



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

FERNANDA SOBREIRA SILVA

**DEGRADAÇÃO DA MISTURA DE FÁRMACOS LAMIVUDINA E ZIDOVUDINA  
VIA PROCESSOS OXIDATIVOS AVANÇADOS EMPREGANDO PIRITA COMO  
CATALISADOR**

Recife

2023

FERNANDA SOBREIRA SILVA

**DEGRADAÇÃO DA MISTURA DE FÁRMACOS LAMIVUDINA E ZIDOVUDINA  
VIA PROCESSOS OXIDATIVOS AVANÇADOS EMPREGANDO PIRITA COMO  
CATALISADOR**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Engenharia Química.

Área de concentração: Engenharia de Processos Químicos e Bioquímicos.

Orientadora: Profa. Dra. Daniella Carla Napoleão.

Coorientadora: Profa. Dra. Fernanda Araújo Honorato.

Recife

2023

Catálogo na fonte:  
Bibliotecária Sandra Maria Neri Santiago, CRB-4 / 1267

S586d

Silva, Fernanda Sobreira.

Degradação da mistura de fármacos lamivudina e zidovudina via processos oxidativos avançados empregando pirita como catalisador / Fernanda Sobreira Silva. – 2023.

108 f.: il., fig., tab., abrev. e siglas.

Orientadora: Profa. Dra. Daniella Carla Napoleão.

Coorientadora: Profa. Dra. Fernanda Araújo Honorato.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CTG. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química. Recife, 2023.

Inclui referências e apêndices.

1. Engenharia química. 2. CLAE. 3. Compostos farmacêuticos. 4. Efluente sintético. 5. Foto-fenton. 6. Toxicidade. I. Napoleão, Daniella Carla (Orientadora). II. Honorato, Fernanda Araújo (Coorientadora). III. Título.

UFPE

660.2 CDD (22. ed.)

BCTG/2023-76

FERNANDA SOBREIRA SILVA

**DEGRADAÇÃO DA MISTURA DE FÁRMACOS LAMIVUDINA E ZIDOVUDINA  
VIA PROCESSOS OXIDATIVOS AVANÇADOS EMPREGANDO PIRITA COMO  
CATALISADOR**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Engenharia Química da Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Tecnologia e Geociências, como requisito para a obtenção do título de Mestra em Engenharia Química. Área de concentração: Engenharia de Processos Químicos e Bioquímicos.

Aprovado em: 27 / 02 / 2023.

**BANCA EXAMINADORA**

Participação por videoconferência

---

Prof. Dr. Joan Manuel Rodríguez Díaz (Examinador Externo)  
Universidad Técnica de Manabí

---

Profa. Dra. Marta Maria Menezes Bezerra Duarte (Examinadora Interna)  
Universidade Federal de Pernambuco

Participação por videoconferência

---

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

A Deus por sua bondade e misericórdia.

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Vicente Sobreira e Maria do Socorro Sobreira, pelo amor e incentivo de toda uma vida, vocês sempre foram meus maiores apoiadores, jamais estaria onde estou sem vocês.

Ao meu esposo e melhor amigo, Hugo Leonardo Silva, pelo seu amor e suporte nos meus dias mais difíceis. Sempre me incentivou e acreditou em mim, fazendo questão de lembrar que tudo daria certo.

À minha irmã Bárbara Sobreira, meu cunhado Carlos André e meus sobrinhos Alexandre Sobreira e Arthur Sobreira, por vocês serem a melhor família que alguém poderia ter. Vocês são o meu sustentáculo.

À minha tia e madrinha Terezinha Alves Silva por ser meu exemplo e inspiração. Essas páginas não caberiam o tanto que me ajudou e só estou aqui por seu auxílio.

Aos meus avós Francisco Sobreira (*in memoriam*) e Maria Nazareth Alves (*in memoriam*) e Márcia Correia (*in memoriam*) pelo legado que vocês sempre carregaram, me orgulho de ser conhecida como neta de vocês e sei que se estivessem aqui compartilhariam comigo essa felicidade.

Ao meu avô Cleantes Sobreira Vital por ter vencido as batalhas durante esse último ano e por estar aqui para participar comigo essa conquista.

À minha orientadora Profa. Dra. Daniella Carla Napoleão por todo apoio para realização deste trabalho. Quando apenas visualizava dificuldade, o seu ensino me direcionou para o caminho correto. À minha coorientadora Profa. Dra. Fernanda Honorato Araújo pela disponibilidade de auxiliar nesse trabalho.

Às minhas amigas, Naiana Santana, Vanessa Cavalcanti, Ingrid Larissa e Marina Silva, cada uma foi essencial. As conversas, conselhos, suporte e cafés tornaram meus dias mais alegres e as dificuldades mais fáceis de serem dribladas.

Aos meus companheiros do Laboratório de Engenharia Ambiental e da Qualidade (LEAQ) Alex Lucena, Rayany Rocha, Marcos André e Alice Maia, sempre dispostos a me ajudar no que foi necessário. À Profa. Dra. Marta Duarte pela oportunidade de fazer parte do LEAQ.

Às minhas amigas Pâmela Sabini, Lourdes Felix e Márcia Felix pela irmandade de anos, por entenderem meus sumiços, pelo ombro amigo sempre que necessário.

À minha igreja, Zion Church – Recife, em especial aos pastores André Tanaka e Geovana Tanaka, pelas palavras de destino e pelo cuidado. Aos meus amigos Vínnicius

Rodrigo, Juliana Leal e Rebeka Santos não tenho palavras para agradecer por todo apoio e conselhos.

Ao Laboratório de Radiobiologia pelas análises de toxicidade e genotoxicidade, em especial, Maíra de Vasconcelos Lima, Dewson Rocha Pereira e Thierry Aguiar, pela paciência de ensinar e por toda ajuda com as análises. Ao Laboratório de Cromatografia Instrumental (LCI) pelas análises cromatográficas. Aos Laboratórios de Micro Reatores Aplicados à Indústria Química (MRAIQ) e ao Centro Multiusuário de Pesquisa e Caracterização de Materiais (CEMUPEC) pelas análises de caracterização da pirita.

Ao Programa de pós-graduação em Engenharia Química (PPGEQ) pela oportunidade de realizar esse trabalho. À FACEPE pela concessão da bolsa para realização deste trabalho e pelo aporte financeiro (processo APQ-0947-3.06/22). À FADE/UFPE e ao NUQAPE/FACEPE (processo APQ-0346-1.06/14) pelo aporte financeiro.

“O correr da vida embrulha tudo, a vida é assim: esquenta e esfria, aperta e daí afrouxa, sossega e depois desinquieta. O que ela quer da gente é coragem” (ROSA, 1979, p. 293).

## RESUMO

Aliado ao crescimento populacional e consumo de diferentes substâncias químicas, tem sido observado o aumento de contaminantes detectados em matrizes aquáticas. No entanto, os tratamentos convencionais não são suficientes para remoção destes compostos, sendo necessário a adoção de técnicas alternativas, como os processos oxidativos avançados (POA). Dessa forma, o presente trabalho teve como objetivo geral promover a degradação da mistura dos fármacos lamivudina (3TC) e zidovudina (ZDV) em matrizes aquosa (SA) e efluente sintético (ES), utilizando processo foto-Fenton heterogêneo empregando pirita como catalisador e lâmpada solar artificial. Foram implementadas e validadas metodologias para identificação e quantificação dos fármacos, utilizando cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) e espectrofotometria de ultravioleta-visível (UV/Vis) a partir dos parâmetros precisão, linearidade, exatidão, reprodutibilidade, limites de detecção e quantificação para confirmar que a metodologia é adequada. Verificou-se que o processo foto-Fenton heterogêneo proposto é capaz de promover a degradação da mistura dos fármacos 3TC e ZDV. Após definir as melhores condições experimentais o processo atingiu 80% de degradação após 210 min para SA e 69% após 420 min para o ES após análise de UV/Vis. A avaliação via CLAE constatou degradações iguais a 97% e 100% para 3TC e ZDV, respectivamente, para SA e 94% e 100% para ES. Isto revela a eficiência do sistema utilizado na degradação dos fármacos em estudo. O estudo cinético mostrou que os dados experimentais apresentam um bom ajuste ao modelo de Nichela *et al.*, indicando uma maior adequação frente ao modelo de Chan e Chu. Por fim, foi feita uma avaliação da toxicidade frente a diferentes organismos. Os ensaios de toxicidade utilizando sementes de mostarda, rúcula e repolho após tratamento apresentou potencial tóxico que pode ser justificado pela formação de intermediários tóxicos. Nos ensaios com moluscos de *Biomphalaria glabrata* observou-se que as matrizes avaliadas tratadas afetaram 100% do desenvolvimento dos embriões, além de causar 100% (para SA) e 50% (para o ES) de mortalidade dos indivíduos adultos. Na análise dos danos ao DNA foram observados diferentes graus de danos, o ES após o tratamento apresentou maior % de grau 3. Os testes com *Artemia salina* não apresentaram toxicidade ambiental para nenhuma das soluções. Desse modo, pode-se afirmar que o uso da pirita como catalisador no processo foto-Fenton solar é uma alternativa viável para o tratamento de fármacos, que necessita de maiores avaliações no que diz respeito a toxicidade, uma vez que apresenta resultados diferentes para organismos distintos.

Palavras-chave: CLAE; compostos farmacêuticos; efluente sintético; foto-fenton; toxicidade.

## ABSTRACT

Coupled with population growth and the consumption of various chemical substances, an increase in contaminants detected in aquatic matrices has been observed. However, conventional treatments are not enough to remove these compounds, requiring the adoption of alternative techniques, such as advanced oxidative processes (AOP). Thus, the present work had as general objective to promote the degradation of the mixture of drugs lamivudine (3TC) and zidovudine (ZDV) in aqueous matrices (AS) and synthetic effluents (SE), by the heterogeneous photo-Fenton process using pyrite as catalyst and lamp artificial sun. Methodologies were implemented and validated for the identification and quantification of drugs, using high performance liquid chromatography (HPLC) and ultraviolet-visible spectrophotometry (UV/Vis) based on the parameters precision, linearity, accuracy, reproducibility, limits of detection and quantification for confirm that the methodology is adequate. It was verified that the proposed heterogeneous photo-Fenton process is able to promote the degradation of the mixture of 3TC and ZDV drugs. After defining the best experimental conditions, the process reached 80% degradation after 210 min for AS and 69% after 420 min for SE after UV/Vis analysis. Evaluation via HPLC found degradations equal to 97% and 100% for 3TC and ZDV, respectively, for AS and 94% and 100% for SE. This reveals the efficiency of the system used in the degradation of the studied drugs. The kinetic study showed that the experimental data present a good fit to the model by Nichela et al., indicating a better fit in relation to the model by Chan and Chu. Finally, an assessment of toxicity against different organisms was carried out. Toxicity tests using mustard, arugula and cabbage seeds after treatment showed toxic potential that can be explained by the formation of toxic intermediates. In tests with molluscs of *Biomphalaria glabrata*, it was observed that the evaluated treated matrices affected 100% of the development of the embryos, in addition to causing 100% (for AS) and 50% (for SE) of adult mortality. In the analysis of DNA damage, different degrees of damage were observed, the SE after treatment showed a higher % of grade 3. The tests with *Artemia salina* did not show environmental toxicity for any of the solutions. Thus, it can be stated that the use of pyrite as a catalyst in the photo-Fenton solar process is a viable alternative for the treatment of drugs, which requires further evaluations regarding toxicity, as it presents different results for distinct organisms.

Keywords: HPLC; pharmaceutical compounds; photo-fenton; synthetic effluent; toxicity.

## LISTA DE FIGURAS

|             |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |    |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1 –  | Rotas de entrada dos fármacos nos ambientes aquáticos.....                                                                                                                                                                                                                         | 26 |
| Figura 2 –  | Fórmula estrutural da zidovudina.....                                                                                                                                                                                                                                              | 29 |
| Figura 3 –  | Fórmula estrutural da lamivudina.....                                                                                                                                                                                                                                              | 30 |
| Figura 4 –  | Desenho esquemático do reator com radiação <i>sunlight</i> , com cotas em cm.....                                                                                                                                                                                                  | 47 |
| Figura 5 –  | <i>B. glabrata</i> diferentes estágios embrionários. (A) Blástula, (B) Gástrula, (C) Trocófora, (D) Veliger e (E) Hipo, Todas as imagens com ampliação de 40x.....                                                                                                                 | 51 |
| Figura 6 –  | (a) Difratoograma de raio X da pirita comercial antes do tratamento, (b) Análise semiquantitativa da pirita antes do POA obtida através da técnica de energia dispersiva (EDS) e Microscopia eletrônica de varredura da pirita antes do POA (c) ampliação de 600x e (d) 5000x..... | 54 |
| Figura 7 –  | Espectro da mistura dos fármacos lamivudina e zidovudina para uma concentração de 15 mg·L <sup>-1</sup> em diferentes faixas de pH.....                                                                                                                                            | 58 |
| Figura 8 –  | Cromatograma para a mistura dos fármacos lamivudina e zidovudina em uma concentração de 15 mg·L <sup>-1</sup> . (a) $\lambda = 254$ nm. (b) $\lambda = 277$ nm.....                                                                                                                | 59 |
| Figura 9 –  | Carta de Pareto associado ao planejamento fatorial 2 <sup>2</sup> + ponto central (triplicata) para a degradação da mistura dos fármacos lamivudina e zidovudina empregando o sistema foto-Fenton/ <i>sunlight</i> /pirita – erro puro igual a 0,25.....                           | 61 |
| Figura 10 – | Avaliação da interação significativa para a degradação das misturas dos fármacos lamivudina e zidovudina: superfície de resposta para [H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ] versus m <sub>pirita</sub> .....                                                                            | 62 |
| Figura 11 – | Estudo univariado da influência da [H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ] (a) em uma única adição e (b) adição de forma fracionada. Condições: C <sub>0</sub> = 15 mg·L <sup>-1</sup> de cada fármaco; m <sub>pirita</sub> = 0,05 g e pH = 3-4.....                                      | 63 |
| Figura 12 – | Estudo univariado da influência da massa da pirita (m <sub>pirita</sub> ). Condições: C <sub>0</sub> = 15 mg·L <sup>-1</sup> de cada fármaco; [H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ] = 250+250 mg·L <sup>-1</sup> e pH = 3-4.....                                                        | 63 |

|             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |    |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 13 – | Estudo da influência da variação do volume. Condições: $C_0 = 15 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ de cada fármaco; $[\text{H}_2\text{O}_2] = 250+250 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ; $m_{\text{pirita}} = 0,05 \text{ g}$ ; $t = 120 \text{ min}$ e $\text{pH} = 3-4$ .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 64 |
| Figura 14 – | Estudo para otimização das condições operacionais para o efluente sintético. (a) Degradação do efluente sintético com adição do $\text{H}_2\text{O}_2$ em dois tempos (0 e 30 min; 0 e 90 min). Condições: $C_0 = 15 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ de cada fármaco; $m_{\text{pirita}} = 0,05 \text{ g}$ ; $t = 360 \text{ min}$ e $\text{pH} = 3-4$ . (b) Concentração do $\text{H}_2\text{O}_2$ residual para diferentes concentrações.....                                                                                                                                                                                                  | 66 |
| Figura 15 – | Cinética de degradação dos fármacos e ajuste dos dados para (a) solução aquosa. Condições: $C_0 = 15 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ de cada fármaco, $[\text{H}_2\text{O}_2] = 500 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ , $m_{\text{pirita}} = 0,05 \text{ g}$ , $t = 300 \text{ min}$ e $\text{pH} = 3-4$ . (b) efluente sintético. Condições: $C_0 = 15 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ de cada fármaco, $[\text{H}_2\text{O}_2] = 250 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ , $m_{\text{pirita}} = 0,05 \text{ g}$ , $t = 420 \text{ min}$ e $\text{pH} = 3-4$ . Distribuição dos resíduos do ajuste dos dados (c) solução aquosa (d) efluente sintético..... | 67 |
| Figura 16 – | $\text{H}_2\text{O}_2$ residual da cinética de degradação dos fármacos via UV/vis para: (a) solução aquosa (condições - $C_0 = 15 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ de cada fármaco, $[\text{H}_2\text{O}_2] = 500 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ , $m_{\text{pirita}} = 0,05 \text{ g}$ , $t = 300 \text{ min}$ e $\text{pH} = 3-4$ ). (b) efluente sintético (condições: $C_0 = 15 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ de cada fármaco, $[\text{H}_2\text{O}_2] = 250 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ , $m_{\text{pirita}} = 0,05 \text{ g}$ , $t = 420 \text{ min}$ e $\text{pH} = 3-4$ ).....                                                           | 69 |
| Figura 17 – | Cinética de degradação dos fármacos monitorada via CLAE e ajuste do modelo cinético. Condições: $C_0 = 15 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ de cada fármaco, $m_{\text{pirita}} = 0,05 \text{ g}$ e $\text{pH} = 3-4$ . Solução aquosa: $[\text{H}_2\text{O}_2] = 500 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ e $t = 300 \text{ min}$ sendo (a) lamivudina, (b) zidovudina. Efluente sintético a $[\text{H}_2\text{O}_2] = 250 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ e $t = 420 \text{ min}$ , sendo (c) lamivudina e (d) zidovudina. Distribuição dos resíduos do ajuste dos dados (e) solução aquosa (f) efluente sintético.....                                   | 70 |
| Figura 18 – | Embriotoxicidade de <i>Biomphalaria glabrata</i> expostos à C-, NCL, SA-AT, SA-DT, ES-AT e ES-DT, onde C- é o controle negativo e NCL (niclosamida) é o controle positivo. Significativo em $p < 0,0001$ *** quando comparado com controle negativo.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 75 |
| Figura 19 – | Embriões de <i>B. glabrata</i> . (a) antes da exposição. (b) expostos por 48 h à solução aquosa após o tratamento.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 76 |

|             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 20 – | Toxicidade aguda de moluscos adultos <i>Biomphalaria glabrata</i> expostos por 48 h.....                                                                                                                                                                                                                                                                        | 76 |
| Figura 21 – | Índice de danos no DNA hemócitos de <i>Biomphalaria glabrata</i> . (C) controle negativo; (SA-AT) solução antes do tratamento; (ES-AT) efluente sintético antes do tratamento; (ES-DT) efluente sintético após o tratamento e (MMS) metanossulfonato de metila – controle positivo. Resultados significativos em comparação entre as amostras *** p <0,001..... | 77 |
| Figura 22 – | Diferentes graus (0-3) de danos no DNA de hemócitos de <i>Biomphalaria glabrata</i> . Barra de escala de 50 µm.....                                                                                                                                                                                                                                             | 78 |
| Figura 23 – | Frequência de danos no DNA de hemócitos de <i>Biomphalaria glabrata</i> expostos ao (C) controle negativo; (MMS) metanossulfonato de metila – controle positivo; (SA-AT) solução antes do tratamento; (ES-AT) efluente sintético antes do tratamento; (ES-DT) efluente sintético após o tratamento.....                                                         | 78 |
| Figura 24 – | Difratograma de raio X da pirita. (SA-DT) solução aquosa depois do tratamento; (ES-DT) efluente sintético depois do tratamento; (P) pirita antes do tratamento.....                                                                                                                                                                                             | 81 |
| Figura 25 – | Imagens microscópicas de MEV da pirita após tratamento da solução aquosa. (a) ampliação de 10000x e escala de 5 µm. (b) ampliação de 15000x e escala de 2 µm. (c) ampliação de 20000x e escala de 2 µm. Efluente sintético (d) ampliação de 1000x e escala de 50 µm. (e) ampliação de 5000x e escala de 10 µm. (f) ampliação de 15000x e escala de 2 µm.....    | 82 |
| Figura 26 – | Análise semiquantitativa da pirita após o tratamento obtida através da técnica de energia dispersiva (EDS): (a) solução aquosa depois do tratamento, (b) efluente sintético depois do tratamento.....                                                                                                                                                           | 83 |

## LISTA DE TABELAS

|            |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |    |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1 – | Sistemas típicos de processos oxidativos avançados.....                                                                                                                                                                                                                                   | 33 |
| Tabela 2 – | Matriz do planejamento fatorial $2^2$ + ponto central (em triplicata) para degradação da mistura dos fármacos via foto-Fenton heterogêneo.....                                                                                                                                            | 48 |
| Tabela 3 – | Composição do efluente sintético.....                                                                                                                                                                                                                                                     | 49 |
| Tabela 4 – | Metodologias aplicadas para caracterização da pirita através das técnicas de difratometria de raios X, microscopia eletrônica de varredura e Análise semi-quantitativa de energia dispersiva.....                                                                                         | 55 |
| Tabela 5 – | Parâmetros dos ajustes dos modelos proposto por Nichela <i>et al.</i> (2010), pseudo-primeira ordem e modelo proposto por Chan e Chu (2003) para a cinética de degradação acompanhada via UV/Vis.....                                                                                     | 68 |
| Tabela 6 – | Parâmetros dos ajustes dos modelos proposto por Nichela <i>et al.</i> (2010), pseudo-primeira ordem e modelo proposto por Chan e Chu (2003) para a cinética de degradação via cromatografia líquida de alta eficiência com detector de UV/Vis em solução aquosa e efluente sintético..... | 71 |
| Tabela 7 – | Degradação da mistura dos fármacos lamivudina e zidovudina via foto-Fenton em solução aquosa (t = 300 min) e sintética (t = 420 min).....                                                                                                                                                 | 72 |
| Tabela 8 – | Valores do IG (%) e ICR das sementes de mostarda ( <i>Brassica juncea</i> ), rúcula ( <i>Eruca vesicaria ssp. Sativa</i> ) e repolho ( <i>Brassica oleracea var. capitata</i> ) para avaliação da toxicidade da solução aquosa da mistura dos fármacos zidovudina e lamivudina.....       | 73 |
| Tabela 9 – | Valores do IG (%) e ICR das sementes de mostarda ( <i>Brassica juncea</i> ), rúcula ( <i>Eruca vesicaria ssp. Sativa</i> ) e repolho ( <i>Brassica oleracea var. capitata</i> ) para avaliação da toxicidade do efluente sintético da mistura dos fármacos zidovudina e lamivudina.....   | 74 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|                 |                                                          |
|-----------------|----------------------------------------------------------|
| 3TC             | Lamivudina                                               |
| AIDS            | Síndrome da Imunodeficiência Adquirida                   |
| ANA             | Agência Nacional das Águas                               |
| ANVISA          | Agência Nacional de Vigilância Sanitária                 |
| ARV             | Medicamentos Antirretrovirais                            |
| BET             | Brunauer-Emmett-Teller                                   |
| BPS             | Bisfenol S                                               |
| CLAE            | Cromatografia líquida de alta eficiência                 |
| CN <sup>-</sup> | Controle negativo                                        |
| COT             | Carbono orgânico total                                   |
| CRA             | Comprimento da raiz total na amostra                     |
| CRC             | Comprimento total da raiz no controle negativo           |
| CV              | Coefficiente de variação                                 |
| DRX             | Difração de raio X                                       |
| EDS             | Análise semi-quantitativa de energia dispersiva          |
| EDTA            | Ácido etilenodiaminotetracético                          |
| ESL             | Extração sólido-líquido                                  |
| ES-AT           | Efluente sintético antes do tratamento                   |
| ES-DT           | Efluente sintético depois do tratamento                  |
| ETE             | Estações de tratamentos de efluentes                     |
| EUA             | Estados Unidos da América                                |
| FDA             | <i>Food and Drug Administration</i>                      |
| <i>hν</i>       | Fótons                                                   |
| HIV             | Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1                  |
| ICR             | Índice de crescimento relativo                           |
| IG              | Índice de germinação                                     |
| INMETRO         | Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia |
| LAFEPE          | Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco         |
| LD              | Limite de detecção                                       |
| LQ              | Limite de quantificação                                  |
| MEV             | Microscopia eletrônica de varredura                      |

|                 |                                                                         |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------|
| MMS             | Metanossulfonato de metila                                              |
| NCL             | Niclosamida                                                             |
| NLDFT           | <i>Non-local Density Functional Theory</i>                              |
| OMS             | Organização Mundial da Saúde                                            |
| PF              | Planejamento fatorial                                                   |
| PNUMA           | Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente                         |
| POA             | Processos oxidativos avançados                                          |
| POP             | Poluentes orgânicos persistentes                                        |
| RDC             | Resolução da diretoria colegiado                                        |
| SA-AT           | Solução aquosa antes do tratamento                                      |
| SA-DT           | Solução aquosa depois do tratamento                                     |
| <i>Score DI</i> | Índice de danos                                                         |
| SGA             | Número de sementes germinadas na amostra                                |
| SGC             | Número de sementes germinadas no controle negativo                      |
| SNIS            | Sistema Nacional de Informações sobre Saneamento                        |
| TR $\beta$      | Tireoideano $\beta$                                                     |
| USEPA           | Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos da América             |
| UV              | Ultravioleta                                                            |
| UV/Vis          | Espectrofotometria de absorção molecular na região ultravioleta/visível |
| Vis             | Visível                                                                 |
| ZDV             | Zidovudina                                                              |

## LISTA DE SÍMBOLOS

|                                          |                                                           |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| •HO                                      | Radical hidroxila                                         |
| [H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ]         | Concentração de peróxido de hidrogênio                    |
| <i>a</i> (min <sup>-1</sup> )            | Taxa média de oxidação (Taxa inicial aparente)            |
| <i>b</i> (min)                           | Meia-vida aparente                                        |
| <i>C</i>                                 | Concentração                                              |
| <i>C</i> <sub>0</sub>                    | Concentração inicial                                      |
| C-                                       | Controle negativo do teste de toxicidade                  |
| Fe <sub>2+</sub>                         | Íon férrico                                               |
| Fe <sup>3+</sup>                         | Íon ferroso                                               |
| H <sub>2</sub> O                         | Fórmula molecular da água                                 |
| H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>            | Fórmula molecular do peróxido de hidrogênio               |
| log <i>K</i> <sub>ow</sub>               | Polaridade                                                |
| <i>m</i> <sub>pirita</sub>               | Massa de pirita                                           |
| NH <sub>4</sub> VO <sub>3</sub>          | Íon metavanadato                                          |
| O <sub>3</sub>                           | Fórmula molecular do ozônio                               |
| <i>r</i>                                 | Coefficiente de correlação                                |
| S <sub>R</sub> <sup>2</sup>              | Soma dos quadrados residuais                              |
| <i>λ</i>                                 | Comprimento de onda                                       |
| <i>l</i> / <i>ρ</i> (min <sup>-1</sup> ) | Constante da cinética da reação                           |
| <i>l</i> / <i>σ</i>                      | Constante adimensional da capacidade oxidativa do sistema |
| <i>k</i>                                 | Constante de velocidade                                   |

## SUMÁRIO

|              |                                                                                                |           |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1</b>     | <b>INTRODUÇÃO</b>                                                                              | <b>21</b> |
| <b>2</b>     | <b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>                                                                   | <b>24</b> |
| 2.1          | POLUENTES ORGÂNICOS PERSISTENTES                                                               | 24        |
| 2.2          | FÁRMACOS                                                                                       | 25        |
| <b>2.2.1</b> | <b>Antirretrovirais</b>                                                                        | <b>27</b> |
| 2.2.1.1      | Zidovudina                                                                                     | 29        |
| 2.2.1.2      | Lamivudina                                                                                     | 30        |
| 2.3          | PROCESSOS OXIDATIVOS AVANÇADOS                                                                 | 31        |
| <b>2.3.1</b> | <b>Tipos de processos oxidativos avançados</b>                                                 | <b>33</b> |
| <b>2.3.2</b> | <b>Processos Fenton</b>                                                                        | <b>34</b> |
| <b>2.3.3</b> | <b>Catalisadores a base de ferro</b>                                                           | <b>36</b> |
| 2.4          | TÉCNICAS ANALÍTICAS EMPREGADAS PARA O<br>ACOMPANHAMENTO DE POLUENTES ORGÂNICOS<br>PERSISTENTES | 37        |
| <b>2.4.1</b> | <b>Espectrofotometria de absorção molecular na região<br/>ultravioleta/visível</b>             | <b>37</b> |
| <b>2.4.2</b> | <b>Cromatografia líquida de alta eficiência</b>                                                | <b>38</b> |
| 2.5          | MODELOS CINÉTICOS                                                                              | 39        |
| 2.6          | TOXICIDADE                                                                                     | 41        |
| <b>3</b>     | <b>METODOLOGIA</b>                                                                             | <b>44</b> |
| 3.1          | METODOLOGIA ANALÍTICA PARA IDENTIFICAÇÃO E<br>QUANTIFICAÇÃO DOS FÁRMACOS                       | 44        |
| <b>3.1.1</b> | <b>Análise via espectrofotometria de absorção molecular na região<br/>ultravioleta/visível</b> | <b>44</b> |
| <b>3.1.2</b> | <b>Identificação por cromatografia líquida de alta eficiência e extração<br/>dos fármacos</b>  | <b>45</b> |
| 3.2          | TRATAMENTO DOS FÁRMACOS UTILIZANDO PROCESSO<br>FOTO-FENTON HETEROGÊNEO – SOLUÇÃO AQUOSA        | 46        |
| <b>3.2.1</b> | <b>Determinação das melhores condições operacionais do processo<br/>foto-Fenton</b>            | <b>47</b> |
| 3.3          | TRATAMENTO DOS FÁRMACOS UTILIZANDO PROCESSO                                                    | 49        |

|          |                                                                                           |            |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|          | FOTO-FENTON HETEROGÊNEO – EFLUENTE SINTÉTICO                                              |            |
| 3.4      | ESTUDO CINÉTICO                                                                           | 50         |
| 3.5      | AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE                                                                   | 50         |
| 3.6      | ENSAIOS DE REÚSO DO CATALISADOR                                                           | 53         |
| 3.7      | DETERMINAÇÃO DO FERRO DISSOLVIDO                                                          | 56         |
| 3.8      | PURIFICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO CATALISADOR                                               | <b>56</b>  |
| <b>4</b> | <b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>                                                             | <b>57</b>  |
| 4.1      | METODOLOGIA ANALÍTICA PARA IDENTIFICAÇÃO E QUANTIFICAÇÃO DOS FÁRMACOS                     | 57         |
| 4.1.1    | <b>Análise via espectrofotometria de absorção molecular ultravioleta/visível</b>          | 57         |
| 4.1.2    | <b>Identificação por cromatografia líquida de alta eficiência e extração dos fármacos</b> | 59         |
| 4.2      | PROCESSO FOTO-FENTON HETEROGÊNEO – SOLUÇÃO AQUOSA                                         | <b>60</b>  |
| 4.2.1    | <b>Determinação das melhores condições operacionais do processo foto-Fenton</b>           | <b>60</b>  |
| 4.3      | TRATAMENTO DOS FÁRMACOS UTILIZANDO PROCESSO FOTO-FENTON HETEROGÊNEO – EFLUENTE SINTÉTICO  | 65         |
| 4.3.1    | <b>Melhores condições operacionais</b>                                                    | <b>65</b>  |
| 4.4      | ESTUDO CINÉTICO                                                                           | 67         |
| 4.5      | AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE                                                                   | 72         |
| 4.6      | ENSAIOS DE REÚSO DO CATALISADOR                                                           | 79         |
| 4.7      | DETERMINAÇÃO DO FERRO DISSOLVIDO                                                          | 80         |
| 4.8      | CARACTERIZAÇÃO DO CATALISADOR APÓS EMPREGO NO PROCESSO FOTO-FENTON                        | 81         |
| <b>5</b> | <b>CONSIDERAÇÃO FINAIS</b>                                                                | <b>85</b>  |
| 5.1      | CONCLUSÃO                                                                                 | 85         |
| 5.2      | PERSPECTIVAS DE TRABALHOS                                                                 | 87         |
|          | <b>REFERÊNCIAS</b>                                                                        | <b>88</b>  |
|          | <b>APÊNDICE A – VALIDAÇÃO DA METODOLOGIA POR MEIO DO TESTE DE GRUBBS</b>                  | <b>106</b> |
|          | <b>APÊNDICE B – VALIDAÇÃO DA METODOLOGIA PELO</b>                                         | <b>107</b> |

**COEFICIENTE DE VARIÂNCIA**

**APÊNDICE C – VALIDAÇÃO DA METODOLOGIA PELO 108**

**PARÂMETRO DE EXATIDÃO**

## 1 INTRODUÇÃO

Somado ao crescimento populacional e ao aumento da demanda por água potável, há uma enorme pressão para conseguir adquirir este bem para abastecimento em todo mundo (WMO, 2020). Além disso, tem sido observado um crescimento no número de compostos químicos presentes em matrizes aquáticas, fato que está associado à má regulamentação de águas residuais (AHILE *et al.* 2020).

O progresso industrial tem levado ao desenvolvimento e aumento do consumo de diferentes substâncias químicas reconhecidas como poluentes orgânicos persistentes (POP) (KOBÁ *et al.* 2018). Os POP são compostos químicos naturais ou sintéticos, como produtos farmacêuticos, de higiene pessoal, químicos, aditivos alimentares, pesticidas e herbicidas (JIANG *et al.* 2016; VIEIRA *et al.* 2021). Dentre as classes citadas, podem-se destacar os fármacos, que estão entre os mais presentes nas matrizes ambientais devido ao seu alto consumo (COLLADO *et al.* 2014).

É possível encontrar esses compostos no meio ambiente, uma vez que as estações de tratamentos de efluentes (ETE) não conseguem promover uma remoção completa. Isto pode ocasionar prejuízos não apenas à qualidade do corpo receptor, mas provocar efeitos agudos e crônicos em organismos vivos (ARSHAD *et al.* 2020).

Nesse contexto, faz-se necessária a adoção de tecnologias alternativas para tratamento de POP, como os processos oxidativos avançados (POA). Estes são utilizados com o objetivo de degradar poluentes recalcitrantes e produzir a mineralização total ou transformação destes contaminantes em produtos inorgânicos menos prejudiciais, idealmente transformando-os em substâncias biodegradáveis (AMETA, 2018).

