa de citações por afiliação



Fonte: Elaboração própria através do VOSviewer

Na Figura 15, as publicações foram separadas em função da origem dos fomentos utilizados para o financiamento das pesquisas, sendo provenientes de órgãos públicos ou privados. De todas as publicações em que esses dados estavam disponíveis, apenas uma não foi financiada com recursos públicos. Vale notar que 17 das 26 publicações financiadas com recursos públicos tiveram subsídios oriundos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e/ou do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), que hoje são as duas principais agências de fomento à pesquisa no Brasil.

Figura 15: Análise do número de publicações em função de seus patrocinadores



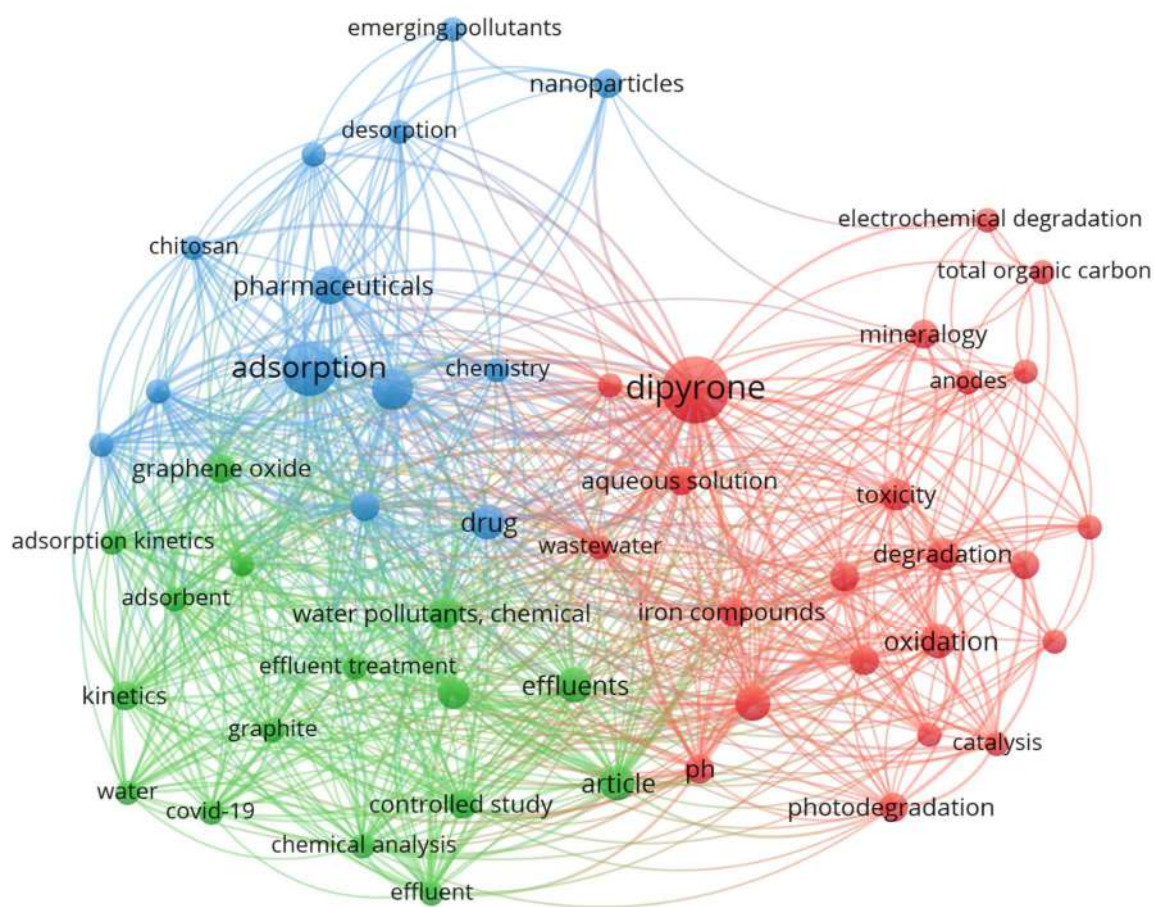
Fonte: Elaboração própria

A partir das Figuras 13 e 15, foi possível notar a dominância das contribuições do setor público, tanto na participação de seus pesquisadores quanto no financiamento das pesquisas. Além disso, em nenhuma das publicações houve participação de empresas.

A parceria entre universidades e empresas no desenvolvimento de novas tecnologias combina conhecimento acadêmico e aplicação prática. As universidades contribuem com pesquisa e inovação, enquanto as empresas oferecem recursos e conhecimento de mercado. Essa colaboração acelera a inovação e aumenta as chances de sucesso de um determinado produto comercial. Portanto, a ausência de empresas como contribuidores nos trabalhos selecionados indica que os processos de remoção da dipirona ainda necessitam de mais desenvolvimento e investimentos para serem implementados.

A partir da Figura 16, é possível observar o agrupamento das palavras-chave das 37 publicações selecionadas em três *clusters* principais, destacados em azul, verde e vermelho. Nota-se que o *cluster* em vermelho possui muitas palavras relacionadas à degradação da dipirona, no par em que o azul e até em certa extensão o verde possui mais palavras direcionadas à processos de adsorção. Essa análise preliminar sugere que existe uma predominância da degradação ou oxidação, além da adsorção, como principais mecanismos de remoção da dipirona.

Figura 16: Mapa de co-ocorrência de palavras-chave



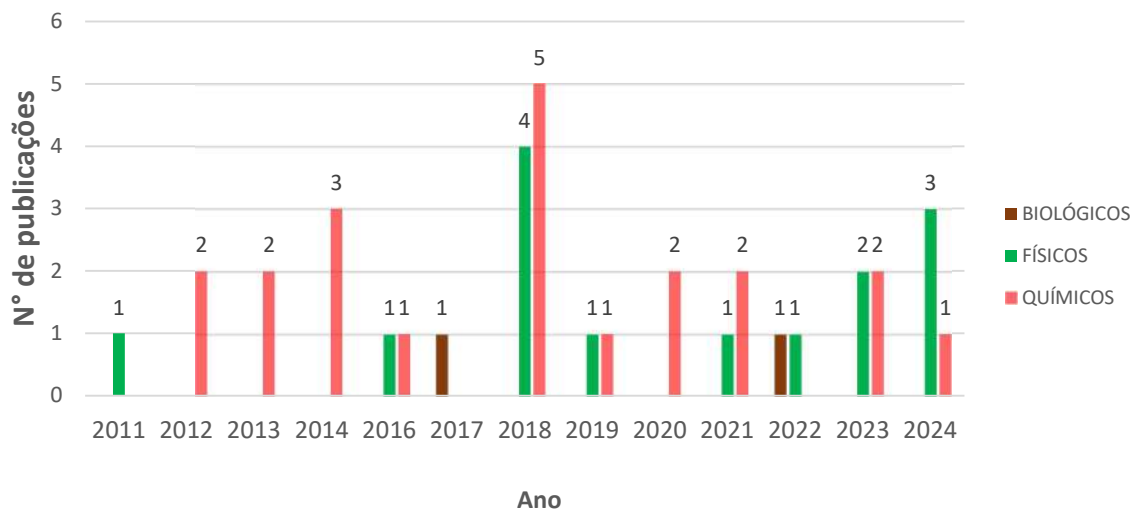
Fonte: elaboração própria através do VOSviewer

4.1.2 Análise MESO

Na análise MESO, as 37 publicações selecionadas foram classificadas em 3 taxonomias: QUÍMICOS, FÍSICOS e BIOLÓGICOS, respectivamente com 21, 14 e 2 publicações, em função das características dos métodos de remoção de cada trabalho, conforme descrito no item 3.3.2.

Assim como na análise MACRO, em um primeiro momento, o número de publicações foi analisado temporalmente, dessa vez incluindo a classificação por taxonomias, conforme a Figura 17.

Figura 17: Análise temporal do número anual de publicações por taxonomia



Fonte: Elaboração própria

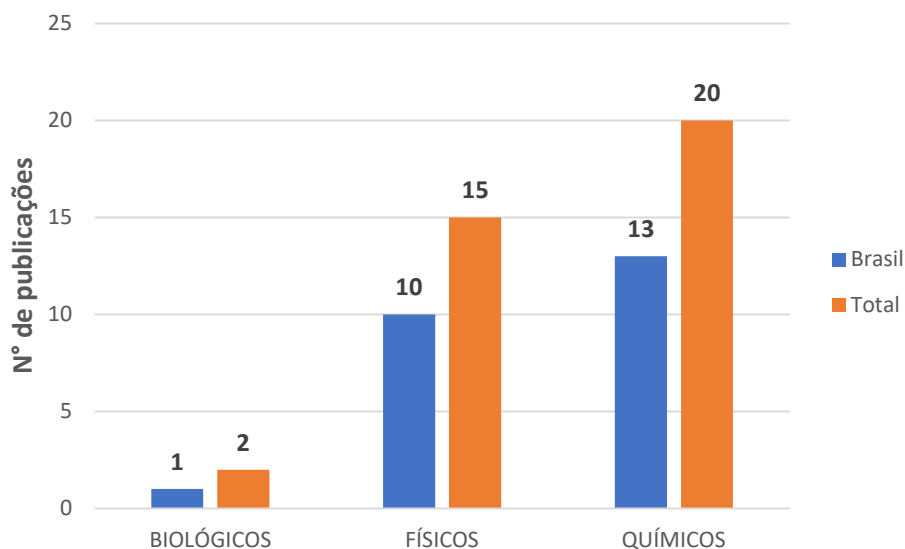
Pela Figura 17, percebe-se que o número de publicações que abordam métodos físicos ou químicos de remoção da dipirona possuem um número expressivamente maior de publicações que os métodos biológicos, que somados representam 94,59% do total de publicações.

Frente às demais taxonomias, foi observada uma maior relevância do número de publicações da taxonomia QUÍMICOS no período compreendido entre os anos de 2011 e 2017, obtendo um total de 72,73% de publicações durante o período observado.

