

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

ALEX LEANDRO ANDRADE DE LUCENA

DEGRADAÇÃO DOS FÁRMACOS ZIDOVUDINA E LAMIVUDINA UTILIZANDO
FOTÓLISE, FOTO-FENTON E PROCESSO UV/H₂O₂

RECIFE

2018

ALEX LEANDRO ANDRADE DE LUCENA

**DEGRADAÇÃO DOS FÁRMACOS ZIDOVUDINA E LAMIVUDINA
UTILIZANDO FOTÓLISE, FOTO-FENTON E PROCESSO UV/H₂O₂**

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

Área de concentração: Engenharia de Processos Químicos e Bioquímicos

Linha de pesquisa: Engenharia Ambiental

Orientadora: Prof^a Dr^a Marta Maria Menezes Bezerra Duarte

Coorientadora: Prof^a Dr^a Daniella Carla Napoleão

Recife
2018

Catálogo na fonte
Bibliotecária: Rosineide Mesquita Gonçalves Luz / CRB4-1361 (BCTG)

L935d Lucena, Alex Leandro de.
Degradação dos fármacos Zidovudina e Lamivudina utilizando fotólise, fotofenton e processo UV/H₂O₂ / Alex Leandro Andrade de Lucena – Recife, 2018.
82 f.: il., fig. tab.

Orientadora: Prof. Dra. Marta Maria Menezes Bezerra Duarte.
Coorientadora: Profa. Dra. Daniella Carla Napoleão.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CTG. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química, 2018.
Inclui Referências, e Apêndices.

1. Engenharia Química. 2. Lamivudina. 3. POA. 4. Modelagem cinética. 5. Toxicidade. 6. UV-C. 7. UV/H₂O₂. 8. Zidovudina. I. Duarte, Marta Maria Menezes Bezerra (Orientadora). II. Napoleão, Daniella Carla (Coorientadora). III. Título.

ALEX LEANDRO ANDRADE DE LUCENA

**DEGRADAÇÃO DOS FÁRMACOS ZIDOVUDINA E LAMIVUDINA
UTILIZANDO FOTÓLISE, FOTO-FENTON E PROCESSO
UV/H₂O₂**

Linha de Pesquisa: Engenharia Ambiental

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química da Universidade Federal de Pernambuco, defendida e aprovada em 16 de Fevereiro de 2018 pela banca examinadora constituída pelos seguintes membros:

Prof^a. Dr^a. Marta Maria Menezes Bezerra Duarte/DEQ-UFPE
(Orientadora)

Prof^a. Dr^a. Daniella Carla Napoleão/DEQ-UFPE
(Coorientadora)

Prof. Dr. Gilson Lima da Silva/DEP-UFPE/AGRESTE
(Examinador Externo)

Prof. Dr. Mauricio Alves da Motta Sobrinho/DEQ-UFPE
(Examinador Interno)

Prof. Dr. Mohand Benachour/DEQ-UFPE
(Examinador Interno)

Aos meus avós Pedro Leandro
de Andrade, Amélia Costa de Andrade,
João Batista dos Santos e Francisca
Pereira dos Santos.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que tem me dado forças em todos os momentos para que nunca desistisse dos meus objetivos, e esta etapa da minha vida é uma prova disso.

Aos meus pais, Alexandre Lucena e Antonia Costa, que sempre estiveram ao meu lado, seja aconselhando ou incentivando, pelos seus esforços na minha criação e por nunca terem desistido de mim.

À minha noiva, Celine Fagundes, pelo amor, pela paciência, pelo entendimento de passar a maior parte dos últimos 2 anos mais longe do que perto um do outro, pelo apoio, incentivo e por ser a voz da razão nos momentos difíceis da minha vida.

Às minhas tias Joana Costa Neta e Amélia Costa Filha, a primeira por ter me recebido em sua casa aqui em Recife sempre me tratando mais como um filho do que um sobrinho. Já a segunda, por desde de pequeno ter sido minha mãe número 2, não existem palavras para definir o quanto seu amor e carinho são especiais para mim.

Aos meus irmãos Alessa Lucena, Lucas Lucena, Fernanda Lucena, Rafaela Lucena e Davi Trindade, por me fazerem esquecer de todos os problemas relacionados à minha pós-graduação sempre que eu chegava em casa em Natal.

Ao Prof. Dr. Mohand Benachour por ter sido o primeiro a me consolar e ter me liberado de suas aulas, durante o tempo que fosse necessário, para que eu pudesse estar com minha família na época em que minha avó faleceu.

À minha orientadora Prof.^a Dr.^a Marta Maria Menezes Bezerra Duarte, por todas as oportunidades de aprendizado que proporcionou durante o meu período de mestrado na UFPE, pela paciência com eventuais erros e pelos conselhos oferecidos na construção desse trabalho.

À minha co-orientadora Prof.^a Dr.^a Daniella Carla Napoleão, pela paciência, pelos conselhos, pelo entendimento dos meus problemas e pela imensa ajuda na realização deste trabalho.

Aos amigos do Laboratório de Engenharia Ambiental e da Qualidade (LEAQ), Beatriz Ribeiro, Brígida Villar, Júlia Barbosa, Léa Zaidan, Hélder Carneiro, Livia Charamba, Grazielle Nascimento e Rayany Rocha, por terem auxiliado direta e indiretamente na realização deste trabalho.

Aos amigos sempre presentes, Ronald Keverson, Rosangela Henauth e Robson Vasconcelos, pelos muitos momentos acompanhados de histórias, conselhos e boas risadas durante esses 2 anos de mestrado.

Aos amigos da UFPE que sempre torceram por mim e estiveram juntos comigo nessa longa caminhada.

Ao LAFEPE por ter cedido os princípios ativos dos fármacos utilizados neste trabalho e a CAPES pela concessão da bolsa no decorrer do curso.

Enfim, a todos que estiveram envolvidos e colaboraram para a realização de mais um sonho.

“Você pode falhar trabalhando com algo que não quer. Por que não trabalhar com algo que você ama?”

Jim Carrey

RESUMO

A existência de contaminantes farmacêuticos no meio ambiente vem sendo destacada como um problema ambiental em todo o mundo, sendo este um campo de pesquisa em crescimento constante, uma vez que o uso dos fármacos é crescente, estando diretamente ligado ao crescimento populacional. Neste cenário, faz-se necessário propor tratamentos eficientes na degradação destas substâncias. Os processos oxidativos avançados (POA) são uma tecnologia capaz de degradar tais contaminantes antes de serem descartados na natureza. O presente trabalho teve por objetivo propor tratamento via POA para uma mistura dos fármacos lamivudina e zidovudina em solução aquosa. Os dois fármacos em estudo foram identificados via cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) e espectrofotometria de ultravioleta/visível (UV/Vis), em seus comprimentos de onda característicos. Foram aplicados aos fármacos os POA, fotólise, processo UV/H₂O₂ e foto-Fenton, utilizando dois reatores de bancada (radiação *sunlight* e UV-C). Os fármacos não sofreram degradação por nenhum dos POA testados no reator *sunlight*. Já ao empregar radiação UV-C, verificou-se que o processo de fotólise foi incapaz de degradar os fármacos, enquanto que dentre os processos foto-Fenton e UV/H₂O₂, o segundo apresentou os melhores resultados, tendo sido observadas degradações média de 90,49% para lamivudina e 89,23% para zidovudina, após submissão a 3h de tratamento, para uma concentração inicial de cada um dos fármacos de 5 mg.L⁻¹ e [H₂O₂] de 600 mg.L⁻¹. Nesta condição foram realizados estudos cinéticos, um acompanhando o decaimento da concentração dos fármacos e o outro a conversão da matéria orgânica através da evolução da concentração da demanda química de oxigênio (DQO). Foi observado um ajuste ao modelo de pseudo-primeira ordem em ambos os estudos, com constantes de velocidade e coeficientes de regressão linear de 0,081 min⁻¹ e 0,9980 para lamivudina, 0,067 min⁻¹ e 0,9978 para zidovudina e 0,0105 min⁻¹ e 0,9705 para a DQO. Verificou-se após análise de CLAE empregando extração sólido líquido (ESL) que houve uma degradação de 93,90 ± 0,33% da zidovudina e 97,33 ± 0,14% da lamivudina. Ensaio de toxicidade, envolvendo a diluição das soluções pós tratamento e avaliando o crescimento das espécies de sementes *Lactuca sativa* (alface) e *Portulaca grandiflora* (flor onze horas) num período de 72 horas foram realizadas, a fim de avaliar os intermediários e subprodutos formados durante a degradação. Estes ensaios constataram que as soluções anteriores ao tratamento inibem o crescimento de ambas as sementes e a pós-tratamento inibe o crescimento da *Lactuca sativa*, podendo-se afirmar que há toxicidade. A partir da análise do crescimento radicular verificou-se que este diminui a medida em que se aumenta a concentração das soluções pós tratamento, em especial a 100%. Ambos os efeitos citados são amenizados pelo poder de depuração dos corpos receptores, de forma que em concentrações inferiores a 70% das soluções pós tratamento o crescimento radicular e a germinação apresentam valores próximos ao controle negativo. Diante do exposto, o processo UV-C/H₂O₂ apresentou potencial técnico para a degradação da mistura dos fármacos lamivudina e zidovudina.

Palavras-chave: Lamivudina. POA. Modelagem cinética. Toxicidade. UV-C. UV/H₂O₂. Zidovudina.

ABSTRACT

The existence of pharmaceutical contaminants in the environment has been emphasized as an environmental problem throughout the world, being a research field in constant growth, mainly because the pharmaceutical use is increasing, being directly linked to population growth. In this scenario it is necessary to propose efficient treatments to degrade these substances. The Advanced Oxidative Processes (AOPs) have emerged as a technology capable of degrading such contaminants before being released into nature. This study aimed to propose a AOP treatment of a mixture of the pharmaceuticals lamivudine and zidovudine, in aqueous solution. The drugs under study were identified by High Performance Liquid Chromatography (HPLC) and ultraviolet-visible (UV) spectrophotometry at their characteristic wavelengths. The AOP treatments applied to the drugs were photolysis, UV/H₂O₂ and photo-Fenton, using two bench reactors (*Sunlight* and UV-C radiation). The drugs were not degraded by any of the AOPs tested in the sunlight reactor. However, when using UV-C radiation, it was found that the photolysis process was unable to degrade the drugs, while between the photo-Fenton and UV/H₂O₂ process, the second presented the best results, with an average degradation of 90.49% for the lamivudine and 89.23% for the zidovudine, after 3 hours of treatment, for an initial drug and H₂O₂ concentrations of 5 mg.L⁻¹ and 600 mg.L⁻¹, respectively. In these conditions, kinetic studies were carried out, one following the decrease in drug concentration and the other the conversion of organic matter through the evolution of the concentration of the chemical oxygen demand (COD). An adjustment to the pseudo first order model was observed in both studies, with velocity constants and regression coefficients of 0.081 min⁻¹ and 0.9980 for lamivudine, 0.067 min⁻¹ and 0.9978 for zidovudine and 0.0105 min⁻¹ and 0.9705 for COD. It was verified after HPLC analysis using solid phase extraction (SPE) that there was a degradation of 93.90 ± 0.33% of zidovudine and 97.33 ± 0.14% of lamivudine. Toxicity assays involving the dilution of post-treatment solution and evaluating the growth of the species *Lactuca sativa* (lettuce) and *Portulaca grandiflora* (eleven hour flower) in a period of 72 hours were carried out in order to evaluate the intermediate and by-products formed during the degradation. These tests revealed that the solutions prior to treatment inhibit the growth of both seeds, while the post-treatment one only inhibited the growth of the *Lactuca sativa*, and it can be said that there is toxicity. The root growth analysis indicated that it decreases in the extent to which the concentrations of post-treatment solutions are increased, to 100%. Both effects are attenuated by the purification power of the receptor bodies, so that in concentrations below 70% of the post treatment solutions, root growth and germination present values close to the negative control. Given the above, the UV-C/H₂O₂ process presented technical potential for the degradation of the mixture of lamivudine and zidovudine pharmaceuticals.

Keywords: AOP. Kinetic modeling. Lamivudine. Toxicity. UV-C. UV/H₂O₂. Zidovudine.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Fórmula estrutural da zidovudina.	19
Figura 2 -	Fórmula estrutural da lamivudina.	20
Figura 3 -	Fluxograma com as principais fontes e rotas de contaminação dos fármacos ao ambiente e os meios pelo qual ocorrem a exposição humana.....	21
Figura 4 -	Número de fármacos detectados no meio ambiente por país.....	23
Figura 5 -	Esquema experimental do reator <i>sunlight</i>	39
Figura 6 -	Esquema experimental do reator UVC.	39
Figura 7 -	Cromatogramas, A) Zidovudina, B) Lamivudina e C) Mistura dos fármacos, para uma concentração de 30 mg.L ⁻¹ de cada.	45
Figura 8 -	Curvas analíticas para a lamivudina nas concentrações de: A) 1 a 10 mg.L ⁻¹ e B) 10 a 100 mg.L ⁻¹	47
Figura 9 -	Curvas analíticas para a zidovudina nas concentrações de: A) 1 a 10 mg.L ⁻¹ e B) 10 a 100 mg.L ⁻¹	48
Figura 10 -	Scan espectrofotômetro de UV/Vis para a lamivudina e zidovudina na faixa de 200 a 900 nm.	50
Figura 11 -	Cartas de Pareto: A) Zidovudina e B) Lamivudina.	53
Figura 12 -	Evolução da conversão dos fármacos em função do tempo. Condições: 5 mg.L ⁻¹ de cada fármaco e 600 mg.L ⁻¹ de H ₂ O ₂	56
Figura 13 -	Ajuste do modelo proposto por Chan e Chu (2003) para os fármacos: A) Lamivudina e B) Zidovudina.	57
Figura 14 -	Comparação entre os valores experimentais e os obtidos pelo modelo de pseudo-primeira ordem para o fármaco: A) Lamivudina e B) Zidovudina.	58
Figura 15 -	Evolução do decaimento da DBO e ajuste ao modelo cinético proposto por Rajkumar e Palanivelu (2004).	59
Figura 16 -	Comparação entre os valores de DQO experimentais e os obtidos pelo modelo cinético proposto por Rajkumar e Palanivelu.	60
Figura 17 -	Análise gráfica dos valores de ICR e IG (%) para a semente de <i>Portulaca grandiflora</i>	63
Figura 18 -	Análise gráfica dos valores de ICR e IG (%) para a semente de <i>Lactuca sativa</i>	64

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Trabalhos utilizando o processo UV/H ₂ O ₂ para degradação de contaminantes farmacêuticos em meio aquoso.	27
Tabela 2 -	Trabalhos utilizando os processos Fenton e foto-Fenton para a degradação de contaminantes farmacêuticos.	30
Tabela 3 -	Descrição da matriz do planejamento fatorial 2 ³ com ponto central em duplicata.	41
Tabela 4 -	Média das áreas, desvio padrão e teste de Grubbs para a lamivudina.	46
Tabela 5 -	Média das áreas, desvio padrão e teste de Grubbs para a zidovudina.	47
Tabela 6 -	Coeficientes de variância para as curvas analíticas dos dois fármacos em estudo.	48
Tabela 7 -	Equações das curvas, R ² , limite de detecção, limite de quantificação e coeficiente de variância para as curvas analíticas do espectrofotômetro de UV/Vis.	50
Tabela 8 -	Resultados do teste preliminar de degradação (triplicata).	52
Tabela 9 -	Degradação via processo UV/H ₂ O ₂ variando a concentração de H ₂ O ₂ durante 60 minutos	54
Tabela 10 -	Degradação dos fármacos via processo UV/H ₂ O ₂ , empregando [H ₂ O ₂] _{total} igual a 600 mg.L ⁻¹	55
Tabela 11 -	Parâmetros do modelo cinético de Chan e Chu (2003) para ambos os fármacos.	58
Tabela 12 -	Quantidade de sementes germinadas para as espécies estudadas (Estudo em triplicata).	60
Tabela 13 -	Média das sementes germinadas e desvios padrões.	61
Tabela 14 -	Crescimento radicular: <i>Lactuca sativa</i> e <i>Portulaca grandiflora</i>	62
Tabela 15 -	Média do crescimento radicular das sementes <i>Lactuca sativa</i> e <i>Portulaca grandiflora</i> (ensaios em triplicata).	62
Tabela 16 -	Valores do ICR e do IG (%) para as sementes de <i>Lactuca sativa</i> e <i>Portulaca grandiflora</i>	63

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AZT	Zidovudina
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
CV	Coeficiente de Variância
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DQO	Demanda Química de Oxigênio
ETE	Estação de tratamento de efluentes
FDA	<i>United States Food and Drug Administration</i> (Agência Federal Norte Americana de Alimentos e Remédios)
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
ICR	Índice de Crescimento Relativo
IG	Índice de Germinação
INMETRO	Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia
ITA-US	<i>International Trade Administration, Department of Commerce – United States of America</i> (Administração de Comércio Internacional, Departamento de Comércio – Estados Unidos da América)
LD	Limite de Detecção
LQ	Limite de Quantificação
NRDC	<i>Natural Resources Defense Council</i> (Conselho de Defesa dos Recursos Naturais)
OMS	Organização Mundial da Saúde
POA	Processos Oxidativos Avançados
SGA	Número de Sementes Germinadas na Amostra
SGC	Número de Sementes Germinadas no Controle Negativo
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida
UBA	<i>Umweltbundesamt</i> (Agência Federal Alemã de Meio Ambiente)
USEPA	<i>United States Environmental Protection Agency</i> (Agência Norte Americana de Proteção Ambiental)
UV	Radiação Ultravioleta
3TC	Lamivudina

LISTA DE SIMBOLOS

k_1	Constante cinética de velocidade para o modelo da DQO	min^{-1}
$1/\rho$	Taxa de remoção dos fármacos (Constante cinética de velocidade)	min^{-1}
$1/\sigma$	Capacidade oxidativa máxima do processo	adimensional
λ_{max}	Comprimento de onda de máxima absorbância	Nm

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	16
2.1 INDÚSTRIA FARMACÊUTICA.....	16
2.2 FÁRMACOS.....	17
2.2.1 Zidovudina.....	18
2.2.2 Lamivudina.....	19
2.3 OCORRÊNCIA E RISCOS DA PRESENÇA DE CONTAMINANTES FARMACÊUTICOS NO MEIO AMBIENTE.....	20
2.4 PROCESSOS OXIDATIVOS AVANÇADOS.....	24
2.4.1 Processo Fotólise direta.....	25
2.4.2 Processo UV/H ₂ O ₂	25
2.4.3 Processos Fenton e foto-Fenton.....	28
2.5 MÉTODOS ANALÍTICOS PARA DETERMINAÇÃO DE FÁRMACOS.....	31
2.5.1 Cromatografia líquida de alta eficiência.....	31
2.5.2 Espectrofotometria de UV/Vis.....	33
2.6 ESTUDO CINÉTICO E MODELAGEM.....	33
2.7 TOXICIDADE.....	34
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	36
3.1 PREPARO DAS SOLUÇÕES DE FÁRMACOS.....	36
3.2 IDENTIFICAÇÃO DA ZIDOVUDINA E LAMIVUDINA VIA CROMATOGRAPHIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA.....	36
3.2.1. Validação da metodologia.....	36
3.2.1.1. Limite de quantificação e limite de detecção.....	37
3.2.1.2. Extração dos fármacos.....	37
3.3 IDENTIFICAÇÃO DA ZIDOVUDINA E LAMIVUDINA VIA ESPECTROFOTÔMETRO DE UV/Vis.....	38
3.4 TRATAMENTO DOS FÁRMACOS UTILIZANDO PROCESSOS OXIDATIVOS AVANÇADOS.....	38
3.4.1. Planejamento fatorial.....	40
3.4.2. Influência da concentração do peróxido de hidrogênio.....	41
3.5 ESTUDO CINÉTICO E MODELAGEM.....	42

3.6 AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE.....	43
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	45
4.1 IDENTIFICAÇÃO DA ZIDOVUDINA E LAMIVUDINA VIA CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA.....	45
4.1.1 Validação da Metodologia.....	46
4.1.2 Avaliação da Extração.....	49
4.2 IDENTIFICAÇÃO DA ZIDOVUDINA E LAMIVUDINA VIA ESPECTROFOTOMETRIA DE UV/Vis.....	49
4.3 TRATAMENTO DOS FÁRMACOS UTILIZANDO PROCESSOS OXIDATIVOS AVANÇADOS.....	51
4.3.1 Planejamento fatorial.....	51
4.3.2 Influência da concentração de H₂O₂.....	54
4.4 ESTUDO CINÉTICO E MODELAGEM.....	56
4.5 AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE.....	60
5 CONCLUSÕES E SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS.....	65
5.1 CONCLUSÕES.....	65
5.2 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS.....	66
REFERÊNCIAS.....	67
APÊNDICE A – Valores das áreas obtidas nas sete melhores curvas para Lamivudina.....	80
APÊNDICE B – Valores das áreas obtidas nas sete melhores curvas para Lamivudina.....	81
APÊNDICE C – Estudo Cinético utilizando o processo UV/H₂O₂ para degradação da Lamivudina.....	82
APÊNDICE D – Estudo Cinético utilizando o processo UV/H₂O₂ para degradação da Zidovudina.....	83

1 INTRODUÇÃO

Os produtos farmacêuticos constituem em um grande grupo de compostos medicinais humanos e veterinários que são utilizados em todo o mundo (KLAVARIOTI *et al.*, 2009). A partir da década de 1970, iniciaram-se nos Estados Unidos da América (EUA) os primeiros estudos visando à identificação de resíduos destes compostos, que se encontravam presentes nas águas residuais (LIMA *et al.*, 2014). Devido ao reconhecimento dos seus efeitos, tais como, genotoxicidade, perturbação endócrina em animais, seleção de bactérias patogênicas resistentes, entre outros, esses compostos têm sido alvo de diferentes grupos de pesquisas (AQUINO; BRANDT; CHERNICHARO, 2013).