No entanto, existem algumas limitações em sua operação, como a formação de lodo de ferro, o que demanda a recuperação deste metal antes da descarga, portanto, os custos operacionais. Por estas razões, tem-se utilizado catalisadores sólidos de ferro, como a pirita, para superar as deficiências do processo Fenton homogêneo (MASHAYEKH-SALEHI *et al.* 2021; KANTAR; ORAL; OZ, 2019). Com o emprego de catalisadores heterogêneos é possível ter a recuperação do catalisador, a redução de lodo de ferro e a ampliação da faixa de aplicação (SANG *et al.* 2022).

A pirita ( $\text{FeS}_2$ ) é um mineral de sulfeto, encontrado em abundância no planeta, como depósitos de minério polimetálicos, rochas metamórficas e ígneas (SONG *et al.* 2022). Estudos demonstram que este mineral apresenta um excelente desempenho de catálise na degradação de POP, facilitando as reações dos POA (BAE *et al.* 2013; KANTAR; ORAL;

OZ, 2019). A pirita foi utilizada para degradação de lixiviado de aterro sanitário (SANGEETHA; GANDHIMATHI; NIDHEESH, 2023), corantes têxteis (SUN *et al.* 2019; FAYAZI; GHANEI-MOTLAGH, 2020; HE *et al.* 2021; SANTANA *et al.* 2022), nitrato proveniente de ETE (SUN *et al.* 2022), complexo cromo-orgânico (YE *et al.* 2018), herbicidas (LI *et al.* 2021), compostos farmacêuticos como a tetraciclina (MASHAYEKH-SALEHI *et al.* 2021), diclofenaco (ORAL; KANTAR, 2019), ciprofloxacina (LIU *et al.* 2022; SANG *et al.* 2022). No entanto, atualmente não há registros na literatura da utilização da pirita como catalisador na degradação da mistura dos fármacos lamivudina e zidovudina.

Diante do exposto, este trabalho tem por objetivo promover a degradação da mistura dos fármacos lamivudina e zidovudina em duas matrizes (solução aquosa e efluente sintético), empregando processos oxidativos avançados heterogêneos utilizando a pirita como catalisador. Sendo assim, foi feito o acompanhamento da degradação destes compostos através do uso de diferentes técnicas analíticas, tendo o estudo os seguintes objetivos específicos:

- Implementar e validar metodologias para identificação e quantificação dos fármacos empregando cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) e espectrofotometria absorção molecular de ultravioleta-visível (UV/Vis);
- Avaliar a eficiência do processo foto-Fenton heterogêneo com utilização de radiação *sunlight* na degradação da mistura de lamivudina e zidovudina;
- Obter a melhor condição de trabalho para tratar a mistura aquosa dos fármacos, avaliando as variáveis: massa da pirita ( $m_{\text{pirita}}$ ), concentração de peróxido de hidrogênio ( $[\text{H}_2\text{O}_2]$ ) e pH;
- Verificar a possibilidade de reutilizar o catalisador para matriz aquosa;
- Aplicar o tratamento mais eficiente para o efluente sintético e determinar as melhores condições dos parâmetros operacionais para esta matriz;
- Verificar a adequação dos dados experimentais a modelos cinéticos descritos na literatura para solução aquosa e sintética;
- Analisar os efeitos ecotoxicológicos para as duas matrizes (aquosa e sintética) após submissão ao tratamento, avaliando diferentes organismos, como sementes, moluscos e microcrustáceos;
- Investigar possíveis efeitos genotóxicos para as duas matrizes antes e após o tratamento via POA por meio do ensaio cometa;

- Determinar o ferro dissolvido após o tratamento via POA para as duas matrizes;
- Caracterizar o catalisador heterogêneo, pirita, pelas técnicas de difração de raio X (DRX) e microscopia eletrônica de varredura (MEV) após o tratamento via POA.

## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O aumento da população e o rápido desenvolvimento da indústria global tem contribuído para que a poluição da água se torne cada vez mais grave. Aliando esta questão à insuficiência de água com qualidade, a demanda por água adequada ao consumo tem superado sua oferta em todo o mundo (PLATIKANOV *et al.* 2019; LIU *et al.* 2021; PARLAPIANO *et al.* 2021).

Desde a década de 1990 a qualidade da água se agravou de forma global (PLESSIS, 2022) e as projeções nos últimos anos por grandes organizações tem sido preocupante (BISWAS; TORTAJADA, 2019). Além do problema relacionado a crise da água, tem sido observado um aumento da presença de contaminantes nas diversas matrizes ambientais (AHILE *et al.* 2020).

### 2.1 POLUENTES ORGÂNICOS PERSISTENTES

Poluentes orgânicos persistentes (POP) são um grupo de compostos orgânicos de origem sintética ou natural que são persistentes no meio ambiente, resistentes a degradação e que devido à sua ampla distribuição e uso são capazes de bioacumular através da cadeia alimentar, acarretando prejuízos a saúde dos seres vivos (OMAR *et al.* 2019; JANG *et al.* 2022).

A Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos da América (USEPA) definiu os POP como produtos químicos tóxicos que afetam desfavoravelmente a saúde humana e o meio ambiente. Eles podem ser transportados pelo vento e pela água, persistindo por longos períodos na natureza (USEPA, 2022).

Em 2001, na Convenção de Estocolmo foi proposto um tratado que visava proteger os seres humanos e o meio ambiente dos impactos advindo dos POP, que passou vigorar apenas em 2004. Esse tratado incluí uma lista de produtos, como pesticidas, produtos químicos e/ou subprodutos, dos quais se exigia uma avaliação periódica destes (MOY, 2014; JHA; DWIVEDI; MODHERA, 2022). Apenas em 2005, um memorando foi assinado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pelo Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente (PNUMA) para formalizar o acordo (MOY, 2014).

Os POP vêm sendo detectados nas mais diversas matrizes ambientais como por exemplo, nos oceanos (WANG *et al.* 2022), águas residuais (KOBAYASHI *et al.* 2018) águas superficiais (CALDERÓN-MORENO *et al.* 2019; GHERNAOUT; ELBOUGHDIRI, 2020;

SHEHAB; JAMIL; ARIS, 2020), águas subterrâneas (GERHARDT, 2019), águas para consumo (HUERTA-FONTELA; GALCERAN; VENTURA, 2011; GLASSMEYER *et al.* 2017), em ovos de aves (JANG *et al.* 2022), em peixes e moluscos (OMAR *et al.* 2019; ISMAIL *et al.* 2021), em estações atmosféricas no Ártico (WONG *et al.* 2021) e lodo das ETE (NIETO *et al.* 2009).

Uma série de leis e regulamentos vêm sendo introduzidos em todo o mundo pelas autoridades visando controlar e impedir que produtos contaminados por POP cheguem à população. A União Europeia, por exemplo, implantou regulamentos para monitorar peixes, mexilhões, mariscos e moluscos (COMISSÃO EUROPEIA, 2006). Em 2015, alguns medicamentos como diclofenaco, azitromicina, eritromicina, claritromicina foram incluídos como substâncias prioritárias na Diretiva-Quadro da Água, dada a preocupação com os efeitos causados ao meio ambiente quando esses compostos chegam até ele (COMISSÃO EUROPEIA, 2015).

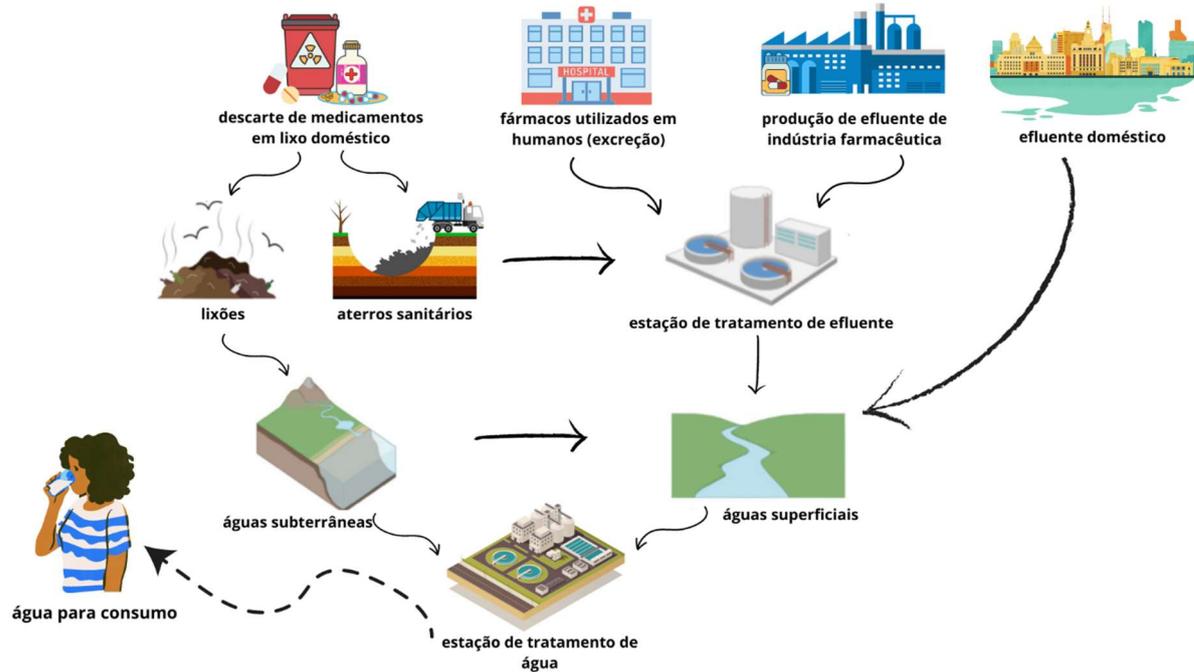
Dentre os tipos de POP citados, pode-se destacar os produtos farmacêuticos, que devido ao aumento do seu uso e sua crescente presença em matrizes ambientais tem emergido como um problema ambiental global (ERYILDIZ; GUL; KOYUNCU, 2022).

## 2.2 FÁRMACOS

A utilização em demasia e o manejo inadequado de produtos farmacêuticos são os principais motivos da contaminação da água (MAJUMDER; GUPTA; GUPTA, 2019). Conseqüentemente, a produção de fármacos tem crescido em todo mundo, em decorrência, principalmente, do aumento da população e melhora da qualidade de vida (MORONE; MULAY; KAMBLE, 2019; ERYILDIZ; GUL; KOYUNCU, 2022). Sendo, portanto, motivo de preocupação por sua persistência no ecossistema aquático, permanecendo ativos mesmo em baixas concentrações (LI *et al.* 2022; OJO; AROTIBA; MABUBA, 2022).

Os fármacos podem entrar de diversas maneiras no meio ambiente, atingindo fontes de água para abastecimento humano. Na Figura 1 são apresentadas as principais rotas.

Figura 1 – Rotas de entrada dos fármacos nos ambientes aquáticos.



Fonte: A Autora (2023).

Conforme pode ser observado na Figura 1, os medicamentos não utilizados constituem uma das rotas de entrada desses contaminantes no meio ambiente, quando são descartados indevidamente nos lixos, esgotos e ralos. Os resíduos sólidos podem ter um descarte inadequado e seguir para os lixões. Dados do Sistema Nacional de Informações sobre Saneamento (SNIS, 2022), mostram que atualmente no Brasil, cerca de 43% dos resíduos urbanos gerados são enviados para lixões e aterros controlados. O SNIS (2022) informa ainda que o lixiviado gerado por essas unidades de processamentos adentram nos lençóis freáticos, que são utilizados tanto para abastecimento humano quanto para recarga de corpos hídricos. Outra parte dos resíduos são destinados para aterros sanitários, em que os efluentes gerados são encaminhados para estações de tratamento de efluentes.

Esses medicamentos também são comuns em águas residuais provenientes da indústria farmacêutica, bem como de resíduos hospitalares e no efluente doméstico, visto que, em geral, os medicamentos são excretados pela urina e/ou fezes em grande parte na forma bioativa original (REDDY *et al.* 2021; ERYILDIZ; GUL; KOYUNCU, 2022). Nestas amostras é possível encontrar até 60% da dose de antivirais inicial ministradas nos pacientes (YAO *et al.* 2021).

Estudo realizado por Carolyn (2019) aponta que, em especial na Ásia e África, quase 80% de todas as águas residuais eram lançadas diretamente em rios e lagos sem tratamento.

Neste estudo verificou-se que cerca de 430 rios em 72 países foram poluídos por antibióticos. No Brasil, segundo informações da Agência Nacional das Águas (ANA) 14,3% dos municípios brasileiros não possui coleta de esgotos e 49,7% do volume dos efluentes não é efetivamente tratado (ANA, 2022).

Outro acesso advém das estações de tratamento de efluentes (ETE) tanto de indústrias farmacêuticas como de efluentes domésticos. Os afluentes chegam as ETE, no entanto, as etapas de tratamento convencionais são insuficientes para remoção destes poluentes (MURIUKI *et al.* 2020), que assim, são lançadas nos corpos hídricos. Os despejos contínuo nas águas superficiais torna esses contaminantes presentes ininterruptamente no meio ambiente (NANNOU *et al.* 2020).

As consequências dessa exposição sucessiva a esses poluentes têm provocado desequilíbrio na saúde humana (XU *et al.* 2017) incluindo problemas como câncer, desregulação endócrina, reações alérgicas e distúrbios no desenvolvimento do feto em humanos (OJO; AROTIBA; MABUBA, 2022; WE *et al.* 2022), e em organismos aquáticos, sobretudo peixes e algas. Além disso, a presença desses contaminantes podem acarretar efeitos ecotoxicológicos, afetando funções fisiológicas, metabólicas e reprodutivas (MORONE; MULAY; KAMBLE, 2019).

Além disso, quando o vírus e o medicamento utilizado para tratá-lo coexistem no mesmo corpo d'água, organismos suscetíveis podem desenvolver resistência (SINGER *et al.* 2014; YAO *et al.* 2021). Assim, uma exposição prolongada pode gerar mudança no genoma do patógeno (NANNOU *et al.* 2019). Por isso, é necessário conhecer as características dos compostos a serem estudados. Os fármacos, por exemplo, são classificados de acordo com suas características e aplicações (LI *et al.* 2022), dentre eles pode-se destacar os medicamentos antirretrovirais.

### **2.2.1 Antirretrovirais**

O vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV) é classificado como lentivírus, é pertencente à família *Retroviridae* e é caracterizado por uma fase inicial assintomática que pode se prolongar por anos. Eventualmente, evolui para sua fase crônica que se manifesta na forma da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) (SHEKATKAR *et al.* 2021).

Os fármacos antivirais são projetados com a finalidade de tratar infecções virais, limitando o crescimento de patógenos. Dentre os antivirais produzidos, metade são os medicamentos antirretrovirais (ARV) (NANNOU *et al.* 2020). Em 2021, segundo a OMS

28,2 milhões de pessoas estavam utilizando os ARV e requerendo tratamento ao longo da vida (SERAG *et al.* 2022)

Os ARV são medicamentos que tratam de infecções retrovirais, em especial o HIV (ERYILDIZ; GUL; KOYUNCU, 2022). Dentre os ARV mais utilizados estão a zidovudina e a lamivudina, que em geral, são administrados de maneira combinada visando aumentar a eficácia do tratamento por meio da inibição da replicação do vírus (RUSSO *et al.* 2018; ERYILDIZ; GUL; KOYUNCU, 2022).

No entanto, os ARV não são absorvidos completamente no organismo, segundo Reddy *et al.* (2021), ocorre também a formação de metabólitos, sendo estes detectados na urina. Dada à complexidade, estes compostos não são removidos por processos tradicionais de tratamento de efluentes, por isso, desde sua introdução no mercado, por volta da década de 1990, a presença de ARV em matrizes aquáticas tem sido crescente (RUSSO *et al.* 2018).

Dados mostram que o continente africano apresenta a maior concentração de ARV, podendo destacar a África do Sul, onde há cerca de 25,4 milhões de infectados pelo HIV (REDDY *et al.* 2021) e mais de 1.085 toneladas de ARV ingeridas por ano no continente africano (NANNOU *et al.* 2020). Como consequência, observa-se a alta concentração desses medicamentos em matrizes aquáticas. Estudos realizados por Wood *et al.* (2015) detectaram ARV como lopinavir, nevirapina, ritonavir, zalcitabina e zidovudina na água da torneira na África do Sul. Em outros países os ARV foram detectados na França, como apresenta estudos de Aminot *et al.* (2015) detectaram 53 fármacos em águas superficiais em Bordeaux, na França, dentre eles, a lamivudina. Funke *et al.* (2016) relataram a presença de emtricitabina, lamivudina em água potável submetida a diferentes tratamentos (ozonização, filtração com carvão ativado) na Alemanha. Ngumba *et al.* (2016) relataram a presença da zidovudina, lamivudina e nevirapina em águas residuais de uma ETE na Finlândia.

Além disso, diversos estudos mostram a presença de ARV nas diferentes matrizes aquáticas. Abafe *et al.* (2018) investigaram a ocorrência em efluente de ETE localizada na região e em águas superficiais em decorrência do extenso uso desses medicamentos, sendo detectada em concentração de dezenas de  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ . Foi relatado também a presença da lamivudina em águas subterrâneas utilizadas para abastecimento, águas superficiais e águas residuais tratadas na Alemanha (BOULARD; DIERKES; TERNES, 2018). Os pesquisadores identificaram também a zidovudina em nove rios e córregos do país. Yao *et al.* (2021) investigaram a ocorrência de nove medicamentos, dentre eles a lamivudina e a zidovudina, em todas as etapas de tratamento e no lodo de sete ETE na China. Os autores constataram a presença de zidovudina em todas as amostras de água superficial, indicando um alto risco para

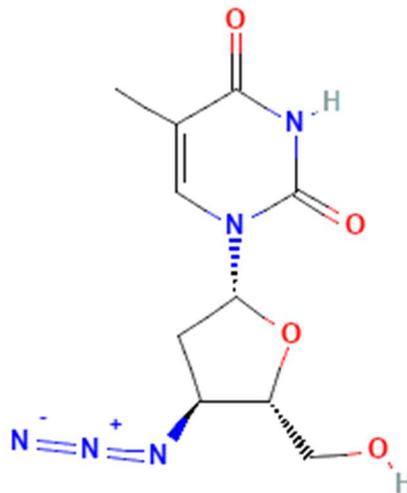
os organismos aquáticos. Dentre eles a zidovudina teve a concentração mais alta tanto no afluente quanto no efluente após tratamento.

A partir de 2015, foi introduzida a terapia combinada de dois ou mais medicamentos aumentando a eficácia dos resultados (NANNOU *et al.* 2020). Dados de 2020 mostram que mais de 35 medicamentos ARV estão sendo utilizados para o tratamento do HIV, sendo as mais utilizadas a abacavir, nevirapina, estavudina, zidovudina e lamivudina (FELICIANO *et al.* 2020), em que se pode destacar a zidovudina (ZDV) e lamivudina (3TC).

### 2.2.1.1 Zidovudina

A ZDV ( $C_{10}H_{13}N_5O_4$  – Figura 2) foi o primeiro agente com eficácia comprovada a ser aprovado para o tratamento do HIV, sendo ainda um dos mais utilizados (RUSSO *et al.* 2018). Em 1985, foi realizada uma demonstração da atividade *in vitro* do medicamento e verificou-se a diminuição da mortalidade e da incidência de infecções oportunistas. Ele foi licenciado pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos da América (EUA) em 1987, sendo ainda um dos medicamentos mais prescritos para o tratamento do HIV (MCLEOD; HAMMER, 1992; WATERS *et al.* 2021).

Figura 2 – Fórmula estrutural da zidovudina.



Fonte: *National Center for Biotechnology Information* (2022).

A ZDV reduz notavelmente a replicação do HIV e restaura o sistema imunológico, além de prevenir a transmissão do HIV da mãe para o filho durante o parto ou em casos de lesão (NGLIRABANGA; AUCAMP; SAMSODIEN, 2021). Segundo diretrizes da OMS, a ZDV é considerada como uma terapia inicial alternativa, no entanto, em diretrizes dos EUA

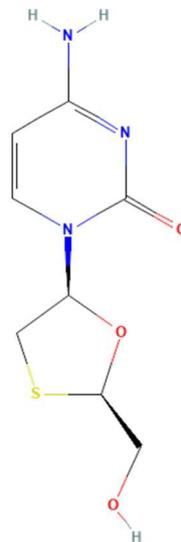
ela não é mais recomendada devido a sua toxicidade (ECKHARDT; GULICK, 2017). Esse medicamento pode apresentar efeitos adversos como: dor de cabeça, mal-estar, anorexia, náusea e vômito (BENNET *et al.* 2020).

Foi relatado que a ZDV não é completamente degradada durante os tratamentos convencionais (FUNKE *et al.* 2021). Como já mencionado, sua presença é detectada em estações de tratamento de efluentes (AMINOT *et al.* 2015; NGUMBA *et al.* 2016; PRASSE *et al.* 2010), em estações de tratamento de água, águas superficiais (FUNKE *et al.* 2016) e águas subterrâneas (K'OREJE *et al.* 2016).

### 2.2.1.2 Lamivudina

A lamivudina, conhecida como 3TC,  $C_8H_{11}N_3O_3S$  (Figura 3), análogo a ZDV, inibe a replicação do vírus HIV tipo 1 e tipo 2 e impede a atividade da transcriptase reversa do vírus da hepatite B (SHAHABADI *et al.* 2018). Trata-se de um composto hidrofílico, classificado como um medicamento com alta permeabilidade (ARIYANTA *et al.* 2022). Possui alta solubilidade em água ( $70.000 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ) e polaridade ( $\log K_{ow} = -2,62$ ) (NANNOU *et al.* 2020).

Figura 3 – Fórmula estrutural da lamivudina.



Fonte: National Center for Biotechnology Information (2022).

Os efeitos colaterais desse medicamento podem ocorrer no trato gastrointestinal e no sistema nervoso central, além de trombocitopenia, parestesia, anorexia, cólicas abdominais, transtornos depressivos e erupções cutâneas (SHAHABADI *et al.* 2018; ARIYANTA *et al.*

2022). Além desses efeitos, em matrizes aquáticas podem ter impactos ecotoxicológicos (FUNKE *et al.* 2016), resistência viral e genotoxicidade (WANG *et al.* 2019).

A lamivudina foi listada como um dos 20 medicamentos mais prescritos na África do Sul (OMOTOLA *et al.* 2021). Na China, este fármaco é utilizado principalmente para tratar hepatite B, o que facilita sua detecção no meio ambiente, uma vez que no país possui cerca de 32 milhões de pacientes crônicos (HOU *et al.* 2020).

Ngumba *et al.* (2016) detectaram este fármaco em afluentes do Quênia. Também neste país, K'oreje *et al.* (2016) relataram a presença de 24 medicamentos, destacando a lamivudina e zidovudina, em águas residuais, superficiais e subterrâneas. Hou *et al.* (2020) estimaram a concentração da lamivudina em torno de  $156,4 \pm 107,1 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ , em 92 estações de tratamento de esgoto em 19 cidades da China, sendo detectada e quantificada em todas as amostras de esgoto. Omotola *et al.* (2021) relataram que a lamivudina sofre rápida absorção oral, no entanto, ela não é facilmente metabolizada e pode ser excretada até 70% do teor ingerido pela urina.

Portanto, a presença de ARV nas matrizes aquáticas demonstra a ineficácia dos métodos convencionais de tratamento, sendo assim, necessária a adoção de técnicas que são favoráveis para o tratamento destes contaminantes, como os processos oxidativos avançados (POA).

### 2.3 PROCESSOS OXIDATIVOS AVANÇADOS

Os POA são considerados uma tecnologia capaz de degradar poluentes orgânicos persistentes recalcitrantes dada sua capacidade de gerar espécies altamente reativas capazes de quebrar poluentes orgânicos (OJO; AROTIBA; MABUBA, 2022). Eles podem ser aplicados de forma complementar aos tratamentos de água e esgoto já existentes (BORAH; KUMAR; DEVI, 2020).

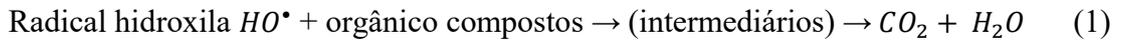
Esses processos possuem um elevado potencial de oxidação, com altas taxas de reação. Eles se baseiam principalmente no caráter não seletivo, portanto, são capazes de tratar inúmeras classes de contaminantes (COHA *et al.* 2021).

Os POA é utilizado para inúmeras aplicações e quando comparados com outras tecnologias, por exemplo, filtração por membrana, adsorção, troca iônica, evaporação e separação, os compostos orgânicos são degradados ao invés de concentrados ou transferidos para diferentes fases (SIEVERS, 2011). O princípio fundamental deste tipo de tratamento é a

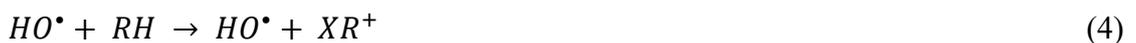
geração dos radicais  $\bullet\text{HO}$ , que são capazes de reagir com compostos orgânicos (MAHDI; MOHAMMED; AL-NAJAR, 2021; NAPOLEÃO; SANTANA, 2021).

Inúmeros tipos de POA foram desenvolvidos, incluindo tratamentos à base de ozônio ( $\text{O}_3$ ) e peróxido de hidrogênio ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), que irão diferir na forma como se dá produção de radicais  $\bullet\text{HO}$ . Os tipos de POA podem ser empregados de modo combinado ou não com irradiação (NAGELS *et al.* 2022). Além do emprego de um oxidante e/ou uma fonte luminosa, estes radicais também podem ser gerados por oxidação eletroquímica, radiólise, feixe de elétrons, ultrassom e plasma (AMETA, 2018).

O mecanismo geral de reação para os processos oxidativos avançados é:



O radical hidroxila pode oxidar um composto orgânico através de três mecanismos gerais: 1) abstração do átomo de hidrogênio, 2) transferência de elétrons e 3) adição do radical a uma ligação insaturada. Estes mecanismos estão representados pelas Equações 2, 3 e 4, respectivamente (KANAKARAJU; GLASS; OELGEMOLLER, 2018).



Como apresentado nas Equações (1) a (3), o processo de oxidação avançada possui três etapas básicas, a primeira delas envolve a formação de oxidantes fortes como  $HO^\bullet$ ,  $HO_2^\bullet$ ,  $O_2^-$ . Na segunda etapa, estes oxidantes reagem com os contaminantes orgânicos que estão presentes na solução, levando a formação de intermediários, que são tratados idealmente na última etapa, conduzindo à mineralização em água, dióxido de carbono e sais inorgânicos (AMETA, 2018).

Os POA se destacam em relação a outros métodos de tratamento devido ao fato de apresentar altas taxas de reação e não atuar de forma seletiva, permitindo o tratamento de diferentes compostos orgânicos ao mesmo tempo. Além disso, estes processos promovem uma melhoria nas qualidades organolépticas da água (AMETA, 2018).

Todavia, alguns tipos de POA apresentam desvantagens como a formação de subprodutos que podem ser tão tóxicos quanto seus precursores, o custo operacional elevado se comparado a outros métodos e a necessidade de mão de obra especializada

(NASCIMENTO *et al.* 2017). Com isso, é necessário conhecer melhor sobre os diferentes tipos de POA e avaliar suas vantagens e desvantagens.

### 2.3.1 Tipos de processos oxidativos avançados

Os processos oxidativos avançados podem ser classificados quanto ao uso de uma fonte luminosa ou não, e de acordo com a fase reativa, homogênea e heterogênea. Na Tabela 1 estão descritos os sistemas típicos de POA.

Tabela 1 - Sistemas típicos de processos oxidativos avançados

| Sistemas     | Fotoquímicos                        | Não fotoquímicos          |
|--------------|-------------------------------------|---------------------------|
|              | $O_3/h\nu$                          | $O_3/H_2O_2$              |
|              | $H_2O_2/Fe^{2+}/h\nu$ (foto-Fenton) | $O_3/HO^-$                |
| Homogêneos   | Ultrassom                           | $H_2O_2/Fe^{2+}$ (Fenton) |
|              | $H_2O_2$ /Ultrassom                 |                           |
|              | $h\nu$ / Ultrassom                  |                           |
| Heterogêneos | $TiO_2/O_2/h\nu$                    | $O_3$ /Catalisador        |
|              | $TiO_2/H_2O_2/h\nu$                 |                           |

Fonte: Adaptado de Fioreze; Santos; Schmachtenberg (2014).

Como observa-se na Tabela 1, no método fotoquímico a radiação é utilizada junto com  $H_2O_2$ ,  $O_3$ ,  $Fe^{2+}$  para gerar radicais  $\bullet OH$  (SHARMA; AHMAD; FLORA, 2018). A formação destes radicais depende de muitos fatores operacionais que incluem a intensidade da fonte luminosa, as concentrações de agentes oxidantes, tempo de reação, bem como o uso (ou não) e a concentração de catalisador (ROSA *et al.* 2020).

Os POA proporcionam mais versatilidade quando comparado a outros tratamentos por oferecer diferentes formas possíveis para produção do radical hidroxila, permitindo assim um melhor atendimento aos requisitos específicos da solução a ser tratada (BABUPONNUSAMI; MUTHUKUMAR, 2014). Sendo assim, as reações de Fenton e foto-Fenton têm sido empregadas para promover a degradação de fármacos (CHEN *et al.* 2022).

### 2.3.2 Processos Fenton

O processo Fenton é conhecido há mais de um século (COHA *et al.* 2021) e foi aplicado pela primeira vez para oxidação catalítica do ácido tartárico na presença de sais ferrosos e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> pelo Henry John Horstman Fenton em 1894 (FENTON, 1894). Desde então tem sido amplamente utilizado para degradar os POP (BORAH; KUMAR. DEVI, 2020). A primeira etapa deste tipo de POA consiste na rápida degradação catalítica do H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> por íons Fe<sup>2+</sup>, gerando uma quantidade substancial de •HO e convertendo Fe<sup>2+</sup> em Fe<sup>3+</sup> (Equação 5) (RAMOS *et al.* 2021; BELLO; RAMAN; ASGHAR, 2019).



À medida que o Fe<sup>2+</sup> é consumido e ocorre a formação de Fe<sup>3+</sup> a produção dos radicais hidroxilas é atenuada, tornando a degradação mais lenta (GIL; GALEANO; VICENTE, 2019). É importante ressaltar que a oxidação pelo processo Fenton pode sofrer interferência de alguns parâmetros operacionais como a concentração e proporção do reagente de Fenton (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e Fe<sup>2+</sup>), pH da solução, tempo, temperatura e a concentração do poluente (BELLO; RAMAN; ASGHAR, 2019).

O mecanismo da reação de Fenton apresenta inúmeras vantagens como seu alto desempenho e facilidade operacional (temperatura ambiente, em torno de 25 °C, e pressão atmosférica) para oxidação de orgânicos. No entanto, há desvantagens, como faixa de pH ideal limitada, grande volume de lodo de ferro produzido e dificuldades na reciclagem do catalisador homogêneo (Fe<sup>2+</sup>) (RAMOS *et al.* 2021; WANG *et al.* 2016).

Objetivando uma melhora na eficiência de produção de •HO houve a introdução de luz por meio de semicondutores absorvedores de luz no sistema Fenton sendo obtido o processo foto-Fenton. A maioria dos sistemas foto-Fenton requerem a adição de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/hν com a presença de espécies de ferro utilizando H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> produzido *in situ* por fotocatalise. Este fator é benéfico para melhora do processo e diminuição do custo (NAPOLEÃO; SANTANA, 2021; CHEN *et al.* 2022).

Como pode ser verificado nas Equações 6 e 7, ao adicionar íons Fe<sup>3+</sup> por conta do ambiente ácido (sendo o valor ideal pH 3), o complexo FeOH<sup>2+</sup> é formado. A exposição do complexo a irradiação hν leva à decomposição e produção de •OH e íons Fe<sup>2+</sup> (Equação 8) (MODARI *et al.* 2020).



O uso do processo foto-Fenton é relatado com resultados eficazes, para promover a degradação de várias classes de contaminantes, como pesticidas, corantes têxteis, inseticidas, nitrobenzeno, clorofenóis, bifenilos policlorados e produtos farmacêuticos (CLARIZIA *et al.* 2017; MENACHERY; ARAVIND; ARAVINDAKUMAR, 2022). Elmolla e Chaudhuri (2009) verificaram que a reação de foto-Fenton degradou completamente uma solução aquosa contendo os antibióticos amoxicilina, ampicilina e cloxacilina e ainda obtiveram uma mineralização do carbono orgânico total (COT) em 80,8%. Monteagudo *et al.* (2013) obtiveram uma redução de 84% do carbono orgânico total (COT) em 115 min de reação de águas residuais proveniente de uma indústria farmacêutica localizada na Espanha. Alalm, Tawfik e Ookawara (2015) degradaram completamente os fármacos amoxicilina, ampicilina, diclofenaco e paracetamol utilizando o processo foto-Fenton com radiação solar em até 120 min de reação.

No processo foto-Fenton, a fonte de luz é um parâmetro importante a ser considerado, tendo influência significativa na eficiência de degradação de poluentes. Por isso, avaliar a intensidade da fonte luminosa, a faixa espectral que abrange, o posicionamento dentro do reator são itens essenciais. Dentre as fontes de radiação empregadas, pode-se destacar a solar artificial (*sunlight*), que apresenta ampla faixa espectral que inclui as radiações UV-A e UV-C, além do visível, e atua de forma eficaz na degradação de compostos (SIERVERS, 2011; ENESCA, 2021).

Pesquisas têm buscado avaliar o desempenho da radiação *sunlight*, emitidas por lâmpadas específicas. Akkari *et al.* (2018) utilizaram lâmpadas *sunlight* para degradar os fármacos ibuprofeno, paracetamol e antipirina e obtiveram resultados entre 70 e 100%. Bansal; Verma (2018) utilizaram lâmpadas *sunlight* para degradar a pentoxifilina e observaram que após 30 min de reação o fármaco foi degradado em 90%. Abdelraheem; Nadagouda; Dionysiou (2020) avaliaram a eficácia desta radiação para degradação dos compostos: bisfenol A, ibuprofeno, triclosan, diclofenaco e estrona e foram totalmente degradados em 60 min. Gomes *et al.* (2021) observaram 90% de degradação do fármaco, carbamazepina após 60 min utilizando lâmpada *sunlight*.

