



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE TECNOLOGIA E GEOCIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA QUÍMICA

ALEX LEANDRO ANDRADE DE LUCENA

**DEGRADAÇÃO DE ANTIRRETROVIRAIS UTILIZANDO PROCESSOS
OXIDATIVOS AVANÇADOS HOMOGÊNEOS E HETEROGÊNEOS EM REATOR
FOTOLÍTICO DE BANCADA**

Recife
2022

ALEX LEANDRO ANDRADE DE LUCENA

**DEGRADAÇÃO DE ANTIRRETROVIRAIS UTILIZANDO PROCESSOS
OXIDATIVOS AVANÇADOS HOMOGÊNEOS E HETEROGÊNEOS EM REATOR
FOTOLÍTICO DE BANCADA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Engenharia Química da
Universidade Federal de Pernambuco, Centro
Acadêmico de Tecnologia e Geociências,
como requisito à obtenção do título de Doutor
em Engenharia Química.

Área de concentração: Engenharia de
Processos Químicos e Bioquímicos
Linha de pesquisa: Engenharia Ambiental

Orientadoras: Prof.^a Dr.^a Daniella Carla Napoleão
Prof.^a Dr.^a Marta Maria Menezes Bezerra Duarte

Coorientador: Prof. Dr. Luciano Costa Almeida

Recife
2022

Catálogo na fonte
Bibliotecário Gabriel Luz CRB4 - 2222

L935d Lucena, Alex Leandro Andrade de
Degradação de antirretrovirais utilizando processos oxidativos avançados homogêneos e heterogêneos em reator fotolítico de bancada / Alex Leandro Andrade de Lucena. Recife, 2022.
161f.: figs., tabs., abrev. e siglas

Orientadora: Profa. Dra. Daniella Carla Napoleão.
Orientadora: Profa. Dra. Marta Maria Menezes Bezerra Duarte.
Coorientador: Prof. Dr. Luciano Costa Almeida.
Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. CTG. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química, 2022.
Inclui referências.

1. Engenharia química. 2. Irradiação combinada. 3. Lamivudina. 4. Modelagem cinética. 5. POA. 6. Toxicidade. 7. Zidovudina. I. Napoleão, Daniella Carla (Orientadora). II. Duarte, Marta Maria Menezes Bezerra (Orientadora). III. Almeida, Luciano Costa (Coorientador). IV. Título.

UFPE

660.2 CDD (22. ed.)

BCTG/2022 -380

ALEX LEANDRO ANDRADE DE LUCENA

**DEGRADAÇÃO DE ANTIRRETROVIRAIS UTILIZANDO PROCESSOS
OXIDATIVOS AVANÇADOS HOMOGÊNEOS E HETEROGÊNEOS EM REATOR
FOTOLÍTICO DE BANCADA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Engenharia Química da Universidade Federal de Pernambuco, Centro Acadêmico de Tecnologia e Geociências, como requisito para a obtenção do título de Doutor em Engenharia Química. Área de concentração: Engenharia de Processos Químicos e Bioquímicos.

Aprovado em: 30/05/2022.

BANCA EXAMINADORA

Participação por Videoconferência

Prof. Dr. Douglas do Nascimento Silva (Examinador Externo)
Universidade Federal do Rio Grande do Norte

Participação por Videoconferência

Dra. Giovanna Machado (Examinadora Externa)
Centro de Tecnologias Estratégicas do Nordeste

Participação por Videoconferência

Profa. Dra. Lêda Cristina da Silva (Examinadora Externa)
Universidade de Pernambuco

Participação por Videoconferência

Profº. Dr. Jorge Vinícius Fernandes Lima Cavalcanti (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Participação por Videoconferência

Profº. Dr. Maurício Alves da Motta Sobrinho (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Aos meus pais Alexandre Lucena dos
Santos e Antônia Costa de Andrade.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela força para superar todas as dificuldades.

Aos meus pais, Alexandre Lucena dos Santos e Antônia Costa de Andrade, pela educação, cuidado, carinho, amor e incentivo constantes. Sem o esforço infinito de ambos jamais estaria aqui.

À minha esposa, Celine Lucena, pelo amor, carinho, companheirismo, cuidado e paciência, além do incentivo e nunca ter me deixado desistir durante esses 4 anos de doutorado.

Às minhas tias Amélia Costa Filha e Joana Costa Neta, a primeira pelo seu amor sem fim, pelo cuidado desde a infância, sendo basicamente minha mãe número 2. E a segunda por me receber em sua casa no Recife como um filho caçula durante 3 anos, dois do mestrado e o primeiro ano de doutorado. O carinho e cuidado de vocês foi primordial para seguir adiante.

Aos meus irmãos, Lucas Lucena, Fernanda Lucena, Rafaela Lucena, Alessa Andrade e Davi Trindade. Por serem muitas vezes a válvula de escape para deixar de lado os problemas relacionados a este curso, seja com uma mensagem, uma ligação ou uma piada infame. Vocês estavam sempre lá para matar minha saudade de casa, mesmo tão longe de Natal.

Às minhas orientadoras Prof.^a Dr^a Daniella Carla Napoleão e Prof.^a Dr^a. Marta Maria Menezes Bezerra Duarte pela paciência quase infinita, por entenderem meus problemas, meu jeito as vezes lento, pelos conselhos, amizade e por terem guiado o início da minha vida como acadêmico. Sem o auxílio essencial de vocês este trabalho jamais seria concluído.

Ao meu co-orientador Prof. Dr Luciano Costa Almeida, pela amizade, pela paciência com erros eventuais, pela oportunidade de aprendizado e pelos conselhos oferecidos durante a construção deste trabalho.

Aos irmãos do Laboratório de Engenharia Ambiental e da Qualidade (LEAQ), Rayany Rocha, Vanessa Oliveira, Marcos Soares, e Naiana Neves, pela amizade, pelas risadas, choros, conselhos e por terem auxiliado de forma direta e indireta na realização deste trabalho. À Grazielle Nascimento e Beatriz Ribeiro pelas ajudas prestadas durante o desenvolvimento do trabalho.

Aos demais amigos e colegas do LEAQ e UFPE, que auxiliaram e fizeram parte desta etapa.

Ao LAFEPE por ceder os fármacos em estudo nesse trabalho, ao Laboratório de Combustíveis (LAC) da UFPE e ao Centro Multiusuário de Pesquisa e Caracterização de Materiais (CEMUPEC) da UACSA/UFRPE pelas análises de caracterização dos catalisadores.

À FADE/UFPE e ao NUQAAPE/FACEPE pelo suporte financeiro.

Ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química (PPGEQ/UFPE).

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Enfim, a todos que colaboraram para finalização do sonho seguinte.

RESUMO

O crescimento populacional e a industrialização têm levado a uma contaminação cada vez maior dos recursos hídricos por vários tipos de contaminantes, como os fármacos. Dentre as classes de fármacos, os antirretrovirais lamivudina e zidovudina, destacam-se em virtude do perigo que causam ao meio ambiente. Logo, faz-se necessário propor tratamentos como os processos oxidativos avançados (POA) para degradar estes compostos. Para tal, foi projetado e construído um reator de bancada com radiação combinada (UV-C, UV-A e *sunlight*), com custos totais de R\$ 1.736,58, e custo operacional de R\$ 0,39 por hora. Essa mistura de fármacos foi tratada frente aos POA de fotoperoxidação (FP), foto-Fenton (FF) e posteriormente por fotocatalise heterogênea, em meio aquoso (MA) e efluente sintético (ES), sendo analisados via espectrofotometria de ultravioleta/visível. Para os POA homogêneos os ensaios em meio aquoso não demonstraram degradação destes contaminantes sob as irradiações UV-A e *sunlight*. Nos ensaios com irradiação combinada só foram obtidas degradações nos POA envolvendo radiação UV-C, que conduziu aos melhores resultados quando aplicada isoladamente. As melhores condições operacionais do processo foram obtidas para $[H_2O_2]$ de $600\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ e $[Fe]$, quando aplicável, de $0,5\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, as quais também foram usadas para degradar o ES. Para tal, não foi observada diferença significativa na degradação dos fármacos após 180 min para os POA FP e FF nas duas matrizes estudadas, sendo obtidas degradações médias de 90,53 e 89,32% para MA e de 88,69 e 85,79% para ES, respectivamente. A variação da altura dentro do reator também foi estudada (12 e 36 cm de distância para luz), não sendo verificada influência desse parâmetro após 180 min de tratamento. Os ensaios para fotocatalise heterogênea foram realizados com placas de latão calcinadas a 500°C e recobertas com os dois tipos de TiO_2 ((A) e (B)), tendo mostrado uma maior eficiência para as placas recobertas com razão de $0,6\text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$, e sob irradiação UV-C, atingindo uma degradação respectiva de 70,83% e 60,40% em MA e de 37,81% e 37,29% em ES, após 300 min. Nas melhores condições operacionais encontradas para as duas matrizes foi realizado um estudo cinético para os três POA. Observou-se que para os processos homogêneos os modelos cinéticos de Chan e Chu e He *et al.*, se adequaram bem, com coeficientes de regressão linear (R^2) $> 0,93$. Além disso, constatou-se que o processo FF apresenta uma maior taxa de degradação tanto em MA quanto em ES, com taxa de decaimento maior nos primeiros 60 min de tratamento. Verificou-se ainda que as capacidades oxidativas para ambos os POA estudados são semelhantes, com degradações entre 88,8 e 92,5% após 180 min. Já para a fotocatalise heterogênea, o modelo de pseudo-primeira ordem de adequou bem, com (R^2) $\geq 0,97$. A eficiência dos POA também foi determinada via cromatografia líquida de alta

eficiência, obtendo-se degradações maiores que 96% para os processos homogêneos e na faixa de 75% para a fotocatalise heterogênea em MA para o TiO_2 (A) e de 66% para o TiO_2 (B). Para o ES foram encontradas degradações na faixa de 42% para o TiO_2 (A) e de 38% para o TiO_2 (B). Ensaio com efluente farmacêutico dopado com os fármacos atingiram uma degradação > 90% após 480 min de tratamento com o processo FF e adição extra de ferro. Testes de toxicidade envolvendo a aplicação de sementes de alface, cenoura e tomate foram realizados. Estes mostraram uma inibição do crescimento das três sementes para as soluções submetidas aos POA, para a MA e o ES. Tal comportamento não foi verificado para as soluções iniciais, indicando que os intermediários formados durante os POA podem ser mais tóxicos. Para o efluente farmacêutico foi verificado um favorecimento ao crescimento das sementes, graças a riqueza de nutrientes no meio, mesmo após aplicação dos POA.

Palavras-chave: irradiação combinada; Lamivudina; modelagem cinética; POA; toxicidade; Zidovudina.

ABSTRACT

Population growth and industrialization have led to an increasing contamination of these water resources by various types of contaminants, such as pharmaceuticals. Among the classes of pharmaceuticals, antiretrovirals, such as lamivudine and zidovudine, stand out due to the danger they cause to the environment. Therefore, it is necessary to propose treatments such as the advanced oxidation processes (AOPs) to degrade these compounds. To this end, a bench with combined radiation (UV-C, UV-A and *sunlight*) was design and built, with total costs of R\$ 1,736.58 and an operating cost of R\$ 0.39 per hour. This mixture of drugs was treated against the photoperoxidation (FP) and photo-Fenton (FF) AOPs, in aqueous medium (MA) and synthetic effluent (ES), being analyzed via ultraviolet/visible spectrophotometry. The tests in aqueous medium did not show degradation of these contaminants under UV-A and sunlight irradiations. In tests with combined irradiation, degradations were only obtained in the AOPs involving UV-C radiation, which led to the best results when applied alone. The best operating conditions were obtained for $[H_2O_2]$ of $600\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ and $[Fe]$, when applied, of $0.5\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, which were also used to degrade ES. For this, no significant difference was observed in the pharmaceutical degradation after 180 min for the FP and FF AOPs, in the two matrices studied, with mean degradations of 90.53 and 89.32% in MA and 89.69 and 85.79 in ES, respectively. The height variation inside the reactor was also studied (12 and 36 cm of distance to light), with no influence of this parameter being verified after 180 min of treatment. The heterogeneous photocatalysis assays were performed with brass plates calcined at 500°C and coated with both types of TiO_2 ((A) and (B)), having shown greater efficiency for coated plates with a ratio of $0.6\text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$, and under UV-C irradiation, reaching a respective degradation of 70.83% and 60.40% in MA and 37.81% and 37.29% in ES, after 300 min. In the best operational conditions found for the two matrices, a kinetic study was carried out for the three AOPs. It was observed that for the homogeneous processes the kinetic models of Chan and Chu and He *et al.* , fitted well, with linear regression coefficients (R^2) > 0.93 . Furthermore, it was found that the FF process has a higher rate of degradation in both MA and ES, with a higher decay rate in the first 60 min of treatment. It was also verified that the oxidative capacities for both studied AOPs are similar, with degradations between 88.8 and 92.5% after 180 min. As for heterogeneous photocatalysis, the pseudo-first order model was well suited, with (R^2) ≥ 0.97 . The efficiency of the AOPs was also determined by high performance liquid chromatography, obtaining degradations greater than 96% for the homogeneous processes and in the range of 75% for the heterogeneous photocatalysis in MA for TiO_2 (A) and 66% for the TiO_2 (B). For ES, were found degradations in the range of 42%

for TiO_2 (A) and 38% for TiO_2 (B). Assays with pharmaceutical effluent doped with drugs reached a degradation $> 90\%$ after 480 min of treatment with the FF process and extra iron addition. Toxicity tests involving the application of lettuce, carrot and tomato seeds were performed. These showed an inhibition of the growth of the three seeds for the solutions submitted to the AOP, for the MA and the ES. Such behavior was not verified for the initial solutions, indicating that the intermediates formed during the AOP may be more toxic. For the pharmaceutical effluent, it was verified a favor to the growth of the seeds, thanks to the richness of nutrients in the medium, even after application of the AOP.

Keywords: AOP; combined irradiation; Lamivudine; kinetic modeling; toxicity. Zidovudine.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Fórmula estrutural da lamivudina.....	32
Figura 2 -	Fórmula estrutural da zidovudina.....	33
Figura 3 -	Fluxograma com as principais fontes e rotas de contaminação dos fármacos ao ambiente e os meios pelo qual ocorrem a exposição humana.....	36
Figura 4 -	Distribuição do número de fármacos detectados no meio ambiente por país.....	38
Figura 5 -	Esquema da ativação de um semicondutor para formação de radicais hidroxila.....	48
Figura 6 -	Estruturas cristalinas do TiO_2 : a) Rutila, b) Anatase e c) Brookita.....	49
Figura 7 -	Estruturas cristalinas do ZnO : a) Wurtzita e b) Blenda de zinco.....	50
Figura 8 -	Máquina de <i>washcoating</i> de fabricação do grupo de pesquisa.....	71
Figura 9 -	Cromatograma para a mistura dos fármacos lamivudina e zidovudina, para uma concentração de $15 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ cada (Coluna Ultra C18, fase reversa, $T = 40^\circ\text{C}$; Vazão = $0,7 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$).....	79
Figura 10 -	Espectro de UV/Vis para lamivudina e zidovudina ($15 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$) na faixa de 190 a 500 nm.....	82
Figura 11 -	Reator fotolítico de bancada com radiação combinada, vistas gerais e perspectiva isométrica. Medidas em centímetros.....	83

Figura 12 -	Influência da $[H_2O_2]$ na degradação da mistura aquosa dos fármacos lamivudina e zidovudina pelos processos de fotoperoxidação e foto-Fenton ($[Fe]$ de $0,5 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$), com 60 min de tratamento e irradiação UV-C.....	86
Figura 13 -	Espectros de FT-IR para a) TiO_2 (A) e b) TiO_2 (B).....	91
Figura 14 -	Difratogramas de raios-X para a) TiO_2 (A), b) TiO_2 (B), c) padrão para a anatase e d) padrão para o rutilo.....	92
Figura 15 -	Difratogramas de raios X para a) placa de latão (PL), b) placa de latão calcinada a 500°C (PC), c) placa de latão calcinada e recoberta com TiO_2 (A) (PRA) e d) placa de latão calcinada e recoberta com TiO_2 (B) (PRB).....	94
Figura 16 -	Microscopia eletrônica de varredura para: a) placas de latão (ampliação de 2000x e 5000x) e b) placas de latão calcinadas (ampliação de 2000x e 5000x).....	96
Figura 17 -	Microscopia eletrônica de varredura para: a) placas de latão revestidas com o TiO_2 (A) (ampliação de 5000x e 15000x) e b) placas de latão revestidas com o TiO_2 (B) (ampliação de 5000x e 15000x).....	97
Figura 18 -	Degradação da mistura dos fármacos lamivudina e zidovudina sob tratamento por fotocatalise heterogênea com ZnO como fotocatalisador utilizando radiações UV-C e <i>sunlight</i> . Concentração dos fármacos = $15 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, tempo = 300 min.....	99
Figura 19 -	Degradação da mistura aquosa dos fármacos lamivudina e zidovudina sob tratamento por fotocatalise heterogênea com os seguintes fotocatalisadores: a) Placa recoberta com TiO_2 (A) e b) Placa recoberta com TiO_2 (B). Concentração dos fármacos = $15 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, razão de recobrimento de TiO_2 = $0,2 \text{ mg}\cdot\text{cm}^2$ e $0,6 \text{ mg}\cdot\text{cm}^2$, tempo = 300 min.....	100

Figura 20 -	Degradação da mistura dos fármacos lamivudina e zidovudina sob tratamento por fotocatalise heterogênea com ZnO como fotocatalisador utilizando radiação UV-C.....	105
Figura 21 -	Degradação da mistura dos fármacos lamivudina e zidovudina, em efluente sintético, sob tratamento por fotocatalise heterogênea com o seguintes fotocatalisadores a) Placa recoberta com TiO ₂ (A) e b) Placa recoberta com TiO ₂ (B).....	106
Figura 22 -	Evolução cinética da mistura dos fármacos lamivudina e zidovudina durante 180 min em meio aquoso e efluente sintético. Condições: [H ₂ O ₂] = 600 mg·L ⁻¹ , [Fe] = 0,5 mg·L ⁻¹ (quando aplicável), concentração dos fármacos = 15 mg·L ⁻¹	108
Figura 23 -	Ajuste aos modelos propostos por Chan e Chu (2003) e He <i>et al.</i> (2016) para os processos de a) fotoperoxidação e b) foto-Fenton em meio Aquoso e c) fotoperoxidação e d) foto-Fenton em efluente sintético. Condições: [H ₂ O ₂] = 600 mg·L ⁻¹ , [Fe] = 0,5 mg·L ⁻¹ (quando aplicável), concentração dos fármacos de 15 mg·L ⁻¹ , T = 30°C e p = 1 atm.....	109
Figura 24 -	Ajuste ao modelo de pseudo-primeira ordem para as placas revestidas com o a) TiO ₂ (A) e b) TiO ₂ (B). Condições: concentrações dos fármacos 15 mg·L ⁻¹ , razão de recobrimento de 0,6 mg·cm ⁻² e 300 min de tratamento.....	112
Figura 25 -	a) Índices de germinação (IG) e b) Índice de crescimento relativo (ICR) para as sementes de <i>Lactuca sativa</i> (alface), <i>Daucus carota</i> (cenoura) e <i>Solanum lycopersicum</i> (tomate), POA homogêneos.....	116
Figura 26 -	a) Índices de germinação (IG) e b) Índice de crescimento relativo (ICR) para as sementes de <i>Lactuca sativa</i> (alface), <i>Daucus carota</i> (cenoura) e <i>Solanum lycopersicum</i> (tomate), POA heterogêneo.....	118

Figura 27 -	Degradação para os quatro tipos de efluente farmacêutico, EFI, EFID, EFF e EFFD sob processo foto-Fenton em: a) sistema sem adição extra de ferro e b) sistema com adição extra de ferro de $0,5 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$. Condições: concentração dos fármacos, $15 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, $[\text{H}_2\text{O}_2]$ de $600 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, 300 min de tratamento e irradiação UV-C.....	122
Figura 28 -	Degradação para o EFFD sob processo foto-Fenton com adição extra de ferro, com volumes reacionais de 50 mL e 1L. Condições: Concentração dos fármacos, $15 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, $[\text{H}_2\text{O}_2]$ de $600 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, $[\text{Fe}]$ adicionado de $0,5 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, 300 min de tratamento e irradiação UV-C.....	125
Figura 29 -	a) Índice de germinação (IG) e b) Índice de crescimento relativo (ICR) para as sementes de <i>Lactuca sativa</i> (alface), <i>Daucus carota</i> (cenoura) e <i>Solanum lycopersicum</i> (tomate), para o EFFD.....	126

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Trabalhos utilizando fotoperoxidação para degradação de contaminantes farmacêuticos em meio aquoso.....	42
Tabela 2 -	Trabalhos utilizando os processos Fenton e foto-Fenton para a degradação de contaminantes farmacêuticos.....	46
Tabela 3 -	Trabalhos utilizando o processo de fotocatalise heterogênea com o ZnO ou TiO ₂ como fotocatalisador para degradação de contaminantes farmacêuticos.....	52
Tabela 4 -	Lotes, datas de fabricação e validade dos fármacos: lamivudina e zidovudina.....	65
Tabela 5 -	Componentes e suas concentrações no efluente sintético.....	74
Tabela 6 -	Reavaliação das curvas analíticas – Média das áreas, desvio padrão e teste de Grubbs para lamivudina e zidovudina.....	80
Tabela 7 -	Custos de projeto e com material para o reator fotolítico de bancada com radiação combinada com valores referentes ao mês de janeiro de 2019.....	84
Tabela 8 -	Custos operacionais para o reator fotolítico de bancada com radiação combinada, considerando 1 hora de uso para o período de abril de 2021 a abril de 2022.....	85
Tabela 9 -	Efeito da [Fe] na eficiência do processo foto-Fenton para degradação da mistura aquosa dos fármacos lamivudina e zidovudina (15 mg·L ⁻¹), durante 60 min de tratamento, utilizando irradiação UV-C e pH 3.....	87

Tabela 10 -	Efeitos do tempo e da distância para a luz na degradação da mistura aquosa dos fármacos lamivudina e zidovudina ($15 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$). Condições: $[\text{H}_2\text{O}_2] = 600 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$; $[\text{Fe}] = 0,5 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ (quando aplicável), irradiação UV-C.....	89
Tabela 11 -	Degradação da mistura, em efluente sintético, dos fármacos lamivudina e zidovudina ($15 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$) durante 180 min de tratamento sob os processos de foto-peroxidação e foto-Fenton.....	103
Tabela 12 -	Efeito da concentração de ferro na eficiência do processo foto-Fenton para degradação da mistura dos fármacos lamivudina e zidovudina ($15 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$) em efluente sintético, durante 60 min de tratamento.....	103
Tabela 13 -	Parâmetros para os modelos cinéticos de Chan e Chu (2003) e de He <i>et al.</i> (2016), para a degradação da mistura dos fármacos lamivudina e zidovudina frente aos processos de fotoperoxidação e foto-Fenton em meios aquoso e sintético.....	110
Tabela 14 -	Degradação da mistura dos fármacos lamivudina e zidovudina após 180 min de tratamento via os POA de fotoperoxidação e foto-Fenton, empregando metodologia via CLAE. Condições: Concentração dos fármacos $15 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, $[\text{H}_2\text{O}_2] = 600 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ e $[\text{Fe}] = 0,5 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$	111
Tabela 15 -	Parâmetros para o modelo cinético de pseudo-primeira ordem para a degradação da mistura dos fármacos lamivudina e zidovudina frente ao processo de fotocatalise heterogênea em meios aquoso e sintético, utilizando os TiO_2 (A) e (B).....	112
Tabela 16 -	Degradação da mistura dos fármacos lamivudina e zidovudina após 300 min de tratamento por fotocatalise heterogênea, empregando metodologia via CLAE. Condições: Concentração dos fármacos = $15 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, taxa de recobrimento de $0,6 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$ e <i>sunlight</i>	113

Tabela 17 - Médias do número de sementes germinadas e desvios padrões para <i>Lactuca sativa</i> , <i>Daucus carota</i> e <i>Solanum lycopersicum</i> , POA homogêneos.....	115
Tabela 18 - Média do crescimento radicular e desvios padrões para as sementes de <i>Lactuca sativa</i> , <i>Daucus carota</i> e <i>Solanum lycopersicum</i> , POA homogêneos.....	115
Tabela 19 - Médias do número de sementes germinadas e desvios padrões para <i>Lactuca sativa</i> , <i>Daucus carota</i> e <i>Solanum lycopersicum</i> , POA heterogêneo.....	117
Tabela 20 - Média do crescimento radicular e desvios padrões para as sementes de <i>Lactuca sativa</i> , <i>Daucus carota</i> e <i>Solanum lycopersicum</i> , POA heterogêneo.....	118
Tabela 21 - Caracterização físico-química dos efluentes farmacêuticos.....	120
Tabela 22 - Efeitos das [Fe] e [H ₂ O ₂] na eficiência do processo foto-Fenton para degradação do efluente farmacêutico contendo a mistura dos fármacos lamivudina e zidovudina (15 mg·L ⁻¹), durante 300 min de tratamento e utilizando irradiação UV-C.....	124

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
AZT	Zidovudina
BC	Banda de condução
BV	Banda de valência
CELPE	Companhia Energética de Pernambuco
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
CV	Coeficiente de variância
DBO	Demanda bioquímica de oxigênio
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DQO	Demanda Química de Oxigênio
DRX	Difração de Raios X
EFF	Efluente Farmacêutico Final
EFI	Efluente Farmacêutico Inicial
EFFD	Efluente Farmacêutico Final Dopado
EFID	Efluente Farmacêutico Inicial Dopado
ES	Efluente Sintético
ESL	Extração Sólido-Líquido
ETE	Estação de Tratamento de Efluente
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>United States Food and Drug Administration</i> (Agência Federal Norte Americana de Alimentos e Medicamentos)
FF	Foto-Fenton
FH	Fotocatálise Heterogênea
FM	Fase móvel
FP	Fotoperoxidação
FT-IR	Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
ICR	Índice de Crescimento Relativo
IG	Índice de Germinação
INMETRO	Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia

ITA-US	<i>International Trade Administration Department of Commerce – United States of America</i> (Administração de Comércio Internacional, Departamento de Comércio – Estados Unidos da América)
LAFEPE	Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco
LED	Diodos emissores de luz
LD	Limite de Detecção
LQ	Limite de Quantificação
MA	Meio Aquoso
MEV	Microscopia eletrônica de varredura
NRDC	<i>Natura Resources Defense Council</i> (Conselho de Defesa dos Recursos Naturais)
OECD	Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico
OMS	Organização Mundial da Saúde
POA	Processos Oxidativos Avançados
POP	Poluentes Orgânicos Persistentes
RH	Substratos orgânicos
SGA	Número de Sementes Germinadas na Amostra
SGC	Número de Sementes Germinadas no Controle Negativo
UBA	<i>Umweltbundesamt</i> (Agência Federal Alemã de Meio Ambiente)
EU	União Europeia
USEPA	<i>United States Environmental Protection Agency</i> (Agência Norte Americana de Proteção Ambiental)
UV	Radiação Ultravioleta
3TC	Lamivudina

LISTA DE SÍMBOLOS

A	Absorbância	adimensional
C	Concentração	$\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$
C_0	Concentração inicial	$\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$
C_a	Concentração de um soluto que absorve luz	$\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$
f_j	Fração de luz absorvida por um componente j dentro de um reator	adimensional
I	Intensidade da luz ao passar numa solução contendo compostos num comprimento de onda λ	$\text{einstein}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{s}^{-1}$
I_0	Intensidade inicial medida para um ensaio branco	$\text{einstein}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{s}^{-1}$
I_a	Número de fótons absorvidos por volume de uma solução para cada ponto específico	$\text{einstein}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{s}^{-1}$
k_1	Constante cinética de velocidade para expressões de taxa de pseudo-primeira ordem	min^{-1}
k	Constante cinética de velocidade para o modelo de He <i>et al.</i> (2016)	min^{-1}
x	Distância percorrida pela luz	cm
P_{U-V}	Energia fotônica por unidade de volume	$\text{einstein}\cdot\text{cm}^{-3}\cdot\text{s}^{-1}$
r_{avg}	Taxa média do processo de fotólise	$\text{mol}\cdot\text{cm}^{-3}\cdot\text{s}^{-1}$
$r_{\text{avg},j}$	Taxa média global do processo de fotólise do composto j num reator	$\text{mol}\cdot\text{cm}^{-3}\cdot\text{s}^{-1}$
t	tempo	min
$1/\rho$	Taxa de remoção dos fármacos (Constante cinética de velocidade) para o modelo de Chan e Chu (2003)	min^{-1}
$1/\sigma$	Capacidade oxidativa máxima do processo	adimensional
$\varepsilon'(\lambda)$	Absortividade molar de um soluto num comprimento de onda $\lambda = 2,303\varepsilon(\lambda)$	$\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$
$\Phi(\lambda)$	Rendimento quântico	adimensional
λ	Comprimento de onda	nm
λ_{max}	Comprimento de onda de máxima absorbância	nm

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	24
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	28
2.1	INDÚSTRIA FARMACÊUTICA.....	29
2.2	FÁRMACOS.....	30
2.2.1	Antirretrovirais.....	31
2.2.1.1	Lamivudina.....	31
		32
2.2.1.2	Zidovudina.....	33
2.3	ORIGEM, DESTINAÇÃO E EFEITOS ADVERSOS CAUSADOS POR CONTAMINANTES FARMACÊUTICOS NO MEIO AMBIENTE.....	34
2.4	PROCESSOS OXIDATIVOS AVANÇADOS.....	39
2.4.1	Processo de fotoperoxidação.....	40
2.4.2	Processos Fenton e foto-Fenton.....	43
2.4.3	Fotocatálise heterogênea.....	47
2.5	MÉTODOS ANALÍTICOS PARA DETERMINAÇÃO DE FÁRMACOS.....	53
2.5.1	Espectrofotometria de ultravioleta/visível.....	53
2.5.2	Cromatografia líquida de alta eficiência.....	54
2.6	ESTUDO CINÉTICO.....	56
2.7	REATORES FOTOLÍTICOS.....	59
2.8	TOXICIDADE.....	62
3	METODOLOGIA.....	65
3.1	SOLUÇÕES ESTOQUE DA MISTURA DE FÁRMACOS EM MEIO AQUOSO.....	65
3.2	IDENTIFICAÇÃO DA ZIDOVUDINA E LAMIVUDINA VIA CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA.....	65
3.2.1	Extração dos fármacos.....	66
3.3	IDENTIFICAÇÃO DOS FÁRMACOS VIA ESPECTROFOTOMETRIA DE ULTRAVIOLETA /VISÍVEL.....	67

3.4	PROJETO E CONSTRUÇÃO DE REATOR FOTOLÍTICO DE BANCADA COM RADIAÇÃO COMBINADA E CUSTOS ASSOCIADOS.....	67
3.5	TRATAMENTO DOS FÁRMACOS UTILIZANDO PROCESSOS OXIDATIVOS AVANÇADOS HOMOGÊNEOS – SOLUÇÃO AQUOSA.....	67
3.5.1	Influência dos parâmetros operacionais e aplicação de irradiação combinada nos processos de degradação.....	68
3.5.2	Avaliação do efeito da distância da amostra até a fonte luminosa para degradação via POA empregando reator fotolítico de bancada.....	69
3.6	TRATAMENTO DOS FÁRMACOS UTILIZANDO FOTOCATÁLISE HETEROGÊNEA – MISTURA AQUOSA.....	69
3.6.1	Preparo do fotocatalisador.....	69
3.6.1.1	Preparação das suspensões fotocatalíticas.....	70
3.6.1.2	Imobilização do TiO ₂	70
3.6.2	Caracterização do fotocatalisador.....	72
3.6.3	Ensaio de degradação.....	73
3.7	TRATAMENTOS DOS FÁRMACOS UTILIZANDO PROCESSOS OXIDATIVOS AVANÇADOS – EFLUENTE SINTÉTICO.....	74
3.7.1	Tratamentos homogêneos.....	74
3.7.2	Tratamento heterogêneo.....	75
3.8	ESTUDO CINÉTICO.....	75
3.8.1	Processos oxidativos avançados homogêneos.....	75
3.8.2	Processos oxidativos avançados heterogêneos.....	76
3.9	ENSAIOS DE TOXICIDADE.....	76
3.10	EFLUENTE FARMACÊUTICO.....	77
3.10.1	Coleta.....	77
3.10.2	Caracterização do efluente farmacêutico e ensaios de degradação.....	77
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	79

4.1	IDENTIFICAÇÃO DOS CONTAMINANTES FARMACÊUTICOS VIA CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA.....	79
4.1.1	Reavaliação da Metodologia.....	80
4.2	IDENTIFICAÇÃO DOS CONTAMINANTES FARMACÊUTICOS VIA ESPECTROFOTOMETRIA DE ULTRAVIOLETA/VISÍVEL.....	81
4.3	PROJETO E CONTRUÇÃO DE REATOR FOTOLÍTICO DE BANCADA COM RADIAÇÃO COMBINADA E CUSTOS ASSOCIADOS.....	82
4.3.1	Reator fotolítico de bancada.....	82
4.3.2	Análise de custos.....	84
4.4	TRATAMENTO DOS FÁRMACOS UTILIZANDO PROCESSOS OXIDATIVOS AVANÇADOS HOMOGÊNEOS – SOLUÇÃO AQUOSA.....	85
4.4.1	Influência dos parâmetros operacionais e aplicação de irradiação combinada nos processos de degradação.....	86
4.4.2	Avaliação da distância do reator para a fonte luminosa frente a degradação dos fármacos.....	89
4.5	TRATAMENTO DOS FÁRMACOS UTILIZANDO FOTOCATÁLISE HETEROGÊNEA – MISTURA AQUOSA.....	90
4.5.1	Caracterização dos fotocatalisadores.....	90
4.5.1.1	Dióxido de Titânio em Pó.....	90
4.5.1.2	Placas de latão.....	93
4.5.2	Ensaio de degradação.....	98
4.5.2.1	Placas calcinadas e eficiência do óxido de zinco.....	98
4.5.2.2	Ensaio com placas recobertas com os TiO ₂ (A) e (B) – mistura aquosa	99
4.6	TRATAMENTO DOS FÁRMACOS UTILIZANDO PROCESSOS OXIDATIVOS AVANÇADOS HOMOGÊNEOS – EFLUENTE SINTÉTICO.....	102
4.6.1	Tratamentos homogêneos.....	102
4.6.2	Tratamento heterogêneo.....	104
4.7	ESTUDO CINÉTICO.....	107
4.7.1	Processos oxidativos avançados homogêneos.....	107
4.7.2	Processos oxidativos avançados heterogêneos.....	111

4.8	ENSAIOS DE TOXICIDADE.....	114
4.8.1	Toxicidade – fotoperoxidação e foto-Fenton.....	114
4.8.2	Toxicidade – fotocatalise heterogênea.....	117
4.9	EFLUENTE FARMACÊUTICO.....	119
4.9.1	Ensaio de degradação – POA homogêneo.....	122
4.9.2	Toxicidade – efluente farmacêutico.....	126
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	127
5.1	CONCLUSÃO.....	127
5.2	SUGESTÃO DE TRABALHOS FUTUROS.....	128
	REFERÊNCIAS.....	130

1 INTRODUÇÃO

Os recursos naturais e o meio ambiente, em conjunto, sustentam os ecossistemas locais, regionais e globais e são essenciais para a subsistência humana e o contínuo crescimento econômico (BAO; WANG; SUN, 2022). No entanto, o crescimento populacional desenfreado tem gerado uma exaustão dos recursos naturais, causando um impacto negativo progressivo sobre o meio ambiente. Associado a este problema está o aumento constante da industrialização, extraíndo e produzindo quantidades cada vez maiores de compostos naturais e sintéticos a fim de atender as necessidades da sociedade moderna, gerando também emissões e resíduos que degradam a qualidade ambiental (MANOLI *et al.* 2019; PAPAIOANNOU *et al.* 2020). Dentre estes compostos destacam-se os pesticidas e produtos farmacêuticos, devido sua ampla produção, distribuição e utilização, abrangendo milhões de toneladas todos os dias (COORS *et al.* 2018; KUMWIMBA *et al.* 2018; TANG *et al.* 2021).

Os produtos farmacêuticos englobam um grande grupo de produtos medicinais ativos, utilizados por razões de saúde ou estéticas e que se destinam a evocar uma resposta biológica ou fisiológica no alvo de uso, sendo necessários para a recuperação da saúde humana e animal (KLAVARIOTI *et al.* 2009; BALAKRISHNA *et al.* 2017; MACKULAK *et al.* 2019; BAVUMIRAGIRA; GE; YIN, 2022). A partir da década de 1970 foram iniciadas as primeiras pesquisas visando a identificação de resíduos destes compostos presentes em águas residuais (LIMA *et al.* 2014; BOTERO-COY *et al.* 2018).

O crescente uso dos fármacos tem gerado cada vez mais preocupação, tendo em vista a variedade de rotas existentes para que estes compostos atinjam os corpos receptores (FERNÁNDEZ-LÓPEZ; GARCÍA; SÁNCHEZ-LOZANO, 2021). As rotas vão desde a não completa metabolização, após uso, e excreção via urina e fezes, até as águas residuárias das estações de tratamento de efluentes (ETE) e descarte inadequado de medicamentos vencidos ou não utilizados (ZHOU *et al.* 2016; DUAN *et al.* 2022). Dentre os efluentes merecem destaque os oriundos de indústrias farmacêuticas e que não recebem um tratamento adequado para os medicamentos (MADIKIZELA; NCUBE; CHIMUKA, 2020).

O descarte contínuo de produtos farmacêuticos no meio ambiente pode causar efeitos prejudiciais indesejados sobre a fauna e flora, tais como, toxicidade, genotoxicidade, perturbação endócrina em animais, geração de bactérias patogênicas resistentes, além de alterações em aspectos de crescimento, comportamento e reprodução de diferentes espécies (AQUINO; BRANDT; CHERNICHARO, 2013; KALLIORA *et al.* 2018; DUARTE *et al.* 2022; MACULEWICZ *et al.* 2022).

O problema se intensifica, pois diferentemente de outros poluentes orgânicos, os contaminantes farmacêuticos são liberados no meio ambiente constantemente. Isso porque suas fontes atuam ininterruptamente de forma que esses contaminantes possuem a tendência de serem observados em maior concentração na natureza ao longo dos anos (PAÍGA *et al.* 2014; CHRISTOU *et al.* 2017; EBELE *et al.* 2017).

Neste contexto, a presença de medicamentos antirretrovirais em águas residuais e superficiais tem sido um foco crescente de pesquisas, tendo em vista que seu uso se difundiu por todo mundo devido a eficácia no tratamento do vírus da imunodeficiência humana (HIV). Os antirretrovirais mais comumente utilizados são a lamivudina, a zidovudina, a estavudina, o abacavir, a nevirapina, o efavirenz e o tenofovir (RUSSO *et al.* 2018a; TOMPA *et al.* 2021; ADEOLA; FORBES, 2022).

A disposição inadequada desses compostos pode apresentar um grande risco para saúde humana através do consumo a longo prazo de água contaminada (CARMALIM; LIMA, 2018; LAN *et al.* 2020; CHEN *et al.* 2021). Sabendo-se disso, faz-se necessário avaliar a eficiência de outros tipos de técnicas/tratamentos que atuem como alternativa ou em adição aos convencionais. Esses, por sua vez devem agir tornando possível degradar de forma eficiente os contaminantes farmacêuticos, aumentando a capacidade de remoção completa dos mesmos nas estações de tratamento de efluentes (BOTTONI; CAROLI; CARACCILO, 2010; MANOLI *et al.* 2019; LOPEZ *et al.* 2022).

Dentre as possíveis técnicas a serem empregadas para degradar os poluentes orgânicos persistentes (POP) do solo e da água estão os processos oxidativos avançados (POA). Os POA vem sendo utilizados como um eficiente tratamento terciário para remoção de contaminantes orgânicos e inorgânicos, bem como, para melhorar a biodegradabilidade de águas residuais (JIMÉNEZ *et al.* 2020; LING *et al.* 2020). Esses processos são baseados na geração e aplicação de radicais hidroxilas, caracterizados por serem não-seletivos e altamente reativos, que agem oxidando compostos orgânicos complexos, convertendo-os em dióxido de carbono, água e sais minerais, sendo eficientes na completa degradação de contaminantes farmacêuticos (BRANDT *et al.* 2017; MIRZAEI *et al.* 2017; TAOUFIK *et al.* 2021; ALBORNOZ; SOROKA; SILVA, 2021).

Diferentes tipos de POA vêm sendo utilizados no tratamento de água e efluentes. Merecem destaque àqueles que ocorrem na presença de luz (fotolíticos), dada sua aplicabilidade para tratar os POP. Dentre os POA fotolíticos encontram-se: fotoperoxidação e foto-Fenton (homogêneos) e a fotocatalise heterogênea (heterogêneo) (MICHAEL;

FRONTISTIS; FATTA-KASSINOS, 2013; LOFRANO *et al.* 2017; RUSSO *et al.* 2018a; KOWALSKA *et al.* 2020; SARAVANAN *et al.* 2022).

A partir da análise da literatura não foram encontradas pesquisas que avaliassem a degradação dos fármacos lamivudina e zidovudina, em conjunto, utilizando processos oxidativos avançados aplicados para diferentes matrizes líquidas de trabalho, além da avaliação cinética e análise de toxicidade do sistema. Sendo assim, o presente trabalho teve por objetivo degradar os fármacos lamivudina e zidovudina presentes em soluções aquosas, efluente sintético e efluente farmacêutico, empregando processos oxidativos avançados homogêneos e heterogêneos em um reator fotolítico de bancada. Visando atender esse objetivo foram delineados os seguintes objetivos específicos:

- Construir reator fotolítico de bancada empregando diferentes fontes de radiação luminosa;
- Avaliar as diferentes radiações (individualmente e combinadas) para os processos oxidativos avançados (POA) de fotoperoxidação e foto-Fenton para solução aquosa da mistura dos fármacos em estudo;
- Identificar as melhores condições operacionais, avaliando as variáveis concentração de H_2O_2 e concentração de ferro, quando aplicável, de modo a obter uma maior eficiência dos POA;
- Determinar e aplicar as melhores condições operacionais obtidas para o meio aquoso para promover a degradação da mistura dos fármacos presente em efluente sintético;
- Determinar os custos associados ao reator fotolítico de bancada (projeto, construção e operação);
- Realizar estudo cinético para os dois POA nas duas matrizes contendo a mistura de fármacos em estudo (meio aquoso e efluente sintético), através de acompanhamento via espectrofotometria de ultravioleta/visível e CLAE.
- Aplicar diferentes modelos cinéticos e determinar qual deles melhor representa os dados experimentais;
- Empregar fotocatalise heterogênea para promover a degradação da mistura dos fármacos lamivudina e zidovudina utilizando placas de latão tratadas termicamente e recobertas com dois tipos de TiO_2 como fotocatalisador;
- Caracterizar os fotocatalisadores empregados utilizando as técnicas de espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FT-IR), difratometria de raios X

(DRX) e adsorção/dessorção de N_2 para os dióxidos de titânio e de microscopia eletrônica de varredura (MEV), assim como o DRX para as placas de latão;

- Realizar estudo cinético para a fotocatalise heterogênea e avaliar a aplicação do modelo de pseudo-primeira ordem;
- Estudar o efeito de ecotoxicidade das duas matrizes em estudo antes e após submissão aos POA frente a sementes (alface, cenoura e tomate);
- Caracterizar efluente de uma indústria farmacêutica em termos de: demanda bioquímica de oxigênio (DBO), demanda química de oxigênio (DQO), pH, turbidez, condutividade, série de sólidos, cloretos e metais pesados (cádmio, níquel, cobalto, cobre, manganês e ferro).
- Avaliar a eficiência dos POA homogêneos e heterogêneo para tratar um efluente farmacêutico;
- Estudar o efeito da ecotoxicidade utilizando os ensaios com sementes para o efluente farmacêutico.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Água com qualidade adequada para consumo e facilmente disponível é um bem fundamental à vida, estando relacionada com a formação e equilíbrio dos ecossistemas e com a manutenção da biodiversidade, além de ser fator crucial no desenvolvimento humano e econômico. Dessa forma, torna-se essencial o estudo e a promoção de ações e políticas públicas e privadas relevantes, e com foco ambiental, para a manutenção da disponibilidade de água de qualidade para as gerações atuais e futuras (AHUJA, 2014; WANG *et al.* 2017; ZHANG *et al.* 2022).

A preservação de recursos hídricos, em especial suprimentos adequados de água potável, é essencial na formação, desenvolvimento e modernização de assentamentos humanos (HERRERA; GARCIA-BERTRAND, 2018). Essa preocupação vem aumentando com o constante crescimento da população e industrialização mundial, que tem gerado uma urgência na disponibilização de recursos hídricos de qualidade, devido à superexploração dos mesmos e a contaminação por fontes pontuais e difusas com variados resíduos domésticos, agrícolas e industriais (LI; LIU, 2019; CASILLAS-GARCÍA *et al.* 2021). Esses fatores somados a estimativa de que mais de 80% da água residual global seja liberada no meio ambiente sem o devido tratamento prévio, têm levado pesquisadores e profissionais da área a serem mais criteriosos quanto a segurança e aos padrões de monitoramento necessários para garantir a qualidade dos sistemas aquáticos naturais (CRITTENDEN *et al.* 2012; HAKIM *et al.* 2020).

Dentre os variados compostos e produtos persistentes estão os fármacos, cuja-presença no meio ambiente tem gerado cada vez mais preocupação. Esta é ainda maior no que diz respeito aos atributos da água, uma vez que podem ocasionar contaminações hídricas, impossibilitando o uso da água para o consumo humano além do risco da ocorrência de problemas ecológicos relacionados à fauna e flora (RODRIGUEZ-NARVAEZ *et al.* 2017; LI; LIU, 2019).

Os produtos farmacêuticos têm sido cada vez mais utilizados, com previsão dos custos globais associados à compra de medicamentos ultrapassar a marca de 1 trilhão de dólares até o ano de 2026. Somando esse fato com a expectativa de crescimento constante do setor farmacêutico, de 6,4% ao ano no mesmo período, mesmo após as perdas ocorridas no biênio 2020-2021 devido a pandemia de COVID-19, é evidente a necessidade de se ter um cuidado cada vez maior com a presença e detecção desses compostos em diferentes matrizes aquáticas (EVALUATE PHARMA, 2021).

2.1 INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

A indústria farmacêutica engloba as empresas responsáveis pelo desenvolvimento, produção e comercialização de medicamentos para uso humano e veterinário. É um ramo do mercado global bem diversificado, competitivo, de importância e grandeza indiscutíveis. O último relatório da Administração Internacional de Comércio (*International Trade Administration* (ITA-US)), subsidiária do departamento de comércio dos Estados Unidos da América (EUA), indicou que o setor ultrapassou a marca de 1 trilhão de dólares em valor de mercado global desde 2014. Tendo se consolidado como uma parte fundamental da economia de vários países (ITA-US, 2016).

Esse setor industrial se destaca como um dos maiores geradores de efluentes líquidos no cenário mundial, em virtude da grande quantidade de água limpa consumida nos processos de produção de medicamentos (CHANGOTRA; RAJPUT; DHIR, 2019). Estimar a quantidade diária de efluentes líquidos gerados por unidades de produção de produtos farmacêuticos é um trabalho difícil, em virtude da heterogeneidade do setor e da grande quantidade de compostos farmacêuticos existentes. Porém, a Agência de Proteção Ambiental Americana (*United States Environmental Protection Agency* - USEPA) em um relatório de 1997, reconfirmado em 2005, de título *Profile of the pharmaceutical industry* (perfil da indústria farmacêutica) estimou que uma determinada unidade de fabricação farmacêutica pode atingir uma geração diária de efluentes líquidos da ordem de 10 bilhões de litros (USEPA, 2005).

A quantidade de resíduos gerados durante a fabricação de produtos farmacêuticos, pode ser melhor visualizada quando se analisa dados de produção de indústrias do ramo. Um exemplo é a Hoffmann-La Roche, companhia farmacêutica suíça, considerada como a terceira maior do mundo, que entre os anos de 2014 e 2017 produziu mais de 92 mil toneladas de efluentes farmacêuticos, com uma média de 23 mil toneladas de produto por ano (ROCHE, 2017).

Os efluentes gerados por essas indústrias podem variar consideravelmente, tendo em vista que, atualmente, mais de 50 mil diferentes tipos de produtos farmacêuticos são produzidos industrialmente (XU *et al.* 2022). De uma maneira geral, os efluentes são constituídos de produtos químicos como desinfetantes e agentes de limpeza, solventes utilizados para extrair compostos ativos de fontes naturais, resquícios biológicos de fermentação, reagentes farmacologicamente ativos, compostos orgânicos recalcitrantes, bem

como sais. A presença desses compostos faz com que as águas residuais possuam uma natureza complexa (NRDC, 2009; LING *et al.* 2020).

O grande volume de produção, associado à complexidade desses efluentes faz com que a atividade de produção farmacêutica seja classificada como de categoria vermelha, categorização desenvolvida pelo Ministério do meio ambiente, florestas e mudanças climáticas (MoEFCC) da Índia. Essa classificação é dada tendo em vista a observação de características como altas demandas químicas de oxigênio (DQO) e baixas demandas bioquímicas de oxigênio (DBO), alto teor de sólidos e presença de metais pesados. Essa composição variada dos efluentes é oriunda e dependente do tipo de fármaco que é produzido, das operações unitárias envolvidas e das matérias-primas utilizadas no processo; podendo gerar águas residuárias tóxicas, de baixa biodegradabilidade e que afetam o meio ambiente se não adequadamente tratadas (RANA *et al.* 2017; SHI; LEONG; NG, 2017; HU *et al.* 2017; CHANGOTRA; RAJPUT; DHIR, 2019; LIU *et al.* 2021).

Essa baixa biodegradabilidade associada com a produção e uso cada vez maior de fármacos pela sociedade torna necessário o desenvolvimento de tecnologias e metodologias capazes de identificar e quantificar a presenças desses compostos em conjunto com a aplicação de processos de tratamento capazes de degradá-los (LEFEBVRE *et al.* 2014; PEAKE *et al.* 2016; MANOLI *et al.* 2019). Além da implementação de leis que garantam o monitoramento e proteção dos recursos hídricos e ecossistemas frente a presença de contaminantes farmacêuticos (LÓPEZ-VINENT *et al.* 2020).

2.2 FÁRMACOS

Os fármacos compreendem uma grande classe de compostos biologicamente ativos e complexos, orgânicos e inorgânicos, cujo projeto, desenvolvimento e *design* tem o objetivo de causar efeitos fisiológicos específicos em organismos alvo. Além disso, caracterizam-se por serem lipofílicos e apresentar variada solubilidade em água (GAW; BROOKS, 2016; BOXALL; KOOKANA, 2018; BRANCHET *et al.* 2021).