A presença de contaminantes farmacêuticos no meio ambiente tem sido considerada um problema ambiental emergente e presente em diferentes países, como Alemanha, Brasil, Canadá, Inglaterra, Itália, Suécia, Estados Unidos e Reino Unido (CRITTENDEN *et al.*, 2012). Estando incluídos neste grupo de contaminantes fármacos das mais diversas classes (AQUINO; BRANDT; CHERNICHARO, 2013).

Diferentemente de outros tipos de contaminantes orgânicos, os poluentes farmacêuticos são constantemente liberados para o meio ambiente, suas fontes se reabastecem continuamente. O aumento da produção e uso de fármacos estão diretamente relacionados ao crescimento da população. Estes fatores em conjunto com a facilidade em se adquirir estes compostos, torna pertinente analisar a presença deles em águas oriundas de uso quer seja doméstico ou industrial (PAÍGA *et al.*, 2014; CHRISTOU *et al.*, 2017; EBELE *et al.*, 2017).

A preocupação ambiental aumenta quando se verifica que os fármacos podem atingir as redes de coleta de esgoto por meio de lançamento de águas cinzas (derivadas dos chuveiros, lavatórios e lavanderias), águas negras (excretas de indivíduos que podem conter medicamentos de uso oral e hormônios naturais) e descarte, nas instalações sanitárias, de medicamentos não usados ou com prazos de validade expirados. Para promover o tratamento das matrizes aquáticas, as estações de tratamento de efluentes (ETE) normalmente empregam processos físico-químicos e biológicos como principal tecnologia e, em poucos casos, utilizam técnicas complementares de tratamento. Dessa forma, as unidades de ETE são projetadas para reduzir a carga de poluentes orgânicos e, eventualmente, nutrientes e microrganismos patogênicos, não objetivando

especificamente a remoção de fármacos presentes no esgoto sanitário, bem como compostos de outros compostos refratários (USEPA, 2009).

Nesse contexto, faz-se necessário estudar, avaliar e propor tratamentos que sejam eficientes na degradação desses compostos. Dentre os tratamentos empregados estão os processos oxidativos avançados (POA) que vêm ganhando destaque, como uma tecnologia capaz de remover micropoluentes do solo e da água. Esses processos apresentam como vantagem a capacidade de degradar o contaminante frente à realização de reações químicas, produzindo radicais hidroxila, que oxidam compostos orgânicos complexos, tornando-os moléculas pequenas ou mineralizadas (USEPA, 2001 *apud* NAPOLEÃO, 2011).

Os diferentes POA, tais como, ozonização, Fenton, foto-Fenton e fotocatalise são tecnologias promissoras na remoção de poluentes no tratamento de água ou de outros sistemas aquosos (MICHAEL, FRONTISTIS, FATTA-KASSINOS, 2013).

Diante do exposto, o presente trabalho teve por objetivo propor o tratamento via processos oxidativos avançados para uma mistura dos fármacos lamivudina e zidovudina presentes em solução aquosa. Visando atender esse objetivo foram delineados os seguintes objetivos específicos:

- Avaliar o tratamento dos fármacos empregando os processos oxidativos avançados (Fotólise, UV/H₂O₂, Fenton e foto-Fenton) utilizando radiação artificial (*sunlight*) e UV-C, em reatores de bancada em batelada;
- Realizar estudo cinético para o tratamento que apresentar maior percentual de degradação, monitorando os valores de concentração dos fármacos e da demanda química de oxigênio (DQO) ao longo do tempo;
- Avaliar a toxicidade das soluções antes e após submissão ao melhor tratamento, conforme resultados obtidos dos diferentes POA.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A biodiversidade e o equilíbrio dos ecossistemas estão relacionados com a quantidade e a qualidade da água. Sendo um bem fundamental à vida, é pertinente que se promova a sua conservação e preservação a partir de ações relevantes de cunho ambiental visando a manutenção da água para as gerações atuais e futuras (AHUJA, 2014).

Garantir e manter um suprimento adequado de água tem sido essencial no desenvolvimento dos assentamentos humanos. Esta preocupação vem aumentando com o crescimento populacional que conseqüentemente gera um aumento da contaminação dos recursos hídricos com resíduos domésticos, agrícolas e industriais, que em conjunto com o desenvolvimento de novos compostos e substâncias químicas têm levado à uma deterioração da qualidade da água (CRITTENDEN *et al.*, 2012).

Dentre os compostos que se apresentam como persistentes estão os fármacos. A presença deles na água tem gerado preocupações significativas quanto ao risco de ocorrência de efeitos adversos em seres humanos e na fauna (RODRIGUEZ-NARVAEZ *et al.*, 2017). Essas substâncias têm sido cada vez mais consumidas, com previsão dos gastos globais com a compra de medicamentos atingirem cerca de 1,5 trilhão de dólares até 2021. Esse fato em conjunto com a expectativa de crescimento constante da indústria farmacêutica no mesmo período, 3% ao ano, levam a preocupação de uma detecção e presença cada vez maior destes compostos nas matrizes aquáticas (QUINTILES IMS INSTITUTE, 2016).

2.1 INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

A indústria farmacêutica é composta por empresas envolvidas em pesquisa, desenvolvimento, fabricação e distribuição de medicamentos para uso humano e veterinário. É um ramo de mercado caracterizado por ser grande, diversificado e global, representando setores críticos e competitivos da economia de vários países ao redor do mundo (ITA-US, 2016). Além disso, esse tipo de indústria se destaca no cenário mundial como uma das maiores geradoras de efluentes líquidos (ROCHA *et al.*, 2009)

A quantidade e a variedade de resíduos gerados durante a fabricação de produtos farmacêuticos superam a do produto final. Segundo o *Natural Resources Defense Council* (NRDC), no ano de 2009, a quantidade de resíduos gerados por quilograma de

princípio ativo produzido variou de 200 a 30000 quilogramas. Esses números incluem compostos biológicos como resquícios de fermentação, solventes usados na extração de compostos ativos de fontes naturais, reagentes farmacologicamente ativos e produtos químicos como agentes de limpeza e desinfetantes (NRDC, 2009).

Essa composição variada dos efluentes farmacêuticos pode ser maior ou muito menor, dependendo do tipo de fármaco produzido, dos materiais utilizados e das operações unitárias envolvidas na produção. Deste modo, esse tipo de efluente apresenta uma carga considerável de matéria orgânica não biodegradável, metais pesados além de produtos orgânicos recalcitrantes (RANA *et al.*, 2017; SHI *et al.*, 2017).

Outro fator observado nas águas oriundas de estações de tratamento de efluentes (ETE) de indústrias farmacêuticas é uma alta toxicidade, que limita sua biodegradabilidade, tornando-os uma ameaça potencial para o meio ambiente. Esse fato em conjunto com o natural aumento da produção mundial de fármacos e o crescente uso destes na sociedade moderna torna necessário o desenvolvimento de metodologias capazes de detectar e quantificar a presença desses compostos e tratamentos eficazes na remoção dos mesmos antes do descarte ao meio ambiente (BUSETTI *et al.*, 2009; LEFEBVRE *et al.*, 2014; PEAKE *et al.*, 2016).

2.2 FÁRMACOS

Os fármacos são compostos ativos complexos, desenvolvidos e usados com o objetivo de promover efeitos biológicos específicos nos organismos (AQUINO; BRANDT; CHERNICHARO, 2013). Este grupo de substâncias inclui compostos orgânicos e inorgânicos, sendo a maior parte compostos orgânicos com uma massa molar inferior a 500 Daltons (LIPINSKI *et al.*, 1997 *apud* TAMBOSI, 2010).

Esses compostos químicos são moderadamente solúveis em água, lipofílicos e biologicamente ativos. Fármacos são administrados topicamente (inalação e aplicação na pele), internamente (administração oral), ou parenteralmente (injeções e infusões). Depois do uso, as moléculas são absorvidas pelo organismo (humano ou animal), distribuídas, parcialmente metabolizadas e finalmente excretadas na urina e fezes. Logo, a parte que não foi metabolizada pelo organismo e seus metabólitos, atingem o sistema de coleta de esgoto. Uma vez que os tratamentos convencionais de águas residuais não são suficientes, uma pequena parte é adsorvida pelos lodos presentes no tratamento, enquanto a maior parte se mantém presente no efluente líquido, simplesmente passando

pela estação sem sofrer alteração. Vale ressaltar que junto aos compostos utilizados pela população, têm-se ainda aqueles que são descartados indevidamente, o que aumenta a concentração de tais substâncias no meio ambiente (RAIMUNDO, 2007; TAMBOSI, 2008 *apud* KERMIA; FOURIAL-DJEBBAR; TRARI, 2016; KLATTE, 2017).

O nível de contaminação e exposição está diretamente ligado à quantidade de fármaco presente no meio, que difere em função do quanto é usado e descartado inadequadamente pela sociedade em geral, sendo as principais classes de fármacos utilizadas e o representante mais comumente encontrado no meio ambiente de cada uma delas: antibióticos, analgésicos, reguladores lipídicos, reguladores de humor, antiepilépticos, antipsicóticos, antirretrovirais, análogos de insulina (remédios para o tratamento de diabetes) (CRITTENDEN *et al.*, 2012; IWW; UBA, 2016). Na classe dos antirretrovirais destaca-se o uso da zidovudina e lamivudina, uma vez que são utilizadas em conjunto como tratamento para síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA).

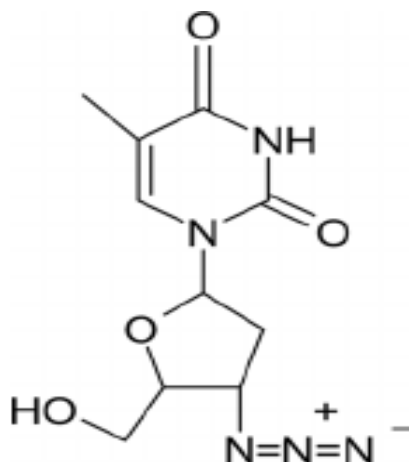
2.2.1 Zidovudina

A zidovudina, também conhecida como AZT, $C_{10}H_{13}N_5O_4$, é um sólido cristalino de coloração de branca a bege, inodoro, solúvel em água e etanol com massa molar de 267,24 g.mol⁻¹. É um fármaco da classe dos antirretrovirais, inibidores da transcriptase reversa, usado para o tratamento de infecções por retrovírus, principalmente o vírus da imunodeficiência humana (HIV), tendo sido a primeira droga aprovada para o tratamento da SIDA. Ela atua impedindo a reprodução do ácido desoxirribonucleico (DNA) viral e consequentemente reduz a carga viral (CORBETT, 2010).

Foi sintetizada pela primeira vez por Jerome Phillip Horwitz da Fundação Contra o Câncer de Michigan em 1964, apresentando atividade anticancerígena. No início da década de 1970 foi registrada sua atividade antiviral, sendo em 1985 o primeiro composto a apresentar atividade anti-HIV (GELEZIUNAS, 1993 *apud* JOTA, 2011).

O uso do AZT foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 19 de março de 1987, sendo posteriormente estendido seu uso para lactantes e crianças em 1990 (CORBETT, 2010). Sua fórmula estrutural está apresentada na Figura 1.

Figura 1 - Fórmula estrutural da zidovudina.



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

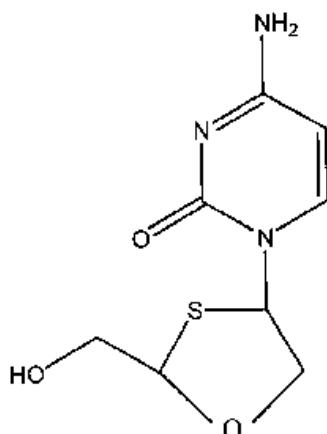
2.2.2 Lamivudina

A lamivudina, comumente conhecida como 3TC, $C_8H_{11}N_3O_3S$, é um sólido cristalino branco ou esbranquiçado, solúvel em água e com massa molar de 229,26 g.mol⁻¹. Assim como a zidovudina pertence a classe dos antirretrovirais, inibidores da transcriptase reversa, que atua inibindo a replicação do vírus HIV, também tendo sido registrada atividade contra o vírus da hepatite B (EMEA, 2005).

Desenvolvida em 1989 por Bernard Belleau enquanto trabalhava na *McGill University*, em Montreal, no Canadá, foi descrita, na época, como um fármaco altamente promissor pelo Instituto Nacional do Câncer dos EUA. Posteriormente foi revelada sua eficácia no combate à síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) quando combinado com outras drogas como o AZT (NIML, 2010).

Em 1995, a lamivudina teve seu uso, em conjunto com outros agentes antirretrovirais, aprovado pelo *US Food and Drug Administration* (FDA) (STYRT *et al.*, 1996 *apud* JOTA, 2011) e encontra-se na lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2015). A fórmula estrutural da lamivudina está apresentada na Figura 2.

Figura 2 - Fórmula estrutural da lamivudina.



Fonte: REDDY; GURUPADAYYA; KUMAR (2011).

2.3 OCORRÊNCIA E RISCOS DA PRESENÇA DE CONTAMINANTES FARMACÊUTICOS NO MEIO AMBIENTE

Os fármacos atingem o meio ambiente graças a incapacidade dos tratamentos e processos convencionais presentes nas estações de tratamento de efluentes (ETE) de removê-los completamente. O problema piora quando ao entrarem em contato uns com os outros nas ETE, os fármacos podem reagir entre si resultando em misturas complexas de compostos derivados, que podem produzir efeitos sinérgicos e se tornarem mais bioativos do que os compostos originais (ZUCATTO *et al.*, 2005 *apud* MOHAPATRA *et al.*, 2016).

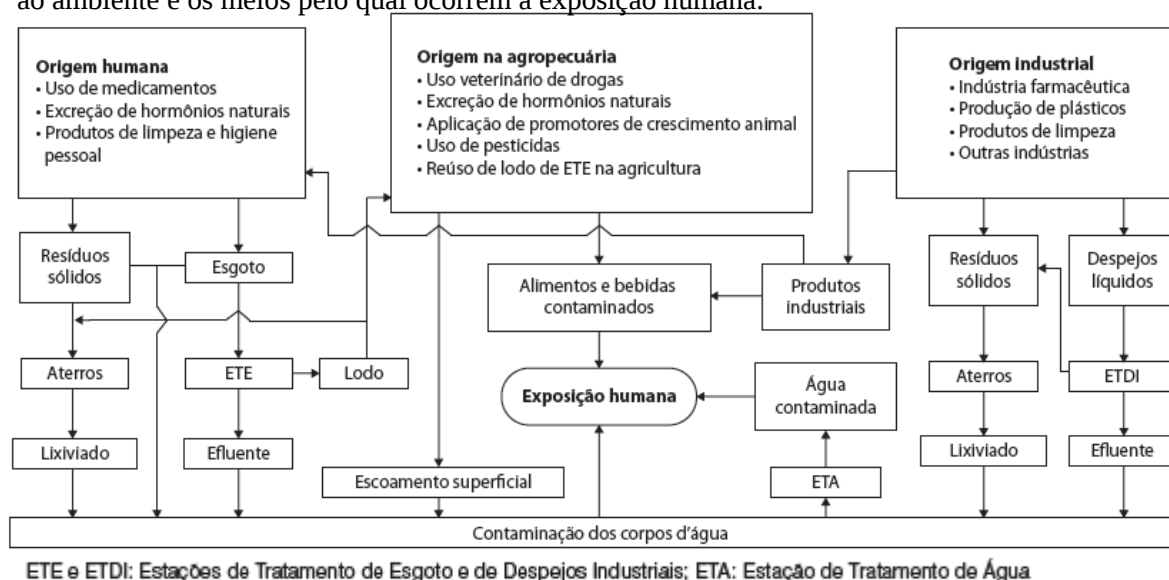
Vários fatores influenciam o destino de um fármaco, em uma ETE. Dentre estes fatores, pode-se citar: a composição e propriedades físico-químicas do efluente que está sendo tratado, as condições operacionais existentes e o tipo, sequência e ordem de ocorrência dos diferentes processos e operações envolvidos no tratamento, sendo os destinos possíveis a mineralização a dióxido de carbono (CO₂), água e sais inorgânicos. Por sua vez, estes processos podem levar a uma biotransformação ou degradação parcial, além de serem absorvidos pela matéria orgânica existente ou persistirem durante todo o tratamento, sendo despejados no meio ambiente (EGGEN; VOGELSANG, 2015).

Em contato com o ambiente, alguns desses fármacos podem afetar adversamente o crescimento de fitoplâncton e algas, podendo causar defeitos reprodutivos na vida aquática, incluindo inversões de sexo ou ainda produção de indivíduos intersexuais. A

presença de tais compostos pode ainda auxiliar no desenvolvimento de resistência a antibióticos em bactérias (MOHAPATRA *et al.*, 2016).

Diferentemente de alguns tipos de contaminantes, cujas concentrações no ambiente devem diminuir nos próximos anos em virtude da aplicação de novas leis e limitações legais, é esperada uma ampliação no consumo de fármacos em decorrência dos seus efeitos benéficos à saúde. Desse modo, pode-se ter como resultado um aumento da sua decorrência no meio ambiente (TAMBOSI *et al.*, 2010). As principais rotas de contaminação dos fármacos no meio ambiente e os meios pelo qual ocorrem a exposição humana estão representados na Figura 3.

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



Fonte: AQUINO; BRANDT; CHERNICHARO (2013).

Percebe-se pela Figura 3 que independentemente das fontes de origem e das rotas de contaminação seguidas por um fármaco presente no meio ambiente, sem o tratamento e remoção adequada, inevitavelmente ocorrerá a contaminação dos corpos d'água e, conseqüentemente uma exposição humana ao mesmo (AQUINO; BRANDT; CHERNICHARO, 2013). Segundo Daughton (2016) a preocupação com a presença de contaminantes farmacêuticos no meio ambiente não é recente, sendo possível encontrar estudos que datam entre 1950 e 1970. Estes estudos envolviam principalmente a presença de esteroides endógenos e sintéticos provenientes de humanos e animais.

O potencial impacto ambiental dos resíduos farmacêuticos começou a atrair alguma atenção na década de 1970, estando limitado a três aspectos: 1) fármacos

utilizados na agricultura e aquicultura, principalmente antibióticos, certos esteroides e antiparasitários agrícolas; 2) o reconhecimento de que os antibióticos podem levar ao desenvolvimento de resistência aos mesmos no meio ambiente e 3) os vários tópicos envolvidos na administração e uso sustentável de produtos farmacêuticos (uso, distribuição, armazenamento, e eliminação). Porém somente a partir do fim dos anos 1980 é que se pode notar um número crescente de publicações na área (DAUGHTON, 2016).

Em 1988 e 1993, foram publicados os primeiros artigos de autoria de uma agência do governo americano, a FDA, tendo como foco a avaliação do risco ambiental associado à presença de contaminantes farmacêuticos no meio ambiente (MATHESON; FDA, 1988; BLOOM; MATHESON; FDA, 1993; HALEY *et al.*; FDA, 1993; VINCENT; FDA, 1993). Apesar disso, somente em 2007 foram publicados os primeiros métodos oficiais para monitorar um grupo específico de fármacos no meio ambiente, no caso esteroides e hormônios, pela *United States Environmental Protection Agency* (USEPA) (USEPA, 2007).

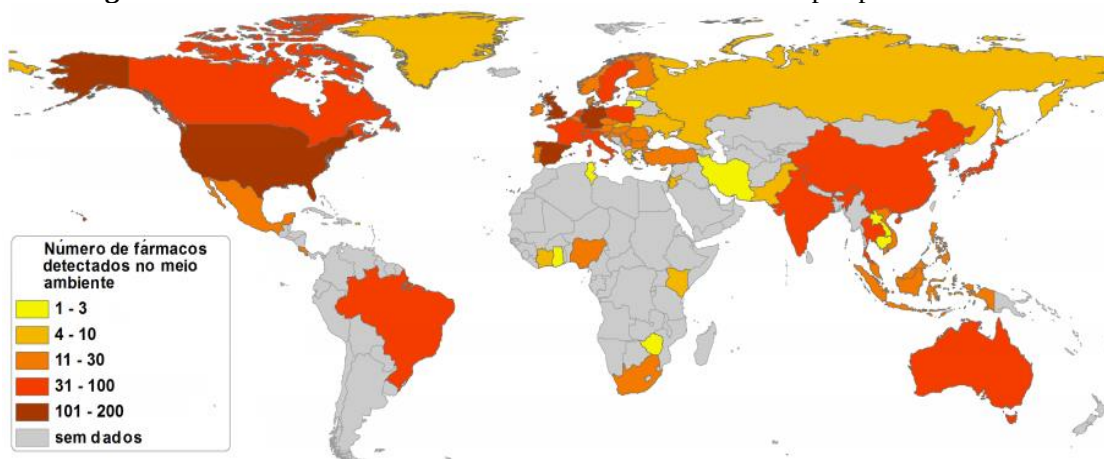
A descoberta, ainda na década de 1990, de que estrogênios liberados ao meio ambiente, através das redes de esgoto, podem levar a feminização de peixes provocou um aumento exponencial do interesse em estudos envolvendo a presença de contaminantes farmacêuticos na natureza (LARSSON, 2014). Este interesse culminou com a descoberta, no começo dos anos 2000, de que o consumo de certos fármacos não-esteroidais, com destaque para o diclofenaco, por alguns grupos de aves, pode causar insuficiência renal aguda, levando à morte desses animais. Este estudo ocorreu entre os anos de 2000 e 2003 no Paquistão, tendo avaliado uma mortalidade da população de abutres na faixa de 5 a 85%, respectivamente em adultos e filhotes, graças ao consumo de carne de gado que tinha sido previamente tratado com diclofenaco (OAKS; GILBERT, 2004).