Os processos do tipo Fenton podem ser classificados quanto a disposição do catalisador no meio em heterogêneos e homogêneos. Os POA homogêneos utilizam a combinação de íons de ferro/complexos de íon metálico-ligante orgânico e  $H_2O_2$  (WANG *et al.* 2016). Dentre as várias vantagens do uso dessa classe de POA pode-se destacar o curto período de reação, procedimentos operacionais simples e catalisadores de baixo custo, além de não necessitar de energia externa para ativar o  $H_2O_2$  (RAMOS *et al.* 2021). Por outro lado, Ramos *et al.* (2021) listam algumas desvantagens como a dificuldade de aplicação em larga escala, a desativação do catalisador devido à formação de complexos e a geração de lodo de ferro. Visando superar estas desvantagens têm sido desenvolvidos catalisadores heterogêneos.

Os processos heterogêneos do tipo Fenton podem ser estabelecidos substituindo o  $Fe^{2+}$  no reagente de Fenton por um catalisador sólido, que deve ter uma maior área de superfície das espécies metálicas. Esta maior área superficial diminui a sinterização da fase ativa e melhora a estabilidade térmica e química do catalisador (MUNOZ *et al.* 2015). Além disso, sua recuperação e reutilização elevam os benefícios da sua aplicação (WANG *et al.*, 2012). Dessa forma, pesquisas têm empregado uma variedade de catalisadores sólidos, sobretudo os óxidos de ferro (CHAN *et al.* 2015; BARHOUMI *et al.* 2016; ACISLI *et al.* 2017).

### 2.3.3 Catalisadores a base de ferro

Os catalisadores empregados para o uso em POA que envolvem as reações de Fenton heterogêneas incluem principalmente os minerais à base de ferro. É possível encontrar na literatura o uso desse metal a partir de materiais residuais, ferro na valência zero, materiais à base de grafenos, óxidos de ferro e minerais de sulfeto (NIDHEESH, 2015; WANG; ZHUAN, 2020; ZHANG *et al.* 2023).

Dentre esses minerais, pode-se destacar a pirita, comumente encontrada em locais próximos de minas de carvão. Trata-se de um minério que contém um alto teor de ferro (CHE; BAE; LEE, 2011), possui uma gama ampla de fontes, de baixo custo e reservas abundantes (ZHANG *et al.* 2023).

Che; Bae; Lee, (2011) demonstraram uma maior eficiência de degradação do tricloroetileno e tetracloreto de carbono ao fazer uso da pirita quando comparado com o sistema Fenton homogêneo, empregando a pirita como fonte de ferro. Bae *et al.* (2013) também utilizaram a pirita na degradação do diclofenaco e demonstraram que o tratamento foi superior para o sistema heterogêneo frente ao homogêneo. Zhang *et al.* (2014) degradaram o nitrobenzeno em um sistema Fenton heterogêneo, usando pirita natural e obtiveram uma

degradação de 80%, enquanto para o sistema homogêneo foi de apenas 30% para o mesmo tempo de reação.

Bensalah; Dbira; Bedoui (2019) investigaram a degradação do ftalato de dimetila utilizando a piritita como catalisador, removendo 100% do plastificante após 120 min e atingindo 95% de mineralização de carbono orgânico total em 360 min. Mashayekh-Salehi *et al.* (2021) degradaram a tetraciclina por meio do processo foto-Fenton utilizando a piritita, em 60 min. Os autores conseguiram degradar mais de 85% do antibiótico. Sang *et al.* (2022) obtiveram uma degradação de 96,8% do ciprofloxacina utilizando o biocarvão de palha de arroz modificado com piritita natural. Zhang *et al.* (2023) utilizaram a piritita para degradar o corante Eosina Y e obtiveram uma eficiência de mais de 90% de degradação em pH neutro, empregando processo Fenton-like.

Como visto, diversos são os parâmetros que podem ser monitorados nos POA. Contudo, não menos importante é dispor de técnicas analíticas que permitem a detecção e quantificação dos POP com confiabilidade (BORAH; KUMAR; DEVI, 2020). Sendo assim, é necessário conhecer um pouco sobre as técnicas mais empregadas para realizar o acompanhamento das degradações dos contaminantes em estudo.

## 2.4 TÉCNICAS ANALÍTICAS EMPREGADAS PARA O ACOMPANHAMENTO DE POLUENTES ORGÂNICOS PERSISTENTES

Devido à necessidade de detecção dos poluentes orgânicos em matrizes ambientais, além da complexidade da amostra é necessário dispor de métodos analíticos adequados para determinar estes compostos (RENITA *et al.* 2017; NANNOU *et al.* 2020). Desta forma, deve-se garantir que estas metodologias sejam confiáveis e possibilitem uma determinação rápida, sensível e seletiva destes compostos em amostras ambientais (PANTELAKI; VOUSTA, 2019). Dentre as técnicas analíticas empregadas pode-se destacar a espectrofotometria de absorção molecular na região ultravioleta-visível (UV/Vis) e a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).

### 2.4.1 Espectrofotometria de absorção molecular na região ultravioleta/visível

Baixo custo, facilidade operacional e análises rápidas são características que definem a espectrofotometria de absorção molecular na região ultravioleta/visível (UV/Vis). Esta técnica tem sido largamente aplicada na detecção e quantificação de diferentes contaminantes

orgânicos. Através dela é possível realizar análises qualitativas (através de varredura espectral) e quantitativas (através do emprego de curvas analíticas em comprimento de onda ( $\lambda$ ) fixo) (REDASANI *et al.* 2018).

Yilmaz; Kadioglu (2017) determinaram o 17  $\beta$ -estradiol utilizando UV/Vis e concluíram que o método proposto foi sensível, preciso e confiável. A técnica de UV/Vis também foi empregada por Errayess *et al.* (2017) para determinar e quantificar oito compostos farmacêuticos do grupo das sulfonamidas em água. A determinação foi realizada em termos de absorbâncias no  $\lambda$  de 536 nm. Estudo realizado por Ferreira *et al.* (2020) utilizou a técnica de UV/Vis para determinar glutamato no líquido cefalorraquidiano. Esta técnica apresentou boa precisão, excelente linearidade, robustez e exatidão. Os autores obtiveram, ao comparar os dados com outras técnicas analíticas como CLAE e espectrofluorimetria, resultados análogos mostrando que o método é preciso e reproduzível.

Contudo, esta técnica analítica apresenta limitações que estão associadas ao fato de não distinguir compostos que absorvem em um mesmo  $\lambda$ . Ou seja, ela não consegue diferenciar analitos que apresentem comportamento espectral semelhante devido à sua sobreposição (OJEDA; ROJAS, 2009; SAADATMANDI; SOHRABI; FARD, 2023).

Em sua revisão bibliográfica, Starrek e Krzek (2009) informam que o tenoxicam e o meloxicam são detectados em 354 nm por UV/Vis. Shokouhi; Sohrabi; Mofavvaz (2020) relataram que a metformina e sitagliptina, ambos medicamentos para tratar diabetes tipo 2 foram analisados por UV/Vis, no entanto apresentou uma alta sobreposição espectral, pois ambos apresentam seu espectro na faixa entre 234-264 nm. Dessa forma, existe a necessidade de trabalhar com outras técnicas mais seletivas como a cromatografia.

#### **2.4.2 Cromatografia líquida de alta eficiência**

A CLAE é uma técnica dominante em análise farmacêutica e pode simultaneamente detectar inúmeros analitos, pois emprega um sistema versátil e de alta resolução (CHEW; KHOR; LIM, 2021). Esta técnica facilita uma boa caracterização e eficiência de quantificação, uma vez que é capaz de realizar a separação de diferentes analitos (BOUKHOBZA; CRANS, 2020).

Batrawi, Wahdan e Al-Rimawi (2017) empregaram a CLAE para determinar a combinação de amoxicilina e enrofloxacin. Dongala *et al.* (2019) utilizaram o cromatógrafo para quantificar concomitantemente 14 impurezas em comprimidos de excedrina (combinação

de acetaminofeno, aspirina e cafeína). Araújo *et al.* (2020) utilizaram a CLAE para determinar os fármacos enrofloxacin e piroxicam.

Equipamentos de CLAE são constituídos por diferentes detectores, sendo o detector de UV/Vis amplamente utilizado, possuindo capacidade de monitorar vários comprimentos de onda simultaneamente. Pesquisas com fármacos utilizando cromatógrafo com sistema de detecção de UV/Vis têm gerado resultados confiáveis, de boa repetibilidade e sensibilidade (SIDDQUI; ALOTHMAN; RAHMAN, 2017).

Villarreal-Morales *et al.* (2020) empregaram o equipamento semelhante ao estudo realizado na China para determinação de plastificantes (Bisfenol A e 4-terc-butilfenol) em duas estações de tratamento de efluentes no México. Nogueira *et al.* (2020) determinaram seis fungicidas (azoxistrobina, cresoxim-metil, dimoxistrobina, picoxistrobina, piraclostrobina e trifloxistrobina) em amostras de feijão utilizando CLAE-UV. Zhang *et al.* (2023) utilizaram CLAE com detector UV para determinar simultaneamente 20 compostos fenólicos em própolis de amostras coletadas na China e no Brasil.

Estas e outras técnicas analíticas podem ser empregadas a fim de acompanhar o processo cinético de degradação cujos modelos ajustados permitem avaliar a cinética reacional do tratamento.

## 2.5 MODELOS CINÉTICOS

A cinética de degradação de fármacos segue, em linhas gerais, uma cinética de primeira ordem (FUNKE *et al.* 2016). Wang *et al.* (2021) aplicaram um modelo de pseudo-primeira ordem para acompanhar a cinética de degradação do antibiótico norfloxacin via processos Fenton. Eles observaram que a degradação do composto em estudo pode ser dividida em duas fases: na inicial o processo de oxidação é mais rápido e na segunda ocorre uma diminuição da degradação. A taxa de pseudo-primeira ordem (relação  $C/C_0$  versus tempo) pode ser descrita conforme apresentado na Equação 9:

$$-\ln \frac{C}{C_0} = k_1 t \quad (9)$$

Onde,  $C$  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 ( $\text{min}^{-1}$ ) e  $t$  é o tempo (min).

Além disso, outros compostos podem ter sua cinética de degradação de primeira ordem. Estudo realizado por Chan; Chu (2003) descreveu a cinética de degradação do pesticida atrazina, sendo aplicado o modelo de pseudo-primeira ordem linearizado, descrito na Equação 10, que pode ser reescrita conforme a Equação 11.

$$C = C_0 \cdot \left( 1 - \frac{t}{\rho + \sigma t} \right) \quad (10)$$

$$\frac{t}{\left(1 - \frac{C}{C_0}\right)} = \rho + \sigma t \quad (11)$$

Em que  $C$  é a concentração do corante ( $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ) após o tratamento por POA em um tempo  $t$  (min);  $C_0$  é a concentração inicial do corante ( $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ );  $1/\rho$  e  $1/\sigma$  são constantes características, respectivamente a cinética da reação ( $\text{min}^{-1}$ ) e capacidade oxidativa do sistema (adimensional).

Os autores Chan; Chu (2003) concluíram que o contaminante apresentou uma rápida degradação nos primeiros 60 min e que o modelo proposto descreveu satisfatoriamente ao tratamento proposto a atrazina. Hadi *et al.* (2021) aplicaram modelos de pseudo-primeira ordem e segunda ordem na cinética de degradação de um efluente sintético contendo o corante azul de metileno. Eles observaram que os dados se ajustaram a um modelo cinético de pseudo-primeira ordem.

Nichela *et al.* (2010) propuseram uma equação empírica utilizando a curva logística do *OriginLab 7.5* (*OriginLab Corporation, Northampton, MA 01060, EUA*), utilizando-a para analisar o perfil cinético de degradação de uma série de derivados hidroxil e hidroxinitro do ácido benzoico por processos Fenton-like e foto-Fenton. Na Equação 12 tem-se a representação do modelo utilizado.

$$\frac{[C]}{[C_0]} = \frac{1 - a \cdot t - D}{1 + \left(\frac{t}{b}\right)^c} + D \quad (12)$$

Sendo:  $a$  ( $\text{min}^{-1}$ ) a taxa média de oxidação (taxa inicial aparente),  $b$  (min) representa o tempo necessário para atingir metade da concentração inicial (meia-vida aparente),  $c$  a inclinação média durante a fase rápida e  $D$  o valor residual final, sendo estes dois últimos parâmetros são adimensionais.

O modelo proposto por Nichela *et al.* (2010) possui um perfil cinético semelhante a um “S” invertido, nele observa-se um comportamento cinético do tipo autocatalítico

complexo. Neste caso a fase inicial é lenta e seguida por uma fase mais rápida, aumentando assim o consumo do substrato e do  $H_2O_2$ .

Além de acompanhar a cinética de degradação é importante observar que ao final da aplicação dos POA pode haver a geração de subprodutos. Estes podem ser mais tóxicos que os compostos originais (DELLA-FLORA *et al.* 2020), por esta razão é crucial avaliar a toxicidade antes e após o tratamento.

## 2.6 TOXICIDADE

Quando aplicados os processos oxidativos avançados espera-se obter completa degradação dos POP. No entanto, a oxidação do composto pode levar a geração de nova toxicidade química, a partir da formação de novos produtos (RUSSO *et al.* 2018; SHARMA; AHMAD; FLORA, 2018). Por esta razão, a avaliação da toxicidade é essencial para compreender o desempenho do tratamento (SILVA *et al.* 2021), pois avalia potenciais efeitos nocivos nos ecossistemas causados por amostras antes e após a degradação (HAN *et al.* 2018).

Esses testes são fundamentados nos resultados dos organismos quando em contato com diferentes contaminantes. Tal avaliação consiste em caracterizar 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) (SPARLING, 2016).

Os testes de toxicidade podem utilizar variados tipos de seres vivos, como: sementes, algas, plantas, microrganismos, protozoários, invertebrados, peixes, moluscos e crustáceos (NIPPES *et al.* 2021; SILVA, 2018). Os que fazem uso de sementes apresentam as seguintes vantagens: método simples e reprodutível; aplicável *in situ* e *in vitro*; apresenta custos mínimos de manutenção; necessita de apenas um pequeno tamanho de amostra; não sofre influência da sazonalidade; as sementes são facilmente adquiridas e permanecem viáveis por um longo período; além de apresentar uma germinação rápida (PRIAC; BADOT; CRINI, 2017).

O uso de sementes permite uma avaliação quanto aos efeitos na germinação e no desenvolvimento das plântulas durante os primeiros dias de crescimento (YOUNG *et al.* 2012). Para realização destes testes são calculados os valores dos índices de crescimento relativo (ICR) e de germinação (IG), apresentados nas Equações 13 e 14, nesta ordem, conforme descrito por Young *et al.* (2012).

$$ICR = \frac{(CRA)}{(CRC)} \quad (13)$$

$$IG = ICR \frac{(SGA)}{(SGC)} \times 100 \quad (14)$$

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

Estudos permitem avaliar efeitos fitotoxicológicos antes e após o tratamento empregado na germinação e crescimento de sementes. Neves *et al.* (2020) também utilizaram sementes de alface (*Lactuca sativa*) para comparar a toxicidade de dois tratamentos (foto-peroxidação e foto-Fenton) de efluentes provenientes de fábricas de celulose e papel. Rodrigues-Silva *et al.* (2022) utilizaram sementes de alface (*Lactuca sativa*) para monitorar a toxicidade dos tratamentos Fenton e foto-Fenton de efluentes contendo atrazina, rifampicina e 17 $\alpha$ -etinilestradiol. Silva *et al.* (2022) utilizaram sementes de milho (*Zea mays*) para analisar os efeitos da oxidação do glifosato e a possível formação de subprodutos da oxidação que poderiam afetar a germinação, obtendo respostas satisfatórias.

Além de sementes são utilizados outros bioindicadores para estudos de toxicidade. Lu *et al.* (2018) utilizaram peixe-zebra, *Danio rerio*, para investigar possíveis efeitos de desregulação endócrina sobre o receptor do hormônio tireoideano  $\beta$  (TR $\beta$ ) pelo plastificante bisfenol S (BPS). Eles constataram que a presença do hormônio alterou significativamente o nível de expressão do mRNA do gene TR $\beta$  em embriões de peixe-zebra. Russo *et al.* (2018) realizou ensaios de ecotoxicidade utilizando bactéria (*Aliivibrio fischeri*), crustáceo (*Daphnia magna*) e microalga (*Raphidocelis subcapitata*) em solução tratadas e não tratadas dos fármacos zidovudina e estavudina, em que observaram uma diminuição na atividade ecotoxicológica após a fotoperoxidação utilizando lâmpadas UV.

Mitsika *et al.* (2021) degradaram alprazolam e diazepam via foto-Fenton e avaliaram a toxicidade aguda por meio da bactéria *Vibrio fischeri*. Os autores observaram que a toxicidade variou com o tempo após o tratamento Nippes *et al.* (2021) realizaram os testes utilizando uma espécie de microcrustáceo, *Artemia salina*. Os autores verificaram que a toxicidade do fármaco paracetamol e da nicotina, foram reduzidas após o tratamento via foto-Fenton, ao contrário do herbicida 2,4-D e do fármaco diazepam, em que foi observada uma alta mortalidade do microcrustáceo.

Além destes, determinadas espécies de moluscos são utilizadas para o biomonitoramento de ecossistemas aquáticos de água doce, a espécie *Biomphalaria glabrata*

(adultos e embriões) vem sendo utilizada como uma ferramenta para avaliação da qualidade de matrizes aquáticas. Siqueira *et al.* (2021) utilizaram *B. glabrata* para investigar efeitos genotóxicos e citotóxicos em lodos domésticos. Aguiar *et al.* (2022) realizaram testes utilizando organismos distintos, como a *Biomphalaria glabrata* em diferentes estágios de desenvolvimento para estudos de citotoxicidade, genotoxicidade e parâmetros reprodutivos e para segurança ambiental a *Artemia salina*.

### 3 METODOLOGIA

Neste tópico encontram-se descritos os materiais utilizados para o desenvolvimento da pesquisa, assim como os métodos empregados para degradação dos fármacos lamivudina e zidovudina por processos oxidativos avançados nas matrizes solução aquosa e efluente sintético. Também estão apresentados os procedimentos referentes a avaliação da degradação dos compostos em estudo, bem como a avaliação da evolução cinéticas da degradação e de toxicidade das soluções.

Ao longo do trabalho foram utilizadas as soluções estoques da mistura dos fármacos lamivudina (Lote: 17933) e zidovudina (Lote: 17925), ambos cedidos pelo Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (LAFEPE), em uma concentração de  $1000 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ . A dissolução dos fármacos se deu empregando uma mistura de água ultrapura e metanol (Merck) em uma razão volumétrica de (9:1) conforme descrito por Lucena *et al.* (2020). Esta solução foi empregada para posterior diluição com água tanto para as análises de UV/Vis e CLAE, quanto para a etapa de degradação via POA.

#### 3.1 METODOLOGIA ANALÍTICA PARA IDENTIFICAÇÃO E QUANTIFICAÇÃO DOS FÁRMACOS

A metodologia para análises das amostras, detecção e quantificação foi realizada por meio de espectrofotometria de absorção molecular na região ultravioleta/visível e cromatografia líquida de alta eficiência com detector por UV/Vis.

##### 3.1.1 Análise via espectrofotometria de absorção molecular na região ultravioleta/visível

Inicialmente, foi realizada uma varredura espectral (*scan*) no espectrofotômetro de absorção molecular na região UV/Vis (Thermo Scientific, modelo Genesys) entre 200 e 300 nm de uma solução aquosa contendo a mistura dos fármacos a uma concentração de  $15 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  de cada. Esta foi preparada a partir da diluição da solução estoque, para determinação do comprimento de onda ( $\lambda$ ) de máxima absorbância da mistura. De modo a verificar a influência do pH no espectro da mistura dos fármacos, foram preparadas diferentes soluções variando o pH entre as faixas de 3-4 e 4-5 (pH natural da solução).

Em seguida, construiu-se uma curva analítica nas concentrações de 1, 2, 3, 5, 7, 9, 12, 15 e  $20 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ . Para verificar a eficiência da metodologia, foram determinados os seguintes

parâmetros: limites de quantificação (LQ) e detecção (LD), reprodutibilidade, linearidade, precisão e exatidão.

Os limites de quantificação e de detecção foram calculados conforme descrito no documento CGCRE-008 do Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (INMETRO, 2020). Conforme a Resolução da diretoria colegiado (RDC) nº166 de 2017, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para avaliação da linearidade o coeficiente de correlação ( $r$ ) da curva analítica deve estar superior a 0,990 e o coeficiente angular ( $a$ ) diferente de zero. Este parâmetro também pode ser avaliado com base no teste de Grubb's (GRUBB'S; BECK, 1972) relatado pelo INMETRO (2020). A precisão foi determinada de acordo com a resolução da ANVISA supracitada, sendo expressa por meio da reprodutibilidade e calculada pelo coeficiente de variação (CV) (ANVISA, 2017). Ainda conforme RDC da ANVISA (2017), foi avaliada a exatidão do método através de três concentrações diferentes, com três replicatas para cada nível.

Sabendo das limitações desta técnica analítica, em determinadas etapas do trabalho foram realizadas análises via cromatografia líquida de alta eficiência, uma vez que esta apresenta maior sensibilidade, além de ser mais seletiva.

### **3.1.2 Identificação por cromatografia líquida de alta eficiência e extração dos fármacos**

As análises do monitoramento cinético, detecção e quantificação dos fármacos foram realizadas por meio de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) com detector de UV/Vis, utilizando um cromatógrafo (Shimadzu, modelo SPD 6A), equipado com uma coluna ULTRA C18 (5  $\mu$ m; 4,6 x 250 mm) operando em fase reversa. A fase móvel utilizada foi acetonitrila e água ultrapura em uma razão volumétrica de 65:35, com o tempo de corrida de 11 min e o fluxo de 1,0 mL·min<sup>-1</sup>.

Inicialmente, foram testados dois comprimentos de onda, 254 e 277 nm, conforme descritos por Lucena *et al.* (2022); VAIKOSEN *et al.* (2020); SHEWIYO *et al.* (2011). Para verificar a confiabilidade do método foi construída uma curva analítica utilizando a mistura dos fármacos estudados nas mesmas concentrações descritas para análise de UV/Vis. De modo a verificar a eficiência da metodologia proposta, foram avaliados os parâmetros listados no item 3.2.1.

Para a análise cromatográfica das amostras aquosas e do efluente sintético antes e após submissão ao POA foi necessária uma etapa de preparação das amostras. Para tal, foi utilizada a extração sólido-líquido (ESL), empregando cartuchos poliméricos Strata-X (500 mg/6 mL –

Phenomenex) operando em fase reversa, utilizando uma bomba peristáltica, com vazão de 10 mL·min<sup>-1</sup>, conforme descrito por Napoleão *et al.* (2018). Assim, a fase estacionária foi condicionada com 10 mL da fase móvel (acetonitrila/água ultrapura), passando, em seguida, 10 mL de água ultrapura. Posteriormente, foram percolados 50 mL da amostra e, por fim, realizou-se a eluição com 10 mL da fase móvel. Este volume foi então coletado e analisado via CLAE.

### 3.2 TRATAMENTO DOS FÁRMACOS UTILIZANDO PROCESSO FOTO-FENTON HETEROGÊNEO – SOLUÇÃO AQUOSA

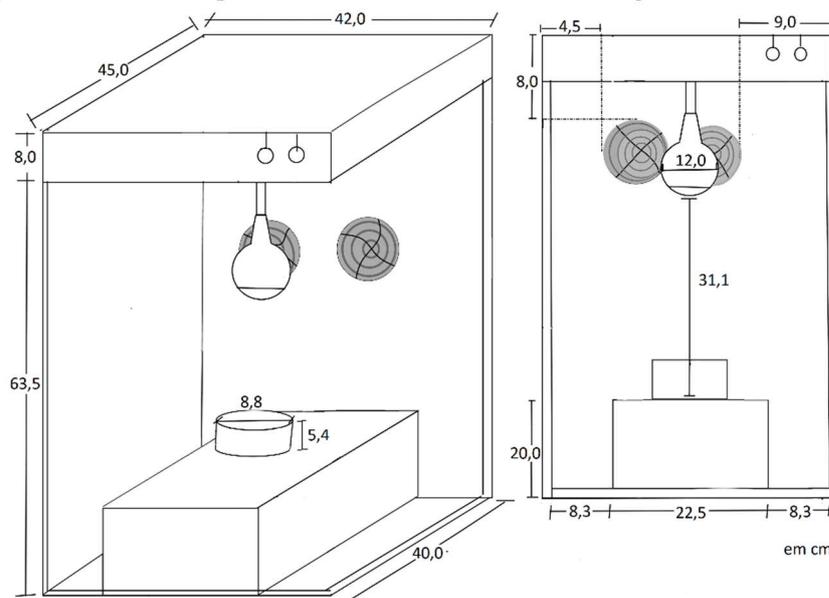
Nesta seção, a solução aquosa dos fármacos lamivudina e zidovudina foi estudada quanto a sua degradação frente ao processo foto-Fenton. Para tal, foram preparadas soluções aquosas contendo 15 mg·L<sup>-1</sup> de cada fármaco estudado. O agente oxidante utilizado foi o peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) 35% v/v (Êxodo), como catalisador utilizou-se piritita comercial e para ajuste do pH da solução foi preparada uma solução de ácido sulfúrico (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 5 mol·L<sup>-1</sup>.

Precedendo aos ensaios preliminares, foi realizado um processo de purificação do mineral utilizado, a piritita comercial, conforme descrito por Diao *et al.* (2017), que utilizaram uma solução de ácido nítrico (HNO<sub>3</sub>) 0,1 mol·L<sup>-1</sup>, etanol (Neon, 99,8%) e água destilada. Em seguida, o material foi levado a secagem em estufa (SP Labor) a 100 ± 2°C.

Inicialmente, visando avaliar se existe contributo adsorptivo no catalisador, a solução aquosa foi mantida em contato com a piritita, sem adição dos demais reagentes, por um tempo de 30 min em ausência de luz. As amostras antes e após este procedimento foram analisadas e quantificadas via espectrofotometria de UV/Vis.

Em seguida, passou-se a avaliação da degradação da solução aquosa, realizando ensaios de contributo da fotólise e da fotoperoxidação, assim como do processo foto-Fenton. Com base em estudo realizado por Lucena *et al.* (2022) utilizou-se 600 mg·L<sup>-1</sup> de concentração de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ([H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]) e 0,05 g de piritita para 100 mL de solução aquosa disposta em béqueres com altura 5,0 cm e diâmetro de 9,0 cm. No processo foto-Fenton o pH foi ajustado entre 3 e 4, considerado ideal para este tipo de reação (RUBEENA *et al.* 2018), o período de exposição aos POA foi de 120 min. Os ensaios foram conduzidos em reator de bancada com radiação solar artificial (*sunlight*) composto por uma lâmpada (300 W, Osram), revestido com folha de alumínio conforme descrito por Moura *et al.* (2021) e apresentado na Figura 4.

Figura 4 – Desenho esquemático do reator com radiação *sunlight*, com cotas em cm.



Fonte: adaptado de Moura *et al.* (2021)

Conforme observa-se na Figura 4, a solução de trabalho foi colocada no centro do aparato a uma distância de 31,1 cm da fonte luminosa. Vale ressaltar que a câmara de radiação utilizada é composta por dois *coolers* funcionando distintamente, de modo a garantir a entrada de ar frio e saída de ar quente. Todas as amostras foram quantificadas antes e após a realização dos ensaios de degradação por meio espectrofotômetro de UV/Vis, sendo a eficiência determinada por meio do percentual (%) de degradação da mistura dos fármacos. Como esta é uma etapa inicial do estudo, esta técnica analítica foi escolhida dado o baixo custo e rapidez operacional.

### 3.2.1 Determinação das melhores condições operacionais do processo foto-Fenton

Para obter um melhor desempenho das condições de degradação da mistura dos fármacos presentes na solução, foi realizado um planejamento fatorial (PF)  $2^2$  + ponto central (triplicata), totalizando 7 experimentos. Desse modo, foram avaliadas as variáveis massa de pirita (0,05 e 0,1 g) e  $[H_2O_2]$  (400 e 600  $mg \cdot L^{-1}$ ), fixando o pH entre 3 e 4. Os valores das variáveis foram determinados com base nos estudos realizados por Lucena *et al.* (2022), Santana *et al.* (2021). A matriz do PF está apresentada na Tabela 2.

Tabela 2 – Matriz do planejamento fatorial  $2^2 +$  ponto central (em triplicata) para degradação da mistura dos fármacos via foto-Fenton heterogêneo.

| Ensaio | Variáveis  |                                                        |
|--------|------------|--------------------------------------------------------|
|        | Pirita (g) | [H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ] (mg·L <sup>-1</sup> ) |
| 1      | - (0,05)   | - (400)                                                |
| 2      | + (0,1)    | - (400)                                                |
| 3      | - (0,05)   | + (600)                                                |
| 4      | + (0,1)    | + (600)                                                |
| 9      | 0 (0,075)  | 0 (500)                                                |
| 10     | 0 (0,075)  | 0 (500)                                                |
| 11     | 0 (0,075)  | 0 (500)                                                |

Fonte: A Autora (2023).

Os ensaios do planejamento fatorial, descritos na Tabela 2, foram realizados utilizando 100 mL da solução aquosa, por um período de exposição de 120 min ao tratamento empregando processo foto-Fenton. Os cálculos dos efeitos e a construção da carta de Pareto foram feitos com auxílio do *Statistica 10.0*.

Em seguida, de posse da melhor condição de trabalho, foram realizados testes adicionais para avaliar a influência da massa do catalisador e a forma de adição do agente oxidante (de forma fracionada ou total). Inicialmente fixou-se o valor da massa do catalisador e as concentrações iniciais de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> foram variadas em 300, 400, 500, 600 mg·L<sup>-1</sup>, sendo estes valores adicionados de forma total e em seguida, fracionados na metade e adicionados em 0 e 30 min, com tempo de exposição de 120 min. Posteriormente, com base para melhor [H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>] observada, avaliou-se a massa da pirita (0,03, 0,04, 0,05, 0,075, 0,1 g). Em todos os casos, foram utilizados 100 mL da solução aquosa dos fármacos, sendo a eficiência do tratamento avaliada com base no percentual de degradação e na quantificação do H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> residual. A determinação do agente oxidante foi feita por espectrofotometria de absorção molecular UV/Vis, utilizando o íon metavanadato (NH<sub>4</sub>VO<sub>3</sub>) como precursor, conforme estudo realizado por Santana *et al.* (2021). De posse dos resultados obtidos, empregando as melhores condições operacionais, foi avaliada a eficiência do processo em função da variação do volume da solução de fármacos em estudo (100, 200, 500, 1000 mL).

### 3.3 TRATAMENTO DOS FÁRMACOS UTILIZANDO PROCESSO FOTO-FENTON HETEROGÊNEO – EFLUENTE SINTÉTICO

Com base nas melhores condições experimentais empregadas no estudo cinético na matriz aquosa, foram realizados ensaios com efluente sintético contendo os fármacos lamivudina e zidovudina e os compostos estão apresentados na Tabela 3. Os componentes deste efluente contêm substâncias que simulam um efluente hospitalar, de acordo com estudo realizado por Santos *et al.* (2020).

Tabela 3 – Composição do efluente sintético.

| <b>Componentes</b>    | <b>Concentração</b>   |
|-----------------------|-----------------------|
| Zidovudina            | 15 mg·L <sup>-1</sup> |
| Lamivudina            | 15 mg·L <sup>-1</sup> |
| Glicose               | 15 mg·L <sup>-1</sup> |
| Ureia                 | 20 mg·L <sup>-1</sup> |
| Fosfato de amônio     | 20 mg·L <sup>-1</sup> |
| Sulfato de sódio      | 25 mg·L <sup>-1</sup> |
| Cloreto de sódio      | 25 mg·L <sup>-1</sup> |
| Carbonato de sódio    | 25 mg·L <sup>-1</sup> |
| Acetato de sódio      | 20 mg·L <sup>-1</sup> |
| Carbonato de magnésio | 25 mg·L <sup>-1</sup> |

Fonte: adaptado de Santos *et al.* (2020).

Inicialmente, semelhante a mistura de fármacos em solução aquosa foi realizada uma varredura espectral no espectrofotômetro de absorção molecular UV/Vis (Thermo Scientific) na faixa de 200 a 300 nm do efluente sintético descrito na Tabela 4. Esta avaliação foi realizada para verificar se houve mudança do  $\lambda$  de máxima absorbância. Em seguida, o efluente sintético foi submetido, empregando os melhores parâmetros operacionais estabelecidos da mistura de fármacos em solução aquosa, ao tratamento via processo foto-Fenton. As amostras antes e após o tratamento foram analisadas por meio de absorção molecular UV/Vis.

### 3.4 ESTUDO CINÉTICO

A avaliação da cinética de degradação das matrizes aquosa e sintética da mistura dos fármacos lamivudina e zidovudina se deu a partir dos resultados obtidos das melhores condições experimentais. Para a matriz aquosa, utilizou-se 100 mL da solução, sendo retiradas alíquotas de 3 mL nos tempos de 0, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 65, 75, 90, 95, 105, 120, 150, 180, 210, 240, 300 min. As alíquotas foram imediatamente quantificadas por absorção molecular UV/Vis, assim como as concentrações dos H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> residuais. A determinação do agente oxidante se deu com base na metodologia aplicada por Santana *et al.* (2021) para os tempos de 65, 95, 120, 150, 180, 210, 300 min. Vale ressaltar que de modo a garantir a confiabilidade do estudo foram realizados sete ensaios independentes, garantindo que o volume retirado de amostra nos tempos supracitados fosse inferior a 10%.

Análogo ao realizado para a solução aquosa, a partir dos melhores resultados obtidos para o efluente sintético foi investigada a cinética de degradação, retirando alíquotas de 3 mL nos tempos de 0, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330, 360, 390 e 420 min. Para esta etapa do estudo foram realizados 5 ensaios independentes, de modo a não comprometer o volume final da solução. Em seguida, as alíquotas foram quantificadas por absorção molecular UV/Vis. Também foram quantificadas as concentrações dos H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> residuais nos tempos 180, 300, 330, 360 e 420 min, empregando a metodologia descrita por Santana *et al.* (2021).