Já, para a taxonomia FÍSICOS, foi observado um aumento do número de publicações nos últimos anos, no qual 85,71% do total de artigos com essa taxonomia foram publicados entre 2018 e 2024, indicando que os métodos físicos de remoção da dipirona estão mais em evidência recentemente. Em especial, no ano de 2024 foi registrado o segundo maior quantitativo anual de publicações enquadradas na taxonomia FÍSICOS.

Devido ao quantitativo baixo de publicações enquadradas na taxonomia BIOLÓGICOS, constatou-se apenas uma no ano de 2017 e outra em 2022, não sendo possível realizar uma análise temporal representativa com tão poucos dados.

Figura 18: Análise do número de publicações por taxonomia no Brasil e ao todo



Fonte: Elaboração própria

Devido a relevância do Brasil nessa área de pesquisa, foi realizada a análise do número de publicações em função das taxonomias apenas para o Brasil. A partir da Figura 18 acima, observou-se que a presença dominante do Brasil em todas as 3 taxonomias, colaborando com no mínimo em mais de 50% do total de cada taxonomia.

Em especial, nas taxonomias FÍSICOS e QUÍMICOS, as porcentagens das publicações com envolvimento do Brasil foram relativamente semelhantes, respectivamente iguais a 71,43% e 61,90%. Portanto, além da dominância no total de publicações, evidenciada na análise MACRO, o Brasil também é um país cujas frentes de pesquisa nessa área são versáteis, já que possui contribuições significativas nas 3 taxonomias.

É possível notar alguns padrões ao analisar as instituições no qual os pesquisadores são afiliados e em quais taxonomias suas publicações são enquadradas. A Universidade de São Paulo (USP) é a instituição contribuinte com o maior número de publicações, totalizando 6, e todas pertencentes à taxonomia QUÍMICOS. Já a Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, possui 4 publicações enquadradas na taxonomia QUÍMICOS, e uma enquadrada como FÍSICOS. A Universidade Estadual de Maringá, a terceira maior contribuidora, possui pesquisadores com autoria em 5 publicações, e todas enquadradas na taxonomia FÍSICOS. Em seguida, a Universidade Federal do Rio Grande do Sul, colaborou em 3 publicações, todas enquadradas na taxonomia QUÍMICOS. As demais universidades

contribuíram em 2 ou menos publicações. Portanto, dadas as informações elucidadas acima, é razoável concluir que todas as universidades que mais contribuíram com publicações possuem linhas de pesquisa voltadas mais para uma das taxonomias apresentadas.

4.1.3 Análise MICRO

Para a análise MICRO, foram criadas subdivisões para as taxonomias estabelecidas na análise MESO, com o intuito de rotular de forma mais específica o que aborda cada publicação.

Para as taxonomias FÍSICOS, QUÍMICOS, e BIOLÓGICOS, foram criadas respectivamente 6, 9 e 2 subdivisões. É importante ressaltar que algumas publicações foram enquadradas em mais de uma subdivisão. Por fim, as publicações foram enquadradas conforme mostra a Tabela 6.

Tabela 6: Subdivisões MICRO e suas respectivas quantidades de publicações

MESO	MICRO	Nº de resultados
FÍSICOS	Adsorção - Biomassa	5
	Adsorção – Nanopartículas Magnéticas	4
	Adsorção – Polímeros	3
	Adsorção – Carbonáceos	4
	Adsorção - Minerais	1
	Membranas	1
QUÍMICOS	Fotólise	1
	Fenton	1
	Foto-Fenton	5
	Fotocatálise	3
	Eletrodegradação	4
	Eletro-fenton	3
	Fotoelétron-fenton	1
	Diversos	1
	Mecanismo	2

BIOLÓGICOS	Digestão anaeróbia	1
	Biodegradação enzimática	1

Fonte: Elaboração própria

As publicações enquadradas na taxonomia FÍSICOS abordam predominantemente os métodos que envolvem a adsorção como mecanismo para a remoção da dipirona. É possível observar que existe uma diversidade de publicações acerca da natureza dos materiais empregados para a adsorção, que com exceção da subdivisão minerais, inclusive estão distribuídos quase que homogeneamente com um total de 3-5 publicações.

Analisando temporalmente os artigos da subdivisão Adsorção – Biomassa, notou-se que 80% deles foram publicados entre 2021 e 2023. Isso indica que há um interesse relativamente recente sobre o emprego desse tipo de material. Além de ser um recurso renovável, a biomassa de forma geral é o resíduo de algum outro processo, que por este motivo possui um baixo custo.

Para as publicações enquadradas na taxonomia QUÍMICOS, nota-se que todas envolvem direta ou indiretamente a aplicação de algum Processo Oxidativo Avançado (POA), o que destaca sua relevância dentro dos métodos de remoção da dipirona pesquisados até o momento. Contabilizando os artigos que abordam o processo Fenton ou suas variações, nota-se que eles estão em evidência com quase 50% do total de publicações da taxonomia QUÍMICOS.

4.1.3.1 Taxonomia FÍSICOS

As publicações enquadradas na taxonomia FÍSICOS tem em comum o fato de que os métodos de remoção da dipirona envolvem apenas a retenção ou captura desse fármaco por algum mecanismo sem que haja alteração da estrutura química, podendo destacar materiais adsorvente ou processo de separação por membranas.

Na subdivisão ADSORÇÃO – BIOMASSA, foram alocadas as publicações que avaliaram o preparo de adsorventes a partir da biomassa proveniente de resíduos agrícolas e industriais. Quesada et al. (2021) avaliou a capacidade de adsorção da dipirona pelas cascas das sementes de *Moringa oleífera*, um resíduo agroindustrial, após três tratamentos químicos

seguidos de tratamento térmico, com aquecimento simples em forno a ar a 300°C por 1 hora. Os reagentes químicos testados foram: metanol, ácido nítrico, ácido fosfórico e hidróxido de sódio, todos com concentração de 0,1 mol.L⁻¹, onde a maior capacidade de adsorção da dipirona foi obtida com o hidróxido de sódio (10,24 mg g⁻¹, correspondendo a 74,50% de remoção). Já no trabalho de Oliveira et al. (2023), foi proposto o uso das cinzas geradas pela incineração de biomassa para a adsorção da dipirona, e os resultados mostraram que ela possui área suficiente para ser utilizada como adsorvente. Segundo os autores, o uso das cinzas de biomassa para essa finalidade possui um grande potencial, pois, já que seria um adsorvente de baixo custo e amigável ao meio ambiente. Além disso, seu uso traz soluções para dois problemas ambientais, que seria o descarte das cinzas, que é um resíduo dos incineradores, e da remoção de fármacos de meios aquosos.

Na subdivisão ADSORÇÃO – NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS, os documentos abordam a síntese de nanopartículas magnéticas ou de materiais compostos por elas, com enfoque na avaliação do produto sintetizado como adsorvente da dipirona. No trabalho de Springer, Pecini e Avena (2016), nanopartículas de ferrita de níquel de tamanho médio de 20 nm foram sintetizadas pelo método de co-precipitação em temperatura ambiente. A capacidade dessas partículas de adsorver a dipirona foi testada, e mostrou ser dependente do pH e da temperatura, atingindo um valor máximo de 30,4 mg.g⁻¹ em pH 6 e à 20°C. No entanto, devido à forte interação entre a dipirona e o adsorvente, a dessorção só se mostrou possível em pHs extremos e em altas temperaturas, o que aumentaria um pouco a complexidade do processo de regeneração do adsorvente.

Ainda na subdivisão ADSORÇÃO – NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS, Springer et al. (2018) também sintetizou e trabalhou com nanopartículas de ferrita de níquel. Foram realizados experimentos de adsorção da dipirona e diclofenaco simultaneamente, que mostraram que a presença de diclofenaco reduz ligeiramente a capacidade total de adsorção da dipirona. Como consequência, são adsorvidos em maior extensão os fármacos que tenham maior afinidade com o adsorvente, que nesse caso a é a dipirona, majoritariamente em função da presença do grupamento sulfato. Também foram realizados testes variando a qualidade da água utilizada como solvente, e foi atestada uma redução da porcentagem de remoção da dipirona em quase 20%, entre a água ultrapura e água do mar. Ou seja, a competição por sítios ativos tende a ser maior para amostras mais complexas, dificultando a adsorção de um componente específico que seja de interesse. Ainda assim, as nanopartículas de ferrita de níquel

são fáceis de sintetizar e simples de recuperar devido às suas propriedades magnéticas, representando uma alternativa econômica aos adsorventes tradicionais.

Na subdivisão ADSORÇÃO – POLÍMEROS, o foco das publicações foi avaliar a performance de adsorventes de matriz polimérica na adsorção da dipirona. Carvalho et al. (2011) utilizaram microesferas de quitosana, um polissacarídeo produzido a partir da quitina. As microesferas foram preparadas dissolvendo a quitosana 10% (m/v) em ácido acético 5% (v/v) à temperatura ambiente. A solução foi homogeneizada por 2 horas e em seguida foi gotejada em uma solução coagulante de hidróxido de sódio 10% (m/v), mantida sob agitação. As microesferas foram lavadas com água deionizada até atingir valor de pH igual a 7,0, e reticuladas em uma solução de glutaraldeído 25% por 2 horas. Por fim, as microesferas foram filtradas, lavadas com água deionizada e em seguida acetona, e secas. Os experimentos mostraram que as microesferas de quitosana são excelentes para a remoção da dipirona, atingindo uma adsorção máxima de $5,25 \times 10^{-4}$ moles do fármaco por grama de microesfera de quitosana. Lessa, Nunes & Fajardo (2018) empregaram a quitosana com adsorvente, mas dessa vez como constituinte de um compósito, oriundo de resíduo de pó de café e de álcool polivinílico. Os compósitos foram preparados com diferentes teores de pó de café, e testados em condições diferentes valores de pH, atingindo condições ótimas de adsorção com 5% de resíduo de pó de café e em pH igual a 6,0.