Outro caso bastante documentado de contaminação por fármacos ocorreu em Patencheru na Índia, importante centro mundial de produção de medicamentos a granel, que possui um número bastante elevado de indústrias reunidas em uma área limitada (NAM, 2016). Larsson (2007) determinou que as concentrações de fármacos nos efluentes de uma ETE responsável por tratar águas residuais de cerca de 90 unidades de produção desta região foram, para alguns produtos farmacêuticos, superiores às normalmente encontradas no sangue de pacientes medicados. A concentração de ciprofloxacina (antibiótico), fármaco mais abundante detectado, na água, atingiu valores

da ordem de 31 mg.L^{-1} , cerca de 1 milhão de vezes mais elevada do que os níveis normalmente encontrados em efluentes tratados e tóxica para uma série de organismos. A quantidade deste fármaco liberada para o meio ambiente era de 44 kg.dia^{-1} , suficiente para tratar uma população de 44 mil pessoas. Já, em 2016, na mesma região, Lubbert *et al.* (2017) detectaram a presença do fármaco antifúngico fluconazol no meio ambiente em concentrações da ordem de $236,95 \text{ } \mu\text{g.L}^{-1}$, cerca de 20 vezes superior ao valor terapêutico desejado no sangue.

Não somente a Índia ou o Paquistão são afetados pela presença de contaminantes farmacêuticos no meio ambiente. Um estudo publicado em 2016 pela agência federal ambiental alemã, *Umweltbundesamt* (UBA), intitulado “*Global occurrence of pharmaceuticals in the environment*”, identificou concentrações ambientais de produtos farmacêuticos humanos e veterinários em 71 países, cobrindo todos os cinco continentes da Organização das Nações Unidas (ONU). Foi analisada a presença de 713 diferentes produtos farmacêuticos no meio ambiente, sendo detectados 631 destes e pelo menos 38 presentes em cada uma das regiões estudadas. O número de fármacos detectados por país no estudo da UBA está representado na Figura 4 (IWW; UBA, 2016).

Figura 4 - Número de fármacos detectados no meio ambiente por país.



Fonte: Adaptado de IWW; UBA (2016).

Ao analisar resultados de monitoramentos como o demonstrado na Figura 4, deve-se lembrar que os métodos comprovados de detecção analítica estão disponíveis apenas para alguns dos milhares de produtos farmacêuticos fabricados todos os dias e que muitos deles não estão padronizados internacionalmente. Sendo assim, pode-se inferir que a quantidade real de contaminantes farmacêuticos presentes no meio

ambiente em cada um dos países estudados pode ser muito maior do que a descrita no relatório da UBA (LYONS, 2014).

Neste cenário, e com a previsão de que serão lançados, em média, 45 novos princípios ativos farmacêuticos por ano até 2021, unido ao fato de que os métodos comumente utilizados nas ETE para tratamento destes contaminantes não conseguem removê-los completamente se faz necessário estudar, avaliar e propor tratamentos que sejam eficientes na completa degradação desses compostos (QUINTILES IMS INSTITUTE, 2016; SZYMONIK; LACH; MALINSKA, 2017). Dentre os possíveis tratamentos a serem tratamentos empregados estão os processos oxidativos avançados (POA), os quais vêm ganhando destaque, como uma tecnologia capaz de degradar contaminantes farmacêuticos do solo e da água. Esses processos apresentam como vantagem a capacidade de degradar o contaminante frente à realização de reações químicas oxidando compostos orgânicos complexos, transformando-os em moléculas menores ou mineralizadas (MIRZAEI *et al.*, 2017).

2.4 PROCESSOS OXIDATIVOS AVANÇADOS

Em virtude da limitação de certos processos de tratamento físicos, químicos e biológicos convencionais de remover completamente alguns tipos de poluentes orgânicos, inclusive os farmacêuticos, faz-se necessária a aplicação de tecnologias mais avançadas para evitar que estes compostos cheguem ao meio ambiente. Entre as tecnologias que podem ser usadas para a remoção destes poluentes, destacam-se os processos oxidativos avançados (POA) (MICHAEL; FRONTISTIS; FATTAKASSINOS, 2013).

Os POA envolvem a produção e aplicação de radicais hidroxila $\bullet\text{OH}$, caracterizados por serem altamente reativos. Os radicais hidroxila apresentam um elétron não emparelhado no orbital mais externo, sendo eletrófilos que reagem rápida e não seletivamente com a maioria dos compostos orgânicos (BRANDT *et al.*, 2017).

Os POA geram o radical $\bullet\text{OH}$ à temperatura e pressão ambientes, além de serem capazes de converter completamente os compostos orgânicos em dióxido de carbono, água e sais minerais. Sendo considerados, uma alternativa viável para o tratamento de compostos orgânicos sintéticos tóxicos, uma vez que a taxa de produção de tais radicais é mais rápida quanto a oxidação de outras moléculas orgânicas (CRITTENDEN *et al.*, 2012).

Com a aplicação dos POA os contaminantes podem ser destruídos completamente, inclusive aqueles que não são adsorvíveis ou voláteis (LUO *et al.*, 2014). Os POA mais estudados e utilizados em tratamento de água e efluentes são: fotólise direta; ação UV/H₂O₂; Fenton; foto-Fenton, ozonização, UV/H₂O₂/O₃ e fotocatalise heterogênea (SERPONE *et al.*, 2017).

2.4.1 Processo fotólise direta

A radiação ultravioleta (UV) sozinha ou combinada com peróxido de hidrogênio (H₂O₂) é um processo de tratamento que pode promover a degradação de alguns poluentes (CARLSON *et al.*, 2015). A fotólise direta é um processo pelo qual fótons são absorvidos pelos compostos e a energia liberada é utilizada para impulsionar as reações de oxidação ou redução induzidos pela luz. Para uma determinada reação fotolítica acontecer, um elétron no orbital mais externo deve absorver um fóton e formar um composto instável que reagirá ou se separará (CRITTENDEN *et al.*, 2012).

Algumas espécies orgânicas são suscetíveis à fotólise direta empregando radiação UV-C e, em certa medida, sob condições de luz solar. Sendo a fotodegradação reconhecida como uma via de eliminação importante e eficiente, podendo afetar a persistência ambiental de contaminantes farmacêuticos nas águas superficiais e ETE. Porém, como a fotólise direta tem uma eficiência ainda insuficiente para uma considerável parte de poluentes, outros POA têm sido empregados, como a ação UV/H₂O₂ (CARLSON *et al.*, 2015; YAN *et al.*, 2015).

2.4.2 Processo UV/H₂O₂

O processo UV/H₂O₂ consiste na adição de H₂O₂ à água ou ao efluente a ser tratado, que em seguida é irradiado com radiação UV ou solar. Caracteriza-se pela capacidade de oxidar compostos orgânicos combinando a radiação e o H₂O₂ para a formação de radicais hidroxila. Se o comprimento de onda dos fótons emitidos durante a exposição ao UV for superior a 254 nm, os radicais hidroxilas serão os maiores responsáveis pela oxidação (CRITTENDEN *et al.*, 2012). O H₂O₂ é um composto fotoreativo, cujos maiores rendimentos são observados na faixa de UV entre 200 e 280 nm (BRANDT *et al.*, 2017).

A fotólise do H_2O_2 em água é explicada pelo mecanismo de Haber-Weiss, cuja reação de iniciação para a formação de radicais hidroxila envolve a quebra das ligações de oxigênio, formando dois radicais para cada molécula de H_2O_2 . Tal reação depende da absorção de energia UV pelo H_2O_2 e da eficiência da reação fotoquímica. A reação geral para a fotólise direta de H_2O_2 e sua propagação por um mecanismo de reação em cadeia envolvendo a conversão entre o radical hidroxila e o hidroperóxido $HO_2^\bullet$, são descritas respectivamente pelas Equações 1 e 2 (LUNAK; SEDLAK, 1992 *apud* LINDEN; MOHSENI, 2014).



Uma série de reações, incluindo a recombinação de radicais hidroxila com peróxido de hidrogênio, bem como com um radical hidroperóxido formam água e oxigênio, terminando a etapa de propagação. Esta etapa pode ser representada conforme Equação 3.



É importante salientar que uma quantidade excessiva de H_2O_2 no sistema pode levar o mesmo a reagir com o radical hidroxila de tal maneira a torná-lo um agente inibidor do processo UV/ H_2O_2 , diminuindo sua eficiência (JUNG *et al.*, 2012). Os parâmetros mais importantes neste processo são a concentração e dosagem de H_2O_2 utilizada, portanto, é imprescindível controlar essas variáveis para se obter uma oxidação eficiente. A adição do reagente deve ser feita de forma lenta e gradativa, de acordo com o tempo de duração do processo, de forma a impedir que o H_2O_2 venha a agir como um inibidor (LOURES *et al.*, 2013).

O processo UV/ H_2O_2 pode ser realizado a temperatura e pressão ambiente, não envolve problemas de transferência de massa, não gera lodos ou outros resíduos sólidos (LITTER; QUICI, 2010). Porém, como todo processo, apresenta desvantagens; sendo a principal delas a não seletividade dos radicais hidroxila como oxidante, o que o leva a reagir paralelamente com outras espécies químicas presentes na água ou efluente, conhecidas como sequestrantes. Esses compostos estão tipicamente presentes em

concentrações bem maiores que os contaminantes alvos da degradação, de forma que as reações paralelas limitam a habilidade dos radicais hidroxila de reagir com os contaminantes. Alguns dos principais sequestrantes são: os íons carbonato (CO_3^{2-}), bicarbonato (HCO_3^-) e cloreto (Cl^-) (GULTEKIN; INCE, 2004).

O processo UV/ H_2O_2 é uma das tecnologias que tem se mostrado eficiente para remoção de contaminantes farmacêuticos do meio ambiente (WANG, 2016). Kim, Yamashita e Tanaka (2009), investigaram a aplicação deste processo para remoção de 41 contaminantes farmacêuticos detectados numa ETE no Japão, atingindo uma degradação de, no mínimo, 90% para 39 dos 41 fármacos presentes no efluente. Assim como esses pesquisadores, outros conseguiram obter bons resultados ao empregar esse tipo de POA, conforme pode ser observado na Tabela 1.

Tabela 1 - Trabalhos utilizando o processo UV/ H_2O_2 para degradação de contaminantes farmacêuticos em meio aquoso.

Fármaco	Concentração inicial do fármaco	Tempo de exposição	Degradação	Referências
Carbamazepina	1 mg.L ⁻¹	30 min	40%	Giri <i>et al.</i> (2010)
Ibuprofeno	22 mg.L ⁻¹	60 min	100%	Scheers <i>et al.</i> (2012)
Amoxicilina	25 mg.L ⁻¹	67 min	90%	Dogan; Kidak (2015)
Norfloxacino	15 mg.L ⁻¹	100 min	100%	Santos; Meireles; Lange (2015)
Sulfapiridina	20 mg.L ⁻¹	60 min	93%	Garcia-Galán <i>et al.</i> (2016 a)
Velafaxina e Desvenlafaxina	20 mg.L ⁻¹	30 min	99,9%	Garcia-Galán <i>et al.</i> (2016 b)
Diclofenaco, Sulfametoxazol, Carbamazepina e Trimetoprina	5 mg.L ⁻¹	60 min	100%, 100%, 99,7% e 91,2%	Alharbi <i>et al.</i> (2017)
Sulfaquinolaxina e Ofloxacina	500 µg.L ⁻¹	60 min	99%	Urbano <i>et al.</i> (2017)

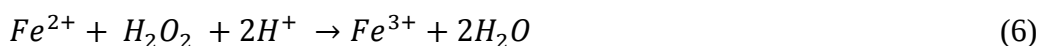
A partir da Tabela 1, percebe-se a eficiência do processo UV/H₂O₂ para degradação dos mais variados tipos de fármacos, em diferentes concentrações iniciais no meio estudado.

2.4.3 Processos Fenton e foto-Fenton

O processo Fenton convencional foi relatado pela primeira vez em 1894 para a oxidação de ácido tartárico. O processo envolve a reação entre Fe²⁺ dissolvido e peróxido de hidrogênio, H₂O₂, em solução aquosa ácida, conduzindo à formação de radicais hidroxilas, conforme representado na Equação 4 (LINDEN; MOHSENI, 2014). Os radicais •OH formados são capazes de reagir, rapidamente, com substratos orgânicos (RH) os oxidando. Tal etapa pode ser observada conforme Equação 5 (MARTINS *et al.*, 2011).

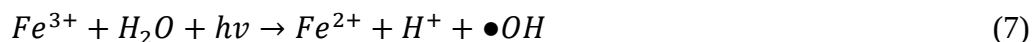


A decomposição inicial dos poluentes orgânicos é rápida e se deve ao fato de que em altas concentrações de Fe²⁺, a produção de radicais hidroxila é acelerada. A medida que o Fe²⁺ é consumido para a geração de Fe³⁺, a produção de radicais irá diminuir e a degradação dos poluentes orgânicos será mais lenta (de LUNA *et al.*, 2013). Dessa forma a reação principal do processo pode ser definida como a dissociação do H₂O₂ na presença de ferro como catalisador, representada na Equação 6 (LINDEN; MOHSENI, 2014).



Sabe-se que a taxa de remoção de poluentes orgânicos e a extensão da mineralização com reagentes Fe²⁺/H₂O₂ e Fe³⁺/H₂O₂ são melhoradas consideravelmente por irradiação ultravioleta (UV) e luz visível. A irradiação afeta a degradação devido à fotorredução dos íons Fe³⁺ a Fe²⁺, que a partir da produção de radicais •OH estes últimos são regenerados e reagem com moléculas de H₂O₂ presentes no sistema. Este processo

é chamado de foto-Fenton, o qual pode ser observado até mesmo na presença de luz visível e está representado na Equação 7 (LINDEN; MOHSENI, 2014).



O ferro em seu estado natural não sofre fotólise. Para que seja afetado pelo processo é necessário, anteriormente, a formação de complexos deste metal quando o mesmo entra em contato com a água, conforme pode ser observado nas Equações 8 e 9 (KIWI *et al.*, 2000 *apud* NAPOLEÃO, 2011).



A fotólise dos complexos de ferro resulta na formação de Fe^{2+} e na liberação do radical hidroxila, conforme Equações 10 e 11 (PIGNATELLO *et al.*, 2006 *apud* LINDEN; MOHSENI, 2014).



As principais vantagens do processo foto-Fenton são uma maior produção de radicais hidroxilas em comparação com o processo Fenton e com a fotólise direta, promovendo uma maior degradação dos poluentes orgânicos e uma sensibilidade maior a luz em faixas de comprimento de onda da ordem de 600 nm, o que corresponde a 35% da irradiação solar (MALATO *et al.*, 2002; ARAUJO *et al.*, 2016). Desse modo, torna-se possível a operação sob luz solar, reduzindo o custo de operação consideravelmente. Como desvantagens existem a necessidade de remoção dos oxihidratos de ferro se houver precipitação e o custo adicional para a operação da irradiação UV (MICHAEL; FRONTISTIS; FATTA-KASSINOS, 2013).

A eficiência e o desempenho dos processos do tipo Fenton e foto-Fenton para degradação de compostos farmacêuticos presentes em água e efluentes é uma área de pesquisa que vem crescendo ao longo dos anos. Badawy *et al.* (2009), observaram a

aplicação do processo Fenton como pré tratamento de efluentes, de uma indústria farmacêutica egípcia, contendo diclofenaco e paracetamol. Uma exposição de 90 minutos ao tratamento proporcionou uma degradação de 97,5% de paracetamol e 99,6% de diclofenaco. Outros autores que conseguiram bons resultados aplicando tais processos para degradação de contaminantes farmacêuticos em meio aquoso estão destacados na Tabela 2.

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

Fármaco	Método	Concentração inicial do Fármaco	Tempo de exposição	Degradação	Referências
Oflaxacina	Fenton e foto-Fenton	10 mg.L ⁻¹	90 e 30 min	44 e 56%	Michael <i>et al.</i> (2010)
Carbamazepina	Fenton	4,98 mg.L ⁻¹	120 min	100%	Domínguez <i>et al.</i> (2012)
Dipirona	foto-Fenton	50 mg.L ⁻¹	45 min	96,4%	Giri; Golder (2015)
Amoxicilina	Fenton	1000 mg.L ⁻¹	70 min	80%	Guo; Xie; Chen (2015)
Amoxicilina, Ampicilina, Diclofenaco e Paracetamol	Foto-Fenton	100 mg.L ⁻¹	120 min	100%	Alalm; Twafik; Ookawara (2015)
Metoprolol	Foto-Fenton	50 mg.L ⁻¹	150 min	100%	Romero <i>et al.</i> (2016)
Enoxacin	Fenton	50 mg.L ⁻¹	60 min	90%	Annabi <i>et al.</i> (2016)
Promazina, Prometazina, Clorpromazina e Tioridazina	Fenton	20 a 80 mg.L ⁻¹	120 min	33% a 100%	Wilde; Schneider; Kummerer (2017)
Venlafaxina	Foto-Fenton	100 mg.L ⁻¹	180 min	95%	Giannakis <i>et al.</i> (2017a)
Valproato de Sódio	Foto-Fenton	50 mg.L ⁻¹	120 min	100%	Funai <i>et al.</i> (2017)

A Tabela 2, destaca a eficiência dos processos Fenton e foto-Fenton na degradação de diferentes tipos de contaminantes farmacêuticos, muitos dos trabalhos com degradações completas destes contaminantes.

2.5 MÉTODOS ANALÍTICOS PARA DETERMINAÇÃO DE FÁRMACOS

A aplicação de metodologias precisas de análise de resíduos farmacêuticos, humanos e veterinários, em uma ampla gama de matrizes ambientais é útil e necessária. Sendo assim, é possível avaliar as diferentes rotas de entrada dos contaminantes farmacêuticos na natureza, quantificar sua presença e, ao mesmo tempo, avaliar o impacto dela no meio ambiente (PAÍGA; SANTOS; DELERUE-MATOS, 2017).

A identificação e quantificação de contaminantes farmacêuticos não é uma tarefa fácil, principalmente pela quantidade de fármacos existentes e pelo desenvolvimento de novos compostos a cada ano. O desenvolvimento e melhoria de diferentes instrumentos avançados e metodologias analíticas facilitaram e tornaram possível a detecção dessa classe de contaminantes em baixos níveis de concentração em diferentes matrizes ambientais (BIALK-BIELINSKA *et al.*, 2016; LOCATELLI *et al.*, 2016). É possível encontrar na literatura vários relatos do uso de diferentes métodos analíticos para identificação e quantificação de contaminantes farmacêuticos, dentre eles têm-se a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) e a espectrofotometria de ultravioleta/visível (UV/Vis).

2.5.1 Cromatografia líquida de alta eficiência

A cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) é uma das técnicas analíticas mais utilizadas para análise de contaminantes farmacêuticos provenientes das mais variadas matrizes ambientais (PEAKE *et al.*, 2016).

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

Stuckey (2014) utilizou a CLAE com um espectrômetro de massa acoplado (CLAE/EM) para identificação de seis fármacos da classe dos antidepressivos, paroxetina, sertralina, quetiapina, escitalopram, aripiprazol e ziprasidona, em água. Para tal, o autor empregou como fase móvel uma mistura de metanol e uma solução tampão de etanolamina a pH 9. Os seis fármacos foram identificados utilizando um λ de 215 nm.

Gurke *et al.* (2015) desenvolveram uma metodologia via CLAE para identificação de 41 diferentes fármacos, em água, descritos como os mais prescritos/utilizados na cidade de Dresden na Alemanha. Dentre as classes de fármacos avaliadas destacam-se a presença de antibióticos, antifúngicos, anticonvulsivos, antipsicóticos, antidepressivos e remédios cardiovasculares. Para identificação dos contaminantes, foi utilizado um HPLC-Dionex com um espectrômetro de massa API 4000 acoplado e fase móvel constituída por dois solventes A e B, com as respectivas concentrações de acetato de amônio, acetonitrila e ácido fórmico, solvente A (97/3/0,05) e solvente B (5/95/0,05).

Ashfaq *et al.* (2017) utilizaram duas metodologias via CLAE para identificação de dois grupos de contaminantes farmacêuticos. O grupo 1 consistiu dos fármacos paracetamol, naproxeno, diclofenaco, ibuprofeno, amlodipina e rosuvastatina, já o grupo 2 consistiu de ciprofloxacina, *sparfloxacin*, moxifloxacina e gemifloxacina. Foi utilizado para a análise um HPLC Shimadzu 20A equipado com detector de ultravioleta. As fases móveis consistiram de acetonitrila e 0,1 mol.L⁻¹ de acetato de amônio a pH 5, numa razão 50/50 para o grupo 1 e metanol e 0,02 mol.L⁻¹ de solução tampão de fosfato a pH 9, numa razão de 40/60 para o grupo 2. As detecções ocorreram no comprimento de onda de 254 nm para o grupo 1 e 279 nm para o grupo 2.

Afonso-Olivares *et al.* (2017) desenvolveram uma metodologia via CLAE para identificação de 23 contaminantes farmacêuticos em matrizes aquáticas. Foi utilizado para análise um HPLC Prostar 410 com espectrômetro de massa 320-MS acoplado. A fase móvel consistiu de água, contendo 0,015% de ácido fórmico, e metanol numa razão de 90/10 por 1 minuto, sendo modificada para uma razão 60/40 por 20 minutos, 10/90 por 19 minutos e por fim retornando a razão inicial por 3 minutos.

