



Universidade Federal do Triângulo Mineiro
Instituto de Ciências Exatas, Naturais e Educação
Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Química de Minas Gerais

Raissa Antonelli

**DEGRADAÇÃO DA CITARABINA, CREATININA E UREIA PELO PROCESSO
SONOELETROQUÍMICO FOTO-ASSISTIDO EM MEIO À URINA ARTIFICIAL**

Uberaba -MG

2018

Raissa Antonelli

**DEGRADAÇÃO DA CITARABINA, CREATININA E UREIA PELO PROCESSO
SONOELETRÓQUÍMICO FOTO-ASSISTIDO EM MEIO À URINA ARTIFICIAL**

**Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em
Química de Minas Gerais, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito final
para obtenção do título de Mestre.**

Orientador: Prof. Dr. Geoffroy Roger Pointer Malpass.

Coorientadora: Profa. Dra. Ana Claudia Granato Malpass.

Uberaba -MG

2018

**Catálogo na fonte: Biblioteca da Universidade Federal do
Triângulo Mineiro**

A639d Antonelli, Raissa
Degradação da citarabina, creatinina e ureia pelo processo sonoeleto-
químico foto-assistido em meio à urina artificial / Raissa Antonelli. -- 2018.
94 f. : il., fig., graf., tab.

Dissertação (Mestrado em Química) -- Universidade Federal do Triân-
gulo Mineiro, Uberaba, MG, 2018

Orientador: Prof. Dr. Geoffroy Roger Pointer Malpass

Coorientadora: Profa. Dra. Ana Claudia Granato Malpass

1. Resíduos de serviço de saúde. 2. Hospitais - Eliminação de resíduos.
3. Eletroquímica. 4. Oxidação. I. Malpass, Geoffroy Roger Pointer. II. Uni-
versidade Federal do Triângulo Mineiro. III. Título.

CDU 628.4.046

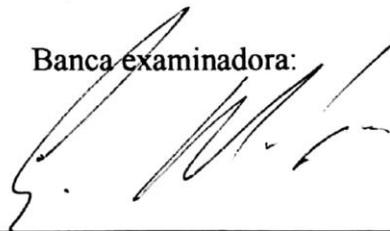
RAISSA ANTONELLI

Degradação da Citarabina, Creatinina e Ureia pelo Processo Sonoeletroquímico Foto-Assistido em meio à urina artificial

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação Multicêntrico em Química de Minas Gerais, área de concentração Eletroquímica, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Química.

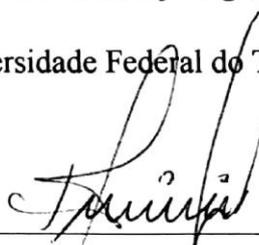
Uberaba, 26 de Janeiro de 2018.

Banca examinadora:



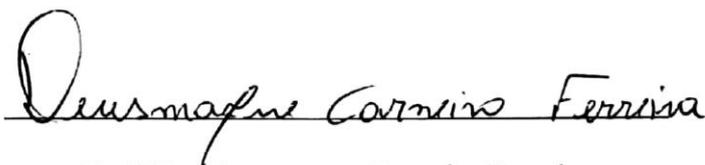
Prof. Dr. Geoffroy Roger Pointer Malpass

Universidade Federal do Triângulo Mineiro



Prof. Dr. David Maikel Fernandes

Universidade de Uberaba



Prof. Dr. Deusmaque Carneiro Ferreira

Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Dedico esta, bem como minhas demais conquistas, à
minha amada Mãe.

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus que iluminou o meu caminho durante esta jornada. Obrigada por não permitir que eu perca o equilíbrio e por me dar forças nos momentos difíceis.

À minha mãe Tania Mara de Paiva, minha irmã Rafaella Antonelli, minha avó Abadia Alves da Silva Antonelli, meu avô Primo Antonelli, meu namorado André Favaro e a toda minha família, que, com muito carinho e apoio, não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa de minha vida, e pela capacidade de acreditarem e investirem em mim. Além de me oferecerem a oportunidade de estudar e sempre estarem presentes.