De modo a garantir uma maior confiabilidade dos resultados, o acompanhamento da cinética reacional das duas matrizes em estudo também foi feito através da técnica de CLAE. Para solução aquosa foram quantificados nos tempos de 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180 e 210 min, enquanto para a matriz sintética 0, 30, 60, 120, 180, 240, 300, 360 e 420 min.

Posteriormente, os dados experimentais foram ajustados aos modelos não lineares propostos Chan; Chu (2003) (Equação 10) Nichela *et al.* (2010) (Equação 12), descritos no item 2.5. Para os ajustes destes modelos aplicou-se o método de regressão não-linear (método dos mínimos quadrados), utilizando o *software Origin 8.0*.

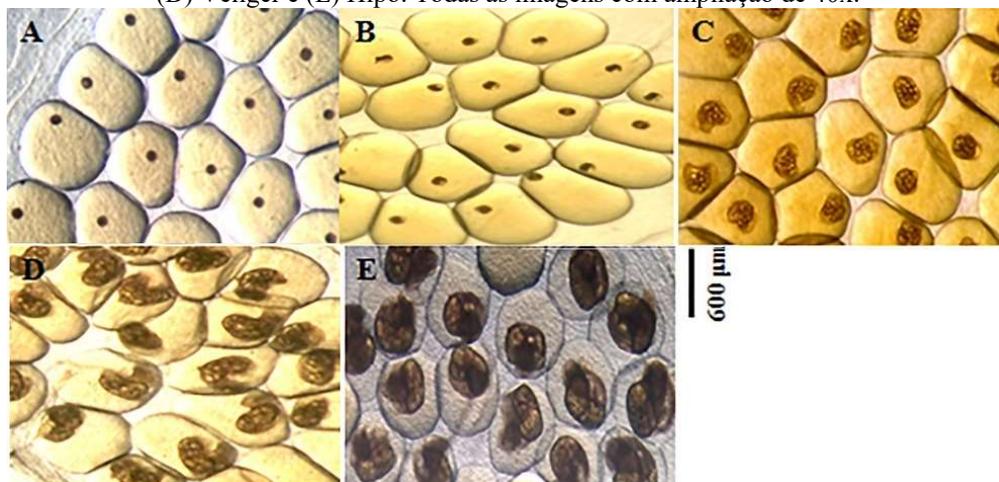
### 3.5 AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE

A avaliação da toxicidade das amostras antes e após o tratamento se deu utilizando diferentes organismos como sementes, moluscos e microcrustáceos, sendo os dois últimos realizados no Laboratório de Radiobiologia do Departamento de Biofísica e Radiobiologia da

UFPE, Recife, Pernambuco, Brasil. Os testes de toxicidade aguda com sementes foram realizados utilizando mostarda (*Brassica juncea*), rúcula (*Eruca vesicaria ssp. Sativa*) e repolho (*Brassica oleracea var. capitata*). A metodologia utilizada foi baseada no artigo de Santos *et al.* (2019). Assim, água destilada (controle negativo) e uma solução de ácido bórico 3% (controle positivo) foram utilizados, assim como as soluções da mistura de fármacos antes e após o tratamento via POA, com pH ajustado para  $7,0 \pm 0,2$ . Com o intuito de analisar os efeitos dos reagentes empregados (pirita e  $H_2O_2$ ) aos organismos, foram preparadas duas soluções, sendo a primeira composta por água destilada e a quantidade de catalisador utilizado nos ensaios via POA e a segunda contendo a concentração de  $H_2O_2$  residual encontrada no final da avaliação cinética (210 min de tratamento da solução aquosa e 420 min do efluente sintético). Os ensaios ocorreram por 120 h, à temperatura de  $25 \pm 1$  °C, com ausência de luz. Em cada placa de Petri foram dispostas 20 sementes em papel filtro (meio de suporte), em que foram umedecidas com 4 mL de cada solução em estudo, como descrito por Young *et al.* (2012). Ao final foram determinados os valores de ICR e IG utilizando as Equações 13 e 14 apresentadas no item 2.6.

Os ensaios de embriotoxicidade foram realizados conforme descrito por Rapado *et al.* (2011), empregando os embriões de *Biomphalaria glabrata*. O desenvolvimento embrionário dessa espécie foi descrito inicialmente por Kawano; Okazaki; Ré (1992), que a definiram em cinco estágios: blástula, gástrula, trocófora, veliger e hipo (Figura 5). Sendo o último, o mais desenvolvido, apresentando tentáculo bem formado, olhos, enrolamento e cobertura do corpo pela concha quase em sua totalidade (KAWANO; NAKANO; WATANABE, 2008).

Figura 5 – *Biomphalaria glabrata* diferentes estágios embrionários. (A) Blástula, (B) Gástrula, (C) Trocófora, (D) Veliger e (E) Hipo. Todas as imagens com ampliação de 40x.



Fonte: adaptado de Araújo *et al.* (2018).

Os embriões de *Biomphalaria glabrata* em estágio de blástula foram dispostos em placas de cultura celular de 24 poços (Prolab), em cada poço foram dispostos 100 embriões e adicionou-se 2 mL de cada solução de controle negativo (água destilada) (C-), solução aquosa antes do tratamento (SA-AT), solução aquosa depois do tratamento (SA-DT), efluente sintético antes do tratamento (ES-AT), efluente sintético depois do tratamento (ES-DT). Os ensaios foram realizados em triplicatas e os animais expostos durante 24 h às soluções listadas anteriormente. Em seguida, os embriões foram lavados com água filtrada e desclorada e mantidos em placas de Petri por 8 dias. Para verificar efeitos tóxicos foram analisados quanto a sua inviabilidade (malformados ou mortos) ou viabilidade (eclodidos) e quantificados no estereomicroscópio (Tecnival SQZ-SD4) em 24h, 48h e 8 dias.

Os testes utilizando moluscos foram baseados na metodologia realizada por Lima *et al.* (2019) com adultos pigmentados de *Biomphalaria glabrata* (*Schistosoma mansoni* negativo) coletados no município de São Lourenço da Mata (Pernambuco, Brasil), com cerca de 2 meses de idade. Para isso foram utilizados cinco grupos experimentais: C-, SA-AT, SA-DT, ES-AT, ES-DT. Para cada grupo foram separados 10 animais. Os ensaios foram realizados em triplicata para cada grupo, avaliando as taxas de mortalidade em 24 e 48 h. Os parâmetros relacionados a mortalidade avaliados foram a despigmentação da concha e ausência de movimentos corporais.

Os testes de genotoxicidade foram realizados de acordo com Siqueira *et al.* (2021), utilizando lâminas com 100 µL de hemolinfa coletadas individualmente após a exposição aguda (48h) dos caramujos de *Biomphalaria glabrata* vivos de cada solução (C-, SA-AT, SA-DT, ES-AT e ES-DT). Em seguida, foram adicionados 100 µL de solução de Ringer (pH 7,1 ± 0,4) em ácido etilenodiaminotetracético (EDTA, CAS 60-00-4, Sigma-Aldrich) na concentração de 10 mmol·L<sup>-1</sup>. Posterior a esta etapa, as lâminas foram dispostas em câmara escura e úmida por 30 min. Ao final do período, os hemócitos foram fixados com adição de 200 µL de glutaraldeído 1% (CAS 111-30-8, solução grau I, 25% em H<sub>2</sub>O, Sigma-Aldrich) em solução de Ringer 1% (v/v) por 5 min. Por fim, as lâminas foram lavadas com água destilada e coradas com giemsa diluído em solução de Ringer 1% (v/v) por 20 min.

Em seguida, foi realizado o ensaio cometa, descrito por Singh *et al.* (1988) e adaptado por Siqueira *et al.* (2021). Foram utilizados 50 µL de uma solução corante de SYBR safe (Invitrogen) (1:500 em razão volumétrica) para corar as lâminas. Logo após os danos ao material genético após exposição aguda foram analisados em microscópio de fluorescência com filtro de excitação de 450 a 490 nm (Nikon H550L), filtro de emissão de 500 a 550 nm e

filtro de barreira de 495 nm. Conforme Siqueira *et al.* (2021), a determinação do grau de dano ao DNA em hemócitos foi baseada no parâmetro *Score DI* (índice de danos) (Equação 15).

$$\text{Score DI} = 0 (\text{dano } 0) + 1 (\text{dano } 1) + 2 (\text{dano } 2) + 3 (\text{dano } 3) + 4 (\text{dano } 4) \quad (15)$$

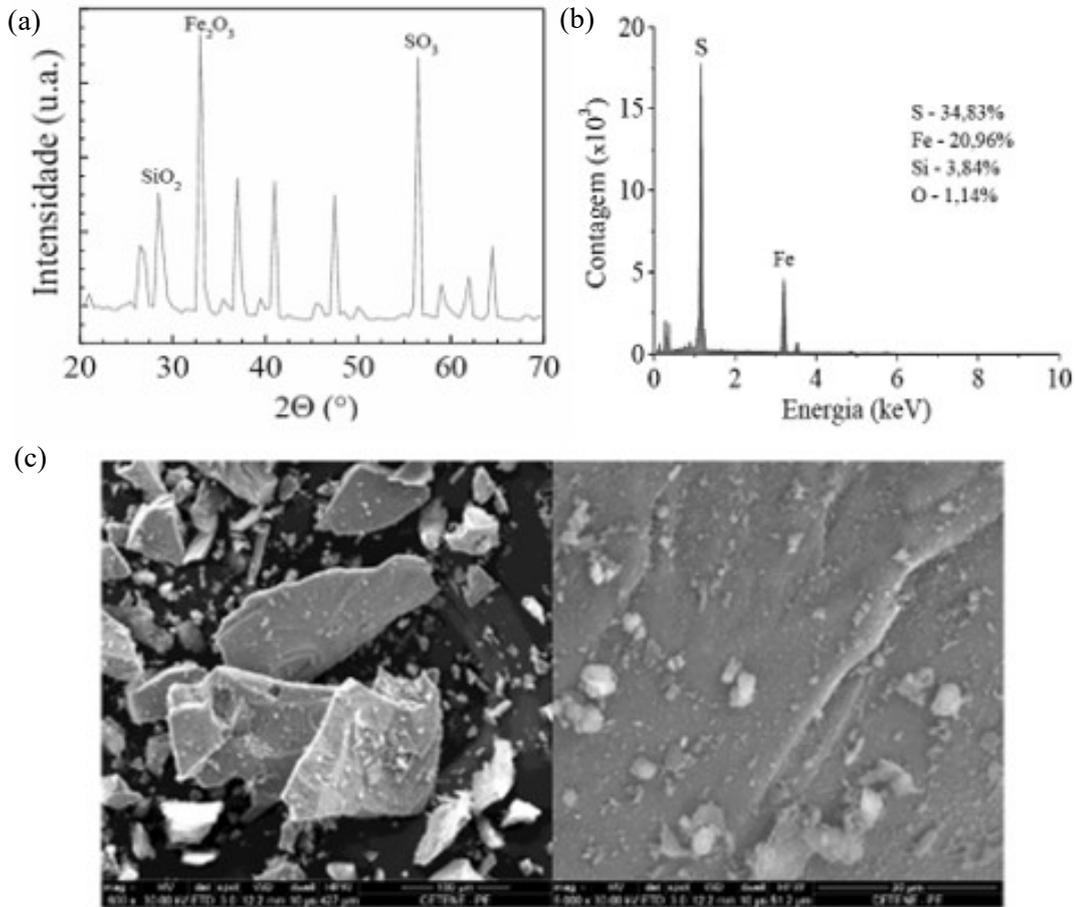
Os núcleos observados foram divididos em cinco categorias (de 0 a 4), de acordo com o dano genético. Sendo, 0 indicando que não houve danos, e as categorias de 1 a 4 sinalizando o dano em níveis crescentes.

Paralelo aos bioensaios anteriores, também foram realizados testes de avaliação de ecotoxicidade utilizando o microcrustáceo da espécie *Artemia salina* (Brine Shrimp Co., Mackay Marine®, Great Salt Lake, UT, EUA) com base na metodologia descrita por Aguiar *et al.* (2022). Inicialmente os ovos foram colocados em um béquer com 500 mL de água do mar e aeração constante, sendo mantido à temperatura ambiente em 25 °C durante 48 h. Após a eclosão, foram coletadas 10 larvas para cada grupo experimental (controle negativo (água do mar), controle positivo (1,0 mg·L<sup>-1</sup> de niclosamida), solução aquosa antes do tratamento, solução aquosa depois do tratamento, efluente sintético antes do tratamento e efluente sintético depois do tratamento), com o auxílio do estereomicroscópio (Wild M3B, Heerbrugg, Suíça). Os ensaios foram realizados em quadruplicata. Sendo avaliados após 48 h a mortalidade e sobrevivência dos indivíduos.

### 3.6 PURIFICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO CATALISADOR

Inicialmente, a pirita comercial utilizada foi caracterizada por Santana *et al.* (2022) e trata-se de um trabalho realizado pelo grupo de pesquisa a etapa de caracterização da pirita antes do emprego nos tratamentos foi realizada apenas uma vez, estando os dados das análises de difratometria de raios X (DRX), microscopia eletrônica de varredura (MEV) e análise semi-quantitativa de energia dispersiva (EDS) apresentados na Figura 6.

Figura 6 – (a) Difratograma de raio X da pirita comercial antes do tratamento, (b) Análise semiquantitativa da pirita antes do POA obtida através da técnica de energia dispersiva (EDS) e Microscopia eletrônica de varredura da pirita antes do POA (c) ampliação de 600x e (d) 5000x.



Fonte: adaptado de Santana *et al.* (2022).

Conforme pode ser observado na Figura 6 (a), Santana *et al.* (2022) observaram que os picos de difração em  $2\theta$  de  $28,42^{\circ}$ ,  $33,00^{\circ}$ ,  $37,10^{\circ}$ ,  $41,03^{\circ}$ ,  $47,50^{\circ}$ ,  $56,48^{\circ}$ ,  $59,01^{\circ}$ ,  $61,52^{\circ}$  e  $64,52^{\circ}$ , indexados respectivamente a (111), (200), (210), (211), (220), (311), (222), (023) e (321) ao plano de reflexão correspondem à pirita conforme *Joint Committee on Powder Diffraction Standards (JCPDS)*, padrão 00-042-1340. Perfis semelhantes foram observados por Venkateshalu *et al.* (2018), Kalantary *et al.* (2019) e Zeng *et al.* (2019). Na Figura 6 (b) os autores constataram que Fe (20,96%) e S (34,83%), são os elementos majoritários, característico da pirita. É interessante destacar que a presença do pico em C se deve a preparação da amostra realizada com fita condutora de carbono. As análises de MEV revelam que a pirita possui uma superfície desigual, com uma configuração irregular e distribuição assimétrica das partículas de  $\text{FeS}_2$ . Essa morfologia também foi observada por Lian *et al.* (2019), Zeng *et al.* (2019).

Por fim, realizou-se a análise de adsorção/dessorção de N<sub>2</sub>, em que Santana *et al.* (2022) obtiveram uma área superficial igual 3,609 m<sup>2</sup>·g<sup>-1</sup>, com poros de diâmetro médio de 3,315 nm e volume de 0,004 cm<sup>3</sup>·g<sup>-1</sup>. Esses valores mostram que a pirita utilizada apresenta baixa porosidade, desfavorecendo processos adsorptivos, o que é apropriado para o emprego como catalisador no tratamento de contaminantes via POA. Após a caracterização, o material foi empregado como catalisador na degradação da mistura dos fármacos lamivudina e zidovudina via sistema foto-Fenton para duas matrizes: solução aquosa e efluente sintético.

Após aplicado os tratamentos o material foi caracterizado pelas técnicas de difratometria de raios X (DRX), microscopia eletrônica de varredura (MEV) e a análise semi-quantitativa de energia dispersiva (EDS), e adsorção/dessorção de N<sub>2</sub>, seguindo os parâmetros utilizados por Santana *et al.* (2022), conforme descrito na Tabela 4.

Tabela 4 – Metodologias aplicadas para caracterização da pirita através das técnicas de difratometria de raios X, microscopia eletrônica de varredura e Análise semi-quantitativa de energia dispersiva.

| <b>Equipamentos utilizados</b>                                              | <b>Parâmetros aplicados</b>                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Difratômetro de raios X<br>(BRUKER D2-PHASER)<br>com radiação Cu K $\alpha$ | $\lambda = 0,15406$ nm<br>Passo angular = 0,5°<br>Faixa angular = entre 5 e 80° (2 $\theta$ )<br>Velocidade de varredura = 1,2°·min <sup>-1</sup><br>Velocidade de rotação do goniômetro = 15 rpm |
| Microscópio eletrônico<br>de varredura<br>(MEV Quanta 200FEG)               | Tensão de aceleração = 30 kV<br>Distância de trabalho = 12 a 15 mm                                                                                                                                |
| Microscópio eletrônico<br>de varredura<br>(MEV Quanta 200FEG)               | <i>spot</i> = 5,5<br>Distância de trabalho = 11,3 mm<br>Tensão de aceleração = entre 20 e 30 kV                                                                                                   |

Fonte: adaptado de Santana *et al.* (2022)

Na Tabela 4, é importante ressaltar que visando minimizar os efeitos da fluorescência do ferro durante a análise de DRX, foi empregado um feixe convergente de 1 mm, *air-scatter* de 3 mm e filtro de Ni de 0,5 mm. Para tal, confeccionou-se uma pastilha de pirita com a amostra pura em granulometria  $\leq 74$   $\mu$ m. Esta foi condicionada em um porta amostra e compactada com a ajuda de uma placa de vidro. No que tange a análise de MEV, a amostra na forma de pó foi depositada em uma fita de carbono e depositada em um suporte.

### 3.7 ENSAIOS DE REÚSO DO CATALISADOR

Foi verificada a possibilidade de reutilização do catalisador a longo prazo. Determinou-se o rendimento após vários ciclos, até perceber uma perda de eficiência do processo de tratamento ( $\geq 5\%$  entre os ciclos sucessivos).

Desse modo, utilizou-se as condições do estudo cinético, após o fim de cada ciclo de tratamento. Assim, após cada rodada de tratamento, a pirita foi separada por filtração simples (empregando papel de filtro faixa branca), lavada com água destilada e seco em estufa a 80 °C durante 2 h. Este procedimento foi baseado na metodologia utilizada por Shi *et al.* (2018).

### 3.8 DETERMINAÇÃO DO FERRO DISSOLVIDO

Os minérios de ferro empregados como catalisadores heterogêneos em tratamento via POA liberam íons de ferro para solução, de modo que o processo pode passar a ter um contributo como reação homogênea. Deste modo, a presença de ferro dissolvido foi avaliada por espectrometria de absorção atômica em chama (Varian AA 240 FS). A identificação e quantificação do metal foi realizada em 248,3 nm, empregando uma mistura de ar-C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>, através de duas curvas analíticas com faixas lineares de 0,04 a 1 mg·L<sup>-1</sup> e de 1 a 5 mg·L<sup>-1</sup>.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste capítulo estão descritos os resultados encontrados da degradação dos fármacos lamivudina e zidovudina em duas matrizes (solução aquosa e efluente sintético), empregando processo foto-Fenton heterogêneo, utilizando a pirita como catalisador. Também estão apresentados os dados referentes às metodologias de identificação destes compostos, assim como da avaliação cinética do tratamento proposto e da toxicidade frente a diferentes organismos.

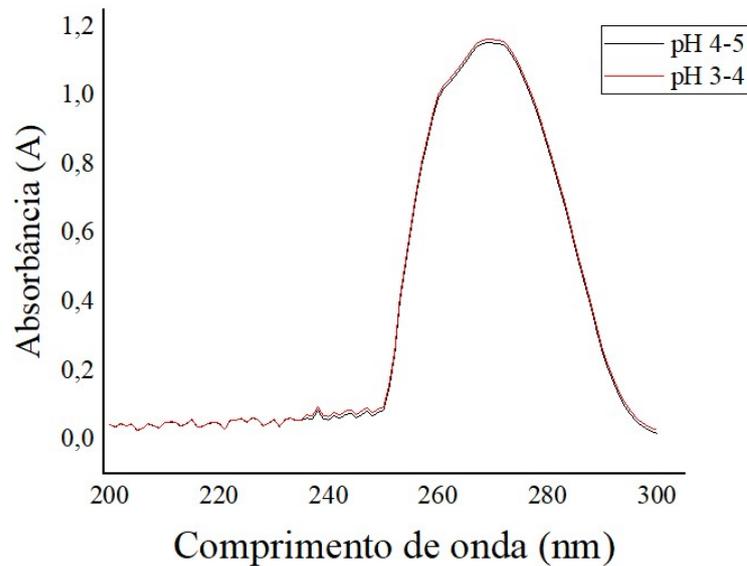
### 4.1 METODOLOGIA ANALÍTICA PARA IDENTIFICAÇÃO E QUANTIFICAÇÃO DOS FÁRMACOS EMPREGANDO

Inicialmente, os fármacos foram identificados conforme descrito no item 3.1. Para isso, foram utilizadas duas técnicas analíticas para monitoramento do tratamento: espectrofotometria de absorção molecular na região ultravioleta/visível (UV/Vis) e a segunda utilizando cromatografia líquida de alta eficiência com detector de UV/Vis (CLAE). Esta última foi utilizada de forma complementar, sendo aplicada para a etapa do estudo cinético para as duas matrizes avaliadas.

#### 4.1.1 Análise por espectrofotometria de absorção molecular ultravioleta/visível

Para definição do  $\lambda$  de máxima absorbância foi realizada uma análise da solução aquosa contendo a mistura dos fármacos lamivudina e zidovudina, através de uma varredura espectral de 200 a 300 nm, em duas faixas de pH, (1) entre 3 e 4 e (2) pH natural da solução (entre 4 e 5). Além de verificar o comprimento de máxima absorbância, pôde-se verificar se este sofreu deslocamento considerando as faixas de pH, conforme pode ser observado na Figura 7.

Figura 7 – Espectro da mistura dos fármacos lamivudina e zidovudina para uma concentração de  $15 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  em diferentes faixas de pH.



Fonte: A Autora (2023).

Observa-se na Figura 7 que o pico característico da mistura dos fármacos foi evidenciado em 269 nm, valor análogo ao encontrado por Lucena *et al.* (2022). Ainda se nota que a variação de pH não promoveu o deslocamento da banda, sendo possível a quantificação no  $\lambda$  selecionado independente do pH utilizado nos ensaios de degradação.

Definido o comprimento de onda, foi então construída uma curva analítica na faixa de 1 a  $20 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  da mistura dos fármacos. Para garantir a confiabilidade dos resultados determinou-se os parâmetros referentes a validação da metodologia, sendo o limite de detecção (LD) e limite de quantificação (LQ) iguais a  $0,09 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  e  $0,26 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ , respectivamente. Avaliou-se a linearidade a partir do coeficiente de correlação ( $r$ ), onde se obteve 0,999, superior aos valores estabelecidos pela ANVISA ( $> 0,99$ ). Além disso, os valores obtidos para  $G_{<}$  e  $G_{>}$  (Teste de Grubbs) para oito repetições de cada um dos pontos da curva foram inferiores a 2,13, indicando a linearidade do método. Esses resultados estão expostos na Apêndice A.

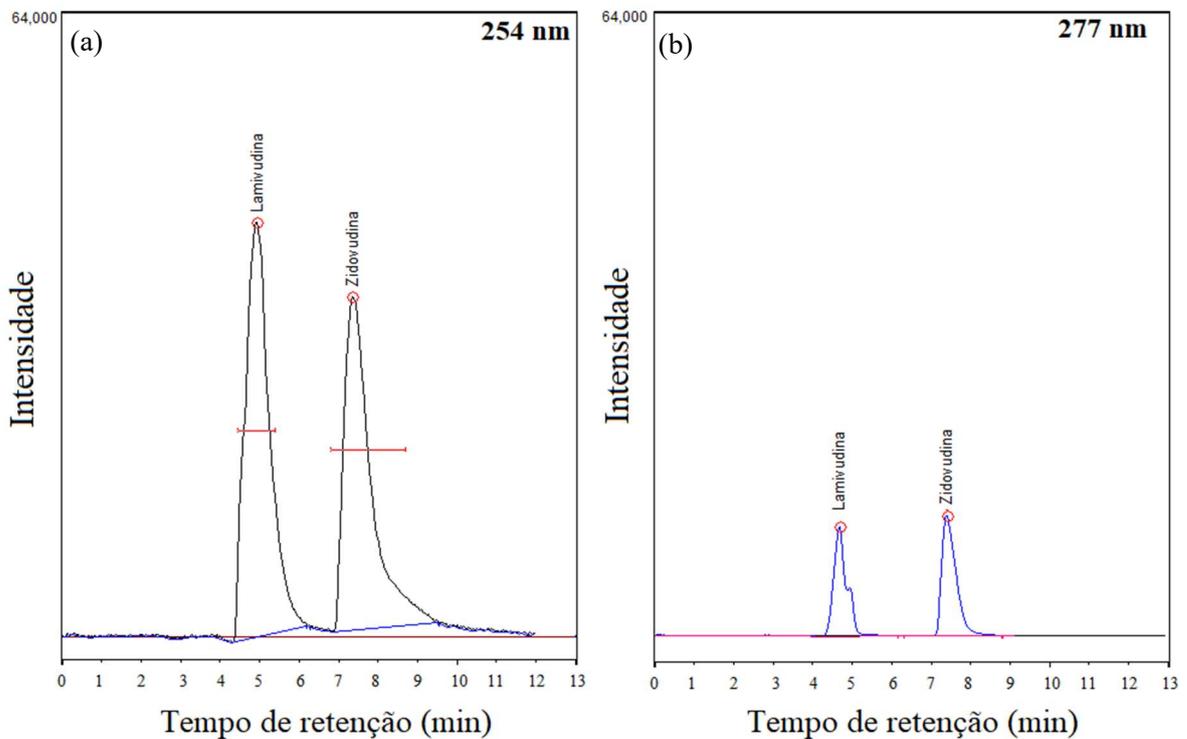
Segundo o DOQ-CGCRE-008 do INMETRO (2020) a precisão pode ser determinada pelo coeficiente de variação (CV) em condições de reprodutibilidade. Foi obtido um CV entre 0,52 e 4,13%, portanto, dentro do critério de aceitação para este parâmetro (Apêndice B). A exatidão foi calculada em três níveis de concentração (com ensaios realizados em triplicatas). Em todos os níveis estudados, o valor máximo foi de 5%, não excedendo o limite determinado pela resolução RDC 166/17 da ANVISA (ANVISA, 2017). Os resultados de validação encontram-se na Apêndice C. Assim, mostram que a metodologia é adequada ao uso e gera

resultados confiáveis, em seguida, passou-se para a etapa de avaliação dos compostos via CLAE.

#### 4.1.2 Análise por cromatografia líquida de alta eficiência e extração dos fármacos

A identificação dos fármacos lamivudina e zidovudina de maneira individual e em mistura por CLAE foi testada em dois  $\lambda$ , sendo eles 254 nm e 277 nm. Estes comprimentos de onda foram definidos de acordo com Lucena *et al.* 2022 e os cromatogramas obtidos encontram-se dispostos na Figura 8.

Figura 8 – Cromatograma para a mistura dos fármacos lamivudina e zidovudina em uma concentração de 15  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ . (a)  $\lambda = 254 \text{ nm}$ . (b)  $\lambda = 277 \text{ nm}$ .



Fonte: A Autora (2023).

Conforme apresentado na Figura 8 (a), para os  $\lambda$  investigados observou-se uma boa separação dos picos, indicando a seletividade do método. Todavia, na Figura 8 (b), observa-se que  $\lambda$  de 277 nm o sinal analítico apresenta uma baixa intensidade. Dessa forma, o  $\lambda$  de 254 nm foi adotado, nele percebe-se que a lamivudina foi detectada em uma faixa de tempo de retenção de 4,9 a 5,1 min e a zidovudina entre 7,8 a 8,0 min. Em seguida, foi realizada a validação da metodologia para identificação e quantificação dos fármacos empregando esta metodologia. Para isso, preparou-se curvas analíticas na faixa de 1 a 20  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ , em que foram analisados os parâmetros: linearidade, precisão, exatidão, LD e LQ. Os limites de detecção e

de quantificação foram iguais a  $0,11 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  e  $0,36 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ , respectivamente, para zidovudina e  $0,17 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  e  $0,53 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  para lamivudina. O coeficiente de correlação ( $r$ ) obtido foi de 0,998 para zidovudina e 0,999 para lamivudina, valores superiores ao exigido pela ANVISA ( $> 0,99$ ). Os valores para  $G_{<}$  e  $G_{>}$  (Teste de Grubbs) foram inferiores a 2,13 para ambos os fármacos (Apêndice A).

Por meio da reprodutibilidade foi obtido o coeficiente de variação (CV), o valor para lamivudina foi entre 3,63 a 8,06% e 2,37 a 10,21% para zidovudina. Segundo Gad (2007) o valor máximo exigido para compostos farmacêuticos é 20%, estando os valores abaixo desse limite, os resultados encontram-se dispostos no Apêndice B. Calculou-se a exatidão em três níveis de concentração (com ensaios realizados em triplicatas). Para todos os níveis estudados, o valor máximo foi de 9% (Apêndice C), não extrapolando o valor determinado pela RDC 166/17 da ANVISA (2017).

## 4.2 PROCESSO FOTO-FENTON HETEROGÊNEO – SOLUÇÃO AQUOSA

Inicialmente foram realizados ensaios do contributo adsorptivo utilizando o catalisador, no entanto, foi verificado que não remoção dos contaminantes no tempo de exposição de 30 min. Em seguida, foram executados ensaios preliminares envolvendo os processos de fotólise, fotoperoxidação e foto-Fenton para a mistura aquosa dos fármacos lamivudina e zidovudina empregando a lâmpada *sunlight* durante 120 min. Foi verificado que não houve degradação para os dois primeiros processos. Com isso, percebe-se que o uso isolado de radiação solar artificial e desta combinada apenas com o agente oxidante  $\text{H}_2\text{O}_2$  não é suficiente para promover a degradação dos fármacos em estudo.

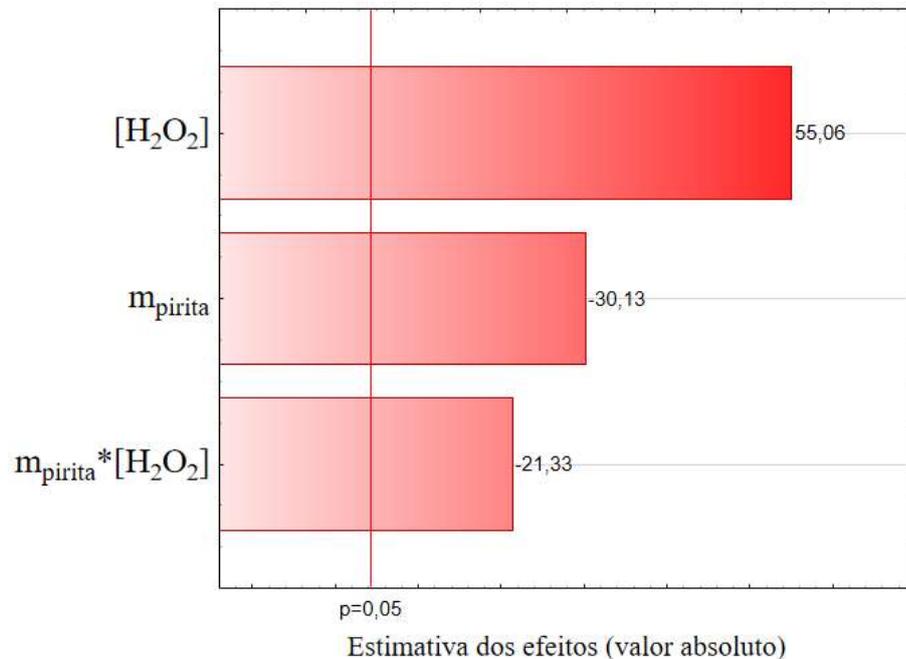
Por outro lado, o processo foto-Fenton apresentou eficiência, atingindo degradações médias de 60% nos primeiros 60 min e 73% após 120 min de tratamento, demonstrando resultados favoráveis para o uso da pirita como catalisador. Desse modo, seguiu-se a realização do planejamento fatorial afim de determinar as melhores condições operacionais para o processo foto-Fenton.

### 4.2.1 Determinação das melhores condições operacionais do processo foto-Fenton

Com o objetivo de melhorar o desempenho do processo foto-Fenton empregou-se um planejamento fatorial  $2^2$  + ponto central (triplicata) conforme descrito no item 3.2.1. A partir

dos resultados alcançados pelo estudo foram geradas cartas de Pareto, com nível de confiança de 95%, utilizando o software *Statistica 10.0* (Figura 9).

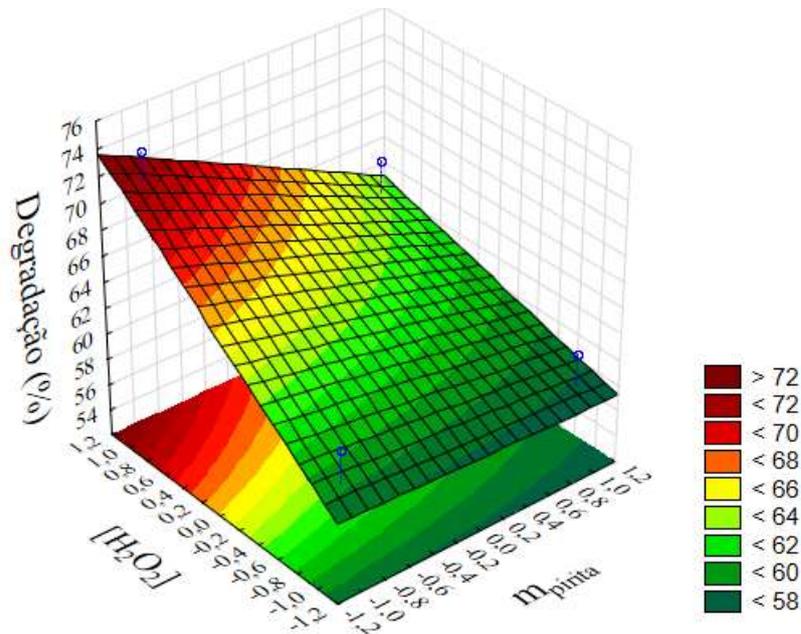
Figura 9 – Carta de Pareto associado ao planejamento fatorial  $2^2$  + ponto central (triplicata) para a degradação da mistura dos fármacos lamivudina e zidovudina empregando o sistema foto-Fenton/*sunlight*/pirita – erro puro igual a 0,25.