2.5.2 Espectrofotometria de UV/Vis

A espectrofotometria de UV/Vis é uma das técnicas mais empregadas nos laboratórios de química analítica, sendo capaz de produzir resultados precisos e confiáveis. Isso se deve ao baixo custo, pouco preparo da amostra e a grande variedade de compostos que pode ser analisada. Esta técnica pode ser aplicada, com relação aos fármacos, na sua identificação e quantificação (HAMMOND, 2014).

Ahmadi, Madrakian e Afkhami (2016) utilizaram a espectrofotometria de UV-Vis para identificação da amoxicilina em água, utilizando um procedimento baseado na formação de um derivado azo do fármaco investigado, com comprimento de onda de máxima absorbância de 332 nm, facilitando sua identificação. Para tal foi preparada uma solução contendo 1 mmol de p-nitroanilina, 1 mL de ácido nítrico (1 mol.L^{-1}) e 5 mL de NaNO_2 e agitada durante 5 minutos para produção de um sal de diazônio, que em contato com amoxicilina, em agitação e banho de gelo por 15 minutos, forma o composto azo.

Errayess *et al.* (2017) desenvolveram uma metodologia via espectrofotometria de UV-Vis para identificação de oito fármacos do grupo das sulfonamidas em água. Foram preparadas soluções de $1000 \text{ } \mu\text{g.mL}^{-1}$ dos fármacos em HCl ou acetona e diluídas, em água, até uma concentração de $10 \text{ } \mu\text{g.mL}^{-1}$, sendo posteriormente medidas suas absorbâncias no comprimento de onda de 536 nm.

2.6 ESTUDO CINÉTICO E MODELAGEM

Segundo Sarkar, Bhattacharjee e Curcio (2015), os processos oxidativos avançados (POA) são adotados por vários grupos de pesquisadores ao redor do mundo como um tratamento capaz de mineralizar diferentes resíduos orgânicos antes de serem descartados na natureza. Como qualquer outro processo que envolve reações químicas, os POA apresentam algum tipo de cinética reacional que controla o processo, podendo esta ser modelada.

Os POA empregados na degradação de compostos orgânicos são processos que, de uma maneira geral, seguem a cinética de pseudo-primeira ordem (relação C/C_0 versus tempo), conforme pode ser observado na Equação 12 (KHUZWAYO; CHIRWA, 2017).

$$-\ln \frac{C}{C_0} = k_1 t \quad (12)$$

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

Com relação aos fármacos, a degradação destes, em sua maioria, segue uma cinética de pseudo-primeira ordem (AHMAD *et al.*, 2015), como é o caso do trabalho de Yang *et al.* (2010), em que os autores avaliaram o uso da fotocatalise heterogênea, com TiO_2 como catalisador para degradação dos fármacos, sulfacloropiridazina, sulfapiridina e sulfisoxazol. Após 60 minutos de tratamento foi atingida degradação de 85,2%, 92,5% e 85%, respectivamente para os três fármacos. O processo seguiu uma cinética de pseudo-primeira ordem e uma expressão cinética de Langmuir-Hinshelwood, com constantes de velocidade de $0,031 \text{ min}^{-1}$ para sulfacloropiridazina, $0,043 \text{ min}^{-1}$ para a sulfapiridina e $0,031 \text{ min}^{-1}$ para o sulfisoxazol.

Cizmic *et al.* (2017) estudaram a degradação do fármaco praziquantel utilizando os POA, fotólise, fotocatalise heterogênea, com TiO_2 como catalisador e o processo UV/ TiO_2 / H_2O_2 . Pelo menos 90% de degradação foi atingida, após 180 minutos de reação, para cada um dos tratamentos. Todos os processos seguiram cinéticas de pseudo-primeira ordem, com constantes de velocidade de $0,2212 \text{ min}^{-1}$ para a fotólise, $0,2390 \text{ min}^{-1}$ para a fotocatalise, $0,6302 \text{ min}^{-1}$ para a fotólise combinada com H_2O_2 e $0,7090 \text{ min}^{-1}$ para o processo UV/ TiO_2 / H_2O_2 .

Giannakis *et al.* (2017b) elaboraram um estudo avaliando a degradação do fármaco iohexol em água, em efluente e em urina utilizando três diferentes tipos de processos oxidativos avançados: fotólise, UV/ H_2O_2 e foto Fenton. O processo UV/ H_2O_2 foi capaz de degradar completamente o fármaco após 120 minutos de tratamento, além de ter sido o único dos POA avaliados a seguir uma cinética de pseudo-primeira ordem, com constantes de velocidade de $0,3947 \text{ min}^{-1}$ (efluente), $0,7401 \text{ min}^{-1}$ (água) e $0,7815 \text{ min}^{-1}$ (urina). Já Zhu *et al.* (2018) realizaram a degradação do fármaco fenacetina, em água, utilizando o processo UV/Cl. O POA foi capaz de degradar 95,7% do fármaco presente no meio após 20 minutos de reação, com o processo de degradação seguindo uma cinética de pseudo-primeira ordem com constante de velocidade de $0,146 \text{ min}^{-1}$.

2.7 TOXICIDADE

Quando se está trabalhando com processos oxidativos avançados (POA) para tratamento de poluentes, um fator que deve ser levado em conta é que os intermediários

e produtos gerados durante os processos de degradação podem ser mais tóxicos do que os compostos originais. Por esta razão, uma avaliação da toxicidade é crucial após a aplicação dos POA como tratamento (HUANG *et al.*, 2017).

Os testes de toxicidade são definidos pelos seus efeitos finais (morte, alteração na reprodução ou no crescimento e germinação), duração (agudo, subagudo, crônico e subcrônico) e modo de exposição (dose ou concentração) (SPARLING, 2016). Quando se está estudando a toxicidade após degradação de efluentes o método comumente aplicado envolve a avaliação do crescimento e germinação de sementes sob contato com os efluentes tratados em concentrações diferentes. Tal análise é feita por meio de um ensaio simples, barato, que utiliza uma quantidade relativamente pequena de amostra (PRIAC; BADOT; CRINI, 2017).

Trovó *et al.*, (2009) avaliaram a toxicidade de uma solução do antibiótico sulfametoxazol após tratamento por processo foto-Fenton, em água do mar, utilizando a bactéria marinha *Vibrio fischeri*. Os autores observaram um aumento na toxicidade de 16% para 86%, verificando assim que os compostos formados na degradação são mais tóxicos que o fármaco estudado.

Veloutsou, Bizani e Fytianos (2014) analisaram a toxicidade do metoprolol pós-tratamento por foto-Fenton frente ao crescimento e bioluminescência da bactéria marinha *Vibrio fischeri*, verificando que parte dos intermediários formados são mais tóxicos que o composto original, com inibição de bioluminescência da ordem de 90%.

Napoleão *et al.* (2018) avaliaram a toxicidade dos fármacos ácido acetilsalicílico, diclofenaco, dipirona e paracetamol, presentes em diferentes efluentes de estações de tratamento de efluentes, pós-tratamento por foto-Fenton. Para tal utilizaram sementes de *Impatiens balsamina* (Beijo-de-frade), *Celosia cristata* (Crista-de-galo) e *Americano Hard* (trigo). Os testes de toxicidade demonstraram que o processo foto Fenton não gerou intermediários tóxicos, uma vez que todas as sementes analisadas germinaram.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 PREPARO DAS SOLUÇÕES DE FÁRMACOS

Foi preparada uma solução estoque da mistura dos fármacos na concentração de 1000 mg.L⁻¹, em acetonitrila e metanol, com razão volumétrica 9:1. A partir desta solução foram realizadas diluições para construção de duas curvas analíticas, com 7 concentrações cada, sendo elas: curva menor, 1, 2, 3, 5, 6, 8 e 10 mg.L⁻¹, e curva maior, 10, 20, 40, 50, 60, 80 e 100 mg.L⁻¹. Ambos os fármacos foram produzidos e cedidos pelo Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (LAFEPE), sendo a zidovudina o lote 17749 e a lamivudina o lote 17774.

3.2 IDENTIFICAÇÃO DA ZIDOVUDINA E LAMIVUDINA VIA CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA

Foi desenvolvida uma metodologia para identificação dos fármacos lamivudina e zidovudina via cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), com base nos tempos de retenção dos compostos. A quantificação foi realizada com auxílio das curvas analíticas citadas no item 3.1, empregando equipamento HPLC-Shimadzu SS-550, equipado com a coluna ULTRA C18 operando em fase reversa (5 µm; 4,6 x 250 mm) e detector espectrofotométrico de ultra-violeta/visível (UV/Vis).

O sistema cromatográfico utilizado no equipamento empregou uma fase móvel constituída por 35% de acetonitrila e 65% de água acidificada com ácido acético p.a.. Desse modo, a identificação dos fármacos foi realizada com base em seus comprimentos de onda característicos, especificamente 254 nm para a zidovudina e 277 nm para a lamivudina (LAVRA *et al.*, 2008).

3.2.1 Validação da metodologia

Esta etapa foi realizada através da determinação dos seguintes parâmetros: linearidade, precisão, limite de detecção (LD), limite de quantificação (LQ) e reprodutibilidade. A linearidade avaliada com base na determinação do coeficiente de regressão linear (R^2), para cada uma das curvas construídas. Já a precisão do método foi avaliada através do desvio padrão relativo ou coeficiente de variância (CV), Equação 13.

$$CV (\%) = \frac{s}{\bar{x}} \quad (13)$$

Sendo: s o desvio padrão; $\bar{x}$ a média dos valores estudados.

3.2.1.1 Limite de quantificação e limite de detecção

Os limites de quantificação e detecção foram determinados conforme INMETRO (2016). A reprodutibilidade dos dados foi avaliada com base na análise de sete replicatas de cada uma das concentrações das curvas analíticas, empregando para isso dois diferentes operadores. A dispersão dos dados foi avaliada de acordo com o teste de Grubb's conforme Equações 14 e 15.

$$G_{<} = \frac{\bar{x} - x_{<}}{s} \quad (14)$$

$$G_{>} = \frac{\bar{x} - x_{>}}{s} \quad (15)$$

Sendo: $x_{<}$ o menor valor de uma série de dados e $x_{>}$ o maior valor de uma série de dados.

3.2.1.2 Extração dos fármacos

O processo de recuperação empregou dois diferentes métodos, o primeiro deles foi a extração líquido-líquido (ELL) e o segundo sólido-líquido (ESL). Estes métodos de extração foram avaliados para determinação e quantificação dos fármacos em soluções aquosas antes e após o tratamento, utilizando a metodologia via CLAE.

A ELL utilizada seguiu o método 3510C da USEPA (1996). Em um funil de separação de 250 mL, foram adicionados 50 mL da solução aquosa contendo os fármacos e, em seguida, 10 mL de diclorometano (QUIMEX). A mistura foi agitada por cerca de 2 minutos e deixada em repouso até a separação completa das fases. Em seguida, a fase orgânica foi coletada e o procedimento descrito repetido mais duas vezes. Essa fase foi extraída com auxílio de um funil contendo lã de vidro e sulfato de sódio

anidro. O volume final de extrato obtido foi concentrado em rota-evaporador a $40 \pm 1^\circ\text{C}$, sendo posteriormente transferido para um balão de 5 mL e o volume foi aferido com metanol.

O processo de ESL foi realizado empregando cartuchos poliméricos Strata-X (500 mg / 6 mL – Phenomenex) operando em modo reverso, conforme Napoleão (2015). Para extração dos fármacos lamivudina e zidovudina foi usada uma bomba peristáltica (Wilson) com uma vazão de $10 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$. Sendo assim, condicionou-se a fase estacionária ao empregar 3 mL da mistura de acetonitrila / metanol 9:1, seguidos de 3 mL água ultra-pura. Após o condicionamento do cartucho, a amostra da solução aquosa contendo os fármacos foi percolada no cartucho e coletada em balão volumétrico com capacidade para 5 mL, o qual teve seu volume aferido com a mistura de acetonitrila / metanol 9:1. Por fim, a amostra foi filtrada em membrana microporosa de $0,22 \mu\text{m}$ e transferida para *vial*. Após a avaliação dos métodos de extração foi necessário desenvolver metodologia para quantificação dos fármacos por espectrofotômetro de UV/Vis.

3.3 IDENTIFICAÇÃO DA ZIDOVUDINA E LAMIVUDINA VIA ESPECTROFOTÔMETRO DE UV/Vis

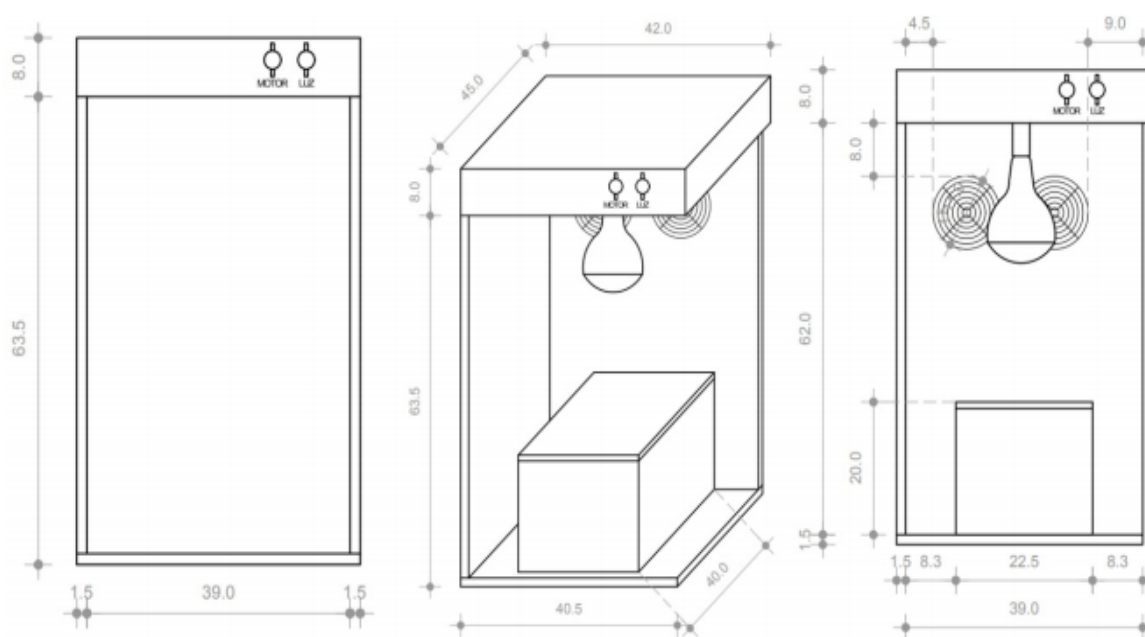
Foram preparadas duas soluções contendo $1000 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ dos fármacos lamivudina e zidovudina, separadamente. Para tal foram pesados 100 mg de cada um dos princípios ativos e estes dissolvidos em uma mistura de água destilada e metanol em razão 9:1. Estas soluções foram analisadas qualitativamente no espectrofotômetro de UV/Vis (THERMOSCIENTIFIC), *scan*, de modo a identificar os comprimentos de onda de máxima absorbância (λ_{max}) para ambos os fármacos estudados. Em seguida, foram construídas as duas curvas analíticas com faixas de concentração de 1 a $10 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ e de 10 a $100 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, sendo avaliada a linearidade, coeficiente de variância, o LD e LQ para ambos os fármacos.

3.4 TRATAMENTO DOS FÁRMACOS UTILIZANDO PROCESSOS OXIDATIVOS AVANÇADOS.

Nesta etapa os fármacos (lamivudina e zidovudina) foram avaliados através de ensaios de degradação comparando diferentes processos oxidativos avançados: fotólise,

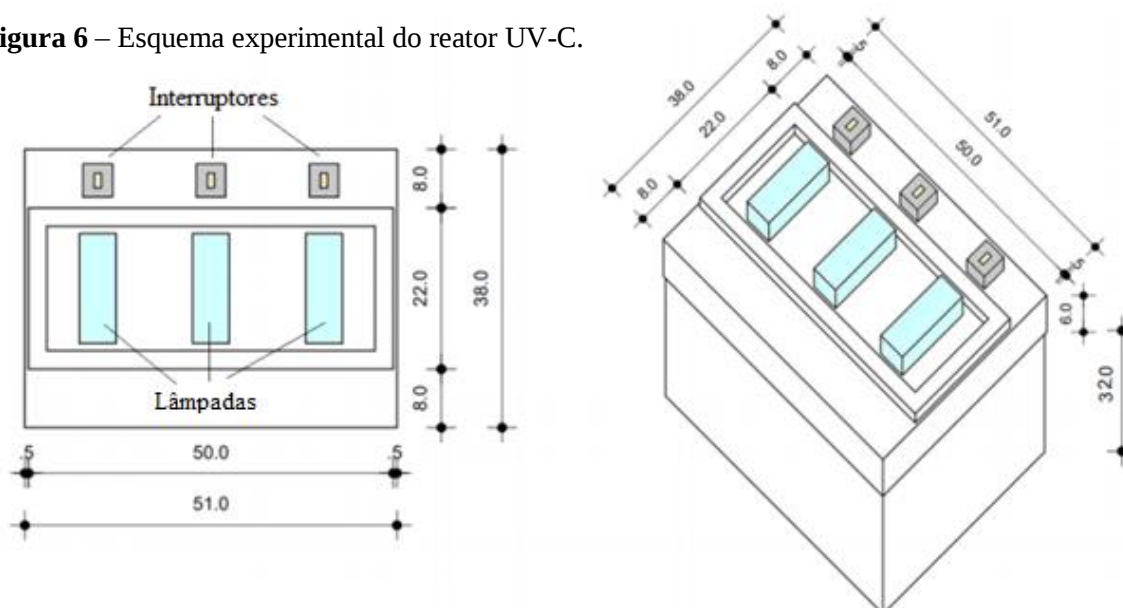
ação UV/H₂O₂ e foto-Fenton (H₂O₂/Fe²⁺/UV). Os experimentos foram realizados em dois reatores de bancada, o primeiro empregando lâmpada *sunlight* OSRAM de 300W, com emissão de fótons de $5,35 \times 10^8 \text{ W.cm}^{-2}$, Figura 5, e o segundo reator composto por três lâmpadas UV-C, dispostas em paralelo, com potência de 30W cada e emissão de fótons de $1,98 \times 10^{-3} \text{ W.cm}^{-2}$, Figura 6, ambos os reatores foram revestidos internamente com folha de papel alumínio.

Figura 5 – Esquema experimental do reator *sunlight*



Fonte: SANTANA *et al.* (2017)

Figura 6 – Esquema experimental do reator UV-C.



Fonte: ZAIDAN *et al.* (2017)

A quantificação das amostras antes e após a realização dos ensaios de degradação foi feita com base em análises dos comprimentos de onda característicos previamente determinados em espectrofotômetro de UV/Vis. Já a eficiência dos POA foi avaliada em função da porcentagem de degradação de cada um dos fármacos em estudo, considerando os λ característicos.

Inicialmente foi realizado um estudo preliminar de degradação, em que cada processo foi avaliado em triplicata, nos dois reatores. Para tal foram utilizados béqueres contendo 50 mL da solução aquosa contendo os dois fármacos em concentrações de 30 mg.L⁻¹ cada. Concentração de ferro ([Fe]) (FeSO₄.7H₂O) de 1 mg.L⁻¹, concentração de H₂O₂ ([H₂O₂]) de 100 mg.L⁻¹ e pH entre 5 e 6 (natural da solução). O período de exposição à radiação foi de 60 minutos.

3.4.1 Planejamento Fatorial

De posse dos resultados do estudo preliminar, foi realizado um planejamento fatorial 2³, com análise de ponto central em duplicata, com objetivo de definir a melhor condição de trabalho, nos níveis estudados. As variáveis analisadas foram pH, [Fe] e [H₂O₂]; os níveis mínimo e máximo do planejamento foram selecionados da seguinte maneira: a) pH: natural da solução (5-6) e o pH ideal da reação de Fenton (3-4); b) [Fe]: ausência de ferro para estudo da ação UV/H₂O₂ e 5 mg.L⁻¹ (de acordo com a estequiometria da reação); [H₂O₂]: 40 mg.L⁻¹ (definida pela estequiometria reacional) e 120 mg.L⁻¹ (três vezes o valor definido pela estequiometria). Já o ponto central foi definido pela média dos valores estabelecidos para os níveis mínimo e máximo.

Para tal, soluções de 30 mg.L⁻¹ dos fármacos foram utilizados em cada ensaio, com o tratamento durando 60 minutos. A matriz de planejamento aplicada no trabalho está apresentada na Tabela 3.

Tabela 3 – Descrição da matriz do planejamento fatorial 2^3 com ponto central em duplicata.

Experimento	[H ₂ O ₂] mg.L ⁻¹	[Fe] mg.L ⁻¹	pH
1	-1 (40)	-1 (0)	-1 (3–4)
2	+1 (120)	-1 (0)	-1 (3–4)
3	-1 (40)	+1 (5)	-1 (3–4)
4	+1 (120)	+1 (5)	-1 (3–4)
5	-1 (40)	-1 (0)	+1 (5-6)
6	+1 (120)	-1 (0)	+1 (5-6)
7	-1 (40)	+1 (5)	+1 (5-6)
8	+1 (120)	+1 (5)	+1 (5-6)
9	0 (80)	0 (2,5)	0 (4-5)
10	0 (80)	0 (2,5)	0 (4-5)

3.4.2 Influência da concentração do peróxido de hidrogênio

Uma vez observado o tipo de POA e as variáveis significativas, foram realizados experimentos para melhor avaliar a influência da [H₂O₂] na degradação dos fármacos, também por um período de 1 hora. Foram avaliadas as concentrações de 100, 200, 300, 400, 500 e 600 mg.L⁻¹ de H₂O₂ para degradação de 50 mL da solução dos fármacos lamivudina e zidovudina a 30 mg.L⁻¹, cada. A influência da adição de peróxido de hidrogênio nas soluções também foi avaliada, sendo adicionado todo de uma vez no primeiro ensaio e depois fracionada em 3 etapas, nos tempos de 0, 10 e 20 minutos de processo. Em seguida foi avaliado o efeito do aumento das soluções de trabalho de 50 mL (aumento da superfície de contato da solução à radiação), para 1 litro na degradação dos fármacos.