Ao Prof. Dr. Geoffroy Roger Pointer Malpass, meu orientador, mestre, guia, pai científico: pela orientação, apoio e confiança. Considero-o meu Mestre e agradeço pelas inúmeras oportunidades que me ofereceu durante toda a minha trajetória. À Profa. Dra. Ana Claudia Granato Malpass, co-orientadora, minha mãe científica, que proporcionou todo o seu carinho e incentivo. Obrigada pelo suporte, pelo afeto e por me adotar. Saiba que levarei vocês para o resto da vida, meus futuros padrinhos de casamento.

As minhas alunas de iniciação científica, Fernanda Pimenta, Ana Carolina Borges e Evelyn Couto e a aluna de mestrado Marquele Amorim Tonhela, pelo auxílio no laboratório, por me socorrerem diversas vezes e pela amizade.

À Ana Luiza de T. Fornazari, que mesmo em São Carlos, se esforçou como pode para me ajudar. Obrigada pela ajuda no planejamento, pela disponibilidade, pelo auxílio e por muitas vezes sanar as minhas dúvidas.

Ao Colégio Cenecista Dr. José Ferreira, agradeço ao diretor Danival e ao Prof. Carlos Zanetti pela oportunidade e também a todos os meus colegas de trabalho por me acolherem e pela amizade.

Ao Hospital de Clínicas da UFTM e ao Hospital Dr. Hélio Angotti por dedicarem um tempo para esclarecer dúvidas e compartilhar informações para a pesquisa.

À Universidade Federal do Triângulo Mineiro por primeiramente ter me proporcionado a oportunidade de me graduar em Engenharia Química, e, agora pelo presente trabalho de Mestrado.

À FAPEMIG e CNPQ pelo auxílio financeiro.

E a todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho, o meu muito obrigada!

Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota.

(Madre Teresa de Calcutá)

RESUMO

ANTONELLI, R. Degradação da citarabina, creatinina e ureia pelo processo sonoeletroquímico foto-assistido em meio à urina artificial. 2018. 94 f. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Ciências Exatas, Naturais e Educação, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, 2018.

O aumento no número de pessoas diagnosticadas com câncer é uma realidade vivenciada em várias unidades de saúde mundial. Nesse contexto, os resíduos oriundos desse tratamento são preocupantes, uma vez que uma das características é a sua potencial toxicidade, podendo causar impactos ao meio ambiente quando manejados de forma inadequada. Neste aspecto, o presente estudo buscou avaliar a combinação de três técnicas: eletroquímica, fotoquímica e sonoquímica, chamada sonoeletroquímica foto-assistida, na degradação das substâncias citarabina, creatinina e ureia. Os ensaios foram realizados em uma célula eletroquímica de bancada com fluxo contínuo por meio de uma bomba peristáltica. Utilizou-se um cátodo de Ti e um ânodo de $Ti/Ru_{0,3}Ti_{0,7}O_2$. O ânodo foi irradiado por uma fonte luminosa ultravioleta inserida diretamente na célula. O espaçamento entre os eletrodos foi mantido em 4,36 mm. Definidas as variáveis, vazão da bomba, corrente elétrica e tempo de reação, aplicou-se o planejamento experimental em termos de porcentagem de remoção de carbono orgânico total (COT) para analisar a mineralização dos compostos orgânicos em solução. Sendo assim, obteve-se as variáveis mais significativas e determinou-se as condições ótimas do processo para realização dos ensaios de degradação. Pelo planejamento experimental, a variável mais significativa foi a vazão da bomba com influência negativa, seguido da corrente elétrica e o tempo, ambos com influência positiva na resposta. Pela análise por UPLC-MS (*Ultra Performance Liquid Chromatography coupled with Mass Spectrometry*) infere-se que o processo resultou na remoção da ancitabina (precursor da citarabina) e sugere que será necessário um tempo de degradação maior para a degradação da citarabina. Desta forma, a avaliação por UPLC-MS corrobora com os dados obtidos pelo planejamento experimental e, portanto, realizou-se o planejamento composto central para explorar a condição ótima de degradação, obtendo-se vazão da bomba de $1,73 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$, corrente elétrica de 1,4 A e tempo de reação de 198 min. Os resultados indicaram que a utilização de urina como eletrólito suporte eleva o teor de COT no meio e interfere no processo eletroquímico, devido a diminuição dos sítios eletroativos do eletrodo, fazendo com que a degradação apresente valores de remoção inferiores do que em meio aquoso contendo NaCl como eletrólito suporte. No entanto, é observado significativa remoção dos compostos orgânicos presentes no efluente, mesmo em um meio mais complexo de degradação.