A administração desses produtos pode ser feita de forma parenteral (injeções e infusões), internamente (administração oral) e topicamente (inalação e aplicação na pele). Após o uso ou ingestão, os princípios ativos são absorvidos pelo organismo, distribuídos e parcialmente metabolizados pelo corpo e por fim excretados na urina e nas fezes (MOHAPATRA *et al.* 2019; HAYES; WANG; DIXON, 2020). Após a excreção, a parte não metabolizada desses compostos atingem as redes de coleta de esgoto e ETE, onde seu destino

depende de suas propriedades físico-químicas, como afinidade por sorção e biodegradabilidade. No geral, os tratamentos convencionais presentes nas ETE são pouco eficientes na completa remoção desses contaminantes (CHOWDHURY *et al.* 2020).

Dessa forma, apenas uma pequena parte desses poluentes é absorvida pelos lodos presentes nas ETE, mas a grande maioria passa pela estação sem sofrer alteração ou remoção completa do efluente. Além dos fármacos consumidos e excretados, uma parte relevante da contaminação por produtos farmacêuticos é proveniente do descarte incorreto em pias e vasos sanitários, gerando múltiplas rotas de contaminação, o que aumenta de forma considerável a concentração destes contaminantes no meio ambiente (KERMIA; FOURIAL-DJEBBAR; TRARI, 2016; KLATTE, 2017; MAHJOUB; CHMENGUI, 2021).

O nível de contaminação por compostos farmacêuticos está diretamente relacionado à sua presença e contínua liberação no meio ambiente (MANDARIC *et al.* 2019). Essa difere entre as variadas classes de fármacos em função do uso e descarte pela sociedade em geral, onde as classes mais consumidas são: antibióticos, antidepressivos, antipsicóticos, anti-inflamatórios, reguladores lipídicos, drogas de combate ao câncer, análogos de insulina, antiparasitários, antiepiléticos e antirretrovirais (IWW; UBA, 2016; HONG *et al.* 2021; TKACZYK *et al.* 2021; XIANG *et al.* 2021).

2.2.1 Antirretrovirais

A classe dos antirretrovirais abrange fármacos que são utilizados no tratamento de gripe, herpes, hepatite e principalmente o vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (HIV-1) (ZHOU *et al.* 2016; NCUBE *et al.* 2018). Em virtude de sua aplicação e eficácia no tratamento do HIV, desde que os antirretrovirais foram introduzidos no mercado no início dos anos 1990, seu uso cresceu rapidamente ao redor do mundo, culminando na aprovação geral e comercialização desses na União Europeia desde 2013 (CAMPONESCHI *et al.* 2013; RWAGITINYWA *et al.* 2018).

Os fármacos que se destacam como mais utilizados na classe dos antirretrovirais são o abacavir, a nevirapina, a estavudina, o efavirenz, o tenofovir, a lamivudina e a zidovudina. Os dois últimos são administrados como uma terapia combinada a fim de aumentar a eficácia na prevenção e tratamento do HIV (KUMARI; SINGH, 2012; RUSSO *et al.* 2018a; TOMPA *et al.* 2021; ADEOLA; FORBES, 2022). Os antirretrovirais estão entre os produtos farmacêuticos mais perigosos no que diz respeito à sua toxicidade para algas e peixes, podendo gerar graves alterações nos ecossistemas. Além disso, o contato prolongado de organismos aquáticos a este

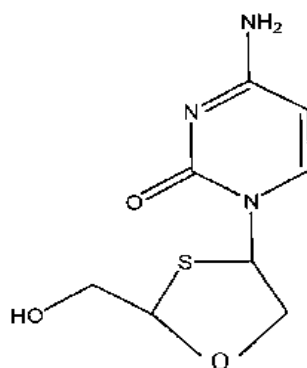
tipo de fármaco pode levar a alterações/efeitos químicos e biológicos que podem eventualmente afetar populações humanas (SANDERSON *et al.* 2004; KUDU; PILLAY; MOODLEY *et al.* 2022).

A lamivudina e a zidovudina, são exemplos de fármacos dessa classe que já foram identificados em efluentes oriundos de estações de tratamento, rios e outros tipos de águas superficiais ao redor do mundo, com alguns estudos na Europa (PRASSE *et al.* 2010; AMINOT *et al.* 2015; VERGEYNST *et al.* 2015a, 2015b), mas principalmente na África (K'OREJE *et al.* 2012; WOOD; DUVENAGE; ROHWER, 2015; K'OREJE *et al.* 2016; NGUMBA *et al.* 2016; SCHOEMAN *et al.* 2017; MADIKILEZA *et al.* 2017; WOOD *et al.* 2017). Isso ocorre devido ao surto da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) presente no continente africano, que no ano de 2021, apresentou um número de pacientes vivendo com a doença nas regiões da África Oriental e África Austral igual a 20,6 milhões de pessoas. Valor aproximadamente 9 vezes maior do que o registrado na Europa Ocidental e Central e na América do Norte, com cerca de 2,2 milhões de pessoas. Deste total, cerca de 73% possuem acesso a tratamento constante por antirretrovirais (UNAIDS, 2021).

2.2.1.1 Lamivudina

A lamivudina, conhecida comumente como 3TC, $C_8H_{11}N_3O_3S$ (Figura 1), é um sólido branco, cristalino e solúvel em água e que apresenta massa molar igual a $229,26 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. É utilizada no tratamento de infecções por retrovírus, atuando como inibidora da transcriptase reversa, impedindo a replicação dos vírus, em especial o do HIV. Também apresenta eficácia no tratamento contra o vírus da hepatite B, tendo sido o primeiro medicamento aprovado para este fim (EMEA, 2005; BURKE; MARKS, 2017).

Figura 1 - Fórmula estrutural da lamivudina.



Fonte: Reddy; Urupadayya; Kumar (2011).

A lamivudina (Figura 1) foi desenvolvida por Bernard Belleau, na *MgGill University* (Montreal, Canadá) em 1989, tendo sido apontado na época pelo Instituto Nacional do Câncer

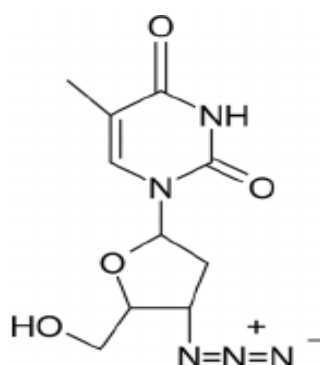
dos EUA como fármaco promissor. Posteriormente, foi revelada sua eficácia no tratamento e controle da SIDA quando usada em conjunto com outros antirretrovirais como a zidovudina (NIML, 2010; QUERCIA *et al.* 2018).

A Administração de Medicamentos e Alimentos dos EUA (*US Food and Drug Administration* - FDA) aprovou seu uso no tratamento do HIV em 1995 e para o tratamento de hepatite B em 1998 (QUERCIA *et al.* 2018). A lamivudina encontra-se na lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial da Saúde (OMS) que destaca os medicamentos mais eficazes e seguros para manter um sistema de saúde operacional e eficiente (OMS, 2021).

2.2.1.2 Zidovudina

A zidovudina, comumente conhecida como AZT, $C_{10}H_{13}N_5O_4$ (Figura 2), é um sólido cristalino de coloração variando entre branco e bege, solúvel em água e etanol, inodoro e com massa molar de $267,24 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Assim como a lamivudina, também faz parte da classe dos antirretrovirais, tendo sido o primeiro fármaco desenvolvido para agir especificamente impedindo a transcriptase reversa. Com isso, este composto atua bloqueando a reprodução do ácido desoxirribonucleico (DNA) dos vírus, impedindo sua multiplicação e gerando uma redução da carga viral. É fundamental que este fármaco seja ministrado na prevenção e controle da transmissão do HIV entre mães e filhos durante o parto ou no caso de lesões (CORBETT, 2010; KORSMAN, 2012; NGILIRABANGA; AUCAMP; SAMSODIEN, 2021).

Figura 2 - Fórmula estrutural da zidovudina.



Fonte: Mandloi *et al.* (2011).

A zidovudina (Figura 2) foi desenvolvida e sintetizada pelo Dr. Jerome Phillip Horwitz da Fundação contra o câncer de Michigan (EUA) em 1964, com objetivo inicial de obtenção de um tratamento terapêutico de combate ao câncer. No início dos anos 1970 foi identificada sua

ação antiviral e em 1985 tornou-se o primeiro medicamento a apresentar atividade anti-HIV. Esse fato em conjunto com o surto de AIDS nos EUA, onde no fim da década de 1980 viria a se tornar a principal causa de morte de americanos entre as idades de 24 a 45 anos, fez com que a zidovudina fosse aprovada em tempo recorde pela FDA, em 19 de março de 1987. Seu uso foi posteriormente estendido para crianças e lactantes em 1990. A zidovudina foi o primeiro antirretroviral aprovado e comercializado para o tratamento do HIV, sendo um dos mais utilizados até hoje (CORBETT, 2010; KUMARI; SINGH, 2012; DHHS, 2016).

Assim como a lamivudina, a zidovudina encontra-se presente na lista modelo de medicamentos essenciais para saúde da OMS, tanto de forma isolada como o tratamento combinado utilizando ambas as drogas simultaneamente ou em conjunto com diferentes tipos de antirretrovirais, conhecido como tratamento terapêutico antirretroviral de alta eficácia (TARv) (NGILIRABANGA; AUCAMP; SAMSODIEN, 2021; OMS, 2021).

Estes fármacos, assim como outros tipos de contaminantes farmacêuticos podem atingir o meio ambiente, principalmente, em virtude da baixa eficiência dos processos presentes nas estações convencionais de tratamentos de efluentes (ETE) em degradá-los completamente. Entende-se por ETE convencionais aquelas tipicamente baseadas em processos físico-químicos e biológicos, que caracterizam os processos preliminar, primários e secundários de tratamentos de efluentes (MEZZELANI *et al.* 2018; LING *et al.* 2020).

2.3 ORIGEM, DESTINAÇÃO E EFEITOS ADVERSOS CAUSADOS POR CONTAMINANTES FARMACÊUTICOS NO MEIO AMBIENTE

Uma vez liberados com o efluente, e seguindo para as ETE, os fármacos podem reagir ao entrar em contato entre si e com outros contaminantes orgânicos presentes no mesmo, gerando misturas complexas de compostos derivados. Esses, em sua maioria, são mais polares e podem produzir efeitos sinérgicos se tornando mais bioativos do que os contaminantes originais e comprometendo ainda mais os corpos receptores (MOHAPATRA *et al.* 2016; MANDARIC *et al.* 2019).

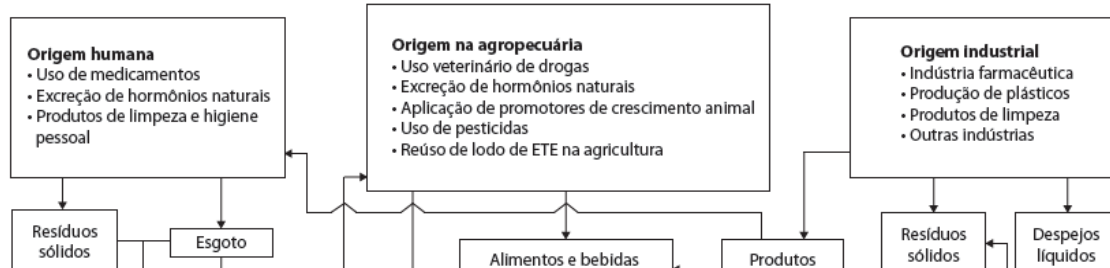
O comportamento dos contaminantes farmacêuticos durante o tratamento nas ETE varia bastante e depende de uma série de fatores, desde a característica dos fármacos e do efluente farmacêutico até os processos de tratamento existentes na estação. Essa variação de comportamento faz com que sejam observados variados destinos para estes compostos durante o tratamento, podendo ser absorvidos pela matéria orgânica existente, passar por biotransformações, degradação parcial, ou persistirem durante todo o tratamento, sendo

liberados no meio ambiente, em especial nas matrizes aquáticas (EGGEN; VOGELSANG, 2015; HESTER; HARRISON, 2016; KHASAWNEH; PALANIANDY, 2021).

Ao entrarem em contato com o meio ambiente, os contaminantes farmacêuticos podem causar efeitos adversos, desde a indução de mudanças no comportamento e hábitos alimentares na fauna aquática até inversões de sexo (feminização de peixes) e produção de indivíduos intersexuais. Podem, ainda, afetar no crescimento de fitoplâncton e algas, impactando diretamente em teias alimentares complexas e interferindo ecossistemas inteiros. Além disso, existem as possibilidades de bioacumulação e posterior ingestão desses contaminantes por populações humanas e da presença deles auxiliar no aparecimento de uma quantidade cada vez maior das chamadas superbactérias, aquelas resistentes à maioria dos antibióticos (MOHAPATRA *et al.* 2016; SHARIFAN; MA, 2017; ROIG; WEISS; THIREAU, 2019).

Diferentemente de outros tipos de compostos químicos, cuja aplicação de novas leis e limitações legais ao seu uso devem causar uma diminuição na sua presença no meio ambiente, os produtos farmacêuticos caminham no sentido contrário, com uma ampliação cada vez maior no seu uso. Devido aos efeitos benéficos à saúde, espera-se que o número de doses de fármacos aplicadas diariamente atinja a quantidade aproximada de 4 bilhões até 2026, valor 26,8% superior quando comparado ao ano de 2015. Esse crescimento pode levar a uma presença e ação cada vez maior desses contaminantes no meio ambiente (BOXALL; KOOKANA, 2018; IQVIA, 2021). As rotas principais de contaminação por fármacos no meio ambiente e os meios pelo qual a exposição humana pode ocorrer estão esquematizados na Figura 3.

Figura 3 – Fluxograma com as principais fontes e rotas de contaminação dos fármacos ao ambiente e os meios pelo qual ocorrem a exposição humana.



Fonte: Aquino; Brandt; Chernicharo (2013).

Analisando a Figura 3, percebe-se que, mesmo com a existência de uma quantidade variada de fontes e rotas de contaminação para os fármacos atingirem o meio ambiente, o destino destes compostos não é alterado. Isto mostra que se não forem aplicados tratamentos para a remoção desses contaminantes, estes atingirão o meio ambiente, levando consequentemente à exposição humana. Tendo em vista que, estes compostos são projetados para manterem ação biológica mesmo em baixas concentrações, exposição crônica aos mesmos pode gerar efeitos adversos a saúde humana e de outros organismos (AQUINO; BRANDT; CHERNICHARO, 2013; KUDU; PILLAY; MOODLEY *et al.* 2022; CRAVO *et al.* 2022).

A presença de contaminantes farmacêuticos no meio ambiente não é uma preocupação recente. Estudos datados entre 1950 e 1970 já tratavam de forma inicial sobre o tema, em especial sobre a presença de esteroides endógenos e sintéticos provenientes de animais (DAUGHTON, 2016; BOTERO-COY *et al.* 2018; LI; LIU, 2019). A partir da década de 1970 as pesquisas começaram a se voltar para os potenciais impactos ambientais associados à presença de resíduos farmacêuticos no meio ambiente, estando limitadas a três aspectos básicos: 1) emprego de produtos farmacêuticos na agricultura e aquicultura, em especial os antibióticos, antiparasitários agrícolas e certos esteroides; 2) constatação de que a presença de antibióticos pode levar ao desenvolvimento de resistência aos mesmos no meio ambiente e 3) tópicos relacionados com a administração e consumo sustentável de produtos farmacêuticos (uso, distribuição, armazenamento e descarte). Porém, somente no fim da década de 1980 é que o número de publicações na área se tornou crescente (DAUGHTON, 2016).

Em 1988 e 1993, a FDA tornou-se a primeira agência do governo americano a publicar artigos focados na avaliação dos riscos ambientais relacionados com a presença de contaminantes farmacêuticos no meio ambiente (MATHESON, 1988; BLOOM;

MATHESON, 1993; HALEY *et al.*, 1993; VINCENT, 1993). Mesmo assim, foi somente em 2007 que os primeiros métodos oficiais para monitoramento de um grupo específico de fármacos (esteroides e hormônios) no meio ambiente foram publicados pela *United States Environmental Protection Agency* (USEPA) (USEPA, 2007).

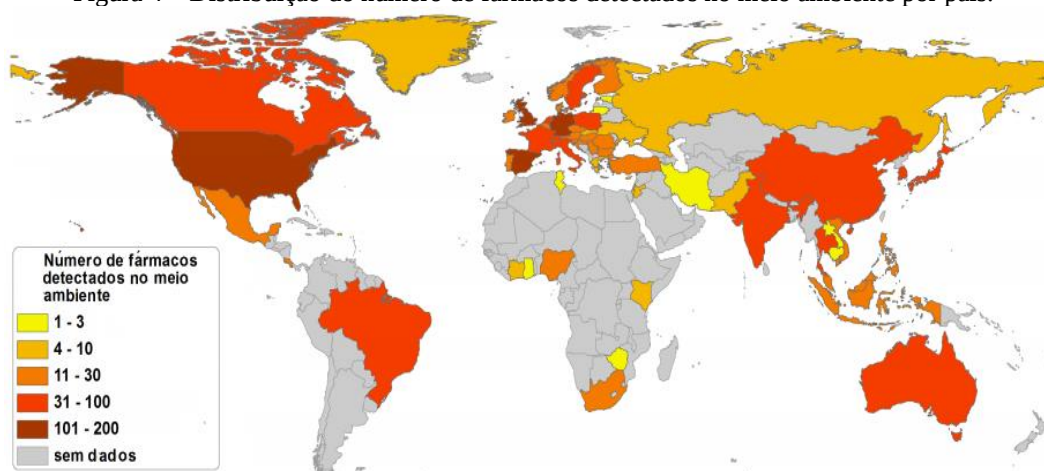
Na década de 1990, foi descoberto que a liberação de estrogênios naturais e sintéticos no meio ambiente, através das redes de coleta e tratamento de esgotos, podia levar à feminização de peixes, confirmando um problema que foi registrado pela primeira vez em 1976, em regiões de rios britânicos próximas às descargas de ETEs (SHAABAN, 2018). Isso provocou um aumento considerável no interesse em pesquisas que envolvessem o estudo de contaminantes farmacêuticos descartados na natureza (LARSSON, 2014).

Esse crescente interesse levou a achados importantes, como no começo dos anos 2000, quando foi descoberto que o consumo de alguns fármacos não-esteroidais, em especial o diclofenaco, por alguns grupos de aves, pode gerar uma insuficiência renal aguda e consequentemente levar à morte desses animais. Este estudo foi realizado no Paquistão entre os anos de 2000 e 2003, tendo sido avaliada a mortalidade da população de abutres da região, atingindo uma faixa de 5 a 85%, em adultos e filhotes, respectivamente. Essa mortalidade decorreu do consumo de carne de gado que havia sido tratado previamente com diclofenaco (OAKS; GILBERT, 2004).

Um outro caso citado de contaminação ambiental por produtos farmacêuticos ocorreu em Patencheru, na Índia, um dos mais importantes centros mundiais de produção de medicamentos a granel (NAM, 2016). Larsson (2007) determinou que as concentrações de diferentes tipos de fármacos no efluente de uma ETE responsável pelo tratamento de águas residuais de 90 unidades de produção nesta região chegaram a ser superiores às encontradas, normalmente, no sangue de pacientes medicados. O fármaco mais abundantemente detectado na água foi a ciprofloxacina (antibiótico), que atingiu concentrações da ordem de $31 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, valor cerca de 1 milhão de vezes mais elevado do que o normalmente encontrado em efluentes tratados, o que é grave tendo em vista o potencial tóxico para uma série de organismos. A quantidade deste fármaco liberada para o meio ambiente atingiu $44 \text{ kg}\cdot\text{dia}^{-1}$, o suficiente para tratar uma população de até 44 mil pessoas. Mais recentemente, em 2016, na mesma região, Lubbert *et al.* (2017) identificaram a presença do fármaco fluconazol (antifúngico), em água, em concentrações da ordem de $0,23695 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, valor 20 vezes maior do que o desejado no sangue. Além disso, nesta pesquisa, 95% de todas as amostras de água, de rios e lagos, coletadas na região apresentaram graus elevados de bactérias resistentes à antibióticos.

A presença de contaminantes farmacêuticos no meio ambiente não é um problema exclusivo da Índia ou do Paquistão. Um estudo da Agência Federal Alemã de Meio Ambiente, *Umweltbundesamt* (UBA), de título “*Global occurrence of pharmaceuticals in the environment*”, identificou a presença de contaminantes farmacêuticos humanos e veterinários em 71 países, abrangendo todos os cinco continentes. Foram analisadas a presença de 713 tipos diferentes de contaminantes farmacêuticos no meio ambiente, dos quais 631 foram detectados, e 38 deles estavam presentes em cada uma das regiões estudadas. O número de fármacos detectados no meio ambiente, por país, está representado na Figura 4 (IWW; UBA, 2016).

Figura 4 – Distribuição do número de fármacos detectados no meio ambiente por país.



Fonte: Adaptado de IWW; UBA (2016).

Ao analisar os dados da Figura 4, assim como outros monitoramentos da presença de contaminantes farmacêuticos no meio ambiente, deve-se lembrar que os métodos de detecção analítica existentes só estão comprovados internacionalmente para pouco mais de 200 dos quase 3000 princípios farmacêuticos ativos existentes no mercado e fabricados todos os dias. Isso se deve ao fato de que muitos desses métodos ainda não estão completamente padronizados internacionalmente (EC, 2016; MACKULAK *et al.* 2019). Soma-se a isso, o fato de que a maioria dos países ainda não possui programas de monitoramento rotineiros quanto a presença desses poluentes, o que pode ser exemplificado pelo fato de que somente em 2015 a União Europeia publicou uma legislação específica. Nela, estão listados os contaminantes farmacêuticos que deveriam ter suas concentrações monitoradas em corpos d'água (EU, 2015; WORSFOLD *et al.* 2019). Percebe-se então que a quantidade real de contaminantes farmacêuticos presentes na natureza pode ser muito maior do que a descrita em relatórios como o da UBA.

Neste cenário, e sabendo que as previsões destacam que até 2026 uma média de 54 a 63 novos princípios ativos farmacêuticos serão lançados no mercado, todos os anos, –faz-se necessário estudar, avaliar e propor tratamentos que sejam eficazes na degradação destes compostos (MICHAEL; FRONTISTIS; FATTA-KASSINOS, 2013; SZYMONIK; LACH; MALINSKA, 2017; EC, 2018; IQVIA, 2021).

Dentre os tratamentos alternativos existentes, estão os processos oxidativos avançados (POA), que vêm sendo empregados como uma tecnologia capaz de degradar os contaminantes farmacêuticos presentes no solo e na água. Estes processos apresentam como vantagens principais a alta aplicabilidade, eficiência e a capacidade de degradar os contaminantes orgânicos complexos a partir de reações químicas, oxidando-os e transformando-os em moléculas mineralizadas (MIRZAEI *et al.* 2017; AHUJA, 2019; RODRÍGUEZ-CHUECA *et al.* 2019).

2.4 PROCESSOS OXIDATIVOS AVANÇADOS

Os processos oxidativos avançados (POA) envolvem a formação e aplicação de radicais hidroxila ($\bullet\text{OH}$), que se caracterizam por serem altamente reativos. Estes radicais apresentam um elétron desemparelhado no orbital mais externo, que reage de forma não seletiva e rapidamente com a maioria dos compostos orgânicos (BRANDT *et al.* 2017; COHA *et al.* 2021). Essas reações podem ser por abstração de hidrogênio dos grupos C-H, N-H ou OH (Equação 1), interações radical-radical, com adição de O_2 levando a formação do radical peroxil (Equação 2) ou através da transferência direta de elétrons (Equação 3) (KANAKARAJU; GLASS; OELGEMOLLER, 2018).



Os POA têm a capacidade de gerar o radical $\bullet\text{OH}$ à pressão e temperatura ambientes, além de serem capazes de converter os poluentes orgânicos em CO_2 , H_2O e sais minerais. São uma alternativa viável para o tratamento de contaminantes orgânicos sintéticos e naturais, tóxicos, uma vez que esses radicais possuem uma taxa de produção mais rápida do que a oxidação de outras moléculas orgânicas (CRITTENDEN *et al.* 2012).

A aplicação dos processos oxidativos avançados torna possível degradar completamente os contaminantes presentes nos efluentes (LUO *et al.* 2014). Os POA mais comumente aplicados no tratamento de contaminantes farmacêuticos podem ser classificados quanto ao uso de luz em 3 tipos de processos, os fotoquímicos (fotólise direta, ação UV/H₂O₂, foto-Fenton e fotocatalise heterogênea), os não-fotoquímicos (Fenton, ozonização, sonoquímicos, sonólise, oxidação eletroquímica) e os híbridos ou combinados (sono-fotólise, ozonização fotocatalítica, sono-biocatalise, foto-eleto-catalise e sono-Fenton) (SERPONE *et al.* 2017; KANAKARAJU; GLASS; OELGEMOLLER, 2018). Já quanto ao número de fases presentes no processo, os POA podem ser classificados como homogêneos e heterogêneos (GIL; GALEANO; VICENTE, 2019).

Dentre os processos oxidativos avançados utilizados para tratar água e efluentes, merecem destaque quanto a sua investigação, capacidade e aplicabilidade na degradação de contaminantes farmacêuticos, os processos de fotoperoxidação e foto-Fenton (homogêneos) e a fotocatalise heterogênea (LOFRANO *et al.* 2017; KOWALSKA *et al.* 2020; SARAVANAN *et al.* 2022).

2.4.1 Processo de fotoperoxidação

As radiações solar e ultravioleta (UV) sozinhas ou combinadas com o peróxido de hidrogênio (H₂O₂) são utilizadas em processos de tratamento eficientes para degradar uma série de poluentes (CARLSON *et al.* 2015). Quando utilizadas sozinhas o processo é descrito como fotólise direta. Nele, a radiação (fótons) é absorvida pelos compostos e a energia liberada impulsiona a ocorrência de reações de oxidação ou redução, ou seja, um elétron no orbital mais externo absorve um fóton e gera um composto instável que se separará ou reagirá (reação fotolítica) (CRITTENDEN *et al.* 2012). Já quando combinadas com o H₂O₂ têm-se o POA de fotoperoxidação. Essa combinação gera a formação de radicais hidroxila que oxidam os compostos orgânicos complexos. Um outro fator importante no uso do processo UV/H₂O₂ é que a radiação UV também atua como desinfetante, inativando fisicamente os microrganismos presentes na matriz em estudo (AMETA; AMETA, 2018).

A fotólise do H₂O₂ em água segue o mecanismo de Haber-Weiss, cuja reação de iniciação que forma os radicais hidroxila, envolve a quebra das ligações de oxigênio, sendo formados dois radicais para cada molécula de H₂O₂. A reação é dependente da absorção de energia ultravioleta pelo H₂O₂ e pela eficiência da reação fotoquímica. A reação para a fotólise do H₂O₂ e sua propagação seguindo um mecanismo de reação em cadeia que envolve

a conversão de radicais hidroxila em hidroperóxido $\text{HO}_2^\bullet$, estão descritas nas Equações 4 e 5, respectivamente (LUNAK; SEDLAK, 1992).



A etapa de propagação termina após uma série de reações, incluindo a recombinação de radicais hidroxila com peróxido de hidrogênio, assim como com um radical hidroperóxido formando água e oxigênio (Equação 6).



A quantidade de H_2O_2 no sistema deve ser levado em conta no processo, visto que um valor excessivo leva o mesmo a reagir com o radical hidroxila de forma a torná-lo um agente inibidor, diminuindo assim sua eficiência (JUNG *et al.* 2012). Os parâmetros que influenciam neste processo são a intensidade e comprimento de onda da luz utilizada, os contaminantes presentes e sua estrutura química, o pH da solução e a concentração do H_2O_2 utilizada (KANAKARAJU; GLASS; OELGEMOLLER, 2018).

Porém, como qualquer outro processo, apresenta desvantagens; a principal delas está relacionada com a não seletividade dos radicais hidroxila como oxidante, o que os leva a reagir paralelamente com outros compostos químicos presentes na água ou nos efluentes (AMETA; AMETA, 2018). Estes compostos envolvidos nas reações paralelas são conhecidos como sequestrantes e, por vezes, estão presentes no meio em concentrações bem maiores do que as dos contaminantes alvos da degradação. Com isso, eles limitam a ação e capacidade dos radicais hidroxila de agir nestes contaminantes. Alguns dos principais sequestrantes são os íons cloreto (Cl^-), carbonato (CO_3^{2-}) e bicarbonato (HCO_3^-) (GULTEKIN; INCE, 2004).

Kim, Yamashita e Tanaka (2009), avaliaram a aplicação da fotoperoxidação para degradação de 41 contaminantes farmacêuticos presentes em uma ETE no Japão, atingindo uma degradação mínima de 90% para 39 dos 41 fármacos presentes no efluente. Assim como esses pesquisadores, outros vêm conseguindo, ao longo dos anos, bons resultados ao empregar este tipo de POA na degradação de contaminantes farmacêuticos, conforme destacado na Tabela 1.

Tabela 1 - Trabalhos utilizando fotoperoxidação para degradação de contaminantes farmacêuticos em meio aquoso.

Fármaco	Concentração de H ₂ O ₂ (mg·L ⁻¹)	C ₀ (mg·L ⁻¹)	t (min)	Degradação	Referências
Ibuprofeno	0,03 e 0,024	22	60	100%	Scheers <i>et al.</i> (2012)
Amoxicilina	588	25	67	90%	Dogan; Kidak (2015)
Norfloxacino	71,4	15	100	100%	Santos; Meireles; Lange (2015)
Sulfapiridina	700	20	60	93%	Garcia-Galán <i>et al.</i> (2016a)
Velafaxina e Desvenlafaxina	700	20	30	99,9%	Garcia-Galán <i>et al.</i> (2016b)
Diclofenaco, Sulfametoxazol, Carbamazepina e Trimetoprina	200	5	60	100%; 100%; 99,7% ; 91,2%	Alharbi <i>et al.</i> (2017)
Sulfaquinolaxina e Ofloxacina	30	0,5	60	99%	Urbano <i>et al.</i> (2017)
Acetaprimida	51	0,09	60	60%	Chen <i>et al.</i> (2018)
Oxcarbazepina	17	0,01	10	90%	Liu <i>et al.</i> (2018)
Enrofloxacina, Pefloxacina e Sulfaquinoxalina	680	1000; 1000; 4	180	100%; 79%; 100%	Qiu <i>et al.</i> (2019)
Norfloxacino	1,2; 1,8; 2,4 e 3,0	20	20	98,8%	Yang <i>et al.</i> (2020)
Metoprolol	20	0,02	15	94,8%	Gao <i>et al.</i> (2020)
Paracetamol	0,5	0,1	25	75,6%	Ghanbari <i>et al.</i> (2021)
Sertralina	15	10	60	95%	Drossou <i>et al.</i> (2022)

C₀ - Concentração inicial do fármaco; t - Tempo de exposição.

Fonte: o autor (2022).

Observando a Tabela 1, percebe-se a eficiência da fotoperoxidação para degradação de diferentes tipos de contaminantes farmacêuticos, nas mais variadas concentrações iniciais estudadas. É possível perceber ainda o baixo tempo de tratamento necessário para se atingir altas eficiências de degradação, em especial ao se comparar com a baixa eficiência dos tratamentos convencionais presentes em ETE para a remoção destes tipos de contaminantes. Por outro lado, percebe-se ainda que a quantidade de H₂O₂ requerida para tratamento dos

fármacos varia bastante entre os trabalhos; mostrando a importância de se avaliar este parâmetro.

Além da fotoperoxidação, outros tipos de POA são aplicados para degradação de contaminantes farmacêuticos; é o caso dos processos Fenton e foto-Fenton.

2.4.2 Processos Fenton e foto-Fenton

O processo Fenton convencional foi descrito pela primeira vez por H. J. Fenton em 1894, para a oxidação do ácido tartárico. É descrito como o aumento do potencial oxidativo do H_2O_2 quando o ferro (Fe^{2+}) é utilizado sob condições ácidas, conduzindo a formação de radicais hidroxila (FENTON, 1894; LAN *et al.* 2020). Estes radicais $\bullet OH$ são capazes de reagir, rapidamente, com substratos orgânicos (RH) os oxidando. As reações envolvidas no processo Fenton, segundo Haber e Willstätter (1931), estão descritas nas Equações de 7 a 12.

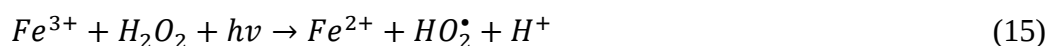
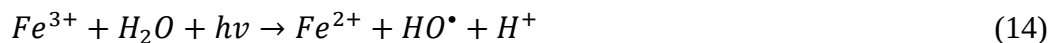


A decomposição inicial dos contaminantes orgânicos ocorre rapidamente, devido ao fato de que na presença de íons de Fe^{2+} a produção de radicais hidroxila é acelerada. À medida em que o Fe^{2+} é consumido ocorre a formação de Fe^{3+} , que faz com que a produção dos radicais diminua, tornando a degradação dos poluentes orgânicos mais lenta (GIL; GALEANO; VICENTE, 2019). Dessa forma, o processo pode ser definido, por sua reação principal, em que se pode observar a dissociação do H_2O_2 na presença de ferro como catalisador, conforme Equação 13 (LINDEN; MOHSENI, 2014).



A combinação de peróxido de hidrogênio e irradiação com um íon ferro II (Fe^{2+}/H_2O_2) ou ferro III (Fe^{3+}/H_2O_2), processo foto-Fenton, acelera e favorece a formação de radicais hidroxila, aumentando a taxa de degradação de poluentes orgânicos e a extensão da

mineralização. Neste processo ocorre a regeneração fotoquímica dos íons ferrosos (Fe^{2+}) por fotorredução de íons férricos (Fe^{3+}), Equações 14 e 15. Esses íons ferrosos recém-gerados reagem novamente com o H_2O_2 gerando radicais hidroxila e o íon férrico, e o ciclo continua (AMETA; AMETA, 2018).



O ferro em estado natural não sofre fotólise. Para que esse seja afetado pelo processo se faz necessário que ocorra anteriormente a formação de complexos deste metal a partir do contato dele com água, conforme Equações 16 e 17 (CHEN; BROWNE, 2018).



A fotólise desses complexos ocasiona a formação de Fe^{2+} e a liberação de radical hidroxila, conforme demonstrado nas Equações 18 e 19 (LINDEN; MOHSENI, 2014).



O processo foto-Fenton é mais eficiente na degradação de poluentes orgânicos do que o processo Fenton tradicional, devido à produção adicional de radicais hidroxila. Além disso, apresenta uma sensibilidade para faixas de comprimento de onda da luz da ordem de até 600 nm, valor correspondente a 35% da irradiação solar (MALATO *et al.* 2002; ARAUJO *et al.* 2016). Isso torna possível realizar a degradação sob luz solar, o que reduz consideravelmente o custo de operação (AMETA; AMETA, 2018; KUMAR; DUTTA, 2022).

O desempenho, a eficiência e a aplicação dos processos Fenton e foto-Fenton para degradação de contaminantes farmacêuticos presentes em água e efluentes é uma área de pesquisa que vem em constante crescimento ao longo dos anos. Badawy *et al.* (2009), avaliaram a aplicação do processo Fenton como pré-tratamento de efluentes contendo diclofenaco e paracetamol, provenientes de uma indústria farmacêutica no Egito. Após 90 min de tratamento, foram observadas degradações de 97,5% de paracetamol e 99,6% de diclofenaco. Outros autores também conseguiram bons resultados quando aplicaram esses

processos para degradação de outros contaminantes farmacêuticos, conforme exposto na Tabela 2.

Tabela 2 - Trabalhos utilizando os processos Fenton e foto-Fenton para degradação de contaminantes farmacêuticos.

Fármaco	Método	Radiação	C_0 (mg·L ⁻¹)	[Fe] (mg·L ⁻¹)	[H ₂ O ₂] (mg·L ⁻¹)	t (min)	Degradação	Referências
Amoxicilina	Fenton	-	1000	20	20	70	80%	Guo; Xie; Chen (2015)
Promazina, Prometazina, Clorpromazina e Tioridazina	Fenton	-	20 a 80	2,0	12,5	120	33% a 100%	Wilde; Schneider; Kummerer (2017)
Amoxicilina	Fenton	-	10	30	375	25	100%	Verma; Haritash, (2019)
Dipirona	Foto-Fenton	UV-C	50	2,25	22,5	45	96,4%	Giri; Golder (2015)
Amoxicilina, Ampicilina, Diclofenaco e Paracetamol	Foto-Fenton	Solar	100	500	1500	120	100%	Alalm; Twafik; Ookawara (2015)
Venlafaxina	Foto-Fenton	UV-B/ UV-A	100	9,0	28	180	95%	Giannakis <i>et al.</i> (2017a)
Valproato de Sódio	Foto-Fenton	UV-C/ UV-A e Solar	50	10	150	120	100%	Funai <i>et al.</i> (2017)
Genfibrozila, Naproxeno e Hidroclorotia-zida	Foto-Fenton	UV-C	0,45; 1,00; 0,85	1,0	2,0	20; 40; 60	100%	Paiva <i>et al.</i> (2018)
Carbamazepina	Foto-Fenton	Solar	15	2,5	150	5	100%	Expósito <i>et al.</i> (2018)
Ampicilina	Foto-Fenton	Solar	0,1	5	100	20	100%	Ioannou-Ttofa <i>et al.</i> (2019)
Alprazolam e Diazepam	Foto-Fenton	UV-C	10, 10	4	60	180	100%	Mitsika <i>et al.</i> (2021)

 C_0 - Concentração inicial do fármaco; t - tempo de exposição.

Fonte: o autor (2022).

Na Tabela 2 destaca-se a eficiência dos processos Fenton e foto-Fenton quando utilizados para promover a degradação de diferentes fármacos, com muitos dos trabalhos citados tendo atingido degradações completas desses contaminantes. Verifica-se ainda que as variáveis envolvidas no processo (tempo de exposição, uso e tipo de radiação e classe do fármaco) desempenham aspecto fundamental para se atingir maiores percentuais de degradação, sendo estes analisados e obtidos através da aplicação de diferentes tipos de métodos analíticos. Além dos POA homogêneos, também merece destaque como opção de tratamento para contaminantes farmacêuticos a fotocatalise heterogênea.

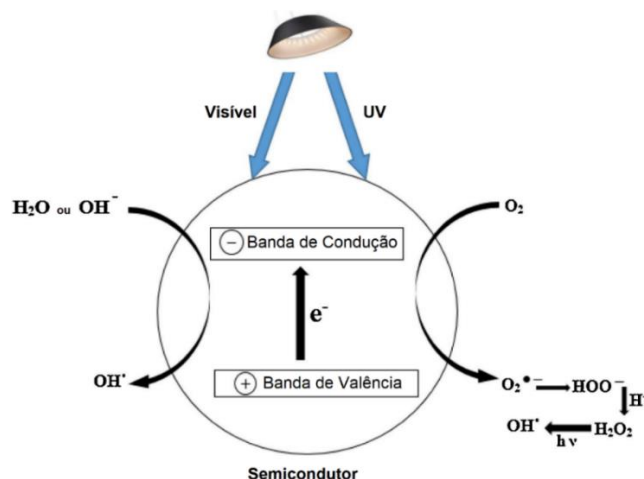
2.4.3 Fotocatálise heterogênea

O processo de promoção ou aceleração de uma reação química sob a ação de uma fonte luminosa na presença de fotocatalisadores que a absorvem é chamado de fotocatalise. Quando estes fotocatalisadores estão presentes em uma fase diferente daquela do meio reacional, o processo é conhecido como fotocatalise heterogênea (GIL; GALEANO; VICENTE, 2019).

Fujishima e Honda (1972) foram os primeiros a relatar a divisão fotoquímica da água em hidrogênio e oxigênio na presença de TiO_2 . A fotocatalise heterogênea tem sido extensamente investigada com relação a sua aplicabilidade e eficiência na degradação de contaminantes orgânicos na água, ar e solo (BASILE; MOZIA; MOLINARI, 2018; KARIM; KRISHNAN; SHRIWASTAV, 2022).

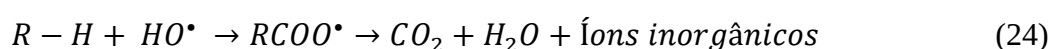
O princípio da fotocatalise heterogênea se baseia na ativação de um material semicondutor através da absorção de luz (SERPONE *et al.* 2017; AL-MAMUN *et al.* 2019). Uma representação esquemática da ativação de um semicondutor para formação de radicais hidroxila em um processo de fotocatalise heterogênea é mostrado na Figura 5.

Figura 5 – Esquema da ativação de um semiconductor para formação de radicais hidroxila.



Fonte: Adaptado de Akerdi; Bahrami (2019).

A absorção de fótons pelo semiconductor, conforme apresentado na Figura 5, provoca a condução de um elétron (e^-) de sua banda de valência (BV) para a banda de condução (BC), uma transição energética chamada *band gap*. Esta ativação deixa lacunas na banda de valência (h^+), formando pares elétron/lacuna (e^-/h^+) (Equação 20), que vão atuar como sítios redox, catalisando as reações de degradação dos compostos orgânicos. Os elétrons excitados podem reagir com receptores de elétrons, como o O_2 . Esses por sua vez estão presentes na superfície do catalisador ou encontram-se dissolvidos em água para formar o radical superóxido (Equação 21). As lacunas reagem com moléculas de H_2O e íons HO^- na superfície das nanopartículas e geram radicais hidroxila (Equações 22 e 23). Esses por serem um dos agentes oxidantes mais poderosos, com potencial de oxidação de 2,80 eV, são excitados e podem mineralizar efetivamente compostos orgânicos adsorvidos na superfície da partícula para formar água e dióxido de carbono (Equação 24) (WETCHAKUN; WETCHAKUN; SAKULSERMSUK, 2018; AKERDI; BAHRAMI, 2019).

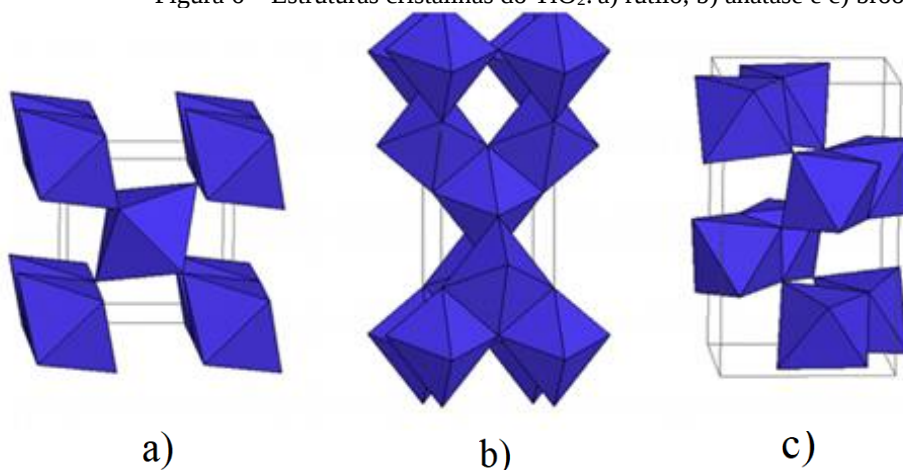


Uma grande variedade de semicondutores pode ser utilizada no processo de fotocatalise heterogênea, tais como TiO_2 , ZnO , CdS , SnO_2 , WO_3 , SiO_2 , ZrO_2 , Nb_2O_3 , Fe_2O_3 ,

SrTiO_3 , CeO_2 , Sb_2O_4 , V_2O_5 (NG *et al.* 2019; SARANAVAM *et al.* 2022). Estes materiais se destacam como fotocatalisadores por apresentarem propriedades tais como: foto-atividade (reatividade à luz); estabilidade em termos de foto-corrosão; serem biologicamente e quimicamente inertes; apresentarem aplicabilidade na região de ultravioleta/visível (UV-Vis); possuírem baixo custo; não apresentarem toxicidade e não oferecerem risco ao meio-ambiente (BONINGARI *et al.* 2018).

Dentre os semicondutores citados, o dióxido de titânio (TiO_2) é o mais extensamente aplicado para fotocatalise heterogênea (BASILE; MOZIA; MOLINARI, 2018; HORIKOSHI; SERPONE, 2020). Isto ocorre devido a seu amplo *band gap*, que varia em função da estrutura cristalina de banda em qual o TiO_2 se encontra, sendo elas e suas respectivas energias de *band gap*: rutilo (3,03 eV), anatase (3,23 eV) e brookita (3,14 eV) (DI PAOLA *et al.* 2014; UNIVERSITY OF COLORADO, 2020). Essas três estruturas cristalinas do TiO_2 estão apresentadas na Figura 6.

Figura 6 – Estruturas cristalinas do TiO_2 : a) rutilo, b) anatase e c) brookita



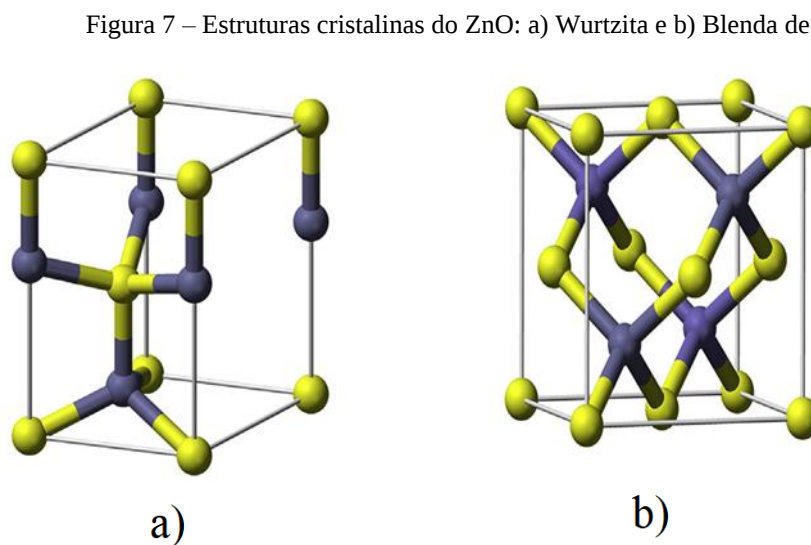
Fonte: Adaptado de University of Colorado (2020).

Dentre as estruturas cristalinas apresentadas na Figura 6, o rutilo e a anatase são as formas mais comuns de TiO_2 , enquanto a brookita é uma forma incomum e instável. Por ter uma estrutura mais aberta do que o rutilo, a anatase é mais eficiente quando utilizada em processos fotocatalíticos. Uma das formas disponível e mais utilizadas comercialmente de TiO_2 é a P25 da Evonik, antiga Degussa, que possui as duas estruturas em proporções de 25% de rutilo e 75% de anatase (IBHADON; FITZPATRICK, 2013; JAFARINEJAD, 2017; GIL; GALEANO; VICENTE, 2019).

Além do TiO_2 , outro semicondutor comumente utilizado na fotocatalise heterogênea é o óxido de zinco (ZnO) (STRBAC *et al.* 2017; ELHALIL *et al.* 2018; WETCHAKUN;

WETCHAKUN; SAKULSERMSUK, 2018). Esse, semelhantemente ao TiO_2 , apresenta um amplo *band gap* ($\sim 3,37$ eV). Devido a estes valores, ambos absorvem apenas uma pequena fração da radiação solar ($\sim 5\%$), referente a faixa de UV, atuando em comprimento de onda (λ) ≤ 425 nm (AKERDI; BAHRAMI, 2019; MAJUMDER *et al.* 2020; MANIKANIK; CHOPRA, 2022).

O ZnO é amplamente aplicado em diferentes campos, tais como eletrônicos, sensores, biossensores de gás, detectores de UV, diodos emissores de luz (LED), células solares e fotocatalisadores, em especial devido a suas propriedades elétricas, piezoelétricas, piroelétricas, ópticas e mecânicas (RAIZADA; SUDHAIK; SINGH, 2019). Além disso, também é biocompatível, biodegradável e biosseguro para aplicações medicinais e ambientais (NG *et al.* 2019). Existem duas formas de estrutura cristalina para o ZnO, a blenda de zinco (cúbica) e a wurtzita (hexagonal), Figura 7, sendo essa última mais estável e, portanto, a estrutura que o ZnO se apresenta em condições ambientes (KLINGSHIRN, 2007).



Fonte: Adaptado de Klingshirn (2007).

O mecanismo de fotocatalise heterogênea tanto para o TiO_2 quanto para o ZnO é semelhante, seguindo as Equações de 20 a 24, descritas no início deste item. O uso de ZnO apresenta, ainda, a vantagem de que, em geral, suas nanopartículas possuem uma grande relação volume/superfície (área superficial específica), conseqüentemente um número maior de locais ativos na superfície, facilitando a degradação de poluentes, além de alta absorção de ultravioleta e uma longa vida útil (LEE *et al.* 2016; STRBAC *et al.* 2017; ELHALIL *et al.* 2018; BOURAS *et al.* 2019; RAIZADA; SUDHAIK; SINGH, 2019).

Devido às suas características e versatilidade, o ZnO tem sido empregado como fotocatalisador para degradação de inúmeros tipos de contaminantes orgânicos, como pesticidas, corantes e compostos farmacêuticos (WANG *et al.* 2016; DIAZ-ÂNGULO *et al.* 2019; NG *et al.* 2019). Neste contexto, verifica-se que alguns autores conseguiram bons resultados aplicando o processo de fotocatalise heterogênea para degradação de contaminantes farmacêuticos, conforme pode ser observado na Tabela 3.

Tabela 3 - Trabalhos utilizando o processo de fotocatalise heterogênea, com ZnO ou TiO₂ como fotocatalisador, para degradação de contaminantes farmacêuticos.

Fármaco	C ₀ (mg·L ⁻¹)	Radiação	[Fotocatalisador] (mg·L ⁻¹)	t (min)	Degradação	Referências
Carbamazepina	8	UV-C	TiO ₂ - 500 ZnO - 500	60	100%	Martínez <i>et al.</i> (2011)
Ibuprofeno e tetraciclina	60	UV-C	ZnO - 10	180	75% 85%	Choina <i>et al.</i> (2015)
Ácido gentísico	15	Solar	ZnO - 1330	30	90%	Antil-Martini <i>et al.</i> (2017)
Alprazolam	9,3	UV-C e UV-A	TiO ₂ - 2000 ZnO - 1000	60	100%	Fincur <i>et al.</i> (2017)
Ibuprofeno, panadol e antipirina	10	Solar	ZnO - 250	600	100%; 85%; 70%	Akkari <i>et al.</i> (2018)
Carboplatina	10	UV-A	TiO ₂ - 200	60	100%	Kitsou <i>et al.</i> (2018)
Diclofenaco	20	UV-C	ZnO - 800	270	76%	Mugunthan; Saidutta; Jagadeeshbabu, (2019)
Metrodinazol	10	UV-C	ZnO - 1000	120	97%	Asgari <i>et al.</i> (2019)
Carbamazepina e diclofenaco	50	UV-A	TiO ₂ - 100	240	85% e 100%	El Mouchtari <i>et al.</i> (2020)

Fonte: o autor (2022).