Na subdivisão ADSORÇÃO – CARBONÁCEOS, as publicações envolvem a utilização de algum material cuja estrutura é composta predominantemente por carbono como o agente responsável pela adsorção da dipirona. Januário et al. (2022) sintetizou um novo material adsorvente feito de carvão ativado funcionalizado com grafeno, e sua capacidade de adsorver a dipirona foi avaliada variando parâmetros como a dose do adsorvente, o pH e a força iônica do meio. Os resultados obtidos indicaram que modelos de pseudo-segunda ordem e de Langmuir apresentaram um melhor ajuste aos dados cinéticos e isotérmicos, respectivamente. Os parâmetros termodinâmicos sugeriram que o processo é controlado por forças físicas, indicando que a adsorção é favorável, espontânea e endotérmica. O experimento que varia a força iônica do meio utilizando íons dissociados, simulando um efluente real, não diminuiu a eficiência do processo de adsorção, demonstrando a aplicabilidade do material proposto. Já Andrade et al. (2019) sintetizaram um novo material adsorvente inovador feito de óxido de grafeno, em associação com nanopartículas de óxido de ferro e zinco, que aumentam a eficiência de adsorção da dipirona. Os dados mostraram uma cinética de adsorção descrita pelo modelo de pseudo-segunda ordem, e as isotermas de adsorção pelo modelo de Langmuir. A capacidade

máxima de adsorção da dipirona foi de 116,442 mg.g⁻¹, após 360 minutos em uma temperatura de 318K. O adsorvente proposto se mostrou eficiente, atingindo até 76% de remoção do fármaco.

Na subdivisão ADSORÇÃO – MINERAIS, foram enquadradas as publicações que tinham como objeto de estudo a remoção da dipirona utilizando materiais de natureza mineral como adsorventes. Da Silva et al. (2024), utilizaram a superfície da zeólita natural clinoptilolita que foi impregnada com íons Fe³⁺ ao ser imersa em uma solução de nitrato férrico 0,1 mol.L⁻¹, seguido por 24 h de agitação à temperatura ambiente. O processo de troca iônica foi repetido por mais 24 h. Por fim, a amostra foi lavada com água destilada para remover os sais da superfície e, em seguida, seca em estufa a 60 °C. Os experimentos mostraram uma capacidade máxima de adsorção igual à 23,37 mg.g⁻¹, e que o pH não apresentou influência significativa na adsorção. Além disso, esse material pode ser regenerado e reutilizado até três vezes, mantendo a alta eficiência de remoção da dipirona.

Na subdivisão MEMBRANAS, as publicações abordam processo de separação por membranas para a remoção da dipirona. Licona et al. (2018), avaliou a remoção da dipirona pelas técnicas de nanofiltração e osmose reversa, utilizando, respectivamente, as membranas NF90 e BW30. Os experimentos para a remoção da dipirona foram realizados variando o pH da solução contendo o fármaco e a pressão de operação do sistema. Na nanofiltração, utilizando a NF90, os resultados mostraram que a remoção da dipirona, foi em torno de 90%, variando com o valor do pH do meio e os mecanismos de exclusão são predominantemente os de repulsão eletrostática. Para a BW30, utilizada na osmose reversa, a remoção da dipirona foi em torno de 98% em todas as condições de pH e pressão testadas, indicando baixa variabilidade.

4.1.3.2 Taxonomia QUÍMICOS

As publicações contidas na taxonomia QUÍMICOS tem em comum a condução de processos capazes de degradar a estrutura da molécula de dipirona em componentes menos poluentes, com destaque para os processos oxidativos avançados.

Na subdivisão FOTÓLISE as publicações abordam métodos de degradação que envolvem a utilização de radiação UV como artifício para degradar a dipirona. Olivares et al. (2016) focou na investigação da capacidade de luz UV de degradar diversos fármacos, inclusive

a dipirona, presentes em uma amostra de efluente proveniente de uma estação de tratamento de efluentes urbanos. Os autores utilizaram um reator personalizado de 25L dotado de quatro lâmpadas UV-C de 14 W que promovem uma irradiação de $15,47 \text{ W.m}^{-2}$ no centro do reator, e de um compressor que bombeia ar pelo fundo do reator, promovendo turbulência e homogeneizando o meio. O experimento foi conduzido com e sem a adição de H_2O_2 , e os experimentos mostraram que o H_2O_2 , de forma geral, aumenta a extensão da degradação dos fármacos. No entanto, para a dipirona, foi observada uma porcentagem de degradação acima de 99% independentemente da dose de H_2O_2 acrescentada, indicando que esse componente é majoritariamente removido pela ação da radiação UV empregada.

Na subdivisão FOTOCATÁLISE, as publicações enfocam no uso de catalisadores, normalmente metálicos, que são ativados por luz solar ou UV gerando radicais com alto potencial oxidativo, capazes de degradar a molécula do dipirona. Chelli e Golder (2018) avaliaram a dopagem de prata (Ag) em wurtzita, utilizando um extrato aquoso de ácido ascórbico obtido a partir da planta *Sechium edule*. O melhor resultado obtido foi com o teor de prata em 1,18% (m/m), que promoveu a redução do *gap* de energia de 3,13 eV, do catalisador sem dopagem, para o valor de 2,85 eV. Foi observada uma degradação máxima de 79,5% para a dipirona. Este resultado foi obtido através da ação de radicais O_2^- em uma solução com $100 \mu\text{g.L}^{-1}$ de dipirona e 100 mg.L^{-1} de catalisador dopado. Também, evidenciaram que após quatro ciclos de regeneração, a perda do catalisador igual a 6% e a degradação da dipirona foi reduzida à 70,8%.

Lumbaque et al. (2021b) realizaram estudos de fotocatalise em pH neutro e com suporte da luz solar, utilizando resíduos da indústria petroquímica como catalisadores para a degradação de diversos fármacos em matrizes aquosas, incluindo a dipirona. O material utilizado para a produção do catalisador é proveniente de reatores industriais que operam com catalisadores Ziegler-Natta de quarta geração, cuja composição são ligas de Ti/Si e Mg/Si. O catalisador foi sintetizado sob agitação constante em contato com ácido clorídrico e ácido salicílico por 12 horas. Em seguida o produto foi calcinado por 4 horas à 450°C . Dos fármacos avaliados, a dipirona apresentou o maior percentual de degradação, igual à 87,5%. No entanto, a análise de toxicidade mostrou que a fotocatalise da dipirona nas condições propostas gera subprodutos tóxicos e que acumulam ao longo do tempo, sendo então necessários futuros estudos para avaliar o risco ambiental desses compostos no meio ambiente.

Ainda na subdivisão FOTOCATÁLISE, Renteria et al. (2023) propuseram a síntese de um nanocompósito de polietileno reciclado e perovskita CaLaCoO_9 e avaliaram a aplicação desse material na degradação da dipirona em água potável por fotocatalise. Utilizando a perovskita, foi obtido um resultado de 96% de remoção, em contraste com 92,5% para o compósito, indicando que a adição do polietileno reciclado ao catalisador não impacta significativamente sua performance. Portanto, a síntese de catalisadores reaproveitando plásticos reciclados é uma alternativa viável e de baixo custo para a purificação de matrizes aquosas que possuem fármacos em sua composição

Na subdivisão FENTON, o foco das publicações está na investigação da eficiência do processo Fenton na oxidação da matéria orgânica. Lumbaqué et al. (2018) estudaram a aplicação do processo Fenton na remoção de diversos fármacos, incluindo a dipirona, diluídos a uma concentração de $500 \mu\text{g L}^{-1}$ em três meios distintos: água destilada, efluente simulado, e um efluente hospitalar real. O experimento foi conduzido com volume de 1 L de solução em um recipiente dotado de agitação magnética e isolado da luz. Em todos os testes, o pH foi ajustado com H_2SO_4 na concentração de $0,05 \text{ mol.L}^{-1}$, e o H_2O_2 (39% m/v) foi adicionado apenas no início dos ensaios. Para o Fe^{2+} , a adição foi feita de duas maneiras distintas, sendo adicionado apenas no início ou de forma intermitente ao longo do experimento. Como resultados, a dipirona mostrou ser um dos fármacos com maior degradação em ambos os modos de adição de Fe^{2+} , e nos três meios testados. Além disso, foi identificada a presença de dipirona no efluente hospitalar real, durante a análise preliminar das amostras.

Na subdivisão FOTO-FENTON, o foco está na investigação do processo foto-fenton, que é uma combinação dos processos de fotólise, usando simultaneamente a luz UV ou solar, além de Fe^{2+} e H_2O_2 como artifícios para a degradação de matéria orgânica. Napoleão et al. (2018), realizou ensaios para estudo do processo foto-fenton em escala de bancada com volume de 2,0 L de efluente, utilizando três lâmpadas UV-C de 30W cada, operando em paralelo. Para a geração dos radicais, foram adicionados 2,0 mL de H_2O_2 a cada 30 minutos durante 120 minutos, na presença de ferro. Foi realizado também testes de toxicidade, que consistiu na exposição de sementes de *Impatiens balsamina* e *Celosia cristata* à diferentes concentrações dos efluentes gerados no processo foto-fenton, durante 120 horas. O processo foto-fenton se mostrou eficiente, pois atingiu 97,6% de degradação da dipirona, mineralizou paralelamente a matéria orgânica, e não gerou subprodutos tóxicos.

Outro estudo na taxonomia FOTO-FENTON, de Arzate et al. (2020), testou a viabilidade de operação em modo contínuo do processo foto-fenton solar em pH neutro utilizando, utilizando o complexo de Fe (III) com ácido etileno diamino di-succínico (EDDS) como fonte de ferro. Os experimentos foram conduzidos em um reator aberto do tipo RPR (*Raceway pond reactor*), exposto à luz solar, com volume total de 16 L, que com o auxílio de bombas peristálticas recebeu de forma contínua as soluções contendo o complexo Fe (III):EDDS, o H_2O_2 e a carga de efluente. Foi possível realizar um *scale-up* do processo mantendo as porcentagens de degradação semelhantes às da escala piloto, iguais à 66%, por três dias consecutivos. Uma capacidade de tratamento de até $900 \text{ L.m}^2\text{d}^{-1}$ pode ser alcançada em um reator RPR com 5 cm de profundidade, operado com um tempo de retenção hidráulico de 20 minutos, 6 horas por dia, utilizando apenas $0,1 \text{ mmol.L}^{-1}$ de Fe(III):EDDS e $0,88 \text{ mmol.L}^{-1}$ de H_2O_2 . Já Lumbaque et al. (2021) investigaram a remoção de fármacos em efluentes hospitalares, e trabalharam em condições semelhantes às expostas no início deste parágrafo, também utilizando um reator aberto RPR, o complexo Fe (III):EDDS como fonte de ferro, e o processo foto-fenton solar em pH neutro para a degradação da dipirona. A concentração da dipirona foi monitorada ao longo do tempo, e constatou-se sua degradação em mais de 99% após menos de 10 minutos de operação.