Definida a influência da [H₂O₂] no processo, em seguida foram realizadas degradações da solução aquosa empregando diferentes concentrações dos fármacos: 30 mg.L⁻¹, 15 mg.L⁻¹, 10 mg.L⁻¹ e 5 mg.L⁻¹. Os ensaios foram realizados para a melhor [H₂O₂] nas mesmas condições descritas anteriormente, mas com um tempo de exposição à radiação variado, com alíquotas da solução submetida ao POA sendo retiradas nos tempos de: 60, 90, 120, 150 e 180 minutos, a fim de avaliar a influência do tempo de processo na degradação.

3.5 ESTUDO CINÉTICO E MODELAGEM

Partindo das melhores condições experimentais determinadas para o tratamento por POA, foram realizados experimentos para determinar a cinética de degradação dos fármacos em estudo (acompanhamento via UV/Vis), bem como para verificar a evolução da conversão de matéria orgânica através da demanda química de oxigênio (DQO). Nesta etapa, 1L de solução contendo cerca de 5 mg.L⁻¹ dos fármacos foi irradiada por 240 minutos, com retiradas regulares de alíquotas de 10 mL destes durante todo o processo.

Uma vez determinada a concentração em cada ponto da avaliação cinética, a modelagem do processo pôde ser realizada utilizando um modelo de pseudo-primeira ordem, desenvolvido por Chan e Chu (2003). Na Equação 16 tem-se a descrição deste modelo.

$$C = C_0 \cdot \left(1 - \frac{t}{\rho + \sigma t}\right) \quad (16)$$

Em que, C é a concentração do fármaco (mg.L⁻¹) após o tratamento por POA em um tempo t (min), C_0 é a concentração inicial do fármaco (mg.L⁻¹) e os parâmetros $\frac{1}{\rho}$ e $\frac{1}{\sigma}$ representam, respectivamente, a constante de velocidade (min⁻¹) e a capacidade oxidativa do sistema (adimensional). Os valores das constantes ρ e σ foram encontrados a partir da linearização da Equação 16, conforme Equação 17.

$$\frac{t}{\left(1 - \frac{C}{C_0}\right)} = \rho + \sigma t \quad (17)$$

A partir da construção do gráfico de $\frac{t}{\left(1 - \frac{C}{C_0}\right)}$ versus t , obteve-se uma reta, em que os coeficientes angular e linear correspondem, respectivamente, a σ e ρ .

O decaimento da DQO foi avaliado, logo em seguida, empregando um modelo de primeira ordem que leva em consideração as concentrações iniciais e final deste parâmetro ao longo do processo (tempo), seguindo a Equação 18. (RAJKUMAR, PALANIVELU, 2004). A DQO, para esta etapa do trabalho, foi determinada conforme

o método espectrofotométrico, seguindo o procedimento descrito no método 5220D do *Standard methods for the examination of water and wastewater* (APHA, 2012).

$$- \ln \left(\frac{DQO_0}{DQO} \right) = kt \quad (18)$$

Em que k é a constante de velocidade (min^{-1}) para o processo de conversão da matéria orgânica.

3.6 AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE

A avaliação de toxicidade foi realizada utilizando sementes de *Lactuca sativa* (alface) e *Portulaca grandiflora* (flor onze horas). Estas foram expostas a diferentes concentrações de soluções dos fármacos, antes e após o tratamento com o POA que apresentar melhor degradação.

Para as soluções tratadas dos fármacos (soluções pós tratamento (SPT)) foram utilizadas concentrações volumétricas nas faixas de: 1, 5, 10, 50, 70 e 100%. Os ensaios utilizaram placas de Petri e papéis de filtro como meio de suporte, com as sementes, e uma alíquota de 2 mL de cada solução foram adicionados. Todas as análises foram realizadas em triplicata (NAPOLEÃO, 2015).

Nos testes de sensibilidade os controles negativo e positivo foram respectivamente água e boro (solução de ácido bórico 3%), em volumes iguais aos da solução dos fármacos. A faixa de temperatura utilizada para estes ensaios foi de $25 \pm 1^\circ\text{C}$, com as placas de Petri sendo mantidas em ambiente com ausência de luz. Em seguida, foi avaliada a quantidade de sementes que germinaram em cada uma das placas e observado o crescimento radicular das sementes. A partir daí foram calculados o índice de crescimento relativo (IRC) e o índice de germinação (IG), conforme demonstrados nas Equações 19 e 20, respectivamente (YOUNG *et al.*, 2012).

$$IRC = \frac{CRA}{CRC} \quad (19)$$

$$IG = IRC \frac{(SGA)}{(SGC)} \quad (20)$$

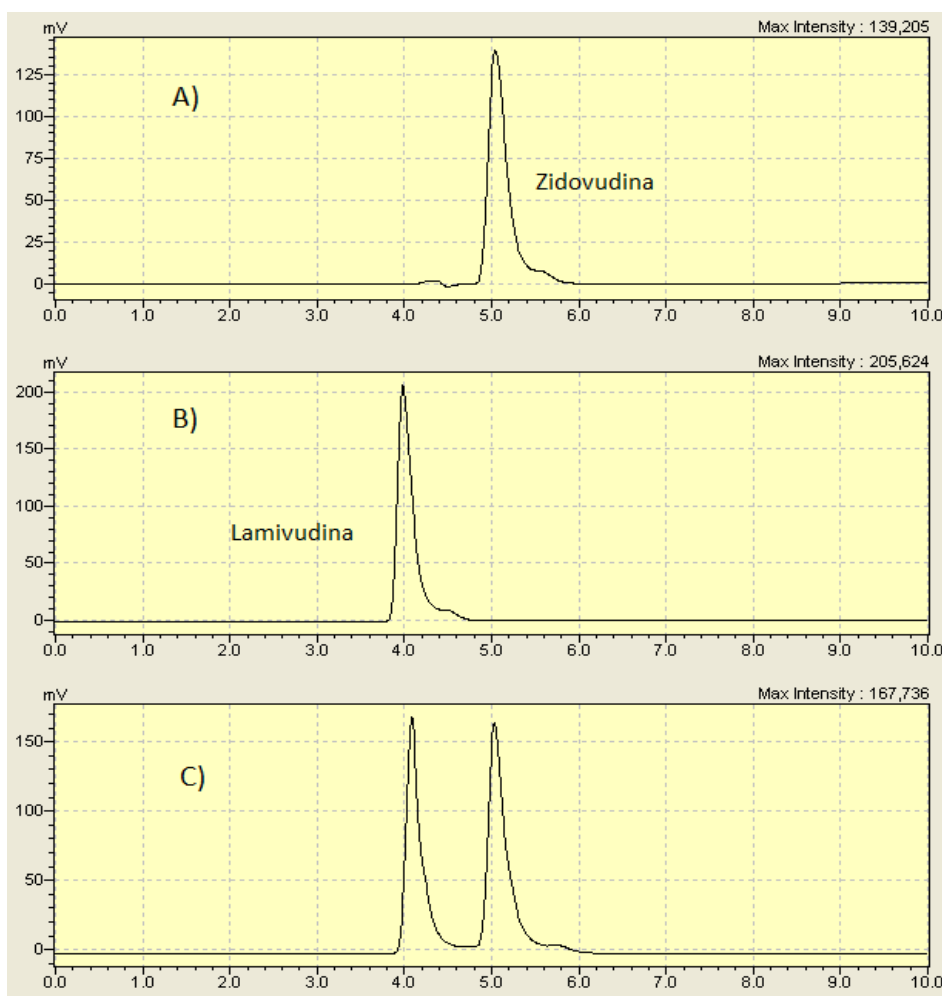
Sendo: CRA é o comprimento da raiz total na amostra, CRC é o comprimento da raiz total no controle negativo, SGA é o número de sementes germinadas da amostra e SGC é o número de sementes germinadas no controle negativo.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 IDENTIFICAÇÃO DA ZIDOVUDINA E LAMIVUDINA VIA CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA

Os fármacos analisados foram detectados nos comprimentos de onda de 254 nm (zidovudina) e 277 nm (lamivudina), o que está em concordância com o observado por Lavra *et al.* (2008). Tais compostos foram verificados em faixas de tempos de retenção características de: 3,8 – 4,5 min para lamivudina e 4,8 – 5,8 min para zidovudina. Estes valores dos tempos de retenção estão de acordo com Karishma *et al.* (2013), os quais citaram que a lamivudina é detectada entre 3,0 e 4,5 minutos e a zidovudina entre 5,0 e 6,0 minutos. Os cromatogramas para ambos os fármacos estão dispostos na Figura 7.

Figura 7 – Cromatogramas, A) Zidovudina, B) Lamivudina e C) Mistura dos fármacos, para uma concentração de 30 mg.L⁻¹ de cada



4.1.1 Validação da metodologia

Para a etapa de validação da metodologia para identificação e quantificação dos fármacos via cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) foram preparadas replicatas das curvas analíticas nas concentrações descritas no item 3.1. Sete replicatas (número mínimo requerido pelo INMETRO para efetuar a validação) serviram de base para realizar a validação para ambos os fármacos. A análise destas curvas no equipamento, tem como resultado a área para cada concentração do fármaco/composto analisado (APÊNDICE A).

A partir dos resultados descritos no apêndice A foram calculados as médias das áreas para cada concentração e o desvio padrão existente entre elas. Em seguida, foi avaliada a dispersão dos dados obtidos utilizando o teste de Grubbs conforme Equações 14 e 15, para 95% de confiança. Os resultados para estas análises estão dispostos na Tabela 4.

Tabela 4 – Média das áreas, desvio padrão e teste de Grubbs para a lamivudina.

Concentração (mg.L ⁻¹)	Média das Áreas	Desvio Padrão	Teste de Grubbs	
			$G_{<}$	$G_{>}$
1	42676	5374,61	1,9243	1,0933
2	90005	10714,23	1,0703	1,3491
3	138327	14368,23	1,5050	1,0521
5	227984	16529,21	1,3613	0,8814
6	274978	25688,05	1,3309	0,9886
8	362574	43539,33	1,5321	0,8439
10	405326	17943,25	1,3909	1,8064
20	776057	45351,70	1,3403	1,6409
30	1204883	103936,02	1,4031	1,8568
50	2017462	176491,28	1,5314	1,3469
60	2277703	137155,79	1,5747	1,5598
80	3245462	287655,36	1,7073	1,4209
100	4180672	241239,92	1,9121	1,3966

Para efetuar a validação para zidovudina, os mesmos procedimentos adotados com a lamivudina foram realizados. Os valores das áreas para as sete melhores curvas para lamivudina estão expostos no APÊNDICE B. Em seguida, com base nesses dados foram calculados a média dessas áreas, o desvio padrão e realizada a avaliação da dispersão a partir do teste de Grubbs, expostos na Tabela 5.

Tabela 5 – Média das áreas, desvio padrão e teste de Grubbs para a zidovudina.

Concentração (mg.L ⁻¹)	Média das Áreas	Desvio Padrão	Teste de Grubbs	
			$G_{<}$	$G_{>}$
1	25854	1742,53	1,1109	1,8794
2	56272	5092,81	1,9028	1,2476
3	87866	6151,15	1,8904	1,4397
5	143713	8431,07	1,6291	1,3195
6	176405	18380,75	1,9320	1,4335
8	241547	22081,79	1,4497	1,8578
10	274876	37221,92	0,9525	1,3523
20	511604	63995,85	1,1256	1,8814
30	786096	88784,11	1,1050	1,5081
50	1340730	132576,45	0,6435	1,6818
60	1532231	182065,99	1,0098	1,2682
80	2090372	131937,11	0,8762	1,7148
100	2590783	139435,81	1,4324	1,8416

A análise dos resultados expostos nas Tabelas 4 e 5 permitem verificar que a dispersão dos dados está de acordo com os valores equivalentes para sete medições a um nível de confiança de 95%. Este fato pode ser constatado uma vez que os valores de $G_{<}$ e $G_{>}$ foram inferiores a 1,938 (GRUBBS; BECK, 1972).

Uma vez verificada a coerência entre as áreas das diferentes concentrações analisadas, avaliou-se a linearidade do método a partir da construção das curvas analíticas. Para tal, foi determinado o coeficiente de regressão linear (R^2) de cada uma delas. Para cada fármaco, foram construídas duas curvas analíticas, nas faixas de concentração de 1 a 10 mg.L⁻¹ e de 10 a 100 mg.L⁻¹, conforme Figuras 8 e 9. Optou-se por dividir as concentrações analisadas em duas faixas para que se pudesse respeitar uma ordem de grandeza entre os valores analisados.

Figura 8 – Curvas analíticas para a lamivudina nas concentrações de. A) 1 a 10 mg.L⁻¹ e B) 10 a 100 mg.L⁻¹.

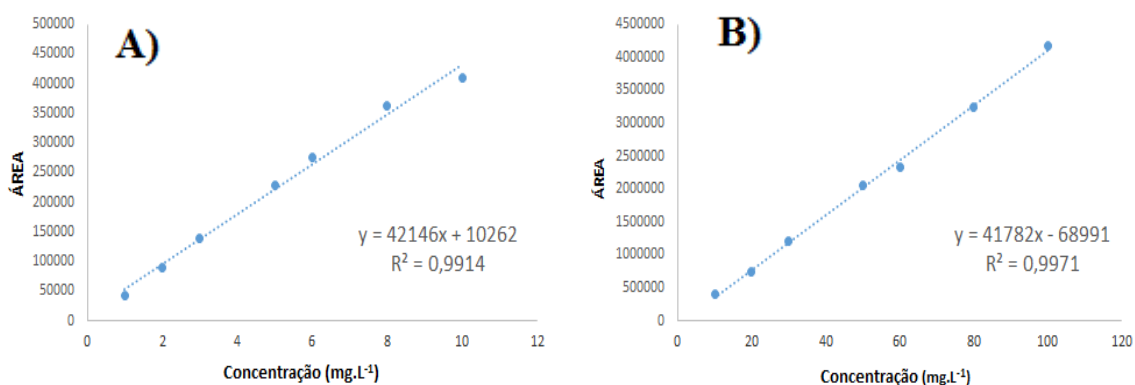
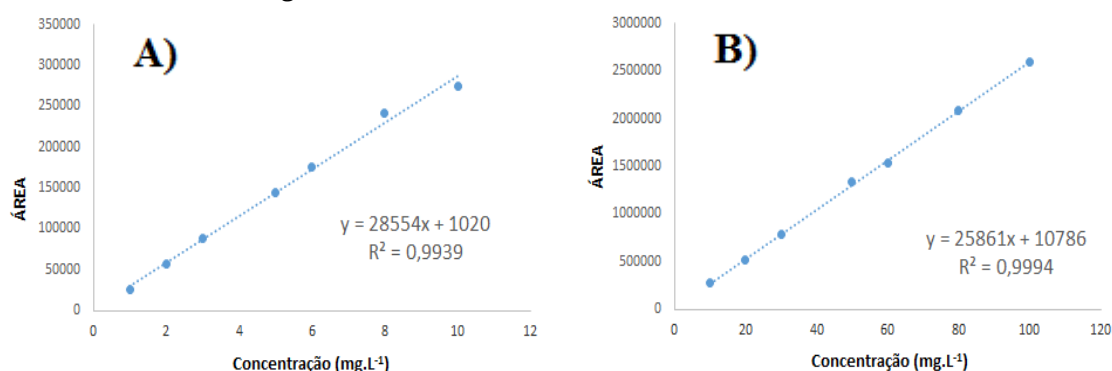


Figura 9 – Curvas analíticas para a zidovudina nas concentrações de. A) 1 a 10 mg.L⁻¹ e B) 10 a 100 mg.L⁻¹.



A partir da análise das Figuras 8 e 9 percebe-se que os valores de R^2 atendem aos padrões para linearidade exigidos tanto pelo Instituto Nacional de Metrologia (INMETRO, 2016), que exige valores superiores a 0,90, como pela Agência de Vigilância Sanitária (BRASIL 2003), que determina a necessidade de valores iguais ou superiores a 0,99.

Verificada a linearidade do método, passou-se a determinação da precisão, a qual foi avaliada através da análise do coeficiente de variância (CV). Os cálculos de CV foram realizados conforme descrito no item 3.2.1, e os resultados obtidos estão descritos na Tabelas 6.

Tabela 6 – Coeficientes de variância para as curvas analíticas dos dois fármacos em estudo

Concentração			CV (%)		
(mg.L ⁻¹)			Lamivudina	Zidovudina	
1	12,59	6,74			
2	11,90	9,05			
3	10,39	5,89			
5	7,25	5,87			
6	9,34	10,42			
8	12,01	9,14			
10	4,43	13,54			
Concentração			CV (%)		
(mg.L ⁻¹)			Lamivudina	Zidovudina	
10	4,43	13,54			
20	5,84	12,51			
30	8,63	11,29			
50	8,75	9,89			
60	6,02	11,88			
80	8,86	6,31			
100	5,77	5,38			

A partir da análise da Tabela 6 percebe-se que os valores de CV (%) para todas as concentrações analisadas se encontram abaixo de 20%, valor exigido para amostras de fármacos, como descrito por Gad (2007). Desse modo, pode-se afirmar que o método empregado é preciso.

De posse de um método linear e preciso, foram então determinados os limites de quantificação (LQ) e de detecção (LD), levando em consideração a inclinação das curvas analíticas dos fármacos e os respectivos desvios padrão do menor ponto da curva, ou seja, somente para a curva de concentrações entre 1 e 10 mg.L⁻¹, já que esta contém os valores de concentração mais baixos utilizados neste estudo. O LQ e LD para lamivudina são, respectivamente, 1,28 mg.L⁻¹ e 0,42 mg.L⁻¹, já pra zidovudina são, 0,61 mg.L⁻¹ e 0,20 mg.L⁻¹.

4.1.2 Avaliação da extração

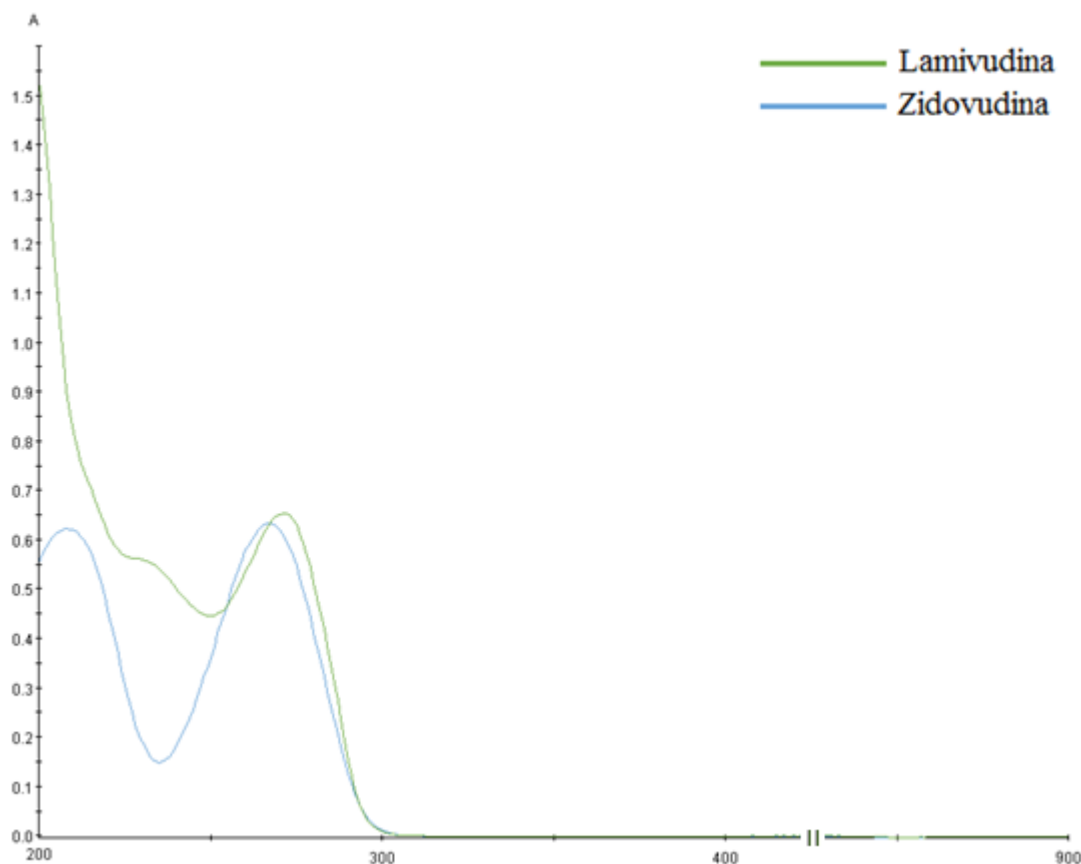
A avaliação da recuperação dos fármacos presentes em solução aquosa apresentou resultados distintos para os dois métodos empregados. A ELL apresentou valores de % de recuperações inferiores ao estabelecido pelos órgãos competentes. Foram realizados testes em quadruplicatas com dois diferentes operadores, todos obtendo % de recuperação inferiores a 50%. Já a ESL empregando cartuchos Strata-X, apresentou resultados satisfatórios. Para uma solução aquosa contendo 5 mg.L⁻¹ de cada um dos fármacos presentes na mistura, verificou-se 85,34 ± 3,15% para a lamivudina e 86,91 ± 2,43% para a zidovudina. Estes resultados indicam que o método de ESL é exato, uma vez que os valores dos percentuais de recuperação estão na faixa de 70 a 120%, conforme relatado por Perlatti *et al.* (2012) e Ribani *et al.* (2004).