Palavras-chave: Processos Oxidativos Avançados, efluente hospitalar, quimioterápicos.

ABSTRACT

ANTONELLI, R. Degradation of cytarabine, creatinine and urea by photo-assisted sleep-electrochemical process in the middle of artificial urine. 2018. 94 p. Masters Thesis - Instituto de Ciências Exatas, Naturais e Educação, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, 2018.

The increase in the number of patients diagnosed with cancer is a reality experienced in many health units worldwide. In this context, the residues resulting from cancer treatment are worrisome as one of their characteristics is their potential toxicity and environmental impact. In this aspect, the present study sought to evaluate the combination of three techniques: electrochemistry, photochemistry and sonochemistry, called photo-assisted sono-electrochemistry, for the degradation of the chemotherapeutic drug cytarabine, creatinine and urea. The tests were carried out using a continuous-flow electrochemical bench-scale reactor. A Ti mesh cathode and a Ti/Ru_{0.3}Ti_{0.7}O₂ anode were used. The working electrode was irradiated by an ultraviolet light source inserted directly into the cell and the spacing between the electrodes was maintained at 4.36 mm. The experimental design was applied in terms of percentage of total organic carbon removal (TOC) to analyze the mineralization of the organic compounds in solution. Thus, the most significant variables were obtained and the optimum conditions for the degradation assays were determined. From the experimental design, the most significant variable was the flow-rate with a negative influence, followed by the electric current and the time, both of which had a positive influence on the response. From UPLC-MS (Ultra Performance Liquid Chromatography coupled with Mass Spectrometry) analysis it is inferred that the process resulted in the removal of ancitabine (cytarabine precursor) and suggests that a longer degradation time will be required for cytarabine degradation. Thus, the UPLC-MS evaluation corroborates with the data obtained by the experimental planning and, therefore, the central composite design was carried out to explore the optimum degradation condition, obtaining a flow rate of 1.73 mL min⁻¹, current 1.4 A and reaction time of 198 min. The results indicated that the use of urine as a supporting electrolyte increases the TOC content in the medium and interferes in the electrochemical process due to the reduction of the electrode sites of the electrode, causing the degradation to have lower removal values than in aqueous medium containing only NaCl as supporting electrolyte. However, significant removal of the organic compounds present in the effluent is observed even in a more complex degradation matrices.