Na subdivisão ELETRODEGRADAÇÃO, as publicações estão focadas na utilização da corrente elétrica para a geração de radicais livres, espécies que são altamente oxidantes e que serão aplicadas para realizar a degradação da dipirona ou seus metabólitos. Reis et al. (2013), investigou a degradação da dipirona utilizando um reator eletroquímico com quatro anodos de diamante dopado com boro e suporte de titânio. Observaram que, tanto em regime laminar quanto turbulento, a dipirona foi completamente degradada em até 120 min e um potencial maior que 4,0 V. Também, constataram que as condições ótimas foram averiguadas em uma vazão de 300 L.h^{-1} e potencial de 5,0 V, promovendo a remoção de 52% da dipirona após 2h, e 95,2% após 8h de reação. Já Da Silva et al. (2018), que também utilizaram um reator eletroquímico com anodos de diamante dopado com boro, trabalharam com a degradação da 4-aminoantipirina em meio ácido, pela eletrogeração de H_2O_2 *in situ*. Os testes de bancada mostraram que os parâmetros como a densidade de corrente, a concentração da 4-aminoantipirina, e o tempo de reação influenciaram significativamente nas porcentagens de degradação e mineralização da 4-aminoantipirina. Por outro lado, o pH do meio foi pouco influente nessas porcentagens. As condições ótimas de performance do método foram em 62,5

mg.L⁻¹ de 4-aminoantipirina, pH igual à 3,5 e densidade de corrente igual à 77,5 mA.cm⁻², atingindo 63% e 99% de degradação, respectivamente em 3 e 7 minutos de reação.

Na subdivisão ELETRO-FENTON, a degradação da dipirona foi avaliada através do processo eletro-fenton, que nada mais é que um método de eletrodegradação que trabalha em condições semelhantes ao processo Fenton Barros et al. (2014b), estudou a degradação da dipirona em um reator eletroquímico utilizando eletrodos de difusão gasosa modificados com 5% de ftalocianina de cobalto (II), pressurizado com O₂ ou N₂. Comparativamente, foram realizados testes em condições Fenton. Os melhores resultados de degradação foram obtidos com a adição de Fe²⁺, após 90 minutos e consumo de energia de 49,1 kWh, atingindo 62,8% de redução do teor de carbono orgânico total e 92,5% de remoção de dipirona. Já Barros et al. (2014a), realizou um trabalho muito semelhante utilizando o mesmo reator eletroquímico, atingindo 95% de degradação da dipirona em 90 minutos. Barros et al. (2014b) atestam a importância da presença dos íons Fe²⁺ em reações de eletrodegradação envolvendo a geração in situ de H₂O₂, para promoção dos radicais hidroxilas e consequentemente a degradação da molécula do fármaco.

Na subdivisão FOTOELETRO-FENTON, a estratégia adotada pelos autores envolveu a combinação dos processos de fotólise, eletrodegradação e fenton para a degradação de matéria orgânica. Da Silva et al. (2019), investigou a degradação da 4-aminoantipirina pelo processo fotoelétron fenton. Os testes foram feitos em uma célula equipada com uma lâmpada UV de 4 W, um ânodo de diamante dopado com boro, e um catodo para geração de H₂O₂. Para uma concentração de 62,5 mg.L⁻¹ de 4-aminoantipirina, densidade de corrente de 77,5 mA.cm⁻² e uma concentração de 47,75 mg.L⁻¹ de Fe²⁺, a 4-aminoantipirina foi 99% degradada e 45% mineralizada. As eficiências foram ligeiramente menores nos experimentos realizado com a adição da 4-aminoantipirina a uma amostra de efluente real, indicando baixa influência dos componentes em uma matriz complexa na degradação do metabólito utilizando o processo fotoelétron-fenton.

Na subdivisão DIVERSOS, o foco das publicações foi avaliar a performance de diversos métodos distintos para a degradação ou remoção da dipirona ou seus metabólitos. Giri e Golder (2014), realizaram testes em batelada comparando a performance dos processos fenton, foto-fenton, fotólise UV/H₂O₂ e fotocatalise UV/TiO₂ para a remoção do principal produto da hidrólise da dipirona em meio ácido, a 4-metil-aminoantipirina (4-MAA). A eficiência de remoção de cada processo foi medida em termos da redução de carbono orgânico total (TOC),

com os dados resumidos na Tabela 7, na qual, comparativamente, o processo foto-fenton foi o mais eficiente.

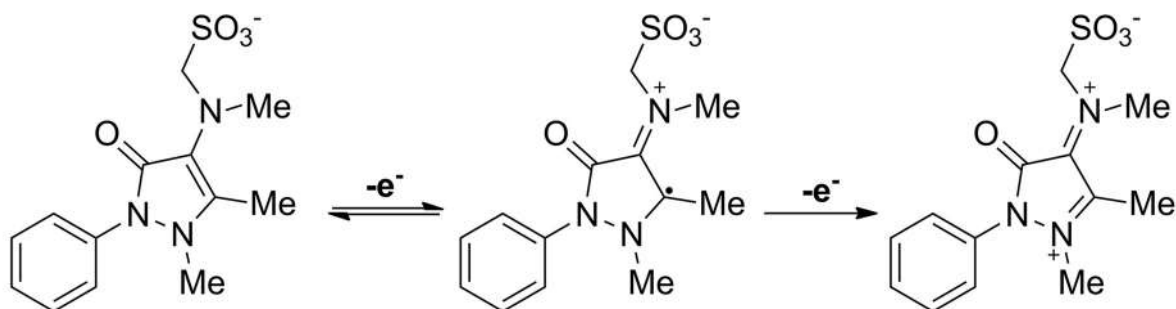
Tabela 7: Performance dos diversos Processos Oxidativos Avançados (POAs) avaliados pelos autores

POA	Remoção 4-MAA	Mineralização
Fenton	94,1%	49,3%
Foto-fenton	96,4%	58,2%
Fotólise UV/H ₂ O ₂	74,4%	47,0%
Fotocatálise UV/TiO ₂	71,2%	24,6%

Fonte: Adaptado de Giri e Golder (2014)

Na subdivisão MECANISMO, o objetivo dos autores foi a caracterização dos possíveis mecanismos reacionais do processo de degradação da molécula de dipirona, incluindo a investigação de quais grupamentos estão envolvidos nessas reações, bem como quais intermediários e metabólitos finais são formados. Bacil et al. (2012), utilizaram um eletrodo de carbono vítreo e aplicaram a técnica de voltametria cíclica para avaliar os mecanismos de eletro-oxidação da dipirona, que apresentaram três mecanismos de oxidação em solução aquosa e em dimetilformamida. Já Bacil et al. (2018), realizou um estudo semelhante, no entanto mais abrangente, estendendo a análise para as demais pirazolonas. Os experimentos mostraram que a eletro-oxidação da dipirona e demais pirazolonas é um processo irreversível, e se dá em até quatro mecanismos, envolvendo principalmente o átomo de nitrogênio adjacente ao anel aromático, ou o grupamento enamina (-C=N-N-) substituído ao anel pirazolônico. Para a dipirona, o mecanismo de eletrodegradação proposto está exibido na Figura

Figura 19: Mecanismo proposto para a eletrodegradação da dipirona



Fonte: Adaptado de Bacil et al. (2014)

4.1.3.3 Taxonomia BIOLÓGICOS

Nesta taxonomia, as publicações têm em comum o envolvimento de microrganismos no processo de remoção da dipirona.

Na subdivisão DIGESTÃO ANAERÓBIA, as publicações avaliam a digestão anaeróbia como uma alternativa para a degradação da dipirona. Busto et al. (2022) estudaram a degradação da dipirona em reatores batelada e de fluxo semicontínuo, operando em condições anaeróbias e utilizando um efluente semelhante aos recebidos em plantas de digestão anaeróbia. Os subprodutos da degradação foram determinados por espectrometria de massas, com a 4-metil-aminoantipirina (4-MAA) sendo apontada como o principal subproduto, além de outros como a 4-amino-antipirina (4-AA) e a 4-acetilaminoantipirina (4-AAA). Os testes em batelada mostraram potencial para conversão e degradação dos subprodutos, mas a introdução de dipirona comprometeu a biodegradabilidade do efluente. Já o reator em fluxo semicontínuo apresentou melhoria na remoção de DQO, e aumentou a produção de biogás, atribuída aos produtos de hidrólise da dipirona, embora tenha ocorrido uma acumulação de subprodutos ao longo do tempo, especialmente do 4-MAA. Utilizando o software ECOSAR, os autores também testaram a toxicidade em peixes, dáfias e algas verdes, sendo averiguado que uma maior toxicidade para a 4-MAA, estimada em poucos miligramas por litro. Como esses componentes não são completamente removidos em estações de tratamento de esgoto (mesmo com processos aeróbios), é necessário atenção ao consumo e ao descarte dos metabólitos oriundos da dipirona no ambiente.

Na subdivisão DEGRADAÇÃO ENZIMÁTICA, as publicações abordam o uso de extratos enzimáticos para a degradação da dipirona. Rosario et al. (2017) propuseram a utilização de extratos enzimáticos dos fungos *Auricularia fuscusuccinea*, *Lentinula edodes*, *Ganoderma lucidum*, *Agrocybe aegerita*, *Pleurotus ostreatus*, *Pleurotus djamor* e *Pleurotus eryngii* para a biodegradação da dipirona. Os resultados mostraram que a degradação total de uma solução com 50 mg.L⁻¹ pela ação do extrato enzimático da *Auricularia fuscusuccinea* foi atingida após 3 dias. Nas melhores condições operacionais, o perfil cinético da degradação foi de pseudo-primeira ordem em pH 5,6 e temperatura de 35°C.