Analisando a Tabela 3 verifica-se a eficiência do processo de fotocatalise heterogênea, seja com o óxido de zinco ou com o dióxido de titânio como fotocatalisadores, atingindo eficiências maiores que 75% na degradação de contaminantes farmacêuticos. Consta-se ainda que os resultados obtidos se deram para diferentes concentrações iniciais de fármacos e radiações distintas. Isto mostra a necessidade de avaliar com cuidado estes dois fatores.

É importante ressaltar que a análise dos mais variados tipos de resíduos farmacêuticos, humanos e veterinários, em diferentes matrizes ambientais só é possível em virtude da existência e aplicação de diferentes técnicas analíticas. O uso dessas associado a metodologias adequadas que devem ser precisas e eficazes é essencial quando se deseja realizar esse tipo de análise.

2.5 MÉTODOS ANALÍTICOS PARA DETERMINAÇÃO DE FÁRMACOS

Os métodos analíticos devem tornar possível a identificação e quantificação de contaminantes farmacêuticos na natureza. Além disso, as metodologias empregadas devem ser capazes de auxiliar no processo de avaliação das diferentes rotas de entrada dos mesmos, bem como do impacto causado ao meio ambiente (PAÍGA; SANTOS; DELERUE-MATOS, 2017).

Nesse contexto, o desenvolvimento e aperfeiçoamento de diferentes instrumentos e metodologias analíticas vêm facilitando cada vez mais a detecção dessa classe de contaminantes em diferentes matrizes ambientais, mesmo quando presentes em baixos níveis de concentração (BIALK-BIELINSKA *et al.* 2016; LOCATELLI *et al.* 2016). Encontra-se na literatura vários relatos do uso de diferentes métodos e técnicas analíticas para essa finalidade, com destaque para a espectrofotometria de ultravioleta/visível (UV/Vis) e a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).

2.5.1 Espectrofotometria de ultravioleta/visível

A espectrofotometria de ultravioleta/visível (UV/Vis) é uma das técnicas mais comumente utilizadas em laboratórios de química analítica, tendo a capacidade de produzir resultados precisos e confiáveis. Apresenta baixo custo, dispensa por vezes o preparo das amostras e pode ser utilizada para analisar uma grande variedade de compostos (HAMMOND, 2014; THOMAS; BURGESS, 2017).

É uma técnica de análise cujos sistemas de detecção são cada vez mais avançados, a fim de se obter uma melhora na sensibilidade, precisão e exatidão do método, além de

minimizar custos e tempo de análise. A maioria dos trabalhos presentes na literatura focam no estudo dos princípios básicos do método, no tratamento de dados espectrofotométricos ou em sua aplicação em campos específicos, como o meio ambiente. Nesse último caso, destaca-se a análise de compostos orgânicos como os contaminantes farmacêuticos, podendo a espectrofotometria de UV/Vis ser utilizada para identificar e quantificar a presença desses em matrizes ambientais (THOMAS; BURGESS, 2017; PASSOS; SARAIVA, 2019).

Ahmadi, Madrakian e Afkhami (2016) aplicaram a técnica de espectrofotometria de UV/Vis para a identificação da amoxicilina em água em concentrações variando entre $5 \cdot 10^{-6}$ e $0,001 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$. Para tal foi utilizado um procedimento baseado na formação de um derivado azo do fármaco investigado, com comprimento de onda de máxima absorbância de 332 nm.

Errayess *et al.* (2017) utilizaram esta técnica para realizar a identificação de oito compostos farmacêuticos do grupo das sulfonamidas em água. Para tal foram preparadas soluções estoque de $0,1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ dos fármacos em acetona ou ácido clorídrico e então diluídas em água, até uma concentração de $0,01 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, sendo posteriormente medidas as suas absorbâncias no comprimento de onda de 536 nm.

Yilmaz e Kadioglu (2017), também desenvolveram uma metodologia para identificação do hormônio estradiol em sua forma natural e sintética via UV/Vis. Para este fim, foi preparada uma solução estoque do fármaco, em metanol, em uma concentração de $0,01 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, em seguida sendo realizadas diluições e sua absorbância medida para uma faixa de concentração de 0,0005 a $0,012 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$. O comprimento de onda de máxima absorbância foi de 281 nm.

Já Silva *et al.* (2018) aplicaram uma metodologia envolvendo a mesma técnica analítica para a determinação da constante de ionização (pK_a) do fármaco nilutamida. Para tal foram preparadas soluções de $40 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ do fármaco estudado. O comprimento de onda analítico utilizado neste trabalho foi de 339 nm.

2.5.2 Cromatografia líquida de alta eficiência

A cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) é a técnica mais amplamente utilizada para análise de misturas químicas e uma das mais utilizadas para avaliar compostos farmacêuticos em matrizes ambientais (PEAKE *et al.* 2016; FANALI *et al.* 2017). Pode ser aplicada para analisar diferentes contaminantes dessa classe, com características e propriedades distintas (SUN, 2018).

Variados sistemas de detecção são usados na CLAE para analisar, identificar e quantificar misturas complexas de múltiplos compostos. Tal como a espectrofotometria de

UV/Vis, a espectrometria de massa (EM), a espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) e a espectroscopia de transformada de Fourier (FT-IR). Entre os detectores mais comumente utilizados estão o de UV/Vis, principalmente em virtude a sua conveniência e o de EM, em virtude de sua capacidade de detecção (alta sensibilidade analítica) e o seu amplo campo de aplicação (SCHRENK; CARTUS, 2017; FANALI *et al.* 2017; SUN, 2018).

Patrolecco *et al.* (2013) avaliaram a aplicação da CLAE com detector de ultravioleta como metodologia para identificação de nove fármacos (diclofenaco, cetoprofeno, naproxeno, ibuprofeno, fenoprofeno, fenofibrato, ácido clofíbrico, genfibrozila e carbamazepina) em água. Os autores usaram uma mistura de acetonitrila e água acidificada a pH 3,6 com ácido acético glacial como fase móvel. Os fármacos foram identificados nos comprimentos de onda (λ) de excitação de 230 nm e de emissão de 302 nm.

Gurke *et al.* (2015) desenvolveram uma metodologia via CLAE para identificação de 41 diferentes contaminantes farmacêuticos, em água, sendo esses descritos no trabalho como os mais prescritos e utilizados na cidade de Dresden na Alemanha. Dentre as classes de fármacos avaliadas destaca-se a presença de antifúngicos, anticonvulsivos, antibióticos, antipsicóticos, remédios cardiovasculares e antidepressivos. Para identificar esses contaminantes foi utilizado um equipamento de CLAE-Dionex com um espectrômetro de massa API 4000 acoplado. Duas fases móveis (FM), A e B, foram utilizadas sendo elas compostas por uma mistura de acetato de amônio e acetonitrila nas seguintes proporções, FM A (97:3) e FM B (5:95). Os autores utilizaram ainda ácido fórmico $0,05 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ para facilitar a eluição e separação dos compostos.

Ashfaq *et al.* (2017) aplicaram duas metodologias via CLAE para identificação de dois grupos de contaminantes farmacêuticos. O primeiro grupo consistiu nos fármacos ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, paracetamol, amlodipina e rosuvastatina. O segundo grupo consistiu dos fármacos gemifloxacino, moxifloxacina, *sparfloxacin* e ciprofloxacina. Para análise foi utilizado um equipamento de CLAE (Shimadzu 20) com detector de ultravioleta. As fases móveis consistiram em uma mistura de acetonitrila e $0,1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ e acetato de amônio a pH 5, em uma razão 50/50 para o grupo 1 e metanol e solução tampão de fosfato a pH 9 ($0,02 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$), em uma razão de 40/60 para o grupo 2. As detecções ocorreram nos comprimentos de onda de 254 nm para o grupo 1 e 279 nm para o grupo 2.

Afonso-Olivares; Sosa-Ferreta; Santana-Rodríguez (2017) desenvolveram uma metodologia via CLAE para identificar a presença de 23 contaminantes farmacêuticos em matrizes aquáticas. Para tal, foi utilizado um equipamento de CLAE Prostar 410 com detector de espectrometria de massa. A fase móvel foi constituída de água, contendo 0,015% de ácido

fórmico e metanol, em uma proporção de 90/10 por 1 min, sendo modificada para uma proporção de 60/40 por 20 min, 10/90 por 19 min e, por fim, voltando à proporção inicial por 3 min.

Thai *et al.* (2018) utilizaram uma metodologia via CLAE para identificação de 15 diferentes contaminantes farmacêuticos nos efluentes de quatro indústrias de fabricação de produtos farmacêuticos no Vietnã. Os fármacos avaliados foram: ampicilina, amoxicilina, cefaclor, cefixima, cefuroxima, cefotaxima, cefalexina, azitromicina, claritromicina, ofloxacina, norfloxacina, ciprofloxacina, sulfametoxazol e trimetoprima. Para análise foi utilizado um sistema CLAE acoplado a um espectrômetro de massa, AB Sciex. A fase móvel utilizada consistiu em uma mistura de acetonitrila contendo 0,1% de ácido fórmico e água ultrapura, uma razão de 5:95 por 1 min, 100:0 por 7 min e voltando a composição inicial por 2 min.

Além das metodologias de identificação utilizadas, outro aspecto fundamental na análise da degradação dos contaminantes farmacêuticos diz respeito ao acompanhamento cinético do tratamento utilizado.

2.6 ESTUDO CINÉTICO

Segundo Stefan (2018), ao longo dos anos, vários estudos têm sido publicados no que se refere a teoria e aplicação dos processos oxidativos avançados. Como qualquer outro processo que envolva a presença de reações químicas, os POA apresentam uma cinética reacional controladora do processo e que pode ser modelada.

Todos os POA compreendem duas etapas, a formação *in situ* dos radicais e a reação destes com os contaminantes alvo. Os mecanismos de formação dos radicais dependem de parâmetros específicos do processo, e podem ser afetados pelo projeto do sistema de tratamento e pela qualidade da água ou efluente a ser tratado. De uma maneira geral, a cinética de degradação de contaminantes orgânicos via POA (homogêneo ou heterogêneo) pode ser descrita fenomenologicamente por expressões de taxa de pseudo-primeira ordem (relação C/C_0 versus tempo), levando em consideração somente a concentração dos contaminantes em tratamento, como pode ser observado na Equação 25 (KHUZMAYO; CHIRWA, 2017; MIKLOS *et al.* 2018; XU *et al.* 2020; DEEPHI *et al.* 2021; MUESES *et al.* 2021).

$$-\ln \frac{C}{C_0} = k_1 t \quad (25)$$

Em que: C é a concentração ($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$) em um dado tempo; C_0 é a concentração inicial ($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$); k_1 é a constante de velocidade (min^{-1}) e t é o tempo (min).

Dentre os modelos de pseudo-primeira ordem empregados na literatura, os modelos propostos por Chan e Chu (2003) e He *et al.* (2016) merecem destaque. O modelo de Chan e Chu é descrito pela Equação 26.

$$C = C_0 \cdot \left(1 - \frac{t}{\rho + \sigma t}\right) \quad (26)$$

No qual, C é a concentração do fármaco ($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$) após o tratamento por processos oxidativos avançados em um tempo t (min); C_0 é a concentração inicial do fármaco ($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$), e os parâmetros $\frac{1}{\sigma}$ e $\frac{1}{\rho}$ representam, respectivamente a capacidade oxidativa do sistema (adimensional) e a constante de velocidade do sistema (min^{-1}). Os valores para os parâmetros σ e ρ são calculados com base na linearização da Equação 26, conforme expresso na Equação 27.

$$\frac{t}{\left(1 - \frac{C}{C_0}\right)} = \rho + \sigma t \quad (27)$$

A partir da Equação 27, pôde-se construir um gráfico de $\frac{t}{\left(1 - \frac{C}{C_0}\right)}$ *versus* t , obtendo-se uma reta, em que os coeficientes linear e angular correspondem, respectivamente a ρ e σ .

O modelo proposto por He *et al.* (2016), Equação 28, pode ser tido como uma simplificação do modelo de Langmuir-Hinshelwood, Equação 29, de forma a adaptá-lo a uma equação cinética de pseudo-primeira ordem.

$$-\frac{dC}{dt} = \frac{k_r K C}{1 + K C} \quad (28)$$

$$-\frac{dC}{dt} = k_r K C = k C \quad (29)$$

Em que, C é a concentração dos fármacos ($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$) e k a taxa da reação de pseudo-primeira ordem (min^{-1}).

A degradação dos fármacos também segue, em sua maioria, uma cinética de pseudo-primeira ordem (AHMAD *et al.* 2015), como pode ser observado no estudo realizado por Cizmic *et al.* (2017). Nesse trabalho, os autores avaliaram a degradação do fármaco praziquantel utilizando os POA, fotoperoxidação, UV/TiO₂/H₂O₂, e fotocatalise heterogênea, com TiO₂ como catalisador, além do processo de fotólise. Foi obtida uma degradação de pelo menos 90%, para cada um dos processos, após 180 min de reação. Todos os tratamentos seguiram cinéticas de pseudo-primeira ordem, com constantes de velocidade de $0,6302 \text{ min}^{-1}$ para o processo fotoperoxidação, $0,7090 \text{ min}^{-1}$ para o processo UV/TiO₂/H₂O₂, $0,2212 \text{ min}^{-1}$ para a fotólise e $0,2390 \text{ min}^{-1}$ para a fotocatalise.

Giannakis *et al.* (2017b) estudaram a degradação do fármaco iohexol em água, em efluente e em urina utilizando os processos de fotólise, fotoperoxidação e foto-Fenton. O processo fotoperoxidação foi o único capaz de degradar completamente o fármaco após 120 min de tratamento. Além disso, seguiu uma cinética de pseudo-primeira ordem, com constantes de velocidade de $0,7401 \text{ min}^{-1}$ (água), $0,3947 \text{ min}^{-1}$ (efluente) e $0,7815 \text{ min}^{-1}$ (urina).

Xin *et al.* (2020) examinaram a degradação do antibacteriano veterinário sulfadimetoxina, em uma concentração de aproximadamente $0,12 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ a partir do processo de fotoperoxidação. Os autores obtiveram uma eficiência de degradação do fármaco de 90% após 120 min de tratamento. A cinética reacional seguiu um comportamento de pseudo-primeira ordem, com constante de velocidade de $0,029 \text{ min}^{-1}$.

Deepthi *et al.* (2021) avaliaram a eficiência do processo de fotocatalise heterogênea utilizando uma combinação de TiO₂ e óxido de grafeno como catalisador para degradação do diclofenaco sob irradiação *sunlight*. Foram tratadas soluções do fármaco a $25 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, sendo verificada uma degradação de 98% após 30 min de tratamento. A cinética do processo acompanhou o modelo de pseudo-primeira ordem com a constante de velocidade apresentando valor de $0,994 \text{ min}^{-1}$.

Li *et al.* (2022) investigaram a degradação do antibiótico sulfamerazina utilizando o processo de fotocatalise heterogênea com compósitos de Bi₂O₃-TiO₂ atuando como fotocatalisador. Para tal, foram utilizadas soluções do fármaco em uma concentração de $100 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, tendo sido obtida uma degradação de 97,96% após 120 min de tratamento. O processo de degradação seguiu uma cinética de pseudo-primeira ordem, e a constante de velocidade obtida para o processo foi de $0,0356 \text{ min}^{-1}$.

Os processos oxidativos avançados citados nesses trabalhos são todos do tipo fotoquímico. Eles se caracterizam por um melhor desempenho na produção de radicais (aumento da quantidade produzida) a partir da utilização de diferentes tipos de radiação luminosa, em especial a ultravioleta. Para a sua aplicação se faz necessário o uso de reatores fotolíticos (SERPONE *et al.* 2017; KANAKARAJU; GLASS; OELGEMOLLER, 2018; MUESES *et al.* 2021).

2.7 REATORES FOTOLÍTICOS

Os reatores fotolíticos são vasos reacionais onde produtos de reação são gerados a partir do contato entre fotocatalisadores, reagentes e fótons. Esses reatores podem fazer uso de múltiplas lâmpadas, equipadas em série ou em paralelo, podendo envolver diferentes tipos de radiação luminosa com o objetivo de ocasionar uma reação fotoquímica (NGUYEN; WU, 2018; RUSSO *et al.* 2018b; KHAN; TAHIR, 2019; WANG *et al.* 2021).

Esses equipamentos oferecem como vantagens a possibilidade de se controlar a potência das fontes luminosas, o tempo de reação desejado, a atmosfera e a aplicação ou não de agitação. Além disso, a grande maioria dos reatores fotolíticos opera em sistemas fechados, de modo a garantir que as espécies reacionais presentes no reator absorvam completamente as irradiações luminosas utilizadas durante o processo (KATIC *et al.* 2018).

Quanto às suas características, os reatores fotolíticos podem ser projetados em diferentes geometrias (horizontais ou verticais) e modos operacionais que podem ser em batelada, de forma semicontínua ou contínua. É importante ressaltar que independentemente do tipo de reator é necessário garantir que a estrutura utilizada seja reflexiva. As fontes de irradiação podem ser internas ou externas, com presença de uma ou várias lâmpadas, aplicando exclusivamente um tipo de radiação luminosa ou a combinação de vários tipos (KOWALSKA; RAU, 2010; NOEL, 2017; ESPÍNDOLA *et al.* 2019; ENESCA, 2021).

Esses equipamentos apresentam como principais desvantagens os custos de projeto, construção e especialmente a eficiência com relação a energia necessária para operação (exceto os solares). É importante frisar que até mesmo as versões de bancada podem vir a ser custosas para os laboratórios de pesquisa (KATIC *et al.* 2018; SORIANO-MOLINA *et al.* 2019).

Segundo Crittenden *et al.* (2012), os reatores fotolíticos devem ser projetados de forma a garantir que toda fonte luminosa utilizada nos processos permaneça dentro do reator, de modo a ser absorvida pelas espécies em estudo. Os autores afirmam que para isso deve-se

fazer uso de superfícies refletivas, de forma que o caminho efetivo percorrido pela luz dentro de um reator fotolítico seja muito maior do que as dimensões físicas do próprio reator. Isso ocorre, uma vez que a luz será refletida uma série de vezes dentro do reator até que seja completamente absorvida pelas espécies em estudo. A partir desta afirmação é possível modelar matematicamente a ação da luz (taxa de fotólise) dentro de um reator fotolítico desconsiderando a distância da fonte luminosa para as amostras em estudo, utilizando as Equações 30 (um componente) e 31 (multicomponente).

$$r_{avg} = -\Phi(\lambda)P_{U-V} \quad (30)$$

$$r_{avg,j} = -\Phi(\lambda)_j f_j P_{U-V} \quad (31)$$

Em que, r_{avg} é a taxa média do processo de fotólise, $r_{avg,j}$ é a taxa média global do processo de fotólise do composto j no reator, P_{U-V} é a energia fotônica por unidade de volume ($\text{einstein} \cdot \text{cm}^{-3} \cdot \text{s}^{-1}$), f_j é a fração de luz absorvida por um componente j dentro do reator (adimensional) e $\Phi(\lambda)$ é o rendimento quântico, ou seja, a razão entre a taxa de reação de fotólise pela taxa de fótons absorvidos do sistema.

Como mencionado existem vários tipos de reatores fotolíticos. Dentre eles, destaca-se como mais comumente utilizado aqueles equipados com lâmpadas artificiais, devido à sua simplicidade de construção e operação experimental. Esses reatores vêm sendo utilizados no estudo da degradação de compostos e contaminantes orgânicos, inclusive os farmacêuticos, em misturas líquidas (WOLS *et al.* 2015; RUSSO *et al.* 2018b).

Romero *et al.* (2016) compararam a aplicação de diferentes reatores fotolíticos de bancada para degradação do fármaco metoprolol através do processo foto-Fenton. Para realizar a degradação foram utilizadas soluções de $50 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ do fármaco e concentrações de Ferro (Fe^{2+}) e de H_2O_2 de respectivamente, $10 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ e $150 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$. Os reatores utilizados foram de quatro tipos:

- Equipado com radiação artificial UV-C, consistindo em um vaso Pirex com capacidade para 2 L. Trata-se de um reator cilíndrico, montado verticalmente, com diâmetro interno de 11 cm e altura de 23 cm equipado com três lâmpadas de mercúrio de baixa pressão (Phillips TUV) de 8 W localizadas no centro do reator e emitindo radiação monocromática de 254 nm;
- Operando com radiação artificial UV-A, consistindo em um vaso Pyrex nas mesmas configurações do UV-C, porém equipado com 3 lâmpadas UV-A

(Phillips TL FAM) de 8 W cada, posicionadas no centro do reator, com um máximo de emissão em 365 nm;

- Utilizando por radiação solar artificial (SB), consistindo em um vaso tubular de 24 cm de comprimento e 2,11 cm de diâmetro com uma lâmpada de xenônio de 1 kW equipada na parte de cima do equipamento e emitindo radiação entre 300 e 500 nm;
- Consistindo em um reator solar parabólico (CPC) equipado com espelhos feitos de alumínio polido numa área equivalente a 0,228 m².

Os autores verificaram que o reator empregando radiação UV-A atingiu 100% de degradação em 7 min de processo, o SB 97,3% de degradação também em 7 min de processo, o UV-C obteve 100% de degradação em 20 min de processo e o CPC conseguiu uma degradação completa em 3 min de processo.

Lhotský *et al.* (2017) avaliaram a aplicação do processo de fotoperoxidação para tratar água contaminada por psicofármacos (cloridrato de amitriptilina, dosulepina, cloroprotixeno e butamirato) em uma área próxima a uma planta de produção de produtos farmacêuticos em operação a 80 anos na República Tcheca. Para tal, foram utilizados dois reatores fotolíticos de bancada, montados em série, equipados com 24 lâmpadas UV-C de 36 W (T8 G13 Philips) cada e operados em batelada. Os reatores eram cilíndricos, com 120 cm de altura, sendo as lâmpadas instaladas uniformemente ao redor. O volume operacional foi de 1500 L·h⁻¹ de água contaminada, com dosagem de H₂O₂ de 1 L·h⁻¹. Após 60 min de tratamento, cerca de 50% dos psicofármacos foram degradados, valor que subiu para aproximadamente 90% ao aumentar o tempo de tratamento da água contaminada para 150 min.

Somathilake *et al.* (2018) estudaram a degradação da carbamazepina em água utilizando fotólise direta (radiação UV-C) e os processos UV/H₂O₂ e UV/TiO₂. Para tal, foi utilizado um reator fotolítico de bancada, consistindo em um recipiente retangular equipado com 10 lâmpadas germicidas de baixa pressão (8 W), e emitindo radiação UV-C, com picos em 254 nm. Três diferentes intensidades de radiação UV-C foram testadas no tratamento, 0,6; 2,2 e 3,4 kW·m⁻³, empregando 1, 3 e 5 lâmpadas, respectivamente, as quais foram dispostas em cada lado do reator. Foram utilizadas no processo, soluções de 5 mg·L⁻¹ de carbamazepina, concentrações de H₂O₂ variando entre 10 e 100 mg·L⁻¹ e dosagens de TiO₂ de 0,5; 1 e 1,5 g·L⁻¹. Dentre os processos e combinação de parâmetros citados, o mais eficiente foi a fotoperoxidação, com concentração de H₂O₂ de 50 mg·L⁻¹ e radiação UV de 3,4 kW·m⁻³, tendo atingido a completa degradação do fármaco em 2 min de processo. Outras combinações

não degradaram completamente a carbamazepina ou o fizeram em um tempo consideravelmente maior.

De posse de diferentes arranjos e confecções dos reatores e dos tipos de lâmpada, torna-se cada vez mais comum conseguir obter êxito na degradação de diferentes poluentes. Contudo, sabe-se que não basta degradar o composto de interesse, é também necessário verificar a toxicidade das soluções antes e após o tratamento, uma vez que pode existir formação de compostos intermediários com características indesejáveis (MUESES *et al.* 2021; SARANAVAM *et al.* 2022).

2.8 TOXICIDADE

Ao trabalhar com processos oxidativos avançados para o tratamento de poluentes orgânicos, um fator importante a ser levado em consideração é que os intermediários formados durante os processos de degradação podem ser biologicamente mais ativos e consequentemente mais tóxicos do que os compostos originais. Por essa razão, avaliar a toxicidade é uma etapa crucial após a aplicação dos POA como tratamento (SHARMA; ARHMAD; FLORA, 2018; XIN *et al.* 2020).

Os testes de toxicidade baseiam-se nas respostas dos organismos quando em contato com contaminantes. São caracterizados em função de seus efeitos finais (alteração no crescimento, na germinação e na reprodução, além da letalidade), da duração (subcrônico, crônico, subagudo e agudo) e do modo de exposição (concentração ou dose), sendo uma etapa essencial na identificação de efeitos adversos causados por diferentes compostos químicos, incluindo os fármacos (VACCHI *et al.* 2016; SPARLING *et al.* 2016; GUPTA *et al.* 2022).

Para a realização dos testes ecotoxicológicos é necessário o uso de organismos com representação ecológica significativa, sensibilidade e disponibilidade. Além disso, a escolha das espécies-teste é frequentemente feita com base em razões logísticas (organismos fáceis de manter e reproduzir em laboratório) e muitas vezes aplicada em mais de um representante por biota, a fim de averiguar os efeitos em diferentes organismos (BEIRAS, 2018). Sendo assim, para se avaliar os efeitos toxicológicos nos ecossistemas em diferentes níveis taxonômicos, uma grande variedade de espécies pode ser utilizada nestes testes, tais como algas, bactérias, peixes e invertebrados (BALLS; COMBES; WORTH, 2019).

Em conjunto com os ensaios envolvendo animais, testes de toxicidade empregando vegetais, avaliando a germinação de sementes, têm se tornado cada vez mais comuns, destacando-se seu uso principalmente devido a simplicidade, sensibilidade, baixo custo e

utilização de quantidades relativamente pequenas de amostra no processo (PRIAC; BADOT; CRINI, 2017). São análises que tem por princípio a avaliação dos efeitos fitotóxicos que podem ser ocasionados nas plantas, seja durante a germinação ou no desenvolvimento das raízes (taxa de crescimento da radícula), observando qualquer alteração que gere um comprometimento à maturação e sobrevivência da planta (DUARTE *et al.* 2018; YANG *et al.* 2021).

Algumas das espécies mais comumente utilizadas nestes testes são: o trigo (*Triticum aestivum*), o rabanete (*Raphanus spp*), o trevo vermelho (*Trifolium pratense*), o pepino (*Cucumis sativus*) e a alface (*Lactuca sativa*) (PRIAC; BADOT; CRINI, 2017). Dentre elas, a alface (*Lactuca sativa*) tem uso bastante destacado, já que possui características de sensibilidade que a tornam propícia para avaliação de germinação e crescimento. Além disso, seus processos e reações durante os ciclos de germinação e desenvolvimento são semelhantes com uma grande variedade de espécies de sementes e plantas, podendo as representar de uma maneira geral. Por causa disso, a *Lactuca sativa* é considerada por algumas agências como a *International Organization for Standardization* (ISO), a *United States Environmental Protection Agency* (USEPA) e a Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OECD), como semente/planta modelo para realização de testes de toxicidade (LYU *et al.* 2018).

Liu *et al.* (2016) investigaram a toxicidade de uma solução do fungicida clibazol após tratamento por fotólise, em água, utilizando a lentilha-de-água (*Lemna minor*). Os autores observaram uma queda de 63% na toxicidade após o tratamento, verificando assim que os compostos formados durante a degradação são menos tóxicos que o fármaco estudado.

Napoleão *et al.* (2018) avaliaram a toxicidade dos fármacos diclofenaco, dipirona, paracetamol e ácido acetilsalicílico, presentes em efluentes de ETE, pós-tratamento por foto-Fenton. Para tal foram utilizadas sementes de beijo-de-frade (*Impatiens balsamina*) e crista-de-galo (*Celosia cristata*), além do grão de trigo (*Americano Hard*). Os testes de toxicidade demonstraram que o processo foto-Fenton não ocasionou a geração de intermediários tóxicos, uma vez que todas as sementes que foram analisadas germinaram.

Loveira *et al.* (2019) investigaram a toxicidade do fármaco imazalil após o tratamento pelo processo foto-Fenton solar em uma planta piloto instalada em Buenos Aires na Argentina. Os autores utilizaram sementes de alface (*Lactuca sativa*) e verificaram uma inibição da germinação em todas as amostras não tratadas de imazalil, enquanto após a aplicação do processo foto-Fenton solar, a germinação e crescimento das sementes atingiu

valores próximos a 80% daqueles verificados no controle negativo, indicando uma redução na toxicidade das soluções de imazalil após a aplicação do tratamento.

Nippes *et al.* (2021) estudaram a toxicidade dos fármacos paracetamol, diazepam e nicotina utilizando sementes de *Lactuca sativa*, após o tratamento pelos processos Fenton, foto-Fenton e fotoperoxidação utilizando radiações UV-C, UV-A e solar natural durante 180 min. Os autores obtiveram uma redução média de 60% na germinação das sementes para os ensaios envolvendo o diazepam.

Rodrigues-Silva *et al.* (2022) avaliaram a toxicidade do fármaco antibiótico isoniazida utilizando sementes de *Lactuca sativa*, após o tratamento via processo foto-Fenton utilizando radiação solar natural e artificial durante 60 min. Após o tratamento não foram verificadas alterações significativas na germinação e crescimento das sementes estudadas.

3 METODOLOGIA

Estão descritas nesta seção as etapas da pesquisa desenvolvida para a degradação da mistura de fármacos lamivudina e zidovudina utilizando processos oxidativos avançados homogêneos e heterogêneo em diferentes matrizes, sendo estas: mistura aquosa, efluente sintético e efluente industrial farmacêutico.

3.1 SOLUÇÕES ESTOQUE DA MISTURA DE FÁRMACOS EM MEIO AQUOSO

Foi preparada uma solução estoque da mistura dos fármacos lamivudina e zidovudina, em meio aquoso, na concentração de $1000 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, em água e metanol (Merck), com razão volumétrica de 9:1. As soluções de trabalho foram preparadas a partir da diluição da solução estoque exclusivamente em água destilada. Ambos os fármacos foram cedidos pelo Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (LAFEPE), o lote de cada um deles, sua data de fabricação e de validade estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4 – Lotes, datas de fabricação e validade dos fármacos: lamivudina e zidovudina.

Fármaco	Lote	Data de Fabricação	Data de Validade
Lamivudina	17933	04/07/2018	04/03/2022
Zidovudina	17925	04/07/2018	07/11/2021

Fonte: o autor (2022).

3.2 IDENTIFICAÇÃO DOS FÁRMACOS VIA CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA

A metodologia utilizada para identificação e quantificação dos fármacos lamivudina e zidovudina via cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) se deu conforme proposto por Lucena *et al.* (2018). Para tal, confirmou-se os tempos de retenção de cada um dos compostos e, em seguida, construiu-se uma nova curva analítica, utilizando a mistura dos fármacos nas concentrações de 1, 2, 3, 5, 6, 8, 10, 20 e $30 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ (pontos em quadruplicata) de modo a verificar a confiabilidade do método empregado. Vale ressaltar que o equipamento utilizado foi um CLAE (Shimadzu SS-550), equipado com uma coluna cromatográfica ULTRA C18 ($5 \mu\text{m}$; $4,6 \times 250 \text{ mm}$), operando em fase reversa e equipado com detector espectrofotométrico de ultravioleta/visível (UV/Vis). A fase móvel utilizada consistiu em acetonitrila/água ultrapura numa razão 65:35 e o tempo de corrida foi de 8 min.

Para fins de confirmação da confiabilidade da metodologia, foram avaliados os seguintes parâmetros: linearidade, precisão (através da avaliação da reprodutibilidade), exatidão e limites de quantificação (LQ) e limite de detecção (LD). A linearidade foi avaliada a partir do coeficiente de correlação (r) da curva analítica construída em conjunto com a aplicação do teste de Grubb's (GRUBB'S; BECK, 1972) conforme descrito pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (INMETRO) (BRASIL, 2003; INMETRO, 2020). A precisão foi determinada com base no coeficiente de variância (CV), conforme descrito na Resolução RDC N^o 166 da ANVISA (BRASIL, 2017). Por fim, os limites de quantificação e de detecção foram calculados com base no documento CGCRE-008 do Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (INMETRO, 2020).

3.2.1 Extração dos fármacos

A fim de garantir que as amostras da mistura dos fármacos em estudo analisadas por CLAE estivessem na mesma matriz da fase móvel (FM) utilizada, um método de recuperação por extração sólido-líquido (ESL) foi aplicado. Para tal, foram empregados cartuchos poliméricos Strata-X (500 mg/6 mL – Phenomenex) operando em fase reversa e uma bomba peristáltica (Wilson), com vazão de $10 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, conforme descrito por Napoleão *et al.* (2018).

Condicionou-se a fase estacionária ao empregar 10 mL da mistura acetonitrila/água ultrapura (65:35), seguidos de 10 mL de água ultrapura. Após o condicionamento do cartucho, a amostra contendo a mistura dos fármacos foi percolada e, em seguida, foi realizada a eluição com a FM. As amostras foram coletadas em balões volumétricos de 10 mL e então filtradas em membrana microporosa de $0,22 \mu\text{m}$, sendo por fim transferidas para os *vials*.

Em conjunto com a metodologia via CLAE aplicando ESL, foi desenvolvida uma metodologia via espectrofotometria de ultravioleta/visível (UV/Vis) para identificação e quantificação da mistura lamivudina/zidovudina, de modo a minimizar os custos associados. Desse modo, a metodologia de espectrofotometria UV/Vis foi utilizada para avaliação e otimização das condições de trabalho dos processos de degradação, enquanto o método via CLAE foi aplicado no acompanhamento cinético e para quantificar a degradação nas melhores condições de trabalho encontradas.

3.3 IDENTIFICAÇÃO DOS FÁRMACOS VIA ESPECTROFOTOMETRIA DE ULTRAVIOLETA /VISÍVEL

Inicialmente foi feita uma varredura espectral (*scan*), no espectrofotômetro de UV/Vis (Thermoscientific), de 200 a 500 nm de uma solução de 15 mg·L⁻¹ diluída a partir da solução estoque descrita no item 3.1. Neste caso, os fármacos foram analisados em conjunto a fim de identificar o comprimento de onda de máxima absorbância (λ_{max}) da mistura. Vale ressaltar que, em estudos prévios, constatou-se que a variação do pH não conduz a deslocamento do comprimento de onda. Em seguida, foi construída uma curva analítica nas mesmas concentrações citadas no item 3.2, sendo avaliados os parâmetros de linearidade, coeficiente de variância, LD e LQ, de modo análogo ao realizado no item 3.2.

3.4 PROJETO E CONSTRUÇÃO DE REATOR FOTOLÍTICO DE BANCADA COM RADIAÇÃO COMBINADA E CUSTOS ASSOCIADOS

Para realização dos experimentos envolvendo a degradação da mistura dos contaminantes farmacêuticos em estudo, um reator fotolítico de bancada, equipado com lâmpadas emissoras de diferentes tipos de radiação foi construído. Esse reator foi desenvolvido com o objetivo de identificar e avaliar a combinação mais eficiente de irradiação luminosa para cada tipo de processo oxidativo avançado aplicado. Por fim, uma análise dos custos associados ao projeto, construção e operação do reator foi realizada, levando em consideração as potências das lâmpadas e o valor médio do kWh no estado de Pernambuco em 2021.

3.5 TRATAMENTO DOS FÁRMACOS UTILIZANDO PROCESSOS OXIDATIVOS AVANÇADOS HOMOGÊNEOS – SOLUÇÃO AQUOSA

Nesta etapa a mistura aquosa dos fármacos lamivudina e zidovudina foi estudada quanto a sua degradação frente aos processos oxidativos avançados foto-Fenton (H₂O₂/Fe²⁺/h ν) e fotoperoxidação (h ν /H₂O₂). Os ensaios foram realizados no reator fotolítico de bancada descrito no item 3.4, sob variadas configurações das radiações. De forma adicional, foi ainda analisado o processo de fotólise para cada uma das radiações empregadas.

Inicialmente, um estudo preliminar para degradação foi realizado empregando os processos supracitados. Desse modo, ensaios em triplicada e sob cada uma das radiações presentes (UV-C, UV-A e *sunlight*) foram realizados. Para tal, foram utilizados béqueres, com capacidade para 100 mL. Nesses foram adicionados 50 mL da mistura aquosa contendo os

dois contaminantes farmacêuticos nas concentrações de $15 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ de cada. A concentração de peróxido de hidrogênio (Êxodo científica, 35%) ($[\text{H}_2\text{O}_2]$) utilizada foi de $100 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, a concentração de ferro ($[\text{Fe}]$) de $1 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ (na forma de $\text{FeSO}_4\cdot 7\text{H}_2\text{O}$ – F Maia) e o pH inicial empregado encontrava-se entre 5 e 6 (natural da solução) nos processos de fotólise e fotoperoxidação, enquanto para o processo foto-Fenton foi fixado entre 2 e 3. O ajuste do pH das soluções foi realizado com uma solução de H_2SO_4 ($0,1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) ou NaOH ($0,1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$). O período de exposição à radiação de cada um dos processos foi de 60 min.

Todas as amostras foram quantificadas antes e após a realização dos ensaios de degradação por espectrofotometria de UV/Vis. Logo, a eficiência dos POA foi obtida em função da porcentagem de degradação da mistura dos fármacos frente a cada processo estudado.

3.5.1 Influência dos parâmetros operacionais e aplicação de irradiação combinada nos processos de degradação

De posse dos resultados do estudo preliminar para cada um dos POA avaliados foram realizados experimentos a fim de determinar a influência dos parâmetros operacionais $[\text{H}_2\text{O}_2]$, para ambos os processos, e $[\text{Fe}]$, quando aplicado. As concentrações de H_2O_2 de 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800 e $900 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ foram avaliadas. Em seguida, após a definição da $[\text{H}_2\text{O}_2]$ mais eficiente, esta foi fixada e empregou-se diferentes $[\text{Fe}]$ (0,5; 1,0; 2,0; 3,0; 4,0 e $5,0 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$) para degradação de 50 mL da solução de trabalho. Estes ensaios foram realizados com período de exposição de 60 min para cada uma das radiações (UV-C, UV-A e *sunlight*) individualmente (ensaios em triplicata).

Definida a influência das $[\text{H}_2\text{O}_2]$ e de $[\text{Fe}]$, foram realizados, em seguida, os ensaios de degradação com aplicação de radiação combinada nas melhores condições operacionais para ambos os processos, utilizando 50 mL da solução de trabalho, sendo todos os experimentos realizados em triplicata. Os tipos de combinações utilizados foram: 1) duas a duas em paralelo (UV-C e UV-A; UV-C e *sunlight*; UV-A e *sunlight*); 2) duas a duas em série (UV-C seguida de UV-A; UV-C seguida de *sunlight*; UV-A seguida de *sunlight*, bem como as demais combinações dessas radiações); 3) as três radiações em paralelo. Todos os testes foram realizados expondo a solução de trabalho a 60 min para os experimentos em paralelo e a 120 min para os testes em série, sendo 60 min para cada irradiação.

3.5.2 Avaliação do efeito da distância da amostra até a fonte luminosa para degradação via POA empregando reator fotolíticos de bancada

Uma vez determinada as melhores condições operacionais ($[H_2O_2]$; $[Fe]$ e tipo de radiação (isolada ou combinada)) para ambos os POA aplicados, o tempo de exposição em cada um dos processos foi estendido, com alíquotas sendo retiradas nos tempos de 60, 90, 120, 150 e 180 min. Tendo em vista que a taxa de reação em processos fotolíticos pode depender da distância que um composto se encontra da fonte de luz/irradiação (item 2.7), foram estudados a degradação da solução de trabalho (50 mL), nos tempos supracitados, em duas diferentes distâncias da amostra até a fonte luminosa: 1) 36 cm (fundo do reator – posição BAIXA) e 2) 12 cm (posição ALTA). Nessa última posição, utilizou-se um apoio que encaixa completamente dentro do reator e eleva seu fundo até a posição desejada (definida com base na distância do reator empregado em estudos anteriores realizados no Laboratório de Engenharia Ambiental e da Qualidade).

3.6 TRATAMENTO DOS FÁRMACOS UTILIZANDO FOTOCATÁLISE HETEROGÊNEA – MISTURA AQUOSA

Para análise da eficiência do processo de fotocatalise heterogênea na degradação da mistura de fármacos lamivudina e zidovudina foram preparados diferentes fotocatalisadores. Foram eles: placas de latão calcinadas e placas de latão revestidas com dois tipos de dióxido de titânio.

3.6.1. Preparo do fotocatalisador

A eficiência da fotocatalise heterogênea foi avaliada, inicialmente, utilizando placas de latão calcinadas para tratar a mistura aquosa dos fármacos lamivudina e zidovudina. Para tal, foram utilizadas placas de latão comercial (5 x 5 cm), constituídas por 70% de cobre e 30% de zinco (aproximadamente). Estas placas foram perfuradas nas quatro pontas, de modo a garantir que ficassem suspensas, por fio de *Kanthal*, dentro do reator utilizado para degradação da solução de trabalho. Em seguida, foram lavadas com água destilada e uma solução de detergente neutro (Merck) a 10%. Por fim, foram limpas com álcool p.a. (Neon, 99,8%), para retirar resíduos de gorduras e graxas presentes em sua superfície e secas de forma homogênea utilizando ar comprimido.

Para garantir a formação dos óxidos da liga foi utilizada uma metodologia adaptada de Chou *et al.* (2017) e Eisa *et al.* (2019), onde as placas de latão limpas foram calcinadas em

forno mufla (Linn – Elektro Therm) a uma temperatura de 500°C durante 2 h, empregando uma rampa de aquecimento de 10°C·min⁻¹. As massas das placas foram determinadas antes e após o processo de calcinação em balança analítica (Bel).

Após este tratamento térmico, as placas de latão foram recobertas utilizando suspensões de dióxido de titânio (TiO₂). Para preparo das suspensões dois tipos diferentes de dióxido de titânio foram empregados, o primeiro deles (A) contendo TiO₂-P25 (Evonik), e o segundo (B) contendo TiO₂-2310 (Kronos).

3.6.1.1. Preparo das suspensões fotocatalíticas

Duas suspensões foram preparadas conforme metodologia adaptada de Ribeiro *et al.* (2020), ambas contendo uma massa total de 220 g de uma mistura contendo o catalisador. Essa massa foi dividida em 180 g de água destilada, 5 g de PVA e 35 g do TiO₂ selecionado.

Inicialmente, a massa de água destilada selecionada foi acidificada a pH 4, utilizando ácido nítrico 1 mol·L⁻¹ de forma a garantir a estabilidade da solução. Em seguida, a solução foi aquecida a 80°C e adicionou-se o poliacetato de vinila (P.A.), sendo este dissolvido sob agitação com o auxílio de um agitador magnético com aquecimento. Após esta dissolução, a solução foi resfriada a temperatura ambiente (28 ± 3°C) e, em seguida, adicionado lentamente o dióxido de titânio selecionado. O procedimento foi realizado com auxílio de banho ultrassônico (ELMASONIC EASY 60 H) por períodos intercalados de 15 min.

Posteriormente a dissolução completa das duas soluções preparadas, A e B, estas foram mantidas sob agitação durante 24 h. Ao final deste período as amostras estavam prontas para utilização no recobrimento das placas de latão calcinadas.

3.6.1.2. Imobilização do TiO₂

As placas de latão foram recobertas utilizando a técnica de *washcoating*, com recobrimentos sucessivos. Para tal, foi utilizada uma máquina de *washcoating* de fabricação do grupo de pesquisa, conforme Figura 8.

Figura 8 – Máquina de *washcoating* de fabricação do grupo de pesquisa.



Fonte: O autor (2022).

A máquina ilustrada na Figura 8 consiste em 2 regiões distintas, um painel e um suporte de metal. No painel são determinadas as posições iniciais e finais de operação do suporte, sua altura e a velocidade de movimentação. Já o suporte de metal foi utilizado para manter as placas de latão suspensas sobre as soluções contendo TiO_2 .

As placas foram imersas na suspensão fotocatalítica a uma velocidade constante de $4 \text{ cm} \cdot \text{min}^{-1}$, permanecendo submersas durante 1 min. Após imersão, na velocidade citada, estas placas foram conduzidas a centrífuga (Quimis) por 30 s em uma rotação de 450 rpm. Após cada recobrimento as placas foram secas em uma estufa (Biopar) a 150°C durante 15 min.

Este procedimento de recobrimento foi repetido até atingir as duas razões de catalisador (TiO_2) estudadas, $0,2 \text{ mg} \cdot \text{cm}^{-2}$ e $0,6 \text{ mg} \cdot \text{cm}^{-2}$, definidas com base na literatura e trabalhos anteriores do grupo de pesquisa. Deste modo, as placas foram pesadas antes e após cada recobrimento e a massa de dióxido de titânio adicionada para cada uma das razões sendo definida com base na Equação 32.

$$m = qA \quad (32)$$

Em que, m é a massa de TiO_2 adicionada, q a razão de TiO_2 do sistema e A área das placas de latão, 50 cm^2 .

Após atingir a massa de recobrimento desejada as placas foram mais uma vez calcinadas em forno mufla por 2 h a 400°C com rampa de aquecimento de 5°C por minuto.

3.6.2. Caracterização do fotocatalisador

Os fotocatalisadores foram, então, caracterizados em duas etapas. A primeira delas envolvendo diretamente os dióxidos de titânio A e B e a segunda as placas de latão originais, calcinadas e após o processo de revestimento com as suspensões de TiO_2 .

Os dióxidos de titânio foram caracterizados pelas técnicas de espectroscopia o infravermelho por transformada de Fourier (FT-IR), difratometria de raios X (DRX) e adsorção/dessorção de N_2 (Brunauer-Emmett-Teller - BET). Para as placas de latão foram utilizadas as técnicas de DRX e microscopia eletrônica de varredura (MEV),

O espectro no infravermelho por transformada de Fourier (FT-IR) foi obtido utilizando um espectrômetro Bruker Vertex 70, operando por transmitância. Para tal, as amostras de dióxido de titânio foram misturadas e homogeneizadas com brometo de potássio (KBr) numa proporção amostra/reagente de 1:20. Em seguida, esta mistura foi seca em estufa durante 10 min a $140 \pm 1^\circ\text{C}$ e posteriormente prensada a 10 ton por 20 s para a formação de pastilhas, necessárias para a análise no equipamento. Os dados de medição do espectrômetro foram coletados em 32 varreduras com uma resolução de 2 cm^{-1} e intervalo de medição na faixa do infravermelho variando entre 4000 e 400 cm^{-1} .

Para as análises por DRX foi utilizado um difratômetro de raios-X (BRUKER D2-PHASER), com radiação do tipo $\text{Cu K}\alpha$, operando com passo angular de $1,0^\circ$, comprimento de onda de $0,15418\text{ nm}$ e faixa angular entre 5 e 80° (2θ). A velocidade de rotação do goniômetro foi de 15 rpm enquanto a velocidade de varredura do equipamento foi estabelecida em $1,2^\circ\cdot\text{min}^{-1}$. As amostras sólidas, em pó, de ambos os TiO_2 foram analisados após condicionamento em porta amostra. As placas de latão foram cortadas, imobilizadas no porta amostra e analisadas diretamente no equipamento.

As amostras de TiO_2 em pó foram avaliadas para a obtenção de sua área superficial, volume e diâmetro médio de poros através da análise por adsorção/dessorção de N_2 . Neste caso, foi utilizado um equipamento Quantachrome (Nova Instrument) operando a 77 K . As amostras foram aquecidas por um período de 8 h , sob vácuo, a 353 K , com a área superficial sendo obtida com base na equação padrão de Brunauer-Emmett-Teller (BET) enquanto o volume e diâmetro dos poros foram determinados utilizando o modelo *Non-local Density Functional Theory* (NLDFT).

Por fim, a análise por MEV foi utilizada para obter a morfologia de superfície das placas de latão. Para tal, foi utilizado um microscópio eletrônico de varredura de modelo MEV Tescan Vega3, onde avaliou-se as amostras de placas cortadas. Estas foram metalizadas

com ouro e conduzidas as análises. A distância de trabalho para as análises foi de 12 a 15 mm, com tensão de aceleração de 30 kV.

Após a caracterização dos fotocatalisadores, foi avaliada a eficiência de cada um deles a partir dos ensaios de fotocatalise heterogênea.

3.6.3 Ensaios de degradação

Anterior aos ensaios de fotodegradação foi avaliado se há contributo do processo adsorptivo por parte dos catalisadores. Para tal, a amostra contendo os fármacos foi exposta ao contato com as placas de latão calcinadas por um período de 300 min.

Para avaliar a eficiência do processo fotocatalítico heterogêneo na degradação dos fármacos lamivudina e zidovudina foram utilizadas, inicialmente, as placas de latão calcinadas. Estas foram suspensas em béqueres de vidro circular (reator) com capacidade para 250 mL (área superficial de 63,62 cm²) utilizando fio de *Kanthal* e imersas em 50 mL da solução de trabalho. O tratamento foi realizado sob agitação com bastão magnético e testadas as diferentes radiações (UV-C, UV-A e *sunlight*) de forma isolada. Todos os ensaios foram realizados em triplicata, com as amostras sendo analisadas por um período de 300 min e as realizadas inicialmente de 10 em 10 min durante a primeira hora e posteriormente de 30 em 30 min. Vale frisar que, de modo a não interferir no resultado do processo, as alíquotas foram analisadas no espectrofotômetro de UV-Vis e retornaram para o reator.

Em virtude do aquecimento gerado nas placas pela irradiação luminosa (com a solução atingindo 50°C), que poderia ocasionar redução do volume da solução de trabalho, os béqueres foram colocados em um recipiente Pirex retangular (capacidade para 2 L) contendo água e gelo. Para garantir que a temperatura não se elevasse comprometendo o tratamento, esta mistura de água e gelo foi renovada a cada 30 min, mantendo-se a temperatura das amostras entre 10 e 20°C. Neste estudo e em todos os ensaios de degradação posteriores realizados para a fotocatalise heterogênea foi utilizada a posição de trabalho ALTA.