Keywords: Advanced Oxidative Processes, hospital effluent, chemotherapeutics.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Estrutura química da citarabina.....	25
Figura 2 - Distribuição das espécies de cloro em meio aquoso em função do pH, a 25°C	32
Figura 3 - Esquema da sonólise, abrangendo a formação, o crescimento e o colapso implosivo de bolhas em um líquido.....	33
Figura 4 - Célula eletroquímica em fluxo contínuo: (a) Visão explodida: (1) Chapa externa de aço; (2) Espaçadores de Teflon; (3) Espaçadores de Viton; (4) Janela de quartzo; (5) Cátodo (Ti); (6) Ânodo e (7) Suporte. (b) Célula montada.....	39
Figura 5 - Esquema geral do sistema, sendo: (1) banho ultrassom; (2) reservatório da solução efluente; (3) fonte luminosa de radiação UV; (4) bomba; (5) célula eletroquímica; (6) fonte estabilizada.....	40
Figura 6 - Reação de formação do complexo de Janovsky para determinação de creatinina.....	46
Figura 7 - Reação de formação do complexo para determinação de ureia	47
Figura 8 - Valores preditos em função dos valores observados para o planejamento fatorial	56
Figura 9 - Gráfico dos resíduos para o planejamento fatorial.....	57
Figura 10 - Gráfico de Pareto para planejamento fatorial	57
Figura 11 - Superfície de resposta entre vazão da bomba e corrente elétrica.....	58
Figura 12 - Superfície de resposta entre corrente elétrica e tempo.....	59
Figura 13 - Superfície de resposta entre tempo e vazão da bomba.....	59
Figura 15 - Dados de remoção de creatinina, sendo as condições (1) (2) 4,67 mL.min ⁻¹ , 0,5 A e 60 min; (3) (4) 4,67 mL.min ⁻¹ , 1 A e 60 min; (5) (6) 3,24 mL.min ⁻¹ , 0,5 A e 60 min; (7) (8) 3,24 mL.min ⁻¹ , 1 A e 60 min; (9) (10) 4,67 mL.min ⁻¹ , 1 A e 30 min; (11) (12) 4,67 mL.min ⁻¹ , 0,5 A e 30 min; (13) (14) 3,24 mL.min ⁻¹ , 0,5 A e 30 min e (15) (16) 3,24 mL.min ⁻¹ , 1 A e 30 min.....	63
Figura 17 - Dados de remoção de ureia, sendo as condições (1) (2) 4,67 mL.min ⁻¹ , 0,5 A e 60 min; (3) (4) 4,67 mL.min ⁻¹ , 1 A e 60 min; (5) (6) 3,24 mL.min ⁻¹ , 0,5 A e 60 min; (7) (8) 3,24 mL.min ⁻¹ , 1 A e 60 min; (9) (10) 4,67 mL.min ⁻¹ , 1 A e 30 min; (11) (12) 4,67 mL.min ⁻¹ , 0,5 A e 30 min; (13) (14) 3,24 mL.min ⁻¹ , 0,5 A e 30 min e (15) (16) 3,24 mL.min ⁻¹ , 1 A e 30 min.....	65
Figura 18 - Separação cromatográfica da amostra contendo citarabina em urina artificial antes da degradação e após a degradação de 60 minutos com condições de vazão e corrente diferente e COT removido em cada processo de degradação utilizado	66
Figura 19 - Estrutura da ancitabina, citarabina e uracil arabinosídeo.....	67

Figura 20 - Valores preditos em função dos valores observados para o planejamento composto central.....	70
Figura 21 - Gráfico dos resíduos para o planejamento composto central.....	71
Figura 22 - Gráfico de Pareto para planejamento composto central.....	71
Figura 23 - Superfície de resposta para planejamento composto central	72
Figura 24 - Superfície de contorno para o planejamento composto central	72
Figura 26 - Dados de remoção de creatinina, sendo as condições (1) 1,5 A e 30 min; (2) 1,5 A e 90 min; (3) 2,5 A e 30 min; (4) 2,5 A e 90 min; (5) 1,4 A e 60 min; (6) 2,6 A e 60 min; (7) 2,0 A e 23,7 min; (8) 2,0 A e 96,3 min; (9) (10) (11) (12) 2,0 A e 60 min	74
Figura 30 - Dados de remoção de ureia, sendo as condições (1) 1,5 A e 30 min; (2) 1,5 A e 90 min; (3) 2,5 A e 30 min; (4) 2,5 A e 90 min; (5) 1,4 A e 60 min; (6) 2,6 A e 60 min; (7) 2,0 A e 23,7 min; (8) 2,0 A e 96,3 min; (9) (10) (11) (12) 2,0 A e 60 min	75

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2016 por sexo, exceto pele não melanoma*	20
Tabela 2 - Propriedades físico-químicas da citarabina	25
Tabela 3 - Facilidade de descarga elétrica	31
Tabela 4 - Concentrações dos componentes presentes na urina produzida artificialmente	41
Tabela 5 - Gradiente da fase móvel utilizado para a avaliação por UPLC-MS da citarabina em urina artificial	48
Tabela 6 - Variáveis com os valores codificados e reais do planejamento fatorial $2^{n=3}$	50
Tabela 7 - Matriz experimental para o planejamento fatorial $2^{n=3}$	50
Tabela 8 - Constantes para o planejamento experimental.....	51
Tabela 9 - Variáveis com os valores reais e codificados para o planejamento composto central	52
Tabela 10 - Matriz experimental para o planejamento composto central	52
Tabela 11 - Cálculo teórico de COT da amostra inicial.....	53
Tabela 12 - Resultados de remoção de COT do planejamento fatorial 2^3	54
Tabela 13 - Relações de regressão obtida pelo programa STATISTICA® para cada resposta monitorizada no planejamento 2^3	55
Tabela 14 - Relações de regressão obtida pelo STATISTICA® para cada resposta monitorizada, com a eliminação dos termos não significativos no planejamento 2^3	55
Tabela 15 - Valores da concentração de cloro livre para as condições estudadas	61
Tabela 16 - Valores calculados de eficiência de corrente para as condições estudadas	62
Tabela 17 - Valores de concentração de creatinina para as condições estudadas no planejamento fatorial.....	63
Tabela 18 - Valores de concentração de ureia para as condições estudadas.....	64
Tabela 19 - Resultados de remoção de COT do planejamento composto central.....	69
Tabela 20 - Relações de regressão obtida pelo programa STATISTICA® para cada resposta monitorizada no planejamento composto central	70
Tabela 21 - Valores de mínimo e máximo observados e ponto crítico.....	73
Tabela 22 - Condições de ótimo para o processo estudado	73
Tabela 23 - Dados de concentração de creatinina para os ensaios do planejamento composto central	74
Tabela 24 - Dados de concentração de ureia para os ensaios do planejamento composto central	75