4.2 Patentes

4.2.1 Análise MACRO

Os resultados das buscas por patentes no período entre 2010 e 2024, realizadas conforme descrito no item 3.2, estão apresentados na Tabela 8, contabilizando ao total 61 documentos de patente:

Tabela 8 – Número resultados retornados por buscas realizadas (patentes)

Input na barra de pesquisa do Scopus	Nº de resultados
(ta = "dipyrone" OR ta = "metamizole") AND ta = "degradation"	3
(ta = "dipyrone" OR ta = "metamizole") AND ta = "oxidation"	0
(ta = "dipyrone" OR ta = "metamizole") AND ta = "digestion"	0
(ta = "dipyrone" OR ta = "metamizole") AND ta = "removal"	0
(ta = "dipyrone" OR ta = "metamizole") AND ta = "incineration"	0
(ta = "dipyrone" OR ta = "metamizole") AND ta = "elimination"	1
(ta = "dipyrone" OR ta = "metamizole") AND ta = "adsorption"	0
(ta = "dipyrone" OR ta = "metamizole") AND ta = "effluents"	0
(ta = "dipyrone" OR ta = "metamizole") AND ta = "wastewater"	0
ta = "pyrazolone" AND ta = "degradation"	5
ta = "pyrazolone" AND ta = "oxidation"	22
ta = "pyrazolone" AND ta = "digestion"	0

ta = "pyrazolone" AND ta = "removal"	10
ta = "pyrazolone" AND ta = "incineration"	0
ta = "pyrazolone" AND ta = "elimination"	3
ta = "pyrazolone" AND ta = "adsorption"	4
ta = "pyrazolone" AND ta = "effluents"	0
ta = "pyrazolone" AND ta = "wastewater"	13

Fonte: Elaboração própria

Conforme os resultados da Tabela 8, foram encontrados os termos “*dipyrone*” e “*metamizole*” em apenas 4 documentos, cujos assuntos estão relacionados com a formulação de comprimidos, preparo de injeções para aplicação em gados, e métodos para tratamento de doenças. Ou seja, dos documentos de patentes que mencionam diretamente o fármaco dipirona, nenhum deles aborda a remoção da dipirona. Além disso, realizando paralelamente a pesquisa (ta = “*dipyrone*” OR ta = “*metamizole*”), a fim de buscar todos os documentos de patente que mencionem esse fármaco independentemente do assunto, o resultado obtido é de 77 documentos. Essa pesquisa paralela indica que, em termos de patentes, a dipirona não tem alta relevância.

Dos demais 57 documentos de patente, que não abordam especificamente a remoção da molécula dipirona, em sua grande maioria também entra em tópicos que fogem totalmente o escopo deste trabalho. No entanto, somente 4 documentos abordam estratégias de tratamento de efluentes contendo componentes da família das pirazolonas, no qual a dipirona está inserida. Devido ao número baixo de documentos, eles foram analisados individualmente e nomeados de acordo com seus respectivos códigos de publicação, conforme a Tabela 9.

Tabela 9 – Documentos de patentes selecionados para análise sistemática

<i>Código de publicação</i>	<i>Título</i>
CN207002529U	<i>Pyrazolone waste water processing apparatus</i>
CN105084605A	<i>Pretreatment technique of pyrazolone production wastewater</i>
CN107188378A	<i>Pyrazolone production wastewater treatment device and technology</i>

WO2019085877A1 *Process for treating process wastewater produced in production process of pyrazolone series products*

Fonte: Elaboração própria

Em seguida, para a análise MACRO, foram levantados alguns dados básicos e mais imediatos de cada patente, que foram sintetizados na Tabela 10:

Tabela 10 – Resumo dos dados imediatos das patentes selecionadas para análise sistemática

Código de publicação	Ano	País	Depositante
CN207002529U	2018	China	HEBEI NANFENG ENVIRONMENTAL PROTECTION TECH CO LTD
CN105084605A	2015	China	LIAOCHENG UNIVERSITY
CN107188378A	2017	China	HEBEI NANFENG ENVIRONMENTAL PROTECTION TECH CO LTD
WO2019085877A1	2019	China	NANTONG ACETIC ACID CHEMICAL CO LTD [CN]

Fonte: Elaboração própria

Analisando a Tabela 10, é possível notar que todas as quatro patentes são pertencentes a organizações chinesas. No entanto, a análise dos artigos evidenciou que não havia nenhuma publicação com envolvimento de pesquisadores ou instituições da China. Essa discrepância pode ser dada devido à pequena mudança do escopo de pesquisa na análise de patentes, que abrange o grupo das pirazolonas como um todo, e não somente a dipirona. Além disso, a China é conhecida como um país detentor de uma diversa gama de tecnologias, o que justificaria o que foi observado.

4.2.2 Análise MESO

Nessa etapa, as patentes foram classificadas nas taxonomias QUÍMICOS, FÍSICOS e BIOLÓGICOS, em função do conteúdo de cada uma das patentes. Nota-se que a maioria dos documentos são patentes de um sistema completo de tratamento de efluentes, contendo

piralozonas. Dessa forma foi elaborada a Tabela 11, que contempla todas as patentes e em quais taxonomias elas podem ser enquadradas.

Tabela 11 – Taxonomias dos documentos de patentes selecionados

TAXONOMIA	CN207002529U	CN105084605A	CN107188378A	WO2019085877
FÍSICOS				
QUÍMICOS	X	X	X	X
BIOLÓGICOS		X	X	

Fonte: Elaboração própria

De relevante, nota-se a ausência de métodos físicos, e a presença em todas as patentes de ao menos algum método químico de remoção de pirazolonas.

4.2.3 Análise MICRO

Devido a uma quantidade baixa de documentos de patente e da presença de diversos métodos de remoção em um mesmo documento, é mais conveniente analisar individualmente o conteúdo de cada patente.

A patente CN105084605A se trata da invenção de um método de pré-tratamento de efluentes contendo pirazolonas. A primeira etapa consiste na adição de MgSO_4 e Na_2HPO_4 ao efluente com o intuito de reduzir a quantidade de amônia do meio e recuperar o nitrogênio através da geração do mineral estruvita, que possui maior valor agregado. Em seguida, é adicionado $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, reagente do processo Fenton, para realizar a catálise da matéria orgânica e reduzir a DQO, e posteriormente o pH do meio é ajustado para 9 com adição de NaOH, gerando o precipitado final e clarificando a solução. Segundo os inventores, a temperatura do meio durante o processo gira em torno de 50°C.

O documento de patente CN107188378A é uma extensão do documento CN207002529U, e inclusive compartilham dos mesmos inventores, requerentes, e possuem o mesmo diagrama de processo anexado ao documento. Segundo os autores, a tecnologia proposta se dá em etapas: Na etapa (1), de dessalinização, o efluente é submetido a um evaporador, onde o sal é recuperado e a fase vapor é condensada ao passar por um trocador de calor, seguindo para a etapa seguinte. Nessa etapa, espera-se que o condensado possua uma concentração variando entre 5800 e 6100 mg/L de DQO e 580 – 620 mg.L⁻¹ de nitrogênio na forma de amônia, pH entre 7 e 8, e salinidade abaixo de 1500 mg.L⁻¹. Na etapa (2), o condensado dessalinizado da etapa (1) é destinado a um reator anaeróbico do tipo fluxo ascendente (*UASB*). A etapa (3) consiste no tratamento do efluente através do sistema A/O, que combina as estratégias de digestão anaeróbia e lodo ativado para a degradação de matéria orgânica. Na etapa (4) é utilizado um biorreator de membrana para a separação do lodo da fase líquida. Em seguida, na etapa (5), o efluente é clarificado através da oxidação da matéria orgânica pelo processo Fenton, atingindo DQO de 150 mg.L⁻¹ e nitrogênio na forma de amônia abaixo de 5 mg.L⁻¹. Por fim, a etapa (6) consiste no tratamento do lodo gerado, principalmente nas etapas de oxidação bioquímica.

O documento WO2019085877A1 é uma patente que propõe um processo de tratamento de um efluente gerado durante o processo de síntese de um produto derivado da pirazolona, utilizada como intermediário na síntese de antipiréticos como a própria dipirona. Na etapa de pré-tratamento, o efluente é clarificado através da utilização de carvão ativado ou extração com solvente, possibilitando uma redução na DQO. O efluente então é aquecido a 60-100°C até cerca de 60% da água total ser evaporada, a solução mãe com teor de umidade obtida é resfriada até a formação de cristais. Após isso é filtrada gera uma corrente de sais minerais ricos em sulfato de amônio, e uma corrente de filtrado. Em seguida, é adicionado um sal de sódio ao filtrado separado na etapa anterior, a mistura é aquecida novamente a 50-100°C para evaporar água e amônia, e em seguida arrefecida até a formação de novos cristais, dessa vez ricos em sulfato de sódio.

5 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

O trabalho de bibliometria empregando a base de dados do SCOPUS e ESPACENET, além do software computacional VOSviewer, durante o período avaliado, permitiu realizar um mapeamento tecnológico dos processos de remoção da dipirona, que pode ocorrer por rotas de naturezas químicas, físicas e biológicas.

Para os 37 artigos científicos selecionados, 70,27% possuem contribuições diretas de pesquisadores brasileiros, no qual todos, com exceção de um, são afiliados a organizações públicas como universidades ou institutos de pesquisa. No Brasil, foi observada uma alta relevância de atuação dos órgãos de fomento à pesquisa, como CNPQ e CAPES, além de outros órgãos estaduais. Esses dados consolidam a posição do Brasil como um grande expoente contribuidor de conhecimento científico acerca dos processos de remoção da dipirona, em função do consumo considerável dessa substância em território nacional.

A análise dos artigos enquadrados na taxonomia FÍSICOS revelou a dominância dos processos de adsorção como principal mecanismo de remoção da dipirona, através da utilização de materiais como biomassa, polímeros, materiais carbonáceos, dentre outros. Em especial, a subdivisão mais relevante dessa taxonomia é a que trata do preparo de adsorventes utilizando biomassa, que normalmente é o resíduo de alguma outra indústria. Como os processos de remoção da dipirona em si não são exatamente focados na geração direta de lucro, mas sim no cumprimento de normas ambientais, a busca por técnicas que propõem o processamento e a reutilização dos rejeitos para outras aplicações é altamente estratégica. Os motivos para tal inclui a mitigação do impacto ambiental de duas fontes simultaneamente, que seria dar uma destinação correta à biomassa, e outra a remoção da dipirona como poluente emergente alvo.