Em seguida, foi avaliada a eficiência do processo de fotocatalise heterogênea aplicando as placas de latão calcinadas e revestidas com os dióxidos de titânio (A) e (B), para ambas as razões de TiO₂ aplicadas, 0,2 mg·cm⁻² e 0,6 mg·cm⁻². Para esta etapa do estudo foram utilizadas as mesmas condições operacionais dos testes com as placas de latão sem revestimento.

3.7 TRATAMENTO DOS FÁRMACOS UTILIZANDO PROCESSOS OXIDATIVOS AVANÇADOS – EFLUENTE SINTÉTICO

Definidas as melhores condições de trabalho e o rendimento dos POA homogêneos e heterogêneo para degradação da solução de trabalho, passou-se ao estudo da eficiência destes processos para tratar um efluente sintético (ES). A composição do ES se deu com sais inorgânicos e outros compostos orgânicos, conforme descrito por Takdastan *et al.* (2016) e Wamba *et al.* (2019). O objetivo do uso desse ES foi testar a capacidade dos tratamentos via POA em degradar a mistura dos fármacos lamivudina e zidovudina em um meio contendo altas concentrações salinas e outros compostos orgânicos, ou seja, aplicando condições intermediárias entre uma solução aquosa e um efluente hospitalar ou de indústria farmacêutica. Os componentes presentes no ES e suas concentrações estão expostos na Tabela 5.

Tabela 5 – Componentes e suas concentrações no efluente sintético.

Componentes	Concentração (mg·L ⁻¹)	Componentes	Concentração (mg·L ⁻¹)
Lamivudina	15	Sulfato de sódio	25
Zidovudina	15	Cloreto de sódio	25
Sacarose	25	Carbonato de sódio	25
Glucose	15	Acetato de sódio	20
Ureia	20	Carbonato de magnésio	25
Fosfato de amônio	20	Nitrato de potássio	10

Fonte: o autor (2022).

A eficiência dos tratamentos empregados na degradação do ES foi determinada após análise via espectrofotometria de UV-Vis e CLAE. Para esta última técnica, as amostras foram analisadas após procedimento de extração sólido-líquido, conforme descrito no item 3.2.1.

3.7.1 Tratamentos homogêneos

As soluções de trabalho contendo o efluente sintético preparado foram avaliadas frente aos POA homogêneos fotoperoxidação e foto-Fenton. Para os POA homogêneos foram consideradas as melhores condições operacionais encontradas nos ensaios envolvendo a mistura aquosa dos fármacos lamivudina e zidovudina, tanto para a [H₂O₂] e de [Fe] quanto para a combinação das radiações aplicadas. Em seguida, as [Fe] foram reavaliadas nas mesmas concentrações testadas para a mistura aquosa, ou seja, 0,5; 1; 2; 3; 4 e 5 mg·L⁻¹. Essa

etapa do estudo foi realizada a fim de verificar se a presença de compostos orgânicos e sais inorgânicos na solução de efluente sintético exerce influência na eficiência da reação foto-Fenton. Os tempos de exposição estudados foram de 60, 90, 120, 150 e 180 min para ambos os processos, com o estudo da [Fe] sendo conduzido apenas para 60 min.

3.7.2 Tratamento heterogêneo

O tratamento do efluente sintético empregando a fotocatalise heterogênea se deu nas mesmas condições experimentais do item 3.6.3, empregando as placas de latão sem recobrimento, calcinadas e recobertas com as duas razões de TiO_2 descritas no item citado. O tempo total de tratamento foi de 300 min para os três tipos de radiação até aqui utilizadas (UV-C, UV-A e *sunlight*).

3.8 ESTUDO CINÉTICO

Uma vez avaliados os processos de degradação para a mistura de fármacos lamivudina e zidovudina, a cinética reacional para os três processos estudados (fotoperoxidação, foto-Fenton e fotocatalise heterogênea) foi avaliada com base nas melhores condições experimentais obtidas. Tendo sido realizados ensaios tanto em meio aquoso quanto na forma de efluente sintético. O acompanhamento cinético foi realizado via espectrofotometria de ultravioleta/visível (UV/Vis).

3.8.1 Processos oxidativos avançados homogêneos

Nesta etapa, soluções aquosas de 50 mL contendo $15 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ dos fármacos em estudo foram irradiadas por 180 min, com alíquotas sendo analisadas nos tempos de 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 150 e 180 min. De forma a não interferir no resultado da análise, as alíquotas analisadas foram retornadas para o recipiente durante todo o processo.

Sendo determinada a concentração em cada ponto da avaliação cinética, para ambos os POA estudados, tanto em meio aquoso como em efluente sintético, a modelagem do processo de degradação pôde ser realizada utilizando os modelos de pseudo-primeira ordem desenvolvidos por Chan e Chu (2003) e He *et al.* (2016). Os dados experimentais obtidos foram ajustados aos modelos utilizando o *software Origin 8.0*, com os ajustes sendo avaliados através do cálculo dos coeficientes de regressão linear (R^2) e da soma quadrática dos resíduos.

3.8.2 Processos oxidativos avançados heterogêneos

Assim como determinado para os POA homogêneos, uma vez determinada as melhores condições experimentais para fotocatalise heterogênea, considerando a razão de recobrimento de TiO₂ e as irradiações testadas, foi realizado um estudo cinético para determinar a cinética reacional do processo de degradação. Para tal, foram utilizadas as condições estabelecidas no item 3.6.3.

A cinética do processo de degradação dos fármacos lamivudina e zidovudina via fotocatalise heterogênea foi descrita utilizando o modelo simplificado de Langmuir-Hinshelwood, que é descrito por uma equação de pseudo-primeira ordem. Este modelo foi também utilizado por Lin *et al.* (2009); Martínez *et al.* (2011); Xu *et al.* 2020 e Deepthi *et al.* (2021) para determinação do comportamento de degradação de poluentes farmacêuticos e derivados.

Após o estudo cinético, a mistura dos fármacos lamivudina e zidovudina submetida aos processos de fotoperoxidação, foto-Fenton e fotocatalise heterogênea foi avaliada quanto sua degradação e formação de intermediários utilizando CLAE.

3.9 ENSAIOS DE TOXICIDADE

Os ensaios de toxicidade foram realizados utilizando sementes expostas às soluções dos fármacos antes e após tratamento com os POA de fotoperoxidação, foto-Fenton e fotocatalise heterogênea nos meios aquoso e sintético. Para estes ensaios com sementes foram utilizadas as espécies *Lactuca sativa* (alface), *Daucus carota* (cenoura) e *Solanum lycopersicum* (tomate). Nestes ensaios 20 sementes foram dispostas em papéis filtro e placas de Petri (suporte), sendo subsequentemente umedecidas com 4 mL de cada solução em estudo. Todas as análises foram realizadas em triplicata conforme descrito por Santos *et al.* (2019) e com ajuste de pH para neutralidade.

Os controles positivo e negativo utilizados foram, respectivamente, uma solução de ácido bórico a 3% e água destilada. As placas de Petri foram mantidas sob ausência de luz e a uma temperatura de 25±1°C durante um período de 120 h, sendo ao final avaliada a quantidade de sementes germinadas e medido o crescimento radicular em cada uma das placas. Destes dados foram calculados o índice de crescimento relativo (ICR) e o índice de germinação (IG), conforme Equações 33 e 34 (YOUNG *et al.* 2012).

$$ICR = \frac{CRA}{CRC} \quad (33)$$

$$IG = ICR \cdot \frac{(SGA)}{(SGC)} \quad (34)$$

Em que, CRC é o comprimento da raiz total no controle negativo, CRA é o comprimento total da raiz na amostra, SGC é o número de sementes germinadas no controle negativo e SGA é o número de sementes germinadas na amostra.

3.10 EFLUENTE FARMACÊUTICO

Por fim, foi analisada a eficiência dos processos oxidativos avançados estudados empregando uma matriz constituída por efluente oriundo de uma indústria farmacêutica.

3.10.1 Coleta

A estação de tratamento de efluentes em que a amostra foi coletada, utiliza-tratamentos físico-químicos e biológicos que envolvem etapas como gradeamento, neutralização, caixa de areia, coagulação, decantação primária e filtro biológico seguido de decantação secundária. O efluente farmacêutico inicial (EFI) foi coletado na entrada dos tanques de neutralização, enquanto o efluente farmacêutico final (EFF) foi retirado nos tanques de decantação secundária. As amostras foram mantidas em recipientes plásticos e estéreis, refrigerados e sem luz, sendo conduzidos logo após a coleta para o Laboratório de Engenharia Ambiental e da Qualidade (LEAQ-UFPE), onde foram realizados os ensaios de caracterização e degradação.

3.10.2 Caracterização do efluente farmacêutico e ensaios de degradação

As amostras de efluente coletadas foram caracterizadas utilizando parâmetros físico-químicos estabelecidos a partir de metodologias desenvolvidas pelo *Standard Methods for Examination of Water and Wastewater* (APHA, 2012). Foram realizadas as seguintes análises: demanda bioquímica de oxigênio (DBO) (Método 5210B), demanda química de oxigênio (DQO) (Método 5220D), pH, turbidez (Método 2130B), condutividade (Método 2510), série de sólidos (Métodos 2540B, D, E, F), cloretos (Método 4500D) e metais pesados (cádmio, níquel, cobalto, cobre, manganês e ferro) (adaptado do método 3111B).

Em seguida, os processos oxidativos avançados do tipo homogêneo (fotoperoxidação e foto-Fenton) e heterogêneo (fotocatálise heterogênea) foram empregados, utilizando as

melhores condições operacionais estabelecidas para o efluente sintético. Estes ensaios de degradação foram realizados para o EFI e o EFF, assim como para amostras destes efluentes dopadas com a mistura de fármacos lamivudina e zidovudina, em concentração de $15 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$. Estas amostras foram denominadas de efluente inicial dopado (EFID) e efluente final dopado (EFFD).

Por fim, o POA que apresentou a melhor eficiência de degradação foi avaliado em um sistema com volume de reação aumentado para 1 L, por um período de tratamento de 480 min e ao final dos ensaios de degradação, foram realizados testes de toxicidade utilizando sementes, conforme item 3.9.1.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

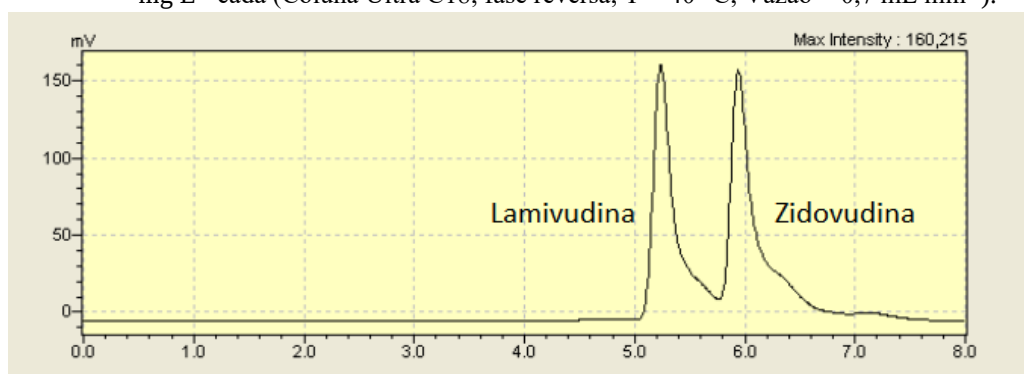
Nesta sessão estão retratados os resultados para o desenvolvimento de metodologia de identificação da mistura de fármacos lamivudina e zidovudina em solução aquosa, efluente sintético e efluente farmacêutico. E sua posterior degradação utilizando POA homogêneos (fotoperoxidação e foto-Fenton) e heterogêneo (fotocatálise heterogênea), em um reator fotolítico de bancada.

4.1 IDENTIFICAÇÃO DOS CONTAMINANTES FARMACÊUTICOS VIA CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA

Os fármacos lamivudina e zidovudina foram analisados e detectados nos comprimentos de onda de 277 nm e 254 nm, respectivamente. Estes resultados estão em concordância com o observado por Lavra *et al.* (2008). Esses compostos foram identificados nas faixas de tempos de retenção característicos de 3,8 a 4,5 min para lamivudina e de 4,8 a 5,8 min para zidovudina, estando de acordo com Karishma *et al.* (2013), que afirmam que a lamivudina foi detectada entre 3,0 e 4,5 min e a zidovudina entre 5,0 e 6,0 min.

Contudo, sabe-se que o tempo de retenção dos analitos pode variar com o uso da coluna cromatográfica, deste modo este parâmetro foi avaliado durante a pesquisa. O cromatograma dos fármacos, nas novas condições está disposto na Figura 9.

Figura 9 – Cromatograma para a mistura dos fármacos lamivudina e zidovudina, para uma concentração de 15 mg·L⁻¹ cada (Coluna Ultra C18, fase reversa, T = 40 °C; Vazão = 0,7 mL·min⁻¹).



Fonte: o autor (2022).

De posse dos cromatogramas obtidos, conforme apresentado na Figura 9, verifica-se novas faixas de tempo de retenção características, sendo elas: de 5,0 a 5,7 min para lamivudina e de 5,8 a 6,5 min para zidovudina. Essa alteração pode ser explicada pela perda de eficiência da coluna cromatográfica devido a um ao processo natural de saturação, levando

a um aumento dos tempos de retenção característicos na metodologia aplicada. De posse destes dados, passou-se a etapa de reavaliação da metodologia empregada.

4.1.1 Reavaliação da metodologia

A metodologia utilizada por Lucena (2018) para identificação e quantificação dos fármacos via cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) foi reavaliada. Para tal, foram preparadas quatro replicatas das curvas analíticas nas concentrações descritas no item 3.2. A partir desses resultados foram calculadas as médias das áreas para cada concentração presente nas curvas, o desvio padrão entre elas e avaliada a dispersão dos dados utilizando o teste de Grubbs, para 95% de confiança. Os resultados dessas análises estão apresentados na Tabela 6.

Tabela 6 – Reavaliação das curvas analíticas: média das áreas, desvio padrão e teste de Grubbs para a lamivudina e zidovudina.

Concentração (mg·L ⁻¹)	Média das Áreas	Desvio Padrão	Teste de Grubbs	
			$G_{<}$	$G_{>}$
Lamivudina				
1	23758	2873,46	0,822	1,213
2	45594	5186,42	0,947	1,064
3	70884	7811,09	1,090	0,949
5	116915	12916,37	1,212	0,873
6	143899	13942,25	1,408	0,759
8	183923	19645,38	1,072	1,060
10	232635	29080,47	0,914	0,975
20	533272	35312,75	0,826	1,267
30	775107	57556,79	1,110	1,254
Zidovudina				
1	33000	4941,45	0,961	1,211
2	65911	7015,61	0,903	1,014
3	101231	12850,90	0,986	0,989
5	165864	19535,06	0,886	0,977
6	210295	17980,39	1,408	0,815
8	268876	29261,26	1,195	1,011
10	340197	43425,93	1,029	0,977
20	778639	43773,75	1,156	0,972
30	1173412	64008,08	1,458	0,786

Fonte: o autor (2022).

Analisando os resultados dispostos na Tabela 6 é possível verificar que a dispersão dos dados das curvas, para ambos os fármacos, está de acordo com o valor exigido para quatro medições a um nível de confiança de 95%. Esse fato é constatado a partir dos valores obtidos para $G_{<}$ e $G_{>}$, ambos inferiores a 1,463; valor esse tabelado para um número de repetições igual a 4, conforme Grubbs e Beck (1972).

Uma vez avaliada a dispersão/coerência entre as concentrações estudadas para ambos os fármacos, foi verificada a linearidade do método. Para tal, o coeficiente de correlação (r) para ambas as curvas construídas foi determinado, apresentando valores iguais a 0,99 para os dois fármacos em estudo. Desse modo, verifica-se que os valores de r atendem às exigências de linearidade tanto da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (BRASIL, 2003) quanto do Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (INMETRO, 2020). A primeira determina que é necessário obter valores iguais ou superiores a 0,99, enquanto o INMETRO exige valores maiores que 0,90.

Tendo sido verificada a linearidade do método, foi determinada em seguida sua precisão com base na análise do coeficiente de variância (CV). Os cálculos para o CV indicaram que seus valores variaram de 6,72 a 12,09 para a lamivudina e de 5,45 a 12,97 para a zidovudina. Logo, pôde-se constatar que para as concentrações analisadas todos os CV(%) estão abaixo de 20%, valor mínimo exigido para as amostras de compostos farmacêuticos, como descrito por Gad (2007). Desse modo, pode-se afirmar que o método empregado continua preciso.

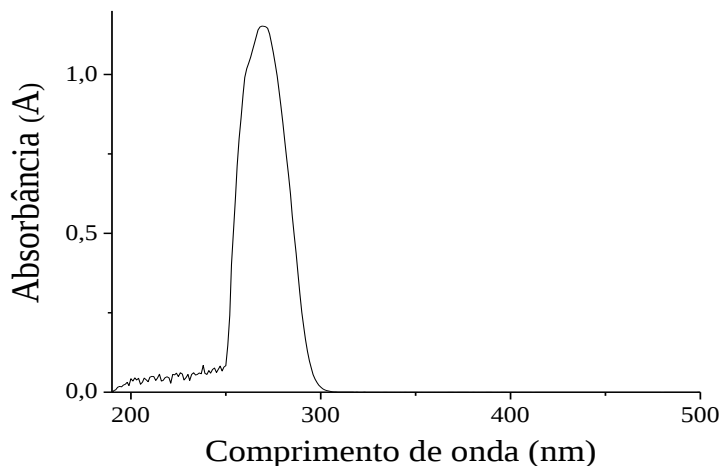
Por último, foram determinados os limites de detecção (LD) e de quantificação (LQ), com base na inclinação das curvas analíticas dos fármacos e os respectivos desvios padrões do menor ponto da curva ($1 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$). Logo, os valores de LD e LQ para a lamivudina são, respectivamente, $0,36 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ e $1,10 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, enquanto para a zidovudina são $0,41 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ e $1,25 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$.

A avaliação da recuperação (exatidão do método) foi obtida ao utilizar cartuchos Strata-X de ESL. Para soluções aquosas com concentrações de $15 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ de cada fármaco presente na mistura foram observadas recuperações de $88,25 \pm 0,33\%$ para a lamivudina e $90,49 \pm 0,29\%$ para a zidovudina. Esses resultados indicam que para a mistura aquosa desses fármacos, o método de ESL é exato, já que apresenta valores de recuperação entre 80 e 115%, conforme descrito por Schmidt; Boitz; Mayer (2017), Mohamed *et al.* (2019) e Ma *et al.* (2020).

4.2 IDENTIFICAÇÃO DOS CONTAMINANTES FARMACÊUTICOS VIA ESPECTROFOTOMETRIA DE ULTRAVIOLETA/VISÍVEL

A mistura dos fármacos em estudo, lamivudina e zidovudina, foi analisada qualitativamente via espectrofotometria de ultravioleta/visível (UV/Vis), através de um *scan*, para determinação do comprimento de onda de máxima absorbância (λ_{max}). Na Figura 10 tem-se o espectro da varredura realizada no espectrofotômetro de UV/Vis.

Figura 10 – Espectro de UV/Vis para solução contendo a mistura de lamivudina e zidovudina ($15 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ de cada) na faixa de 190 a 500 nm.



Fonte: o autor (2022).

Analisando a Figura 10, pode-se determinar o comprimento de onda de máxima absorvância para a mistura, 269 nm. Nesse λ foi construída uma curva analítica nas mesmas concentrações utilizadas na análise cromatográfica, de 1 a $30 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, sendo avaliadas sua linearidade, precisão, LD e LQ. Os coeficientes de correlação, em conjunto com o teste de Grubbs e a variância indicaram que a curva é linear e precisa, com valores respectivos de 0,99 e 1,43%, com o teste de Grubb's mais uma vez apresentando valores menores que 1,463 conforme estabelecido para análises em quatro replicadas, cumprindo assim as exigências do INMETRO (2020) e da ANVISA (BRASIL, 2003). Já o LD e LQ foram, respectivamente, $0,77 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ e $2,34 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$.

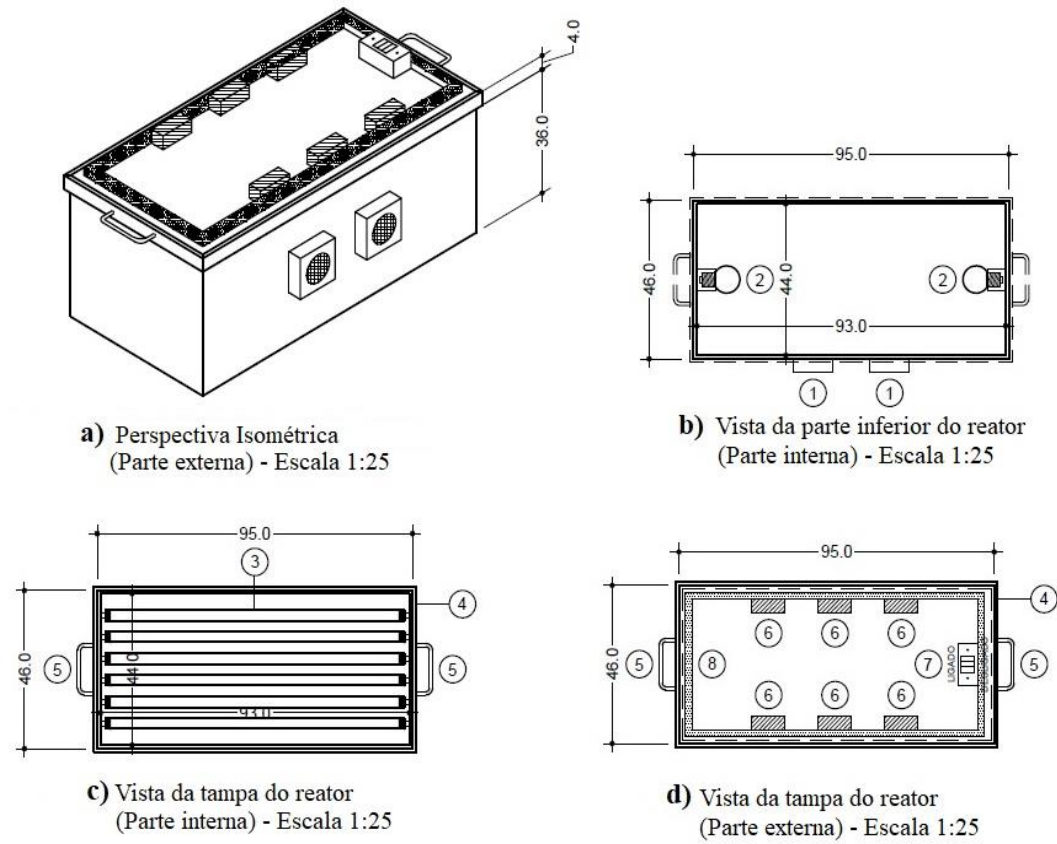
4.3 PROJETO E CONSTRUÇÃO DE REATOR FOTOLÍTICO DE BANCADA COM RADIAÇÃO COMBINADA E CUSTOS ASSOCIADOS

De modo a verificar a influência de várias fontes de radiação luminosa no tratamento via processos oxidativos avançados de fármacos, foi construído um reator fotolítico de bancada utilizando radiações UV-A, UV-C e *sunlight*.

4.3.1 Reator fotolítico de bancada

As especificações utilizadas para a construção do reator e a disposição das lâmpadas instaladas nele estão expostas no desenho esquemático do reator presente na Figura 11.

Figura 11 – Reator fotolítico de bancada com radiação combinada, vistas gerais e perspectiva isométrica. Medidas em centímetros.



LEGENDA	
①	Coolers
②	Lâmpada <i>Sunlight</i>
③	Lâmpadas UV-C e UV-A
④	Moldura externa para encaixe da Tampa
⑤	Alças da tampa do reator
⑥	Reatores elétricos das lâmpadas UV-C
⑦	Interruptores das lâmpadas e coolers
⑧	Eletrocalha

Fonte: o autor (2022).

Conforme pode ser observado na Figura 11, na tampa do reator foram instaladas 3 lâmpadas fluorescentes tubulares germicidas UV-C (OSRAM) de 30 W e 90 cm de comprimento cada e 3 lâmpadas tubulares UV-A (TOVALIGHT) de 20 W e 60 cm de comprimento cada. Essas lâmpadas foram dispostas de forma intercalada (em paralelo) e com ligação individual para cada uma delas. Nas paredes laterais menores foi instalada uma lâmpada *sunlight* de 300W (Osram). As emissões obtidas para essas lâmpadas, utilizando luxímetro (Emporionet), foram, respectivamente $3,32 \cdot 10^3 \text{ W} \cdot \text{cm}^2$, $1,39 \cdot 10^3 \text{ W} \cdot \text{cm}^2$ e $1,58 \cdot 10^5 \text{ W} \cdot \text{cm}^2$. Para auxiliar no resfriamento do reator, foram instalados 2 *coolers* (Darkforce) de 14 x 14 cm, com velocidade de rotação de 1200 rpm e fluxo de ar de 48 CFM (pés cúbicos por

minuto) cada. Os *coolers* foram dispostos de forma a atuar um como um sistema de convecção forçada e o outro como exaustor, a fim de manter uma circulação de ar constante dentro do reator e resfriá-lo. Vale frisar ainda que de modo a aumentar a eficiência do fotoreator, que foi revestido internamente com papel alumínio, conforme observação realizada por Khan; Tahir (2019). Uma vez construído o reator, passou-se a etapa de avaliação dos custos associados ao projeto, construção e operação do reator.

4.3.2 Análise de custos

Os custos associados ao reator fotolítico de bancada foram divididos em 3 tipos, custos de projeto, custo com material e custos operacionais. Os custos de projeto estão relacionados ao desenho técnico com vistas gerais e perspectivas, à construção da estrutura do reator e da instalação das lâmpadas e da parte elétrica. Os custos com material envolvem os gastos para se adquirir as lâmpadas, reatores elétricos, utilidades e todo os itens instalados no reator (como fios e interruptores, por exemplo). Os valores associados a estes custos estão expostos na Tabela 7.

Tabela 7 – Custos de projeto e com material para o reator fotolítico de bancada com radiação combinada com valores referentes ao mês de janeiro de 2019.

Custo de Projeto		Valor (R\$)	
Desenho técnico		150,00	
Construção da estrutura do reator		200,00	
Instalação parte elétrica		75,00	
Total de projeto		425,00	
Custo com Material	Valor Unitário (R\$)	Unidades	Valor Total (R\$)
Lâmpada tubular ultravioleta Germicida (UV-C) – Osram Puritec – 30W	86,88	3	260,64
Lâmpada fluorescente luz negra (UV-A) – Starlux – 20W	49,88	3	149,64
Lâmpada (<i>Sunlight</i>) – Osram – 300W	309,00	1	309,00
Reator elétrico para lâmpada fluorescente de 20W	32,90	3	98,70
Reator elétrico para lâmpada fluorescente de 32W	47,88	3	143,64
Material elétrico	95,90	1	95,90
Madeira para construir o reator - compensado	150,00	1	150,00
<i>Cooler Fan – Dark Force</i>	29,53	2	59,06
Utilidades	45,00	1	45,00
Total de material		R\$1.311,58	

Fonte: o autor (2022).

Analisando a Tabela 7, observa-se que os custos associados ao projeto, compra de materiais e construção do reator, somados totalizaram R\$ 1.736,58. Desse modo, pôde-se então determinar o custo operacional. Para tal, foi levado em consideração o tempo de uso do reator (em horas), as potências das lâmpadas e um valor de R\$ 0,86 pelo kWh, uma média dos valores para consumo ativo de energia (depende do horário de uso) em unidades B3 da classificação da Companhia Energética de Pernambuco (Celpe), em que se enquadra a Universidade Federal de Pernambuco (CELPE, 2021). Os valores associados a estes custos estão expostos nas Tabela 8.

Tabela 8 – Custos operacionais para o reator fotolítico de bancada com radiação combinada, considerando 1 hora de uso, para o período de abril de 2021 a abril de 2022.

Custo Operacionais	Potência individual (Wh)	Unidades	Potência (kWh)	Custo por hora (R\$)
Lâmpada tubular UV-C – Osram Puritec – 30W	30	3	0,09	0,0773
Lâmpada fluorescente UV-A – Starlux – 20W	20	3	0,060	0,0515
Lâmpada (<i>Sunlight</i>) – Osram – 300W	300	1	0,3	0,2577
<i>Cooler Fan – Dark Force</i>	1,44	2	0,00288	0,0025
TOTAL				0,389

Fonte: o autor (2022).

Analisando a Tabela 8, percebe-se um custo aproximado de R\$ 0,39 por hora de operação do reator com todas as lâmpadas em funcionamento, ou seja, sua condição de gasto máximo. Levando em consideração este valor de custo por hora, e uma operação média de 6 h por dia para o reator, de segunda a sexta, têm-se que o custo mensal máximo para operação do mesmo igual a R\$ 46,68.

Diante das informações referentes aos custos e construção do reator, passou-se a etapa do tratamento propriamente dito.

4.4 TRATAMENTO DOS FÁRMACOS UTILIZANDO PROCESSOS OXIDATIVOS AVANÇADOS HOMOGÊNEOS – SOLUÇÃO AQUOSA

De posse de métodos capazes de quantificar as concentrações dos fármacos antes e após tratamentos via processos oxidativos avançados e uma vez construído o reator fotolítico de bancada com radiação combinada, foram então iniciados os ensaios de degradação. Os estudos preliminares, seguindo as condições descritas no item 3.5, envolveram a avaliação da

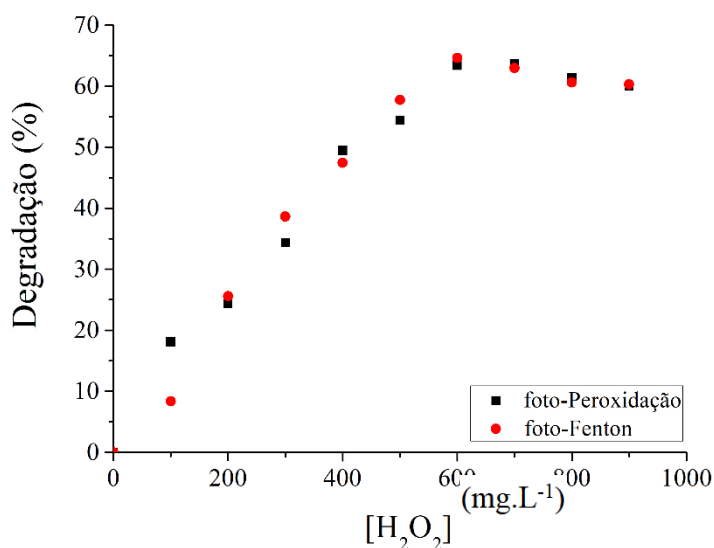
capacidade de degradação dos POA homogêneos fotoperoxidação e foto-Fenton, bem como do processo de fotólise, frente a uma mistura aquosa dos fármacos lamivudina e zidovudina.

Foi verificado que para os três processos estudados não ocorreu degradação ao se empregar as radiações UV-A e *sunlight*, assim como para o processo de fotólise sob radiação UV-C. Dessa forma, dentre os processos e irradiações analisados, somente a fotoperoxidação e o foto-Fenton, ambos sob irradiação UV-C, apresentaram resultados positivos, com degradações médias para a mistura de fármacos respectivamente de $17,76 \pm 0,21\%$ e $8,27 \pm 0,05\%$. Desse modo, pôde-se então passar a etapa de avaliação da influência dos parâmetros operacionais para os dois processos (fotoperoxidação e foto-Fenton).

4.4.1 Influência dos parâmetros operacionais e aplicação de irradiação combinada nos processos de degradação

Uma vez determinada a eficiência dos processos de fotoperoxidação e foto-Fenton para degradação da mistura aquosa dos fármacos lamivudina e zidovudina, foram avaliadas diferentes faixas dos parâmetros $[H_2O_2]$ e $[Fe]$, conforme descrito no item 3.5.1. Desse modo, pôde-se determinar as condições operacionais que otimizassem essa capacidade de degradação. Os resultados obtidos para a variação da $[H_2O_2]$ utilizando irradiação UV-C estão expostos na Figura 12.

Figura 12 – Influência da $[H_2O_2]$ na degradação da mistura aquosa dos fármacos lamivudina e zidovudina pelos processos de fotoperoxidação e foto-Fenton ($[Fe]$ de $0,5 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$), com 60 min de tratamento e irradiação UV-C.



Fonte: o autor (2022).

Analisando a Figura 12 percebe-se que para as $[H_2O_2]$ acima de $600 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ há uma diminuição da eficiência do processo. Por mais que a presença de H_2O_2 nos processos de fotoperoxidação e foto-Fenton seja essencial para a formação de radicais hidroxila e consequentemente para promover uma alta eficiência de degradação, quantidades excessivas desse reagente são contra produtivas. Isso ocorre porque o H_2O_2 pode reagir paralelamente com os radicais hidroxila formados e gerar o radical hidroperóxido, um oxidante muito mais fraco que a hidroxila, conforme demonstrado nas Equações 4 e 5 (item 2.4.1) (SAIEN *et al.* 2011; IBRAHIM; SOLPAN, 2019; LÓPEZ-VINENT *et al.* 2019). Desse modo, pode-se afirmar ainda que dentre as concentrações de H_2O_2 analisadas a de $600 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ é tida como a concentração limitante para os processos analisados, ou seja, a mais eficiente.

Definida a concentração ótima de peróxido de hidrogênio para ambos os processos, estudou-se o efeito da concentração de ferro no processo foto-Fenton. Os resultados obtidos estão expostos na Tabela 9.

Tabela 9 – Efeito da $[Fe]$ na eficiência do processo foto-Fenton para degradação da mistura aquosa dos fármacos lamivudina e zidovudina ($15 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$), durante 60 min de tratamento, utilizando irradiação UV-C e pH 3.

$[Fe] \text{ (mg}\cdot\text{L}^{-1})$	Degradação (%)
0,5	66,69
1	64,06
2	63,60
3	62,93
4	62,91
5	62,24

Fonte: o autor (2022).

Analisando a Tabela 9, percebe-se que o aumento da concentração de ferro interfere negativamente na eficiência do processo foto-Fenton para degradar a mistura de fármacos estudada. Verificou-se ainda que a concentração de $0,5 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ocorreu a maior degradação. Este comportamento pode ser explicado pela ação dos íons de ferro (Fe^{2+}) no processo foto-Fenton, que reagem com o H_2O_2 para a formação de Fe^{3+} e seus complexos, gerando radicais hidroxila. Porém um acréscimo não controlado de Fe^{2+} pode deslocar as reações de forma a favorecer a formação de Fe^{3+} e dos complexos de ferro III, diminuindo a produção de hidroxila e consequentemente a eficiência do tratamento (KHAN *et al.* 2017; LUMBAQUE *et al.* 2019; LAN *et al.* 2020).

Tendo sido definidas as melhores condições de $[H_2O_2]$ e $[Fe]$ nos processos de fotoperoxidação e foto-Fenton para degradação da mistura aquosa dos fármacos lamivudina e zidovudina para radiação UV-C, a aplicação de irradiação combinada foi avaliada. Constatou-se que a degradação, para ambos os processos, nas combinações em paralelo e em série duas a duas (dois tipos de irradiação) atingiu a faixa de 55 a 60%, porém sempre relacionada a aplicação de irradiação UV-C. Já para a combinação das três radiações em paralelo não foi verificado degradação para ambos os POA estudados.

Este comportamento pode ser explicado levando em consideração a maior emissão de luz que a lâmpada *sunlight* possui e ao fato de que a taxa que um composto sofre reações fotolíticas depende da sua taxa de absorção de fótons e da fração de fótons com alta energia absorvidos que resultam numa reação (CRITTENDEN *et al.*, 2012).

Segundo Crittenden *et al.* (2012), a taxa em que os fótons são absorvidos por um composto é diretamente dependente da intensidade da luz emitida por um sistema e da distância que esta percorre, conforme Equações 35, 36 e 37.

$$\ln\left(\frac{I}{I_0}\right) = -\varepsilon'(\lambda) \cdot C_a \cdot x \quad (35)$$

$$I = I_0 e^{-\varepsilon'(\lambda) \cdot C_a \cdot x} \quad (36)$$

$$I_a = -\frac{dI}{dx} = -\varepsilon'(\lambda) \cdot C_a \cdot I_0 e^{-\varepsilon'(\lambda) \cdot C_a \cdot x} \quad (37)$$

Em que I é a intensidade da luz ao passar numa solução contendo compostos num comprimento de onda λ ($\text{einstein} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$), I_0 é a intensidade inicial medida para um ensaio branco (água destilada), após passar por uma solução percorrendo uma distância conhecida ($\text{einstein} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$), $\varepsilon'(\lambda)$ é a absortividade molar de um soluto num comprimento de onda $\lambda = 2,303\varepsilon(\lambda)$ ($\text{L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), C_a a concentração de um soluto que absorve luz ($\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$), x a distância percorrida pela luz (cm) e I_a é o número de fótons absorvidos por volume de uma solução para cada ponto específico ($\text{einstein} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$).

O número de fótons absorvido pode ser utilizado para se determinar a fração de fótons de um sistema que resultam numa reação fotolítica, o rendimento quântico $\Phi(\lambda)$, conforme Equação 38.

$$\Phi(\lambda) = \frac{-r_R}{I_a} = \frac{\text{Taxa de ocorrência de reação fotolítica}}{\text{Taxa de absorção de fótons}} \quad (38)$$

Analisando a Equação 38, tem-se que o valor de Φ é inversamente proporcional ao comprimento de onda da luz emitida num sistema. De forma que à medida que o comprimento de onda da luz disponível diminui, mais fótons são absorvidos pelo sistema para ocorrência de uma reação.

Desta forma, ao combinar as três luzes presentes no reator num único ensaio em paralelo e sabendo que a quantidade de luz emitida pela lâmpada *sunlight* é maior que àquela emitida pelas lâmpadas UV-C e UV-A, o sistema reacional tem a sua disposição uma quantidade muito maior de energia em um comprimento de onda fora daquele que proporciona a degradação dos fármacos lamivudina e zidovudina, fazendo com que a reação se comporte conforme ocorreu anteriormente ao se avaliar exclusivamente a presença da luz *sunlight*.

De posse desses resultados, a aplicação da irradiação UV-C de forma individual, foi estabelecida como padrão a ser aplicado no restante do trabalho.

4.4.2. Avaliação da distância do reator para a fonte luminosa frente a degradação dos fármacos

Com as melhores concentrações de H_2O_2 e ferro definidas e com a determinação de que a aplicação de irradiação UV-C individualmente apresenta o melhor rendimento para os processos de fotoperoxidação e foto-Fenton, os parâmetros tempo e distância das amostras para a fonte luminosa foram avaliados. Os resultados obtidos estão expostos na Tabela 10.

Tabela 10 – Efeitos do tempo e da distância para a luz na degradação da mistura aquosa dos fármacos lamivudina e zidovudina ($15 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$). Condições: $[\text{H}_2\text{O}_2] = 600 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$; $[\text{Fe}] = 0,5 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ (quando aplicável), irradiação UV-C.

Tempo (min)	Fotoperoxidação Degradação (%)		Foto-Fenton Degradação (%)	
	BAIXA	ALTA	BAIXA	ALTA
60	62,73	78,40	66,69	83,43
90	78,46	84,82	78,88	85,59
120	86,70	88,63	86,71	86,55
150	88,56	89,66	86,97	88,18
180	90,13	90,53	87,58	89,32

BAIXA – 36 cm de distância para a fonte luminosa; ALTA – 12 cm de distância para a fonte luminosa.

Fonte: o autor (2022).

A partir da Tabela 10, pode-se afirmar que o rendimento dos processos de degradação durante os primeiros 90 min é favorecido na posição ALTA. Porém, ao fim de 180 min de

tratamento, não há diferença significativa entre os resultados das posições BAIXA e ALTA para ambos os processos estudados, com a degradação estabilizando na faixa entre 87 e 90%.

Este comportamento pode ser explicado a partir do design de reatores fotolíticos, onde o efeito da distância da fonte de irradiação (lâmpada) pode ser ignorado se toda a luz emitida durante o processo permanecer dentro do reator. Esse fato é garantido desde que sejam utilizadas superfícies reflexivas, uma vez que a distância percorrida pela luz dentro do fotoreator se torna muito maior do que as dimensões físicas do mesmo. Ao revestir o reator com folha de alumínio, por exemplo, tem-se que toda a luz irradiada é absorvida pelo substrato orgânico em tratamento conforme descrito por Crittenden *et al.* (2012). Deste modo, independentemente da posição em que o sistema se encontra dentro do reator, não há diferença entre as duas situações estudadas (ALTA e BAIXA) após estabilização do processo, permitindo assim a utilização da posição ALTA como padrão para as etapas subsequentes, uma vez que esta facilita a operação do reator. Além disso, poder-se-á utilizar a posição BAIXA para tratamento de volumes superiores a 1 L, sem perda da eficiência do tratamento.

4.5 TRATAMENTO DOS FÁRMACOS UTILIZANDO FOTOCATÁLISE HETEROGÊNEA – MISTURA AQUOSA

Uma vez estudada a eficiência dos POA homogêneos fotoperoxidação e foto-Fenton para degradação da mistura aquosa dos fármacos lamivudina e zidovudina sob irradiação ultravioleta, passou-se a avaliar a aplicabilidade da fotocatalise heterogênea. Porém, antes de se estudar a eficiência do tratamento, foram realizados ensaios de caracterização para os fotocatalisadores utilizados no processo.

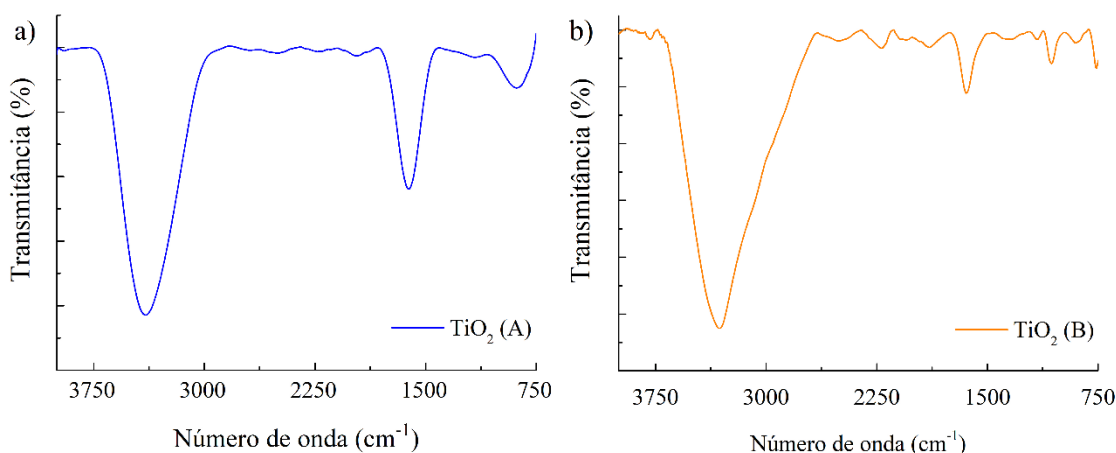
4.5.1 Caracterização dos fotocatalisadores

Ambos os fotocatalisadores, TiO₂-P25 (Evonik) (A) e TiO₂-2310 (Kronos) (B), além das placas de latão com e sem revestimento foram submetidos a uma série de técnicas de caracterização. A seguir estão apresentados os resultados obtidos para cada uma das análises realizadas.

4.5.1.1 Dióxido de titânio em pó

Inicialmente, foram avaliados os grupos funcionais presentes nos TiO₂ (A) e TiO₂ (B) a partir da análise por espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FT-IR). Na Figura 13 estão apresentados os espectros obtidos para as amostras mencionadas.

Figura 13 – Espectros de FT-IR para a) TiO₂ (A) e b) TiO₂ (B).



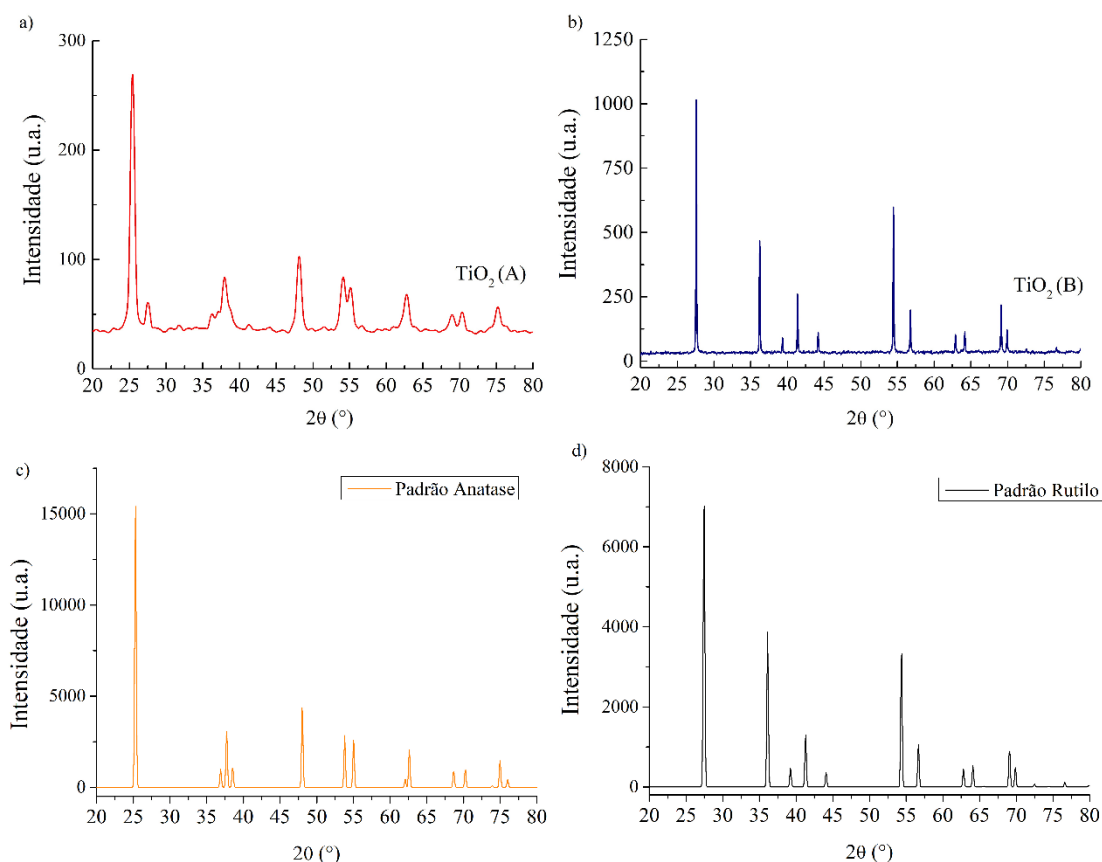
Fonte: o autor (2022).

A partir da Figura 13 foram constatadas as presenças de regiões com bandas características, sendo estas estabelecidas na faixa de 750 a 1000 cm⁻¹ para ambos os dióxidos de titânio estudados. Esta banda corresponde a vibração de flexão das ligações Ti-O-Ti para as fases cristalinas anatase e rutilo de TiO₂, estando de acordo com López *et. al.* (2021). As diferenças observadas entre os TiO₂ na faixa citada, estão relacionadas ao fato do TiO₂ (A) apresentar ambas as fases cristalinas, enquanto o TiO₂ (B) somente possui a fase rutilo.

Além disso, também foram verificados picos em 1684 cm⁻¹ (A) e 1646 cm⁻¹ (B) que correspondem a água adsorvida molecularmente, conforme descrito por Czekaj; Wambach; Krocher (2009) e Litke *et. al.* (2019). Especificamente para o TiO₂ (A) foram encontrados picos correspondentes a hidroxilas de superfície das fases rutilo (3413 cm⁻¹) e anatase (3619 cm⁻¹), estando de acordo com sua especificação comercial P25 (Evonik). O material utilizado neste estudo possui proporções das duas estruturas cristalinas, sendo 75% anatase e 25% rutilo (LI *et al.* 2016; GIL; GALEANO; VICENTE, 2019; LITKE *et. al.* (2019); WADHAI; JADHAV; THAKUR; 2021).

Já para o TiO₂ (B), o pico em 3313 cm⁻¹ corresponde a hidroxilas de superfície da fase rutilo, com a faixa de 2600 a 3800 cm⁻¹, também abrangendo ligações Si-OH. Este resultado também é coerente uma vez que o TiO₂ (B) possui estrutura do tipo rutilo com pureza igual a 92,5% e tratamento de superfície com compostos de sílica (TAYADE *et al.* 2007; BARBER, 2013; KRONOS INTERNATIONAL, 2014; LITKE *et. al.* (2019). Em seguida, foram avaliadas as estruturas cristalográficas dos fotocatalisadores, conforme difratogramas presentes na Figura 14.

Figura 14 – Difratomogramas de raios-X para: a) TiO_2 (A), b) TiO_2 (B), c) padrão para a anatase e d) padrão para o rutilo.



Fonte: o autor (2022).

A partir da Figura 14, foram verificados uma série de picos para ambos os dióxidos de titânio. Para o TiO_2 (A) foram observados picos tanto para anatase quanto para rutilo, confirmando as especificações do P25. Sendo os picos para anatase respectivamente $25,42^\circ$; $37,23^\circ$; $37,95^\circ$; $38,67^\circ$; $48,18^\circ$; $54,05^\circ$; $55,08^\circ$; $62,74^\circ$; $68,68^\circ$; $70,38^\circ$ e $75,29^\circ$, correspondentes, respectivamente, aos seguintes planos cristalinos (101), (103), (004), (112), (200), (105), (211), (204), (116), (220) e (215). Já para o rutilo foram identificados picos em $36,14^\circ$; $41,36^\circ$ e $57,05^\circ$, com os planos cristalinos de (101), (111) e (220). Perfis semelhantes de difratogramas para o TiO_2 -P25 foram observados em investigações conduzidas por Carneiro *et. al.* (2014) e Shaban; Poostforooshan; Weber (2017).