Fonte: A Autora (2023).

Analisando a Figura 9, nota-se que os efeitos significativos ao processo ultrapassam a linha tracejada (p). Ou seja, todos os efeitos principais, assim como as interações entre [H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>] e m<sub>pirita</sub> exercem influência sobre a variável resposta no nível de confiança estudado. Desse modo, para que se possa determinar a melhor condição de trabalho deve-se analisar as variáveis de forma conjunta. Para isso, se faz necessário a geração da superfície de resposta, sendo esta apresentada na Figura 10.

Figura 10 – Avaliação da interação significativa para a degradação das misturas dos fármacos lamivudina e zidovudina: superfície de resposta para  $[H_2O_2]$  versus  $m_{pirita}$

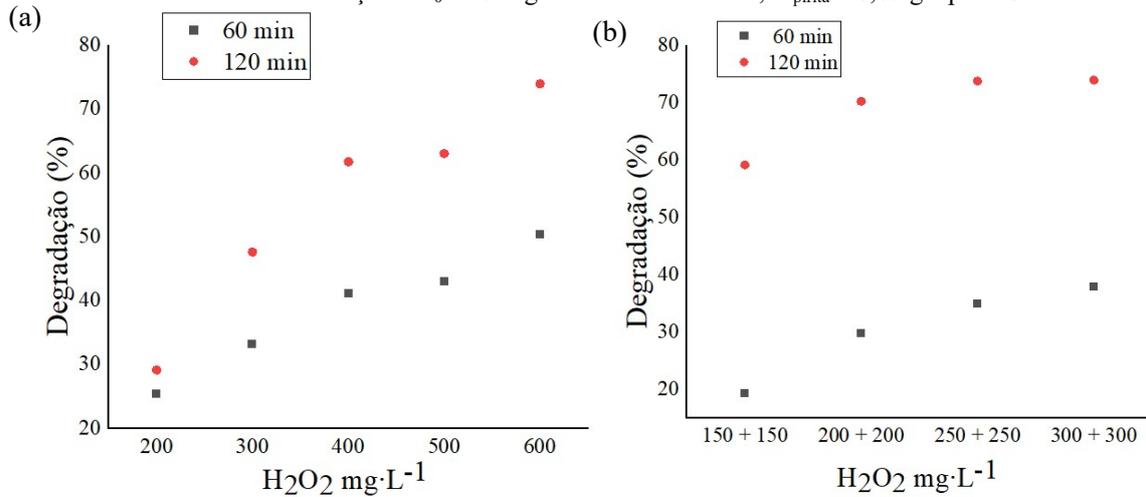


Fonte: A Autora (2023).

É possível destacar na Figura 10 que uma maior degradação foi obtida ao utilizar o maior valor de  $[H_2O_2]$  e menor nível de  $m_{pirita}$ . Esses valores correspondem a 0,05 g para massa de pirita e  $600 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  para concentração de  $H_2O_2$ . Para estas condições foi obtido 73,97% de degradação da mistura dos fármacos em estudo.

Com base na superfície de resposta percebeu-se que a concentração do agente oxidante, assim como a massa do catalisador poderiam ser otimizados, dessa forma foi realizado um estudo univariado destes parâmetros operacionais. Inicialmente, fixou-se a massa do catalisador em 0,05g, variando a forma de adição do oxidante ao meio, sendo a primeira a adição única no início do tratamento (200, 300, 400, 500,  $600 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ , no tempo 0 min) e a segunda maneira fracionada em dois períodos, em 0 min e em 30 min (150, 200, 250,  $300 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ , em ambos os tempos, totalizando 300, 400, 500,  $600 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ). Na Figura 11 tem-se os dados da eficiência do processo foto-Fenton em relação a análise da  $[H_2O_2]$ .

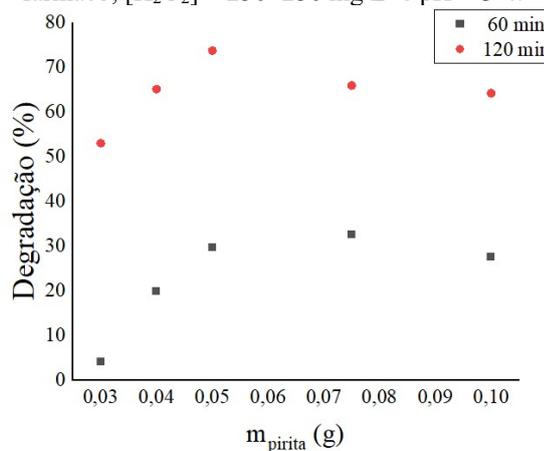
Figura 11 – Estudo univariado da influência da  $[H_2O_2]$  (a) em uma única adição e (b) adição de forma fracionada. Condições:  $C_0 = 15 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  de cada fármaco;  $m_{\text{pirita}} = 0,05 \text{ g}$  e  $\text{pH} = 3-4$ .



Fonte: A Autora (2023).

Como pode ser verificado na Figura 11 (a) a adição única de  $H_2O_2$  conduziu a 74% de eficiência em 120 min de tratamento. Na adição fracionada de  $H_2O_2$ , Figura 11 (b), uma diferença inferior a 2% de degradação entre a adição de  $300 + 300 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  (71,52%) e  $250 + 250 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  (70,25%). Portanto, com objetivo de melhorar a eficiência e diminuir os custos operacionais a última concentração foi selecionada. Em seguida, fixada a concentração de  $H_2O_2$  realizou-se a variação da massa do catalisador, cujos resultados estão apresentados na Figura 12.

Figura 12 – Estudo univariado da influência da massa da pirita ( $m_{\text{pirita}}$ ). Condições:  $C_0 = 15 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  de cada fármaco;  $[H_2O_2] = 250+250 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  e  $\text{pH} = 3-4$ .

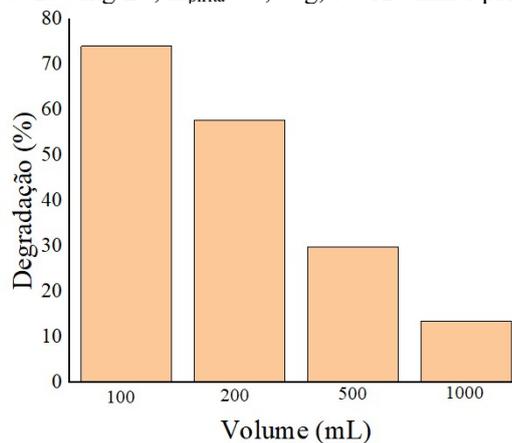


Fonte: A Autora (2023).

Analisando a Figura 12, percebe-se que a eficiência do tratamento aumentou ao fazer uso de 0,03 a 0,05 g de pirita, diminuindo na sequência. Resultado semelhante foi apresentado por Bensalah; Dbira; Bedoui (2019) em que o acréscimo do catalisador prejudicou o desempenho do processo devido a ocorrência de uma autoinibição do radical oxidante. Portanto, a melhor condição experimental se deu para 0,05 g de massa do catalisador em que se obteve 70,25% de degradação dos contaminantes.

De posse dos resultados obtidos, empregando o melhor desempenho operacional ( $[H_2O_2] = 250+250 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ;  $m_{\text{pirita}} = 0,05 \text{ g}$ ;  $t = 120 \text{ min}$  e  $\text{pH} = 3-4$ ), foi testada a eficiência do processo ao variar o volume (100, 200, 500, 1000 mL) da solução de fármacos em estudo. Os resultados obtidos estão dispostos na Figura 13.

Figura 13 – Estudo da influência da variação do volume. Condições:  $C_0 = 15 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  de cada fármaco;  $[H_2O_2] = 250+250 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ;  $m_{\text{pirita}} = 0,05 \text{ g}$ ;  $t = 120 \text{ min}$  e  $\text{pH} = 3-4$



Fonte: A Autora (2023).

Através da Figura 13 constata-se uma diminuição da degradação dos contaminantes com o aumento do volume. Este resultado está de acordo com estudos de Moura *et al.* (2022) que verificaram uma diferença na eficiência do tratamento proposto em torno de 10% ao elevar o volume de amostra. Os autores atribuíram a ocorrência a dispersão dos fótons emitidos ao atingir o meio reacional. Eles relatam ainda que a uma distância de 9 cm do ponto central da lâmpada do reator houve uma perda da metade da intensidade, afetando assim na radiação que atinge a solução de fármacos.

Dessa forma, verificou-se que a degradação da mistura dos fármacos lamivudina e zidovudina em solução aquosa empregando a lâmpada *sunlight* foi mais eficiente utilizando a adição de  $H_2O_2$  de forma fracionada em 0 e 30 min,  $250 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  em cada tempo,  $m_{\text{pirita}}$  igual a 0,05 g e  $\text{pH}$  entre 3 e 4. Para estas condições foi realizada a avaliação cinética desse sistema via absorção molecular UV/Vis e cromatografia líquida de alta eficiência com detector por

UV/Vis. Estes resultados serão apresentados mais adiante, logo após a apresentação dos resultados obtidos para determinação das melhores condições operacionais para segunda matriz em estudo, o efluente sintético.

### 4.3 TRATAMENTO DOS FÁRMACOS UTILIZANDO PROCESSO FOTO-FENTON HETEROGÊNEO – EFLUENTE SINTÉTICO

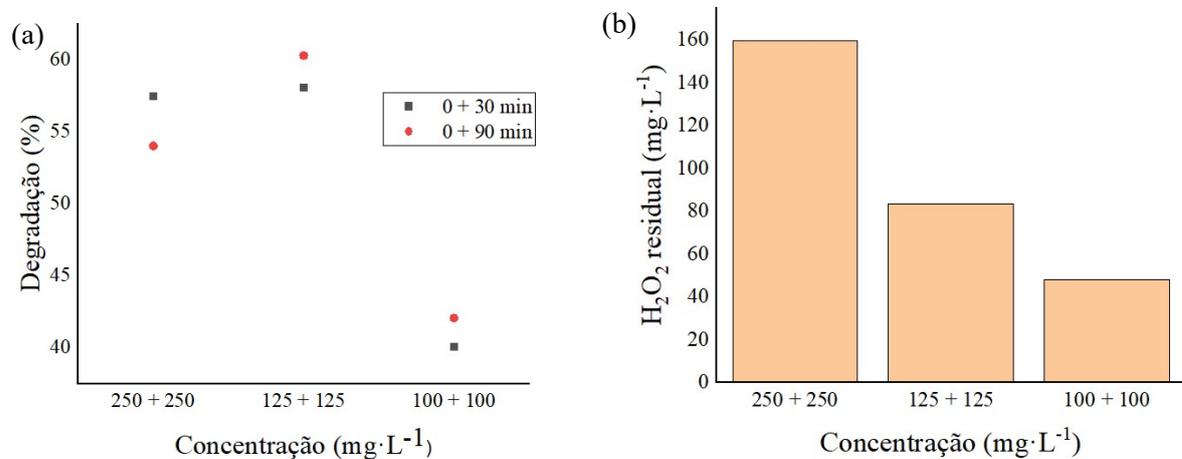
Visando aplicar a metodologia de tratamento em matrizes mais complexas, avaliou-se a aplicação do POA em efluente sintético, conforme descrito no item 3.4.

#### 4.3.1 Melhores condições das condições operacionais

Com base nas melhores condições experimentais obtidas para tratamento da matriz aquosa, foram conduzidos ensaios com tempo de reação de 210 min para efluente sintético. Para as condições utilizadas, obteve-se uma taxa de degradação de 20,75%, inferior ao encontrado para solução aquosa, o que era esperado dada a complexidade da amostra. Ao aumentar o período de exposição para 270 min foi observado 46,77% de degradação, atingindo 57,42% após 360 min. Dessa forma, viu-se a necessidade de estender o tempo de reação visando o aumento do percentual de degradação dos contaminantes, uma vez que a reação não havia entrado em equilíbrio.

Assim, os ensaios variando os parâmetros operacionais foram realizados. Inicialmente, variou-se a concentração do peróxido de hidrogênio de 500 a 200 mg·L<sup>-1</sup> e o tempo de adição deste agente oxidante: 1) no tempo de adição da solução aquosa (em 0 min e 30 min) e 2) em 0 min e 90 min. Para ambos os casos o período de exposição foi ajustado para 360 min, após observar um aumento na degradação dos contaminantes. As concentrações de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> residuais foram analisadas e os resultados desta análise e da eficiência do tratamento estão apresentados na Figura 14.

Figura 14 – Estudo para otimização das condições operacionais para o efluente sintético. (a) Degradação do efluente sintético com adição do  $\text{H}_2\text{O}_2$  em dois tempos (0 e 30 min; 0 e 90 min). Condições:  $C_0 = 15 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  de cada fármaco;  $m_{\text{pirita}} = 0,05 \text{ g}$ ;  $t = 360 \text{ min}$  e  $\text{pH} = 3-4$ . (b) Concentração do  $\text{H}_2\text{O}_2$  residual para diferentes concentrações.



Fonte: A Autora (2023).

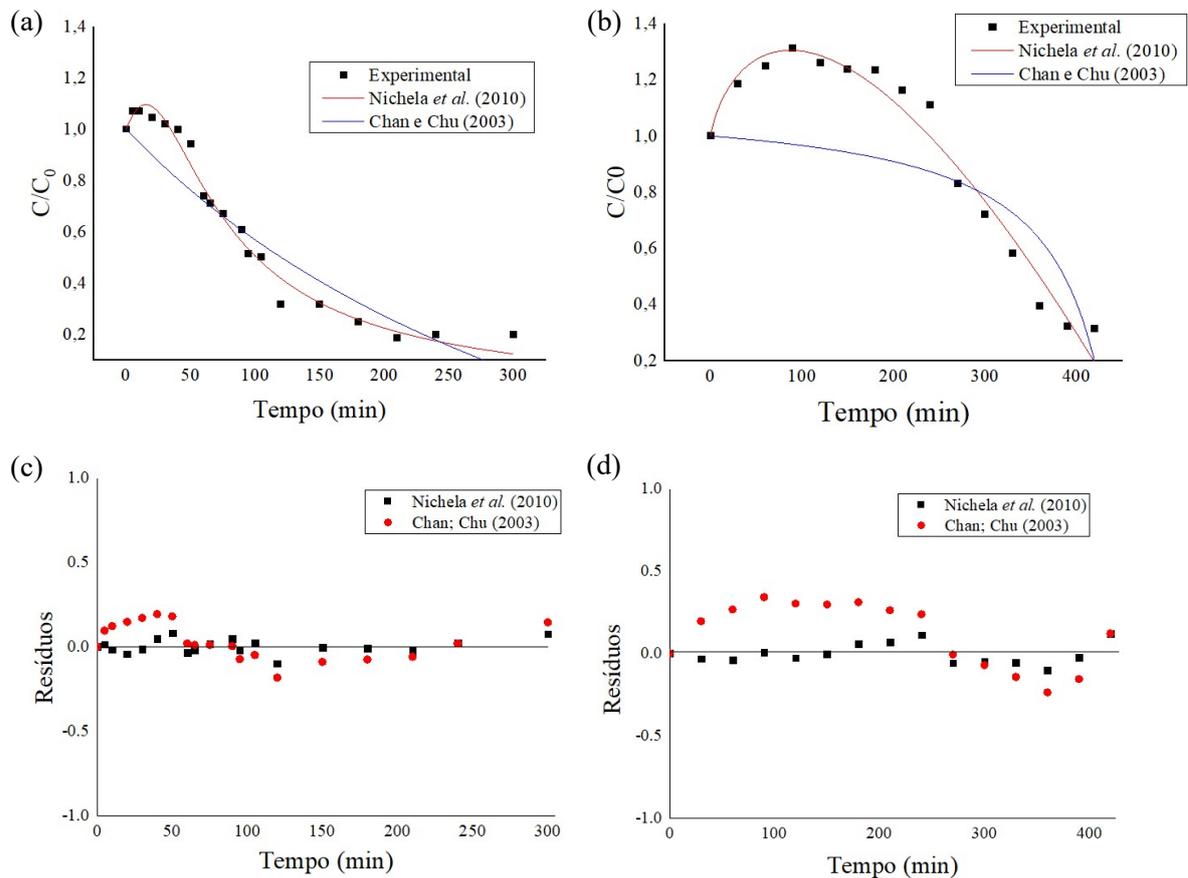
Observa-se na Figura 14 (a) e (b) que ao aplicar as condições operacionais utilizadas para a solução aquosa no efluente sintético resulta ao final do tratamento (360 min) obtém-se uma elevada concentração de  $\text{H}_2\text{O}_2$  residual ( $159,36 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ). Isto explica a diminuição do percentual de degradação (57,42%) encontrado. Segundo estudo de Galeano *et al.* (2019) o excesso de  $\text{H}_2\text{O}_2$  residual pode formar espécies com potencial de oxidação menor que os radicais hidroxilas, como os radicais superóxido e hidroperoxila, resultando em menores degradações. Dessa forma, a diminuição da concentração de  $\text{H}_2\text{O}_2$  apresentou resultados superiores, com degradações de 60,27% e 58,00% para as adições fracionadas do oxidante nos tempos 0 e 90 min e 0 e 30 min, respectivamente. Para estes casos foi verificada uma diminuição na concentração de  $\text{H}_2\text{O}_2$  residual, indicando uma melhoria do tratamento proposto.

Ainda pela análise da Figura 14, a mudança do tempo de adição do agente oxidante não conduziu a uma mudança significativa dos percentuais de degradação dos fármacos para essa matriz. Observa-se que mesmo com o aumento do tempo final de tratamento, ainda foi constatado a presença de  $\text{H}_2\text{O}_2$  residual. Assim, para o efluente sintético foram determinadas as condições mais eficientes, sendo elas: adição de  $\text{H}_2\text{O}_2$  de forma fracionada em 0 e 90 min, adicionando  $125 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  em cada tempo,  $m_{\text{pirita}}$  igual a 0,05 g e  $\text{pH}$  entre 3 e 4. Para estas condições foi realizada a avaliação cinética do sistema por UV/Vis e CLAE.

#### 4.4 ESTUDO CINÉTICO

Com base nas melhores condições experimentais obtidas para solução aquosa (item 4.2.1) e efluente sintético (item 4.3.1) foi feito um monitoramento da cinética da degradação das matrizes em estudo por absorção molecular UV/Vis. Na Figura 15, estão apresentadas as curvas de decaimento e os ajustes aos modelos de Nichela *et al.* (2010) e Chan; Chu (2003) para a solução aquosa e efluente sintético. Nesta figura também são apresentadas as distribuições dos resíduos dos ajustes dos dados experimentais.

Figura 15 – Cinética de degradação dos fármacos e ajuste dos dados para (a) solução aquosa. Condições:  $C_0 = 15 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  de cada fármaco,  $[\text{H}_2\text{O}_2] = 500 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ,  $m_{\text{pirita}} = 0,05 \text{ g}$ ,  $t = 300 \text{ min}$  e  $\text{pH} = 3-4$ . (b) efluente sintético. Condições:  $C_0 = 15 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  de cada fármaco,  $[\text{H}_2\text{O}_2] = 250 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ,  $m_{\text{pirita}} = 0,05 \text{ g}$ ,  $t = 420 \text{ min}$  e  $\text{pH} = 3-4$ . Distribuição dos resíduos do ajuste dos dados (c) solução aquosa (d) efluente sintético.



Fonte: A Autora (2023).

Por meio das curvas cinéticas da Figura 15 (a) verifica-se que não houve degradação da mistura aquosa dos fármacos nos primeiros 60 min de reação. Após este período verifica-se um decréscimo expressivo da concentração do contaminante, estabilizando após 210 min com

80% de degradação. O perfil observado para a solução aquosa é semelhante ao observado por Nichela *et al.* (2010), que se caracteriza por uma fase inicial lenta, seguida por uma fase mais rápida. Nota-se na Figura 15 (b) que para o efluente sintético não há degradação dos contaminantes nos primeiros 210 min.

Nas Figuras 15 (c) e (d) tem-se a distribuição dos resíduos em torno da linha central, de forma aleatória. Para ambas as matrizes, foram verificados baixos valores de resíduos ajustados aos modelos de Nichela *et al.* (2010) e Chan; Chu (2003). Para melhor compreensão destes resultados estão listados na Tabela 5 os parâmetros cinéticos para os modelos utilizados.

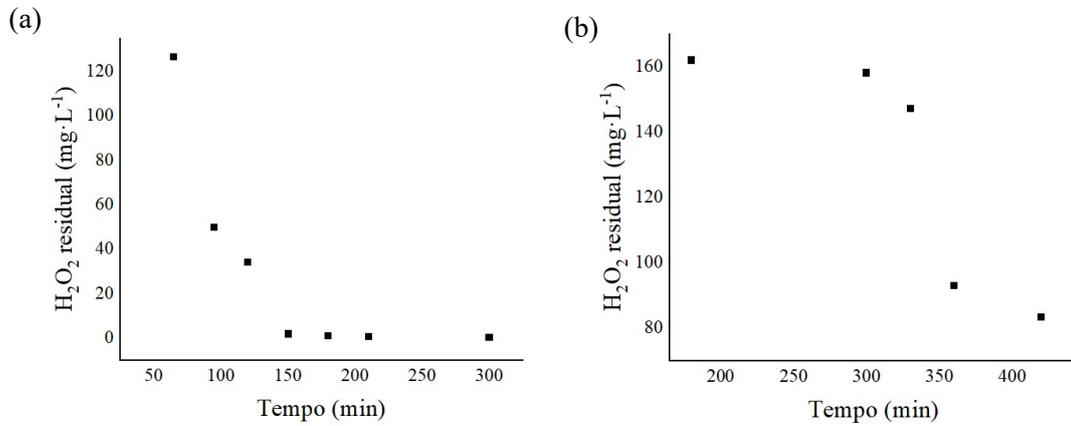
Tabela 5 – Parâmetros dos ajustes dos modelos proposto por Nichela *et al.* (2010), pseudo-primeira ordem e modelo proposto por Chan e Chu (2003) para a cinética de degradação acompanhada via UV/Vis.

| Modelo                       | Parâmetros               | Solução aquosa   | Efluente sintético |
|------------------------------|--------------------------|------------------|--------------------|
| Nichela <i>et al.</i> (2010) | a (min <sup>-1</sup> )   | -0,013           | 0,189 ± 5,837      |
|                              | b (min)                  | 53,520 ± 1       | 6,370 ± 2,970      |
|                              | C                        | 1,865 ± 0,042    | 0,982 ± 0,600      |
|                              | D                        | -0,0772          | 9588939,47         |
|                              | $S_R^2$                  | 0,00183          | 0,00526            |
|                              | $R^2$                    | 0,984            | 0,969              |
| Chan e Chu (2003)            | 1/ρ (min <sup>-1</sup> ) | 0,428 ± 0,186    | -7,619 ± 5,55      |
|                              | 1/σ (adm)                | 188,620 ± 35,035 | 3719,77 ± 2288,00  |
|                              | $S_R^2$                  | 0,0132           | 0,0574             |
|                              | $R^2$                    | 0,884            | 0,609              |

Fonte: A Autora (2023).

Constata-se através da Tabela 5 que os dados experimentais apresentaram melhor ajuste ao modelo de Nichela *et al.* (2010) tanto para solução aquosa, quanto para o efluente sintético, com valores de  $R^2$  iguais a 0,98 e 0,96, respectivamente. Enquanto, os ajustes dos dados ao modelo cinético de Chan; Chu (2003) apresentaram valores inferiores (0,88 e 0,60) para as matrizes aquosa e sintética nesta ordem. Para ambas as matrizes o modelo de Nichela *et al.* (2010) apresentou menor  $S_R^2$  e maior  $R^2$ , indicando uma maior adequação frente ao outro modelo analisado. Na Figura 16 tem-se o acompanhamento do H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> residual ao longo da cinética de degradação para as matrizes estudadas.

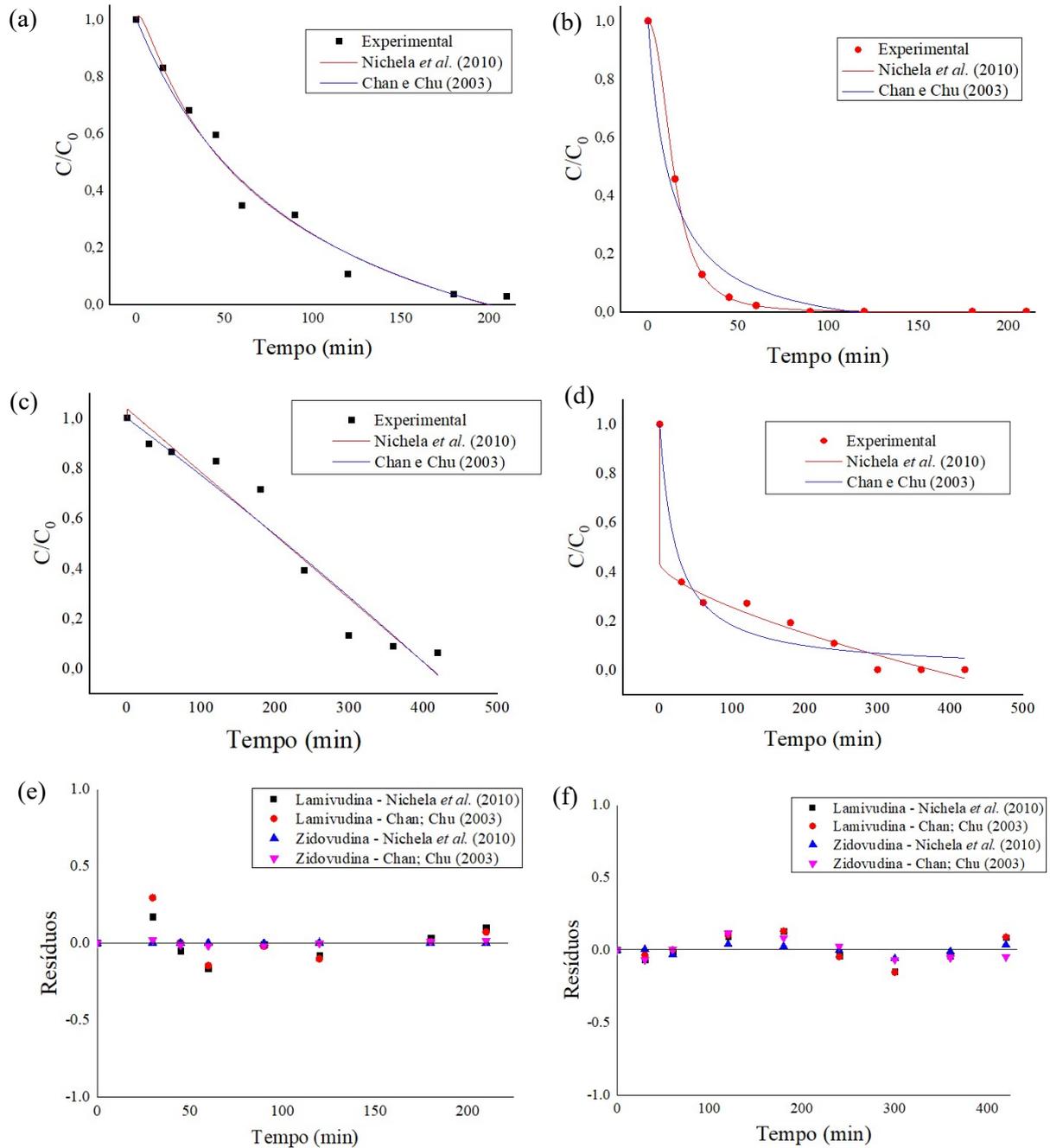
Figura 16 –  $\text{H}_2\text{O}_2$  residual da cinética de degradação dos fármacos via UV/vis para: (a) solução aquosa (condições -  $C_0 = 15 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  de cada fármaco,  $[\text{H}_2\text{O}_2] = 500 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ,  $m_{\text{pirita}} = 0,05 \text{ g}$ ,  $t = 300 \text{ min}$  e  $\text{pH} = 3-4$ ). (b) efluente sintético (condições:  $C_0 = 15 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  de cada fármaco,  $[\text{H}_2\text{O}_2] = 250 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ,  $m_{\text{pirita}} = 0,05 \text{ g}$ ,  $t = 420 \text{ min}$  e  $\text{pH} = 3-4$ ).



Fonte: A Autora (2023).

Na Figura 16 (a) verifica-se que após 60 min há uma redução acentuada do  $\text{H}_2\text{O}_2$  residual, atingindo  $0,23 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  após 300 min de tratamento. Este resultado é inferior ao obtido por Cavalcanti *et al.* (2022) que degradaram a mistura aquosa dos fármacos atenolol e propranolol e obtiveram um residual de  $\text{H}_2\text{O}_2$  entre  $0,5$  e  $2,0 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ . Para o efluente sintético (Figura 16 (b)), a quantidade de agente oxidante consumida foi inferior a solução aquosa, restando  $83,37 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  de  $\text{H}_2\text{O}_2$  residual após 420 min. Por fim, de forma a entender a cinética de degradação dos fármacos individualmente foi feito um acompanhamento do tratamento via CLAE (Figura 17).

Figura 17 – Cinética de degradação dos fármacos monitorada via CLAE e ajuste do modelo cinético. Condições:  $C_0=15 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  de cada fármaco,  $m_{\text{pirita}} = 0,05 \text{ g}$  e  $\text{pH} = 3-4$ . Solução aquosa:  $[\text{H}_2\text{O}_2] = 500 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  e  $t = 300 \text{ min}$  sendo (a) lamivudina, (b) zidovudina. Efluente sintético a  $[\text{H}_2\text{O}_2] = 250 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  e  $t = 420 \text{ min}$ , sendo (c) lamivudina e (d) zidovudina. Distribuição dos resíduos do ajuste dos dados (e) solução aquosa (f) efluente sintético.



Fonte: A Autora (2023).

Na Figura 17 (a) e (c) observa-se que o perfil cinético da lamivudina presente na solução aquosa e no efluente sintético apresenta um decaimento que estabiliza em 300 min atingindo 97% e 94% de degradação, respectivamente.

Para a zidovudina (Figura 17 (b) e (d)) observa-se de forma clara a presença de dois estágios de degradação, o primeiro é um rápido decaimento nos primeiros 60 min, seguido por uma desaceleração da velocidade de reação. Na solução aquosa, a concentração da zidovudina ficou abaixo do limite de detecção a partir dos 90 min, enquanto para o efluente sintético isto ocorreu aos 240 min de tratamento. Observando as Figuras 17 (e) e (f) ambos os modelos apresentaram baixos valores de resíduos para as duas matrizes estudadas, com uma distribuição assimétrica. Corroborando os dados obtidos pela análise por UV/Vis tem-se que dentre os dois modelos estudados, o proposto por Nichela *et al.* (2010) apresentou valores menores de resíduos quando comparado com Chan; Chu (2003). Na Tabela 6 encontram-se os parâmetros cinéticos dos dois modelos testados para as duas matrizes avaliadas.

Tabela 6 – Parâmetros dos ajustes dos modelos proposto por Nichela *et al.* (2010) e Chan e Chu (2003) para a cinética de degradação monitorada via cromatografia líquida de alta eficiência com detector de UV/Vis em solução aquosa e efluente sintético.

| Modelo                       | Parâmetros                  | Solução aquosa |                 | Efluente sintético               |                                               |
|------------------------------|-----------------------------|----------------|-----------------|----------------------------------|-----------------------------------------------|
|                              |                             | Lamivudina     | Zidovudina      | Lamivudina                       | Zidovudina                                    |
| Nichela <i>et al.</i> (2010) | a (min <sup>-1</sup> )      | 1,149          | 0,00687±0,00389 | 0,00505                          | 6,170±29928,39                                |
|                              | b (min)                     | 22,975         | 15,213±0,799    | 1,340×10 <sup>-8</sup> ±23857,52 | 1,233×10 <sup>-5</sup> ±1,66×10 <sup>-5</sup> |
|                              | C                           | 0,989          | 2,411±0,0688    | 2,950×10 <sup>-8</sup> ±0,93     | 0,327±1,399                                   |
|                              | D                           | 26,870         | 0,00141±0,00316 | 1,075±1967                       | 0,432±1,510                                   |
|                              | S <sub>R</sub> <sup>2</sup> | 0,00398        | 0,0000367       | 0,0125                           | 0,00161                                       |
|                              | R <sup>2</sup>              | 0,968          | 0,999           | 0,946                            | 0,989                                         |
| Chan e Chu (2003)            | 1/ρ (min <sup>-1</sup> )    | 0,673±0,0,064  | 0,904±0,00326   | -0,096±0,28                      | 0,998±0,047                                   |
|                              | 1/σ (adm)                   | 65,550 ±7,88   | 11,097±0,232    | 449,086 ±99,26                   | 22,347±5,97                                   |
|                              | S <sub>R</sub> <sup>2</sup> | 0,0211         | 0,00387         | 0,0091                           | 0,00504                                       |
|                              | R <sup>2</sup>              | 0,976          | 0,913           | 0,945                            | 0,955                                         |

Fonte: A Autora (2023).

Ao analisar a Tabela 6, pode-se afirmar que semelhante ao observado pela análise por UV/Vis, os dados experimentais se ajustaram melhor ao modelo de Nichela *et al.* (2010), apresentando valores entre  $0,94 \leq R^2 \leq 0,96$  para lamivudina e  $0,98 \leq R^2 \leq 0,99$  para zidovudina, sendo superior aos obtidos para o modelo de Chan; Chu (2003). Os resultados, portanto, mostram que a técnica UV/Vis. Na Tabela 7 tem-se um resumo os percentuais de degradação da mistura dos fármacos lamivudina e zidovudina para ambas as matrizes nas duas técnicas analíticas empregadas.

Tabela 7 – Degradação da mistura dos fármacos lamivudina e zidovudina via foto-Fenton em solução aquosa (t = 300 min) e efluente sintético (t = 420 min).

| Matriz    | Absorção molecular<br>UV/Vis | Degradação (%) |            |
|-----------|------------------------------|----------------|------------|
|           |                              | Lamivudina     | Zidovudina |
| Aquosa    | 80%                          | 97%            | 100% (ND)  |
| Sintética | 69%                          | 94%            | 100% (ND)  |

\*ND = não detectado

Fonte: A Autora (2023).