Tabela 25 - Dados da concentração de cloro livre para os ensaios do planejamento composto central	76
Tabela 26 - Dados de eficiência de corrente para os ensaios do planejamento composto central.....	77
Tabela 27 - Dados de consumo energético para os ensaios do planejamento composto central	78

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

APHA	<i>American Public Health Association</i>
AWWA	<i>American Water Works Association</i>
CE	Consumo Energético
CEO	Contaminantes de Efluentes Orgânicos
CONAMA	Conselho Nacional do Meio Ambiente
COT	Carbono Orgânico Total
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DOE	<i>Design of Experiments</i>
EC	Eficiência de Corrente
ECL	Espécies de Cloro Livre
IARC	Agência Internacional de Pesquisa de Câncer
ICTE	Instituto de Ciências Tecnológicas e Exatas
INCA	Instituto Nacional de Câncer
IQSC	Instituto de Química de São Carlos
LDTAmb	Laboratório de Desenvolvimento de Tecnologias Ambientais
PCC	Planejamento Composto Central
PEC	Proposta de Emenda à Constituição
PEOA	Processos Eletroquímicos Oxidativos Avançados
PGRSS	Plano de Gerenciamento de Resíduos de Serviços de Saúde
ppm	partes por milhão
PPQMGMG	Programa de Pós-Graduação Multicêntrico de Química de Minas Gerais
POAs	Processos Oxidativos Avançados
RDC/ANVISA	Resolução da Diretoria Colegiada / Agência Nacional de Vigilância Sanitária
RDO	Reação de Desprendimento de Oxigênio
UFTM	Universidade Federal do Triângulo Mineiro
UPLC-MS	<i>UltraPerformance Liquid Chromatography coupled with Mass Spectrometry</i>
USEPA	<i>United States Environmental Protection Agency</i>
USP	Universidade de São Paulo
UV-vis	Ultravioleta-visível
WEF	<i>Water Environment Federation</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	15
2. OBJETIVOS.....	18
2.1. OBJETIVO GERAL	18
2.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	18
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	19
3.1. CÂNCER.....	19
3.2. QUIMIOTERAPIA	20
3.3. EFLUENTES HOSPITALARES E O MEIO AMBIENTE.....	21
3.4. CITARABINA	24
3.5. PROCESSOS OXIDATIVOS AVANÇADOS.....	27
3.5.1. Processos eletroquímicos foto-assistidos.....	29
3.5.2. Sonoeletroquímica	32
3.6. PLANEJAMENTO EXPERIMENTAL.....	35
3.6.1. Planejamento fatorial 2 ^k	37
3.6.2. Planejamento Composto Central (PCC)	37
4. METODOLOGIA.....	38
4.1. SISTEMA SONOELETROQUÍMICO FOTO-ASSISTIDO.....	38
4.2. ENSAIOS DE DEGRADAÇÃO.....	40
4.3. ANÁLISES.....	42
4.3.1. Produção de espécies de cloro livre	43
4.3.2. Eficiência de corrente (EC).....	45
4.3.3. Carbono orgânico total (COT).....	45
4.3.4. Análise de creatinina.....	46
4.3.5. Análise de ureia.....	47
4.3.6. Análise da citarabina.....	48