Desse modo, verificou-se que a ELL não apresentou resultados coerentes, não sendo possível empregá-la no estudo de degradação. Logo, as condições de trabalho, considerando a questão de custo foram definidas por espectrofotometria de UV/Vis e o processo de ESL foi empregado após a definição das melhores condição de trabalho, a fim de determinar com segurança quanto de cada fármaco foi degradado.

4.2 IDENTIFICAÇÃO DA ZIDOVUDINA E LAMIVUDINA VIA ESPECTROFOTOMETRIA DE UV/Vis

Os fármacos em estudo, lamivudina e zidovudina, foram analisados qualitativamente via espectrofotometria de ultravioleta visível (UV/Vis), *scan*, para determinação dos comprimentos de onda de máxima absorbância (λ_{max}). Na Figura 10 tem-se o espectro da varredura realizada no UV/Vis.

Figura 10 – Scan espectrofotômetro de UV/Vis para lamivudina e zidovudina na faixa de 200 a 900 nm.



Após a determinação dos comprimentos de onda de máxima absorvância (λ_{max}), 267 nm para a Zidovudina e 271 nm para a Lamivudina, foram construídas duas curvas analíticas para cada fármaco, nas concentrações de 1 a 10 mg.L⁻¹ e de 10 a 100 mg.L⁻¹, as mesmas utilizadas na análise cromatográfica. Utilizando os coeficientes de regressão linear foi avaliada a linearidade para cada curva e os dados obtidos estão expostos na Tabela 7.

Tabela 7 – Equações das curvas, R², limite de detecção, limite de quantificação e coeficiente de variância para as curvas analíticas do espectrofotômetro de UV/Vis.

λ_{max} (nm), Fármaco	Faixa de Concentração (mg.L ⁻¹)	Equação da curva	R ²	CV (%)	LD (mg.L ⁻¹)	LQ (mg.L ⁻¹)
271, Lamivudina	1 a 10	$y = 4,054158 \cdot 10^{-2}x$	0,9997	0,99	0,8013	2,4281
	10 a 100	$y = 4,111856 \cdot 10^{-2}x$	0,9976	1,05		
267, Zidovudina	1 a 10	$y = 3,835334 \cdot 10^{-2}x$	0,9997	0,87	0,7049	2,136
	10 a 100	$y = 4,043551 \cdot 10^{-2}x$	0,9962	0,90		

x=concentração e y = absorvância

A análise da Tabela 7 indica que todas as curvas analíticas são lineares, com valores de R^2 superiores a 0,99; estando conforme exigências do INMETRO e da ANVISA. Observa-se, também, que todos os valores de CV (%) analisados encontram-se abaixo de 20%, de forma que o método estudado é preciso (GAD, 2007).

4.3 TRATAMENTO DOS FÁRMACOS UTILIZANDO PROCESSOS OXIDATIVOS AVANÇADOS

Uma vez avaliados os métodos para quantificação das concentrações dos fármacos antes e após os tratamentos via processos oxidativos avançados (POA) de maneira precisa, iniciaram-se os ensaios de degradação. Os testes preliminares, conforme as condições descritas no item 3.4, envolveram a avaliação dos processos de fotólise, foto-Fenton e UV/H₂O₂. Estes testes tinham como finalidade determinar qual combinação reator/POA apresenta a maior eficiência na degradação de ambos os fármacos.

Verificou-se que para os 3 processos estudados empregando radiação *sunlight* não houve degradação, assim como para os processos de fotólise e foto-Fenton sob radiação UV-C. Sendo assim, dentre os processos e reatores analisados, o processo UV/H₂O₂ utilizando o reator UV-C foi o único que apresentou resultados, degradando, em média, $9,95 \pm 0,06$ % da lamivudina e $10,70 \pm 0,11$ % da zidovudina.

4.3.1 Planejamento fatorial

Considerando que a concentração de ferro utilizada no ensaio preliminar pode ter sido baixa, optou-se por realizar um estudo mais detalhado envolvendo os processos foto-Fenton (ensaio com presença de ferro) e UV/H₂O₂ (ensaio em ausência de ferro) a partir do emprego de um planejamento fatorial 2³, com análise de ponto central em duplicata. Sendo assim, foram avaliadas as variáveis descritas no item 3.4.1, bem como os efeitos do pH e da [H₂O₂] na degradação dos fármacos. Os resultados dos ensaios estão expostos na Tabela 8.

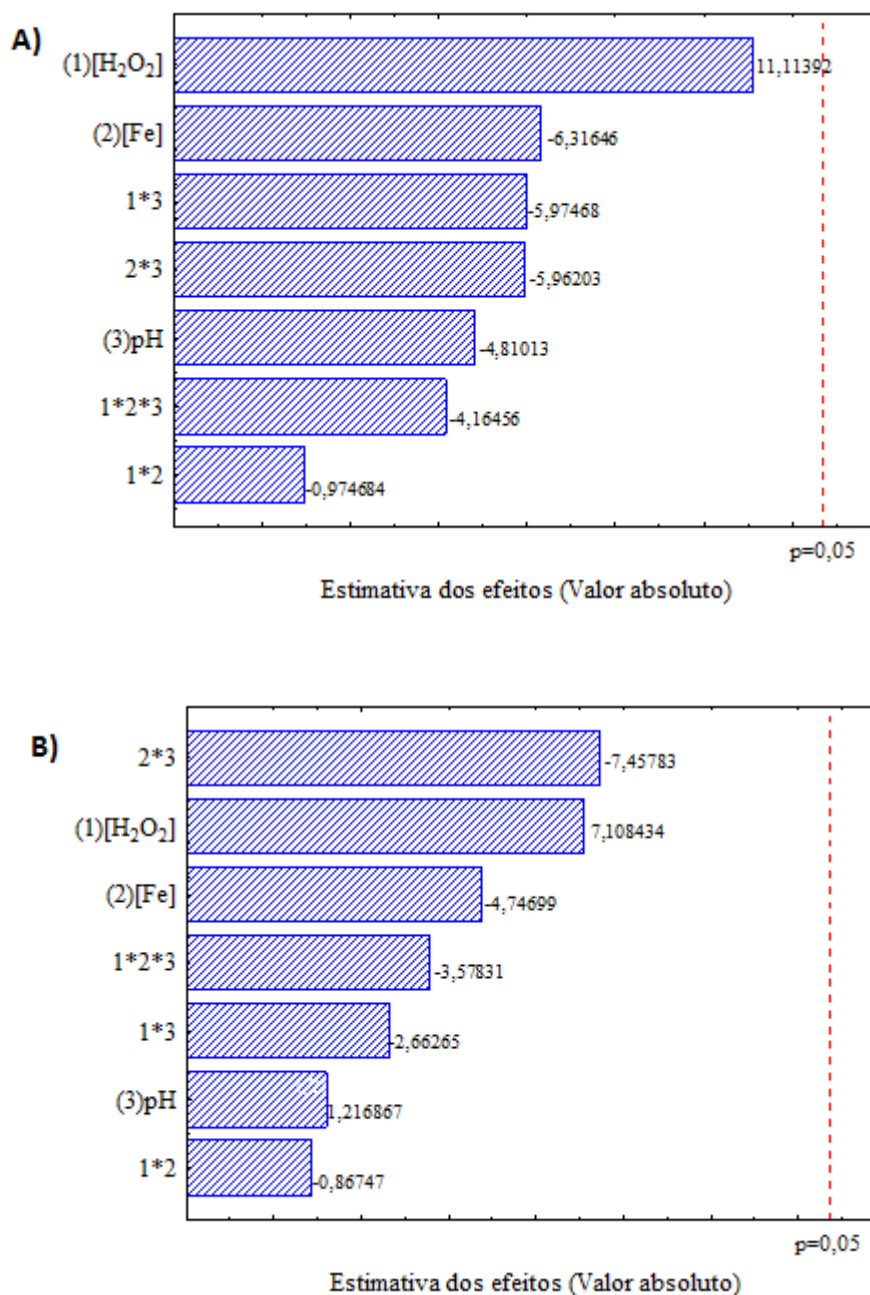
Tabela 8 – Resultados do planejamento fatorial, concentrações e degradação (1 hora de tratamento).

Ensaio	Lamivudina		Zidovudina	
	Concentração (mg.L ⁻¹)	Degradação (%)	Concentração (mg.L ⁻¹)	Degradação (%)
Inicial	30,62	-	31,12	-
1	31,84	ND	30,30	2,65
2	29,16	4,78	27,55	11,47
3	32,26	ND	31,00	0,40
4	28,03	8,46	26,99	13,27
5	29,01	5,26	29,71	4,53
6	27,17	11,28	27,68	11,05
7	34,55	ND	34,35	ND
8	32,52	ND	32,06	ND
9	28,86	5,75	27,62	11,26
10	28,45	7,10	27,22	12,53

ND = Não degradado.

A partir dos resultados expostos na Tabela 8, o ensaio que obteve melhor resultado de degradação dos fármacos em conjunto foi o de número 6, realizado nas condições de pH entre 5-6 (natural da solução), sem ferro e [H₂O₂] de 120 mg.L⁻¹, no qual foi possível degradar 11,28% da lamivudina e 11,05% da zidovudina. Foram calculados os efeitos e interações entre as três variáveis estudadas no planejamento fatorial com o auxílio do programa *Statistica* 8.0, sendo estes observados através das cartas de Pareto (Figura 11).

Figura 11 – Cartas de Pareto: A) Zidovudina (erro puro = 0,80645) e B) Lamivudina (erro puro = 0,91125).



A análise da Figura 11 indica que nenhum dos efeitos estudados foi estatisticamente significativo para 95% de confiança, nos níveis estudados. Indicando que os resultados do estudo preliminar estavam coerentes, uma vez que novamente o processo UV/H₂O₂ apresentou uma maior eficiência de degradação para ambos os fármacos; e tal processo independe da [Ferro] bem como do pH. Desse modo, optou-se por estudar de forma univariada a [H₂O₂].

4.3.2 Influência da concentração do peróxido de hidrogênio

Uma vez verificado que não houve efeito significativo para as variáveis estudadas na degradação dos fármacos lamivudina e zidovudina e que o processo UV/H₂O₂ é o mais eficiente, foram avaliadas diferentes [H₂O₂], aplicadas ao processo, conforme item 3.4.2, a fim de se determinar a faixa de concentração com maior capacidade de degradação para ambos os fármacos. Os resultados desta análise estão expostos na Tabela 9.

Tabela 9 – Degradação via processo UV/H₂O₂ variando-se a concentração de H₂O₂, durante 60 minutos.

Concentração de H₂O₂ (mg.L⁻¹)	Degradação Lamivudina (%)	Degradação Zidovudina (%)
100	10,73	9,57
200	14,23	12,92
300	19,14	16,85
400	21,85	19,77
500	27,94	26,12
600	37,10	35,38

De posse dos resultados apresentados na Tabela 9, verificou-se que a concentração de H₂O₂ de 600 mg.L⁻¹ apresentou uma maior degradação dos fármacos, conseguindo valores superiores a 35%. Contudo, esses valores são ainda baixos, de modo que algumas alterações nos ensaios foram realizadas. O peróxido de hidrogênio foi acrescentado de uma única vez para realização deste estudo, porém segundo Tiburtius *et al.*, (2009) este reagente é consumido num pequeno intervalo de tempo, não sendo aconselhada a adição de toda a concentração de uma única vez. Desta forma, foi fixada a concentração de 600 mg.L⁻¹ de H₂O₂ e analisada a degradação dos fármacos após 60 minutos de irradiação. A adição H₂O₂ nas soluções de trabalhos foi realizada em três frações iguais, com adição nos tempos de 0, 10 e 20 minutos, essa alteração no processo aumentou os valores da degradação % da lamivudina para 62,34% e da zidovudina para 63,12%.

Em seguida, foi repetido o mesmo processo (com as mesmas concentrações de fármacos e H₂O₂), porém utilizando um recipiente de vidro com capacidade de 1,5L e

volume de solução de fármacos de 1L, de forma a aumentar a área de contato da radiação UV com a solução durante o processo UV/H₂O₂. Essa troca de recipientes, de béqueres de 50 mL para recipientes de 1 litro, aumentou a degradação da lamivudina para 88,01 e da zidovudina para 87,72%, indicando que existe influência da superfície de contato da solução à radiação.

Determinada a melhor concentração de H₂O₂ (600 mg.L⁻¹), sua forma de adição no tratamento (nos tempos de 0, 10 e 20 minutos) e o volume de solução a ser trabalhado (1L), foram feitas degradações das soluções dos fármacos, utilizando agora diferentes concentrações dos mesmos (5, 10, 15 mg.L⁻¹ de cada) e comparadas com a degradação a 30 mg.L⁻¹. Este experimento foi realizado, uma vez que se sabe que tais substâncias muitas vezes são encontradas em concentrações mais baixas. Além disso, o tempo de exposição à radiação foi variado, sendo retiradas alíquotas nos tempos de: 60, 90, 120, 150 e 180 min. Os resultados destas degradações estão expostos na Tabela 10.

Tabela 10 – Degradação dos fármacos via processo UV/H₂O₂, empregando [H₂O₂]_{total} igual a 600 mg.L⁻¹.

Tempo (min)	Concentração inicial do fármaco			
	5 mg.L ⁻¹	10 mg.L ⁻¹	15 mg.L ⁻¹	30 mg.L ⁻¹
	% de degradação lamivudina/ zidovudina			
60	78,79 / 74,21	85,40/ 82,84	86,37/ 83,87	88,01/ 87,72
90	85,37/ 82,72	88,55/ 86,97	89,36/ 88,35	90,60/ 90,51
120	87,81/ 85,98	89,43/ 88,52	89,94/ 89,99	91,05/ 91,14
150	89,27/ 87,73	90,31/ 89,42	90,61/ 89,99	91,28/ 91,62
180	90,49/ 89,23	90,94/ 90,45	91,19/ 90,77	91,72/ 91,84

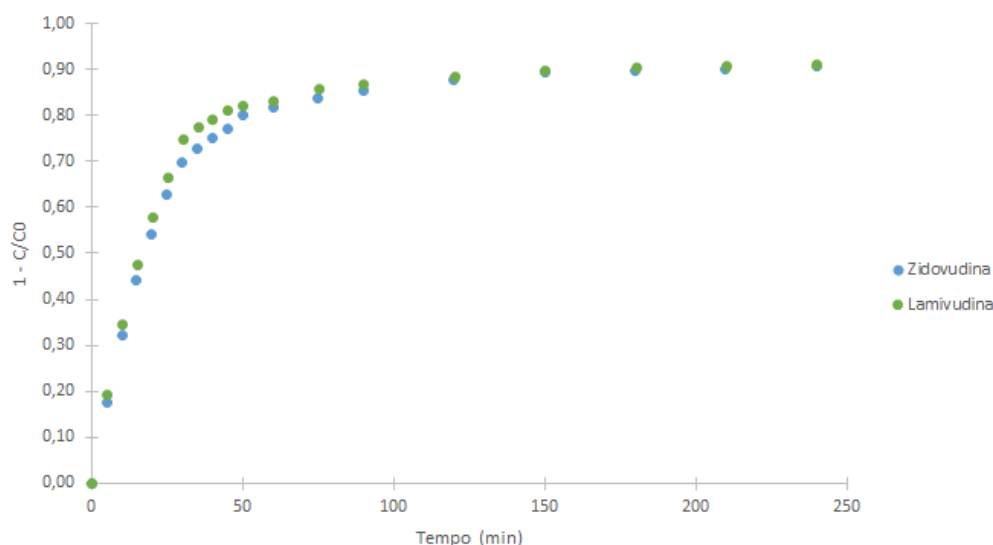
A análise da Tabela 10 permitiu verificar que embora a taxa de degradação para a concentração mais baixa dos fármacos (5 mg.L⁻¹) seja bem menor nos primeiros 60 min, após o período de 180 min de exposição à radiação atinge-se um % de degradação semelhante a concentração mais alta. Sendo assim, por esta ser uma concentração mais próxima daquela em que os fármacos são encontrados na natureza (ZHOU *et al.*, 2016), optou-se por utilizar a concentração de 5 mg.L⁻¹ como base para o acompanhamento e modelagem cinética.

Por fim, após definir as melhores condições de trabalho e realizar acompanhamento cinético da degradação dos compostos em estudo via espectrofotometria de UV/Vis, foram quantificadas as concentrações dos fármacos empregando CLAE (utilizando ESL). Verificou-se que a lamivudina degradou $97,33 \pm 0,14\%$, enquanto que a zidovudina apresentou um resultado igual a $93,90 \pm 0,33\%$, indicando que o processo UV/H₂O₂ é eficiente na degradação dos compostos farmacêuticos estudados.

4.4 ESTUDO CINÉTICO E MODELAGEM

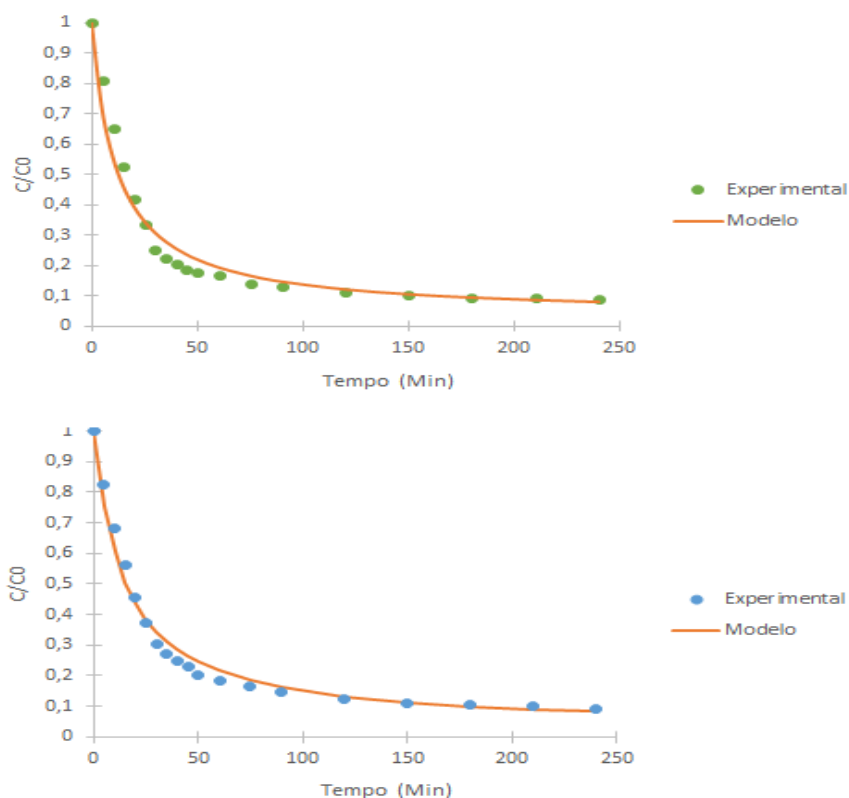
Determinada as melhores condições para o tratamento dos fármacos empregando o POA UV/H₂O₂, passou-se à modelagem cinética do processo. O estudo cinético acompanhou a degradação dos fármacos conforme item 3.6, com retirada de alíquotas nos tempos de 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 75, 90, 120, 150, 180, 210 e 240 minutos. Os resultados dos estudos cinéticos estão apresentados nos Apêndices C e D, destacando a concentração e degradação de ambos os fármacos durante todo o processo. O comportamento da evolução cinética está apresentado na Figura 12, que representa a relação de $1 - C/C_0$ versus tempo para os dados experimentais para a lamivudina e zidovudina.

Figura 12 – Evolução da conversão dos fármacos em função do tempo. Condições: 5 mg.L⁻¹ de cada fármaco e 600 mg.L⁻¹ de H₂O₂



A partir dos dados dos Apêndices C e D, foi possível aplicar o modelo cinético proposto por Chan e Chu (2003). Inicialmente, foi feita uma linearização para determinação dos parâmetros ρ e σ e, em seguida, realizou-se a montagem das curvas cinéticas obtidas a partir do modelo para ambos os fármacos e comparou-se os dados experimentais com os do modelo, conforme apresentado na Figura 12.

Figura 13 – Ajuste do modelo proposto por Chan e Chu (2003) para os fármacos: A) Lamivudina e B) Zidovudina.



Analisando a Figura 13, observou-se que a degradação dos fármacos ocorre mais rapidamente nos primeiros 50 minutos e se estabiliza após 180 minutos de processo, atingindo uma degradação de, pelo menos, 90% para ambos os fármacos estudados.

Os valores para degradação após 180 minutos de processo, assim como os coeficientes de regressão linear (R^2) e os dados cinéticos obtidos para o modelo aplicado estão expostos na Tabela 11.

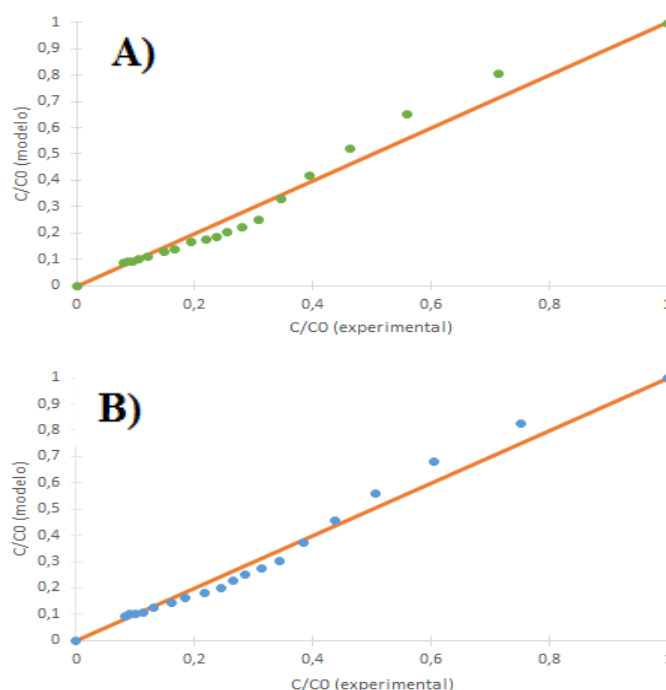
Tabela 11 – Parâmetros do modelo cinético de Chan e Chu (2003) para ambos os fármacos.