A partir dos resultados da Tabela 7 constata-se que há diferença entre os percentuais de degradação obtidos após análise pelas diferentes técnicas analíticas. Essa diferença pode ser explicada devido a menor sensibilidade e a não seletividade da técnica espectrofotométrica de absorção molecular na região ultravioleta/visível, que não é capaz de diferenciar, por exemplo, a formação de intermediários no comprimento de onda analisado. Isto mostra a importância de empregar técnicas mais sensíveis, sobretudo para amostras mais complexas. Contudo, pode-se afirmar que visando um menor custo para as análises, em um primeiro momento (para determinação das melhores condições experimentais) a técnica UV/Vis pode ser empregada desde que, em seguida, seja complementada pelas análises cromatográficas.

De posse dos dados obtidos e definidos os valores das variáveis envolvidas no tratamento, avaliou-se a toxicidade das matrizes antes e após o tratamento proposto.

#### 4.5 AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE

A avaliação da toxicidade das amostras de solução aquosa e efluente sintético antes e após o tratamento se deu utilizando diferentes organismos, sendo eles: sementes, moluscos, microcrustáceos. Para o primeiro ensaio de toxicidade foram utilizadas sementes de mostarda, rúcula e repolho, determinando os valores do índice de germinação e crescimento radicular conforme descrito no item 3.5. Os resultados obtidos para solução aquosa estão dispostos na Tabela 8.

Tabela 8 – Valores do IG (%) e ICR das sementes de mostarda (*Brassica juncea*), rúcula (*Eruca vesicaria ssp. Sativa*) e repolho (*Brassica oleracea var. capitata*) para avaliação da toxicidade da solução aquosa da mistura dos fármacos zidovudina e lamivudina.

| Sementes                                                  | Mostarda |      | Rúcula |      | Repolho |      |
|-----------------------------------------------------------|----------|------|--------|------|---------|------|
|                                                           | IG (%)   | ICR  | IG (%) | ICR  | IG (%)  | ICR  |
| Controle negativo                                         | 100      | 1,00 | 100    | 1,00 | 100     | 1,00 |
| Solução inicial                                           | 82       | 0,91 | 90     | 0,91 | 102     | 1,04 |
| Solução após o tratamento                                 | 91       | 0,27 | 88     | 0,50 | 103     | 0,46 |
| Água destilada + catalisador                              | 85       | 0,76 | 92     | 0,91 | 104     | 1,01 |
| Água destilada + [H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> residual] | 87       | 1,00 | 92     | 1,04 | 104     | 0,92 |

Fonte: A Autora (2023).

Ao analisar a Tabela 8, nota-se que as sementes de mostarda e rúcula submetidas as soluções antes e após o tratamento apresentaram valores de IG inferiores ao controle negativo, isso também foi observado para as sementes que estiveram em contato com as soluções contendo catalisador e o H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> residual. No entanto, observa-se que a germinação da semente de repolho submetida a soluções antes do tratamento, além da solução com catalisador e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> residual foi superior ao controle negativo, apresentando valores maiores que 102%. O crescimento das sementes expostas a solução após o tratamento apresentou ICR com valores inferiores a 0,80, segundo Young *et al.* (2012), ICR<0,80 indica a presença de toxicidade. Esse resultado foi observado por Santana *et al.* (2019) que verificaram que o processo Fenton heterogêneo apresentou um potencial inibitório no desenvolvimento das sementes de alface (*Lactuca sativa*), almeirão (*Cichorium intybus*), berinjela (*Solanum melongena*) e cenoura (*Zanahoria brasilia irecê*).

Para a solução aquosa contendo a pirita, apenas a semente de mostarda submetida a esta solução apresentou valor inferior a 0,8, enquanto todas as outras soluções testadas não apresentaram toxicidade (ICR>0,8). Além disso, as amostras com H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> não apresentaram

efeitos tóxicos, com índices IG e ICR próximos ao CN. A avaliação da toxicidade também foi realizada para o efluente sintético (Tabela 9).

Tabela 9 – Valores do IG (%) e ICR das sementes de mostarda (*Brassica juncea*), rúcula (*Eruca vesicaria ssp. Sativa*) e repolho (*Brassica oleracea var. capitata*) para avaliação da toxicidade do efluente sintético da mistura dos fármacos zidovudina e lamivudina.

| Sementes                                      | Mostarda |      | Rúcula |      | Repolho |      |
|-----------------------------------------------|----------|------|--------|------|---------|------|
|                                               | IG (%)   | ICR  | IG (%) | ICR  | IG (%)  | ICR  |
| Controle negativo                             | 100      | 1,00 | 100    | 1,00 | 100     | 1,00 |
| ES inicial                                    | 114      | 1,08 | 89     | 0,88 | 113     | 1,14 |
| ES após o tratamento                          | 122      | 0,34 | 88     | 0,50 | 119     | 0,68 |
| ES + catalisador                              | 105      | 1,25 | 87     | 1,09 | 119     | 1,14 |
| ES + [H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> residual] | 116      | 1,03 | 85     | 0,80 | 113     | 0,86 |

Fonte: A Autora (2023).

\*ES = Efluente sintético

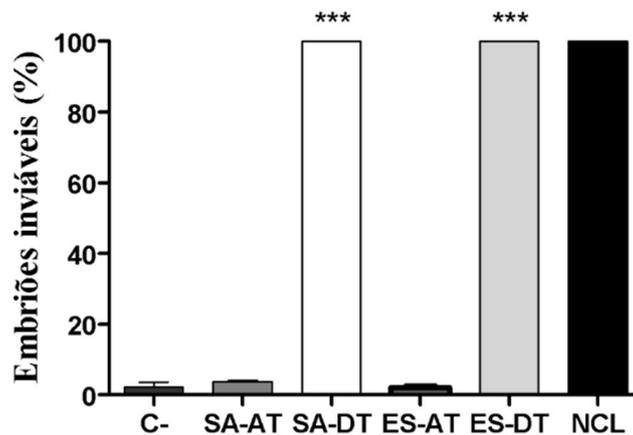
Na Tabela 9 tem-se que o IG para as sementes de mostarda e rúcula submetidas à todas as soluções testadas foram superiores ao controle negativo. Dentre elas, apenas as sementes expostas ao efluente sintético tratado apresentou valores de crescimento radicular inferiores a 0,8, indicando a presença de toxicidade. Comparado com os resultados encontrados para solução aquosa, observa-se que esta apresentou resultados inferiores no crescimento radicular, demonstrando maior inibição ao desenvolvimento das plantas.

Em suma, os aumentos das toxicidades das soluções aquosa e o efluente sintético após o tratamento podem estar relacionados com a possível formação de intermediários tóxicos após o tratamento conforme estudo de Moraes *et al.* (2020). Além disso, estudo realizado por Rodrigues-Silva *et al.* (2022) utilizando duas fontes de irradiações (UV-A e *sunlight*), constataram que o sistema foto-Fenton empregando radiação *sunlight*, resultou em uma matriz tratada mais tóxica para sementes de alface.

Em seguida, foram realizados ensaios com embriões e moluscos adultos da espécie *Biomphalaria glabrata*, os quais também foram expostas as matrizes aquosa e sintética antes e após o tratamento. Inicialmente, foi realizada a avaliação da atividade embriotóxica de *Biomphalaria glabrata*, os embriões foram expostos às amostras descritas no item 3.6. Os

embriões foram observados em intervalos de 24 h, 48 h e 8 dias. Os resultados da exposição dos embriões durante 8 dias podem ser observados na Figura 20. Vale ressaltar que foram considerados como embriões inviáveis aqueles que apresentaram mortalidade ou má-formação.

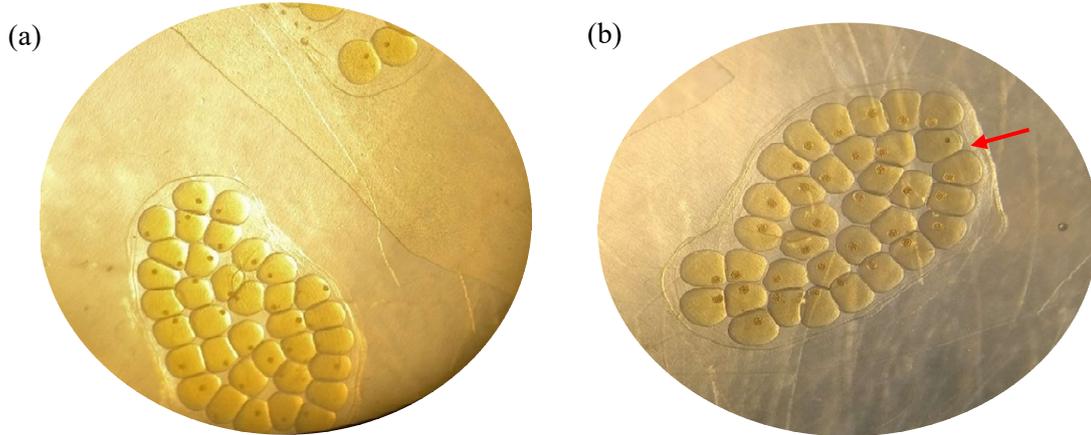
Figura 18 - Embriotoxicidade de *Biomphalaria glabrata* expostos à C-, NCL, SA-AT, SA-DT, ES-AT e ES-DT, onde C- é o controle negativo e NCL (niclosamida) é o controle positivo. Significativo em  $p < 0,0001$  \*\*\* quando comparado com controle negativo.



Fonte: A Autora (2023).

Observa-se na Figura 18 que as amostras SA-DT e ES-DT levaram a 100% de letalidade embrionária, utilizando indivíduos em seu primeiro estágio embrionário, a blástula. Portanto, pode-se afirmar que as amostras das duas matrizes quando tratadas pelo processo foto-Fenton apresentam níveis de toxicidade elevados para os embriões de *B. glabrata*. A alta toxicidade pode estar relacionada a presença de ferro, segundo Aguiar *et al.* (2022) os estágios iniciais estão mais suscetíveis a efeitos teratogênicos e letais mesmo em exposições agudas (48 h). A má-formação pode ser observada na Figura 19.

Figura 19 – Embriões de *B. glabrata*. (a) antes da exposição. (b) expostos por 48 h à solução aquosa após o tratamento.

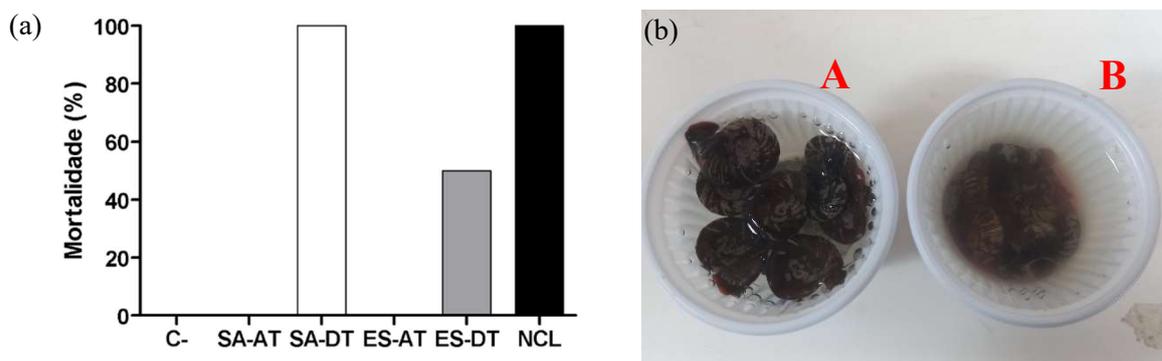


Fonte: A Autora (2023).

Na Figura 19 (a) observa-se que os embriões anteriormente a exposição à solução aquosa antes do tratamento estão no mesmo estágio de desenvolvimento embrionário (blástula). Após 48 h (Figura 19 (b)) é possível notar que um embrião, marcado com a seta vermelha, apresenta má-formação, ainda em estágio inicial de desenvolvimento, enquanto o restante dos embriões já se encontra no estágio de gástrula. Por fim, a quantidade de embriões inviáveis nas demais amostras foi de apenas 3,6 e 2,0%, para SA-AT e ES-AT, respectivamente. Para estas amostras também foram observadas más-formações no estágio de Véliger Jovem e Trocófora. O grupo de controle negativo se desenvolveu normalmente, com apenas 2,3% de embriões inviáveis (gástrula).

Em seguida, foram realizados estudos de toxicidade aguda (exposição por 48 h) em moluscos adultos da espécie *B. glabrata*. Na Figura 20 pode-se observar o percentual de mortalidade de moluscos adultos expostos às amostras descritas no item 3.5 por 48 h.

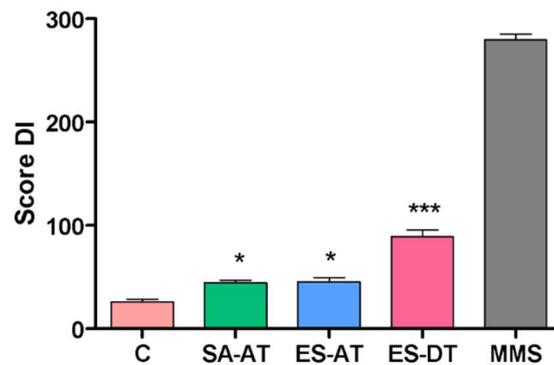
Figura 20 - Toxicidade aguda de moluscos adultos *Biomphalaria glabrata* expostos por 48h



Fonte: A Autora (2023).

Na Figura 20 (a) verifica-se que as amostras SA-AT e ES-AT apresentaram 100% de sobrevivência, comportando-se como o controle negativo. Os moluscos expostos às amostras SA-DT e ES-DT, apresentaram 100% e 50% de mortalidade, respectivamente. Na Figura 22 (b) apresenta a diferença entre os caramujos do controle negativo (A), onde é possível observar o meio com aspecto limpo e os indivíduos vivos, enquanto na amostra SA-AT (B) foi verificada intensa refração, produção de muco e liberação de hemolinfa, com mortalidade de 100% dos indivíduos após 48 h. Batista *et al.* (2022) relataram que esses mecanismos de respostas acontecem quando existe a interrupção do equilíbrio osmótico do caramujo, causando danos teciduais e perdas de funções biológicas. Em seguida, foram coletados os hemócitos dos caramujos adultos viáveis para realização do ensaio cometa para verificação de danos ao DNA dos animais (Figura 21). O grupo experimental solução aquosa depois do tratamento (SA-DT) não foi utilizado neste ensaio, uma vez que foi constatada a mortalidade total dos indivíduos.

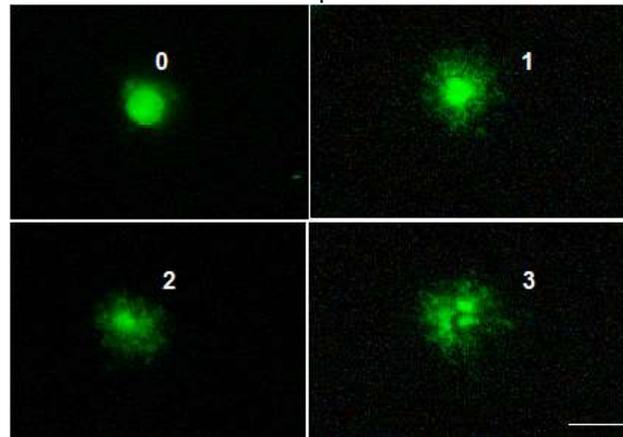
Figura 21 - Índice de danos no DNA hemócitos de *Biomphalaria glabrata*. (C) controle negativo; (SA-AT) solução antes do tratamento; (ES-AT) efluente sintético antes do tratamento; (ES-DT) efluente sintético após o tratamento e (MMS) metanossulfonato de metila – controle positivo. Resultados significativos em comparação entre as amostras \*\*\*  $p < 0,001$ .



Fonte: A Autora (2023).

Na Figura 21 observa-se que dentre as amostras analisadas, o efluente sintético após o tratamento provocou maiores índices de danos ao DNA nos hemócitos de *B. glabrata*, demonstrando uma maior toxicidade. Barzilai; Yamoto (2004) sugerira que existe um “estresse oxidativo”, em que a produção de radicais hidroxilas, como também a presença de superóxido e peróxido de hidrogênio, atuam como agentes tóxicos resultando em danos ao DNA. Para as amostras de SA-AT e ES-AT não houve diferença significativa na frequência de danos. Em seguida, por meio do ensaio cometa, determinou-se os diferentes graus de danos ao DNA, sendo apresentado na Figura 22 a forma com que cada um deles é visualizado.

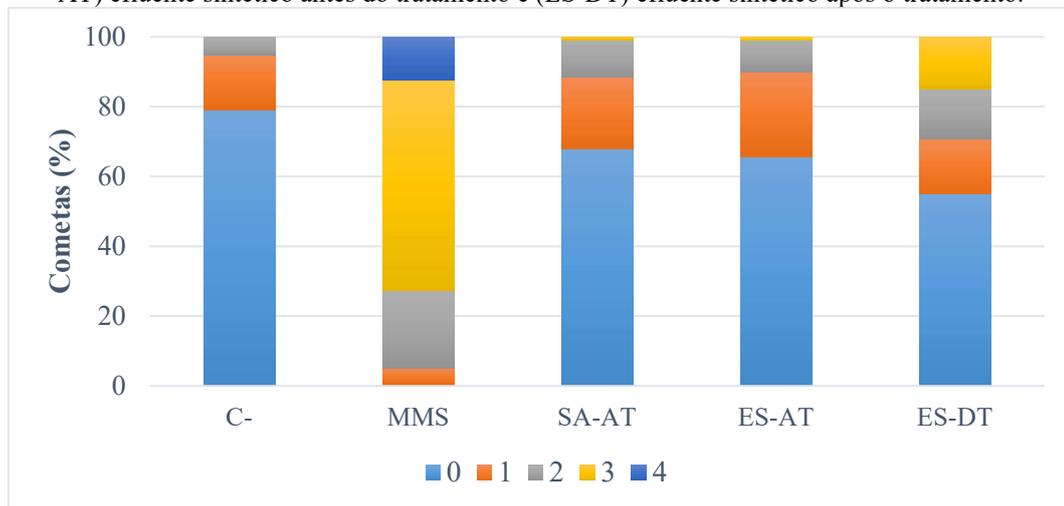
Figura 22 – Diferentes graus (0-3) de danos no DNA de hemócitos de *Biomphalaria glabrata*. Barra de escala de 50  $\mu\text{m}$ .



Fonte: A Autora (2023).

Observa-se na Figura 22 diferentes graus de danos, entre 0 e 3, sendo 0 pontuado para a ausência de dano. Não foi observada em nenhuma amostra o grau 4 (maior grau de dano ao DNA). Desse modo, os indivíduos vivos foram submetidos ao ensaio cometa, sendo apresentadas as diferenças entre os graus de danos para cada amostra na Figura 23.

Figura 23 - Frequência de danos no DNA de hemócitos de *Biomphalaria glabrata* expostos ao (C-) controle negativo; (MMS) metanossulfonato de metila – controle positivo; (SA-AT) solução antes do tratamento; (ES-AT) efluente sintético antes do tratamento e (ES-DT) efluente sintético após o tratamento.



Fonte: A Autora (2023).

Na Figura 23 tem-se que as amostras SA-AT e ES-AT, apresentaram o grau 0 em maior quantidade, indicando a ausência de danos, e menores diferenças significativas entre estas amostras. A amostra ES-DT foi a que apresentou maior quantidade de grau 3 (15%) e menor quantidade de grau 0. Os resultados mostram que a mistura dos fármacos antes e após

o tratamento nas matrizes estudadas foi responsável por danos genotóxicos aos hemócitos de *B. glabrata*. Segundo Siqueira *et al.* (2021) o ensaio cometa é um importante parâmetro para programas de monitoramento ambiental. Morais *et al.* (2022) afirmam que esse ensaio se mostra sensível e eficiente na avaliação da genotoxicidade.

Por fim, foi realizada a avaliação da toxicidade utilizando microcrustáceos da espécie *Artemia salina*. Após 48 h de exposição verificou-se 100% de sobrevivência dos indivíduos, que apresentaram parâmetros normais de motilidade. Albendin *et al.* (2021) realizaram testes de toxicidade para cinco POP (policloreto de vinila, clorpirifós, triclosan, sinvastina e carbamazepina) utilizando a *Artemia salina* e verificaram que não houve mortalidade para os indivíduos expostos a policloreto de vinila. Mahaye; Musee (2022) expuseram microcrustáceos da espécie *Daphnia magna* aos antiretrovirais, efavirenz e tenofovir, para testes de toxicidade aguda (48 h) e nenhuma mortalidade foi observada. O tenofovir também foi utilizado por Silva *et al.* (2019) para testes de toxicidade em cianobactéria (*Microcystis novacekii*), bactéria (*Aliivibrio fischeri*) e microcrustáceo (*Artemia salina*). Os autores realizaram teste de imobilização aguda para a *Artemia salina* e notaram que apenas para concentrações do contaminante acima de  $100 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  foi observada imobilidade dos náuplios após 24 h.

Esses resultados demonstram a importância da avaliação da toxicidade frente a diferentes organismos, pois fornecem informações de maneira a prever o potencial ecotoxicológicos das amostras em mais de um nível trófico. No que diz respeito as amostras, após o tratamento proposto, apresentadas neste trabalho pode-se afirmar que há provável formação de subprodutos e que estes apresentam comportamentos distintos a depender do organismo avaliado. Em seguida, foi avaliada a possibilidade de reuso do catalisador em novos ciclos experimentais.

#### 4.6 ENSAIOS DE REÚSO DO CATALISADOR

Nesta etapa, os ensaios foram realizados nas melhores condições operacionais utilizadas na cinética de degradação dos fármacos. A pirita foi recuperada por meio da filtração da solução após o ensaio fotocatalítico e seca em estufa conforme descrito no item 3.6. Para a mistura aquosa contendo os fármacos lamivudina e zidovudina observou-se que após um ciclo de reutilização do catalisador houve uma redução de 23% da eficiência após 210 min de exposição ao tratamento.

Diao *et al.* (2017) verificaram que a reatividade da pirita diminuiu gradativamente com a reutilização, havendo uma redução de 99,1% para 70,4% do percentual de degradação após cinco ciclos de 120 min. Além disso, verificaram que o sistema pirita/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> teve maior diminuição do desempenho catalítico quando reutilizado, comparado ao sistema pirita/persulfato na degradação da Rodamina B.

Segundo estudos de Sangeetha; Gandhimathi; Nidheesh (2023), a pirita pode diminuir a atividade catalítica devido à redução da área superficial por aglomeração do catalisador. Diao *et al.* (2017) explicam que essa dissolução da área superficial ocorre devido a condições ácidas (pH = 3). Em seguida, para melhor compreender a queda no desempenho do catalisador foi realizado a verificação do ferro total lixiviado para a solução aquosa, efluente sintético após o primeiro ciclo de reuso.

#### 4.7 DETERMINAÇÃO DO FERRO DISSOLVIDO

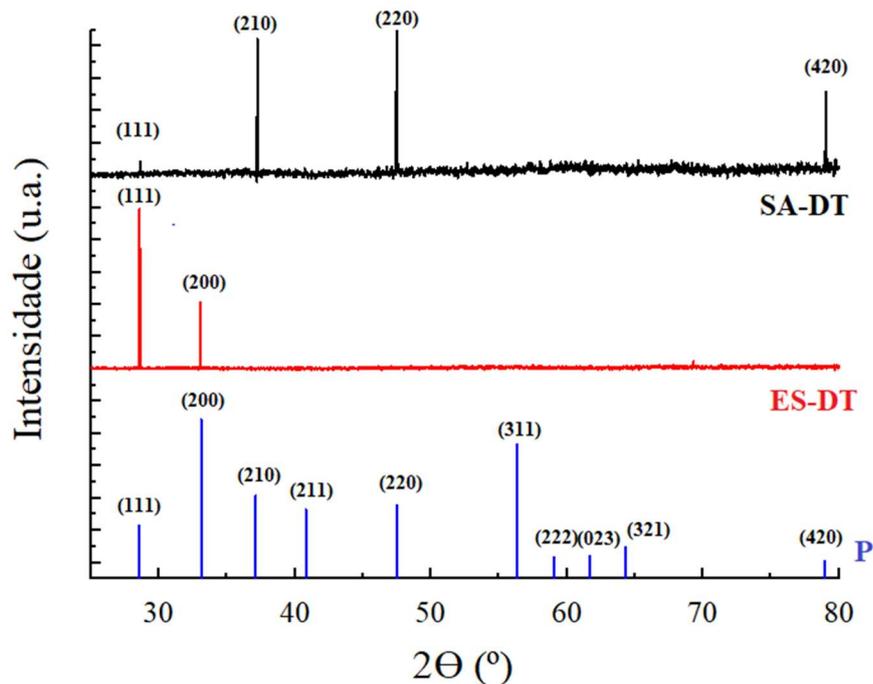
Foi realizada a determinação do ferro dissolvido conforme descrito no item 3.7 para as melhores condições operacionais nas duas matrizes avaliadas. A concentração de ferro da solução aquosa foi de 7,13 mg·L<sup>-1</sup> após 210 min de exposição ao POA reação, enquanto para o efluente sintético foi observada uma concentração de 4,61 mg·L<sup>-1</sup> para 420 min de reação. Isso explica a diferença de degradação entre a solução aquosa e o efluente sintético em um tempo reacional de 210 min, pois a concentração de ferro desprendido da pirita é superior para a solução aquosa do que a observada para o efluente sintético. Ou seja, para o tratamento da solução aquosa percebe-se um maior contributo de reações de Fenton homogêneas, dada maior presença de ferro dissolvido.

Também foi determinada a concentração de ferro após um ciclo de reuso, a qual foi igual a 1,17 mg·L<sup>-1</sup>. Isto mostra que a perda da eficiência no primeiro ciclo de reuso se dá pela menor concentração de ferro desprendido quando comparada àquela determinada no primeiro ciclo de tratamento. Assim, pode-se afirmar que ao reutilizar esse catalisador ocorre uma diminuição de íons de ferro livres que resultam na redução da atividade catalítica. Li *et al.* (2021) e Diao *et al.* (2017) notaram que os íons de ferro lixiviados diminuiriam gradualmente, levando a menor atividade catalítica da pirita.

#### 4.8 CARACTERIZAÇÃO DO CATALISADOR APÓS EMPREGO NO PROCESSO FOTOFENTON

Ao final de cada ensaio do tratamento empregado para as duas matrizes em estudo, realizou-se o processo de limpeza da pirita. Assim, o material foi lavado com água destilada e seco, sendo submetido as seguintes caracterizações: difratometria de raios X (DRX), microscopia eletrônica de varredura (MEV), análise semi-quantitativa de energia dispersiva (EDS) e adsorção/dessorção de  $N_2$ . Na Figura 26 pode ser observado o espectro obtido por meio da técnica de difração de raio X.

Figura 24 – Difratoograma de raio X da pirita. (SA-DT) solução aquosa depois do tratamento; (ES-DT) efluente sintético depois do tratamento; (P) pirita antes do tratamento.

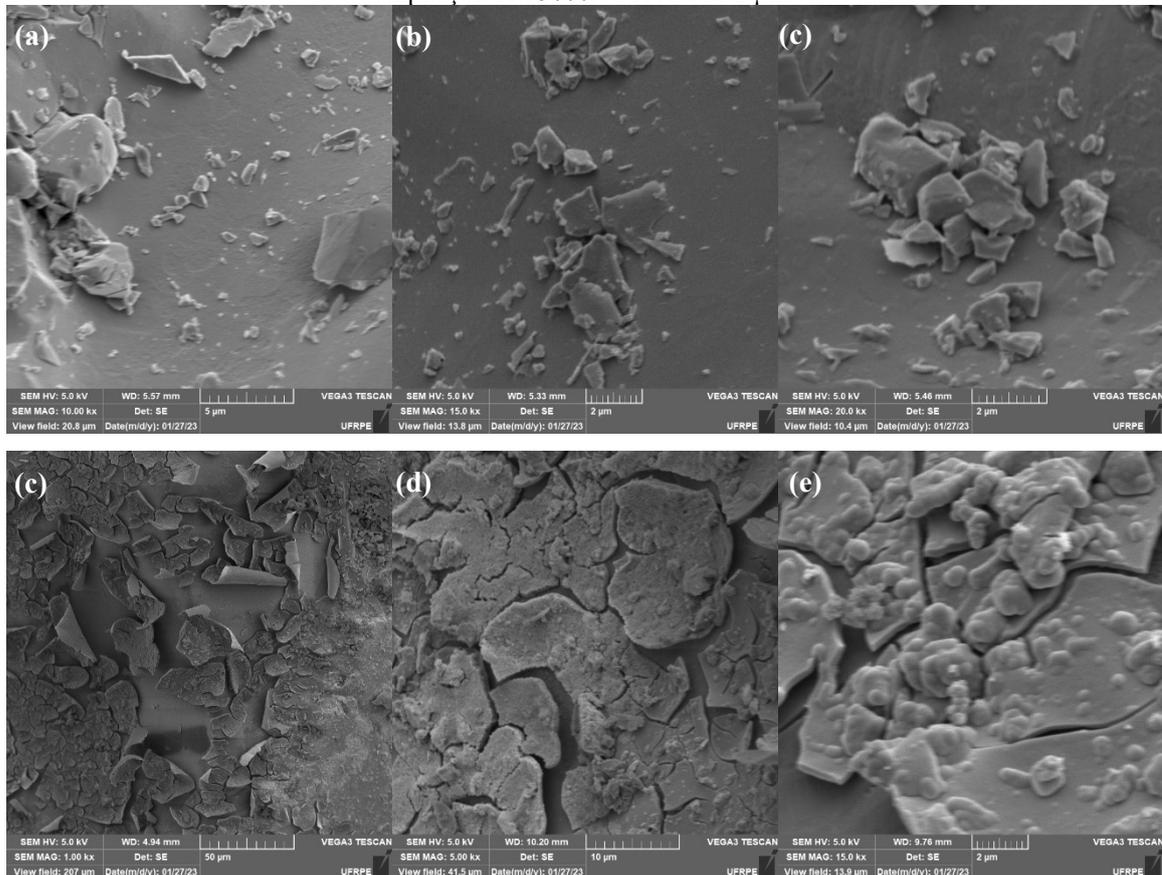


Fonte: A Autora (2023).

Observa-se na Figura 26, o difratograma da pirita após contato com o efluente sintético apresenta picos em  $28,42^\circ$  e  $37,10^\circ$  que estão associados a presença de quartzo ( $SiO_2$ ) e óxido de ferro (III) ( $FeO_3$ ) segundo Kalantary *et al.* (2019). No entanto, Li *et al.* (2021) atribuem a presença de quartzo a impurezas na composição química do catalisador. O pico de  $SiO_2$  encontrado no catalisador utilizado na degradação da matriz sintética foi superior a solução aquosa, indicando conforme Sangeetha; Gandhimathi; Nidheesh (2023) uma natureza cristalina bem definida do catalisador.

Além disso observa-se que após o tratamento, para as duas matrizes, os picos característicos da pirita foram consideravelmente reduzidos, o que corresponde a concentração total de ferro lixiviado, semelhante resultado foi observado por *Diao et al.* (2017), para o sistema pirita/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> os picos característicos do catalisador reduziram a intensidade. Em seguida, para observar se houve mudança na superfície do catalisador após o tratamento da solução aquosa e efluente sintético, foram obtidas imagens (Figura 27) do microscópio eletrônico de varredura (MEV).

Figura 25 – Imagens microscópicas de MEV da pirita após tratamento da solução aquosa. (a) ampliação de 10000x e escala de 5 µm. (b) ampliação de 15000x e escala de 2 µm. (c) ampliação de 20000x e escala de 2 µm. Efluente sintético (d) ampliação de 1000x e escala de 50 µm. (e) ampliação de 5000x e escala de 10 µm. (f) ampliação de 15000x e escala de 2 µm.

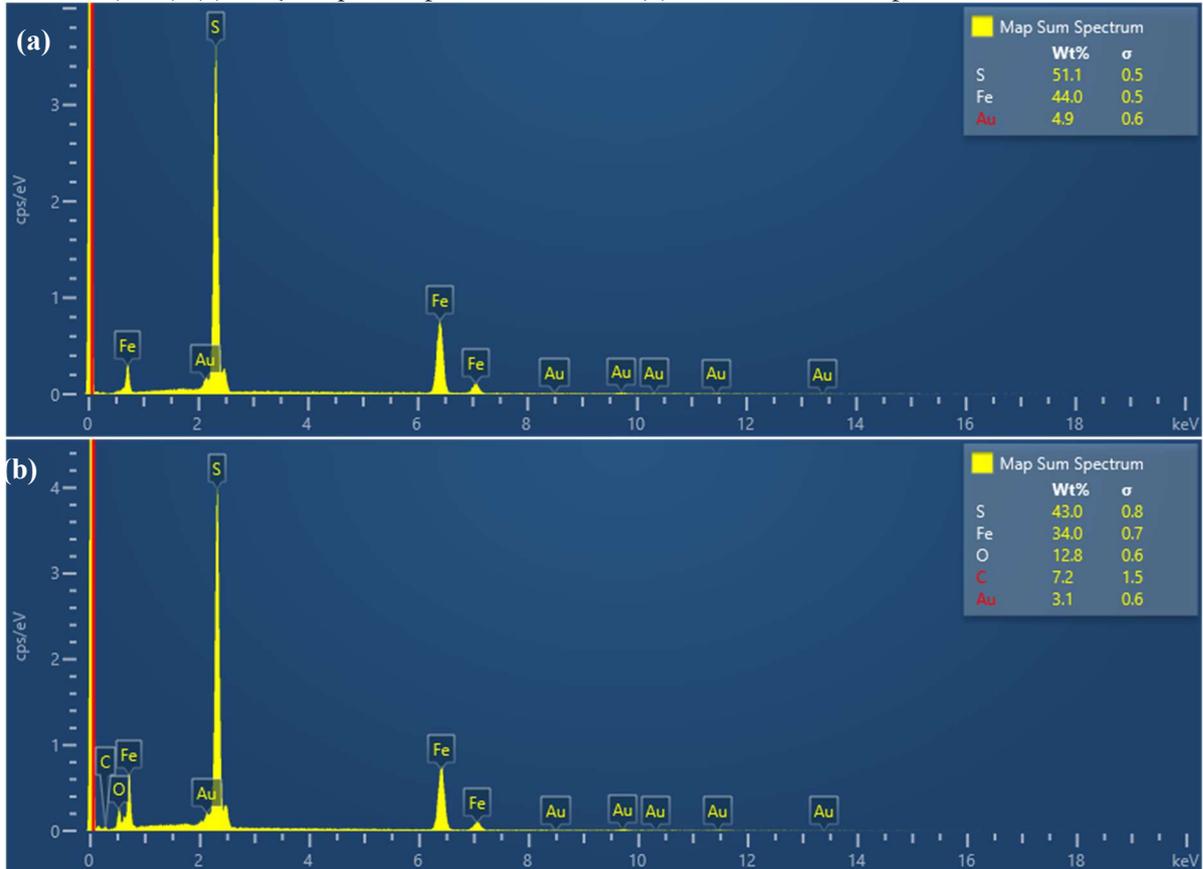


Fonte: A Autora (2023).