A análise dos artigos enquadrados na taxonomia QUÍMICOS revelou que todas as publicações envolvem direta ou indiretamente algum Processo Oxidativo Avançado, com destaque para o processo Fenton e suas derivações, abordados em quase 50% dos artigos nessa taxonomia. De forma geral, os métodos de degradação química da dipirona foram pouco explorados, pois se limitaram apenas aos POAs, sendo interessante para o futuro a realização de pesquisas direcionadas ao uso de produtos químicos como por exemplo o percarbonato de sódio e o peroximonosulfato de potássio.

Devido à quantidade baixa de publicações na taxonomia BIOLÓGICOS, não é possível realizar uma análise representativa com tão poucos dados. Os processos aeróbios e anaeróbios,

são amplamente difundidos e estão presentes em praticamente todas as Estações de Tratamento de Efluentes. No entanto, sabe-se que a utilização apenas desses métodos não é capaz de eliminar eficientemente os poluentes emergentes como a dipirona. Portanto, não é uma surpresa a taxonomia BIOLÓGICOS possuir poucas publicações.

Para as patentes, os 4 documentos selecionados são oriundos de empresas Chinesas. Além disso, foi observada a ausência de documentos direcionados especificamente à remoção da dipirona ou de seus metabólitos, sendo abordada apenas as pirazolonas de forma geral. Por fim, a escassez de dados dificultou uma análise mais aprofundada e representativa, já que há um quantitativo baixo de documentos de patentes que no mínimo tangenciam o assunto deste trabalho;

Comparado com o quantitativo baixíssimo de patentes, o tema deste trabalho possui um grande volume de artigos científicos, o que sugere que os conhecimentos produzidos atualmente se limitam à academia. Além disso, é notável a ausência de trabalhos em parceria com empresas. As informações à disposição indicam que as tecnologias relacionadas aos métodos de remoção da dipirona ainda estão em fase embrionária, com forte presença do Estado no fomento à pesquisa, mas ainda sem uma transição clara para uma fase de desenvolvimento de soluções práticas e aplicáveis em larga escala.

6 REFERÊNCIAS

AHIR, S. et al. **Graphene oxide-based fluorescence analytical methods for bioassays**. In: [s.l.] Elsevier, 2024. v. 106p. 117–138.

ANDRADE, M. B. et al. Innovative adsorbent based on graphene oxide decorated with Fe₂O₃/ZnO nanoparticles for removal of dipyrone from aqueous medium. **Materials Letters**, v. 238, p. 233–236, 1 mar. 2019.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Painel Internacional de Avaliação da Segurança da Dipirona**. [Brasília]: Ministério da Saúde, 2001. Disponível em: <<http://www.pharmanet.com.br/pdf/relatoriodipirona2.pdf>>. Acesso em 29 jul. 2024.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **O que devemos saber sobre os medicamentos** [Brasília]: Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: <https://cvs.saude.sp.gov.br/zip/Cartilha%20%20Medicamentos_2010_ANVISA%20pdf.pdf>. Acesso em 28 jul. 2024.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Vocabulário controlado de formas farmacêuticas, vias de administração e embalagens de medicamentos**. [Brasília]: Ministério da Saúde, 2011. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/publicacoes-sobre-medicamentos/vocabulario-controlado.pdf>>. Acesso em 28 jul. 2024.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico - 2019**. [Brasília]: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmmed/informes/anuario-estatistico-2019-versao-final.pdf>>. Acesso em 25 jul. 2024.

ANVISA. **Medicamentos isentos de prescrição**. 05 nov. 2020. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/perguntasfrequentes/medicamentos/medicamentos-isentos-de-prescricao>>. Acesso em 04 set. 2024.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico - 2022**. [Brasília]: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmmed/informes/anuario-estatistico-2022-versao-final.pdf>>. Acesso em 25 jul. 2024.

[br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/cmed/anuario-estatistico-2022](https://br.centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/cmed/anuario-estatistico-2022)>. Acesso em 25 jul. 2024.

ARZATE, S. et al. Removal of contaminants of emerging concern by continuous flow solar photo-Fenton process at neutral pH in open reactors. **Journal of Environmental Management**, v. 261, p. 110265–110265, 1 maio 2020.

ASIF, M.; IMRAN, M.; HUSAIN, A. Approaches for chemical synthesis and diverse pharmacological significance of pyrazolone derivatives: A review. **Journal of the Chilean Chemical Society**, v. 66, n. 2, p. 5149–5163, abr. 2021.

ASSUMPÇÃO, M. H. M. T. et al. Degradation of dipyrone via advanced oxidation processes using a cerium nanostructured electrocatalyst material. **Applied Catalysis A General**, v. 462-463, p. 256–261, 19 abr. 2013.

BACIL, R. P. et al. Mechanism of electro-oxidation of metamizole using cyclic voltammetry at a glassy carbon electrode **ECS Transactions**, v. 43, n. 1, p. 251-258, 11 set. 2011.

BACIL, R. P. et al. Electrochemical behavior of dipyrone (metamizole) and others pyrazolones. **Electrochimica Acta**, v. 273, p. 358–366, 11 abr. 2018.

BAHRI, M. et al. Integrated oxidation process and biological treatment for highly concentrated petrochemical effluents: A review. **Chemical Engineering and Processing - Process Intensification**, v. 125, p. 183–196, mar. 2018

BAIDYA, R.; GHOSH, S. K.; PARLIKAR, U. V. Co-processing of Industrial Waste in Cement Kiln – A Robust System for Material and Energy Recovery. **Procedia Environmental Sciences**, v. 31, p. 309–317, 2016.

BAKER, D. P.; POWELL, J. J. W. **O crescimento explosivo da pesquisa científica atual não foi o que os especialistas previram**. Disponível em: <<https://theconversation.com/o-crescimento-explosivo-da-pesquisa-cientifica-atual-nao-foi-o-que-os-especialistas-previram-241435>>. Acesso em: 14 nov. 2024.

BARROS, P. et al. Degradation of Dipyrone by Electrogenenerated H₂O₂ combined with Fe²⁺ Using a Modified Gas Diffusion Electrode. **Journal of The Electrochemical Society**, v. 161, n. 14, p. H867–H873, 23 set. 2014a.

BARROS, W. R. P. et al. Degradation of Dipyrone by the Electro-Fenton Process in an Electrochemical Flow Reactor with a Modified Gas Diffusion Electrode. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, 2014b.

BENSEÑOR, I. M. To use or not to use dipyrone? Or maybe, Central Station versus ER? That is the question.... **Sao Paulo Medical Journal**, v. 119, n. 6, p. 190–191, 1 nov. 2001.

BEN-IWO, J.; MANOVIC, V.; LONGHURST, P. Biomass resources and biofuels potential for the production of transportation fuels in Nigeria. **Renewable and Sustainable Energy Reviews**, v. 63, p. 172–192, set. 2016.

BORSCHIVER, S.; DA SILVA, A.L.R. **Technology Roadmap–Planejamento Estratégico Para Alinhar Mercado-Produto-Tecnologia**. In *Interciência*; Editora Interciência: Rio de Janeiro, Brasil, 2016.

BRASIL. **Lei nº 12.305, de 2 de agosto de 2010**. Institui a Política Nacional de Resíduos Sólidos; altera a Lei nº 9.605, de 12 de fevereiro de 1998; e dá outras providências. Disponível em <https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2007-2010/2010/lei/l12305.htm>. Acesso em 9 out. 2024. BRASIL. **Decreto nº 10.388, de 5 de janeiro de 2020a**. Regulamenta o § 1º do caput do art. 33 da Lei nº 12.305, de 2 de agosto de 2010, e institui o sistema de logística reversa de medicamentos domiciliares vencidos ou em desuso, de uso humano, industrializados e manipulados, e de suas embalagens após o descarte pelos consumidores. Disponível em <https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/d10388.htm>. Acesso em 9 out. 2024.

BRASIL. CONAMA – Conselho Nacional do Meio Ambiente. **Resolução nº 499, de 6 de outubro de 2020b**. “Dispõe sobre o licenciamento da atividade de coprocessamento de resíduos em fornos rotativos de produção de clínquer”. Disponível em <https://coprocessamento.org.br/wp-content/uploads/2020/11/RESOLUCAO_CONAMA499_06-10-2020.pdf>. Acesso em 8 out. 2024

BRASIL. Ministério da Saúde. **Do armazenamento ao descarte: saiba como guardar remédios ou jogar fora os que estão em desuso**. [Brasília]: Ministério da Saúde, 13 dez. 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2022/12/do->

[armazenamento-ao-descarte-saiba-como-guardar-remedios-ou-jogar-fora-os-que-estao-em-desuso](#)>. Acesso em 9 out. 2024.

BRASIL. SINISA – Sistema Nacional de Informações em Saneamento Básico. **Manejo dos Resíduos Sólidos Urbanos – 2022**. [Brasília]: Ministério das Cidades, 2023. Disponível em <<https://www.gov.br/cidades/pt-br/aceso-a-informacao/acoes-e-programas/saneamento/snis/painel/rs>>. Acesso em 9 out. 2024

BRASIL. Ministério da Saúde. **Dengue: Diagnóstico e Manejo Clínico, Adulto e Criança**, 6ª edição. [Brasília]: Ministério da Saúde, 2024. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/dengue/dengue-diagnostico-e-manejo-clinico-adulto-e-crianca>>. Acesso em 24 jul. 2024a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Elenco de Medicamentos e Insumos do Programa Farmácia Popular do Brasil**. 10 jul. 2024. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/farmacia-popular/arquivos/elenco-de-medicamentos-e-insumos.pdf>>. Acesso em 24 jul. 2024b.

BUSTO, R. V. et al. Anaerobic biodegradation of dipyrone: Determination of transformation products by LC-HRMS and ecotoxicity assessment using target organisms and QSAR model. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, v. 10, n. 3, p. 107740–107740, 16 abr. 2022.