4.3.7.	Consumo energético (CE).....	49
4.4.	PLANEJAMENTO EXPERIMENTAL.....	49
4.4.1.	Planejamento fatorial 2 ⁿ (n=3).....	49
4.4.2.	Planejamento composto central (PCC).....	51
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	53
5.1.	PLANEJAMENTO FATORIAL 2 ³	53
5.1.1.	Produção de espécies de cloro livre (ECL).....	60
5.1.2.	Eficiência de corrente (EC).....	61
5.1.3.	Creatinina.....	62
5.1.4.	Ureia.....	64
5.1.5.	Citarabina.....	65
5.2.	PLANEJAMENTO COMPOSTO CENTRAL (PCC).....	68
5.2.1.	Creatinina.....	73
5.2.2.	Ureia.....	74
5.2.3.	Espécies de cloro livre (ECL).....	76
5.2.4.	Eficiência de corrente (EC).....	77
5.2.5.	Consumo energético (CE).....	77
6.	CONCLUSÃO.....	79
	REFERÊNCIAS.....	81
	ANEXO A.....	94

1. INTRODUÇÃO

O aumento no número de pessoas diagnosticadas com câncer, a partir do século XX, é uma realidade vivenciada em várias unidades de saúde no mundo. Nesse contexto, a quimioterapia é um dos métodos de tratamento utilizados, a qual consiste na utilização de compostos químicos, chamados quimioterápicos. Os resíduos gerados pelo tratamento com quimioterápicos são considerados perigosos, devido à suas características tóxicas, podendo acarretar riscos ao trabalhador, ao ambiente hospitalar e ao meio ambiente (COSTA, 2010).

Segundo Michelinini (2013), o fator preocupante é que de 10 a 50% da quantidade de quimioterápicos inseridos no organismo, passam pelo metabolismo humano sem sofrer alteração. As excretas humanas e despejos incorretos de drogas quimioterápicas são motivos de preocupação devido ao risco que essa categoria de efluente representa para o meio ambiente e para a população.

A contaminação humana por quimioterápicos antineoplásicos (substâncias que evitam ou inibem o crescimento de tumores) pode ocorrer diretamente, através de inalação, pela pele, membranas e mucosas, ou indiretamente, por meio de fluidos corporais e excretas de pacientes que receberam a medicação (MAIA; BRITO, 2011).

Desse modo, a principal exposição de compostos quimioterápicos, com os quais a maior parte da população tem contato indireto encontra-se no esgoto ou no ambiente na forma de excreções (urina e fezes) de pacientes em tratamento, representando um perigo genotóxico (MICHELINI, 2013).

Em adição, as principais estações de tratamento de esgoto são incapazes de remover todos os resíduos e fármacos presentes em efluentes hospitalares (MOURA; SILVA, 2016). Além disso, grande parte dos hospitais consome cerca de duzentos a mil litros de água por leito em um dia, gerando uma quantidade significativa de efluentes que precisam de tratamento e destinação adequada (CHAGAS et al., 2011).

Atualmente, existe o Plano de Gerenciamento de Resíduos de Serviços de Saúde (PGRSS) que atende aos requisitos da RDC/ANVISA nº 33 de 25/02/2003, que regulamenta o descarte desse tipo de resíduos. Entretanto, não se tem total controle

sobre o manejo dos efluentes gerados, o que representa um risco iminente para a contaminação e poluição ambiental.

A preocupação com o consumo e falta de água é um assunto de elevada importância. Muitas pesquisas e estudos foram publicados a respeito e continuam sendo desenvolvidos, contudo, quando se trata de água, o ponto final é o mesmo: após sua utilização e retorno ao ambiente natural, a mesma não pode comprometer usos futuros, tanto privados quanto públicos (MICHELINI, 2013).

A pesquisa sobre efluentes de clínicas de oncologia é de extrema importância pela falta de conhecimento sobre os efeitos que os quimioterápicos podem causar no meio ambiente (MICHELINI, 2013). Centros de oncologia lidam com radioterapia e quimioterapia, técnicas altamente nocivas ao organismo, cujos princípios envolvem substâncias citotóxicas e genotóxicas na sua composição. Essas substâncias podem afetar o desenvolvimento das células tanto em animais quanto em plantas, e são altamente prejudiciais, pois podem induzir danos no DNA das células dos organismos expostos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011).