Já para o TiO_2 (B) foram identificados os picos característicos para o rutilo puro em $27,60^\circ$; $36,25^\circ$; $39,35^\circ$; $41,40^\circ$; $44,22^\circ$; $54,49^\circ$; $56,79^\circ$; $62,91^\circ$; $64,20^\circ$; $69,15^\circ$ e $69,97^\circ$, com os correspondentes planos cristalinos de (110), (101), (200), (111), (210), (211), (220), (002), (310), (301) e (112). Comportamento semelhante ao observado para o TiO_2 -2310 (Kronos) por Du; Sun (2014); Saravi; Safari e Darban (2014); Haider; Jameel; Taha (2015) e Bushell *et. al.* (2020). Os picos cristalográficos também estão de acordo com os padrões de TiO_2

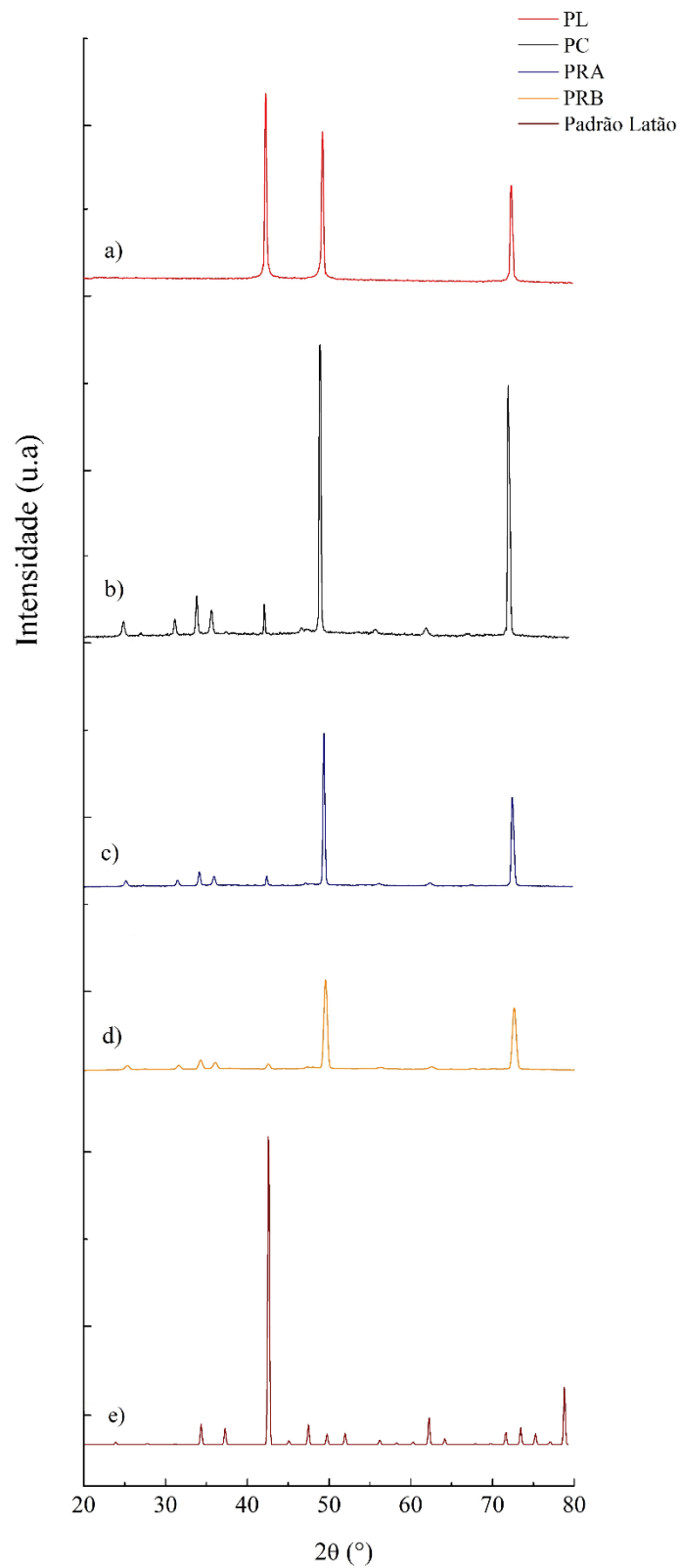
apresentados nas cartas ICSD (*Inorganic Crystal Structure Database*) de números 9853 e 168140, respectivamente para a anatase (Figura 14 c)) e rutilo (Figura 14 d)).

Por fim, os dióxidos de titânio em pó foram analisados via adsorção/dessorção de N_2 , sendo observados áreas superficiais de $55,6 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ e $17,24 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$, diâmetro médio de poros de 25,1 nm e 3,142 nm e volume de $0,116 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$ e $0,0271 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$ respectivamente para os TiO_2 (A) e (B), estando de acordo com o encontrado por Fernández-Catalá; Cazorla-Amorós; Berenguer-Murcia (2018) e Ko *et al.* (2021) para o TiO_2 (A) e o estabelecido pelo fabricante para o TiO_2 (B) (KRONOS, 2020). Estes resultados indicam que o TiO_2 (A) apresenta uma maior disponibilidade de sítios ativos para interação ao ser empregado como fotocatalisador quando comparado ao TiO_2 (B). Após a caracterização dos dióxidos de titânio em pó, foram avaliadas as placas de latão originais, calcinadas e posteriormente revestidas com os TiO_2 (A) e (B).

4.5.1.2 Placas de latão

Inicialmente as placas foram analisadas via difratometria de raios-X, sendo avaliadas nas seguintes condições: placas de latão sem tratamento térmico (PL), placas de latão calcinadas a $500 \text{ }^\circ\text{C}$ (PC) e as placas recobertas com TiO_2 (A) e TiO_2 (B) (PRA e PRB, respectivamente). Os espectros obtidos para cada uma destas condições estão expostos na Figura 15.

Figura 15 – Difrátogramas de raios X para a) placa de latão (PL), b) placa de latão calcinada a 500 °C (PC), c) placa de latão calcinada e recoberta com TiO_2 (A) (PRA), d) placa de latão calcinada e recoberta com TiO_2 (B) (PRB) e e) padrão para o Latão.



Fonte: o autor (2022).

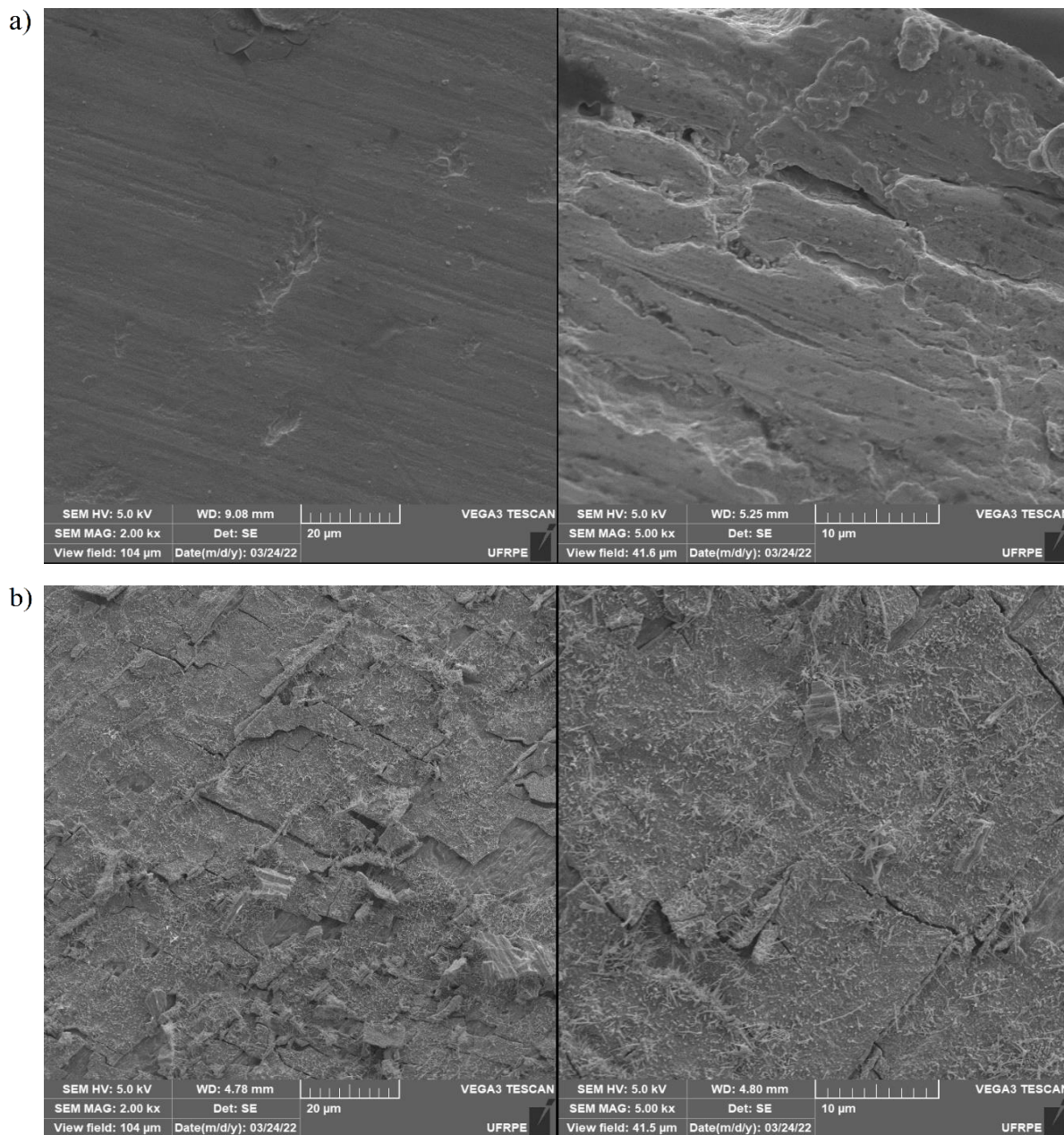
Analisando a Figura 15 de a) a d), foram verificadas as presenças de picos característicos do latão, uma liga de Zn/Cu, nos ângulos de difração de 42,5°; 49,5° e 72,4°, referentes respectivamente aos planos cristalinos (120), (020) e (002). A placa calcinada, Figura 15 b) apresenta ainda a formação de picos característicos de óxido de zinco (ZnO) em 31,7°; 34,4° e 36,2°, correspondendo aos planos cristalinos (010), (002) e (011), respectivamente.

A presença destes picos referentes ao ZnO permite constatar a formação deste óxido após o tratamento térmico a 500°C, apresentando comportamento semelhante ao obtido por Chou *et al.* (2017) e Eisa *et al.* (2019). De posse dos resultados obtidos e sabendo que este óxido é um semicondutor já utilizado em processos de fotocatalise heterogênea, a sua formação a partir do processo de calcinação permite avaliar o uso das placas de latão calcinadas como um catalisador no tratamento da mistura de fármacos lamivudina e zidovudina avaliada neste trabalho (STRBAC *et al.* 2017; ELHALIL *et al.* 2018; WETCHAKUN; WETCHAKUN; SAKULSERMSUK, 2018).

As placas calcinadas e recobertas apresentaram, além dos picos citados para o latão e ZnO, um pico característico para o TiO₂ na fase anatase (Figura 15 c) em 25,2° referentes ao plano cristalino (011). Também foi verificada a presença de picos característicos para o TiO₂ na fase rutilo, Figura 15 d), em 27,60° e 64,20°, correspondentes aos planos cristalinos (110) e (310). Confirmando, assim, o revestimento das placas com o fotocatalisador para utilização nos processos de fotocatalise heterogênea. A Figura 15 e) também confirma que os picos cristalográficos obtidos para as placas analisadas (PL, PC, PRA e PRB) estão de acordo com o padrão para o latão da carta ICSD de número 240665.

Por fim, a morfologia de superfície das placas foi avaliada a partir de uma análise de microscopia eletrônica de varredura (MEV). As imagens obtidas para as placas de latão antes e após a calcinação a 500°C estão expostas na Figura 16.

Figura 16 – Microscopia eletrônica de varredura para: a) placas de latão (ampliação de 2000x e 5000x) e b) placas de latão calcinadas (ampliação de 2000x e 5000x).

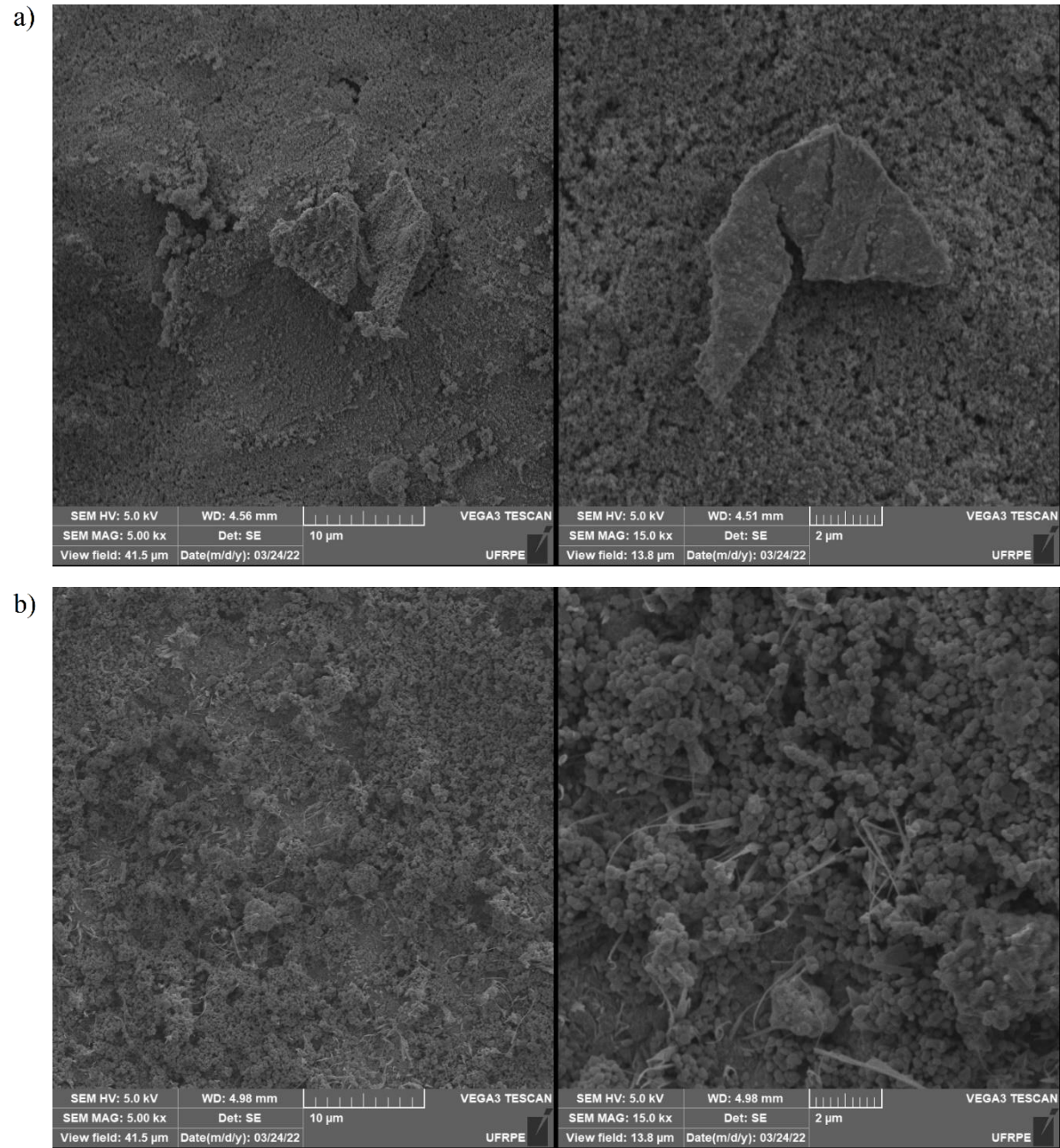


Fonte: o autor (2022).

As imagens apresentadas na Figura 16 a) exibem uma superfície lisa com a presença de sulcos que seguem na mesma direção, podendo estar relacionados a etapa inicial de preparo das placas de latão. Nesta etapa foi feita uma lavagem com água destilada e detergente neutro utilizando uma esponja. Já a imagem apresentada na Figura 16 b) mostra uma superfície rugosa e com presença de pequenos “fios” nas placas calcinadas. Estes “fios” são provenientes da formação de óxidos de zinco (ZnO) e cobre (CuO) durante o tratamento térmico a 500°C. Além disso, a rugosidade apresentada na superfície é uma característica primordial para eficiência da imobilização dos fotocatalisadores sobre a superfície das placas

calcinadas. Esse tipo de estrutura apresentado nas Figuras 16 a) e 16 b) estão condizentes com aqueles apresentados na literatura por Sanchez *et al.* (2020), com a formação de ZnO e Silva *et al.* (2022). As imagens obtidas para as placas de latão revestidas com os TiO_2 (A) e TiO_2 (B) estão expostas na Figura 17.

Figura 17 – Microscopia eletrônica de varredura para: a) placas de latão revestidas com o TiO_2 (A) (ampliação de 5000x e 15000x) e b) placas de latão revestidas com o TiO_2 (B) (ampliação de 5000x e 15000x).



Fonte: o autor (2022).

A Figura 17 a) mostra partículas aglomeradas com morfologia e tamanho irregulares e dispersas de forma homogênea sobre a superfície da placa, com o eventual acúmulo de material formando estruturas semelhantes a “grãos” com contornos bem definidos. Comportamento semelhante foi encontrado por Coelho *et al.* (2019) e Silva *et al.* (2022) ao analisar o TiO_2 (A). Já a Figura 17 b) mostra partículas primariamente esféricas, formando grandes aglomerados na superfície da placa e distribuídas de forma homogênea, semelhante ao encontrado por Venkatesan e Dharmalinhan (2015) e Lof *et al.* (2020) ao avaliar o TiO_2 (B).

Assim, após a caracterização de ambos os materiais, as placas de latão calcinadas sem recobrimento e recobertas com os TiO_2 (A) e (B) foram avaliadas como fotocatalisadores para degradação da mistura de fármacos lamivudina e zidovudina utilizando o processo de fotocatalise heterogênea.

4.5.2 Ensaios de degradação

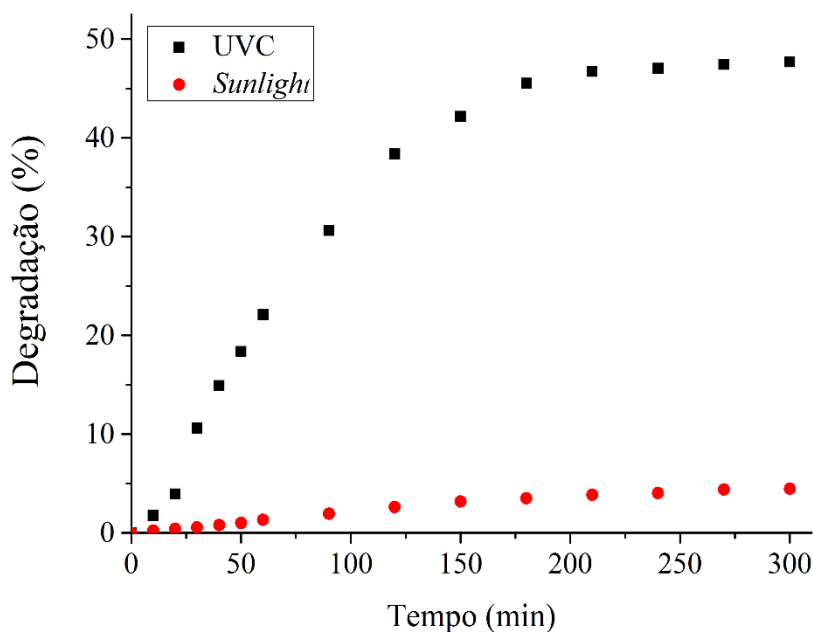
Inicialmente, o efeito do processo adsorptivo no sistema contendo a mistura de fármacos lamivudina e zidovudina foi avaliado utilizando as placas de latão calcinadas. Não foi verificada remoção mistura de fármacos lamivudina e zidovudina, após 300 min de ensaio, ou seja, a concentração dos compostos permaneceu igual a inicial.

Em seguida, a partir das análises de caracterização dos fotocatalisadores ficou constatada a formação de óxido de zinco na superfície das placas calcinadas a 500 °C. Sabendo que o ZnO é um dos semicondutores mais comumente aplicados na fotocatalise heterogênea para degradação de poluentes orgânicos, como fármacos e corantes, as placas de latão calcinadas foram testadas no emprego da fotocatalise heterogênea para promover a degradação da mistura de fármacos lamivudina e zidovudina em meio aquoso, empregando as três radiações disponíveis no reator de bancada (ATTA-EYISON; ANUKWAH; ZUGLE, 2021; MANIKANINA. CHOPRA, 2022; DIHON; AL-SHAIBANI; MOHAMED; GEETHI; SHARMA; KHAMIDUN, 2022).

4.5.2.1 Placas calcinadas e eficiência do óxido de zinco

Dentre as três irradiações testadas não foi verificada degradação ao fazer uso de radiação UV-A. Os comportamentos dos sistemas sob as irradiações UV-C e *sunlight*, estão expostos na Figura 18.

Figura 18 – Degradação da mistura dos fármacos lamivudina e zidovudina sob tratamento por fotocatalise heterogênea com as placas de latão calcinadas (ZnO) como fotocatalisador utilizando radiações UV-C e *sunlight*. Condições: Concentração dos fármacos = $15 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, tempo = 300 min.



Fonte: o autor (2022).

A partir da Figura 18, percebe-se que o processo de fotocatalise heterogênea sob irradiação UV-C apresentou maior eficiência, com degradação de 47,70% após 300 min de tratamento, enquanto a *sunlight* degradou apenas 4,48% dos fármacos estudados. Este comportamento pode ser explicado pelo fato do ZnO ser um semicondutor com amplo *band gap*, com valor de aproximadamente 3,37 eV. No entanto, apesar de ter a capacidade de absorver uma ampla faixa do espectro de luz, apresenta limitações em seu uso nas faixas de comprimento de onda (λ) $\leq 425 \text{ nm}$.

De forma que o mesmo absorve somente uma pequena faixa da irradiação solar (*sunlight*), referente ao UV-C (cerca de 5%), afetando diretamente no rendimento do processo de fotocatalise heterogênea (STRBAC *et al.* 2018; MIRZAEI *et al.* 2016 RAIZADA; SUDHAIK; SINGH, 2019; DIAZ-ÂNGULO *et al.* 2019; AKERDI; BAHRAMI, 2019; MAJUMDER *et al.* 2020).

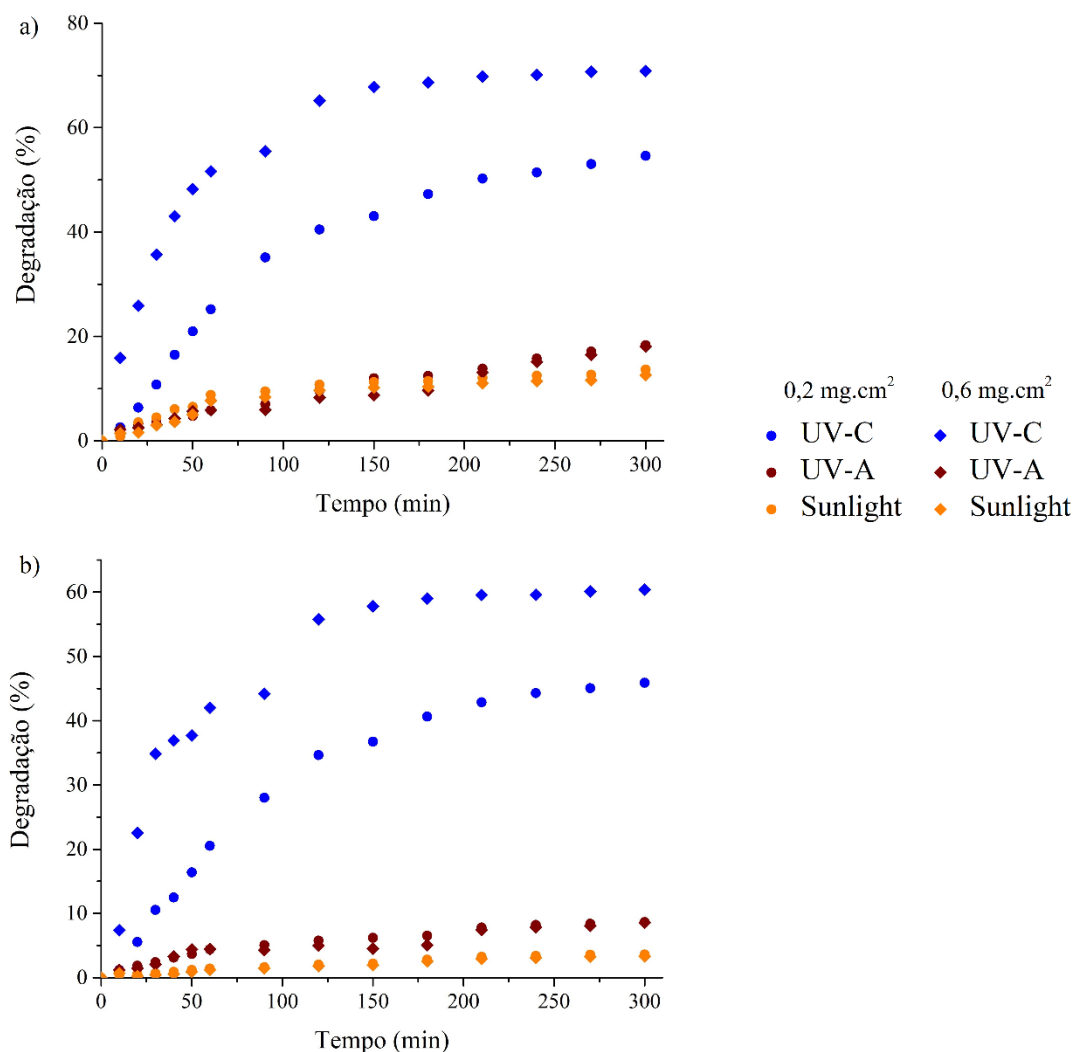
Em seguida, o efeito do recobrimento das placas com os TiO_2 selecionados foi investigado.

4.5.2.2 Ensaios com placas recobertas com os TiO_2 (A) e (B) – mistura aquosa

Tendo sido determinada a eficiência do processo de fotocatalise heterogênea utilizando as placas calcinadas foram avaliadas as placas calcinadas e revestidas com os TiO_2

(A) e (B) nas razões de recobrimento descritas no item 3.6.3. Os resultados obtidos para degradação da mistura de fármacos estão expostos na Figuras 19 a) e b), respectivamente para os TiO_2 (A) e (B).

Figura 19 – Degradação da mistura aquosa dos fármacos lamivudina e zidovudina sob tratamento por fotocatalise heterogênea com os seguintes fotocatalisadores: a) placa recoberta com TiO_2 (A) e b) placa recoberta com TiO_2 (B). Concentração dos fármacos = $15 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, razão de recobrimento de TiO_2 = $0,2 \text{ mg}\cdot\text{cm}^2$ e $0,6 \text{ mg}\cdot\text{cm}^2$, tempo = 300 min.



Fonte: o autor (2022).

Observando as Figuras 19 a) e b) percebe-se uma eficiência maior do processo de fotocatalise heterogênea realizado sob irradiação UV-C, para a razão de recobrimento de $0,6 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$, tanto para o TiO_2 (A), quanto para o TiO_2 (B). Sendo observadas degradações respectivas de 70,83% e de 60,40% após 300 min de tratamento, enquanto as placas calcinadas conduziram a uma degradação de 47,70% neste mesmo período.

Já para a razão mais baixa de recobrimento, $0,2 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$, o TiO_2 (A) apresentou uma leve melhora na eficiência do processo, atingindo degradação de 54,58%, enquanto não foi verificada diferença significativa para o TiO_2 (B), sendo observada degradação de 45,91%.

O comportamento observado para irradiação UV-C não se repete para a UV-A e *sunlight*, não havendo diferença significativa na eficiência do processo de degradação ao aumentar a massa do fotocatalisador presente para estas radiações. Tendo sido observadas, sob irradiação UV-A, degradações de 18,32% e 18,06% para o TiO_2 (A) e 8,66% e 8,54% para o TiO_2 (B), respectivamente para as razões de recobrimento de $0,2 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$ e $0,6 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$. Já para a radiação *sunlight* foram observadas degradações de 13,65% e 12,59% para o TiO_2 (A) e 3,60% e 3,32% para o TiO_2 (B).

A diferença no efeito do aumento da razão de recobrimento na eficiência dos processos de degradação pode ser explicada pela influência que a massa de catalisador e a intensidade da luz selecionada (UV-C) tem sobre o processo de fotocatalise heterogênea (CHEN *et al.* 2020; MURGOLO *et al.* 2021). Sabe-se ainda que no processo de fotocatalise heterogênea à medida que há a absorção de fótons, há uma condução dos elétrons da banda de valência para a banda de condução, gerando uma transição energética chamada de *band gap*. Esta transição ocasiona lacunas na banda de valência, formando pares elétron/lacuna que podem atuar diretamente como sítios redox degradando compostos orgânicos ou levando a formação de radicais hidroxila (WETCHAKUN; WETCHAKUN; SAKULSERMSUK, 2018; AKERDI; BAHRAMI, 2019).

Além disso, a taxa de elétrons da banda de valência para a banda de condução é afetada diretamente pela intensidade da luz presente no sistema reacional, influenciando a taxa de reação fotocatalítica do TiO_2 . Uma maior intensidade de luz geralmente leva a taxas mais altas de fotocatalise, no entanto, dosagens excessivas não contribuem para uma maior decomposição fotocatalítica devido a quantidade limitada de sítios ativos na superfície do TiO_2 (NASIRIAN; MEHRVAR, 2016; CHENG *et al.* 2018).

A combinação destes fatores explica a maior eficiência dos processos de fotocatalise heterogênea sob irradiação UV-C, a maior eficiência do UV-A sobre o *sunlight*, e a melhora na degradação do UV-C ao se aumentar a razão de recobrimento das placas sob ambos os TiO_2 testados. Além disso, deve-se considerar as emissões para cada uma das luzes presentes no reator de bancada, sendo: $3,32\cdot 10^3 \text{ W}\cdot\text{cm}^2$ para a UV-C, $1,39\cdot 10^3 \text{ W}\cdot\text{cm}^2$ para a UV-A e $1,58\cdot 10^5 \text{ W}\cdot\text{cm}^2$ para a *sunlight*.

Já o efeito da massa de fotocatalisador presente explica não haver diferença significativa na eficiência dos processos de degradação sob irradiação UV-A e *sunlight* entre

as duas razões de recobrimento testadas. De uma maneira geral, uma maior quantidade de fotocatalisador contribui diretamente com uma maior atividade fotocatalítica, devido ao aumento na área superficial ativa disponível para absorção dos compostos orgânicos. Porém, maiores quantidades do fotocatalisador podem levá-lo a aglomeração, inibindo a penetração da irradiação presente no sistema e tornando a quantidade de luz disponível insuficiente para ativação/utilização dos sítios ativos presentes. Com isso não há melhora do processo de degradação (TEKBAS *et al.* 2008; CALISKAN *et al.* 2017; CHEN *et al.* 2020).

Por fim, percebe-se ainda uma diferença de rendimento dos processos de fotocátalise heterogênea entre as placas submetidas a recobrimento com os TiO₂ (A) e (B). Àquelas recobertas com o TiO₂ (A) apresentaram eficiências maiores de degradação para as três irradiações aplicadas independente da razão de recobrimento selecionada. Este comportamento se dá devido a estrutura do TiO₂ (A), sendo caracterizado pela presença de nanocristais de rutilo (25%) em uma matriz anatase (75%), enquanto o TiO₂ (B), consiste exclusivamente da forma rutilo (JENSEN *et al.* 2004; KRONOS, 2014).

A forma anatase (3,23 eV) tem um maior *band gap* que a rutilo (3,03 eV), eleva a energia da banda de valência, aumentando a quantidade de sítios redox e facilitando a transferência de elétrons do TiO₂. Com isso, tem-se o aumento da eficiência da degradação deste tipo de estrutura. Já a rutilo, com seu menor *band gap*, absorve fótons de menor energia para as reações de degradação, além de apresentar uma menor vida útil dos pares elétron-lacuna quando comparada a anatase. Uma vez que o TiO₂ (A) apresenta composição contendo ambas as formas cristalinas, estas sofrem um efeito sinérgico durante o processo de fotocátalise heterogênea, potencializando sua eficiência. Enquanto o TiO₂ (B) é limitado pela presença exclusiva da rutila (FAISAL *et al.* 2007; LUTTRELL *et al.* 2014; BAGBI *et al.* 2017; CHEN *et al.* 2020).

4.6 TRATAMENTO DOS FÁRMACOS UTILIZANDO PROCESSOS OXIDATIVOS AVANÇADOS HOMOGÊNEOS E HETEROGÊNEO – EFLUENTE SINTÉTICO

Uma vez determinada a eficiência dos POA homogêneos e heterogêneo na degradação da mistura de fármacos lamivudina e zidovudina em meio aquoso, foram investigadas as eficiências destes processos para degradar o efluente sintético.

4.6.1 Tratamentos homogêneos

Determinadas as melhores condições operacionais para aplicação dos POA homogêneos de fotoperoxidação (FP) e foto-Fenton (FF) para tratar a mistura dos fármacos

em meio aquoso, estas mesmas condições foram utilizadas para o efluente sintético. Desse modo, fez-se uso isolado de irradiação UV-C, $[H_2O_2]$ de $600 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, $[Fe]$ de $0,5 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ e reator fixado na posição ALTA. Os resultados obtidos estão expostos na Tabela 11.

Tabela 11 – Degradação do efluente sintético dos fármacos lamivudina e zidovudina ($15 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$) durante 180 min de tratamento sob os processos de fotoperoxidação e foto-Fenton.

Tempo (min)	Degradação (%)	
	Fotoperoxidação	Foto-Fenton
60	64,96	81,49
90	71,25	83,09
120	84,57	84,42
150	86,06	84,99
180	88,69	85,79

Fonte: o autor (2022).

A partir da Tabela 11 pode-se observar que a mistura dos fármacos lamivudina e zidovudina presentes no efluente sintético é mais sensível ao processo foto-Fenton nos primeiros 90 min de tratamento, com uma diferença na degradação entre este e o processo de fotoperoxidação de aproximadamente 12%. Porém, ao estender o tratamento até 180 min, este comportamento é alterado, não havendo diferença significativa na aplicação entre os POA homogêneos avaliados para a matriz em estudo, com a degradação da mistura dos fármacos estabilizando entre 85,79 e 88,69%.

Desse modo, pode-se afirmar que para ambas as matrizes até aqui avaliadas constatou-se a eficiência dos dois POA homogêneos estudados. Ou seja, pode-se dizer que quando os fármacos se encontram em um meio com condições salinas e em presença de componentes orgânicos que representam parcialmente um efluente real, tais tratamentos podem ser empregados. Diante do exposto, passou-se a avaliar o efeito da $[Fe]$ no processo foto-Fenton para o efluente sintético. Os resultados obtidos estão expostos na Tabela 12.

Tabela 12 – Efeito da $[Fe]$ na eficiência do processo foto-Fenton para degradação da mistura dos fármacos lamivudina e zidovudina ($15 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$) em efluente sintético, durante 60 min de tratamento.

$[Fe] (\text{mg}\cdot\text{L}^{-1})$	Degradação (%)
0,5	81,49
1	78,93
2	75,61
3	65,80
4	55,89
5	52,82

Fonte: o autor (2022).

Analisando a Tabela 12 percebe-se que assim como em meio aquoso a $[Fe]$ de $0,5 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ conduz a uma melhor eficiência para degradação da mistura dos fármacos lamivudina e zidovudina. Constata-se ainda que a queda no rendimento do POA ao aumentar a concentração de ferro é mais acentuada para o efluente sintético quando comparado aos resultados obtidos para solução aquosa (Tabela 9, item 4.4.1). Esse fato pode ser explicado pela soma da presença dos compostos orgânicos e sais inorgânicos no sistema em conjunto com a formação dos íons Fe^{3+} a medida em que se acrescenta ferro ao processo foto-Fenton.

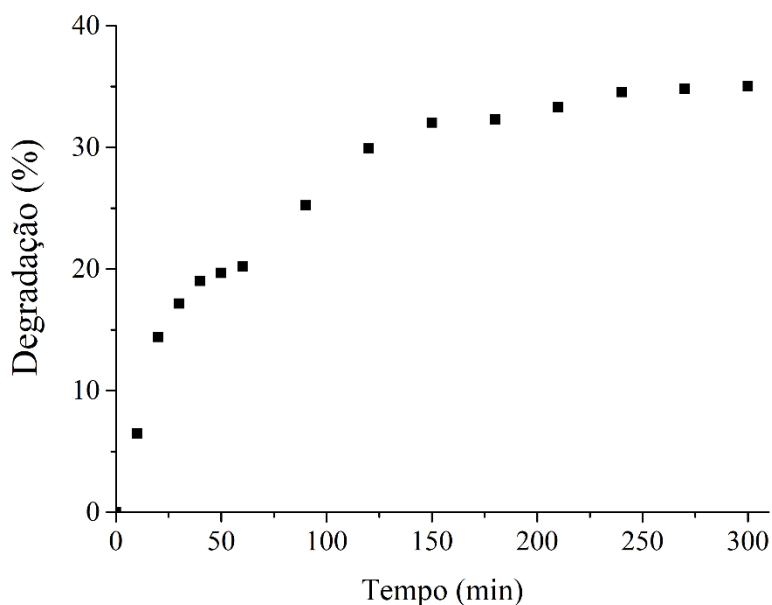
Sabe-se que os sais inorgânicos e compostos orgânicos atuam causando a precipitação do ferro e diminuindo a produção de complexos reativos de ferro, impactando diretamente na produção de radicais hidroxila no sistema e diminuindo a eficiência do processo na degradação. Já a formação de íons Fe^{3+} diminui a produção de radicais hidroxila e a eficiência do tratamento (GIL; GALEANO; VICENTE, 2019).

Uma vez realizados os testes de degradação pelos POA homogêneos, deu-se continuidade com estudo da fotocatalise heterogênea para a matriz de efluente sintético.

4.6.2 Tratamento heterogêneo

Inicialmente foram avaliadas as eficiências das placas sem recobrimento e o efeito exclusivo do óxido de zinco formado durante o tratamento térmico como catalisadores do processo fotocatalítico empregando radiação UV-C. Os resultados obtidos a partir desta análise estão expostos da Figura 20.

Figura 20 – Degradação da mistura dos fármacos lamivudina e zidovudina sob tratamento por fotocatalise heterogênea com ZnO como fotocatalisador utilizando radiação UV-C em efluente sintético.



Fonte: o autor (2022).

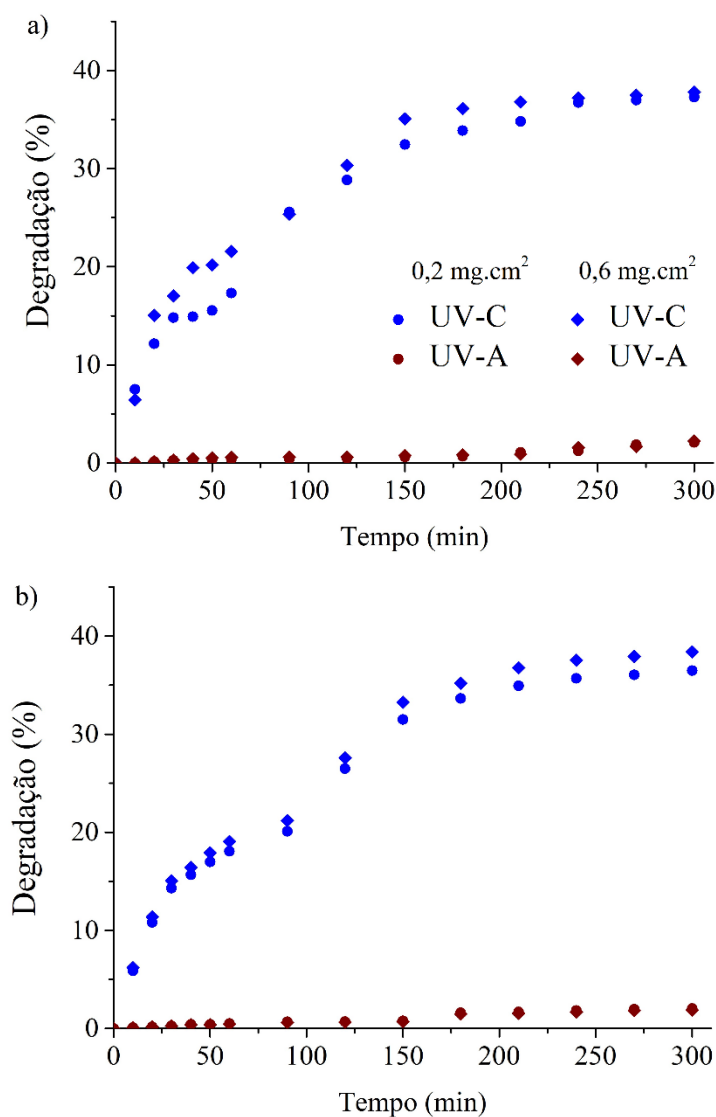
Analisando a Figura 20, percebe-se uma degradação da mistura de fármacos de 35,02% após 300 min de tratamento do efluente sintético, 12,68% menos do que o obtido para a matriz aquosa. Além disso, não foi observada degradação sob as irradiações UV-A e *sunlight*. Estes resultados contrastam com àqueles obtidos para os POA homogêneos, onde não foi verificada diferença significativa na degradação dos fármacos via processos de fotoperoxidação e foto-Fenton ao se alterar a matriz a ser tratada. Esta diferença pode ser explicada tendo em vista a sensibilidade que o catalisador apresenta na fotocatalise heterogênea em relação a intensidade da luz disponível para que o processo ocorra.

Em meios com maiores concentrações de contaminante, ou com a presença de uma quantidade maior de componentes em solução, como no caso do efluente sintético, estes têm a capacidade de absorver os fótons disponíveis antes que atinjam a superfície do fotocatalisador (blindagem da luz), diminuindo a eficiência do processo. Além disso, a presença de componentes inorgânicos na matriz pode levar a uma concorrência pelos sítios de adsorção presentes na superfície do catalisador, que em situações mais drásticas levam a formação de uma camada inorgânica sobre esta superfície, afetando diretamente na geração de radicais hidroxilas pelo processo. Sendo assim, tem-se uma queda na eficiência da degradação dos contaminantes farmacêuticos em virtude da quantidade insuficiente do radical no meio

(LAERA *et al.* 2011; DOORSLAER *et al.* 2015; MIRZAEI *et al.* 2016; MURGOLO *et al.* 2021).

Em seguida, foi avaliada a eficiência do processo de fotocatalise heterogênea para as placas recobertas com os TiO_2 (A) e (B) na matriz de efluente sintético. Os resultados obtidos estão expostos na Figura 21, não tendo sido observada degradação sob irradiação *sunlight*.

Figura 21 – Degradação da mistura dos fármacos lamivudina e zidovudina, em efluente sintético, sob tratamento por fotocatalise heterogênea com os seguintes fotocatalisadores: a) placa recoberta com TiO_2 (A) e b) placa recoberta com TiO_2 (B).



Fonte: o autor (2022).

Analisando a Figura 21, tem-se que a menor eficiência no processo de degradação, observada para as placas sem recobrimento, também se repetiu para as análises utilizando as placas recobertas com os TiO_2 (A) e (B). Além disso, não foi observada diferença

significativa entre as degradações obtidas para as duas razões de recobrimento utilizadas, nem entre os dois tipos de TiO_2 .

Ainda com base nos dados da Figura 21 tem-se que ao fazer uso do TiO_2 (A) foram observadas degradações de 37,81% e 37,29% para a UV-C e 2,08% e 2,23% para o UV-A. Por outro lado, ao empregar TiO_2 (B) foram atingidas degradações de 37,43% e 38,37% para o UV-C e de 2,04% e 1,88% para o UV-A. Estes resultados confirmam, mais uma vez, a maior sensibilidade da fotocatalise heterogênea para tratar o efluente sintético, o que indica uma maior chance de aplicação prática desses como tecnologia para tratamento de efluentes farmacêuticos (YANG *et al.* 2019; XIAO, *et al.* 2020; WANG; WANG; 2021; GE *et al.* 2021).

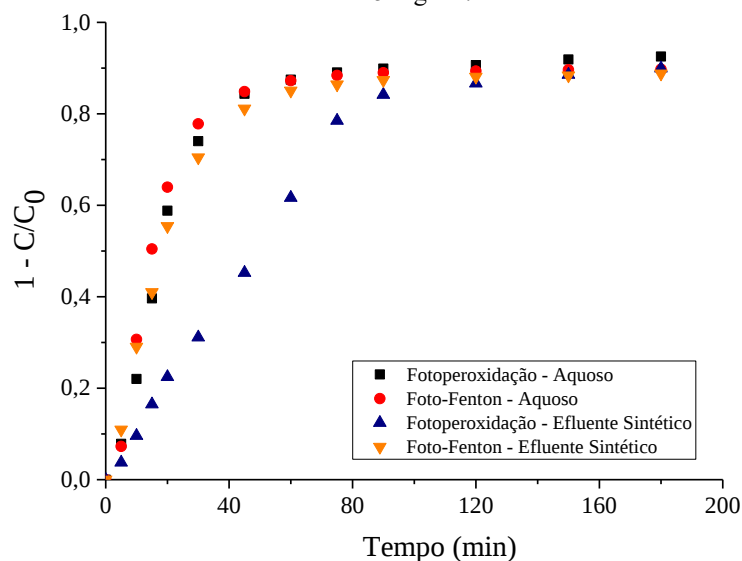
4.7 ESTUDO CINÉTICO

Uma vez constatada a possibilidade de tratar a mistura dos fármacos lamivudina e zidovudina via POA homogêneos e heterogêneo, para ambas as matrizes estudadas, pôde-se então passar a avaliação cinética dos tratamentos via POA homogêneos e heterogêneo.

4.7.1 Processos oxidativos avançados homogêneos

O estudo cinético do tratamento dos farmacêuticos empregando os processos de fotoperoxidação e foto-Fenton tanto em meio aquoso quanto na forma de efluente sintético foi realizado sob as seguintes condições experimentais: $[\text{H}_2\text{O}_2]$ de $600 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, $[\text{Fe}]$ de $0,5 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ (quando aplicável) e concentração de cada fármaco de $15 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$. O acompanhamento foi avaliado por um período de 180 min. A partir dos dados obtidos foram construídas as curvas de evolução cinética (relação $1 - C/C_0$ versus tempo) para ambos os POA estudados, estando expostas na Figura 22.

Figura 22 – Evolução cinética da mistura dos fármacos lamivudina e zidovudina durante 180 min em meio aquoso e efluente sintético. Condições: $[H_2O_2] = 600 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, $[Fe] = 0,5 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ (quando aplicável), concentração dos fármacos = $15 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$.

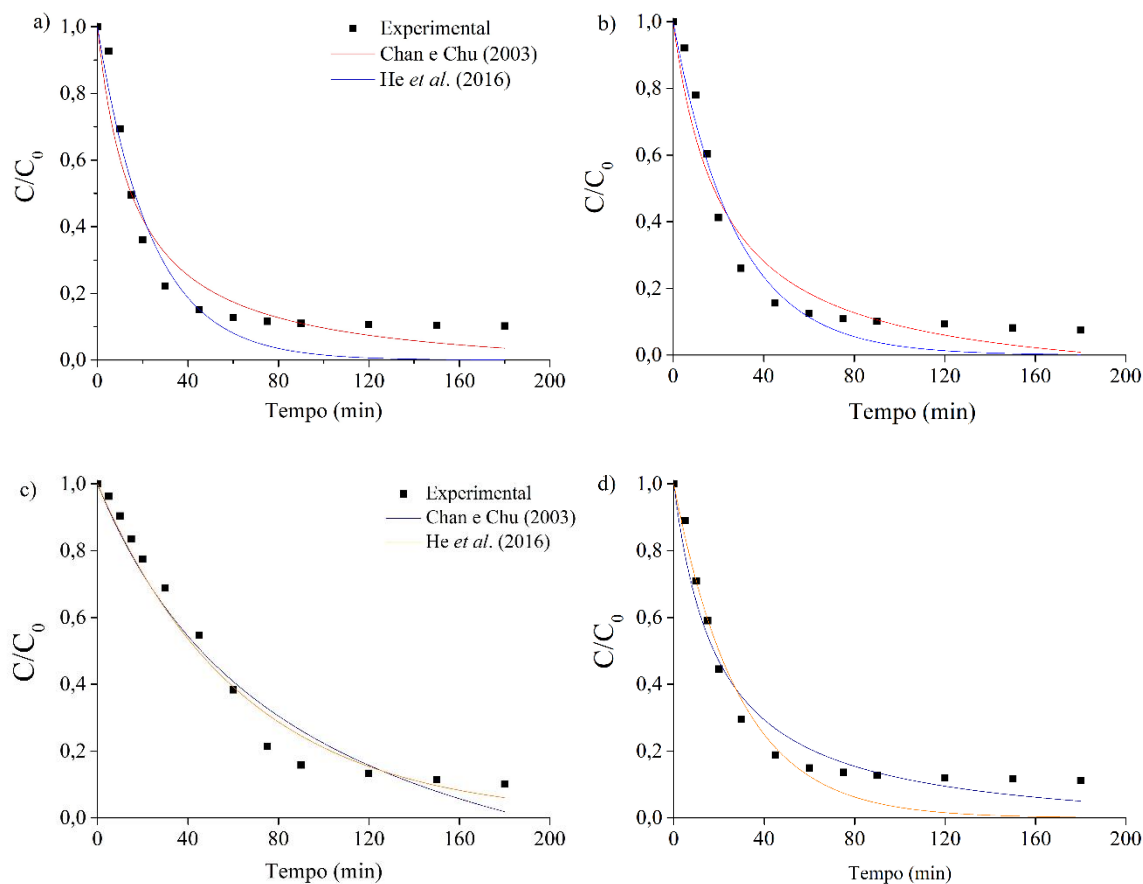


Fonte: o autor (2022).

Observando a Figura 22, pode-se confirmar os comportamentos já apresentados nas Tabelas 10 e 11 (itens 4.4.2 e 4.6, respectivamente), em que não há diferença significativa entre os dois POA homogêneos avaliados, em ambos os meios aplicados, após 180 min de tratamento da mistura dos fármacos em estudo. Sendo assim, utilizando os dados obtidos durante os estudos cinético, pôde-se aplicar os modelos cinéticos de pseudo-primeira ordem desenvolvidos por Chan e Chu (2003) e He *et al.* (2016).

Em seguida, foram construídas as curvas cinéticas para cada um dos processos estudados em ambos os meios aplicados e comparados com os dados experimentais com aqueles obtidos dos modelos (Figura 23).

Figura 23 – Ajuste aos modelos propostos por Chan e Chu (2003) e He *et al.* (2016) para os processos de a) fotoperoxidação e b) foto-Fenton em meio aquoso e c) fotoperoxidação e d) foto-Fenton em efluente sintético. Condições: $[H_2O_2] = 600 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, $[Fe] = 0,5 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ (quando aplicável), concentração dos fármacos = $15 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, $T = 30^\circ\text{C}$ e $p = 1 \text{ atm}$.



Fonte: o autor (2022).