CARDOZO, B. C.; MANNARINO, C. F.; FERREIRA, J. A. Análise do monitoramento ambiental da incineração de resíduos sólidos urbanos na Europa e a necessidade de alterações na legislação brasileira. **Engenharia Sanitária e Ambiental**, v. 26, n. 1, p. 123–131, fev. 2021.

CARVALHO, T. O. et al. Calorimetric studies of removal of nonsteroidal anti-inflammatory drugs diclofenac and dipyrone from water. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 106, n. 2, p. 475–481, 5 jan. 2011.

CHEN, Z. et al. Recent advances in selective separation technologies of rare earth elements: a review. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, v. 10, fev. 2022.

CHELLI, V. R.; GOLDBER, A. K. Ag-doping on ZnO support mediated by bio-analytes rich in ascorbic acid for photocatalytic degradation of dipyrone drug. **Chemosphere**, v. 208, p. 149–158, out. 2018.

Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=3871>>. Acesso em: 3 out. 2024.

COUNCIL OF EUROPE. **European Pharmacopoeia**. 7. ed., 2010.

CUI, Z. F.; MURALIDHARA, H. S. **Membrane technology : a practical guide to membrane technology and applications in food and bioprocessing**. Oxford: Elsevier/Butterworth-Heinemann, 2010.

DA SILVA et al. Degradation of 4-aminoantipyrine by electro-oxidation with a boron-doped diamond anode: Optimization by central composite design, oxidation products and toxicity. **Science of The Total Environment**, v. 631-632, p. 1079–1088, 1 ago. 2018.

DA SILVA, L. M. et al. Assessment of 4-Aminoantipyrine Degradation and Mineralization by Photoelectro-Fenton with a Boron-Doped Diamond Anode: Optimization, Treatment in Municipal Secondary Effluent, and Toxicity. **ChemElectroChem**, v. 6, n. 3, p. 865–875, 11 jan. 2019.

DIPIRONA MONOIDRATADA: solução oral. Farmacêutico responsável Dra. Miriam Onoda Fujisawa. Campinas-SP: Medley Indústria Farmacêutica Ltda. 1 bula de remédio. 13 p. Disponível em: <https://static-webv8.jet.com.br/drogaosuper/Bulas/7896422506229.pdf>>. Acesso em: 9 ago. 2024.

DIPIRONA MONOIDRATADA: solução oral. Farmacêutica responsável Dr. Ronoel Caza de Dio. Hortolândia-SP: EMS S/A. 1 bula de remédio. 2 p. Disponível em: https://www.ems.com.br/arquivos/produtos/bulas/bula_dipirona_sodica_10583_1226.pdf>. Acesso em: 9 ago. 2024

DIPIRONA MONOIDRATADA: solução gotas. Farmacêutico responsável Rodrigo Molinari Elias. Anápolis-GO: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A., 2 out. 2018. 1 bula de remédio. 10 p. Disponível em: https://img.drogasil.com.br/raiadrogasil_bula/Dipirona500mgGotasNeoQuimica.pdf>. Acesso em: 9 ago. 2024.

DIPIRONA SÓDICA: comprimidos. Farmacêutica responsável Dr^a Erika Santos Martins. S. B. do Campo - SP: EMS S/A. 1 bula de remédio. 1 p. Disponível em:

<https://www.ems.com.br/arquivos/produtos/bulas/bula_dipirona_sodica_10145_1224.pdf>.

Acesso em: 9 ago. 2024.

ELSEVIER. **About Scopus.** Disponível em:

<https://www.elsevier.com/products/scopus?dgcid=RN_AGCM_Sourced_300005030>.

Acesso em 15 out. 2024.

ENGLANDE JR, A.J et al. **Wastewater Treatment & Water**. Edinburgh: Elsevier, 2006.

ESPACENET – patent search. Disponível em: <<https://worldwide.espacenet.com/patent/>>.

Acesso em 08/10/2024

FALQUETO, E.; KLIGERMAN, D. C.; ASSUMPÇÃO, R. F. Como realizar o correto descarte de resíduos de medicamentos? **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, p. 3283–3293, 1 out. 2010.

FARRUKH, C.; PHAAL, R.; PROBERT, D. Technology Roadmapping: linking technology resources into business planning. **International Journal of Technology Management**, v. 26, n. 1, p. 2, 2003.

Fim dos lixões até 2024? Veja desafios e soluções para o problema no Brasil. G1 – GloboNews. 25 jul. 2023. Disponível em: <<https://g1.globo.com/globonews/cidades-e-solucoes/noticia/2023/07/25/fim-dos-lixoes-ate-2024-veja-desafios-e-solucoes-para-o-problema-no-brasil.ghtml>> . Acesso em: 10 out. 2024.

FIRAT, A. K.; WOON, W. L.; MADNICK, S. **Technological Forecasting – A Review**. Set. 2008. Disponível em: <<https://skat.ihmc.us/rid=1NMM9Z943-1197XJF-5CGB/2008-15.pdf>>.

Acesso em 07 set. 2024.

FONSECA, F. V.; SANTOS, F. S.; YOKOYAMA, L. **Obtenção de Nanopartículas de Ferro de Valência Zero Suportadas em Material Sólido para Aplicação em Processos Oxidativos Avançados**. Ponta Grossa – Paraná: Atena Editora, 2020.

FUX, D. et al. Pharmacokinetics of metamizole (dipyrone) as an add-on in calves undergoing umbilical surgery. **PLOS ONE**, v. 17, n. 3, 15 mar. 2022.

GARCIA, M. L.; BRAY, O. H. **Fundamentals of technology Roadmapping**. Report SAND97-0665, Sandia National Laboratories. Abr. 1997.

GAVIRIA, M.I et al. Optical Biosensors for Environmental Analysis. **Encyclopedia of Sensors and Biosensors**, v. 4, p. 528–548, 1 jan. 2023.

GAVRILESCU, M. et al. Emerging pollutants in the environment: present and future challenges in biomonitoring, ecological risks and bioremediation. **New Biotechnology**, v. 32, n. 1, p. 147–156, jan. 2015.

GIRI, A. S.; GOLDER, A. K. Fenton, Photo-Fenton, H₂O₂ Photolysis, and TiO₂ Photocatalysis for Dipyrone Oxidation: Drug Removal, Mineralization, Biodegradability, and Degradation Mechanism. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 53, n. 4, p. 1351–1358, 21 jan. 2014.

GOMES, L. P. et al. Avaliação ambiental de aterros sanitários de resíduos sólidos urbanos precedidos ou não por unidades de compostagem. **Engenharia Sanitária e Ambiental**, v. 20, n. 3, p. 449–462, set. 2015.

GUIMARÃES, F. DE P. G. et al. Política de proibição da dipirona: uma reflexão / Dipyrone ban policy: a reflection. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 3, p. 11007–11019, 20 maio 2021.

GUO, W.; NGO, H.; LI, J. A mini-review on membrane fouling. **Bioresource Technology**, v. 122, p. 27–34, out. 2012.

ISMAIL, A. F. et al. **Membrane Separation Principles and Applications**. [s.l.] Elsevier, 2018.

JANUÁRIO, E. F. D. et al. Application of activated carbon functionalized with graphene oxide for efficient removal of COVID-19 treatment-related pharmaceuticals from water. **Chemosphere**, v. 289, p. 133213, fev. 2022.

KADLEC, R. et al. **Constructed wetlands for pollution control: Processes, performance, design and operation**. [s.l.] UWA Publishing, 2000.

KADLEC, R. H.; WALLACE, S. **Treatment Wetlands, Second Edition**. [s.l.]. CRC Press, 2008.

KAMALI, M. et al. Advanced Wastewater Treatment Technologies for the Removal of Pharmaceutically Active Compounds. [s.l.] **Springer Nature**, 2023

KARIMI, S.; NAMAZI, H. Efficient adsorptive removal of used drugs during the COVID-19 pandemic from contaminated water by magnetic graphene oxide/MIL-88 metal-organic framework/alginate hydrogel beads. **Chemosphere**, v. 352, p. 141397–141397, 5 fev. 2024.

KARUNGAMYE, P. et al. The pharmaceutical disposal practices and environmental contamination: A review in East African countries, v. 5, p. 99–107, nov. 2022.

KWARCIAK-KOZŁOWSKA, A. Removal of pharmaceuticals and personal care products by ozonation, advance oxidation processes, and membrane separation. **Pharmaceuticals and Personal Care Products: Waste Management and Treatment Technology**, p. 151–171, 2019.

KYTHRETOU, N.; FLORIDES, G.; TASSOU, S.A. A review of simple to scientific models for anaerobic digestion, v. 71, p. 701–14, nov. 2014.

KÖTTER, T. et al. Metamizole-Associated Adverse Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. **PLOS ONE**, v. 10, n. 4, 13 abr. 2015.

LEI, Z.; CHEN, B.; DING, Z. et al. Special distillation processes. China: Elsevier, 2005.

LESSA, E. F.; NUNES, M. L.; FAJARDO, A. R. Chitosan/waste coffee-grounds composite: An efficient and eco-friendly adsorbent for removal of pharmaceutical contaminants from water. **Carbohydrate Polymers**, v. 189, p. 257–266, jun. 2018.

LEVARY, R. R.; HAN, D. Choosing a technological forecasting method. **Industrial Management**, v. 37, p. 14-18, jan. 1995.

LICONA, K. P. M. et al. Assessing potential of nanofiltration and reverse osmosis for removal of toxic pharmaceuticals from water. **Journal of Water Process Engineering**, v. 25, p. 195–204, out. 2018.

LIN, G. et al. A systematic review of metal organic frameworks materials for heavy metal removal: Synthesis, applications and mechanism. **Chemical Engineering Journal**, v. 460, p. 141710, mar. 2023.

LUMBAQUE, E. C. et al. Pharmaceutical removal from different water matrixes by Fenton process at near-neutral pH: Doehlert design and transformation products identification by

UHPLC-QTOF MS using a purpose-built database. **Journal of environmental chemical engineering**, v. 6, n. 4, p. 3951–3961, 1 ago. 2018.

LUMBAQUE, E. C. et al. Removal of pharmaceuticals in hospital wastewater by solar photo-Fenton with Fe³⁺-EDDS using a pilot raceway pond reactor: Transformation products and in silico toxicity assessment. **Microchemical Journal**, v. 164, p. 106014–106014, 3 fev. 2021a.