Consciente disso, o melhoramento de métodos para o tratamento de efluentes é um campo de pesquisa crescente. Nas últimas décadas os processos oxidativos avançados (POA's) têm se destacado na pesquisa e desenvolvimento de tecnologias de tratamento de águas residuais e efluentes industriais, por se tratar de métodos eficientes que reduzem os impactos ambientais (MARTÍNEZ-HUITLE; BRILLAS, 2009; MALPASS et al., 2011; ARAÚJO et al., 2016).

Os POA's podem ser combinados com outros métodos de tratamento de efluentes industriais e águas residuais, prévia ou posteriormente, de acordo com o que se pretende alcançar no tratamento. Vários estudos abordam que a eficácia dos POA's depende da geração de radicais livres reativos, sendo o mais importante o radical hidroxila ($\bullet\text{OH}$) (MARTÍNEZ-HUITLE; ANDRADE, 2010; MALPASS et al., 2011).

Entre as técnicas de degradação apresentadas na literatura se destacam a eletroquímica foto-assistida e sonoeletroquímica. Em ambos os casos, têm sido observados resultados significativos para a remoção de poluentes de efluentes aquosos (MAHAMUNI; ADEWUYI, 2010; YAQUB; AJAB, 2013). Um estudo deste grupo de pesquisa mostrou a eficácia da técnica eletroquímica foto-assistida com energia

ultrassônica para remoção de pesticidas (PINTO et al., 2017; ANTONELLI et al.; 2017).

Diante do exposto, o presente estudo propõe a aplicação do processo sonoeletroquímico foto-assistido para promover a remoção/degradação das substâncias citarabina, creatinina e ureia em meio a urina artificial, investigando a eficiência desse processo no tratamento de efluentes e águas residuais provenientes do ambiente hospitalar.

2. OBJETIVOS

2.1.OBJETIVO GERAL

O objetivo geral do presente trabalho foi estudar a degradação das substâncias citarabina, creatinina e ureia em meio à urina artificial pelo processo sonoeletroquímico foto-assistido.

2.2.OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Estudar a viabilidade e eficiência do processo sonoeletroquímico foto-assistido (combinação das técnicas eletroquímica, energia ultrassônica e luz ultravioleta) na degradação do efluente quimioterápico citarabina, da creatinina e da ureia;
- Análise das concentrações da creatinina e ureia nas soluções tratadas;
- Determinar quais são as variáveis significativas e as condições ótimas para a degradação da citarabina, da creatinina e da ureia.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. CÂNCER

O câncer é um processo mórbido, em que uma célula normal é transformada por mutação genética do DNA (ácido desoxirribonucleico) em uma célula anormal, a qual se prolifera de maneira anômala. Com isso, as mesmas adquirem características invasivas, e as alterações podem passar para os tecidos circunvizinhos. As células podem se infiltrar nesses tecidos e ganham acesso aos vasos linfáticos e sanguíneos, através dos quais serão transportadas para outras localidades do corpo. Este fenômeno é conhecido como metástase (REVISTA DA ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA, 2004). Essa doença pode acometer diversos órgãos do corpo. O órgão onde é inicialmente diagnosticado o tumor é reconhecido como a localização primária da doença (INCA, 2015).

As maiores causas de mortalidade por câncer na população brasileira são os cânceres de próstata, mama, pulmão, cólon e reto (Tabela 1). As três principais causas de óbito por câncer entre os homens, estimado em 2016, foram: o câncer de próstata, seguido por câncer de traqueia, brônquios e pulmões e câncer de cólon e reto. As três maiores causas de óbito por câncer entre as mulheres, estimado em 2016, foram: o câncer de mama, seguido por câncer de cólon e reto e câncer de colo do útero.

O câncer é considerado um problema de saúde pública, enfrentado pelo sistema de saúde brasileiro em vista de sua amplitude epidemiológica, social e econômica. A incidência crescente de casos de neoplasia tem ocasionado uma transformação no perfil epidemiológico da população, seja pelo aumento da exposição aos fatores cancerígenos, pelo envelhecimento populacional, pelo aprimoramento das tecnologias para o diagnóstico, como também pela elevação do número de óbitos por câncer (BATISTA; MATTOS; SILVA, 2015).