Na Figura 25 verifica-se que a pirita empregada para tratamento das duas matrizes apresenta formatos irregulares e distribuição não uniforme, semelhante ao observado para o catalisador antes do tratamento. Esse padrão irregular também foi encontrado por *Duan et al.* (2016), *Kantar et al.* (2019), *Du et al.* (2020). Na Figura 25 (c) se observa uma superfície escamosa aderida, semelhante ao estudo realizado por *Du et al.* (2020), que afirmam que essas

substâncias podem ser óxidos de ferro produzidos durante a reação. Por fim, foi realizado a análise semiquantitativa da pirita após o tratamento da solução aquosa e efluente sintético por meio da técnica de energia dispersiva (EDS) (Figura 26).

Figura 26 – Análise semiquantitativa da pirita após o tratamento obtida através da técnica de energia dispersiva (EDS): (a) solução aquosa depois do tratamento, (b) efluente sintético depois do tratamento.



Fonte: A Autora (2023).

A Figura 26 apresenta a composição química do catalisador após o tratamento, onde mais uma vez constata-se a presença majoritária dos elementos característicos da pirita Fe e S. Esses elementos encontram-se na proporção de atômica de 1:1,2 e 1:1,3 para solução aquosa e o efluente sintético após o tratamento, respectivamente. Semelhante ao encontrado por Santana *et al.* (2022) que a pirita anterior ao POA apresentou uma proporção atômica de 1:1,7. A presença do carbono e ouro na Figura 28 (a) e (b) estão associados ao uso destes compostos na preparação das amostras para a análise. Na Figura 26 (b) percebe-se ainda a presença de oxigênio, segundo Kantar *et al.* (2019) e Du *et al.* (2020), a presença de O pode indicar o acúmulo de produtos da oxidação superficial da pirita.

Percebe-se ainda, ao comparar os resultados das caracterizações da pirita anterior ao seu emprego via POA com os resultados pós POA, características similares entre os elementos e as quantidades presentes. No entanto, nota-se uma oxidação parcial da pirita utilizada na matriz sintética, além de uma diminuição dos picos característicos da pirita corroborando com concentração total de ferro lixiviado.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste presente estudo aplicou-se o processo oxidativos avançados para a degradação da mistura dos fármacos lamivudina e zidovudina demonstrando eficiência no tratamento para as duas matrizes avaliadas.

### 5.1 CONCLUSÃO

Dessa forma constatou-se que a degradação da mistura dos fármacos lamivudina e zidovudina aplicando o sistema foto-Fenton heterogêneo empregando a pirita comercial como catalisador e utilizando lâmpada *sunlight* mostrou resultados satisfatórios para as duas matrizes estudadas (solução aquosa e efluente sintético). Para a solução aquosa os maiores percentuais de degradação foram obtidos utilizando  $500 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  de  $\text{H}_2\text{O}_2$  e 0,05g de pirita em pH entre 3 e 4 por 210 min, alcançando 80% de degradação monitorado pela técnica UV/Vis e maiores de 97% quando a determinação foi obtida por CLAE. Por meio do estudo notou-se que o aumento da massa do catalisador desencadeava perda da eficiência e que a adição fracionada do agente oxidante apresentou resultados mais promissores para esses contaminantes.

Devido a maior complexidade do efluente sintético contendo os fármacos foi necessário o aumento no tempo de tratamento para melhor eficiência no processo e otimização das variáveis, alcançando pouco mais de 94% de degradação da lamivudina e zidovudina quantificado por CLAE.

A avaliação cinética por espectrofotometria UV/Vis para ambas as matrizes mostrou que a degradação ocorre em dois estágios. No primeiro estágio, não se observa a degradação dos contaminantes no  $\lambda$  selecionado, seguido por uma aceleração da velocidade de reação até alcançar a eficiência de 80% e 69% para solução aquosa e efluente sintético, respectivamente.

As análises por CLAE, permitiram constatar que a zidovudina degrada rapidamente nos primeiros minutos de tratamentos, seguida de uma desaceleração da reação, enquanto a lamivudina decai de forma linear durante todo o processo. Esse comportamento é observado para as duas matrizes estudadas. Os modelos cinéticos de Chan; Chu (2003) e Nichela *et al.* (2010) foram utilizados para ajuste dos dados. Sendo este último modelo o que apresentou melhor adequação dos dados, com menor  $\text{S}_R^2$  e maior  $\text{R}^2$ , para as duas técnicas analíticas utilizadas.

Com relação aos ensaios de toxicidade utilizando sementes, observou-se efeito tóxico para ambas as matrizes após o tratamento para todas as sementes analisadas, indicando uma possível formação de intermediários. Semelhantemente nos ensaios utilizando embriões da espécie *Biomphalaria glabrata*, foram verificados níveis de toxicidade elevados com 100% de letalidade embrionária nas amostras de solução aquosa e efluente sintético após o tratamento. Os ensaios de toxicidade aguda em moluscos adultos da espécie *B. glabrata* revelaram 100% e 50% de mortalidade dos indivíduos para amostras de solução aquosa e efluente sintético após o tratamento, nesta ordem. Na análise dos danos ao DNA dos caramujos adultos viáveis verificou-se uma maior toxicidade da amostra de efluente sintético após o tratamento quando comparado as amostras antes do tratamento com diferentes graus de danos (0-3). Observou-se que todas as amostras provocaram danos genotóxicos aos hemócitos de *B. glabrata*. Em suma, o *B. glabrata* se apresenta com características de bioindicador ambiental devido sua sensibilidade desde a fase embrionária até a adulta.

A avaliação da toxicidade utilizando microcrustáceos da espécie *Artemia salina* apresentou 100% de sobrevivência e parâmetros normais de motilidade, portanto, não apresentou toxicidade para as amostras utilizadas. A realização de ensaios de toxicidade frente a diferentes organismos permite observar a ação destes contaminantes em um sistema real, verificando a ação desses contaminantes a essas espécies.

Com relação as caracterizações do catalisador quando comparado com antes da sua utilização via POA, observou-se pela técnica de difração de raios-X (DRX) que os picos característicos da pirita foram consideravelmente reduzidos em ambas as matrizes, esse resultado pode ser explicado devido alta concentração total de ferro lixiviado, em que foi verificado na solução aquosa a concentração de  $7,131 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  e o efluente sintético de  $4,612 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ . Essa alta concentração de íons de ferro lixiviado influenciou na perda da eficiência ao reutilizar o catalisador, sendo também observado na redução da concentração de ferro ( $1,166 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ). Nas técnicas de microscopia eletrônica de varredura (MEV) e espectroscopia por energia dispersiva (EDS) forneceu evidências da oxidação parcial da superfície da pirita utilizada na matriz sintética.

## 5.2 PERSPECTIVAS DE TRABALHOS

Com base nos resultados encontrados no presente trabalho tem-se a necessidade do avanço dos estudos com as seguintes sugestões:

- Verificar a formação de intermediários por cromatografia líquida de alta eficiência acoplado a espectrometria de massas;

- Avaliar a toxicidade dos intermediários formados na reação frente a organismos superiores;
- Aplicar as condições experimentais do sistema foto-Fenton empregando a pirita em matrizes reais;
- Analisar a atividade catalítica no tratamento de fármacos utilizando outros minérios de ferro como goethita, hematita e magnetita;
- Montar um *scale up* de uma ETE em escala piloto.

## REFERÊNCIAS

- ABAFE, O. A.; SPÄTH, J.; FICK, J.; JANSSON, S.; BUCKLEY, C.; STARK, A.; PIETRUSCHKA, B.; MARTINCIGH, B. S. LC-MS/MS determination of antiretroviral drugs in influents and effluents from wastewater treatment plants in KwaZulu-Natal, South Africa. **Chemosphere**, v. 200, p. 660–670, 2018.
- ABDELRAHEEM, W. H. M.; NADAGOUDA, M. N.; DIONYSIOU, D. D. Solar light-assisted remediation of domestic wastewater by NB-TiO<sub>2</sub> nanoparticles for potable reuse. **Applied Catalysis B: Environmental**, v. 269, p. 118807, 2020.
- ACISLI, O.; KHATAEE, A.; KARACA, S.; KARIMI, A.; DOGAN, E. Combination of ultrasonic and Fenton processes in the presence of magnetite nanostructures prepared by high energy planetary ball mill. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 34, p. 754–762, 2017.
- AGUIAR, T. W. A.; BATISTA, J. J.; FERREIRA, S. A. O.; SAMPAIO, M. V. L.; PEREIRA, D. R.; FERREIRA, M. R. A.; SOARES, L. A. L.; MELO, A. M. M. A.; ALBUQUERQUE, M. C. P. A.; AIRES, A. L.; ARAÚJO, H. D. A. A.; COELHO, L. C. B. B. Effect of *Bauhinia monandra* Kurz Leaf Preparations on Embryonic Stages and Adult Snails of *Biomphalaria glabrata* (Say, 1818), *Schistosoma mansoni* Cercariae and Toxicity in *Artemia salina*. **Molecules**, v. 27, n. 15, p. 4993, 2022.
- AHILE, U. J.; WUANA, R. A.; ITODO, A. U.; SHA'ATO, R.; DANTAS, R. F. A review on the use of chelating agents as an alternative to promote photo-Fenton at neutral pH: Current trends, knowledge gap and future studies. **Science of the Total Environment**, v. 710, p. 134872, 2020.
- 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.
- ALBENDÍN, M. G.; ARANDA, V.; COELLO, M. D.; GONZÁLEZ-GÓMEZ, C.; RODRÍGUEZ-BARROSO, R.; QUIROGA, J. M.; ARELLANO, J. M. Pharmaceutical products and pesticides toxicity associated with microplastics (Polyvinyl chloride) in artemia salina. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 20, p. 10773, 2021.
- AMETA, S. C. Chapter 1. Introduction. In: Advanced Oxidation Processes for Wastewater Treatment. **Emerging Green Chemical Technology**, p. 1–12, 2018.
- AMINOT, Y.; LITRICO, X.; CHAMBOLLE, M.; ARNAUD, C.; PARDON, P.; BUDZINSKI, H. Erratum to: 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

10.1007/s00216-015-9017-3). **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 407, n. 28, p. 8623, 2015.

AGÊNCIA NACIONAL DAS ÁGUAS (ANA). Atlas esgotos: despoluição de bacias hidrográficas. **Ministério das Cidades**, Secretária Nacional de Saneamento Ambiental, Brasília, p. 88, 2017.

ARAÚJO, H. D.; MELO, A. M.; SIQUEIRA, W. N.; MARTINS, M. C.; AIRES, A. L.; ALBUQUERQUE, M. C.; SILVA, N. H.; LIMA, V. L. Potassium usnate toxicity against embryonic stages of the snail *Biomphalaria glabrata* and *Schistosoma mansoni* cercariae. **Acta Tropica**, v. 188, p. 132-137, 2018.

ARAUJO, E. DE O.; ROSA, A. M.; AMARAL, M. S. DO; SVERSUT, R. A.; BARONI, A. C. DE M.; OLIVEIRA, L. C. S. DE; KASSAB, N. M. Stability-indicating HPLC-DAD method for the simultaneous determination of fluoroquinolone in combination with a non-steroidal anti-inflammatory drug in pharmaceutical formulation. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 56, p. 1-11, 2020.

ARIYANTA, H. A.; CHODIJAH, S.; ROJI, F.; KURNIA, A.; APRIANDANU, D. O. B. The role of *Andrographis paniculata* L. modified nanochitosan for lamivudine encapsulation efficiency enhancement and in vitro drug release study. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 67, p. 103016, 2022.

ARSHAD, R.; BOKHARI, T. H.; JAVED, T.; BHATTI, I. A.; RASHEED, S.; IGBAL, M.; NAZIR, A.; NAZ, S.; KHAN, M. I.; KHOSA, M. K. K.; IGBAL, M.; ZIA-UR-REHMAN, M. Degradation product distribution of Reactive Red-147 dye treated by UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/TiO<sub>2</sub> advanced oxidation process. **Journal of Materials Research and Technology**, v. 9, n. 3, p. 3168–3178, 2020.

BABUPONNUSAMI, A.; MUTHUKUMAR, K. A review on Fenton and improvements to the Fenton process for wastewater treatment. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, v. 2, n. 1, p. 557–572, 2014.

BAE, S.; KIM, D.; LEE, W. Degradation of diclofenac by pyrite catalyzed Fenton oxidation. **Applied Catalysis B: Environmental**, v. 134–135, p. 93–102, 2013.

BANSAL, P.; VERMA, A. Applications of sunlight responsive Fe-Ag-TiO<sub>2</sub> composite incorporating in-situ dual effect for the degradation of pentoxifylline. **Materials Science and Engineering B: Solid-State Materials for Advanced Technology**, v. 236–237, p. 197–207, 2018.

BARHOUMI, N.; OTURAN, N.; OLVERA-VARGAS, H.; BRILLAS, E.; GADRI, A.; AMMAR, S.; OTURAN, M. A. Pyrite as a sustainable catalyst in electro-Fenton process for improving oxidation of sulfamethazine. Kinetics, mechanism and toxicity assessment. **Water Research**, v. 94, p. 52–61, 2016.

BARZILAI, A.; YAMAMOTO, K. I. DNA damage responses to oxidative stress. **DNA Repair**, v. 3, n. 8–9, p. 1109–1115, 2004.

BATISTA, J. J. *et al.* Toxic, cytotoxic and genotoxic effect of saline extract and fraction of *Parkia pendula* seeds in the developmental stages of *Biomphalaria glabrata* (Say 1818 – intermediate host) and cercaricide activity against the infectious agent of schistosomiasis. **Acta Tropica**, v. 228, p. 106312, 2022.

BATRAWI, N.; WAHDAN, S.; AL-RIMAWI, F. A validated stability-indicating HPLC method for simultaneous determination of amoxicillin and enrofloxacin combination in an injectable suspension. **Scientia Pharmaceutica**, v. 85, n. 1, p. 6, 2017.

BELLO, M. M.; RAMAN, A. A. A.; ASGHAR, A. A review on approaches for addressing the limitations of Fenton oxidation for recalcitrant wastewater treatment. **Process Safety and Environmental Protection**, v.126, p.119-140, 2019.

BENNET, K.; ROWLEY, C.; LOCKMAN, S.; POWIS, K.; MARUAPULA, D.; AJIBOLA, G.; SHAPIRO, R. L.; LEIDNER, J. Drug resistance after cessation of efavirenz-based antiretroviral treatment started in pregnancy. **Southern African Journal of HIV Medicine**, v. 21, n. 1, p. 1-4, 2020.

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

BISWAS, A. K.; TORTAJADA, C. Water crisis and water wars: myths and realities. **International Journal of Water Resources Development**, v. 35, n.5, p. 727-731, 2019.

BORAH, P.; KUMAR, M.; DEVI, P. Chapter 3: Recent trends in the detection and degradation of organic pollutants. In: Abatement of Environmental Pollutants. **Trends and Strategies**, p.67-79, 2020.

BOUKHOBZA, I.; CRANS, D. C. Application of HPLC to measure vanadium in environmental, biological and clinical matrices. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 13, n. 1, p. 1198–1228, 2020.

BOULARD, L.; DIERKES, G.; TERNES, T. Utilization of large volume zwitterionic hydrophilic interaction liquid chromatography for the analysis of polar pharmaceuticals in aqueous environmental samples: Benefits and limitations. **Journal of Chromatography A**, v. 1535, p. 27–43, 2018.

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

BRUNAUER, S.; EMMETT, P. H.; TELLER, E. Adsorption of gases in multimolecular layers. **J. Am.Chem.Soc.**, v. 60, n. 2, p. 309–319, 1938.

CALDERÓN-MORENO, G. M.; VERGARA-SÁNCHEZ, J.; SALDARRIAGA-NOREÑA, H.; GARCÍA-BETANCOURT, M. L.; DOMÍNGUEZ-PATIÑO, M. L.; MOELLER-CHÁVEZ, G. E.; RONDEROS-LARA, J. G.; ARIAS-MONTOYA, M. I.; MONTOYA-BALBAS, I. J.; MURILLO-TOVAR, M. A. Occurrence and risk assessment of steroidal hormones and phenolic endocrine disrupting compounds in surface water in Cuautla River, Mexico. **Water (Switzerland)**, v. 11, n. 12, p. 2628, 2019.

CAROLYN, W. Many of the world river are flush with dangerous levels of antibiotics. **Sci News**, 2019. Disponível em: <https://www.sciencenews.org/article/world-rivers-dangerous-levels-antibiotics>. Acesso em: 07 set 2022.

CAVALCANTI, V. DE O. M.; SANTANA, R. M. DA R.; SILVA, F. S.; LUCENA, A. L. A.; LIMA, V. E.; MELO NETO, A. A.; NASCIMENTO, G. E.; NAPOLEÃO, D. C. Degradation of mixtures of pressure-regulating drugs present in different matrices using magnetite/Fenton. **Chemical Papers**, v. 76, n. 10, p. 6297–6308, 2022.

CHAN, K. H.; CHU, W. Modeling the reaction kinetics of Fenton's process on the removal of atrazine. **Chemosphere**. v.51, p.305-311. 2003.

CHAN, J. Y. T.; ANG, S. Y.; YE, E. Y.; SULLIVAN, M.; ZHANG, J.; LIN, M. Heterogeneous photo-Fenton reaction on hematite ( $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ) {104}, {113} and {001} surface facets. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 17, n. 38, p. 25333–25341, 2015.

CHEN, Q.; YAO, Y.; ZHAO, Z.; ZHOU, J.; CHEN, Z. Long term catalytic activity of pyrite in Heterogeneous Fenton-like oxidation for the tertiary treatment of dyeing wastewater. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, v. 9, n. 4, p. 105730, 2021.

CHEN, Y.; LI, Y.; LUO, N.; SHANG, W.; SHI, S; LI, H.; LIANG, Y.; ZHOU, A. Kinetic comparison of photocatalysis with  $\text{H}_2\text{O}_2$ -free photo-Fenton process on  $\text{BiVO}_4$  and the effective antibiotic degradation. **Chemical Engineering Journal**, v. 429, 2022.

CHEW, Y. L.; KHOR, M. A.; LIM, Y. Y. Choices of chromatographic methods as stability indicating assays for pharmaceutical products: A review. **Heliyon**, v. 7, n. 3, p. e06553, 2021.

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

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, p. 128668, 2021.

COLLADO N.; RODRIGUEZ-MOZAZ S.; GROS M.; RUBIROLA A.; BARCELÓ D.; COMAS J.; RODRIGUEZ-RODA I.; BUTTIGLIERI G. Pharmaceuticals occurrence in a WWTP with significant industrial contribution and its input into the river system. **Environmental Pollution**, v.185, p. 202-212, 2014.

DELLA-FLORA, A.; WILDE, M. L.; PINTO, I.D.F.; LIMA, É. C.; SIRTORI, C. Degradation of the anticancer drug flutamide by solar photo-Fenton treatment at near-neutral pH: Identification of transformation products and in silico (Q)SAR risk assessment. **Environmental Research**, v. 183, p. 109223, 2020.

DIAO, Z. H.; LIU, J. J.; HU, Y. X.; KONG, L. J.; JIANG, D.; XU, X. R. Comparative study of Rhodamine B degradation by the systems pyrite/ $\text{H}_2\text{O}_2$  and pyrite/persulfate: Reactivity, stability, products and mechanism. **Separation and Purification Technology**, v. 184, p. 374–383, 2017.

DONGALA, T.; KATARI, N. K.; PALAKURTHI, A. K.; JONNALAGADDA, S. B. Stability-indicating HPLC method for simultaneous quantification of 14 impurities in exceedrin tablet formulations and identification of new impurity by LC–MS in accelerated stability studies. **Biomedical Chromatography**, v. 33, n. 10, p. e4608, 2019.

DU, M.; ZHANG, Y.; ZENG, X.; KUANG, H.; HUANG, S. Enhancement of ball-milling on pyrite/zero-valent iron for arsenic removal in water: A mechanistic study. **Chemosphere**, v. 249, p. 126130, 2020.

DUAN, Y.; HAN, D. S.; BATCHELOR, B.; ABDEL-WANAB, A. Synthesis, characterization, and application of pyrite for removal of mercury. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 490, p. 326-335, 2016.

ECKHARDT, B. J.; GULICK, R. M. Drugs for HIV infection. In: **Infectious diseases**. Elsevier, Ed. 2, p. 1293-1308, 2017.

ELMOLLA, E. S.; CHAUDHURI, M. Degradation of the antibiotics amoxicillin, ampicillin and cloxacillin in aqueous solution by the photo-Fenton process. **Journal of Hazardous Materials**, v. 172, n. 2–3, p. 1476–1481, 2009.

ENESCA, A. The influence of photocatalytic reactors design and operating parameters on the wastewater organic pollutants removal— a mini-review. **Catalysts**, v. 11, n. 5, p. 556, 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.

ERYILDIZ, B.; GUL, B. Y.; K OYUNCU, I. A sustainable approach for the removal methods and analytical determination methods of antiviral drugs from water/wastewater: A review. **Journal of Water Process Engineering**, v. 49, p. 103036, 2022.

EUROPEAN COMMISSION. Commission Implementing Decision (EU) 2015/495 of 20 March 2015 establishing a watch list of substances for Union-wide monitoring in the field of water policy pursuant to Directive 2008/105/EC of the European Parliament and of the Council. **Official Journal of the European Union**, p.40, 2015.

EUROPEAN COMMISSION. Commission Regulation (EC) No 1881/2006 of 19 December 2006 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs. **Official Journal of the European Union**, p. 20, 2006.

FAYAZI, M.; GHANEI-MOTLAGH, M. Electrochemical mineralization of methylene blue dye using electro-Fenton oxidation catalyzed by a novel sepiolite/pyrite nanocomposite. **International Journal of Environmental Science and Technology**, v. 17, n. 11, p. 4541–4548, 2020.

FELICIANO, A. R. S.; LUCENA, A. L. A. DE; SANTANA, R. M. DA R.; ZAIDAN, L. E. M. C.; SILVA, P. M. DA; NAPOLEÃO, T. H.; DUARTE, M. M. M. B.; NAPOLEÃO, D. C. Advanced oxidation processes employment for the degradation of lamivudine: Kinetic

assessment, toxicity study and mathematical modeling. **Water Quality Research Journal**, v. 55, n. 3, p. 249–260, 2020.

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

FERREIRA, C. P.; TECHERA ANTUNES, F. T.; REBELO, I. N.; SILVA, C. A. DA; VILANOVA, F. N.; CORRÊA, D. S.; SOUZA, A. H. DE. Application of the UV–vis spectrophotometry method for the determination of glutamate in the cerebrospinal fluid of rats. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 186, p. 113290, 2020.

FIOREZE M.; SANTOS E. P.; SCHMACHTENBERG N. Processos oxidativos avançados: fundamentos e aplicação ambiental. **Revista Eletrônica em Gestão, Educação e Tecnologia Ambiental**, v. 18, n. 1, p. 79-91, 2014.

FUNKE, J.; PRASSE, C.; TERNES, T. A. Identification of transformation products of antiviral drugs formed during biological wastewater treatment and their occurrence in the urban water cycle. **Water Research**, v. 98, p. 75–83, 2016.

GAD, S. C.; Handbook of Pharmaceutical Biotechnology. **Wiley-Interscience**. 1ª Ed. 2007.

GALEANO, L. A.; GUERRERO-FLÓREZ, M.; SÁNCHEZ, C. A.; GIL, A.; VICENTE, M. Á. Disinfection by chemical oxidation methods. In: GIL, A.; GALEANO, L. A.; VICENTE, M. A. (Eds). **Applications of Advanced Oxidation Processes (AOPs) in Drinking Water Treatment**, v. 67, p. 257-295, 1 ed. Berlin: Springer, 2019.

GERHARDT, A. Plastic additive bisphenol A: toxicity in surface and groundwater crustaceans. **Journal of Toxicology and Risk Assessment**, v. 5, n. 1, p. 1-17, 2019.

GHERNAOUT, D.; ELBOUGHDIRI, N. On the Other Side of Viruses in the Background of Water Disinfection. **OALib**, v. 7, n. 5, p. 1–29, 2020.

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

GLASSMEYER, S. T.; FURLONG, E. T.; KOLPIN, D. W.; BATT, A. L.; BENSON, R.; BOONE, J. S.; CONERLY, O.; DONOHUE, M. J.; KING, D. N.; KOSTICH, M. S.; MASH, H. E.; VILLEGAS, E. N.; WILSON, V. S. Nationwide reconnaissance of contaminants of emerging concern in source and treated drinking waters of the United States. **Science of the Total Environment**, v. 581–582, p. 909–922, 2017.

GOMES, J.; JESUS, F.; DOMINGUES, E.; GONÇALVES, F.; PEREIRA, J. L.; MARTINS, R. C. Photocatalytic oxidation of pharmaceutical contaminants of emerging concern using sunlight and visible radiation: Mechanism and ecotoxicological evaluation. **Journal of Water Process Engineering**, v. 43, p. 102204, 2021.

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.

HADI, S.; TAHERI, E.; AMIN, M. M.; FATEHIZADEH, A.; GARDAS, R. L. Empirical modeling and kinetic study of methylene blue removal from synthetic wastewater by activation of persulfate with heterogeneous Fenton-like process. **Journal of Molecular Liquids**, v. 328, p. 115408, 2021.

HAN, X.; ZUO, Y. T.; HU, Y.; ZHANG, J.; ZHOU, M. X.; CHEN, M.; TANG, F.; LU, W. Q.; LIU, A. L. Investigating the performance of three modified activated sludge processes treating municipal wastewater in organic pollutants removal and toxicity reduction. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 148, p. 729–737, 2018.

HE, G. J.; ZHONG, D. J.; XU, Y. L.; LIU, P.; ZENG, S. J.; WANG, S. Highly Efficient Rhodamine B Decolorization by Pyrite/Peroxymonosulfate/Hydroxylamine System. **Water, Air, and Soil Pollution**, v. 232, n. 4, p. 1-15, 2021.

HOU, C.; HUA, Z.; XU, P.; XU, H.; WANG, Y.; LIAO, J.; DI, B. Estimating the prevalence of hepatitis B by wastewater-based epidemiology in 19 cities in China. **Science of the Total Environment**, v. 740, p. 139696, 2020.

HUERTA-FONTELA, M.; GALCERAN, M. T.; VENTURA, F. Occurrence and removal of pharmaceuticals and hormones through drinking water treatment. **Water Research**, v. 45, n. 3, p. 1432–1442, 2011.

INMETRO, I. N. D. M. T. E. Q. Orientação sobre validação de métodos analíticos. **INMETRO**, p. 30, 2020.

ISMAIL, N. A. H.; ARIS, A. Z.; WEE, S. Y.; NASIR, H. M.; RAZAK, M. R.; KAMARULZAMAN, N. H.; OMAR, T. F. T. Occurrence and distribution of endocrine-disrupting chemicals in mariculture fish and the human health implications. **Food Chemistry**, v. 345, p. 128806, 2021.

JANG, M.; SHIM, W. J.; HAN, G. M.; HA, S. Y.; CHO, Y.; KIM, M.; HONG, S. H. Spatial distribution and temporal trends of classical and emerging persistent organic pollutants (POPs) in black-tailed gull (*Larus crassirostris*) eggs from Korea. **Science of the Total Environment**, v. 845, p. 157244, 2022.

JHA, R.; DWIVEDI, S.; MODHERA, B. Chapter 4 - Measurement and practices for hazardous waste management. In: **Hazardous Waste Management - An Overview of Advanced and Cost-Effective Solutions**. Elsevier, p. 89-115, 2022.

JIANG, J. J.; LEE, C. L.; BRIMBLECOMBE, P.; VYDROVA, L.; FANG, M. DER. Source contributions and mass loadings for chemicals of emerging concern: Chemometric application of pharmaco-signature in different aquatic systems. **Environmental Pollution**, v. 208, p. 79–86, 2016.

KALANTARY, R. R.; MORADI, M.; PIRSAHEB, M.; ESRAFILI, A.; JAFARI, A. J.; GHOLAMI, M.; VASSEGHIAN, Y.; ANTOLINI, E.; DRAGOI, E. N. Enhanced photocatalytic inactivation of *E. coli* by natural pyrite in presence of citrate and EDTA as effective chelating agents: Experimental evaluation and kinetic and ANN models. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, v. 7, n.1, p. 102906, 2019.

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.

KANTAR, C.; ORAL, O.; OZ, N. A. Ligand enhanced pharmaceutical wastewater treatment with Fenton process using pyrite as the catalyst: Column experiments. **Chemosphere**, v. 237, p. 124440, 2019.

KANTAR, C.; ORAL, O.; URKEN, O.; OZ, N. A.; KESKIN, S. Oxidative degradation of chlorophenolic compounds with pyrite-Fenton processes. **Environmental Pollution**, v. 247, p. 349-361, 2019.

KAWANO, T.; NAKANO, E.; WATANABE, L. C. Estudo do Desenvolvimento Embrionário de *Biomphalaria glabrata* (Mollusca, Planorbidae) e suas aplicações. **Schistosoma mansoni & Esquistossomose: uma visão multidisciplinar**: 20. ed. Rio de Janeiro, Editora: FIOCRUZ, p. 347, 2008.

KAWANO T.; OKAZAKI K.; RÉ L. Embryonic development of *Biomphalaria glabrata* (Say, 1818) (Mollusca, Gastropoda, Planorbidae): a practical guide to the main stages. **Malacologia**, v. 34, p. 25-32, 1992.

KOBA, O.; GRABICOVA, K.; CERVENY, D.; TUREK, J.; KOLAROVA, J.; RANDAK, T.; ZLABEK, V.; GRABIC, R. Transport of pharmaceuticals and their metabolites between water and sediments as a further potential exposure for aquatic organisms. **Journal of Hazardous Materials**, v. 342, p. 401–407, 2018.

K'OREJE, K. O.; VERGEYNST, L.; OMBAKA, D.; WISPELAERE, P. DE; OKOTH, M.; LANGENHOVE, H. VAN; 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.

LI, T.; ABDELHALEEM, A.; CHU, W.; XU, W. Efficient activation of oxone by pyrite for the degradation of propanil: Kinetics and degradation pathway. **Journal of Hazardous Materials**, v. 403, p. 123930, 2021.

LIAN, W.; YI, X.; HUANG, K.; TANG, T.; WANG, R.; TAO, X.; ZHENG, Z.; DANG, Z.; YIN, H.; LU, G. Degradation of tris (2-chloroethyl) phosphate (TCEP) in aqueous solution by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> using pyrite activating persulfate to produce radicals. **Ecotoxicology and environmental safety**, v. 174, p. 667-674, 2019.

LIMA, M. V.; SIQUEIRA, W. N.; SILVA, H. A. M. F.; LIMA FILHO, J. M.; FRANÇA, E. J.; MELO, A. M. M. A. Cytotoxic and genotoxic effect of oxyfluorfen on hemocytes of *Biomphalaria glabrata*. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 26, n.4, p. 3350–3356, 2019.

LIU, L.; DONG, W.; NIU, M.; LIU, X.; XUE, J.; TANG, A. Fabrication of a confined pyrite cinder-based photo-Fenton catalyst and its degradation performance for ciprofloxacin. **Journal of Molecular Liquids**, v. 360, p. 119489, 2022.

LIU, X.; CHEN, K.; SHIM, J. J.; HUANG, J. Facile synthesis of porous Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanorods and their photocatalytic properties. **Journal of Saudi Chemical Society**, v. 19, n. 5, p. 479–484, 2015.

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, p. 102122, 2021.

LU, L.; ZHAN, T.; MA, M.; XU, C.; WANG, J.; ZHANG, C.; LIU, W.; ZHUANG, S. Thyroid Disruption by Bisphenol S Analogues via Thyroid Hormone Receptor  $\beta$ : in Vitro, in Vivo, and Molecular Dynamics Simulation Study. **Environmental Science and Technology**, v. 52, n. 11, p. 6617–6625, 2018.

LUCENA, A. L. A.; SANTANA, R. M. R.; OLIVEIRA, M. A. S.; ALMEIDA, L. C.; DUARTE, M. M. B.; NAPOLEÃO, D. C. Evaluation of combined radiation for the treatment of lamivudine and zidovudine via AOP. **Chemical Industry & Chemical Engineering Quartely**, v. 28, n. 3, p. 179-190, 2022.

MAHAYE, N.; MUSEE, N. Effects of Two Antiretroviral Drugs on the Crustacean *Daphnia magna* in River Water. **Toxics**, v. 10, n. 8, 2022.

MAHDI, H. M.; MOHAMMED, T. J.; AL-NAJAR, J. A. Advanced Oxidation Processes (AOPs) for treatment of antibiotics in wastewater: A review. **IOP Conference Series: Earth and Environmental Science**, v.779, 2021.

MAJUMDER, A.; GUPTA, B.; GUPTA, A. K. Pharmaceutically active compounds in aqueous environment: A status, toxicity and insights of remediation. **Environmental Research**, v. 176, p. 108542, 2019.