Fármaco	Degradação (%) após 180 min	$\frac{1}{\rho}$ (min^{-1})	$\frac{1}{\sigma}$	R^2
Lamivudina	90,50	0,081	0,9670	0,9980
Zidovudina	89,76	0,067	0,9734	0,9978

Analisando a Tabela 11, pode-se afirmar que o modelo proposto se ajustou satisfatoriamente aos dados experimentais, com valores do coeficiente de regressão linear maiores que 0,99. As constantes $1/\rho$ (min^{-1}) e $1/\sigma$, representam fisicamente a taxa de remoção dos fármacos e a capacidade oxidativa máxima no processo, respectivamente, conforme Chan e Chu (2003). De forma que, pelos dados apresentados na Tabela 11, percebeu-se que a lamivudina apresenta uma maior taxa de degradação, $1/\rho = 0,081 \text{ min}^{-1}$, enquanto que capacidade oxidativa foi semelhante para ambos os fármacos.

Uma outra maneira de visualizar a adequação do modelo cinético é relacionar os dados obtidos experimentalmente com os dados obtidos pelo modelo nos mesmos pontos, conforme pode ser verificado na Figura 14 A e B.

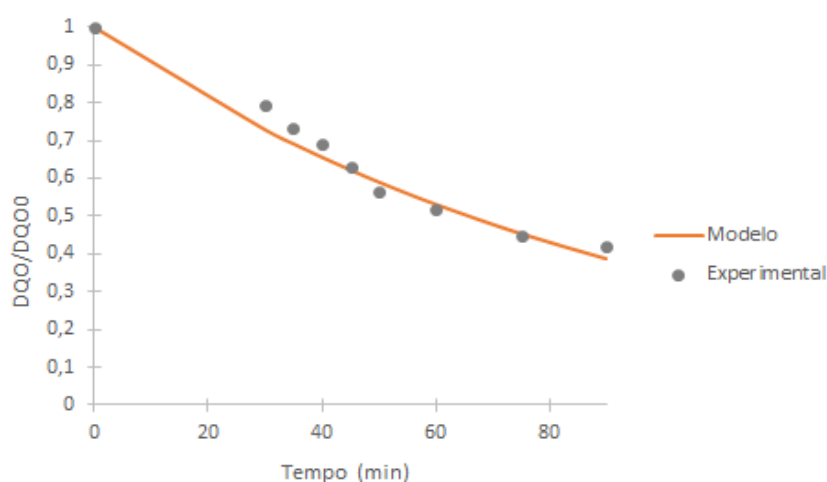
Figura 14 - Comparação entre os valores experimentais e os obtidos pelo modelo de pseudo-primeira ordem para o fármaco: A) Lamivudina e B) Zidovudina.



A comparação dos dados entre modelo e experimental expostos na Figura 14 confirma que o modelo cinético de pseudo-primeira ordem proposto por Chan e Chu (2003), descreve satisfatoriamente os resultados experimentais encontrados no tratamento dos fármacos empregando ação UV/H₂O₂, uma vez que quanto mais próximo os valores experimentais estiverem da primeira bissetriz apresentada nos gráficos, melhor será o ajuste deles ao modelo proposto.

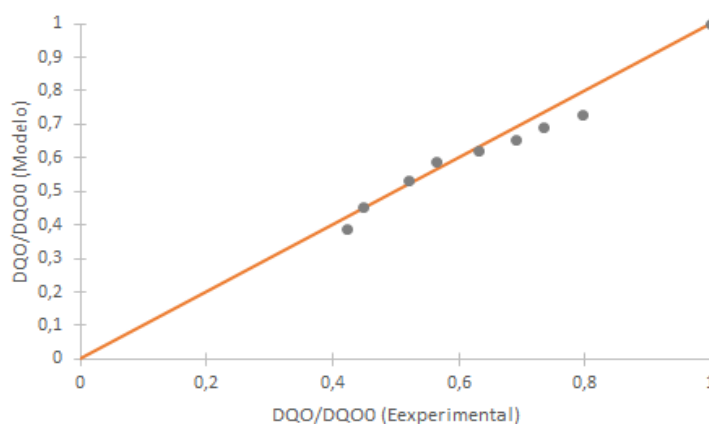
Uma vez modelada a degradação dos fármacos, passou-se à análise do decaimento da DQO ao longo do tempo, analisando assim a conversão da matéria orgânica, a partir do modelo proposto por Rajkumar e Palanivelu (2004), Equação 18, apresentada no item 3.6. A partir da relação $\ln\left(\frac{DQO}{DQO_0}\right)$ versus t obteve-se uma reta, em que o coeficiente angular da mesma diz respeito à constante cinética do processo, o qual apresentou um valor de 0,0105 min⁻¹. Utilizando a constante obtida pode-se comparar o decaimento da DQO experimental e a obtida pelo modelo proposto, conforme Figura 15.

Figura 15 – Evolução do decaimento da DQO e ajuste ao modelo cinético proposto por Rajkumar e Palanivelu (2004).



Analisando a Figura 15, percebe-se que o modelo se adequa aos dados experimentais, apresentando um coeficiente de regressão linear (R^2) de 0,9704. É possível verificar ainda que a remoção da DQO se estabiliza próximo aos 90 minutos de processo, com uma degradação de 58%. Para melhor visualizar a adequação do modelo aos dados experimentais foram comparados os valores do decaimento obtidos por este e experimentalmente ($\frac{DQO}{DQO_0}(\text{modelo}) \times \frac{DQO}{DQO_0}(\text{experimental})$), conforme Figura 16.

Figura 16 - Comparação entre os valores de decaimento da DQO experimentais e os obtidos pelo modelo cinético proposto por Rajkumar e Palanivelu (2004).



A partir da Figura 16 percebe-se que o modelo se adequa aos dados experimentais, uma vez que estes estão agrupados próximos da primeira bissetriz do gráfico. Sendo assim, pode-se afirmar que a cinética da DQO para solução aquosa de fármacos tratada via ação UV/H₂O₂ é de primeira ordem.

4.5 AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE

Uma vez determinada a eficiência do processo UV/H₂O₂ como tratamento para degradação dos fármacos estudados, foi avaliada a toxicidade das substâncias formadas nas soluções, antes e pós-tratamento. Para tal foram utilizadas as sementes de *Lactuca sativa* (alface) e *Portulaca grandiflora* (flor onze horas). O teste avaliou a germinação das sementes sob as várias concentrações de soluções tratadas dos fármacos, como descritas no item 3.7, em conjunto com os controles negativo e positivo (nenhuma das sementes testadas germinou na presença de ácido bórico). Os resultados obtidos estão expostos na Tabela 12.

Tabela 12 – Quantidade de sementes germinadas para as espécies estudadas (Estudo em triplicata).

Semente	SAT	Água	SPT 1%	SPT 5%	SPT 10%	SPT 50%	SPT 70%	SPT 100%
<i>Lactuta Sativa</i>	8;8;10	9;10;10	9;9;10	9;10;9	9;9;10	9;8;9	8;8;9	6;8;8
<i>Portulaca grandiflora</i>	8;6;6	10;10;9	8;9;9	9;8;8	9;8;8	8;9;8	9;7;9	8;8;8

*SAT = Solução antes do tratamento; SPT = Solução pós-tratamento.

A partir dos dados da Tabela 12 foi calculada a média de sementes germinadas para cada condição estudada, os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 13.

Tabela 13 – Média das sementes germinadas e desvios padrões.

Solução	Sementes germinadas	Sementes germinadas
	<i>Lactuca sativa</i>	<i>Portulaca grandiflora</i>
SAT	8,67 ± 1,155	6,67 ± 1,155
Água	8,67 ± 0,577	9,67 ± 0,577
SPT1%	9,33 ± 0,577	8,67 ± 0,577
SPT5%	9,33 ± 0,577	8,33 ± 0,577
SPT10%	9,33 ± 0,577	8,33 ± 0,577
SPT50%	8,67 ± 0,577	8,33 ± 0,577
SPT70%	8,33 ± 0,577	8,33 ± 1,155
SPT100%	7,33 ± 1,155	8,00 ± 0,000

Analisando a Tabela 13 percebe-se que para ambas as sementes *Lactuca sativa* e *Portulaca grandiflora* a solução pós-tratamento a 100% (SPT100%) apresentou uma menor germinação quando comparada com o controle negativo, de forma que se pode afirmar que os compostos formados após o tratamento apresentam certa toxicidade para as espécies da leguminosa e flor analisadas. Verificou-se ainda que a *Lactuca sativa* sofreu um maior impacto. Percebe-se, porém, que esse impacto é amenizado quando é realizada diluição da concentração da solução pós-tratamento, com a germinação das concentrações de 1, 5, e 10% próximas ao valor do controle negativo. Já a *Portulaca grandiflora*, teve sua germinação mais afetada pela solução anterior ao tratamento do que pelas soluções tratadas, não havendo grande variação no número de sementes germinadas nas diferentes concentrações pós tratamento estudadas.

Após análise da germinação, foi avaliado o crescimento radicular para ambas as sementes, considerando os comprimentos das raízes que tiveram o maior crescimento em cada uma das placas de Petri utilizadas no ensaio. Os resultados do crescimento radicular estão mostrados na Tabela 14.

Tabela 14 – Crescimento radicular: *Lactuca sativa* e *Portulaca grandiflora*.

Solução	Comprimento da raiz (cm)	Comprimento da raiz (cm)
	<i>Lactuca sativa</i>	<i>Portulaca grandiflora</i>
Água	5,7; 6,3; 5,5	2,4; 2,6; 2,3
SAT	4,5; 4,7; 4,4	2,0; 1,7; 1,8
SPT1%	5,7; 5,8; 5,7	2,3; 2,4; 2,2
SPT5%	5,6; 5,5; 5,9	2,2; 2,2; 2,3
SPT10%	5,6; 5,5; 5,7	2,1; 2,3; 2,9
SPT50%	5,5; 5,8; 5,4	2,1; 2,2; 2,0
SPT70%	5,1; 5,3; 5,5	2,3; 2,0; 2,0
SPT100%	3,0; 2,8; 3,2	2,0; 2,1; 1,8

A partir dos dados da Tabela 14 foi possível calcular as médias para o crescimento radicular de cada semente e os respectivos desvios-padrão. Esses valores estão listados na Tabela 15.

Tabela 15 – Média do crescimento radicular das sementes *Lactuca sativa* e *Portulaca grandiflora* (ensaios em triplicata).

Solução	Comprimento da raiz (cm)	Comprimento da raiz (cm)
	<i>Lactuca sativa</i>	<i>Portulaca grandiflora</i>
Água	5,83 ± 0,416	2,43 ± 0,153
SAT	4,53 ± 0,153	1,83 ± 0,153
SPT1%	5,73 ± 0,058	2,30 ± 0,100
SPT5%	5,67 ± 0,208	2,23 ± 0,058
SPT10%	5,60 ± 0,100	2,10 ± 0,200
SPT50%	5,57 ± 0,208	2,10 ± 0,100
SPT70%	5,30 ± 0,200	2,10 ± 0,153
SPT100%	3,00 ± 0,200	1,97 ± 0,153

Analisando a Tabela 15 percebe-se que nas concentrações mais elevadas da solução pós-tratamento ocorreu uma inibição do crescimento das raízes das duas sementes estudadas, comprovando que após tratamento por UV/H₂O₂ não só a germinação sofre impacto, mas também o desenvolvimento das sementes estudadas.

Para se ter uma visão mais detalhada dos dados foram determinados os índices de crescimento relativo (ICR) e de germinação (IG) em porcentagem, conforme Equações 19 e 20, no item 3.7, estes resultados estão descritos na Tabela 16.

Tabela 16 – Valores do ICR e do IG (%) para as sementes de *Lactuca sativa* e *Portulaca grandiflora*.

Amostra	<i>Lactuca sativa</i>		<i>Portulaca grandiflora</i>	
	ICR	IG (%)	ICR	IG (%)
Água	1,0	100	1,0	100
SAT	0,777	69,67	0,753	51,96
SPT1%	0,983	94,90	0,945	81,48
SPT5%	0,971	93,79	0,918	79,12
SPT10%	0,960	96,00	0,863	74,40
SPT50%	0,954	85,56	0,863	74,40
SPT70%	0,909	78,33	0,863	74,40
SPT100%	0,514	39,01	0,808	66,89

Com os dados sobre o ICR e IG calculados para ambas as sementes foi possível plotar os resultados para uma melhor visualização através de gráficos. Estes gráficos estão expostos nas Figuras 17 e 18.

Figura 17 – Análise gráfica dos valores de ICR e IG (%) para a semente de *Portulaca grandiflora* em análise.

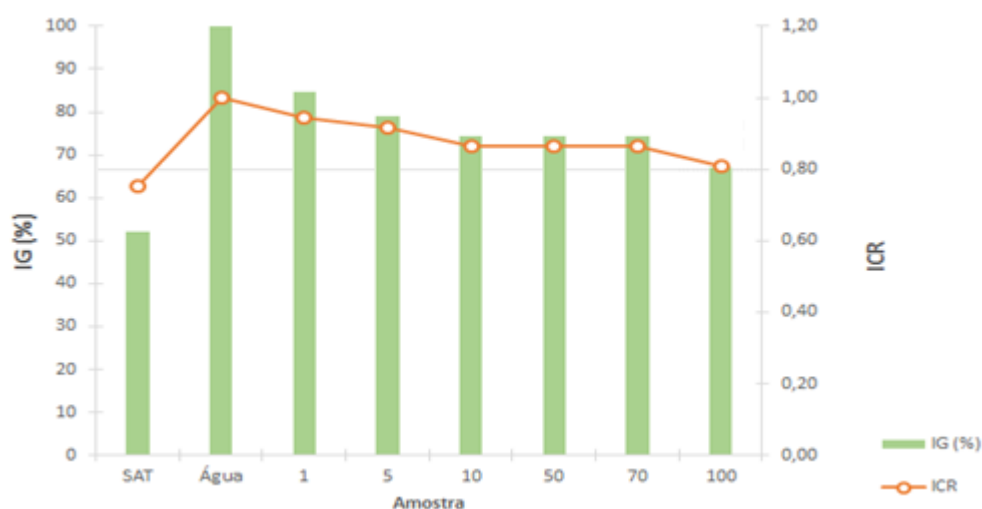
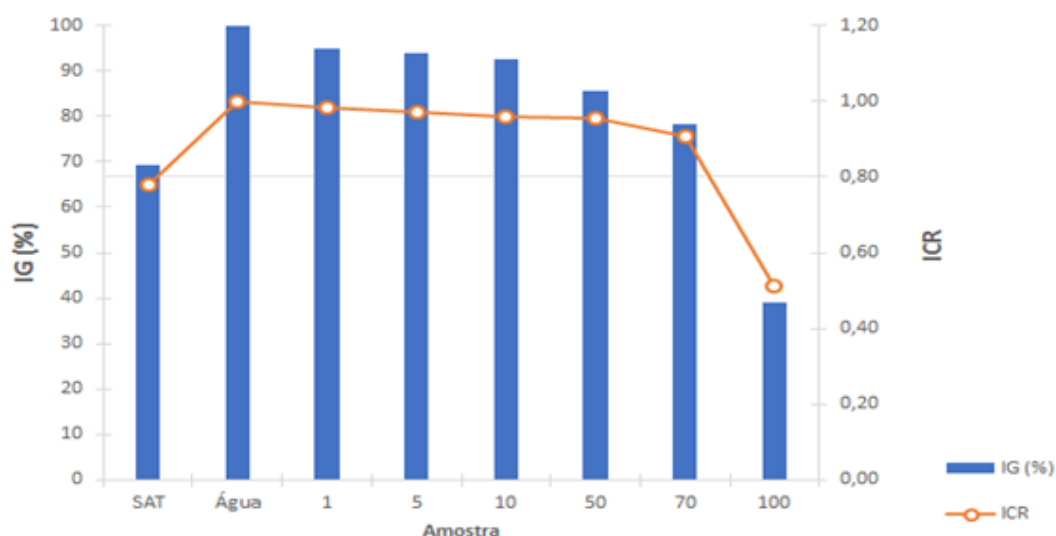


Figura 18 – Análise gráfica dos valores de ICR e IG (%) para a semente de *Lactuca sativa* em análise.



Analisando as Figuras 17 e 18 constatou-se que o crescimento radicular diminuiu à medida que se aumenta a concentração da solução pós tratamento, principalmente para os valores de 100%. A redução do índice crescimento radicular afeta em especial a *Lactuca sativa*.

Segundo Young *et al.* (2012) todo resultado de crescimento das sementes que for inferior a 80% (ICR < 0,8) do valor referente ao controle negativo é considerado como tendo sofrido inibição do crescimento. Percebe-se, então, que a solução anterior ao tratamento inibe o crescimento de ambas as sementes e que a solução pós tratamento inibe o crescimento da *Lactuca sativa*, ou seja, apresentam toxicidade. Esta toxicidade será minimizada pelo poder de depuração do corpo receptor, como pode ser observado através dos ensaios com diluição da solução pós tratamento, onde o crescimento radicular apresenta valores próximos aos do controle negativo (índices de crescimento relativo, ICR, próximos de 1) nos ensaios inferiores à SPT70%, não comprometendo, nestas condições, o crescimento das duas sementes estudadas.

Os resultados encontrados confirmam que as amostras pós tratamento via Processos Oxidativos Avançados apresentaram uma redução da toxicidade, corroborando com os obtidos por Andreozzi *et al.* (2004), Palácio *et al.*, (2012) e Napoleão *et al.* (2015).

5 CONCLUSÕES E SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

5.1 CONCLUSÕES

O estudo da aplicação dos processos oxidativos avançados para degradação dos fármacos lamivudina e zidovudina obteve resultados encorajadores no que diz respeito a degradação destes poluentes. A comparação entre os reatores *sunlight* e UV-C, aplicando os processos de fotólise, foto-Fenton e UV/H₂O₂ mostrou que a combinação deste último com o reator UV-C apresentou a melhor eficiência, com degradação de 90,49% da lamivudina e 89,23% da zidovudina após 180 minutos de tratamento.

Os compostos farmacêuticos usados no trabalho foram quantificados antes e após as degradações utilizando espectrofotometria de UV/Vis, sendo a metodologia linear e precisa de acordo com os órgãos competentes (ANVISA e INMETRO). A análise da degradação dos fármacos via CLAE empregando extração ESL permitiu verificar um % de degradação de $93,90 \pm 0,33\%$ para zidovudina e $97,33 \pm 0,14\%$ para lamivudina. Foram empregados modelos cinéticos de pseudo-primeira ordem para acompanhar o decaimento temporal da concentração de fármacos e para a conversão da matéria orgânica através da DQO durante o processo, sendo estes representados satisfatoriamente, com valores de R^2 e das constante de velocidade de 0,9980 para lamivudina e $0,081 \text{ min}^{-1}$ e 0,9978 para zidovudina e $0,067 \text{ min}^{-1}$, respectivamente. Já para o acompanhamento da DQO os valores obtidos para estes dois parâmetros foram $0,9705$ e $0,0105 \text{ min}^{-1}$, em respectivo.

As análises de toxicidade mostraram que há inibição da germinação, assim como do crescimento radicular, das espécies *Lactuca sativa* e *Portulaca grandiflora* quando em contato com soluções não tratadas dos fármacos, e que a *Lactuca sativa* também é afetada pela solução tratada, apresentando toxicidade nestes casos. Porém, esta será amenizada pelo poder de depuração do corpo receptor, não havendo registro de toxicidade e consequentemente de comprometimento significativo das duas sementes estudadas quando avaliados ensaios onde a solução pós tratamento encontrava-se em concentrações menores que 70%.

5.2 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

As sugestões para trabalhos futuros envolvem os seguintes pontos:

- Avaliar, identificar e quantificar os fármacos lamivudina e zidovudina em águas de rio e efluentes reais (doméstico, hospitalar e industrial);
- Realizar testes preliminares de tratamento de diferentes processos oxidativos avançados e identificar aquele que apresenta a melhor eficiência na degradação dos referidos fármacos através da análise da conversão do carbono orgânico total (COT);
- Elaborar a cinética de degradação dos fármacos, lamivudina e zidovudina, em efluente real utilizando reator de bancada;
- Conceber e avaliar a eficiência de reatores em escala piloto para tratamento dos fármacos em efluente real;
- Determinar a eficiência do processo considerando o consumo energético;
- Avaliar a toxicidade da solução pós-tratamento frente a bactérias e microcrustáceos.

REFERÊNCIAS

AFONSO-OLIVARES, C.; SOSA-FERRERA, S.; SANTANA-RODRÍGUEZ, J. J.; *Occurrence and environmental impact of pharmaceutical residues from conventional and natural wastewater treatment plants in Gran Canaria (Spain)*. **Science of The Total Environment**. V. 599-600, p. 934-943, 2017.

AHMAD, I.; BANO, R.; MUSHARRAF, S. G.; SHERAZ, M. A.; AHMED, S.; TAHIR, H.; ARFEEN Q. U.; MUHAMMAD, S. B.; SHAD, Z.; HUSSAIN, S. F.; *Photodegradation of norfloxacin in aqueous and organic solvents: A kinetic study*. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**. V. 302, p. 1-10, 2015.