Analisando a Figura 23, observa-se que a degradação dos fármacos ocorre de maneira mais acentuada nos 60 min iniciais de processo, se estabilizando após 90 min de tratamento para ambos os POA aplicados em meio aquoso. Já para os tratamentos do efluente sintético, verifica-se a estabilização após 150 min para a fotoperoxidação e 120 min para o processo foto-Fenton. Os dados cinéticos, os coeficientes de regressão linear e os valores de degradação para ambos os modelos aplicados, considerando 180 min de tratamento, estão expostos na Tabela 13.

Tabela 13 – Parâmetros para os modelos cinéticos de Chan e Chu (2003) e de He *et al.* (2016), para a degradação da mistura dos fármacos lamivudina e zidovudina frente aos processos de fotoperoxidação e foto-Fenton em meios aquoso e sintético.

Processo	Meio	D (%)	Modelo Chan e Chu (2003)				Modelo He <i>et al.</i> (2016)		
			$\frac{1}{\rho}$ (min ⁻¹)	$\frac{1}{\sigma}$	R ²	S _R ²	k (min ⁻¹)	R ²	S _R ²
Fotoperoxidação	Aquoso	92,5	0,077	1,007	0,95	0,068	0,043	0,93	0,071
Foto-Fenton	Aquoso	89,8	0,088	0,972	0,95	0,071	0,052	0,94	0,052
Fotoperoxidação	Sintético	89,9	0,022	1,090	0,94	0,047	0,016	0,97	0,033
Foto-Fenton	Sintético	88,8	0,050	1,029	0,98	0,039	0,035	0,97	0,055

D – Degradação após 180 min.

Fonte: o autor (2022).

A partir da Tabela 13 pode-se afirmar que os dados experimentais se ajustaram bem aos dois modelos estudados, com os valores dos coeficientes de regressão linear iguais ou superiores a 0,93 e valores da soma residual dos quadrados inferiores a 0,071. Comparando os modelos em si, percebe-se que os dados se ajustaram melhor ao modelo de Chan e Chu (2003) para os processos de fotoperoxidação em meio aquoso e foto-Fenton em meio sintético, enquanto os dados referentes aos processos foto-Fenton em meio aquoso e à fotoperoxidação em meio sintético se ajustaram melhor ao modelo de He *et al.* (2016). Observa-se ainda que o processo de fotoperoxidação em meio sintético apresentou o melhor ajuste entre as 4 condições testadas, tendo em vista os valores de R² e S_R² obtidos.

Verifica-se, ainda, valores de taxa de degradação (min⁻¹) para o efluente sintético, bem menores do que àqueles observados em meio aquoso, em especial para o processo de fotoperoxidação, o que justifica o maior tempo necessário para estabilização de ambos os processos de degradação quando comparado àqueles realizados em mistura aquosa.

Pode-se afirmar, ainda, que a taxa de degradação (min⁻¹) é maior no processo foto-Fenton, para ambas as matrizes, fator que fica evidenciado pelas maiores degradações obtidas quando se aplica este processo durante 60 min. Por outro lado, não há diferença significativa na capacidade oxidativa entre os processos estudados, o que explica a estabilização destes em % de degradação semelhantes após 180 min de tratamento.

Por fim, após definidas as melhores condições operacionais e realizado o estudo cinético da degradação da mistura dos fármacos lamivudina e zidovudina via espectrofotometria de UV/Vis, as concentrações dos fármacos foram quantificadas antes e

após aos POA a análise de CLAE. As degradações obtidas individualmente para cada um dos fármacos, analisados via cromatografia estão expostas na Tabela 14.

Tabela 14 – Degradação da mistura dos fármacos lamivudina e zidovudina após 180 min de tratamento via os POA de fotoperoxidação e foto-Fenton, empregando metodologia via CLAE. Condições: Concentração dos fármacos = 15 mg·L⁻¹, [H₂O₂] = 600 mg·L⁻¹ e [Fe] = 0,5 mg·L⁻¹.

Processo	Meio	Degradação (%) após 180 min	
		Lamivudina	Zidovudina
Fotoperoxidação	Aquoso	96,06	98,46
Foto-Fenton	Aquoso	96,71	98,58
Fotoperoxidação	Sintético	96,40	98,41
Foto-Fenton	Sintético	96,56	98,56

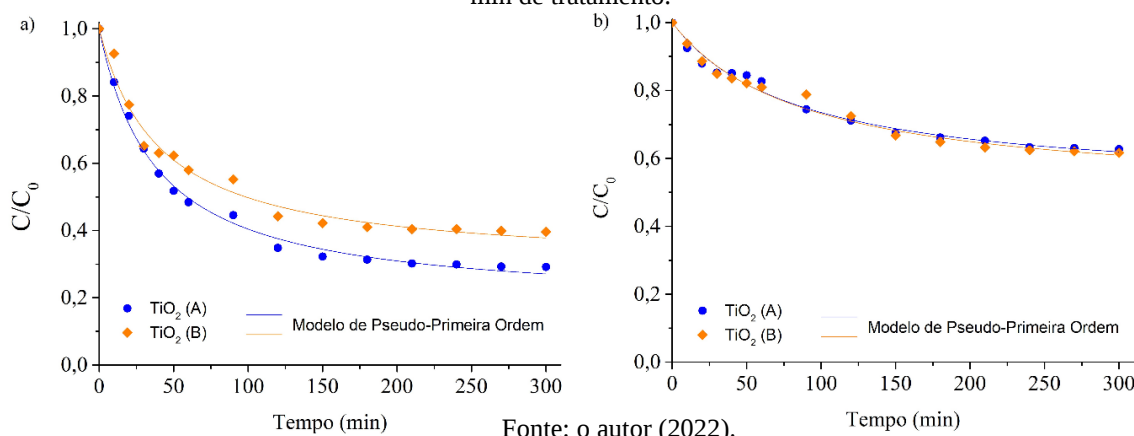
Fonte: o autor (2022).

A partir dos resultados apresentados na Tabela 14, confirma-se a aplicabilidade dos processos de FP e FF em degradar a mistura dos fármacos lamivudina e zidovudina em meio aquoso ou sintético, com eficiência superior a 96% para ambos os processos, após 180 min de tratamento. Este valor é ligeiramente superior ao encontrado nas análises utilizando espectrofotometria de UV/Vis (entre 88,8% e 92,5%), mas a diferença pode ser explicada pela maior precisão existente na metodologia via cromatografia líquida de alta eficiência.

4.7.2 Processos oxidativos avançados heterogêneos

Para o estudo cinético do tratamento da mistura de fármacos utilizando fotocatalise heterogênea foram selecionadas as condições de trabalho que geraram as maiores eficiências na degradação para ambos os TiO₂ utilizados: irradiação UV-C e razão de recobrimento de 0,6 mg·cm⁻², sendo mantida a concentração dos fármacos de 15 mg·L⁻¹ e o tempo do processo em 300 min. As curvas de decaimento e o ajuste ao modelo de pseudo-primeira ordem estão expostos na Figura 24.

Figura 24 – Ajuste ao modelo de pseudo-primeira ordem para as placas revestidas com o a) solução aquosa e b) efluente sintético. Condições: concentração dos fármacos $15 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, razão de recobrimento de $0,6 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$ e 300 min de tratamento.



Os resultados expostos na Figura 24 demonstram nitidamente a diferença na eficiência da degradação do processo de fotocatalise heterogênea para ambos os TiO_2 aplicados ao se alterar a matriz de estudo de mistura aquosa para efluente sintético. Na Figura 25 a) percebe-se que a degradação em meio aquoso ocorre de forma mais aguda nos primeiros 120 min de tratamento, estabilizando-se na faixa de 71% para o TiO_2 (A) e de 60% para o TiO_2 (B). A Figura 25 b) mostra que o processo de degradação para o efluente sintético apresenta uma baixa eficiência, cerca de 38%, para ambos os TiO_2 aplicados, com a maior parte da degradação ocorrendo nos primeiros 150 min de tratamento.

Com relação a cinética do processo, para ambas as matrizes estudadas verificou-se uma cinética reacional de pseudo-primeira ordem. Uma melhor visualização do ajuste ao modelo cinético e seus parâmetros está apresentado na Tabela 15.

Tabela 15 - Parâmetros para o modelo cinético de pseudo-primeira ordem para a degradação da mistura dos fármacos lamivudina e zidovudina frente ao processo de fotocatalise heterogênea em meios aquoso e sintético, utilizando os TiO_2 (A) e (B).

Matriz	TiO_2	$k \text{ (min}^{-1}\text{)}$	R^2
Aquosa	(A)	0,0712	0,99
	(B)	0,0528	0,97
Efluente Sintético	(A)	0,0213	0,98
	(B)	0,0218	0,98

Fonte: o autor (2022).

A partir da Tabela 15 constata-se que o modelo de pseudo-primeira ordem descreve de forma satisfatória a degradação da mistura de fármacos lamivudina e zidovudina por fotocatalise heterogênea em ambas as matrizes testadas, uma vez que todos os coeficientes de regressão linear ($R^2 \geq 0,97$). Além disso, verifica-se ainda os maiores valores de taxa de

velocidade de reação para a matriz aquosa, comportamento semelhante àquele observado por Lin *et al.* (2009); Martínez *et al.* (2011); Xu *et al.* (2020) e Deepthi *et al.* (2021) ao avaliar a degradação de contaminantes farmacêuticos utilizando fotocatalise heterogênea.

Comparando os parâmetros cinéticos obtidos para os processos homogêneos e para a fotocatalise heterogênea, verifica-se os menores valores para a taxa de velocidade de reação ao se utilizar o processo de fotocatalise heterogênea, com este comportamento sendo observado em ambas as matrizes. De forma que fica evidenciada uma menor eficiência da fotocatalise heterogênea frente aos processos de fotoperoxidação e foto-Fenton para degradação da mistura de fármacos em estudo.

Por fim, uma vez realizado o estudo cinético para a fotocatalise heterogênea e obtida as condições operacionais com maior rendimento, a degradação da mistura dos fármacos lamivudina e zidovudina foi quantificada via metodologia por CLAE, conforme exposto na Tabela 16.

Tabela 16 – Degradação da mistura dos fármacos lamivudina e zidovudina após 300 min de tratamento por fotocatalise heterogênea, empregando metodologia via CLAE. Condições: Concentração dos fármacos = 15 mg·L⁻¹, taxa de recobrimento de 0,6 mg·cm⁻² e irradiação *sunlight*.

Matriz	TiO ₂	Degradação (%) após 300 min	
		Lamivudina	Zidovudina
Aquoso	(A)	74,89	75,68
	(B)	65,91	66,27
Efluente	(A)	41,37	42,72
Sintético	(B)	37,50	38,32

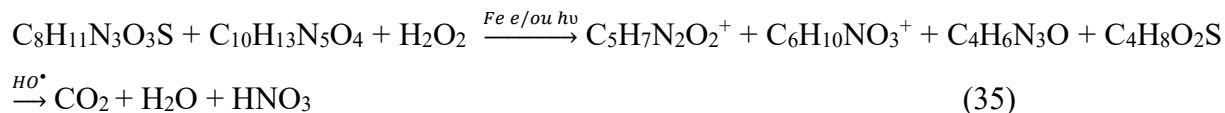
Fonte: o autor (2022).

Conforme observado na Tabela 16, os valores de degradação obtidos via CLAE são ligeiramente superiores àqueles das análises por espectrofotometria de UV/Vis, semelhante ao que foi observado na Tabela 14 para os processos homogêneos. Isto mostra mais uma vez a maior precisão da metodologia via cromatografia líquida de alta eficiência.

Também fica evidente pela Tabela 16 a menor aplicabilidade do processo de fotocatalise heterogênea para ambas as matrizes estudadas, quando comparado a fotoperoxidação e ao foto-Fenton. O primeiro, atinge valores máximos de degradação na faixa de 75% e somente em meio aquoso e para o TiO₂ (A), enquanto os processos homogêneos apresentam degradação superior a 96% para todas as condições e matrizes estudadas.

Tendo sido avaliados os comportamentos cinéticos para a degradação da mistura de fármacos lamivudina e zidovudina utilizando POA homogêneos e heterogêneo, e sabendo que

há geração de intermediários e subprodutos, é possível propor a cinética de degradação para esta mistura de fármacos (lamivudina - $C_8H_{11}N_3O_3S$ e zidovudina - $C_{10}H_{13}N_5O_4$). Os prováveis intermediários baseando-se na literatura estão expostos na reação apresentada na Equação 35 (BEDSE; KUMAR; SINGH, 2009; KURMI *et al.*, 2017).



Uma vez determinada a eficiência dos POA homogêneos e heterogêneo para degradação dos fármacos AZT e 3TC em meio aquoso e sintético, foram então avaliadas a toxicidade das soluções antes e após os tratamentos a partir de ensaios envolvendo a aplicação de sementes.

4.8 ENSAIOS DE TOXICIDADE

Os ensaios de toxicidade envolvendo sementes foram realizados para os três processos oxidativos avançados estudados, fotoperoxidação, foto-Fenton e fotocatalise heterogênea, com cada processo sendo avaliado individualmente.

4.8.1 Toxicidade – fotoperoxidação e foto-Fenton

Para os ensaios de toxicidade com sementes foram utilizadas as espécies *Lactuca sativa* (alface), *Daucus carota* (cenoura) e *Solanum lycopersicum* (tomate), sendo avaliadas suas germinações em conjunto com os controles positivo (solução de ácido bórico 3%) e negativo (água destilada). Não foram obtidas germinações nos ensaios de controle positivo, enquanto os outros resultados para germinação (média e desvio-padrão) das demais amostras estão apresentados na Tabela 17.

Tabela 17 – Médias do número de sementes germinadas e desvios padrões para *Lactuca sativa*, *Daucus carota* e *Solanum lycopersicum*, POA homogêneos.

Solução	Sementes germinadas		
	<i>Lactuca sativa</i>	<i>Daucus carota</i>	<i>Solanum lycopersicum</i>
Controle negativo	17,33±0,58	17,00±1,00	19,00±1,00
Inicial aquoso	15,67±0,58	14,67±0,58	17,67±0,58
Após FPMA	12,33±1,15	8,33±0,58	17,33±1,15
Após FFMA	11,00±1,00	6,33±0,58	13,67±1,53
Inicial ES	15,67±1,15	14,33±1,53	17,33±0,58
Após FPES	14,67±1,15	13,67±1,15	18,33±0,58
Após FFES	13,67±1,15	9,67±1,15	16,67±0,58

FPMA = fotoperoxidação em meio aquoso; FFMA = foto-Fenton em meio aquoso; ES= Efluente sintético; FPES = fotoperoxidação em efluente sintético; FFES = foto-Fenton em efluente sintético

Fonte: o autor (2022).

A partir da Tabela 17, verifica-se um pequeno decaimento entre o número de germinações nas soluções iniciais em meio aquoso ou efluente sintético, para as três sementes avaliadas, quando comparadas com o controle negativo (CN). Observa-se ainda que para todas as amostras submetidas aos POA estudados houve uma diminuição no número de sementes germinadas. Porém, uma análise exclusiva do número de sementes germinadas não é suficiente para se fazer afirmações sobre a toxicidade de um tratamento ou solução, desta forma foram avaliados os comprimentos radiculares para todos os casos em estudo, cujos resultados estão expostos na Tabela 18.

Tabela 18 – Média do crescimento radicular e desvios padrões para as sementes de *Lactuca sativa*, *Daucus carota* e *Solanum lycopersicum*, POA homogêneos.

Solução	Comprimento da raiz (cm)		
	<i>Lactuca sativa</i>	<i>Daucus carota</i>	<i>Solanum lycopersicum</i>
Controle negativo	6,97±0,31	7,83±0,25	10,90±0,70
Inicial aquoso	6,63±0,38	7,43±0,25	10,50±0,78
Após FPMA	1,37±0,31	2,07±0,21	2,37±0,40
Após FFMA	0,67±0,15	1,50±0,30	1,73±0,40
Inicial ES	7,37±0,38	9,10±0,79	11,23±0,81
Após FPES	3,40±0,26	3,40±0,26	4,27±0,35
Após FFES	2,43±0,06	2,53±0,380	2,07±0,42

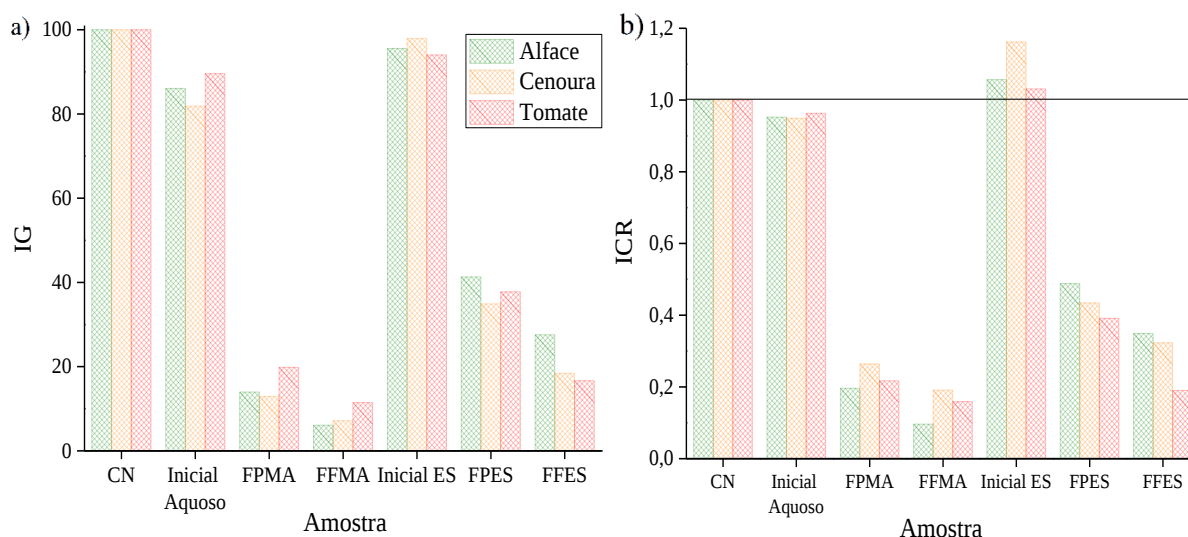
FPMA = fotoperoxidação em meio aquoso; FFMA = foto-Fenton em meio aquoso; ES= Efluente sintético; FPES = fotoperoxidação em efluente sintético; FFES = foto-Fenton em efluente sintético

Fonte: o autor (2022).

Analisando a Tabela 18, verifica-se um comportamento semelhante ao do número de germinações, exceto para o efluente sintético, cujos comprimentos das raízes foram ligeiramente maiores do que no controle negativo, em especial para a *Daucus carota*

(cenoura). Para se obter uma visão mais detalhada dos dados de germinação e crescimento radicular, foram determinados os índices de germinação (IG) e de crescimento relativo (ICR), estando os resultados obtidos apresentados na Figura 25.

Figura 25 - a) Índices de germinação e b) Índices de crescimento relativo (ICR) para as sementes de *Lactuca sativa* (alface), *Daucus carota* (cenoura) e *Solanum lycopersicum* (tomate), POA homogêneos.



FPMA = fotoperoxidação em meio aquoso; FFMA = foto-Fenton em meio aquoso; ES= Efluente sintético; FPES = fotoperoxidação em efluente sintético; FFES = foto-Fenton em efluente sintético.

Fonte: o autor (2022).

A partir das Figuras 25 a) e b) percebe-se que os IG e ICR obtidos em meio aquoso e em efluente sintético diferenciam-se, com os valores desse último sendo superiores aos seus equivalentes em meio aquoso para todas as amostras avaliadas. Tal comportamento pode ser explicado pela presença de nutrientes no meio sintético, em especial o nitrogênio, presente em substâncias como ureia, nitrato de potássio e fosfato de amônio. Além disso, sabe-se que este é um elemento importante para o crescimento das plantas na maioria dos ecossistemas terrestres (CASTILLO, 2004; XIE *et al.* 2010; SUN *et al.* 2019).

Segundo Young *et al.* (2012), valores de ICR inferiores a 0,8 (menores do que 80% do valor referente do controle negativo) indicam uma inibição do crescimento das sementes. Tal comportamento foi observado para as soluções submetidas aos processos de FP e FF tanto em meio aquoso quanto em efluente sintético para as três sementes estudadas. Porém, a inibição não foi observada para as soluções iniciais, indicando que os intermediários formados durante os processos de degradação podem ser mais tóxicos do que os componentes iniciais. O efeito da concentração de ferro presente no sistema, $0,5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, no crescimento e germinação das 3

sementes utilizadas também foi avaliado, sem que fossem detectadas inibição destes fatores exclusivamente relacionados a presença de ferro no sistema.

Este comportamento não é incomum, trabalhos como o de Hillis *et al.* (2011) e de Papaioannou *et al.* (2020) também avaliaram a toxicidade de contaminantes farmacêuticos frente a sementes, não sendo verificadas alterações significativas na germinação e crescimento radicular para as soluções sem tratamento.

4.8.2 Toxicidade – fotocatalise heterogênea

A avaliação da toxicidade também foi realizada para o tratamento via fotocatalise heterogênea. Os ensaios com controle positivo não apresentaram germinação, já os resultados de germinação envolvendo as placas recobertas (média e desvio-padrão) com os TiO₂ (A) e TiO₂ (B), estão expostos na Tabela 19.

Tabela 19 – Médias do número de sementes germinadas e desvios padrões para *Lactuca sativa*, *Daucus carota* e *Solanum lycopersicum*, POA heterogêneo.

Solução	Sementes germinadas		
	<i>Lactuca sativa</i>	<i>Daucus carota</i>	<i>Solanum lycopersicum</i>
Controle negativo	17,67±0,58	18,00±1,00	18,00±0,00
Inicial aquoso	15,67±0,58	16,67±0,577	16,33±0,577
Após TiO ₂ (A)	10,67±1,15	15,17±1,041	13,00±1,00
Após TiO ₂ (B)	9,00±1,00	12,33±1,155	10,33±1,528
Inicial ES	15,33±1,155	16,67±0,577	16,33±0,577
Após TiO ₂ (A)	14,67±1,155	16,67±0,577	16,00±0,00
Após TiO ₂ (B)	11,67±0,577	15,33±0,577	13,33±0,577

ES = Efluente sintético.

Fonte: o autor (2022).

A Tabela 19 mostra um comportamento de germinação após o POA heterogêneo semelhante àquele observado para os processos homogêneos na Tabela 17. Os ensaios antes do tratamento, apresentam uma leve diminuição no número de sementes germinadas quando comparados ao CN, em ambas as matrizes. Além disso os ensaios em efluente sintético geraram uma maior quantidade de sementes germinadas para as três espécies observadas. Os comprimentos radiculares também foram avaliados e os resultados obtidos expostos na Tabela 20.

Tabela 20 – Média do crescimento radicular e desvios padrões para as sementes de *Lactuca sativa*, *Daucus carota* e *Solanum lycopersicum*, POA heterogêneo.

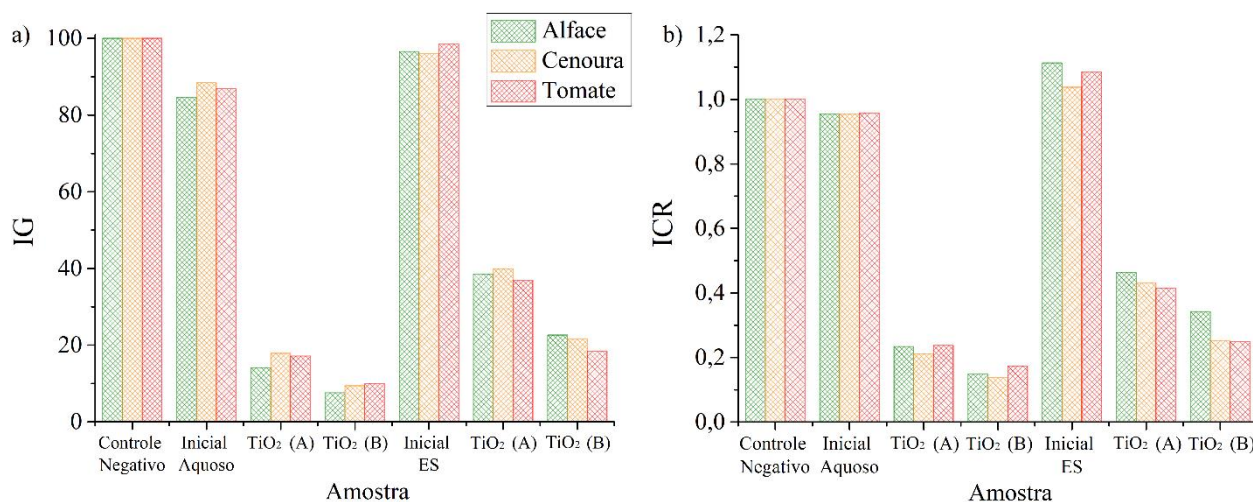
Solução	Comprimento da raiz (cm)		
	<i>Lactuca sativa</i>	<i>Daucus carota</i>	<i>Solanum lycopersicum</i>
Controle negativo	7,40±0,10	8,97±0,416	9,40±0,400
Inicial aquoso	7,07±0,058	8,57±0,577	9,00±0,265
Após TiO ₂ (A)	1,73±0,252	1,90±0,200	2,23±0,153
Após TiO ₂ (B)	1,10±0,173	1,23±0,115	1,63±0,154
Inicial ES	8,23±0,473	9,30±0,557	10,20±0,346
Após TiO ₂ (A)	3,43±0,252	3,87±0,153	3,90±0,265
Após TiO ₂ (B)	2,53±0,208	2,27±0,231	2,33±0,156

ES = Efluente sintético.

Fonte: o autor (2022).

Analisando a Tabela 20, observa-se que a tendência de um maior crescimento das 3 sementes quando analisadas na matriz de efluente sintético se mantém, conforme verificado para os tratamentos homogêneos, com os valores referentes aos ensaios anteriores ao tratamento superando o crescimento do controle negativo. Por fim, foram determinados os índices de crescimento relativo (ICR) e de germinação (IG), de forma a visualizar mais detalhadamente os dados referentes à germinação e crescimento das três sementes avaliadas (Figura 26).

Figura 26 - a) Índices de germinação e b) Índice de crescimento relativo (ICR) para as sementes de *Lactuca sativa* (alface), *Daucus carota* (cenoura) e *Solanum lycopersicum* (tomate), POA heterogêneo.



ES = Efluente sintético.

Fonte: o autor (2022).

As Figuras 26 a) e b) mostram comportamentos de IG e ICR semelhantes àqueles obtidos para os POA homogêneos, com ambos os índices sendo favorecidos nos ensaios realizados em efluente sintético. Efeito explicado pela presença de compostos inorgânicos e nutrientes no meio, que favorecem o crescimento das sementes.

Ambas as análises por fotocatalise heterogênea com os TiO_2 (A) e TiO_2 (B), tanto na matriz aquosa quanto em efluente sintético apresentaram valores de ICR menores que 0,8 após o tratamento via POA, indicando uma inibição do crescimento das sementes (YOUNG *et al.* 2012). Tendo em vista que as análises de toxicidade após os processos de degradação via POA mostraram um maior impacto no crescimento das sementes avaliadas do que para as soluções iniciais, recomenda-se a avaliação de testes de toxicidade frente a outros tipos de organismos, como moluscos e microcrustáceos para compreender melhor os efeitos que podem ser causados ao meio ambiente.

Uma vez investigadas as eficiências dos POA homogêneos e heterogêneo para degradação da mistura de fármacos lamivudina e zidovudina em solução aquosa e efluente sintético seguiu-se com o estudo para tratamento do efluente farmacêutico. Com base nos resultados obtidos para as duas matrizes anteriores optou-se por tratar a próxima matriz com os processos homogêneos, uma vez que apresentaram os maiores valores para degradação e menor tempo de tratamento.

4.9 EFLUENTE FARMACÊUTICO

Inicialmente, foram realizadas análises físico-químicas, a fim de determinar as características dos efluentes em estudo, sendo estes divididos em dois tipos, o efluente bruto e o efluente tratado na indústria, conforme descrito no item 3.10. Os resultados para estas análises estão expostos na Tabela 21.

Tabela 21 - Caracterização físico-química dos fluentes farmacêuticos

Parâmetro	EFI	EFF
DBO ($\text{mgO}_2\cdot\text{L}^{-1}$)	600,69	84,13
DQO ($\text{mgO}_2\cdot\text{L}^{-1}$)	1917,2	119,2
pH	6,0	5,5
Turbidez (NTU)	310	5,0
Condutividade ($\text{mS}\cdot\text{cm}^{-2}$)	565	227
Sólidos sedimentáveis ($\text{mL}\cdot\text{L}^{-1}$)	8,00	< 0,4
Sólidos totais ($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)	824,50	132,2
Sólidos totais voláteis ($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)	457,25	38,4
Sólidos totais fixos ($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)	367,25	93,8
Sólidos suspensos totais ($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)	314,20	22,6
Cloretos ($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)	55,00	37,98
Cádmio ($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)	< 0,1	< 0,1
Níquel ($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)	< 0,1	< 0,1
Cobalto ($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)	< 0,1	< 0,1
Cobre ($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)	0,72	0,69
Manganês ($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)	< 0,1	< 0,1
Ferro ($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)	25,63	5,83

EFI = efluente farmacêutico inicial, EFF = efluente farmacêutico final

Fonte: o autor (2022).

Analisando a Tabela 21, observam-se valores elevados de teor matéria orgânica para o EFI, característica comum em efluentes industriais farmacêuticos (SARAVANATHAMIZHAN; PERARASU; DHANDAPANI, 2021; SAMAL; MAHAPATRA; ALI, 2022). Verifica-se, ainda, uma razão DBO/DQO de 0,31. Tendo em vista que este valor é inferior a 0,40, o efluente farmacêutico inicial caracteriza-se como de baixa biodegradabilidade, sendo um indicativo da presença de matéria orgânica no efluente difícil de degradar biologicamente ou da presença de componentes que inibem a atividade microbológica (MANGKOEDIHARDJO, 2006; BARROS *et al.* 2020; SARAVANATHAMIZHAN; PERARASU; 2021).

Já observando a carga orgânica presente no efluente farmacêutico final, foram verificadas reduções de 86% e 93,8%, respectivamente para DBO e DQO, o que comprova a eficiência do tratamento convencional, presente na ETE da indústria farmacêutica analisada, frente a estes dois parâmetros. Além disso, ambos estão de acordo aos padrões estabelecidos pela Norma Técnica da Companhia Pernambucana de Controle da Poluição Ambiental e de Administração de Recursos Hídricos CPRH N. 2001 (DBO) (PERNAMBUCO, 2000) e pela Resolução N° 430/2011 do CONAMA (DQO) (BRASIL, 2011).

Os valores de pH para ambos os efluentes encontram-se na faixa de lançamento autorizada pela legislação brasileira, entre 5 e 9, com ambos EFI e EFF apresentando caráter levemente ácido (BRASIL, 2011). Já para turbidez observa-se um valor de entrada elevado, devido a presença de partículas suspensas no efluente, em especial sais (ânions cloretos) e colorantes quando se refere a efluentes farmacêuticos, porém com uma diminuição de 98,4% após aplicação dos tratamentos convencionais (GUO; QI; LIU, 2017; ALAZAIZA *et al.* 2022). Esta presença de sais, em conjunto com outros sólidos no efluente também explica os valores de condutividade encontrados e a redução da mesma entre o EFI e EFF.

Com relação aos sólidos sedimentáveis presentes no efluente, a alta quantidade observada no EFI ocorreu em virtude de a coleta ter sido realizada antes da caixa de areia, sem que qualquer processo de tratamento do efluente tivesse sido aplicado. Desse modo, a redução observada para o EFF comprova mais uma vez a eficiência da ETE na indústria em estudo.

Por fim, foram verificadas a presença de metais dissolvidos no efluente. Sendo observado para o EFI valores de lançamento de ferro acima do padrão requerido pela Resolução N° 430/2011 do CONAMA (BRASIL, 2011), com o valor para o efluente tratado atendendo os padrões da resolução. Já os outros metais avaliados, Cd, Ni, Co, Cu e Mn, não foram detectados em valores superiores àqueles estipulados pela legislação vigente, tanto para o EFI quanto para o EFF.

Uma vez avaliado quanto as suas propriedades físico-químicas, o efluente farmacêutico foi submetido aos processos de degradação utilizando os POA homogêneos, nas melhores condições operacionais determinadas para o efluente sintético. Estes ensaios foram realizados inicialmente para o EFI e EFF.

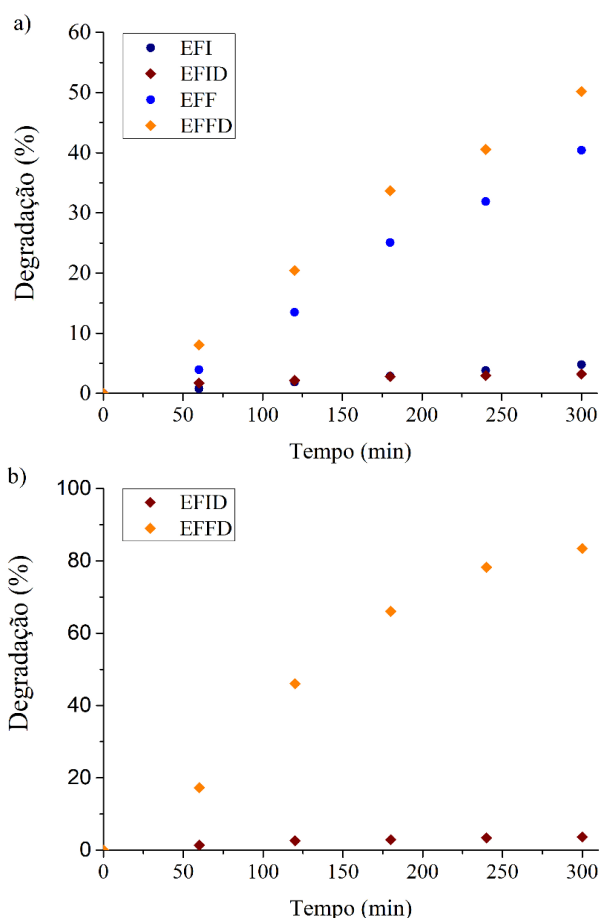
Porém, tendo em vista que os fármacos lamivudina e zidovudina não foram detectados no efluente farmacêutico em estudo, que foi dopado com uma concentração de $15 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ de ambos os fármacos, conforme item 3.10.2, constituindo os EFID e EFFD. Estas versões dopadas do efluente farmacêutico original também foram avaliadas frente os POA homogêneos. Esses tratamentos foram realizados por um período de 300 min e utilizando irradiação UV-C.

4.9.1 Ensaios de degradação – POA homogêneo

Tendo em vista a presença de ferro no efluente, tanto na entrada quanto após os tratamentos convencionais empregados pela indústria farmacêutica avaliada. Para o estudo do tratamento utilizando POA homogêneos somente o processo foto-Fenton foi investigado, uma vez que o efluente em estudo já apresentava em sua constituição, sendo este aplicado com o ferro do efluente e com a adição de uma concentração de $0,5 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ conforme estabelecido para o efluente sintético.

Os resultados de degradação obtidos para os dois sistemas em estudo e os 4 tipos de efluente testados, considerando uma concentração de peróxido de hidrogênio $[\text{H}_2\text{O}_2]$ de $600 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, estão expostos na Figura 27.

Figura 27 – Degradação para os quatro tipos de efluente farmacêutico, EFI, EFID, EFF e EFFD sob processo foto-Fenton em: a) sistema sem adição extra de ferro e b) sistema com adição extra de ferro de $0,5 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$. Condições: concentração dos fármacos, $15 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, $[\text{H}_2\text{O}_2]$ de $600 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, 300 min de tratamento e irradiação UV-C.



EFI = efluente farmacêutico inicial; EFF = efluente farmacêutico final; EFID= efluente farmacêutico inicial dopado; EFFD = efluente farmacêutico final dopado.

Fonte: o autor (2022).

A partir da Figura 27 percebe-se comportamentos de degradação diferentes para o processo foto-Fenton utilizando o ferro natural do sistema (Figura 27 a) e com adição de uma concentração extra de ferro (Figura 27 b). Para o sistema sem adição extra de ferro, todos os efluentes apresentaram alguma degradação em 300 min de tratamento, com valores de 4,78% para o EFI, 40,39% para o EFF, 3,21% para o EFFID e 50,16% para o EFFD. Por outro lado, o sistema com adição extra de ferro não apresentou degradações para os efluentes de entrada e saída originais, somente para suas versões dopadas com a mistura de fármacos lamivudina e zidovudina, atingindo degradações de 3,64% para o EFFID e 83,44% para o EFFD.

A diferença observada entre os dois sistemas, pode ser explicada pela função do ferro na degradação via processo foto-Fenton. Os íons de ferro II reagem com o H_2O_2 para formação de íons ferro III e radicais hidroxila, que agem diretamente nos contaminantes orgânicos presentes no sistema, gerando a degradação dos mesmos conforme observado na Figura 27 a), em especial para os efluentes farmacêuticos final e final dopado (KHAN *et al.* 2017; LUMBAQUE *et al.* 2019; LAN *et al.* 2020).

Porém, conforme observado anteriormente nos ensaios utilizando as matrizes de solução aquosa e efluente sintético, a eficiência do processo foto-Fenton para degradação da mistura de fármacos em estudo é diretamente afetada pelo acréscimo de uma concentração extra de ferro no sistema. Neste caso, houve um aumento da degradação para o EFFD de 34,28%, mas não gerando alterações significativas no EFID, e não apresentando qualquer degradação para os efluentes de entrada e saída em suas condições originais.

Este comportamento obtido avaliando exclusivamente a degradação dos efluentes farmacêuticos em estudo mostra indícios claros da eficiência do processo foto-Fenton como tratamento terciário para este tipo de contaminante. Além disso, considerando que o EFFD simula um efluente farmacêutico pós-tratamentos convencionais e que ainda apresente uma elevada concentração da mistura de fármacos lamivudina e zidovudina, é foi possível avaliar diferentes condições para as $[H_2O_2]$ e $[Fe]$ visando aumentar a eficiência do POA na degradação do EFFD. Os resultados obtidos estão expostos na Tabela 22, considerando uma concentração fixa dos fármacos de $15\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$.

Tabela 22 – Efeito das [Fe] e [H₂O₂] na eficiência do processo foto-Fenton para degradação do efluente farmacêutico contendo a mistura dos fármacos lamivudina e zidovudina (15 mg·L⁻¹), durante 300 min de tratamento e utilizando irradiação UV-C.

Ensaio	[Fe] (mg·L ⁻¹)	[H ₂ O ₂] (mg·L ⁻¹)	Degradação em 300 min (%)
Original	0,50	600	83,44
a)	0,75	600	59,34
b)	1,00	600	42,68
c)	0,50	800	84,81
d)	0,75	800	85,85
e)	0,50	1000	83,18

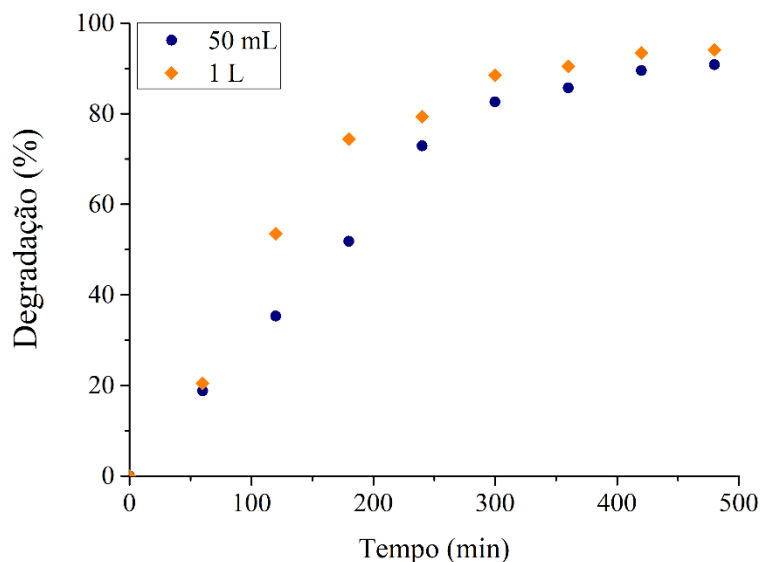
Fonte: o autor (2022).

A partir da Tabela 22 percebe-se que o aumento da concentração de ferro, fixando-se a concentração de H₂O₂ prejudica a eficiência de degradação do sistema, conforme ensaios a) e b). Também é possível observar que não se justifica aumentar a concentração de [H₂O₂] acima de 600 mg·L⁻¹, tendo em vista que o acréscimo na degradação observado para os ensaios c) e d) foi de somente 1,4%, para um aumento total de [H₂O₂] de 200 mg·L⁻¹.

Este comportamento assemelha-se àquele obtido para as matrizes aquosa e sintética, onde a concentração de H₂O₂ de 600 mg·L⁻¹ foi definida como limitante. Isto porque valores superiores a este prejudicaram o rendimento do tratamento, tendo em vista a não seletividade reacional do peróxido de hidrogênio, fazendo com que ele reaja paralelamente com os radicais hidroxila formados no meio quando presente em excesso (SAIEN *et al.* 2011; IBRAHIM; SOLPAN, 2019; LÓPEZ-VINENT *et al.* 2019).

Uma vez investigada a eficiência do processo foto-Fenton na degradação dos 4 tipos de efluente farmacêutico em estudo e verificada a maior eficiência para o EFFD, o tratamento seguindo o processo foto-Fenton com adição extra de ferro foi estendido de 300 para 480 min, e comparada as degradações para volumes de 50 mL e de 1 L. Os resultados para ambos os ensaios estão expostos na Figura 28.

Figura 28 – Degradação para o EFFD sob processo foto-Fenton com adição extra de ferro, com volumes reacionais de 50 mL e 1 L. Condições: Concentração dos fármacos, $15 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, $[\text{H}_2\text{O}_2]$ de $600 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, $[\text{Fe}]$ adicionado de $0,5 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, 480 min de tratamento e irradiação UV-C.



Fonte: o autor (2022).

Analisando a Figura 28, percebe-se que o processo utilizando volume de 1 L apresenta uma eficiência de degradação levemente maior, atingindo 94,08% após 480 min, enquanto para 50 mL obteve-se uma degradação de 90,83%. Além disso, a diferença principal ao aumentar o volume de trabalho é observada nos 180 min iniciais de tratamento, onde o ensaio com 1 L apresentou degradação de 74,41% comparado a 51,85% do ensaio a 50 mL. Verificou-se ainda uma redução da DQO de 87,18%, demonstrando mais uma vez a eficiência do tratamento proposto, atendendo às exigências dos órgãos fiscalizadores.

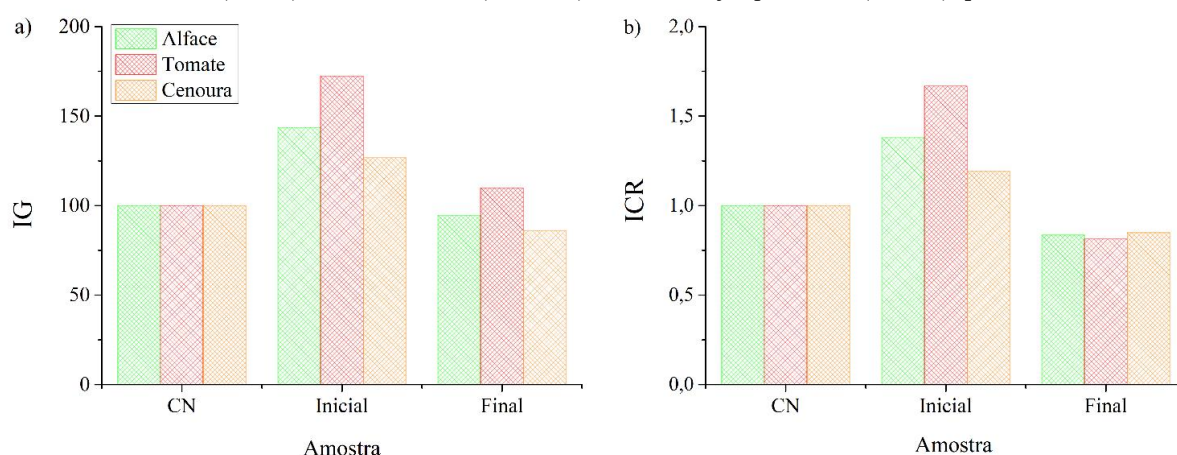
Esta diferença pode ser explicada pela maior área superficial disponível para absorver a luz ao se utilizar um volume de trabalho maior, conseqüentemente levando a uma maior exposição dos contaminantes farmacêuticos presentes no meio e a um melhor aproveitamento dos fótons para reação pelo sistema. Porém, considerando que toda a luz emitida durante o processo de degradação permanece no reator fotolítico utilizado, as amostras em ambos os volumes estudados serão expostas a mesma quantidade de irradiação ao final dos 480 min de tratamento, levando a estabilização conforme observado (CRITTENDEN *et al.* 2012).

Após a avaliação do POA com melhor eficiência para degradação EFFD e da melhor condição obtida, foi avaliada a toxicidade utilizando ensaios com sementes.

4.9.2 Toxicidade – efluente farmacêutico

Para os ensaios de toxicidade foram utilizados, mais uma vez, sementes de alface (*Lactuca sativa*), tomate (*Solanum lycopersicum*) e cenoura (*Daucus carota*), sendo calculados os índices de germinação (IG) e de crescimento relativo (ICR) conforme expostos na Figura 29.

Figura 29 – a) Índices de germinação (IG) e b) Índice de crescimento relativo (ICR) para as sementes de *Lactuca sativa* (alface), *Daucus carota* (Cenoura) e *Solanum lycopersicum* (tomate), para o EFFD.



EFFD = efluente farmacêutico final dopado.

Fonte: o autor (2022).

A partir da Figura 29, observa-se comportamentos para o IG e ICR que indicam que as três sementes avaliadas não têm sua germinação ou crescimento afetadas negativamente pelo efluente farmacêutico dopado, com ambos os índices demonstrando um aumento no número de sementes germinadas e no crescimento das mesmas quando comparado ao controle negativo.

Este crescimento das sementes avaliadas, em especial para as amostras iniciais, também foi verificado para a matriz por efluente sintético. Assim como naquele, as sementes por se encontrarem num meio rico em nutrientes e sais, dois fatores importantes para o crescimento das plantas, acabaram por apresentar um favorecimento a sua germinação. Porém, observa-se que este favorecimento sofre uma redução para as amostras finais, mas sem apresentar valores de ICR inferiores a 0,8, de forma que não é possível afirmar que o processo foto-Fenton ocasione uma inibição do crescimento das sementes para este caso (YOUNG *et al.* 2012; SUN *et al.* 2019; RODRIGUES-SILVA *et al.* 2022).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

5.1 CONCLUSÃO

Neste trabalho, para degradação da mistura dos fármacos lamivudina e zidovudina em solução aquosa, a aplicação da radiação UV-C de forma isolada conduziu aos melhores resultados. Constatou-se, portanto, que o uso de radiações combinadas, a partir da construção de um reator fotolítico, não se mostrou significativo para o aumento da eficiência de degradação. É válido frisar que tais observações foram realizadas ao avaliar os processos de fotoperoxidação (FP) e foto-Fenton (FF).

Para estes processos e a matriz aquosa, constatou-se ainda que os maiores rendimentos foram obtidos sob concentrações adequadas de peróxido de hidrogênio ($600 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$) e catalisador de ferro ($0,5 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$). O estudo permitiu perceber que tanto o oxidante quanto o ferro em quantidades excessivas levam à uma redução da eficiência, desfavorecendo o tratamento. A aplicação dessas condições operacionais para degradação dos fármacos em um efluente sintético, permitiu alcançar resultados semelhantes, sendo observado apenas um decréscimo pouco significativo do rendimento. Desse modo, ficou demonstrado que os tratamentos de FP e FF são eficientes para remediação dos contaminantes farmacêuticos em matrizes intermediárias à solução aquosa e o efluente farmacêutico.

A aplicação da fotocatalise heterogênea como opção de tratamento para a mistura de fármacos lamivudina e zidovudina, utilizando placas de latão revestidas com 2 tipos diferentes de dióxido de titânio, apresentou resultados de eficiência da degradação inferiores àqueles encontrados para os POA homogêneos. Contudo, verificou-se um comportamento análogo tanto para matriz aquosa como para o efluente sintético. Os melhores rendimentos se deram sob uso de irradiação UV-C, para ambas as matrizes estudadas e quando aplicada a maior razão de recobrimento $0,6 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$.

O estudo cinético, realizado através de acompanhamento via espectrofotometria de ultravioleta/visível para ambos os POA nas duas matrizes estudadas permitiu verificar que os dados experimentais se ajustam adequadamente aos modelos propostos por Chan e Chu e He *et al.* para os POA homogêneos, obtendo-se valores de coeficientes de regressão linear superiores a 0,93. Além disso, foi constatado que tanto em meio aquoso quanto em efluente sintético o processo FF apresenta uma maior taxa de degradação, com decaimentos mais rápidos nos primeiros 60 min de processo. No entanto, após 180 min, a capacidade oxidativa de ambos os POA avaliados são semelhantes.

Constatou-se ainda que dados experimentais também seguem uma cinética de pseudo primeira ordem para a fotocatalise heterogênea, com $R^2 \geq 0,97$. Para este tratamento, as maiores taxas de degradação foram verificadas para a mistura aquosa, não sendo evidenciadas diferenças significativas nos resultados de degradação para o efluente sintético ao se comparar os dois TiO_2 aplicados no trabalho.

A eficiência dos tratamentos para a mistura dos fármacos em meio aquoso e efluente sintético, quando determinada através da técnica de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) indicou valores de degradação um pouco superior ao obtido por meio da espectrofotometria de UV/Vis. Isso demonstrou mais uma vez a eficiência dos tratamentos diante de uma técnica mais sensível.

Os estudos de ecotoxicidade permitiram verificar que há inibição do crescimento para as soluções submetidas ao três POA avaliados tanto em meio aquoso quanto em efluente sintético. Foi constatado que as três sementes estudadas (alface, cenoura e tomate) apresentaram valores de índice de crescimento relativo (ICR) inferiores a 0,8. Porém, esta inibição não foi observada para as soluções antes do tratamento, indicando que os intermediários formados durante os processos de degradação podem ser mais tóxicos do que as soluções iniciais.

Os POA homogêneo e heterogêneo foram avaliados, por fim, para degradação de um efluente farmacêutico. Sendo obtida as melhores eficiências de degradação ao se-simular a presença dos fármacos lamivudina e zidovudina no efluente final. Para tal, o processo foto-Fenton com adição extra de ferro ao sistema e extensão do tempo de reação de 300 para 480 min obteve uma eficiência superior a 94% de degradação da mistura dos fármacos e 87,18% de redução da DQO. A avaliação de ecotoxicidade desta matriz pós-tratamento via foto-Fenton permitiu verificar um favorecimento do crescimento das sementes estudadas, não sendo identificado a inibição do crescimento das sementes mesmo após aplicação do POA.