MASHAYEKH-SALEHI, A.; AKBARMOJENI, K.; ROUDBARI, A.; PETER VAN DER HOEK, J.; NABIZADEH, R.; DEHGHANI, M. H.; YAGHMAEIAN, K. Use of mine waste for H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-assisted heterogeneous Fenton-like degradation of tetracycline by natural pyrite nanoparticles: Catalyst characterization, degradation mechanism, operational parameters and cytotoxicity assessment. **Journal of Cleaner Production**, v. 291, p. 125235, 2021.

MCLEOD, G. X.; HAMMER, M. M. Zidovudine: Five Years Later. **Annals of Internal Medicine**, v. 117, p. 487-501, 1992.

MENACHERRY, S. P. M.; ARAVIND, U. K.; ARAVINDAKUMAR, C. T. Critical review on the role of mass spectrometry in the AOP based degradation of contaminants of emerging concern (CECs) in water. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, v. 10, n. 4, p. 108155, 2022.

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, n. August 2020, p. 123819, 2021.

MODARI, M.; ELAHINIA, A.; VASSEGHIAN, Y.; DRAGOI, E.; OMIDI, F.; KHANEGHAH, A. M. A review on pollutants removal by Sono-photo-Fenton processes. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, v.8, n.5, p. 104330, 2020.

MONTEAGUDO, J. M.; DURÁN, A.; CULEBRADAS, R.; SAN MARTÍN, I.; CARNICER, A. Optimization of pharmaceutical wastewater treatment by solar/ferrioxalate photo-catalysis. **Journal of Environmental Management**, v. 128, p. 210–219, 2013.

MORAES, N. F. S.; SANTANA, R. M. R.; GOMES, R. K. M.; SANTOS JÚNIOR, S. G.; LUCENA, A. L. A. DE; ZAIDAN, L. E. M. C.; NAPOLEÃO, D. C. Performance verification of different advanced oxidation processes in the degradation of the dye acid violet 17: reaction kinetics, toxicity and degradation prediction by artificial neural networks. **Chemical Papers**, v. 75, n. 2, p. 539–552, 2021.

MORAIS, V. H. T.; LUNA FILHO, R. L. C. DE; SANTOS JÚNIOR, J. A. DOS; SIQUEIRA, W. N.; PEREIRA, D. R.; LIMA, M. V.; FAGUNDES SILVA, H. A. M.; JOACIR DE FRANÇA, E.; AMARAL, R. DOS S.; ALBUQUERQUE MELO, A. M. M. DE. Use of *Biomphalaria glabrata* as a bioindicator of groundwater quality under the influence of NORM. **Journal of Environmental Radioactivity**, v. 242, p. 106791, 2022.

MORONE, A.; MULAY, P.; KAMBLE, S. P. **Removal of pharmaceutical and personal care products from wastewater using advanced materials**. [s.l.] Elsevier Inc., 2019.

MOURA, M. M. M. S.; LIMA, V. E.; MELO NETO, A. A.; LUCENA, A. L. A.; NAPOLEÃO, D. C.; DUARTE, M. M. B. Degradation of the mixture of the ketoprofen, meloxicam and tenoxicam drugs using TiO<sub>2</sub>/metal photocatalysers supported in polystyrene packaging waste. **Water Sci Technol**, v. 83, n. 4, p. 863-876, 2021.

MOY, G. G. Safety of Food and Beverages: Safety of Human Milk: Chemical Aspects. In: Encyclopedia of Food Safety. Academic Press, p. 477-485, 2014.

MUNOZ, M.; PEDRO, Z. M.; CASAS, J. A.; RODRIGUEZ, J.J. Preparation of magnetite-based catalysts and their application in heterogeneous Fenton oxidation – A review. **Applied Catalysis B: Environmental**, v.176-177, p. 249-265, 2015.

MURIUKI, C.; KAIRIGO, P.; HOME, P.; NGUMBA, E.; RAUDE, J.; GACHANJA, A.; TUHKANEN, T. Mass loading, distribution, and removal of antibiotics and antiretroviral drugs in selected wastewater treatment plants in Kenya. **Science of the Total Environment**, v. 743, p. 140655, 2020.

NAGELS, M.; VERHOEVEN, B.; LARCHÉ, N.; DEWIL, R.; ROSSI, B. Corrosion behaviour of lean duplex stainless steel in advanced oxidation process (AOP) based wastewater treatment plants. **Engineering Failure Analysis**, v. 136, p. 106170, 2022.

NANNOU, C.; OFRYDOPOULOU, A.; EVGENIDOU, E.; HEATH, D.; HEATH, E.; LAMBROPOULOU, D. Analytical strategies for the determination of antiviral drugs in the aquatic environment. **Trends in Environmental Analytical Chemistry**, v. 24, p. e00071, 2019.

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, p. 134322, 2020.

NAPOLEÃO D. C.; Z Aidan 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.

NAPOLEÃO, D. C.; SANTANA, R. M. R. Review on the use of Advanced Oxidate Processes in the degradation of persistent organic pollutants. **World Journal of Textile Engineering and Technology**, v.7, p.63-72, 2021.

NASCIMENTO, R. F. DO, ABDALA NETO, E. F., RIBEIRO, J. P., OLIVEIRA, A. G. DE, BARROS, A. L., BARROS, F. C. DE F. Processos oxidativos avançados: fundamentos e aplicações em matrizes ambientais. **Imprensa Universitária da UFC**, p. 282, 2017.

NEVES, L. C.; SOUZA, J. B.; VIDAL, C. M. DE S.; HERBERT, L. T.; SOUZA, K. V.; MARTINS, K. G.; YOUNG, B. J. Phytotoxicity indexes and removal of color, COD, phenols and ISA from pulp and paper mill wastewater post-treated by UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and photo-Fenton. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 202, p. 110939, 2020.

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, p. 102639, 2021.

NICHELA, D.; HADDOU, M.; BENOIT-MARQUIÉ, F.; MAURETTE, M. T.; OLIVEROS, E.; GARCÍA EINSCHLAG, F. S. Degradation kinetics of hydroxy and hydroxynitro derivatives of benzoic acid by fenton-like and photo-fenton techniques: A comparative study. **Applied Catalysis B: Environmental**, v. 98, n. 3–4, p. 171–179, 2010.

NIDHEESH, P. V. Heterogeneous Fenton catalysts for the abatement of organic pollutants from aqueous solution: A review. **RSC Advances**, v. 5, n. 51, p. 40552–40577, 2015.

NIETO, A.; BORRULL, F.; MARCÉ, R. M.; POCURULL, E. Determination of personal care products in sewage sludge by pressurized liquid extraction and ultra high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1216, n. 30, p. 5619–5625, 2009.

NIPPES, R. P.; MACRUZ, P. D.; NEVES OLSEN SCALIANTE, M. H. Toxicity reduction of persistent pollutants through the photo-Fenton process and radiation/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> using different sources of radiation and neutral pH. **Journal of Environmental Management**, v. 289, p. 112500, 2021.

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.

NOGUEIRA, F. DA S.; ARAUJO, F. M.; FARIA, L. V. DE; LISBOA, T. P.; AZEVEDO, G. C.; DORNELLAS, R. M.; MATOS, M. A. C.; MATOS, R. C. Simultaneous determination of strobilurin fungicides residues in bean samples by HPLC-UV-AD using boron-doped diamond electrode. **Talanta**, v. 216, p. 120957, 2020.

OJEDA, C. B.; ROJAS, F. S. Process analytical chemistry: Applications of ultraviolet/visible spectrometry in environmental analysis: An overview. **Applied Spectroscopy Reviews**, v. 44, n. 3, p. 245–265, 2009.

OJO, B. O.; AROTIBA, O. A.; MABUBA, N. Evaluation of FTO-BaTiO<sub>3</sub>/NiTiO<sub>3</sub> electrode towards sonoelectrochemical degradation of emerging pharmaceutical contaminants in water. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 647, p. 129201, 2022.

OMAR, T. F. T.; ARIS, A. Z.; YUSOFF, F. M.; MUSTAFA, S. Occurrence and level of emerging organic contaminant in fish and mollusk from Klang River estuary, Malaysia and assessment on human health risk. **Environmental Pollution**, v. 248, p. 763–773, 2019.

OMOTOLA, E. O.; GENTHE, B.; NDLELA, L.; OLATUNJI, O. S. Environmental risk characterization of an antiretroviral (Arv) lamivudine in ecosystems. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 16, 2021.

ORAL, O.; KANTAR, C. Diclofenac removal by pyrite-Fenton process: Performance in batch and fixed-bed continuous flow systems. **Science of the Total Environment**, v. 664, p. 817–823, 2019.

PANTELAKI, I.; VOUTSA, D. Organophosphate flame retardants (OPFRs): A review on analytical methods and occurrence in wastewater and aquatic environment. **Science of the Total Environment**, v. 649, p. 247–263, 2019.

PARLAPIANO, M. et al. Selective removal of contaminants of emerging concern (CECs) from urban water cycle via Molecularly Imprinted Polymers (MIPs): Potential of upscaling and enabling reclaimed water reuse. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, v. 9, n. 1, p. 105051, 2021.

PLATIKANOV, S. et al. Chemometric analysis for river water quality assessment at the intake of drinking water treatment plants. **Science of the Total Environment**, v. 667, p. 552–562, 2019.

PLESSIS, A. Persistent degradation: Global water quality challenges and required actions. **One Earth**, v. 5, n. 2, p. 129-131, 2022.

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. Treatedwaste water phytotoxicity assessment using *Lactuca sativa*: focus on germination and root elongation test parameters. **Comptes Rendus Biologies**, v. 340, n. 3, p. 188-194, 2017.

- RAMOS, M.D.N.; SANTANA, C.S.; VELLOSO, C.C.V.; SILVA, A.H.M.; MAGALHÃES, F.; AGUIAR, A. A review on the treatment of textile industry effluents through Fenton processes. **Process Safety and Environmental Protection**, v. 155, p.366-386, 2021.
- RAPADO, L.N.; NAKANO, E.; OHLWEILER, F.P.; KATO, M.J.; YAMAGUCHI, L.F.; PEREIRA, C.A.B.; KAWANO, T. Molluscicidal and ovicidal activities of plant extracts of the Piperaceae on *Biomphalaria glabrata* (Say, 1818). **J Helminthol**, v. 85, p.66–72, 2011.
- REDASANI, V. K.; PATEL, P. R.; MARATHE, D. Y.; CHAUDHARI, S. R.; SHIRKHEDKAR, A. A.; SURANA, S. J. A review on derivative UV-spectrophotometry analysis of drugs in pharmaceutical formulations and biological samples review. **Journal of the Chilean Chemical Society**, v. 63, n. 3, p. 4126–4134, 2018.
- REDDY, K.; RENUKA, N.; KUMARI, S.; BUX, F. Algae-mediated processes for the treatment of antiretroviral drugs in wastewater: Prospects and challenges. **Chemosphere**, v. 280, p. 130674, 2021.
- RENITA, A. A.; KUMAR, P. S.; SRINIVAS, S.; PRIYADHARSHINI, S.; KARTHIKA, M. A review on analytical methods and treatment techniques of pharmaceutical wastewater. **Desalination and Water Treatment**, v. 87, p. 160–178, 2017.
- RODRIGUES-SILVA, F. *et al.* Study of isoniazid degradation by Fenton and photo-Fenton processes, by-products analysis and toxicity evaluation. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**, v. 425, p. 1–8, 2022.
- ROSA, J. G. *Grandes Sertão: Veredas*. 13 ed. Rio de Janeiro, J. Olympio, p. 293, 1979.
- ROSA, J. M., TAMBOURGI, E. B., VANALLE, R. M., GAMARRA, F. M. C., SANTANA, J. C. C., ARAÚJO, M. C. Application of continuous H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/UV advanced oxidative process as an option to reduce the consumption of inputs, costs and environmental impacts of textile effluents. **Journal of Cleaner Production**, v. 246, p. 119012, 2020.
- 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.; ANDREOZZI, R.; REIS, N. M.; LI PUMA, G.; MAROTTA, R. Removal of antiretroviral drugs stavudine and zidovudine in water under UV254 and UV254/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> processes: Quantum yields, kinetics and ecotoxicology assessment. **Journal of Hazardous Materials**, v. 349, p. 195–204, 2018.
- SAADATMANDI, A.; SOHRABI, M. R.; KABIRI FARD, H. Smart chemometrics spectrophotometry for rapid simultaneous quantitative determination of paracetamol, diphenhydramine, and phenylephrine in commercial tablet compared to high-performance liquid chromatography as a reference method. **Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems**, v. 233, p. 104732, 2023.
- SANG, F.; YIN, Z.; WANG, W.; ALMATRAFI, E.; WANG, Y.; ZHAO, B.; GONG, J.; ZHOU, C.; ZHANG, C.; ZENG, G.; SONG, B. Degradation of ciprofloxacin using

heterogeneous Fenton catalysts derived from natural pyrite and rice straw biochar. **Journal of Cleaner Production**, v. 378, p. 134459, 2022.

SANGEETHA, A.; GANDHIMATHI, R.; NIDHEESH, P. V. Treatment of stabilized landfill leachate using pyrite-activated persulfate oxidation process. **Process Safety and Environmental Protection**, v. 171, p. 413-422, 2023.

SANTANA, R. M. R.; NAPOLEÃO, D. C.; SANTOS JÚNIOR, S. G.; GOMES, R. K. M.; LUCENA, A. L. A. DE; NASCIMENTO, G. E. DO; LIMA, V. M. E.; MELO NETO, A. A.; MACHADO, G.; MELO, A. M. M. DE A.; DUARTE, M. M. M. B. Sunlight Irradiated Pyrite - Fenton System for Advanced Oxidative Treatment of Textile Dyes Mixture. **Water, Air, & Soil Pollution**, v. 233, n. 170, p. 1–16, 2022.

SANTANA, R. M. R.; NAPOLEÃO, D. C.; SANTOS JÚNIOR, S. G.; GOMES, R. K. M.; MORAES, N. F. S.; ZAIDAN, L. E. M. C.; ELIHIMAS, D. R. M.; NASCIMENTO, G. E. N.; DUARTE, M. M. M. B. Photo-Fenton process under sunlight irradiation for textile wastewater degradation: monitoring of residual hydrogen peroxide by spectrophotometric method and modeling artificial neural network models to predict treatment. **Chemical Papers**, v. 75, p. 2305-2316, 2021.

SANTANA, R. M. R.; CHARAMBA, L. C. V.; NASCIMENTO, G. E.; OLIVEIRA, J. G. C.; SALES, D. C. S.; DUARTE, M. M. M. B.; NAPOLEÃO, D. C. Degradation of textile dyes employing advanced oxidative processes: kinetic, equilibrium modeling, and toxicity study of seeds and bacteria. **Water, Air, & Soil Pollution**, v. 230, p. 136, 2019.

SANTANA, R. M. R.; NASCIMENTO, G. E. DO; NAPOLEÃO, D. C.; DUARTE, M. M. B. Degradation and Kinetic Study of Reactive Blue Bf-5G and Remazol Red Rb 133% Dyes Using Fenton and Photo-Fenton Process. **Revista Eletrônica em Gestão, Educação e Tecnologia Ambiental**, v. 21, n. 2, p. 104–118, 2017.

SANTOS, M. M. M.; DUARTE, M. M. M. B.; NASCIMENTO, G. E.; SOUZA, N. B. G. D.; ROCHA, O. R. S. D. Use of TiO<sub>2</sub> 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.

SANTOS, M. M. M.; SILVA, T. D. S.; LUCENA, A. L. A.; NAPOLEÃO, D. C.; DUARTE, M. M. B. Degradation of ketoprofen, tenoxicam and meloxicam drugs by photo-assisted peroxidation and photo-Fenton processes: Identification of intermediates and toxicity study. **Water, Air & Soil Pollution**, v. 231, n. 2, 2020.

SERAG, A.; HASAN, M. A.; TOLBA, E. H.; ABDELZAHER, A. M.; ELMAATY, A. A. Analysis of the ternary antiretroviral therapy dolutegravir, lamivudine and abacavir using UV spectrophotometry and chemometric tools. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 264, p. 120334, 2022.

SHAHABADI, N.; KHORSHIDI, A.; ZHALEH, H.; KASHANIAN, S. Synthesis, characterization, cytotoxicity and DNA binding studies of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub> nanoparticles coated by an antiviral drug lamivudine. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 46, p. 55–65, 2018.

SHARMA, A., AHMAD, J., FLORA, S. J. S. Application of advanced oxidation processes and toxicity assessment of transformation products. **Environmental Research, Amsterdam**, v. 167, p. 223–233, 2018.

SHEHAB, Z. N.; JAMIL, N. R.; ARIS, A. Z. Occurrence, environmental implications and risk assessment of Bisphenol A in association with colloidal particles in an urban tropical river in Malaysia. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 1–16, 2020.

SHEKATKAR, M.; KHEUR, S.; GUPTA, A. A.; ARORA, A.; RAJ, A. T.; PATIL, S.; KHAN, S. S.; DESAI, A.; CARROLL, W. B.; AWAN, K. H. Oral candidiasis in human immunodeficiency virus-infected patients under highly active antiretroviral therapy. **Disease-a-Month**, v. 67, n. 9, p. 101169, 2021.

SHEWIYO, D. H.; KAALE, E.; UGULLUM, C.; SIGONDA, M. N.; RISHA, P. G.; DEJAEGHER, B.; SMEYERS-VERBEKE, J.; HEYDEN, Y. VANDER. Development and validation of a normal-phase HPTLC method for the simultaneous analysis of lamivudine, stavudine and nevirapine in fixed-dose combination tablets. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 54, n. 3, p. 445–450, 2011.

SHI, X.; TIAN, A.; YOU, J.; YANG, H.; WANG, Y.; XUE, X. Degradation of organic dyes by a new heterogeneous Fenton reagent-Fe<sub>2</sub>GeS<sub>4</sub> nanoparticle. **Journal of Hazardous Materials**, v. 353, p. 182-189, 2018.

SHOKOUHI, S.; SOHRABI, M. R.; MOFAVVAZ, S. Comparison between UV/Vis spectrophotometry based on intelligent systems and HPLC methods for simultaneous determination of anti-diabetic drugs in binary mixture. **Optik**, v. 206, p. 164304, 2020.

SIDDIQUI, M. R.; ALOTHMAN, Z. A.; RAHMAN, N. Analytical techniques in pharmaceutical analysis: A review. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 10, p. S1409–S1421, 2017.

SIEVERS, M. Treatise on Water Science. **Treatise on Water Science**, p. 377–408, 2011.

SINGH, N.P.; MCCOY, M.T.; TICE, R.R.; SCHNEIDER, E.L. A simple technique for quantitation of low levels of DNA damage in individual cells. **Exp Cell Res**, v. 175, n.1, p.184–191, 1988.

SILVA, S. R.; BARBOSA, F. A. R.; MOL, M. P. G.; MAGALHÃES, S. M. S. Toxicity for Aquatic Organisms of Antiretroviral Tenofovir Disoproxil. **Journal of Environmental Protection**, v. 10, n. 12, p. 1565–1577, 2019.

SILVA, D. A. da; CAVALCANTE, R. P.; BARBOSA, E. B.; MACHULEK JUNIOR, A.; OLIVEIRA, S. C. de; DANTAS, R F. Combined AOP/GAC/AOP systems for secondary effluent polishing: Optimization, toxicity and disinfection. **Separation and Purification Technology**, v. 263, p. 118415, 2021.

SILVA, V. E. C.; TADAYOZZI, Y. S.; PUTTI, F. F.; SANTOS, F. A.; FORTI, J. C. Degradation of commercial glyphosate-based herbicide via advanced oxidative processes in aqueous media and phytotoxicity evaluation using maize seeds. **Science of the Total Environment**, v. 840, p. 156656, 2022.

SINGER, A. C.; JÄRHULT, J. D.; GRABIC, R.; KHAN, G. A.; LINDBERG, R. H.; FEDOROVA, G.; FICK, J.; BOWES, M. J.; OLSEN, B.; SÖDERSTRÖM, H. Intra- and inter-pandemic variations of antiviral, antibiotics and decongestants in wastewater treatment plants and receiving rivers. **PLoS ONE**, v. 9, n. 9, p. e108621, 2014.

SIQUEIRA, W. N.; FRANÇA, E. J. DE; PEREIRA, D. R.; LIMA, M. DE V.; SILVA, H. A. M. F.; SÁ, J. L. F.; ARAÚJO, H. D. A. DE; MELO, A. M. M. DE A. Toxicity and genotoxicity of domestic sewage sludge in the freshwater snail *Biomphalaria glabrata* (Say, 1818). **Environmental Science and Pollution Research**, v. 28, n. 48, p. 69343–69353, 2021.

SISTEMA NACIONAL DE INFORMAÇÕES SOBRE SANEAMENTO (SNIS). **Diagnóstico Temático: Manejo de Resíduos Sólidos Urbanos - Infraestrutura**. v. 1, p. 1–55, 2022.

SONG, B.; ZENG, Z.; ALMATRAFI, E.; SHEN, M.; XIONG, W.; ZHOU, C.; WANG, W.; ZENG, G.; GONG, J. Pyrite-mediated advanced oxidation processes: Applications, mechanisms, and enhancing strategies. **Water Research**, v. 211, p. 118048, 2022.

SPARLING, D. W. An Introduction to Ecotoxicology. **Ecotoxicology Essentials**, p. 3–20, 2016.

STAREK, M.; KRZEK, J. A review of analytical techniques for determination of oxicams, nimesulide and nabumetone. **Talanta**, v. 77, n. 3, p. 925–942, 2009.

SUN, L.; HU, D.; ZHANG, Z.; DENG, X. Oxidative degradation of methylene blue via PDS-based advanced oxidation process using natural pyrite. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 16, n. 23, 2019.

SUN, S.; REN, J.; LIU, J.; RONG, L.; WANG, H.; XIAO, Y.; SUN, F.; MEI, R.; CHEN, C.; SU, X. Pyrite-activated persulfate oxidation and biological denitrification for effluent of biological landfill leachate treatment system. **Journal of Environmental Management**, v. 304, p. 114290, 2022.

SUTISNA; ROKHMAT, M.; WIBOWO, E.; KHAIRURRIJAL; ABDULLAH, M. Prototype of a flat-panel photoreactor using TiO<sub>2</sub> nanoparticles coated on transparent granules for the degradation of Methylene Blue under solar illumination. **Sustainable Environment Research**, v. 27, n. 4, p. 172–180, 2017.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (USEPA). Persistent Organic Pollutants: A Global Issue, A Global Response. Disponível em: <https://www.epa.gov/international-cooperation/persistent-organic-pollutants-global-issue-global-response#pops>. Acesso em: 10 set. 2022.

VAIKOSEN, E. N.; KASHIMAWO, A. J.; SOYINKA, J. O.; ORUBU, S.; ELEI, S.; EBESHI, B. U. Simple thin layer chromatography–ultraviolet spectrophotometric method for quality assessment of binary fixed-dose-combinations of lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate and lamivudine/zidovudine in tablet formulations. **Journal of Separation Science**, v. 43, n. 11, p. 2228–2239, 2020.

VENKATESHALU, S.; KUMAR, P. G.; KOLLU, P.; JEONG, S. K.; GRACE, A. N. Solvothermal synthesis and electrochemical properties of phase pure pyrite FeS<sub>2</sub> for supercapacitor applications. **Electrochimica Acta**, v. 290, p. 378-389, 2018.

VIEIRA, W. T. et al. Latest advanced oxidative processes applied for the removal of endocrine disruptors from aqueous media - A critical report. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, v. 9, n. 4, p. 105748, 2021.

VILLARREAL-MORALES, R.; HINOJOSA-REYES, L.; HERNÁNDEZ-RAMÍREZ, A.; RUÍZ-RUÍZ, E.; MAYA TREVIÑO, M. DE L.; GUZMÁN-MAR, J. L. Automated SPE-HPLC-UV methodology for the on-line determination of plasticisers in wastewater samples. **International Journal of Environmental Analytical Chemistry**, v. 102, n. 7, p. 1-14, 2020.

WANG, W.; QU, Y.; YANG, B.; LIU, X.; SU, W. Lactate oxidation in pyrite suspension: A Fenton-like process in situ generating H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. **Chemosphere**, v. 86, n. 4, p. 376-382, 2012.

WANG, C.; YU, G.; CHEN, H.; WANG, J. Degradation of norfloxacin by hydroxylamine enhanced fenton system: Kinetics, mechanism and degradation pathway. **Chemosphere**, v. 270, p. 129408, 2021.

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

WANG, Y.; ZHOU, C.; CHEN, J.; FU, Z.; NIU, J. Bicarbonate enhancing electrochemical degradation of antiviral drug lamivudine in aqueous solution. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 848, p. 113314, 2019.

WANG, J.; ZHUAN, R. Degradation of antibiotics by advanced oxidation processes: An overview. **Science of the Total Environment**, v. 701, p. 135023, 2020.

WATERS, L.; MEHTA, V.; GOGTAY, J.; BOFFITO, M. The evidence for using tenofovir disoproxil fumarate plus lamivudine as a nucleoside analogue backbone for the treatment of HIV. **Journal of Virus Eradication**, v. 7, n. 1, p. 100028, 2021.

WEE, S. Y.; ISMAIL, N. A. H.; HARON, D. E. M.; YUSOFF, F. M.; PRAVEENA, S. M.; ARIS, A. Z. Pharmaceuticals, hormones, plasticizers, and pesticides in drinking water. **Journal of Hazardous Materials**, v. 424, p. 127327, 2022.

WMO. Statement on the State of the Global Climate in 2019. **World Health Organization**, 2020.

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.

WONG, F. *et al.* Time trends of persistent organic pollutants (POPs) and Chemicals of Emerging Arctic Concern (CEAC) in Arctic air from 25 years of monitoring. **Science of the Total Environment**, v. 775, p. 145109, 2021.

XU, Y.; LIU, T.; ZHANG, Y.; GE, F.; STEEL, R. M.; SUN, L. Advances in technologies for pharmaceuticals and personal care products removal. **Journal of Materials Chemistry A**, v.5, p.12001-12014, 2017.

YAO, L.; CHEN, Z. Y.; DOU, W. Y.; YAO, Z. K.; DUAN, X. C.; CHEN, Z. F.; ZHANG, L. J.; NONG, Y. J.; ZHAO, J. L.; YING, G. G. Occurrence, removal and mass loads of antiviral drugs in seven wastewater treatment plants with various treatment processes. **Water Research**, v. 207, p. 117803, 2021.

YE, Y.; SHAN, C.; ZHANG, X.; LIU, H.; WANG, D.; LV, L.; PAN, B. Water Decontamination from Cr(III)-Organic Complexes Based on Pyrite/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: Performance, Mechanism, and Validation. **Environmental Science and Technology**, v. 52, n. 18, p. 10657–10664, 2018.

YILMAZ, B.; KADIOGLU, Y. Determination of 17  $\beta$ -estradiol in pharmaceutical preparation by UV spectrophotometry and high performance liquid chromatography methods. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 10, 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 bioreactor treating cereal residues on *Lactuca sativa*. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 76, n. 1, p. 182–186, 2012.

ZENG, L.; GONG, J.; DAN, J.; LI, S.; ZHANG, J.; PU, W.; YANG, C. Novel visible light enhanced Pyrite-Fenton system toward ultrarapid oxidation of p-nitrophenol: Catalytic activity, characterization and mechanism. **Chemosphere**, v. 228, p. 232-240, 2019.

ZHANG, Y.; ZHANG, K.; DAI, C.; ZHOU, X. Performance and mechanism of pyrite for nitrobenzene removal in aqueous solution. **Chemical Engineering Science**, v. 111, p. 135–141, 2014.

ZHANG, W.; JIANG, X.; RALSTON, J.; CAO, J.; JIN, X.; SUN, W.; GAO, Z. Efficient heterogeneous photodegradation of Eosin Y by oxidized pyrite using the photo-Fenton process. **Minerals Engineering**, v. 191, p. 107972, 2023.

ZHANG, Y.; CAO, C.; YANG, Z.; JIA, G.; LIU, X.; LI, X.; CUI, Z.; LI, A. Simultaneous determination of 20 phenolic compounds in propolis by HPLC-UV and HPLC-MS/MS. **Journal of Food Composition and Analysis**, v. 115, n. 1, p. 104877, 2023.

**APÊNDICE A – VALIDAÇÃO DA METODOLOGIA POR MEIO DO TESTE DE GRUBBS**

| Concentração<br>mg·L <sup>-1</sup> | UV/Vis |      | CLAE<br>Lamivudina |      | CLAE<br>Zidovudina |      |
|------------------------------------|--------|------|--------------------|------|--------------------|------|
|                                    | G<     | G>   | G<                 | G>   | G<                 | G>   |
| 1                                  | 1,78   | 1,71 | 1,34               | 0,93 | 1,23               | 1,15 |
| 2                                  | 1,80   | 1,57 | 1,48               | 1,66 | 1,38               | 1,44 |
| 3                                  | 1,34   | 1,96 | 1,23               | 1,36 | 1,62               | 1,47 |
| 5                                  | 1,28   | 1,99 | 1,97               | 1,29 | 1,21               | 1,11 |
| 7                                  | 1,15   | 1,24 | 1,79               | 1,28 | 1,00               | 1,03 |
| 10                                 | 1,90   | 1,53 | 1,98               | 1,27 | 1,04               | 1,22 |
| 12                                 | 1,13   | 1,68 | 1,42               | 1,02 | 1,47               | 1,12 |
| 15                                 | 1,16   | 1,03 | 1,48               | 1,64 | 1,22               | 1,21 |
| 20                                 | 1,35   | 1,82 | 1,48               | 1,66 | 1,57               | 1,39 |

**APÊNDICE B – VALIDAÇÃO DA METODOLOGIA PELO COEFICIENTE DE VARIÂNCIA**

| Concentração mg·L <sup>-1</sup> | Coeficiente de Variância |            |            |
|---------------------------------|--------------------------|------------|------------|
|                                 | UV/Vis                   | Lamivudina | Zidovudina |
| 1                               | 4,13                     | 6,13       | 2,37       |
| 2                               | 2,04                     | 6,20       | 7,18       |
| 3                               | 2,01                     | 3,63       | 4,66       |
| 5                               | 1,76                     | 7,56       | 8,53       |
| 7                               | 0,52                     | 8,06       | 8,97       |
| 10                              | 1,96                     | 5,37       | 5,92       |
| 12                              | 1,43                     | 5,30       | 9,85       |
| 15                              | 0,82                     | 6,69       | 9,43       |
| 20                              | 1,30                     | 6,77       | 10,21      |

UV/Vis = ultravioleta / visível, CLAE = cromatografia líquida de alta eficiência

**APÊNDICE C – VALIDAÇÃO DA METODOLOGIA PELO PARAMETRO DE EXATIDÃO**

| Concentração (C <sub>0</sub> )<br>(mg·L <sup>-1</sup> ) | UV/Vis      |             |                                         |             |                                         |             |                                         |                            |                        |
|---------------------------------------------------------|-------------|-------------|-----------------------------------------|-------------|-----------------------------------------|-------------|-----------------------------------------|----------------------------|------------------------|
|                                                         | Absorbância | Absorbância | Concentração<br>1 (mg·L <sup>-1</sup> ) | Absorbância | Concentração<br>2 (mg·L <sup>-1</sup> ) | Absorbância | Concentração<br>3 (mg·L <sup>-1</sup> ) | Concentração<br>média (CM) | CM/C <sub>0</sub><br>% |
| 3                                                       | 0,247       | 0,253       | 3,07                                    | 0,244       | 2,96                                    | 0,247       | 3,00                                    | 3,01                       | 0                      |
| 7,5                                                     | 0,614       | 0,606       | 7,39                                    | 0,595       | 7,27                                    | 0,594       | 7,24                                    | 7,30                       | 3,0                    |
| 12,5                                                    | 1,023       | 0,931       | 11,37                                   | 0,977       | 11,93                                   | 0,970       | 11,85                                   | 11,72                      | 5,0                    |

| Concentração (C <sub>0</sub> )<br>(mg·L <sup>-1</sup> ) | CLAE (Lamivudina) |         |                                         |         |                                         |         |                                         |                            |                        |
|---------------------------------------------------------|-------------------|---------|-----------------------------------------|---------|-----------------------------------------|---------|-----------------------------------------|----------------------------|------------------------|
|                                                         | Área              | Área    | Concentração<br>1 (mg·L <sup>-1</sup> ) | Área    | Concentração<br>2 (mg·L <sup>-1</sup> ) | Área    | Concentração<br>3 (mg·L <sup>-1</sup> ) | Concentração<br>média (CM) | CM/C <sub>0</sub><br>% |
| 3                                                       | 428,78            | 515     | 3,67                                    | 428,21  | 3,00                                    | 453,23  | 3,19                                    | 3,28                       | 9,0                    |
| 7,5                                                     | 1009,64           | 1099,04 | 8,19                                    | 1058,19 | 7,88                                    | 1063,06 | 7,91                                    | 7,99                       | 7,0                    |
| 12,5                                                    | 1655,04           | 1724,31 | 13,04                                   | 1658,39 | 12,53                                   | 1756,39 | 13,29                                   | 12,95                      | 4,0                    |

| Concentração (C <sub>0</sub> )<br>(mg·L <sup>-1</sup> ) | CLAE (Zidovudina) |         |                                         |         |                                         |         |                                         |                            |                        |
|---------------------------------------------------------|-------------------|---------|-----------------------------------------|---------|-----------------------------------------|---------|-----------------------------------------|----------------------------|------------------------|
|                                                         | Área              | Área    | Concentração<br>1 (mg·L <sup>-1</sup> ) | Área    | Concentração<br>2 (mg·L <sup>-1</sup> ) | Área    | Concentração<br>3 (mg·L <sup>-1</sup> ) | Concentração<br>média (CM) | CM/C <sub>0</sub><br>% |
| 3                                                       | 296,4             | 313,32  | 3,15                                    | 319,03  | 3,21                                    | 344,44  | 3,44                                    | 3,26                       | 9,0                    |
| 7,5                                                     | 792,84            | 820,03  | 7,75                                    | 843,35  | 7,96                                    | 829,72  | 7,83                                    | 7,85                       | 5,0                    |
| 12,5                                                    | 1344,44           | 1385,39 | 12,87                                   | 1333,22 | 12,40                                   | 1272,96 | 11,85                                   | 12,37                      | 1,0                    |

UV/Vis = ultravioleta / visível, CLAE = cromatografia líquida de alta eficiência