AHMADI, M.; MADRAKIAN, T.; AFKHAMI, A.; *Solid phase extraction of amoxicillin using dibenzo-18-crown-6 modified magnetic-multiwalled carbon nanotubes prior to its spectrophotometric determination*. **Talanta**, V3. 148, p. 122-128, 2016.

AHUJA, S.; **Comprehensive Water Quality and Purification**. v.1, Preface. 2014.

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.

ALHARBI, S. K.; KANG, J.; NGHIEM, L. D.; van de MERWE, J. P.; LEUSCH, F. D. L.; PRICE, W. E.; *Photolysis and UV/H₂O₂ of diclofenac, sulfamethozazole, carbamazepine and trimethoprim: Identification of their major degradation products by ESI-LC-MS and assessment of the toxicity of reaction mixtures*. **Process Safety and Environmental Protection**. V. 112, p. 222-234, 2017.

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

ANNABI, C.; FOURCADE, F.; ISABELLE, S.; GENESTE, F.; FLONER, D.; BELLAKHAL, N.; AMRANE, A.; *Degradation of Enoxacin antibiotic by electro-Fenton process: Optimization, biodegradability improvement and degradation mechanism*. **Journal of Environmental Management**. V. 165, p. 96-105, 2016.

ANDREOZZI, R.; CAMPANELLA, L.; FRAYSSE, B.; POLLIO, A.; *Effects of advanced oxidation processes (AOPs) on the toxicity of a mixture of pharmaceuticals*. **Water Science & Technology**. V. 50, n. 5, p. 23-28, 2004.

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

ARAÚJO, K. S., ANTONELLI, R., GAYDECZKA, B., GRANATO, A. C., MALPASS, G. R. P.; *Processos oxidativos avançados: uma revisão de fundamentos e aplicações no tratamento de águas residuais urbanas e efluentes industriais*. **Ambiente & Água**, V. 11, n. 2, 2016.

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

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

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

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

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

BRANDT, M. J., JOHNSON, K. M., ELPHINSTON, A. J., RATNAYAKA, D. D.; *Twort's Water Supply*. 7^a ed. Chapter 11. Elsevier. 2017

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

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

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

CHAN, K. H.; CHU, W.; *Modeling the reaction kinetics of Fenton's process on the removal of atrazine. Chemosphere*. V. 51, N. 4, p. 305-311, 2003.

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

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

CORBETT, M. *A brief history of AZT*. **National Museum of American History**. 2010. Disponível em: <http://americanhistory.si.edu/blog/2010/09/a-brief-history-of-azt.html>. Acesso em 15 de agosto de 2017.

CRITTENDEN, J. C.; TRUSSEL, R. R.; HAND, D. W.; HOWE, K. J.; TCHOBANOGLOUS, G. *MWH's Water Treatment: Principles and Design*. 3^o ed. p. 1066. John Wiley & Sons, Inc. 2012.

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

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

DOMÍNGUEZ, J. R.; GONZÁLEZ, T.; PALO, P.; CUERDA-CORREA, E. M.; *Fenton and Fenton-like integrated process for Carbamazepine Degradation: Optimizing the System*. **Industrial & Engineering Chemistry Research**. V. 51, n. 6, p. 2531-2538, 2012.

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

EGGEN, T.; VOGELSANG, C.; Chapter 7 - *Occurrence and Fate of Pharmaceuticals and Personal Care Products in Wastewater*. **Comprehensive Analytical Chemistry**. V. 67, p. 245-294, Elsevier B. V.; EUA, 2015.

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

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.

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

GAD, S. C.; *Handbook of Pharmaceutical Biotechnology*. WILEY-INTERSCIENCE. 1^a Ed. 2007.

GARCÍA-GALÁN, J.; ANFRUNS, A.; GONZALEZ-OLMOS, R.; RODRIGUEZ-MOZAZ, S.; COMAS, J.; *Advanced oxidation of the antibiotic sulfapyridine by*

UV/H₂O₂: characterization of its transformation products and ecotoxicological implications. **Chemosphere**. V. 147, p. 451-459, 2016.

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

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

GIANNAKIS, S.; JOVIC, M.; GASILOVA, N.; GELABERT, M. P.; SCHINDELHOLZ, S.; FURBRINGER, J-M.; GIRAULT, H.; PULGARIN, C.; Iohexol degradation in wastewater and urine by UV-based Advanced Oxidation Processes (AOPs): Process modeling and by-products identification. **Journal of Environmental Management**. V. 195, Part 2, p. 174-185, 2017b.

GIRI, R. R.; OZAKI, H.; OTA, S.; TAKANAMI, R.; TANIGUCHI, S.; Degradation of common pharmaceuticals and personal care products in mixed solutions by advanced oxidation techniques. **International Journal of Environmental Science & Technology**. V. 7, N. 2, p. 251-260, 2010.

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

GRUBBS, F. E.; BECK, G.; Extension of sample Sizes and Percentage points for Significance Tests of Outlying Observations. **Technometrics**. V. 14, n. 4, p. 847-854, 1972.

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

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

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

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

HAMMOND, J. P.; *Chapter 11 – The Use of Spectrophotometry in the Pharmaceutical Industry. Experimental Methods in the Physical Sciences*. V. 46, p. 409-456, 2014.

HUANG, N.; WANG, T.; WANG, W-L.; WU, Q-Y.; LI, A.; HU, H-Y.; *UV/chlorine as an advanced oxidation process for the degradation of benzalkonium chloride: Synergistic effect, transformation products and toxicity evaluation. Water Research*. V. 114, p. 246-253, 2017.

INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGIA, QUALIDADE E TECNOLOGIA – (INMETRO). **DOC-CGCRE-008** Orientação sobre validação de métodos analíticos. 2016.

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

IWW WATER CENTRE, UMWELTBUNDESAMT (UBA – Agência Federal Alemã de Meio Ambiente); BEEK, T. A. D.; WEBER, F-A.; BERGMANN, A.; HICKMANN, S.; EBERT, I.; HEIN, A.; KUSTER, A.; *Pharmaceuticals in the Environment – Global Occurrences and Perspectives. Environmental Toxicology and Chemistry*. V. 35, N. 4, p. 823-835, 2016.

JOTA, F. A. *Os Antirretrovirais através da História, da descoberta até os dias atuais*. Monografia. Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro 2011.

JUNG, Y.J.; KIM, W.G.; YOON Y.; KANG J.W.; HONG Y.M.; KIM, H.W.; *Removal of amoxicillin by UV and UV/H₂O₂ processes, Science of the Total Environment*. V. 420, p. 160-167, 2012.

KARISHMA, S.; SUBRAMANIAM, S.; MUTHURAMAN, M. S.; SIVASUBRAMANIAN, A.; *RP-HPLC Method development and validation for lamivudine and zidovudine in pharmaceutical dosage forms. International Journal of PharmTech Research*. V. 5, n. 3, p. 1321-1331, 2013.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

de LUNA, M. D. G.; COLADES, J. I.; SU, C. C.; LU, M. C.; *Comparison of dimethyl sulfoxide degradation by Fenton Processes*. **Chemical Engineering Journal**. V. 232, p. 418-424. 2013.

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

LYONS, G.; *Pharmaceuticals in the environment: A growing threat to our tap water and wildlife*. **CHEM Trust report**. 2014.

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

MARTINS, L. M., da SILVA, C. E., NETO, J. M. M., LIMA, A. S., MOREIRA, R. de F. P. M.; *Aplicação de Fenton, foto-Fenton e UV/H₂O₂ no tratamento de efluente têxtil sintético contendo o corante Preto Biozol UC*. **Engenharia Sanitária Ambiental**, V. 16, n. 3, p. 261 – 270, 2011.

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

MICHAEL, I. HAPESHI, E.; MICHAEL, C.; FATTA-KASSINOS, D.; *Solar Fenton and solar TiO₂ catalytic treatment of ofloxacin in secondary treated effluents: Evaluation of operational and kinetic parameters*. **Water Research**. V. 44, p. 5450-5462, 2010.

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

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

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

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

NAPOLEÃO, D. C.; *Avaliação e Tratamento dos Contaminantes Emergentes (Ácido Acetilsalicílico, Diclofenaco e Paracetamol) utilizando Processos Oxidativos Avançados*. **Dissertação de Mestrado**, Universidade Federal de Pernambuco, PE, 2011.

NAPOLEÃO, D. C.; *Avaliação e tratamento de fármacos oriundos de diferentes estações de tratamento de efluentes empregando processos oxidativos avançados*. 2015. 107 f. **Tese (Doutorado em Engenharia Química)** - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2015.

NAPOLEÃO, D. C.; ZAIDAN, L. E. M. C.; DIAZ, J. M. R.; SANTANA, R. M. R.; MONTENEGRO, M. C. B.; ARAUJO, A. N.; 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)**, 2018.

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

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

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

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE – (OMS). *Lista de Medicamentos Essenciais*. 2015.

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

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

PALÁCIO, S. M.; NOGUEIRA, D. A.; MANENTI, D. R.; MÓDENES, A. N.; ESPINOZAQUIÑONES, F. R.; BORBA, F. H. *Estudo da toxicidade de efluente têxtil tratado por foto-Fenton artificial utilizando as espécies Lactuca Sativa e Artemia Salina*. **Engevista**, V. 14, n. 2, p. 127-134, 2012.

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

PAWAR, V., GAWANDE, S.; *An overview of the Fenton Process for Industrial Wastewater*. **Journal of Mechanical and Civil Engineering**, p. 127 – 136, 2015.

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

PERLATTI, B.; SILVA, M. F. G. F.; FERNANDES, J. B.; FORIM, M. R. *Validation and application of HPLC-ESI-MS/MS method for the quantification of RBBR decolorization, a model for highly toxic molecules, using several fungi strains. Bioresource Technology*. V. 124, p. 37-44, 2012.

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

QUINTILES IMS INSTITUTE; *Outlook for Global Medicines through 2021: Balancing Cost and Value*. Parsippany, EUA, 2016.

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

RAJKUMAR, D.; PALANIVELU, K.; *Electrochemical treatment of industrial wastewater. Journal of Hazardous Materials*. V. 133, N. 1-3, p. 123-129, 2004.

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

REDDY, M. B. R.; GURUPADAYYA, B. M.; KUMAR, T. A.; *Spectrophotometric determination of lamivudine using acidic dye and coupling reagent. Indian Journal of Chemical Technology*. V. 18, p. 431-438, 2011.

RIAD, S. M.; SALEM, H.; ELBALKINY, H. T.; KHATTAB, F. I.; *Validated univariate and multivariate spectrophotometric methods for the determination of pharmaceuticals mixture in complex wastewater. Spectrochimica Acta Part: A Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. V. 140, p. 451-461, 2015.

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

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

RODRIGUEZ-NARVAEZ, O. M.; PERALTA-HERNANDEZ, J. M.; GOONETILLEKE, A.; BANDALA, E. R.; *Treatment Technologies for emerging contaminants in water: A review. Chemical Engineering Journal*, V. 323, p. 361-380, 2017.

ROMERO, V.; GONZÁLEZ, O.; BAYARRI, B.; MARCO, P.; GIMÉNEZ, J.; ESPLUGAS, S.; *Degradation of Metoprolol by photo-Fenton: Comparison of different photoreactors performance. Chemical Engineering Journal*. V. 283, p. 639-648. 2016.

SARKAR, S.; BHATTACHARJEE, C.; CURCIO, S.; *Studies on adsorption, reaction mechanisms and kinetics for photocatalytic degradation of CHD, a pharmaceutical waste. Ecotoxicology and Environmental Safety*. V. 121, p. 154-163, 2015.

SANTANA, R. M. da R.; do NASCIMENTO, G. E.; NAPOLEÃO, D. C.; DUARTE, M. 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, L. V. de S.; MEIRELES, A. M.; LANGE, L. C.; *Degradation of antibiotics norfloxacin by Fenton, UV and UV/H₂O₂. Journal of Environmental Management*. V. 154, p. 8-12, 2015.

SCHEERS, T.; APPELS, L.; DIRKX, B.; JACOBY, L.; VAECK, L. V.; der BRUGGEN, B. V.; *Evaluation of peroxide based advanced oxidation processes (AOPs) for the degradation of ibuprofen in water. Desalination and Water Treatment*. V. 50, N. 1-3, p. 189-197, 2012.

SERPONE, N.; ARTEMEV, Y. M.; RYABCHUK, V. K.; EMELINE, A. V.; HORIKOSHI, S.; *Light-driven advanced oxidation processes in the disposal of emerging pharmaceutical contaminants in aqueous media: A brief review. Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry*. V. 6, p. 18-33, 2017.

SHI, X.; LEONG, K. Y.; NG, H. Y.; *Anaerobic Treatment of Pharmaceutical Wastewater: A critical Review. Bioresource Technology*, V. 245, Part A, p. 1238-1244, 2017.

SPARLING, D. W.; *Ecotoxicology Essentials – Environmental Contaminants and Their Biological Effects on Animals and Plants*. ELSEVIER, 1ª Ed, Londres, UK, 2016.

STUCKEY, M. E. *Using SPE and HPLC-MS to Quantify and Identify Pharmaceutical Compounds in St. John's University Wastewater. Honor Theses*. N. 49, 2014.

SZYMONIK, A.; LACH, J.; MALINSKA, K.; *Fate and removal of pharmaceuticals and illegal drugs present in drinking water and wastewater. Ecological Chemistry and Engineering S*. V. 24, N. 1, p. 65-86, 2017.

TAMBOSI, J. L.; YAMANAKA, L. Y.; JOSÉ, H. J.; MOREIRA, R. de F. P. M.; SCHRODER, H. F. *Recent research data on the removal of pharmaceuticals from sewage treatment plants (STP). Química Nova*. V. 33. No.2. São Paulo, 2010.

TIBURTIUS, E. R. L.; PERALTA-ZAMORA, P.; EMMEL, A. *Degradação de benzeno, tolueno e xilenos em águas contaminadas por gasolina, utilizando-se processos foto-Fenton. Química Nova*, V.32, n. 8, p. 2058-2063, 2009.

TROVÓ, A. G.; NOGUEIRA, R. F. P.; AGUERA, A.; FERNANDEZ-ALBA, A. R.; SIRTORI, C.; MALATO. *Degradation of sulfamethoxazole in water by solar photo-Fenton. Chemical and toxicological evaluation. Water Research*. V. 43, n. 16, p. 3922-3931; 2009

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY – (USEPA). *Method 3510C: Separatory Funnel Liquid-Liquid Extraction*. 1996.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY – (USEPA). *Method 1698: Steroids and Hormones in Water, Soil, Sediment and Biosolids by HRGC/HRMS*. 2007.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY – (USEPA). *Occurrence of Contaminants of Emerging Concern in Wastewater from Nine Publicly Owned Treatment Works*. 2009.

URBANO, V. R.; PERES, M. S.; MANIERO, M. G.; GUIMARÃES, J. R.; *Abatement and toxicity reduction of antimicrobials by UV/H₂O₂ process*. **Journal of Environmental Management**. V. 193, p. 439-447, 2017.

VELOUTSOU, S.; BIZANI, E.; FYTIANOS, K.; *Photo-Fenton decomposition of β -blockers atenolol and metropolol; study and optimization of system parameters and identification of intermediates*. **Chemosphere**. V. 107, p. 180-186. 2014.

VINCENT, P. G.; US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION – FDA; *Environmental Assessment: U.S. requirements in new drug applications*. **Journal of Hazardous Materials**. V. 35, N. 2, p. 211-216.

WANG, J.; WANG, S.; *Removal of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) from wastewater: A review*. **Journal of Environmental Management**. V. 182, p. 620-640, 2016.

WILDE, M. L.; SCHNEIDER, M.; KUMMERER, K.; *Fenton processes on single and mixture components of phenothiazine pharmaceuticals: Assessment of intermediaries, fate and preliminary ecotoxicity*. **Science of The Total Environment**. V. 583, p. 36-52, 2017.

YAN, C., NIE, M., YANG, Y., ZHOU, J., LIU, M., BAALLOUSHA, M., LEAD, J. R.; *Effect of colloids on the occurrence, distribution and photolysis of emerging organic contaminants in wastewaters*. **Journal of Hazardous Materials**, V. 299, p. 242 – 248, 2015.

YANG, H.; LI, G.; AN, T.; GAO, Y.; FU, J.; *Photocatalytic degradation kinetics and mechanism of environmental pharmaceuticals in aqueous suspension of TiO₂: A case of sulfa drugs*. **Catalysis Today**. V. 153, n. 3-4, p. 200-207, 2010.

YOUNG, B. J.; RIERA, N. I.; BEILY, M. E.; BRES, P. A.; CRESPO, D. C.; RONCO, A. E.; *Toxicity of the effluent from an anaerobic bio reactor treating cereal residues on *Lactuca sativa**. **Ecotoxicology and Environmental Safety**. V. 76, p. 182-186, 2012.

ZAIDAN, L. E. M. C.; PINHEIRO, R. B.; SANTANA, R. M. da R.; CHARAMBA, L. V. C.; NAPOLEÃO, D. C.; da SILVA, V. L.; *Evaluation of efficiency of advanced oxidative process in degradation of 2-4 dichlorophenol employing UV-C radiation reactor*. **Revista Eletrônica em Gestão, Educação e Tecnologia Ambiental**. V. 21, n. 2, p. 147-157, 2017.

ZHOU, H.; YING, T.; WANG, X.; LIU, J.; *Occurrence and preliminary environmental risk assessment of selected pharmaceuticals in the urban rivers, China. Scientific Reports*. V. 6, N.34928; <http://doi.org/10.1038/srep34928>.

ZHU, Y.; WU, M.; GAO, N.; CHU, W.; LI, K.; CHEN, S.; *Degradation of phenacetin by the UV/chlorine advanced oxidation process: Kinetics, pathways and toxicity evaluation. Chemical Engineering Journal*. V. 335, p. 520-529, 2018.

APÊNDICE

APÊNDICE A - Valores das áreas obtidas nas sete melhores curva para Lamivudina.

Concentração (mg.L⁻¹)	Área Curva 1	Área Curva 2	Área Curva 3	Área Curva 4	Área Curva 5	Área Curva 6	Área Curva 7
1	42315	40203	43013	48552	45377	46940	32334
2	90888	98561	97988	78537	104459	80879	78720
3	153443	148454	147641	116702	147564	130567	123915
5	235221	243470	242268	205483	242552	214401	212491
6	290649	300374	294487	240790	295415	249953	253176
8	399316	394786	393612	295869	396816	336575	321041
10	437738	399954	399604	412163	395216	380368	412236
20	850474	801249	790992	715270	786658	738108	749647
30	1397871	1223355	1191746	1059051	1209456	1130842	1221858
50	2255187	2097336	2074394	1747187	2083227	1812174	2052730
60	2491637	2289402	2225697	2061719	2264125	2216612	2394730
80	3654183	3352058	3329654	2754346	3287253	3001921	3338821
100	4517600	4267661	4107597	4156746	4261790	3719406	4233907

APÊNDICE B – Valores das áreas obtidas nas sete melhores curva para Zidovudina.

Concentração (mg.L⁻¹)	Área Curva 1	Área Curva 2	Área Curva 3	Área Curva 4	Área Curva 5	Área Curva 6	Área Curva 7
1	24207	25466	25712	26779	23918	29129	25766
2	55729	46582	59064	62626	59130	56716	54059
3	95315	78085	88517	88911	90081	86129	88023
5	147741	127978	146122	144590	146147	154838	138574
6	184216	140894	175548	178591	178046	202754	174789
8	251739	209536	236441	233185	237764	282571	239597
10	294941	266952	241912	239423	239423	325209	316271
20	533092	542537	479530	470930	483565	439571	632004
30	880039	823197	718895	730766	741790	687991	919995
50	1563691	1367817	1255416	1260084	1266760	1202051	1469291
60	1763135	1650911	1348389	1381652	1389908	1443047	1748575
80	2316613	2084002	2021615	1974769	2014782	1990809	2230016
100	2847561	2617340	2491931	2591382	2587067	2391056	2609143

APÊNDICE C – Estudo Cinético, utilizando o processo UV/H₂O₂ para degradação da Lamivudina.

Tempo	Concentração	C/C₀	Degradação (%) (1- C/C₀) × 100
0	5,06	1	0
5	4,08	0,8075	19,25
10	3,30	0,6529	34,71
15	2,65	0,5249	47,51
20	2,12	0,4198	58,02
25	1,69	0,3340	66,60
30	1,28	0,2522	74,78
35	1,14	0,2245	77,55
40	1,04	0,2057	79,43
45	0,95	0,1869	81,31
50	0,91	0,1790	82,10
60	0,84	0,1662	83,38
75	0,72	0,1414	85,86
90	0,66	0,1306	86,94
120	0,57	0,1128	88,72
150	0,51	0,1009	89,91
180	0,48	0,0950	90,50
210	0,47	0,0920	90,80
240	0,45	0,0890	91,10

APÊNDICE D – Estudo Cinético, utilizando o processo UV/H₂O₂ para degradação da Zidovudina.

Tempo	Concentração	C/C₀	Degradação (%) (1- C/C₀) × 100
0	5,37	1	0
5	4,43	0,8240	17,60
10	3,65	0,6797	32,03
15	3,01	0,5596	44,04
20	2,46	0,4572	54,28
25	2,01	0,3734	62,62
30	1,63	0,3035	69,65
35	1,47	0,2728	72,72
40	1,34	0,2495	75,05
45	1,23	0,2291	77,09
50	1,08	0,2002	79,98
60	0,98	0,1825	81,75
75	0,88	0,1639	83,61
90	0,78	0,1453	85,47
120	0,67	0,1238	87,62
150	0,58	0,1071	89,29
180	0,55	0,1024	89,76
210	0,54	0,0996	90,04
240	0,49	0,0912	90,88