LUMBAQUE, E. C. et al. Degradation of pharmaceuticals in wastewater matrices through solar light-driven photocatalyst prepared from petrochemical waste. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 28, n. 19, p. 24124–24137, 22 jan. 2021b.

MARA, D; HORAN, N. Handbook of water and wastewater microbiology. Academic Press, 2008.

MAYERHOFF, Z. D. V. L. Uma Análise Sobre os Estudos de Prospecção Tecnológica. **Cadernos de Prospecção** v. 1, n. 1, p. 7-9, jan. 2008.

MEDEIROS, M.; MOREIRA L; LOPES, C. Descarte de medicamentos: programas de recolhimento e novos desafios. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 35, n. 4, 2014.

MEEGODA, J. et al. A Review of the Processes, Parameters, and Optimization of Anaerobic Digestion. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 15, n. 10, p. 2224, 11 out. 2018.

MILANO, J. et al. Microalgae biofuels as an alternative to fossil fuel for power generation. **Renewable and Sustainable Energy Reviews**, v. 58, p. 180–197, maio 2016.

MUKHERJEE, J. et al. Advanced oxidation process for the treatment of industrial wastewater: A review on strategies, mechanisms, bottlenecks and prospects. **Chemosphere**, v. 345, dez. 2023.

MUSTAFA, G. et al. A critical review on recent trends on pharmacological applications of pyrazolone endowed derivatives. **Journal of Molecular Structure**, v. 1262, 15 ago. 2022.

NAPOLEÃO, D. C. et al. Use of the photo-Fenton process to discover the degradation of drugs present in water from the Wastewater Treatment Plants of the pharmaceutical industry, v. 75, n. 581, p. 23-31, jan. 2018.

NOVALGINA: comprimidos. Farmacêutico responsável Ricardo Jonsson. Suzano-SP: Sanofi Medley Farmacêutica Ltda., 8 mar 2021. 1 bula de remédio. 1 p. Disponível em:

<https://www.ems.com.br/arquivos/produtos/bulas/bula_dipirona_sodica_10145_1224.pdf>

Acesso em: 9 ago. 2024.

OBOTEY EZUGBE, E.; RATHILAL, S. Membrane Technologies in Wastewater Treatment: A Review. **Membranes**, v. 10, n. 5, p. 89, 1 maio 2020.

OLIVARES, C. A. et al. Estimation of kinetic parameters and UV doses necessary to remove twenty-three pharmaceuticals from pre-treated urban wastewater by UV/H₂O₂. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**, v. 329, p. 130–138, 1 out. 2016.

OLIVEIRA et al. Valorization of biomass ash for the effective removal of dipyrone from water: an efficient and low-cost option. **Journal of chemical technology and biotechnology/Journal of chemical technology & biotechnology**, v. 98, n. 7, p. 1690–1702, 17 abr. 2023.

OSALI, S. et al. Electrospun nanomembranes at the liquid–liquid and solid–liquid interface - a review. **Materials today**, v. 67, p. 151–177, 1 jul. 2023.

PATEL, M. et al. Pharmaceuticals of Emerging Concern in Aquatic Systems: Chemistry, Occurrence, Effects, and Removal Methods. **Chemical Reviews**, v. 119, n. 6, p. 3510–3673, 4 mar. 2019.

PHAAL, R.; FARRUKH, C. J. P.; PROBERT, D. R. Technology Roadmapping—A planning framework for evolution and revolution. **Technological Forecasting and Social Change**, v. 71, n. 1-2, p. 5–26, jan. 2004.

PUBCHEM. **Dipyrone**. Disponível em:

<<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dipyrone>>. Acesso em 2 out. 2024.

PURKAIT, M. K. et al. Introduction to Membranes. **Interface Science and Technology**, v. 25, p. 1-37, 2018.

QUESADA et al. Adsorption of Dipyrone from aqueous solution using Moringa oleifera seed husks. v. 1306, n. 7, p. 1690–1702, 15 abr. 2021.

RINNE, M. Technology roadmaps: Infrastructure for innovation. **Technological Forecasting and Social Change**, v. 71, n. 1-2, p. 67–80, jan. 2004.

RITTER, J. et al. **Rang and Dale's Pharmacology**. 9. ed. Edinburgh: Elsevier, 2020.

ROSARIO M. et al. Degradation of sodium metamizole by enzymatic extracts from some white rot fungi **Sydowia**, v. 69, p. 205-214, 29 dez. 2017.

ROSMAN, N. et al. Hybrid membrane filtration-advanced oxidation processes for removal of pharmaceutical residue. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 532, p. 236–260, dez. 2018.

ROWE, G.; WRIGHT, G. The Delphi technique as a forecasting tool: issues and analysis. **International Journal of Forecasting**, v. 15, n. 4, p. 353–375, out. 1999.

REIS, R. M. et al. Degradation of dipyrone in an electrochemical flow-by reactor using anodes of boron-doped diamond (BDD) supported on titanium. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 690, p. 89–95, fev. 2013.

REIS, D. R. DOS; VINCENZI, T. B. DE; PUPO, F. P. Técnicas de Prospecção: Um Estudo Comparativo. **Revista de Administração Contemporânea**, v. 20, n. 2, p. 135–153, abr. 2016.

SALGADO, M. et al. Evaluation of the potential environmental risk from the destination of medicines: an epidemiological and toxicological study. **DARU**, v. 29, n. 1, p. 61–71, 19 jan. 2021.

SANTOS, M. et al. Prospecção de tecnologias de futuro: métodos, técnicas e abordagens. **Parcerias Estratégicas**, Brasília, n. 19, p. 189-229, dez. 2004.

SCHOLZ, M. **Wetland systems to control urban runoff**. Edinburgh: Elsevier, 2006.

SERRANO, J. LiverTox: An online information resource and a site for case report submission on drug-induced liver injury. **Clinical Liver Disease**, v. 4, n. 1, p. 22–25, jul. 2014.

SHRESTHA, R. et al. Technological trends in heavy metals removal from industrial wastewater: A review. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, v. 9, ago. 2021.

SPRINGER, V.; PECINI, E.; AVENA, M. Magnetic nickel ferrite nanoparticles for removal of dipyrone from aqueous solutions. **Journal of environmental chemical engineering**, v. 4, n. 4, p. 3882–3890, 1 dez. 2016.

SPRINGER, V. et al. Nickel ferrite nanoparticles for removal of polar pharmaceuticals from water samples with multi-purpose features. **Adsorption**, v. 24, n. 5, p. 431–441, 11 maio 2018.

SUBRAMANIAM, M et al. The state-of-the-art development of biochar based photocatalyst for removal of various organic pollutants in wastewater. **Journal of Cleaner Production**, v. 429, 1 dez. 2023.

SZNEJDER, H. et al. Real world evidence of the use of metamizole (dipyrone) by the Brazilian population. A retrospective cohort with over 380,000 patients. **Einstein (São Paulo)**, v. 20, 2022.

SILVA, I.; ALVIM, H. A história dos medicamentos e o uso das fórmulas: a conscientização do uso adequado. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, v. 3, n. 7, p. 475–488, 16 nov. 2020. Disponível em: <<https://zenodo.org/records/4276239>>, acesso em 21 jul. 2024.

TEIXEIRA, L. P. **Prospecção tecnológica: importância, métodos e experiências da Embrapa Cerrados**. Planaltina, DF: Embrapa Cerrados, 2013. 34 p.

THOMAS, W. J.; CRITTENDEN, B. D. **Adsorption technology and design**. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1998.

TIWARI, D. et al. Clastogenic and mutagenic effects of bisphenol A: An endocrine disruptor. **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, v. 743, n. 1, p. 83–90, 18 mar. 2012.

UMA RANI, R. et al. Thermochemical conversion of food waste for bioenergy generation. Elsevier eBooks, p. 97–118, 1 jan. 2020.

WATER ENVIRONMENT FEDERATION. **Wastewater Solids Incineration Systems MOP 30**. [s.l.] McGraw Hill Professional, 2009.

VALADEZ-RENTERIA, E. et al. Efficient removal of the recalcitrant metamizole contaminant from drinking water by using a CaLaCoO₉ perovskite supported on recycled polyethylene. **Journal of Environmental Sciences**, v. 136, p. 56–67, fev. 2024.

VALENCIA, C. A. V. **Aplicação da Adsorção em Carvão Ativado e outros Materiais Carbonosos no Tratamento de Águas Contaminadas por Pesticidas de Uso Agrícola**. Orientador: Olavo Barbosa Filho. 2006. Dissertação (Mestrado em Engenharia Metalúrgica e

de Materiais) – Departamento de Ciência dos Materiais e Metalurgia, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2006.

VALLERO, D. A. **Fundamentals of air pollution**. Amsterdam: Elsevier, 2014.

VOSviewer - **Visualizing scientific landscapes**. Disponível em:
<<https://www.vosviewer.com/>>

YAASHIKAA, P. R. et al. A review on landfill system for municipal solid wastes: Insight into leachate, gas emissions, environmental and economic analysis. **Chemosphere**, v. 309, p. 136627, 1 dez. 2022.

YOON, B.; LEE, S. Applicability of Patent Information in Technological Forecasting: A Sector-specific Approach. **Journal of Intellectual Property Rights**, v. 17, p. 37-45, jan. 2012.

YOSHIDA, N. D. Análise bibliométrica: um estudo aplicado à previsão tecnológica. **Future Studies Research Journal: Trends and Strategies**, v. 2, n. 1, p. 52–84, 9 jun. 2010.

ZANETTE, I. et al. Modification of natural zeolite with Fe (III) for dipyrone removal from aqueous solutions. **Materials Letters**, v. 369, p. 136728–136728, 27 maio 2024.

ZHANG, Y. et al. Environmental occurrence, risk, and removal strategies of pyrazolones: A critical review. **Journal of Hazardous Materials**, v. 460, 15 out. 2023a.

ZHANG, H. et al. Removal of pharmaceutical active compounds in wastewater by constructed wetlands: Performance and mechanisms. **Journal of Environmental Management**, v. 325, 1 jan. 2023b.