5.2 SUGESTÃO DE TRABALHOS FUTUROS

Com base nos resultados obtidos no presente trabalho, pode-se ainda sugerir alguns pontos para aprimoramento da pesquisa. Sendo assim, tem-se os seguintes pontos:

- Analisar as matrizes em estudo ao longo da cinética reacional via LC/MS de modo a prever a rota de degradação dos fármacos;
- Fazer um *scale-up* para tratamento do efluente farmacêutico, empregando uma planta piloto;

- Realizar testes de toxicidade frente a outros organismos, a citar microcrustáceos e moluscos;
- Fazer um estudo comparativo entre as eficiências dos sistemas de tratamento convencionais e o processo foto-Fenton para um efluente farmacêutico contendo os fármacos lamivudina e zidovudina.

REFERÊNCIAS

- ADEOLA, A. O.; FORBES, P. B. C.; Antiretroviral Drugs in African Surface Waters: Prevalence, Analysis, and Potential Remediation. **Environmental Toxicology and Chemistry**. v. 41, n. 2, p. 247-262, 2022.
- AFONSO-OLIVARES, C.; SOSA-FERRERA, Z.; SANTANA-RODRÍGUEZ, J. J. Occurrence and environmental impact of pharmaceuticals residues from conventional and natural wastewater plants in Gran Canaria (Spain). **Science of The Total Environment**. v. 599-600, p. 934-943, 2017.
- AHMAD, I.; BANO, R.; MUSHARRAF, S. G.; SHERAZ, M. A.; AHMED, S.; TAHIR, H.; ARFEEN Q. U.; MUHAMMAD, S. B.; SHAD, Z.; HUSSAIN, S. F. Photodegradation of norfloxacin in aqueous and organic solvents: A kinetic study. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**. V. 302, p. 1-10, 2015.
- AHMADI, M.; MADRAKIAN, T.; AFKHAMI, A. Solid phase extraction of amoxicillin using dibenzo-18-crown-6 modified magnetic-multiwalled carbon nanotubes prior to its spectrophotometric determination. **Talanta**, v.3. 148, p. 122-128, 2016.
- AHUJA, S.; **Comprehensive Water Quality and Purification**. v.1, Preface. Elsevier Inc. Waltham, USA, 2014.
- AKERDI, A. G.; BAHRAMI, H. Application of heterogeneous nano-semiconductors for photocatalytic advanced oxidation of organic compounds: A review. **Journal of Environmental Chemical Engineering**. v. 7, 2019.
- AKKARI, M.; ARANDA, P.; BELVER, C.; BEDIA, J.; AMARA, A. B. H.; RUIZ-HITZKY, E. ZnO/sepiolite heterostructured materials for solar photocatalytic degradation of pharmaceuticals in wastewater. **Applied Clay Science**. v. 156, p. 104-109, 2018.
- ALALM, M. G.; TAWFIK, A.; OOKAWARA, S. Degradation of four pharmaceuticals by solar photo-Fenton process: Kinetics and costs estimation. **Journal of Environmental Chemical Engineering**. v. 3, N. 1, p. 46-51, 2015.
- ALAZAIZA, M. Y. D.; ALBAHNASAWI, A.; ALI, G. A. M.; BASHIR, M. J. K.; NASSANI, D. E.; MASKARI, T. A.; AMR, S. S. A.; ABUJAZAR, M. S. S.; Application of natural gas coagulants for pharmaceutical removal from water and wastewater: a review. **Water**. v. 14, 2022.
- ALBORNOZ, L. L.; SOROKA, V. D.; SILVA, M. C. A.; Photo-mediated and advanced oxidative processes applied for the treatment of effluents with drugs used for the treatment of early COVID-19: Review. **Environmental Advances**. v. 6, 100140, 2021.
- ALHARBI, S. K.; KANG, J.; NGHIEM, L. D.; van de MERWE, J. P.; LEUSCH, F. D. L.; PRICE, W. E. Photolysis and UV/H₂O₂ of diclofenac, sulfamethozazole, carbamazepine and trimethoprim: Identification of their major degradation products by ESI-LC-MS and assessment of the toxicity of reaction mixtures. **Process Safety and Environmental Protection**. v. 112, p. 222-234, 2017.

AL-MAMUN, M. R.; KADER, S.; ISLAM, M. S.; KHAN, M. Z. H. Photocatalytic activity improvement and application of UV-TiO₂ photocatalysis in textile wastewater treatment: A review. **Journal of Environmental Chemical Engineering**. v. 7, N. 5, 2019.

AMETA, S.; AMETA, R. **Advanced Oxidation Processes for Wastewater Treatment**. 1^a ed., London, UK: Academic Press, Elsevier Inc, 2018.

AMINOT, Y.; LITRICO, X.; CHAMBOLLE, M.; ARNAUD, C.; PARDON, P.; BUDZINDKI, H.; Development and application of a multi-residue method for the determination of 53 pharmaceuticals in water, sediment, and suspended solids using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**. v. 407, n. 28, p. 8585-8605, 2015.

ANTIL-MARTINI, K.; CONTRERAS, D.; YÁNES, J.; CORNEJO, L.; SANTANDER, P.; MANSILLA, H. D.; Solar light driven oxidation of gentisic acid on ZnO. **Solar Energy**. v. 142, p. 26-32, 2017.

AMERICAN PUBLIC HEALTH ASSOCIATION – (APHA). Standard Methods for The Examination of Water and Wastewater. 22^o ed. Washington, D.C.; 2012.

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

ASGARI, E.; ESRAFIL, A.; JAFARI, A. J.; KALANTARY, R. R.; NOURMORADI, H.; FARZADKIA, M. The comparison of ZnO/polyaniline nanocomposite under UV and visible radiations for decomposition of metronidazole: Degradation rate, mechanism and mineralization. **Process Safety and Environmental Protection**. v. 128, p. 65-76, 2019.

ASHFAQ, M.; KHAN, K. N.; REHMAN, M. S. U.; MUSTAFA, G.; NAZAR, M. F.; SUN, Q.; IQBAL, J.; MULLA, S. I.; YU, C. P. Ecological risk assessment of pharmaceuticals in the receiving environment of pharmaceuticals wastewater in Pakistan. **Ecotoxicology and Environmental Safety**. v. 136, p. 31-39, 2017.

ATTA-EYISON, A. A.; ANUKWAH, G. D.; ZUGLE, R.; Photocatalysis using zinc oxide-zinc phthalocyanine composite for effective mineralization of organic pollutants. **Catalysis Communications**. v. 160, 106357, 2021.

BADAWY, M. I.; WAHAAB, R. A.; EL-KALLINY, A. S. Fenton-biological treatment processes for the removal of some pharmaceuticals from industrial wastewater. **Journal of Hazardous Materials**. v. 167, N. 1-3, p. 567-574. 2009.

BAGBI, Y.; SARSWAT, A.; MOHAN, D.; PANDEY, A.; SOLANKI, P. R.; Lead and Chromium Adsorption from water using L-cysteine Functionalized Magnetite (Fe₃O₄) nanoparticles. **Scientific Reports**. v. 7, N. 1, 2017.

BALLS, M.; COMBES, R.; WORTH, A. **The History of Alternative Methods in Toxicology – A volume in History of Toxicology and Environmental Health**. 1^a Ed. London, UK: Elsevier Inc, 2019.

BALAKRISHNA, K.; RATH, A.; PRAVEENKUMARREDDY, Y.; GURUGE, K. S.; SUBEDI, B. A review of the occurrence of pharmaceuticals and personal care products in Indian water bodies. **Ecotoxicology and Environmental Safety**. v. 137, p. 113-120, 2017.

BAO, C.; WANG, H.; SUN, S.; Comprehensive simulation of resources and environment carrying capacity for urban agglomeration: A system dynamics approach. **Ecological Indicators**. v. 138, 108874, 2022.

BARBER, A. H.; The depth profiling of TiO₂ pigmented coil coating using step scan phase modulation photoacoustic FTIR. **Progress in Organic Coatings**. v. 76, p. 131-136, 2013.

BARROS, V. G.; RODRIGUES, C. S.; BOTELLO-SUÁREZ, W. A.; DUDA, R. M.; OLIVEIRA, R. A.; SILVA, E. S.; FARIA, J. L.; BOAVENTURA, R. A. R.; MADEIRA, L. M. Treatment of biodigested coffee processing wastewater using Fenton's oxidation and coagulation/flocculation. **Environmental Pollution**, v. 259, p. 113796, 2020.

BASILE, A.; MOZIA, S.; MOLINARI, R. **Current Trends and Future developments on (Bio-) Membranes – Photocatalytic Membranes and Photocatalytic Membrane Reactor**. 1^a Ed. Amsterdam, Netherlands: Elsevier, 2018.

BAVUMINAGIRA, J. P.; GE, J.; YIN, H.; Fate and transport of pharmaceuticals in water systems: A processes review. **Science of the Total Environment**. v. 823, 153635, 2022.

BEDSE, G.; KUMAR, V.; SINGH, S.; Study of forced decomposition behavior of lamivudine using LC, LC-MS/TOF and MSⁿ. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. v. 49, n. 1, p. 55-63, 2009.

BEIRAS, R.; **Marine Pollution: Sources, Fate and Effects of Pollutants in Coastal Ecosystems**. 1^o Ed. Amsterdam, Netherlands: Elsevier Inc, 2018.

BIALK-BIELINSKA, A.; KUMIRSKA, J.; BORECKA, M.; CABAN, M.; PASZKIEWICZ, M.; PAZDRO, K.; STEPNOWSKI, P. Selected analytical challenges in the determination of pharmaceuticals in drinking/marine waters and soil/sediment samples. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. v. 121, p. 271-296. 2016.

BLOOM, R. A.; MATHESON III, J. C.; US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION – FDA. Environmental Assessment of Avermectins by the US Food and Drug Administration. **Veterinary Parasitology**. v. 48, n. 1-4, p. 281-294. 1993.

BONINGARI, T.; INTURI, S. N. R.; SUIDAN, M.; SMIRNIOTIS, P. G. Novel one-step synthesis of sulfur doped-TiO₂ by flame spray pyrolysis for visible light photocatalytic degradation of acetaldehyde. **Chemical Engineering Journal**. V. 339, p. 249-258, 2018.

BOTERO-COY, A. M.; MARTÍNEZ-PACHÓN, D.; BOIX, C.; RINCÓN, R. J.; CASTILLO, N.; ARIAS-MARÍN, L. P.; MANRIQUE-LOSADA, L.; TORRES-PALMA, R.; MONCAYO-LASSO, A.; HERNÁNDEZ, F. Na investigation into the occurrence and removal of pharmaceuticals in Colombian wastewater. **Science of the Total Environment**. v. 642, p. 842-853, 2018.

BOTTONI, P.; CAROLI, S.; CARACCILO, A. B. Pharmaceuticals as priority water contaminants. **Pharmaceuticals as priority water contaminants**. v. 92, n. 3, p. 549-565, 2010.

BOURAS, H. D.; ISIK, Z.; ARIKAN, E. B.; BOURAS, N.; CHERGUI, A.; YATMAZ, H. C.; DIZGE, N. Photocatalytic oxidation of azo dye solutions by impregnation of ZnO on fungi. **Biochemical Engineering Journal**. v. 146, p. 150-159, 2019.

BOXALL, A. B. A.; KOOKANA, R. S. **Health Care and Environmental Contamination: A volume in Environmental Contaminants**. 1^a Ed. v. 11, Amsterdam, Netherlands: Elsevier B. V., 2018.

BRANCHET, P.; ARPIN-PONT, L.; PIRAM, A.; BOISSERY, P.; WONG-WAH-CHUNG, P.; DOUMENQ, P.; Pharmaceuticals in the marine environment: What are the present challenges in their monitoring?. **Science of The Total Environment**. v. 766, 142644, 2021.

BRANDT, M. J., JOHNSON, K. M., ELPHINSTON, A. J., RATNAYAKA, D. D.; **Twort's Water Supply**. 7^a ed. Oxford, UK: Elsevier. 2017.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Resolução nº 899, de 29 de maio de 2003**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – (ANVISA). Brasília, DF, 2003.

BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. **Resolução nº 430, de 13 de maio de 2011**. Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA), Brasília, DF, 2011.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Resolução RDC nº 166, de 24 de julho de 2017**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – (ANVISA). Brasília, DF, 2017.

BURKE, L. A.; MARKS, K. M. **155 – Drugs to Treat Viral Hepatitis. Infectious Diseases**. 4^a ed. v. 2, China: Elsevier, 2017.

BUSETTI, F.; LINGE, K. L.; HEITZ, A. Analysis of Pharmaceuticals on indirect potable reuse system using solid-phase extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**. v. 1216, n. 31, p. 5807-5818. 2009.

BUSHELL, M.; BEAUCHEMIN, S.; KUNC, F.; GARDNER, D.; OVENS, J.; TOLL, F.; KENNEDY, D.; NGUYEN, K.; VLADISAVLJEVIC, D.; RASMUSSEN, P. E.; JOHNSTON, L. J.; Characterization of commercial metal oxide nanomaterials: Crystalline phase, particle size and specific surface area. **Nanomaterials**. v. 10, n. 1812, 2020.

CALISKAN, Y.; YATMAZ, H. C.; BEKTAS, N.; Photocatalytic oxidation of high concentrated dye solutions enhanced by hydrodynamic cavitation in a pilot reactor. **Process Safety and Environmental Protection**. v. 111, p. 428-438, 2017.

CAMPONESCHI, G.; FAST, J.; GAUVAL, M.; GUERRA, K.; MOORE, M.; RAVINUTALA, S.; RIPIN, D.; SHEPEL, V. Na overview of the antiretroviral market. **Current Opinion in HIV and AIDS**. v. 8, n. 6, p. 535-543, 2013.

CARLSON, J. C.; STEFAN, M. I.; PARNIS, M. P.; METCALFE, C. D. Direct UV photolysis of selected pharmaceuticals, personal care products and endocrine disruptors in aqueous solution. **Water Research**, v. 84, p. 350 – 361, 2015.

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

CARNEIRO, J. O.; VASCONCELOS, G.; AZEVEDO, S.; JESUS, C.; PALHA, C.; GOMES, N.; TEIXEIRA, V.; The evaluation of the thermal behavior of a mortar based brick masonry wall coated with TiO₂ nanoparticles: An experimental assessment towards energy efficient buildings. **Energy and Buildings**. v. 81, p. 1-8, 2014.

CASILLAS-GARCÍA, L. F.; de ANDA, J.; YEBRA-MONTES, C.; SHEAR, H.; DÍAZ-VÁZQUEZ, D.; GRADILHA-HERNÁNDEZ, M. S.; Development of a specific water quality index for the protection of aquatic life of a highly polluted urban river. **Ecological Indicators**. v. 129, 107899, 2021.

CASTILLO, G. Ensayos Toxicológicos y Métodos de evaluación de calidad de Aguas: Estandarización, Intercalibración, Resultados y Aplicaciones. **Centro Internacional de Investigaciones para el Desarrollo**. Primera edición, México. 2004.

COMPANHIA ENERGÉTICA DE PERNAMBUCO – CELPE. Tabela de Tarifas de Energia Elétrica. Grupo B. **Resolução homologatória Nº 2.861 de 27 de abril de 2021**. Vigência: 29/04/2021 a 28/04/2022. 2021.

CHANGOTRA, R.; RAJPUT, H.; DHIR. A. Treatment of real pharmaceutical wastewater using combined approach of Fenton applications and aerobic biological treatment. **Journal of Photochemistry & Photobiology A: Chemistry**. v. 376, p. 175-184, 2019.

CHEN, J.; BROWNE, W. R. Photochemistry of iron complexes. **Coordination Chemistry Reviews**. v. 374, p. 15-35, 2018.

CHEN, L.; CAI, T.; CHENG, C.; XIONG, Z.; DING, D. Degradation of acetaprimid in UV/H₂O₂ and UV/persulfate systems: a comparative study. **Chemical Engineering Journal**. v. 351, p. 1137-1146, 2018.

CHEN, D.; CHENG, Y.; ZHOU, N.; CHEN, P.; WANG, Y.; LI, K.; HUO, S.; CHENG, P.; PENG, P.; ZHANG, R.; WANG, L.; LIU, H.; LIU, Y.; RUAN, R.; Photocatalytic degradation of organic pollutants using TiO₂-based photocatalysts: A review. **Journal of Cleaner Production**. v. 268, 121725, 2020.

CHEN, X.; LEI, L.; LIU, S.; HAN, J.; LI, R.; MEN, J.; LI, L.; WEI, L.; SHENG, Y.; YANG, L.; ZHOU, B.; ZHU, L.; Occurrence and risk assessment of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) against COVID-19 in lakes and WWTP-river-estuary system in Wuhan, China. **Science of The Total Environment**. v. 792, 148352, 2021.

CHENG, H. Y.; CHANG, K. C.; LIN, K. L.; MA, C. M.; Study on isopropanol degradation by UV/TiO₂ nanotube. **AIP Conference Proceedings**. v. 1946, n. 1, 2018.

CHOINA, J.; BAGABAS, A.; FISHCER, CH.; FLECHSIG, G. U.; KOSSLICK, H.; ALSHAMMARI, A.; SCHULZ, A. The influence of the textural properties of ZnO nanoparticles on adsorption and photocatalytic remediation of water from pharmaceuticals. **Catalysis Today**. v. 241, part A, p. 47-54, 2015.

CHOU, C-M.; CHANG, Y-C.; LIN, P-S.; LIU, F-K. Growth of Cu-doped ZnO nanowires or ZnO-CuO nanowires on the same brass foil with high performance photocatalytic activity and stability. **Materials Chemistry and Physics**. v. 201, p. 18-25, 2017.

CHOWDHURY, P.; SARATHY, S. R.; DAS, S.; LI, J.; RAY, A. K.; RAY, M. B. Direct UV photolysis of pharmaceutical compounds: Determination of pH-dependent quantum yield and full-scale performance. **Chemical Engineering Journal**. v. 380, n. 1224660, 2020.

CHRISTOU, A., KARAOLIA, P., EVROULA, H. MICHAEL, C., FATTA-KASSINOS, D. Long-term wastewater irrigation of vegetables in real agricultural systems: Concentration of pharmaceuticals in soil, uptake and bioaccumulation in tomato fruits and human health risk assessment. **Water Research**, v. 109, p. 24 – 34, 2017.

CIZMIC, M.; LJUBAS, D.; CURKOVIC, L.; SKORIC, I.; BABIC, S. Kinetic and degradation pathways of photolytic and photocatalytic oxidation of the anthelmintic drug praziquantel. **Journal of Hazardous Materials**. v. 323, Part. A, p. 500-512, 2017.

COELHO, L. L.; HOTZA, D.; ESTRELLA, A. S.; AMORIM, S. M.; PUMA, G. L.; MOREIRA, R. F. P. M.; Modulating the photocatalytic activity of TiO₂ (P25) with lanthanum and graphene oxide. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**. v. 372, p. 1-10, 2019.,

COHA, M.; FARINELLI, G.; TIRAFERRI, A.; MINELLA, M.; VIONE, D.; Advanced oxidation processes in the removal of organic substances from produced water: Potential, configurations, and research needs. **Chemical Engineering Journal**. v. 414, 128668, 2021.

CORBETT, M. A brief history of AZT. **National Museum of American History**. 2010. Disponível em: <http://americanhistory.si.edu/blog/2010/09/a-brief-history-of-azt.html>. Acesso em 26 de dezembro de 2018.

COORS, A.; VOLLMAR, P.; SACHER, F.; POLLEICHTNER, C.; HASSOLD, E.; GILDEMEISTER, D.; KÜHNEN, U. Prospective environmental risk assessment of mixtures in wastewater treatment plant effluents – Theoretical considerations and experimental verification. **Water Research**. v. 140, p. 56-66, 2018.

CRAVO, A.; SILVA, S.; RODRIGUES, J.; CARDOSO, V. V.; BENOLIEL, M. J.; CORREIA, C.; COELHO, M. R.; ROSA, M. J.; ALMEIDA, C. M. M.; Understanding the bioaccumulation of pharmaceutical active compounds by clams *Ruditapes decussatus* exposed to a UWWTP discharge. **Environmental Research**. v. 208, 112632, 2022.

CRITTENDEN, J. C.; TRUSSEL, R. R.; HAND, D. W.; HOWE, K. J.; TCHOBANOGLIOUS, G. **MWH' s Water Treatment: Principles and Design**. 3° ed., New Jersey, USA: Jonh Wiley & Sons, Inc. 2012.

CZEKAJ, I.; WAMBACH, J.; KROCHER, O.; Modelling Catalyst Surfaces using DFT Cluster Calculations. **International Journal of Molecular Sciences**. v. 10, p. 4310-4329, 2009.

DAUGHTON, C. G. Pharmaceuticals and the Environment (PiE): Evolution and impact of the published literature revealed by bibliometric analysis. **Science of The Total Environment**. v. 562, p. 391-426, 2016.

DEEPTHI, J.; JIYA, J.; SARITA, G. B.; SIVANANDAN, V. A.; Integration of heterogeneous photocatalysis and persulfate based oxidation using TiO₂-reduced graphene oxide for water decontamination and disinfection. **Heliyon**. v. 7, n. 7, 2021.

UNITED STATES DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (DHHS). A timeline of HIV/AIDS. **Office of the Assistant Secretary for Health and Office of the Assistant Secretary for Public Affairs**. Washington, D.C.; 2016.

DI PAOLA, A.; BELLARDITA, M.; PALMISANO, L.; BARBIERIKOVÁ, Z.; BREZOVÁ, V. Influence of crystallinity and OH surface density on the photocatalytic activity of TiO₂ powders. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**. v. 273, p. 59-67, 2014.

DIAZ-ANGULO, J.; PORRAS, J.; MUESES, M.; TORRES-PALMA, R.; HERNANDEZ-RAMIREZ, A.; MACHUCA-MARTINEZ, F. Coupling of heterogeneous photocatalysis and photosensitized oxidation for diclofenac degradation: role of the oxidant species. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**. v. 383, n. 112015, 2019.

DIHOM, H. R.; AL-SHAIBANI, M. M.; MOHAMED, R. M. S. R.; AL-GHEETHI, A. A.; SHARMA, A.; KHAMIDUN, M. H. B.; Photocatalytic degradation of disperse azo dyes in textile wastewater using green zinc oxide nanoparticles synthesized in plant extract: A critical review. **Journal of Water Process Engineering**. v. 47, 102705, 2022.

DOGAN, S.; KIDAK, R. A Plug flow reactor model for UV-based oxidation of amoxicillin. **Desalination and Water Treatment**. V.57, n. 29, p. 13586-13599, 2015.

DOORSLAER, X. V.; DEWULF, J.; MAERSCHALK, J. D.; LANGENHOVE, H. V.; DEMEESTERE, K.; Heterogeneous photocatalysis of moxifloxacin in hospital effluent: Effect of selected matrix constituents. **Chemical Engineering Journal**. v. 261, p. 9-16, 2015.

DROSSOU, C.; PETRAKIS, Y.; TYROVOLA, K.; XEKOUKOULOTAKIS, N. P.; Photochemical degradation of the antidepressant sertraline in aqueous solutions by UVC, UVC/H₂O₂, and UVC/S₂O₈²⁻. **Water Research**. v. 217, 118442, 2022.

DU, J.; SUN, H.; Polymer/TiO₂ hybrid vesicles for excellent UV screening and effective encapsulation of antioxidant agents. **ACS Applied Materials & Interfaces**. v. 6, n. 16, p. 13535-13541.

DUAN, L.; ZHANG, Y.; WANG, B.; YU, G.; GAO, J.; CAGNETTA, G.; HUANG, C.; ZHAI, N.; Wastewater surveillance for 168 pharmaceuticals and metabolites in a WWTP: Occurrence, temporal variations, and feasibility of metabolic biomarkers for intake estimation. **Water Research**. v. 216, 118321, 2022.

DUARTE, I. A.; FICK, J.; CABRAL, H. N.; FONSECA, V. F.; Bioconcentration of neuroactive pharmaceuticals in fish: Relation to lipophilicity, experimental design, and toxicity in the aquatic environment. **Science of The Total Environment**. v. 812, 152543, 2022.

DUARTE, A. F. S.; KRAUSE, M. S.; MARTINS, A. L. C.; MIGUEL, M. D.; MIGUEL, O. G. Atividade fitotóxica de Guettarda Uruguensis (RUBIACEAE) sobre a germinação e crescimento de sementes de Lactuca Sativa. **Visão Acadêmica**, v. 18, n. 4, 2018.

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

EGGEN, T.; VOGELSANG, C. Occurrence and Fate of Pharmaceuticals and Personal Care Products in Wastewater. **Comprehensive Analytical Chemistry**. v. 67, p. 145-194, 2015.

EISA, D. S.; EL-HAGAR, S. S.; ASHOUR, E. A.; ALLAM, N. K. Electrochemical nano-patterning of brass for stable and visible light-induced photoelectrochemical water splitting. **International Journal of Hydrogen Energy**. v. 44, p. 14588-14595, 2019.

ELHALIL, A.; ELMOUBARKI, R.; FARNANE, M.; MACHROUHI, A.; MAHJOUBI, F. Z.; SADIQ, M.; QOURZAL, S.; BARKA, N. Photocatalytic degradation of caffeine as a model pharmaceutical pollutant Mg doped ZnO-Al₂O₃ heterostructure. **Environmental Nanotechnology, Monitoring and Management**. v. 10, p. 63-72, 2018.

EL MOUCHTARI, E. M.; DAOU, RAFQAH, S.; NAJJAR, F.; ANANE, H.; PIRAM, A.; HAMADE, A.; BRICHE, S.; WONG-WAH-CHUNG, P.; TiO₂ and activated carbon of *Argania Spinosa* tree nutshells composites for the adsorption photocatalysis removal of pharmaceuticals from aqueous solution. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**. v. 388, 112183, 2020.

ENESCA, A.; The influence of photocatalytic reactors design and operating parameters on the wastewater organic pollutants removal – A mini review. **Photo/Electrocatalysis for wastewater treatment**. v. 11, n. 5, 2021.

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

ESPÍNDOLA, J. C.; CRISTÓVÃO, R. O.; ARAÚJO, S. R. F.; NEUPARTH, T.; SANTOS, M. M.; MONTES, R.; QUINTANA, J. B.; RODIL, R.; BOAVENTURA, R. A. R.; VILAR, V. J. P. An innovative photoreactor, FluHelik, to promote UVC/H₂O₂ photochemical reactions: Tertiary treatment of an urban wastewater. **Science of the Total Environment**. v. 667, p. 197-207, 2019.

EUROPEAN UNION COMMISSION IMPLEMENTING DECISION 495 – (EU). Establishes a watch list of substances for Union-wide monitoring in the field of water policy pursuant to

Directive 2008/105/EC of European Parliament and of the Council. **Official Journal of the European Union**. Brussels. 2015.

EUROPEAN COMMISSION – (EC). Options for a strategic approach to pharmaceuticals in the environment. Final Report. **Directorate-General for Environment Clean Water**. 2018.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY – (EMA). Scientific Discussion for the Approval of Epivir. 2005.

EVALUATE PHARMA. World Preview 2021, Outlook to 2026. London, UK, 2021.

EXPÓSITO, A. J.; MONTEAGUDO, J. M.; DURÁN, A.; SAN MARTÍN, I.; GONZÁLEZ, L. Study of the intensification of solar photo-Fenton degradation of Carbamazepine with Ferrioxalate Complexes and Ultrasound. **Journal of Hazardous Materials**. v. 342, p. 597-605, 2018.

FAISAL, M.; TARIQ, M. A.; MUNEER, M.; Photocatalysed degradation of two selected dyes in UV-irradiated aqueous suspensions of Titania. **Dyes Pigments**. v. 72, p. 233-239, 2007.

FANALI, S.; HADDAD, P. R.; POOLE, C. F.; RIEKKOLA, M.L. **Liquid Chromatography: Fundamentals and Instrumentation**. 2^a Ed. Amsterdam, Netherlands: Elsevier, 2017.

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

FERNÁNDEZ-CATALÁ, J.; CAZORLA-AMORÓS, D.; BERENGUER-MURCIA, Á.; Facile encapsulation of P25 (TiO₂) in spherical silica with hierarchical porosity with enhanced photocatalytic properties for gas-phase propene oxidation. **Applied Catalysis A: General**. v. 564, p. 123-132, 2018.

FERNÁNDEZ-LÓPEZ, C.; GARCÍA, M. G.; SÁNCHEZ-LOZANO, J. M.; Analysis of WWTPs technologies based on the removal efficiency of pharmaceuticals activated compounds for water reuse purposes. A fuzzy multi-criteria decision making approach. **Journal of Water Process Engineering**. v. 42, 102098, 2021.

FINCUR, N. L.; KRSTIC, J. B.; SIBUL, F. S.; SOJIC, D. V.; DESPOTOVIC, V. N.; BANIC, N. D.; AGBABA, J. R.; ABRAMOVIC, B. F. Removal of alprazolam from aqueous solutions by heterogeneous photocatalysis: Influencing factors, intermediates and products. **Chemical Engineering Journal**. v. 307, p. 1105-1115, 2017.

FUNAI, D. H.; DIDIER, F.; GIMÉNEZ, J.; ESPLUGAS, S.; MARCO, P.; JUNIOR, A. M. Photo-Fenton treatment of valproate under UVC, UVA and simulated solar radiation. **Journal of Hazardous Materials**. V. 323, p. 537-549, 2017.

FUJISHIMA, A.; HONDA, K. Electrochemical photolysis of water at a semiconductor electrode. **Nature**. v. 238, p. 37-38, 1972.

GAO, Y.; ZHANG, J.; LI, C.; TIAN, F.; GAO, N.; Comparative evaluation of metoprolol degradation by UV/chlorine and UV/H₂O₂ processes. **Chemosphere**. v. 243, 2020.

GARCÍA-GALÁN, J.; ANFRUNS, A.; GONZALEZ-OLMOS, R.; RODRIGUEZ-MOZAZ, S.; COMAS, J. Advanced oxidation of the antibiotic sulfapyridine by UV/H₂O₂: characterization of its transformation products and ecotoxicological implications. **Chemosphere**. v. 147, p. 451-459, 2016a.

GARCÍA-GALÁN, J.; ANFRUNS, A.; GONZALEZ-OLMOS, R.; RODRIGUEZ-MOZAZ, S.; COMAS, J. UV/H₂O₂ degradation of the antidepressants venlafaxine and O-desmethylenlafaxine: Elucidation of their transformation pathway and environmental fate. **Journal of Hazardous Materials**. v. 311, p. 70-80, 2016b.

GAW, S.; BROOKS, B. W. Changing Tides: Adaptive Monitoring, Assessment, and Management of pharmaceutical hazards in the environment through time. **Environmental Toxicology and Chemistry**. v. 35, n. 4, p. 1037-1042, 2016.

GE, M.; HU, Z.; WEI, J.; HE, Q.; HE, Z.; Recent advances in persulfate-assisted TiO₂ based photocatalysis for wastewater treatment: Performances, mechanism, and perspectives. **Journal of Alloys and Compounds**. v. 888, 161625, 2021.

GHANBARI, F.; YAGHOOT-NEZHAD, A.; WACLAWEK, S.; LIN, K. Y. A.; RODRÍGUEZ-CHUECA, J.; MEHDIPOUR, F.; Comparative investigation of acetaminophen degradation in aqueous solution by UV/Chlorine and UV/H₂O₂ processes: kinetics and toxicity assessment, process feasibility and products identification. **Chemosphere**. v. 285, 131455, 2021.

GIANNAKIS, S.; HENDAOU, I.; RTIMI, S.; FURBRINGER, J. M.; PULGARIN, C. Modeling and treatment optimization of pharmaceutically active compounds by the photo-Fenton process: The case of the antidepressant Venlafaxine. **Journal of Environmental Chemical Engineering**. v. 5, n. 1, p. 818-828, 2017a.

GIANNAKIS, S.; JOVIC, M.; GASILOVA, N.; GELABERT, M. P.; SCHINDELHOLZ, S.; FURBRINGER, J-M.; GIRAULT, H.; PULGARIN, C. Iohexol degradation in wastewater and urine by UV-based Advanced Oxidation Processes (AOPs): Process modeling and by-products identification. **Journal of Environmental Management**. v. 195, p. 174-185, 2017b.

GIL, A.; GALEANO, L. A.; VICENTE, M. A.; Applications of Advanced Oxidation Processes (AOPs) in Drinking Water Treatment. **The Handbook of Environmental Chemistry Series**. Vol. 67. Springer. Cham, Switzerland. 2019.

GIRI, A. S.; GOLDBERGER, A. K. Decomposition of drug mixture in Fenton and photo-Fenton processes: Comparison to singly treatment, evolution of inorganic ions and toxicity assay. **Chemosphere**. v. 127, p. 254-261, 2015.

GRUBBS, F. E.; BECK, G. Extension of samples sizes and percentage points for significance tests of outlying observations. **Technometrics**. v. 14, n. 4, p. 847-854, 1972.

GURKE, R.; ROSSMANN, J.; SCHUBERT, S.; SANDMANN, T.; ROBLER, M.; OERTEL, R.; FAULER, J. Development of a SPE-HPLC-MS/MS method for the determination of most prescribed pharmaceuticals and related metabolites in urban sewage samples. **Journal of Chromatography B**. v. 990, p. 23-30, 2015.

GULTEKIN, I.; INCE, H. H. Degradation of Reactive Azo Dyes by UV/H₂O₂ Impact of Radical Scavengers. **Journal of Environmental Science and Health, Part A**, v. 39, p. 1069-1081, 2004.

GUPTA, R.; POLAKA, S.; RAJPOOT, K.; TEKADE, M.; SHARMA, M. C.; TEKADE, R. K.; Importance of toxicity testing in drug discovery and research. **Pharmacokinetics and Toxicokinetic Considerations**. v. 2, p. 117-144, 2022.

GUO, R.; XIE, X.; CHEN, J. The degradation of antibiotic in the Fenton-activated sludge combined system. **Environmental Technology**. v. 36, v. 7, p. 844-851, 2015.

GUO, Y.; QI, P. S.; LIU, Y. Z.; A Review on advanced treatment of pharmaceuticals wastewater. **IOP Conference Series: Earth and Environmental Science**. v. 63, 2017.

HABER, F.; WILLSTÄTTER, R. Unpaarigkeit und Radikalketten im Reaktionsmechanismus organischer und enzymatischer Vorgänge. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B series)**. v. 64, n. 11, p. 2844-2856, 1931.

HAIDER, A. J.; JAMEEL, Z. N.; TAHA, S. Y.; Synthesis and characterization of TiO₂ nanoparticles via Sol-Gel method by pulse laser ablation. **Engineering and Technology**. v. 33, n. 5, Parte B, 2015.

HAKIM, S. A.; JABER, S.; EDDINE, N. Z.; BAALBAKI, A.; GHAUCH, A. Degradation of theophylline in a UV₂₅₄/PS system: Matrix effect and application to a factory effluent. **Chemical Engineering Journal**. v. 380, n. 122478, 2020.

HALEY, C. J.; MATHESON III, J. C.; EIRKSON III, C. E. US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION – FDA; Requirements of the FDA for the environmental assessment of animal health products. **Journal of Hazardous Materials**. v. 35, n. 2, p. 217-228, 1993.

HAMMOND, J. P. The Use of Spectrophotometry in the Pharmaceutical Industry. **Experimental Methods in the Physical Sciences**. v. 46, p. 409-456, 2014.

HERRERA, R. J.; GARCIA-BERTRAND, R. Ancestral DNA, Human Origins, and Migrations. 1^a ed. EUA: Academic Press, 2018.

HAYES, A. W.; WANG, T.; DIXON, D. **Loomis's Essentials of Toxicology**. 5^a Ed. London, UK: Academic Press, 2020.

HESTER, R. E.; HARRISON, R. M.; **Issues in Environmental Science and Technology - Pharmaceuticals in the Environment**. N° 41. Cambridge, UK: The Royal Society of Chemistry, 2016.

HILLIS, D. G.; FLETCHER, J.; SOLOMON, K. R.; SIBLEY, P. K. Effect of ten antibiotics on seed germination and root elongation in three plant species. **Archives of Environmental Contamination and Toxicology**. v. 60, p. 220-232, 2011.

HONG, B.; YU, S.; ZHOU, M.; LI, J.; DING, J.; NIU, Y.; Development of a pH-paralleling approach of quantifying six-category pharmaceuticals in surface water using SPE-HPLC-MS/MS. **Watershed Ecology and the Environment**. v. 3, p. 1-16, 2021.

HORIKOSHI, S.; SERPONE, N. Can the photocatalyst TiO_2 be incorporated into a wastewater treatment method? Background and prospects. **Catalysis Today**. v. 340, p. 334-346, 2020.

HU, H.; JIANG, C.; MA, H.; DING, L.; GENG, J.; XU, K.; HUANG, H.; REN, H. Removal characteristics of DON in pharmaceutical wastewater and its influence on the N-nitrosodimethylamine formation potential and acute toxicity of DOM. **Water Research**. v. 109, p. 114-121, 2017.

IBHADON, A. O.; FITZPATRICK, P. Heterogeneous Photocatalysis: Recent Advances and Applications. **Catalysts**. v. 3, n. 1, p. 189-218, 2013.

IBRAHIM, K. E. A.; SOLPAN, D. Removal of Carbofuran in aqueous solution by using UV-irradiation/hydrogen peroxide. **Journal of Environmental Chemical Engineering**. v. 7, n. 1, 2019.

INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGIA, QUALIDADE E TECNOLOGIA – (INMETRO). **DOC-CGCRE-008** Orientação sobre validação de métodos analíticos. 2020.

IOANNOU-TTOFA, L.; RAJ, S.; PRAKASH, H.; FATTA-KASSINOS, D. Solar photo-Fenton oxidation for the removal of ampicillin, total cultivable and resistant E. coli and ecotoxicity from secondary-treated wastewater effluents. **Chemical Engineering Journal**. v. 355, p. 91-102, 2019.

IQVIA INSTITUTE FOR HUMAN DATA SCIENCE. The Global use of medicines 2022: Outlook to 2026. **IQVIA and its affiliates**. 2021.

ITA-US - International Trade Administration, Department of Commerce – United States of America; **Top Markets Report Pharmaceuticals: Overview and Key Findings**. Washington, D.C., USA; 2016.

IWW WATER CENTRE, UMWELTBUNDESAMT; BEEK, T. A. D.; WEBER, F-A.; BERGMANN, A.; HICKMANN, S.; EBERT, I.; HEIN, A.; KUSTER, A. Pharmaceuticals in the Environment – Global Occurrences and Perspectives. **Environmental Toxicology and Chemistry**. v. 35, n. 4, p. 823-835, 2016.

JAFARINEJAD, S. **Petroleum Waste Treatment and Pollution Control**. 1st Ed. Butterworth – Heinemann, Elsevier. Oxford, United Kingdom, 2017.

JENSEN, H.; JOENSEN, K. D.; JORGENSEN, J. E.; PEDERSEN, J. S.; SOGAARD, G.; Characterization of nanosized partly crystalline photocatalysts. **Journal of Nanoparticle Research**. v. 6, n. 5, p. 519-526, 2004.

JIMÉNEZ, I. O.; GIANNAKIS, S.; GRANDJEAN, D.; BREIDER, F.; GRUNAUER, G.; LÓPEZ, J. L. C.; PÉREZ, J. A. S.; PULGARIN, C. Unfolding the action mode of light and homogeneous vs. heterogeneous photo-Fenton in bacteria disinfection and concurrent elimination of micropollutants in urban wastewater, mediated by iron oxides in Raceway Pond Reactors. **Applied Catalysis B: Environmental**. v. 263, 118158, p. 1-51, 2020.

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

KALLIORA, C.; MAMOUKALIS, C.; VASILOPOULOS, E.; STAMATIADES, G. A.; KALAFATI, L.; BAROUNI, R.; KARAKOUSHI, T.; ABDOLLAHI, M.; TSASAKIS, A. Association of pesticide exposure with human congenital abnormalities. **Toxicology and Applied Pharmacology**. v. 346, p. 58-75, 2018.

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

KATIC, V.; SANTOS, P. L.; GABRIEL, J. G.; SALOMÃO, A. A.; BONACIN, J. A. Assembly of low-cost lab-made photoreactor for preparation of nanomaterials. **Química Nova**. v. 41, n. 1, p. 105-109, 2018.

KARIM, A. V.; KRISHNAN, S.; SHRIWASTAV, A.; An overview of heterogeneous photocatalysis for the degradation of organic compounds: A special emphasis on photocorrosion and reusability. **Journal of The Indian Chemical Society**. v. 99, n. 6, 100480, 2022.

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

KHAN, J. A.; HE, X.; SHAH, N. S.; SAYED, M.; KHAN, H. M.; DIONYSIOU, D. D. Degradation Kinetics and mechanism of desethyl-atrazine and desisopropyl-atrazine in water with OH[•] and SO₄^{•-} based AOPs. **Chemical Engineering Journal**. v. 325, p. 485-494, 2017.

KHAN, A. A.; TAHIR, M. Recent advancements in engineering approach towards design of photo-reactor for selective photocatalytic CO₂ reduction to renewable fuels. **Journal of CO₂**. v. 29, p. 205-239, 2019.

KHASAWNEH, O. F. S.; PALANIANDY, P.; Occurrence and removal of pharmaceuticals in wastewater treatment plants. **Process Safety and Environmental Protection**. v. 150, p. 532-556, 2021.

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

KIM, I.; YAMASHITA, N.; TANAKA, H. Performance of UV and UV/H₂O₂ processes for the removal of pharmaceuticals detected in secondary effluent of a sewage treatment plant in Japan. **Hazardous Materials**. v.166, n. 2-3, p. 1134-1140, 2009.

KITSOU, V.; ZACHARIADIS, G. A.; LAMBROPOULOU, D. A.; TSIPLAKIDES, D.; POULIOS, I.; Mineralization of the antineoplastic drug carboplatin by heterogeneous photocatalysis with simultaneous synthesis of platinum-modified TiO₂ catalysts. **Journal of Environmental Chemical Engineering**. v. 6, n. 2, p. 2409-2416, 2018.

KLAVARIOTI, M.; MANTZAVINOS, D.; KASSINOS, D. Removal of residual pharmaceuticals from aqueous systems by advanced oxidation processes. **Environment International**, v. 35, p. 402-417, 2009.

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

KLINGSHIRN, C. Fundamental properties of ZnO nanostructures. **A European Journal of Chemical Physics and Physical Chemistry**. v. 8, n. 6, p. 782-803, 2007.

KO, W.; CHA, B. J.; KIM, Y. D.; SEO, H. O.; Sub-micro photocatalytic TiO₂ particles for a water depollution: Comparable removal efficiency to commercial P25 and easy separation via a simple sedimentation. **Catalysis Today**. In Press, 2021.

K'OREJE, K. O.; DEMEESTERE, K.; WISPELAERE, P. D.; VERGEYNST, L.; DEWULF, J.; LANGENHOVE, H. V. From multi-residue screening to target analysis of pharmaceuticals in water: Development of a new approach based on magnetic sector mass spectrometry and application in the Nairobi River basin, Kenya. **Science of The Total Environment**. v. 437, p. 153-164, 2012.

K'OREJE, K. O.; VERGEYNST, L.; OMBAKA, D.; WISPELAERE, P. D.; OKOTH, M.; LANGENHOVE, H. V.; DEMEESTERE, K. Occurrence patterns of pharmaceutical residues in wastewater, surface water and groundwater of Nairobi and Kisumu city, Kenya. **Chemosphere**. v. 149, p. 238-244, 2016.

KORSMAN, S. N. J.; ZYL, G. U. V.; NUTT, L.; ANDERSSON, M. I.; PREISER, W.; **Virology**. 1^o Ed. London, UK: Elsevier Ltd., 2012.

KOWALSKA, E.; RAU, S. Photoreactors for wastewater Treatment: A Review. **Recent Patents on Engineering**. v. 4, n. 3, p. 242-266, 2010.

KOWALSKA, K.; MANIAKOVA, G.; CAROTENUTO, M.; SACCO, O.; VAIANO, V.; LOFRANO, G.; RIZZO, L. Removal of carbamazepine, diclofenac and trimethoprim by solar driven advanced oxidation processes in a compound triangular collector-based reactor: A comparison between homogeneous and heterogeneous processes. **Chemosphere**. v. 238, (124665), p. 1-8, 2020.

KRONOS INTERNATIONAL, Titanium Dioxide Kronos 2310, **KRONOS INFORMATION 2.2**, 2014.

KRONOS INTERNATIONAL, KRONOS Titanium Dioxide – Grades for ink applications. **KRONOS INFORMATION**, 2020.

KUMARI, G.; SINGH, R. K. Highly Active Antiretroviral Therapy for treatment of HIV/AIDS patients: Current status and future prospects and the Indian scenario. **HIV & AIDS Review**. v. 11, n. 1, p. 5-14, 2012.

KUDU, I.; PILLAY, V.; MOODLEY, B.; Chapter 13 - Antiretrovirals (ARVs) in the environment. **Emerging Freshwater Pollutants – Analysis, Fate, and Regulations**. 1st Ed. Amsterdam, Netherlands, Elsevier Inc. 2022

KUMAR, G.; DUTTA, R. K.; Sunlight mediated photo-Fenton degradation of tetracycline antibiotic and methylene blue dye in aqueous medium using FeWO₄/Bi₂MoO₆ nanocomposite. **Process Safety and Environmental Protection**. v. 159, p. 862-873, 2022.

KUMWIMBA, M. N.; MENG, F.; ISEYEMI, O.; MOORE, M. T.; ZHU; BO; TAO, W.; LIANG, T. J.; LLUNGA, L. Removal of non-point source pollutants from domestic sewage and agricultural runoff by vegetated drainage ditches (VDDs): Design, mechanism, management strategies and future directions. **Science of The Total Environment**. v. 639, p. 742-759, 2018.

KURMI, M.; SAHU, A.; TIWARI, S. K.; SINGH, S.; Stability behavior of antiretroviral drugs and their combinations. 6: Evidence of formation of potentially toxic degradation products of zidovudine under hydrolytic and photolytic conditions. **RSC Advances**. v. 7, n. 30, 2017.

LAN, Y.; BARTHE, L.; AZAIS, A.; CAUSSERAND, C. Feasibility of a heterogeneous Fenton membrane reactor containing a Fe-ZSM5 catalyst for pharmaceuticals degradation: Membrane fouling control and long-term stability. **Separation and Purification Technology**. v. 231, (115920), p. 1-10, 2020.

LAERA, G.; CHONG, M. N.; JIN, B.; LOPEZ, A.; An integrated MBR-TiO₂ photocatalysis process for the removal of Carbamazepine from simulated pharmaceutical industrial effluent. **Bioresource Technology**. v. 102, n. 13, p. 7012-7015, 2011.

LARSSON, D. G. J.; PEDRO, C.; PAXEUS, N. Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals. **Journal of Hazardous Materials**. v. 148, n. 3, p. 751-755, 2007.

LARSSON, D. G. J. Pollution from drug manufacturing: Review and Perspectives. **Philosophical Transactions of the Royal Society B**. v. 369, n. 1656. 2014.

LAVRA, Z. M. M.; ROLIM, P. J.; SILVA, R. M. F.; MEDEIROS, F. P. M. Desenvolvimento e Validação de Método Analítico para determinação simultânea de Lamivudina, Zidovudina e Nevirapina em comprimidos dose-fixa combinada por cromatografia de alta eficiência. **Química Nova**, v. 31, n. 5, p. 969-974, 2008.

LEE, T. H.; NERSISYAN, H. H.; KNOW, S. C.; JOO, S. H.; PARK, K. T.; LEE, J. H. ZnO nanopowder derived from brass ash: Sintering behavior and mechanical properties. **International Journal of Mineral Processing**. v. 153, p. 87-94, 2016.

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

LERVOLINO, G.; ZAMMIT, I.; VAIANO, V.; RIZZO, L.; Limitations and Prospects for wastewater treatment by UV and visible-light-active heterogeneous photocatalysis: A critical Review. **Topics in Current Chemistry**. v. 378, n. 7, 2020.

LHOTSKY, O.; KRÁKOROVÁ, E.; MASÍN, P.; ZEBRÁK, R.; LINHARTOVÁ, L.; KRESINOVÁ, Z.; KASLÍK, J.; STEINOVÁ, J.; RODSAND, T.; FILIPOVÁ, A.; PETRU, K.; KROUPOVÁ, K.; CAJTHAML, T. Pharmaceuticals, benzene, toluene and chlorobenzene removal from contaminated groundwater by combined UV/H₂O₂ photo-oxidation and aeration. **Water Research**. v. 120, p. 245-255, 2017.

LI, J-Q.; ZHOU, Z-W.; LI, X.; YANG, Y-L.; GAO, J-F.; YU, R.; WANG, H-P.; WANG, N.; Synergistically boosting sulfamerazine degradation via activation of peroxydisulfate by photocatalysis of Bi₂O₃-TiO₂/PAC under visible light irradiation. **Chemical Engineering Journal**. v. 428, 132613, 2022.

LIU, L.; CHEN, Z.; ZHANG, J.; SHAN, D.; WU, Y.; BAI, L.; WANG, B.; Treatment of industrial dye wastewater and pharmaceutical residue wastewater by advanced oxidation processes and its combination with nanocatalysts: A review. **Journal of Water Process Engineering**. v. 42, 102122, 2021.

LI, Z.; JIANG, G.; ZHANG, Z.; HAN, Y.; Phosphorus-doped g-C₃N₄ nanosheets coated with square flake-like TiO₂: Synthesis, characterization, and photocatalytic performance in visible light. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**. v. 425, p. 340-348, 2016.

LI, D.; LIU, S. **Water Quality Monitoring and Management: Basis, Technology and Case Studies**. 1^a Ed. Elsevier Inc. London, UK, 2019.

LIMA, D. R. S.; AFONSO, R. J. C. F.; LIBÂNIO, M. AQUINO. Avaliação da remoção de fármacos e de desreguladores endócrinos em águas de abastecimento por clarificação em escala de bancada. **Química Nova**, v. 37, n. 5, p. 783-788, 2014.

LIN, Y.; FERRONATO, C.; DENG, N.; WU, F.; Photocatalytic degradation of Methylparaben by TiO₂: Multivariable Experimental Design and Mechanism. **Applied Catalysis B: Environmental**. v. 88, p. 32-41, 2009.

LINDEN, K. G., MOHSENI, M. Advanced Oxidation Processes: Applications in Drinking Water Treatment. **Comprehensive Water Quality and Purification**. v.2, p. 148-172, 2014.

LING, L.; LIU, Y.; PAN, D.; LYU, W.; XU, X.; XIANG, X.; LYU, M.; ZHU, L. Catalytic detoxification of pharmaceutical wastewater by Fenton-like reaction with activated alumina supported CoMnAl composite metal oxides catalyst. **Chemical Engineering Journal**. v. 381, (122607) p. 1-10, 2020.

LITKE, A.; FREI, H.; HENSEN, E. J. M.; HOFMANN, J. P.; Interfacial charge transfer in Pt-loaded TiO₂ P25 photocatalysts studied by *in-situ* diffuse reflectance FTIR spectroscopy of adsorbed CO. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**. V. 370, p. 84-88, 2019.

LITTER, M. I.; QUICI, N. Photochemical Advanced Oxidation Processes for Water and Wastewater Treatment. **Recent Patents on Engineering**. v. 4, n. 3, 2010.

LIU, W. R.; YING, G. G.; ZHAO, J. L.; LIU, Y. S.; HU, L. X.; YAO, L.; LIANG, Y. Q.; TIAN, F. Photodegradation of the azole fungicide climbazole by ultraviolet irradiation under different conditions: Kinetics, mechanism and toxicity evaluation. **Journal of Hazardous Materials**. v. 318, p. 794-801, 2016.

LIU, T.; YIN, K.; LIU, C.; LUO, J.; CRITTENDEN, J.; ZHANG, W.; LUO, S.; HE, Q.; DENG, Y.; LIU, H.; ZHANG, D. The role of reactive oxygen species and carbonate radical in oxcarbazepine degradation via UV, UV/H₂O₂: Kinetics, mechanisms and toxicity evaluation. **Water Research**. v. 147, p. 204-213, 2018.

LOCATELLI, M.; SCIASCIA, F.; CIFELLI, R.; MALATESTA, L.; PANTALEONE, B.; CROCE, F. Analytical methods for the endocrine disruptor compounds determination in environmental water samples. **Journal of Chromatography A**. v. 1439, p. 1-18, 2016.

LOF, D.; HAMIEAU, G.; ZALICH, M.; DUCHER, P.; KYNDE, S.; MIDTGAARD, S. R.; PARASIDA, C. F.; ARLETH, L.; JENSEN, G. V.; Dispersion state of TiO₂ pigment particles studied by ultra-small-angle X-ray scattering revealing dependence on dispersant but limited change during drying of paint coating. **Progress in Organic Coatings**. v. 142, (105590) 2020.

LOFRANO, G.; PEDRAZZANI, R.; LIBRALATO, G.; CAROTENUTO, M. Advanced Oxidation Processes for Antibiotics Removal: A Review. **Current Organic Chemistry**. v. 21, p. 1-14, 2017.

LOPEZ, F. J.; PITARCH, E.; BOTERO-COY, A. M.; FABREGAT-SAFONT, D.; IBÁÑEZ, M.; MARIN, J. M.; PERUGA, A.; ONTANÓN, N.; MARTÍNEZ-MORCILLO, S.; OLALLA, A.; VALCÁRCEL, Y.; VARÓ, I.; HERNÁNDEZ, F.; Removal efficiency for emerging contaminants in a WWTP from Madrid (Spain) after secondary and tertiary treatment and environmental impact on the Manzanares River. **Science of The Total Environment**. v. 812, (152567) 2022.

LÓPEZ, J. G. P.; PICHARDO, O. H. G.; ESCOBAR, J. A. P.; del RÍO, D. A. H.; MÉNDEZ, H. I.; RODRÍGUEZ, L. M. G.; Photocatalytic degradation of metoprolol in aqueous medium using a TiO₂/natural zeolite composite. **Fuel**. v. 285, (119030) 2021.

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

LÓPEZ-VINENT, N.; CRUZ-ALCALDE, A.; GUTIÉRREZ, C.; MARCO, P.; GIMÉNEZ, J.; ESPLUGAS, S. Micropollutant removal in real WW by photo-Fenton (Circumneutral and acid pH) with BLB and LED lamps. **Chemical Engineering Journal**. v. 379, (122416) p. 1-9, 2020.

LOURES, C. C. A.; ALCÂNTARA, M. A. K.; FILHO, H. J. I.; TEIXEIRA, A. C. S. C.; SILVA, F. T.; PAIVA, T. C. B.; SAMANAMUD, G. R. L. Advanced Oxidative Degradation Processes: Fundamentals and Applications. **International Review of Chemical Engineering**, v. 5, n. 2, p. 1- 19, 2013.

LOVEIRA, E. L.; FANTONI, S.; ESPINOSA, M. BABAY, P.; CURUTCHET, G.; CANDAL, R. Increased biodegradability of the fungicide imazalil after photo-Fenton treatment in solar pilot plant. v. 7, (103023) p. 1-8, 2019.

LUMBAQUE, E. C.; SILVA, B. A.; BOCK, F. C.; HELFER, G. A.; FERRÃO, M. F.; SIRTORI, C. Total dissolved iron and hydrogen peroxide determination using the PhotoMetrixPRO application: A portable colorimetric analysis tool for controlling important conditions in the solar photo-Fenton process. **Journal of Hazardous Materials**. v. 378, (120740) p. 1-9, 2019.

LUBBERT, C.; BAARS, C.; DAYAKAR, A.; LIPPMANN, N.; RODLOFF, A. C.; KINZIG, M.; SORGEL, F. Environmental pollution with antimicrobial agents from bulk drug manufacturing industries in Hyderabad, South India, is associated with dissemination of extended-spectrum beta lactamase and carbapenemase-producing pathogens. **Infection**. v. 45, n. 4, p. 479-491, 2017.

LUO, Y.; GUO, W.; NGO, H. H.; NGHIEM, L. D.; HAI, F. I.; ZHANG, J.; LIANG, S.; WANG, X. C.; A review on the occurrence of micropollutants in the aquatic environment and their fate and removal during wastewater treatment. **Science of the Total Environment**. v, 473-474, p.619-641, 2014.

LUCENA, A. L. A. Degradação dos fármacos zidovudina e lamivudina utilizando fotólise, foto-Fenton e Processo UV/H₂O₂. **Dissertação de Mestrado**, Universidade Federal de Pernambuco, PE, 2018.

LUNAK, S.; SEDLAK, P. Photoinitiated reactions of hydrogen peroxide in the liquid phase. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**. v. 68, p. 1-33, 1992.

LUTTRELL, T.; HALPEGAMAGE, S.; TAO, J.; KRAMER, A.; SUTTER, E.; BATZILL, M.; Why is anatase a better photocatalyst than rutile? – Model studies on epitaxial TiO₂ films. **Scientific Reports**. v. 4, n. 4043, 2014.

LYU, J.; PARK, J.; PANDEY, L. K.; CHOI, S.; LEE, H.; SAEGER, J. D.; DEPUYDT, S.; HAN, T. Testing the toxicity of metal, phenol, effluents, and receiving waters by root elongation in *Lactuca sativa* L. **Ecotoxicology and Environmental Safety**. v. 149, p. 225-232, 2018.

MA. Y-J.; BI, A-Q; WANG, X-Y.; QIN, L.; DU, M.; DONG, L.; XU, X-B. Dispersive solid-phase extraction and dispersive liquid-liquid microextraction for the determination of flavor enhancers in ready-to-eat seafood by HPLC-PDA. **Food Chemistry**. v. 309, 2020.

MACULEWICZ, J.; KOWALSKA, D.; SWIACKA, K.; TONSKI, M.; STEPNOWSKI, P.; BIALK-BIELINSKA, A.; DOTZONEK, J.; Transformation products of pharmaceuticals in the environment: Their fate, (eco) toxicity and bioaccumulation potential. **Science of The Total Environment**. v. 802, (149916) 2022.

MACKULAK, T.; CERNANSKÝ, S.; FEHÉR, M.; BIROSOVÁ, L.; GÁL, M. Pharmaceuticals, drugs, and resistant microorganisms – environmental impact on population health. **Current Opinion in Environmental Science & Health**. v. 9, p. 40-48, 2019.

MADIKIZELA, L. M.; TAVENGWA, N. T.; CHIMUKA, L. Status of pharmaceuticals in African water bodies: Occurrence, removal and analytical methods. **Journal of Environmental Management**. v. 193, p. 211-220, 2017.

MADIKIZELA, L. M.; NCUBE, S.; CHIMUKA, L. Analysis, occurrence and removal of pharmaceuticals in African water resources: A current status. **Journal of Environmental Management**. v. 253, (109741) p. 1-11, 2020.

MAJUMDER, S.; CHATTERJEE, S.; BASNET, P.; MUKHERJEE, J.; ZnO based nanomaterials for photocatalytic degradation of aqueous pharmaceutical waste solutions – A contemporary review. **Environmental Nanotechnology**. v. 14, (100386) 2020.

MAHJOUB, O.; CHMENGUI, W.; Pharmaceutical active compounds in marine and coastal environments of arid and semi-arid countries of the Arab region. **Pharmaceuticals in Marine and Coastal Environments**. v. 1, p. 91-119, 2021.

MANDARIC, L.; KALOGIANNI, E.; SKOULIKIDIS, N.; PETROVIC, M.; SABATER, S. Contamination patterns and attenuation of pharmaceuticals in a temporary Mediterranean river. **Science of the Total Environment**. v. 647, p. 561-569, 2019.

MANDLOI, D.; TRIPATHI, P.; MOHANRAJ, P.; CHAUHAN, N. S.; PATEL, J. R. Development and Validation of a Stability-Indicating HPLC Method for Analysis of Zidovudine (ZDV) in bulk drug and in vitro release studies of tablets. **Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies**. v. 34, n. 8, p. 601-612, 2011.

MANGKOEDIHARDJO, S.; Biodegradability improvement of industrial wastewater using hyacinth. **Journal of Applied Sciences**. v. 6, p. 1409-1414.

MANIKANIK; CHOPRA, L.; Photocatalytic activity of zinc oxide for dye and drug degradation: A review. **Materials Today: Proceedings**. v. 52, Part 3, p. 1653-1656, 2022.

MANOLI, K.; MORRISON, L. M.; SUMARAH, M. W.; NAKHLA, G.; RAY, A. K.; SHARMA, V. K. Pharmaceuticals and pesticides in secondary effluent wastewater: Identification and enhanced removal by acid-activated ferrate(VI). **Water Research**. v. 148, p. 272-280, 2019.

MARTÍNEZ, C.; CANLE, M. L.; FERNÁNDEZ, M. I.; SANTABALLA, J. A.; FARIA, J. Kinetics and mechanism of aqueous degradation of carbamazepine by heterogeneous photocatalysis using nanocrystalline TiO₂, ZnO and multi-walled carbon nanotubes-anatase composites. **Applied Catalysis B: Environmental**. v. 102, n. 3-4, p. 563-571, 2011.

MATHESON, J. C.; US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION – FDA. The Nuts and Bolts of preparing an Environmental Assessment. **Food and Drug Cosmetic Law Journal**, v. 43, n. 6, p. 831-841, 1988.

MEZZELANI, M.; GORBI, S.; REGOLI, F. Pharmaceuticals in the aquatic environments: Evidence of emerged threat and future challenges for marine organisms. **Marine Environmental Research**. v. 140, p. 41-60, 2018.

MICHAEL, I., FRONTISTIS, Z., FATTA-KASSINOS, D. Removal of Pharmaceuticals from Environmentally Relevant Matrices by Advanced Oxidation Processes (AOPs). **Comprehensive Analytical Chemistry**, v. 62, p. 345-407, 2013.

MICHAEL, S. G.; KORDATOU, I. M.; BERETSOU, V. G.; JAGER, T.; MICHAEL, C.; SCHWARTZ, T.; FATTA-KASSINOS, D. Solar photo-Fenton oxidation followed by adsorption on activated carbon for the minimization of antibiotic resistance determinants and toxicity present in urban wastewater. **Applied Catalysis B: Environmental**. v. 244, p. 871-880, 2019.

MIKLOS, D. B.; REMY, C.; JEKEL, M.; LINDEN, K. G.; DREWES, J. E.; HUBNER, U. Evaluation of advanced oxidation processes for water and wastewater treatment – A critical review. **Water Research**. v. 139, p. 118-131, 2018.

MIRZAEI, A.; CHEN, Z.; HAGHIGHAT, F.; YERUSHALMI, L.; Removal of pharmaceutical and endocrine disrupting compounds from water by zinc oxide-based photocatalytic degradation: A review. **Sustainable Cities and Society**. v. 27, p. 407-418, 2016.

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

MITSIKA, E. E.; CHRISTOPHORIDIS, C.; KOUINOGLU, N.; LAZARIDIS, N.; ZACHARIS, C. K.; FYTIANOS, K.; Optimized photo-Fenton degradation of psychoactive pharmaceuticals alprazolam and diazepam using a chemometric approach – Structure and toxicity of transformation products. **Journal of Hazardous Materials**. v. 403, 123819, 2021.

MOHAMED, F. A.; ALI, M. F. B.; RAGEH, A. H.; MOSTAFA, A. M. A highly sensitive HPTLC method for estimation of oxcarbamazepine in two binary mixtures with two metabolically related antiepileptic drugs: Application to pharmaceutical and biological samples. **Microchemical Journal**. v. 146, p. 414-422, 2019.

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

MOHAPATRA, S.; RANJAN, S.; DASGUPTA, N.; MISHRA, R. K.; THOMAS, S. **Characterization and Biology of Nanomaterials for Drug Delivery – Nanoscience and nanotechnology in Drug Delivery – Micro and Nano Technologies**. 1st Ed. Amsterdam, Netherlands: Elsevier, 2019.

MONTEIRO, R. T.; SANTANA, R. M. da R.; SILVA, A. M. R. B.; LUCENA, A. L. A.; ZAIDAN, L. E. M. C.; SILVA, V. L.; NAPOLEÃO, D. C. Degradation of the pharmaceuticals nimesulide and ibuprofen using photo-Fenton process: toxicity studies, kinetic modeling and use of artificial neural networks. **Revista Eletrônica em Gestão, Educação e Tecnologia Ambiental (REGET)**. v. 22, N. 3, p. 1-21, 2018.

MOUSSAVI, G.; MOMENINEJAD, H.; SHEKOOHIYAN, S.; BARATPOUR, P. Oxidation of acetaminophen in the contaminated water using UVC/S₂O₈²⁻ process in a cylindrical photoreactor: Efficiency and kinetics of degradation and mineralization. **Separation and Purification Technology**. v. 181, p. 132-138, 2017.

MUESES, M. A.; COLINA-MÁRQUEZ, J.; MACHUCA-MARTÍNEZ, F.; PUMA, G. L.; Recent advances on modeling of solar heterogeneous photocatalytic reactors applied for degradation of pharmaceuticals and emerging organic contaminants in water. **Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry**. v. 30, (100486) 2021.

MUGUNTHAN, E.; SAIDUTTA, M.B.; JAGADEESHBABU, P. E. Photocatalytic activity of ZnO-WO₃ for diclofenac degradation under visible light irradiation. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**. v. 383, (111993) 2019.

MURGOLO, S.; DE CEGLIE, C.; DI LACONI, C.; MASCOLO, G.; Novel TiO₂-based catalysts employed in photocatalysis and photoelectrocatalysis for effective degradation of pharmaceuticals (PhACs) in water: A short review. **Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry**. v. 30, (100473) 2021.

NAM – NORDEA ASSET MANAGEMENT. Impacts of pharmaceutical pollution on communities and environment in India. **Changing Markets Foundation and Ecostorm Agency**. 2016.

NANNOU, C.; OFRYDOPOULOU, A.; EVGENIDOU, E.; HEATH, D.; HEATH, E.; LAMBROPOULOU, D. Antiviral drugs in aquatic environment and wastewater treatment plants: A review on occurrence, fate, removal and ecotoxicity. **Science of the Total Environment**. v. 699, (134322) p. 1-106, 2020.

NAPOLEÃO D. C.; ZAIDAN L. E. M. C.; RODRÍGUEZ-DÍAZ J. M.; SANTANA R. M. R.; M. C. B. S. M. MONTENEGRO; A. N. ARAÚJO; BENACHOUR M.; SILVA V. L. Use of the photo-Fenton process to discover the degradation of drugs present in water from the Wastewater Treatment Plants of the pharmaceutical industry. **Afinidad (Barcelona)**, v. 75, n. 581, p. 19-27, 2018.

NARISIAN, M.; MEHRVAR, M.; Modification of TiO₂ to enhance photocatalytic degradation of organics in aqueous solutions. **Journal of Environmental Chemical Engineering**. v. 4, n. 4, part A, p. 4072-4082, 2016.

NATIONAL IMMUNE MONITORING LABORATORY – (NIML). Activity/expertise profile, INFECTIOLOGY. University of Montreal. 2010.

NGILIRABANGA, J. B.; AUCAMP, M.; SAMSODIEN, H.; Mechanochemical synthesis and characterization of Zidovudine-Lamivudine solid dispersion (binary eutectic mixture). **Journal of Drug Delivery Science and Technology**. v. 64, (102639) 2021.

NCUBE, S.; MADIKIZELA, L. M.; CHIMULA, L.; NINDI, M. M. Environmental fate and ecotoxicological effects of antiretrovirals: A current global status and future perspectives. **Water Research**. v. 145, p. 231-247, 2018.

NG, K. H.; YUAN, L. S.; CHENG, C. K.; CHEN, K.; FANG, C. TiO₂ and ZnO photocatalytic treatment of palm oil mill effluent (POME) and feasibility of renewable energy generation: A short review. **Journal of Cleaner Production**. v. 233, p. 209-225, 2019.

NGUMBA, E.; GACHANJA, A.; TUHKANEN, T. Occurrence of selected antibiotics and antiretroviral drugs in Nairobi River Basin, Kenya. **Science of the Total Environment**. v. 539, p. 206-213, 2016.

NGUYEN, V-H.; WU, J. C. S.; Recent developments in the design of photoreactors for solar energy conversion from water splitting and CO₂ reduction. **Applied Catalysis A, General**. v. 550, p. 122-141, 2018.

NIPPEES, R. P.; MACRUZ, P. D.; SCALIANTE, M. H. N. O.; Toxicity reduction of persistent pollutants through the photo-Fenton process and radiation/H₂O₂ using different sources of radiation and neutral pH. **Journal of Environmental Management**. v. 289, 112500, 2021.

NOEL, T.; **Photochemical Processes in Continuous-Flow Reactors**. 1^a Ed. New Jersey, USA: World Scientific Publishing Europe Ltd., 2017.

NRDC. Dosed Without Prescription: Preventing Pharmaceutical Contamination of Our Nation's Drinking Water. New York, USA, 2009.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE – (OMS). Lista Modelo de Medicamentos Essenciais. 2021.

OAKS, J. L.; GILBERT, M. Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. **Nature**, v. 427, p. 630-633, 2004.

OTURAN, M. A.; AARON, J. J. Advanced Oxidation Processes in Water/Wastewater Treatment: Principles and Applications. A Review. **Critical Reviews in Environment Science and Technology**. v. 44, n. 23, p. 2577-2641, 2014.

PAÍGA, P.; LOLIC, A.; HELLEBUYCK, F.; SANTOS, L. H. M. L. M.; CORREIA, M. MATOS, C. D. Development of a SPE-UHPLC-MS/MS methodology for the determination of non-steroidal anti-inflammatory and analgesic pharmaceuticals in seawater. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 14, p.305-307, 2014.

PAÍGA, P.; SANTOS, L. H. M. L. M.; DELERUE-MATOS, C. Development of a multi-residue method for the determination of human and veterinary pharmaceutical and some of their metabolites in aqueous environmental matrices by SPE-UHPLC-MS/MS. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. v. 135, p. 75-86, 2017.

PAIVA, V. A. B.; PANIAGUA, C. E. S.; RICARDO, I. A.; GONÇALVES, B. R.; MARTINS, S. P.; DANIEL, D.; MACHADO, A. E. H.; TROVÓ, A. G. Simultaneous degradation of pharmaceuticals by classic and modified photo-Fenton process. **Journal of Environmental Chemical Engineering**. v. 6, n. 1, p. 1086-1092, 2018.

PAN, L.; ZOU, J. J.; ZHANG, X.; WANG, L.; Photoisomerization of Norbornadiene to Quadricyclane using transition metal doped TiO₂. **Journal of Industrial Engineering Chemistry Research**. v. 49, n. 18, p. 8526-8531, 2010.

PAPAIIOANNOU, D.; KOUKOULAKIS, P. H.; PAPAGEORGIOU, M.; LAMBROPOULOU, D. A.; KALAVROUZOTIS, I. K. Investigation of pharmaceutical and personal care product interactions of soil and beets (*Beta Vulgaris* L.) under effect of wastewater reuse. **Chemosphere**. v. 238, (124553) p. 1-6, 2020.

PASSOS, M. L. C.; SARAIVA, M. L. M. F. S. Detection in UV-visible spectrophotometry: Detectors, detection systems, and detection strategies. **Measurement**. v. 135, p. 896-904, 2019.

PATROLECCO, L.; ADEMOLLO, N.; GRENNI, P.; TOLOMEI, A.; CARACCILOLO, A. B.; CAPRI, S. Simultaneous determination of human pharmaceuticals in water samples phase extraction and HPLC with UV-fluorescence detection. **Microchemical Journal**. v. 107, p. 165-171, 2013.

PEAKE, B. M.; BRAUND, R.; TONG, A. Y. C. TREMBLAY, L. A. **The Life-Cycle of Pharmaceuticals in the Environment**. 1º Ed. Cambridge, UK: Elsevier, 2016.

PERNAMBUCO, Companhia Pernambucana de Controle da Poluição Ambiental e de Administração de Recursos Hídricos - Agência Estadual de Meio Ambiente (CPRH). **Norma Técnica CPRH N 2.001 de 21 de fevereiro de 2000 – Controle de Carga Orgânica em Efluentes Líquidos Industriais**. Recife, PE, 2000.

PINTO-CARDOSO, S.; KLATT, N.; REYES-TERÁN, G. Impact of antiviral drugs on the microbiome: unknown answers to important questions. **Current opinion in HIV and AIDS**. v. 13, n. 1, p. 53-60, 2018.

PRASSE, C.; SCHLUSENER M. P.; SCHULZ, R.; TERNES, T. A. Antiviral drugs in wastewater and surface water: A new pharmaceutical class of environmental relevance? **Environmental Science & Technology**. v. 44, p. 1728-1735, 2010.

PRIAC, A.; BADOT, P-M.; CRINI, G. Treated wastewater phytotoxicity assessment using *Lactuca sativa*: focus on germination and root elongation test parameters. **Comptes Rendus Biologies**. v. 340, n. 3, p. 188-194, 2017.

QIU, W.; ZHENG, M.; SUN, J.; TIAN, Y.; FANG, M.; ZHENG, Y.; ZHANG, T.; ZHENG, C. Photolysis of enrofloxacin, pefloxacin and sulfaquinoxaline in aqueous solution by UV/H₂O₂, UV/Fe(II), and UV/H₂O₂/Fe(II) and the toxicity of the final reaction solutions on zebrafish embryos. **Science of the Total Environment**. v. 651, p. 1457-1468, 2019.

QUERCIA, R.; PERNO, C. P.; KOTEFF, J.; MOORE, K.; MCCOIG, C.; CLAIR, M. ST.; KURITZKES, D. Twenty-five years of lamivudine: Current and Future use for the Treatment of HIV-1 infection. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**. v. 78, n. 2, p. 125-135, 2018.

RANA, R. S.; SINGH, P.; KANDARI, V.; SINGH, R.; DOBHAL, R. A review on characterization and bioremediation of pharmaceutical industries wastewater: an Indian Perspective. **Applied Water Science**, v. 7, n. 1, p. 1-12, 2017.

RAIZADA, P.; SUDHAIR, A.; SINGH, P. Photocatalytic water decontamination using graphene and ZnO coupled photocatalysts: A review. **Material Science for Energy Technologies**. v. 2, p. 509-525, 2019.

REDDY, M. B. R.; GURUPADAYYA, B. M.; KUMAR, T. A. Spectrophotometric determination of lamivudine using acidic dye and coupling reagent. **Indian Journal of Chemical Technology**. v. 18, p. 431-438, 2011.

ROCHE. Annual Report. Basel, Switzerland, 2017.

RODRIGUES-SILVA, F.; LEMOS, C. R.; NAICO, A. A.; FACHI, M. M.; AMARAL, B.; PAULA, V. C. S.; RAMPON, D. S.; BERALDI-MAGALHÃES, F.; PROLA, L. D. T.; PONTAROLO, R.; FREITAS, A. M.; LIZ, M. V.; Study of isoniazid degradation by Fenton and photo-Fenton processes, by-products analysis and toxicity evaluation. **Chemistry**. v. 425, 113671, 2022.

RODRÍGUEZ-CHUECA, J.; GIUSTINA, S. V. D.; ROCHA, J.; FERNANDES, T.; PABLOS, C.; ENCINAS, A.; BARCELO, D.; RODRÍGUEZ-MOZAZ, S.; MANAIA, C. M.; MARUGÁN, J. Assessment of full-scale tertiary wastewater treatment by UV-C based-AOPs: Removal or persistence of antibiotics and antibiotic resistance genes?. **Science of The Total Environment**. v. 652, p. 1051-1061, 2019.

RODRIGUEZ-NARVAEZ, O. M.; PERALTA-HERNANDEZ, J. M.; GOONETILLEKE, A.; BANDALA, E. R. Treatment Technologies for emerging contaminants in water: A review. **Chemical Engineering Journal**, v. 323, p. 361-380, 2017.

ROIG, B.; WEISS, K.; THIREAU, V. **Management of Emerging Public Health Issues and Risks: Multidisciplinary Approaches to the Changing Environment**. 1^a Ed. London, UK: Elsevier Ltd, 2019.

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

RUBEENA, K. K.; REDDY, P. H. P.; LAIJU, A. R.; NIDHEESH, P. V. Iron impregnated biochars as heterogeneous Fenton catalyst for the degradation of acid red 1 dye. **Journal of Environmental Management**, v. 226, p. 320-328, 2018.

RUSSO, D.; SICILIANO, A.; GUIDA, M.; ANDREZZI, R.; REIS, N. M.; PUMA, G. L.; MAROTTA, R. Removal of antiretroviral drugs stavudine and zidovudine in water under UV-

²⁵⁴ and UV₂₅₄/H₂O₂ processes: Quantum yields, kinetic and ecotoxicology assessment. **Journal of Hazardous Materials**. v. 349, p. 195-204, 2018a.

RUSSO, D.; TAMMARO, M.; SALLUZZO, A.; ANDREOZZI, R.; MAROTTA, R. Modeling and validation of a modular multi-lamp photo-reactor for cetylpyridinium chloride degradation by UV and UV/H₂O₂ processes. **Chemical Engineering Journal**. In press, 2018b.

RWAGITINYWA, J.; SOMMET, A.; PALMARO, A.; MONTASTRUC, J. L.; LAPEYRE-MESTRE, M. Utilization and costs of HIV antiretroviral drugs in Europe during the last ten years: Impact of generic antiretroviral drugs on cost reduction. **Health Policy**. v. 122, n. 3, p. 237-242, 2018.

SAIEN, J.; OJAGHLOO, Z.; SOLEYMANI, A. R.; RASOULIFARD, M. H. Homogeneous and heterogeneous AOPs for rapid degradation of Triton X-100 in aqueous media via UV light, nano titania hydrogen peroxide and potassium persulfate. **Chemical Engineering Journal**. v. 167, p. 172-182, 2011.

SANCHEZ, H. E.; ESPARZA, D.; LOPEZ-LUKE, T.; CASTANEDA-CONTRERAS, J.; MARANON-RUIZ, V. F.; ZARAZÚA, I.; RODRIGUEZ, R. A.; Effect of Al³⁺ doping concentration and film thickness of ZnO nanoparticles over the TiO₂ photoelectrode in CdS quantum dots sensitized solar cells. **Solar Energy**. v. 197, p. 154-162, 2020.

SANDERSON, H.; JOHNSON, D. J.; REISMA, T.; BRAIN, R. A.; WILSON, C. J.; SOLOMON, K. R. Ranking and prioritization of environmental risks of pharmaceuticals in surface waters. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**. v. 39, n. 2, p. 158-183, 2004.

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

SANTOS, M. M. M.; DUARTE, M. M. M. B.; NASCIMENTO, G. E.; SOUZA, N. B. G. D.; ROCHA, O. R. S. D. Use of TiO₂ photocatalyst supported on residues of polystyrene packaging and its applicability on the removal of food dyes. **Environmental Technology**. v. 40, n. 12, p. 1494-1507, 2019.

SARAVANATAMIZHAN, R.; PERARASU, V. T.; Improvement of biodegradability index of industrial wastewater using different pretreatment techniques. **Wastewater Treatment – Cutting Edge Molecular Tools, Techniques and Applied Aspects**. 1^a Ed. Elsevier, Oxford, UK, 2021.

SARAVANATAMIZHAN, R.; PERARASU, V. T.; DHANDAPANI, B.; Advanced oxidation process for effluent treatment in textile, pharmaceutical, and tannery industries. **Photocatalytic Degradation of Dyes – Current Trends and Future Perspectives**. 1^a Ed. Elsevier, Oxford, UK, 2022.

SARAVANAN, A.; KUMAR, P. S.; JEEVANANTHAM, S.; ANUBHA, M.; JAYASHREE, S.; Degradation of toxic agrochemicals and pharmaceutical pollutants: Effective and alternative approaches toward photocatalysis. **Environmental Pollution**. v. 298, (118844) 2022.

SARAVY, H. I.; SAFARI, M.; DARBAN, A. K.; Synthesis of titanium dioxide nanoparticles for photocatalytic degradation of cyanide in wastewater. **Analytical Letters**. v. 47, p. 1772-1782, 2014.

SCHEERS, T.; APPELS, L.; DIRKX, B.; JACOBY, L.; VAECK, L. V.; der BRUGGEN, B. V.; Evaluation of peroxide based advanced oxidation processes (AOPs) for the degradation of ibuprofen in water. **Desalination and Water Treatment**. v. 50, n. 1-3, p. 189-197, 2012.

SCHIMIDT, A.; BOITZ, L. I.; MAYER, H. K. A new UHPLC method for the quantitation of furosine as heat load indicator in commercial liquid milk. **Journal of Food Composition and Analysis**. v. 56, p. 104-109, 2017.

SCHOEMAN, C.; DLAMINI, M.; OKONKWO, O. J. The impact of a Wastewater Treatment Works in Southern Gauteng, South Africa on efavirenz and nevirapine discharges into the aquatic environment. **Emerging Contaminants**. v. 3, p. 95-106, 2017.

SCHRENK, D.; CARTUS, A. **Chemical Contaminants and Residues in Food**. 2^a ed. Duxford, UK: Woodhead Publishing, Elsevier Ltd, 2017.

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

SHAABAN, H.; ALGHAMDI, H.; ALHAMED, N.; ALZIADI, A.; MOSTAFA, A. Environmental Contamination by Pharmaceutical Waste: Assessing Patterns of Disposing Unwanted Medications and Investigating the Factors Influencing Personal Disposal Choices. **Journal of Pharmacology and Pharmaceutical Research**. v. 1, n. 1, p. 1-7, 2018.

SHABAN, M.; POOSTFOROOSHAN, J.; WEBER, A.; Surface-initiated polymerization on unmodified inorganic semiconductor nanoparticles via surfactant-free aerosol-based synthesis toward core-shell nanohybrids with tunable shell thickness. **Journal of Materials Chemistry A**. v. 5, p. 18651-18663, 2017.

SHARMA, A.; AHMAD, J.; FLORA, S. J. S. Application of advanced oxidation processes and toxicity assessment of transformation products. **Environmental Research**. v. 167, p. 223-233, 2018.

SHARIFAN, H.; MA, X. Potential photochemical interactions of UV Filter Molecules with Multi-chlorinated Structure of Prymnesins in Harmful Algal Bloom Events. **Mini-Reviews in Organic Chemistry**. v. 14, n. 5, p. 391-399, 2017.

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

SHILAIH, M.; ANGST, D. C.; MARZEAL, A.; BONHOEFFER, S.; GUNTARD, H. F.; KOUYOS, R. D. Antibacterial effects of antiretrovirals, potential implications for microbiome studies in HIV. **Antiviral Therapy: International Medical Press**. v. 23, n. 1, p. 91-94, 2018.

SILVA, E. F. M.; XIMENES, E. R. B.; SALES, L. B. V.; DANTAS, E. J. M.; OLIVEIRA, E. D. C.; SIMÕES, T. B.; RIBEIRO, A. T. S.; SANZ, O.; MACHADO, G.; ALMEIDA, L. C.; Photocatalytic degradation of RB5 textile dye using immobilized TiO₂ in brass structured systems. **Catalysis Today**. v. 383, p. 173-182, 2022.

SILVA, F. V.; LANSARIN, M. A.; MORO, C. C. A comparison of slurry and immobilized TiO₂ in the photocatalytic degradation of phenol. **Latin American Applied Research – An international Journal**. v. 42, n. 3, p. 275-280, 2013.

SILVA, F. V. L.; RESENDE, S.; ARAÚJO, A. N.; PRIOR, J. A. V. Determination of pKa(s) of nilutamine through UV-visible spectroscopy. **Microchemical Journal**. v. 138, p. 303-308, 2018.

SILVA, T. F. C. V.; PERI, P.; FAJARDO, A. S.; PAULISTA, L. O.; SOARES, P. A.; MARTÍNEZ-HUITLE, C. A.; VILAR, V. J. P.; Solar-driven heterogeneous photocatalysis using a static mixer as TiO₂-P25 support: Impact of reflector optics and material. **Chemical Engineering Journal**. v. 435, part 1, 134831, 2022.

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

SOMATHILAKE, P.; DOMINIC, J. A.; ACHARI, G.; LANGFORD, C. H.; TAY, J. H. Use of low-pressure mercury lamps with H₂O₂ and TiO₂ for treating carbamazepine in drinking water: Batch and continuous flow through experiments. **Journal of Water Process Engineering**. v. 26, p. 230-236, 2018.

SORIANO-MOLINA, P.; SÁNCHEZ, G. J. L.; MALATO, S.; PLAZA-BOLAÑOS, P.; AGUERA, A.; PÉREZ, J. A. S. On the design and operation of solar photo-Fenton open reactors for the removal of contaminants of emerging concern from WWTP effluents at neutral pH. **Applied Catalysis B: Environmental**. v. 256, (117801) p. 1-9, 2019.

STEFAN, M. I.; **Advanced Oxidation Processes for Wastewater Treatment – Fundamentals and Applications**. 1^a Ed. London, UK: IWA Publishing, London, 2018.

STRBAC, D.; AGGELOPOULOS, C. A.; STRBAC, G.; DIMITROPOULOS, M.; NOVAKOVIC, M.; IVETIC, T.; YANNOPOULOS, S. N. Photocatalytic degradation of naproxen and methylene blue: Comparison between ZnO, TiO₂ and their mixture. **Process safety and Environment Protection**. v. 113, p. 174-183, 2018.

STUCKEY, M. E. Using SPE and HPLC-MS to Quantify and Identify Pharmaceutical Compounds in St. John's University Wastewater. **Honor Theses**. n. 49, p. 1-16, 2014.

SUN, D. W.; **Modern Techniques for Food Authentication**. 2^a ed. London, UK: Academic Press, Elsevier Inc, 2018.

SUN, D.; MULLEROVÁ, V.; ARDESTANI, M. M.; FROUTZ, J. Nitrogen fertilization and its legacy have inconsistent and often negative effect on plant growth in undeveloped post mining soils. **Soil & Tillage Research**. v. 195, (104380) p. 1-9, 2019.

SWAPNA, M. V.; HARIDAS, K. R.; Sonochemical synthesis and morphological study of nanocrystalline rutile TiO₂. **Journal of the American Institute of Chemists**. v. 88, n. 2, 2015.

SZYMONIK, A.; LACH, J.; MALINSKA, K. Fate and Removal of Pharmaceuticals and Illegal Drugs Present in Drinking Water and Wastewater. **Ecological Chemistry and Engineering**. v. 24, n. 1, p. 65-85, 2017.

TAKDASTAN, A.; MAHVI, A. H.; LIMA, E. C.; SHIRMARDI, M.; BABAEI, A. A.; GOUDARZI, G.; NEISI, A.; FARSANI, M. H.; VOSOUGHU, M. Preparation, characterization, and application of activated carbon from low cost material for the adsorption of tetracycline antibiotic from aqueous solutions. **Water Science & Technology**. v. 74, n. 10, p. 2349-2363, 2016.

TAMBOSI, J. L.; YAMANAKA, L. Y.; JOSÉ, H. J.; MOREIRA, R. de F. P. M.; SCHRODER, H. F. Recent research data on the removal of pharmaceuticals from sewage treatment plants (STP). **Química Nova**. v. 33, n. 2, 2010.

TANG, J.; SUN, J.; WANG, W.; YANG, L.; XU, Y.; Pharmaceutical in two watersheds in Eastern China and Their ecological risks. **Environmental Pollution**. v. 277, (116773) 2021.

TAOUFIK, N.; BOUMYA, W.; ACHAK, M.; SILLANPAA, M.; BARKA, N.; Comparative overview of advanced oxidation processes and biological approaches for the removal pharmaceuticals. **Journal of Environmental Management**. v. 288, (112404) 2021.

TAYADE, R. J.; SUROLIA, P. K.; KULKARNI, R. G.; JASRA, R. V.; Photocatalytic degradation of dyes and organic contaminants in water using nanocrystalline anatase and rutile TiO₂. **Science and Technology of Advanced Materials**. v. 8, p. 455-462, 2007.

TEKBAS, M.; YATMAZ, H. C.; BEKTAS, N.; Heterogeneous photo-Fenton oxidation of reactive azo dye solutions using iron exchanged zeolite as a catalyst. **Microporous and Mesoporous Materials**. v. 115, n. 3, p. 594-602, 2008.

THAI, P. K.; KY, L. X.; BINH, V. N.; NHUNG, P. H.; NHAN, P. T.; HIEU, N. Q.; DANG, N. T. T.; TAM, N. K. B.; ANH, N. T. K. Occurrence of antibiotic residues and antibiotic-resistant bacteria in effluents of pharmaceuticals manufacturers and other sources around Hanoi, Vietnam. **Science of the Total Environment**. v. 645, p. 393-400, 2018.

TIBURTIUS, E. R. L.; PERALTA-ZAMORA, P.; EMMEL, A. Degradação de benzeno, tolueno e xilenos em águas contaminadas por gasolina, utilizando-se processos foto-Fenton. **Química Nova**, v. 32, n. 8, p. 2058-2063, 2009.

TKACZYK, A.; BOWNIK, A.; DUDKA, J.; KOWAL, K.; SLASKA, B.; *Daphnia magna* model in the toxicity assessment of pharmaceuticals: A review. **Science of The Total Environment**. v. 763, 143038, 2021.

TOMPA, D. R.; IMMANUEL, A.; SRIKANTH, S.; KADHIRVEL, S.; Trends and strategies to combat viral infections: A review on FDA approved antiviral drugs. **International Journal of Biological Macromolecules**. v. 172, p. 524-541, 2021.

THOMAS, O.; BURGESS, C. **UV-Visible spectrophotometry of Water and Wastewater**. 2ª Ed. Amsterdam, Netherlands: Elsevier, 2017.

JOINTED UNITED NATIONS ON HIV/AIDS (UNAIDS) – Global AIDS Update, 2021. Confronting Inequalities – Lessons for pandemic responses from 40 years of AIDS Disponível em: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2021-global-aids-update_en.pdf. Acessado em: 12.04.2022.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY – (USEPA). Industry Sector Notebooks. EPA Office of Compliance Sector Notebook **Project**. Washington, DC. 2005.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY – (USEPA). Method 1698: Steroids and Hormones in Water, Soil, Sediment and Biosolids by HRGC/HRMS. 2007.

UNIVERSITY OF COLORADO. Mineral Structure and Property Data TiO₂ Group. Disponível em: <http://ruby.colorado.edu/~smyth/min/tio2.html>. Acessado em: 02 de janeiro de 2020.

URBANO, V. R.; PERES, M. S.; MANIERO, M. G.; GUIMARÃES, J. R. Abatement and toxicity reduction of antimicrobials by UV/H₂O₂ process. **Journal of Environmental Management**. v. 193, p. 439-447, 2017.

VACCHI, F. I.; VON DER OHE, P. C.; ALBUQUERQUE, A. F.; VENDEMIATTI, J. A. S.; AZEVEDO, C. C. J.; HONÓRIO, J. G.; UMBUZEIRO, G. A. Occurrence and risk assessment of an azo dye–The case of Disperse Red 1. **Chemosphere**, v. 156, p. 95-100, 2016.

VANERKAR, A. P.; FULKE, A. B.; LOKHANDE, S. K.; GIRIPUNJE, M. D.; SATYANARAYAN, S. Recycling and treatment of herbal pharmaceutical wastewater using Scenedesmus quadricauda. **Current Science**. v. 108, n. 5, p. 979-983, 2015.
VELOUTSOU, S.; BIZANI, E.; FYTIANOS, K. Photo-Fenton decomposition of β -blockers atenolol and metoprolol; study and optimization of system parameters and identification of intermediates. **Chemosphere**. v. 107, p. 180-186. 2014.

VENKATESAN, P. N.; DHARMALINGAM, S.; Effect of cation transport of SPPEK – Rutile TiO₂ electrolyte on microbial fuel cell performance. **Journal of Membrane Science**. V. 492, p. 518-527, 2015.

VERGEYNST, L.; HAECK, A.; WISPELAERE, P. D.; LANGENHOVE, H. V.; DEMEESTERE, K. Multi-residue analysis of pharmaceuticals in wastewater by liquid chromatography-magnetic sector mass spectrometry: Method quality assessment and application in a Belgian case study. **Chemosphere**. v. 119, p. 52-58, 2015a.

VERGEYNST, L.; LANGENHOVE, H. V.; DEMEESTERE, K. Balancing the False Negative and Positive Rates in Suspect Screening with High-Resolution Orbitrap Mass Spectrometry Using Multivariate Statistics. **Analytical Chemistry**. v. 87, n. 4, p. 2170-2177, 2015b.

VERMA, M.; HARITASH, A. K. Degradation of amoxicillin by Fenton and Fenton-integrated hybrid oxidation processes. **Journal of Environmental Chemical Engineering**. v. 7, (102886) p. 1-5, 2019.

VINCENT, P. G.; US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION – FDA; Environmental Assessment: U.S. requirements in new drug applications. **Journal of Hazardous Materials**. v. 35, N. 2, p. 211-216, 1993.

WADHAI, S.; JADHAV, Y.; THAKUR, P.; Synthesis of metal-free phosphorus doped graphitic carbon nitride-P25 (TiO₂) composite: Characterization, cyclic voltammetry and photocatalytic hydrogen evolution. **Solar Energy Materials and Solar Cells**. v. 223, 110958, 2021.

WAMBA, A. G. N.; SYLVERE, K. N.; LIMA, E. C.; KAYEM, J. G.; THUE, P. S.; COSTA, T. M. H.; QUEVEDO, A. B.; BENVENUTTI, E. V.; MACHADO, F. M. Preparation, Characterization of titanate nanosheet-pozzolan nanocomposite and its use as an adsorbent for removal of diclofenac from simulated hospital effluents. **Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers**. v. 102, p. 321-329, 2019.

WANG, D.; MUESES, M. A.; MÁRQUEZ, J. A. C.; MACHUCA-MARTÍNEZ, F.; GRCIC, I.; MOREIRA, R. P. M.; PUMA, G. L.; Engineering and modeling perspectives on photocatalytic reactors for water treatment. **Water Research**. v. 202, 117421, 2021.

WANG, J.; CAO, Z.; ZHANG, J.; CHEN, H.; ZHANG, G.; FENG, M.; YU, B. Simple and efficient controlled hydrothermal synthesis of elliptic-triangle-like CeO₂ nanosheets: precursor synthesis, tuneable morphology and optical properties. **Journal of Materials Science: Materials in Electronics**. v. 28, n. 17, p. 12858-12865, 2017.

WANG, J.; WANG, S. Removal of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) from wastewater: A review. **Journal of Environmental Management**. v. 182, p. 620-640, 2016.

WANG, J.; WANG, S. Effect of inorganic anions on the performance of advanced oxidation processes for degradation of organic contaminants. **Chemical Engineering Journal**. v. 411, 128392, 2021.

WETCHAKUN, K.; WETCHAKUN, N.; SAKULSERMSUK, S. An overview of solar/visible light-driven heterogeneous photocatalysis for water purification: TiO₂ and ZnO based photocatalysts used in suspensions photoreactors. **Journal of Industrial and Engineering Chemistry**. v. 71, p. 19-49, 2019.

WILDE, M. L.; SCHNEIDER, M.; KUMMERER, K. Fenton processes on single and mixture components of phenothiazine pharmaceuticals: Assessment of intermediaries, fate and preliminary ecotoxicity. **Science of The Total Environment**. v. 583, p. 36-52, 2017.

WOLS, B. A.; HARMEN, D. J. H.; REMMEN, T. V.; BEERONDONL, E. F.; HOFMAN-CARIS, C. H. M. Design aspects of UV/H₂O₂ reactors. **Chemical Engineering Science**. v. 137, p. 712-721, 2015.

WOOD, T. P.; DUVENAGE, C. S. J.; ROHWER, E. The occurrence of anti-retroviral compounds used for HIV treatment in South African surface water. **Environmental Pollution**. v. 199, p. 235-243, 2015.

WOOD, T. P.; PREEZ, C. D.; STEENKAMP, A.; DUVENAGE, C.; ROHWER, E. R. Database-driven screening of South African surface water and the targeted detection of pharmaceuticals using liquid chromatography – High resolution mass spectrometry. **Environmental Pollution**. v. 230, p. 453-462, 2017.

WORSFOLD, P.; POOLE, C.; TOWNSHEND, A.; MIRÓ, M. **Encyclopedia of Analytical Science**. 3rd Ed. Amsterdam, Netherlands: Elsevier, 2019.

XIANG, Y.; WU, H.; LI, L.; REN, M.; QIE, H.; LIN, A.; A review of distribution and risk of pharmaceuticals and personal care products in the aquatic environment in China. **Ecotoxicology and Environmental Safety**. v. 213, (112044) 2021.

XIAO, S.; CHENG, M.; ZHONG, H.; LIU, Z.; LIU, Y.; YANG, X.; LIANG, Q.; Iron-mediated activation of persulfate and peroxymonosulfate in both homogeneous and heterogeneous ways: A review. **Chemical Engineering Journal**. v. 384, (123265) 2020.

XIE, X.; ZHOU, Q.; HE, Z.; BAO, Y. Physiological and potential genetic toxicity of chlortetracycline as an emerging pollutant in wheat (*Triticum aestivum* L.). **Environmental Toxicology and Chemistry**. v. 29, n. 4, 2010.

XIN, X.; SUN, S.; ZHOU, A.; WANG, M.; SONG, Y.; ZHAO, Q.; JIA, R.; Sulfadimethoxine photodegradation in UV-C/H₂O₂ system: Reaction kinetics, degradation pathways, and toxicity. **Journal of Water Process Engineering**. v. 36, (101293) 2020.

XU, B.; AHMED, M. B.; ZHOU, J. L.; ALTAE, A.; Visible and UV photocatalysis of aqueous perfluorooctanoic acid by TiO₂ and peroxymonosulfate: Process kinetics and mechanistic insights. **Chemosphere**. v. 243, 2020.

XU, W.; ZOU, R.; JIN, B.; ZHANG, G.; SU, Y.; ZHANG, Y.; The ins and outs of pharmaceutical wastewater treatment by microbial electrochemical technologies. **Sustainable Horizons**. v. 1, (100003) 2022.

YANG, C.; WANG, X.; ZHANG, L.; DONG, W.; YANG, C.; SHI, X.; FAN, Y.; WANG, Y.; LV, H.; WANG, W.; ZHAO, Y.; Investigation of kinetics and mechanism for the degradation of antibiotic norfloxacin in wastewater by UV/H₂O₂. **Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers**. v. 115, p. 117-127, 2020.

YANG, Q.; MA, Y.; CHEN, F.; YAO, F.; SUN, J.; WANG, S.; YI, K.; HOU, L.; LI, X.; WANG, D.; Recent advances in photo-activated sulfate radical-advanced oxidation process (SR-AOP) for refractory organic pollutants removal in water. **Chemical Engineering Journal**. v. 378, (122149) 2019.

YANG, Y.; CAO, Y.; JIANG, J.; LU, XINGLIN.; MA, J.; PANG, S.; LI, J.; LIU, Y.; ZHOU, Y.; GUAN, C.; Comparative study on degradation of propranolol and formation of oxidation products by UV/H₂O₂ and UV/persulfate (PDS). **Water Research**. v. 149, p. 543-552, 2019.

YANG, Y.; WANG, G.; LI, G.; MA, R.; KONG, Y.; YUAN, J.; Selection of sensitive seeds for evaluation of compost maturity with seed germination index. **Waste Management**. v. 136, p. 238-243, 2021.

YILMAZ, B.; KADIOGLU, Y. Determination of 17 B-estradiol in pharmaceutical preparation by UV spectrophotometry and high performance liquid chromatography methods. **Arabian Journal of Chemistry**. v. 10, n. 1, p. S1422- S1428, 2017.

YOUNG, B. J.; RIERA, N. I.; BEILY, M. E.; BRES, P. A.; CRESPO, D. C.; RONCO, A. E. Toxicity of the effluent from an anaerobic bio reactor treating cereal residues on *Lactuca sativa*. **Ecotoxicology and Environmental Safety**. v. 76, p. 182-186, 2012.

ZAIDAN, L. E. M. C.; PINHEIRO, R. B.; SANTANA, R. M. R.; CHARAMBA, L. V. C.; NAPOLEÃO, D. C.; SILVA, V. L. Evaluation of efficiency of advanced oxidative process in degradation of 2-4 dichlorophenol employing UV-C radiation reactor. **Revista Eletrônica em Gestão, Educação e Tecnologia Ambiental**, v. 21, n. 2, p. 147-157, 2017.

ZHANG, Y.; GUO, S.; GONG, Y.; WANG, L.; Potential trade-off between water consumption and water quality: life cycle assessment of nonaqueous solvent dyeing. **Water Research**. v. 215, 118222, 2022.

ZHOU, H.; YING, T.; WANG, X.; LIU, J. Occurrence and preliminary environmental risk assessment of selected pharmaceuticals in the urban rivers, China. **Scientific Reports**. v. 6, (34928) p. 1-10, 2016.

ZHU, Y.; WU, M.; GAO, N.; CHU, W.; LI, K.; CHEN, S. Degradation of phenacetin by the UV/chlorine advanced oxidation process: Kinetics, pathways and toxicity evaluation. **Che**