O diagnóstico e tratamento dos diferentes tipos de câncer, em todas as idades, sofreram expressivos avanços nos últimos anos. Modernos métodos de imagem, análises bioquímicas e métodos de biologia molecular têm permitido o diagnóstico apurado, acompanhamento adequado e avaliação do prognóstico dos pacientes. O diagnóstico precoce aliado aos atuais métodos terapêuticos (radioterapia, quimioterapia, cirurgia e transplante de medula óssea) têm permitido índices de sobrevida

progressivamente maiores em casos considerados incuráveis até há pouco tempo. Ressalta-se também a importância do constante surgimento de medicamentos quimioterápicos mais eficazes e o emprego do esquema combinado de drogas (SILVA et al., 2013).

Tabela 1 - Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2016 por sexo, exceto pele não melanoma*

Homens			Mulheres		
Localização Primária	Casos	%	Localização Primária	Casos	%
Próstata	61.200	28,6	Mama feminina	57.960	28,1
Traqueia, Brônquio e Pulmão	17.330	8,1	Cólon e Reto	17.620	8,6
Cólon e Reto	16.660	7,8	Colo de útero	16.340	7,9
Estômago	12.920	6,0	Traqueia, Brônquio e Pulmão	10.890	5,3
Cavidade Oral	11.140	5,2	Estômago	7.600	3,7
Esôfago	7.950	3,7	Corpo do útero	6.950	3,4
Bexiga	7.200	3,4	Ovário	6.150	3,0
Laringe	6.360	3,0	Glândula tireoide	5.870	2,9
Leucemias	5.540	2,6	Linfoma não Hodgkin	5.030	2,4
Sistema Nervoso Central	5.440	2,5	Sistema Nervoso Central	4.830	2,3

*Números arredondados para múltiplos de 10.

Fonte: INCA, 2015. Estimativa|2016 Incidência de Câncer no Brasil

3.2. QUIMIOTERAPIA

A quimioterapia é a forma de tratamento sistêmico do câncer, na qual se usa medicamentos denominados quimioterápicos (ou antineoplásicos) administrados em intervalos regulares, que variam de acordo com os esquemas terapêuticos. Nos países desenvolvidos, a demanda por tratamento de quimioterapia aumenta em torno de 10% ao ano (JOHNSON et al., 2008).

A maioria dos quimioterápicos utilizados tem sua dose básica que deve ser ajustada para cada paciente de acordo com sua superfície corporal. Esta é obtida a partir do peso e da altura do paciente e é expressa em metro quadrado (m²). Entretanto, alguns quimioterápicos têm dose única, que não se modifica com a superfície corporal do

paciente. Os quimioterápicos de um esquema terapêutico podem ser aplicados por dia, semana, quinzena, de 3/3 semanas, de 4/4 semanas, 5/5 semanas ou de 6/6 semanas. Completa-se um ciclo, quando se finaliza a administração do(s) quimioterápico(s) de um esquema terapêutico (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

Existem, basicamente, dois modelos de assistência que podem atender às necessidades de pacientes com câncer (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006), sendo eles:

- **Hospitalar:** No ambiente hospitalar, os cuidados paliativos podem ser oferecidos por meio de consultas ambulatoriais ou de internações. A modalidade de atendimento hospitalar vai depender do estado do paciente e de suas necessidades. Enquanto o paciente encontrar-se em condições físicas compatíveis, ele pode comparecer à consulta com a equipe interdisciplinar (médico, psicólogo, enfermeiro, nutricionista, fisioterapeuta e outros) para manter o controle de sintomas e dentre outros.
- **Domiciliar:** Os cuidados paliativos no domicílio são uma opção e uma alternativa de cuidado quando o paciente já não consegue se locomover e não consegue mais sair de casa.

De acordo com Rocha et al. (2004) a manipulação incorreta de quimioterápicos antineoplásicos pode provocar danos à saúde dos profissionais de saúde, como mutagenicidade, infertilidade, aborto e malformações congênitas, disfunções menstruais e sintomas imediatos como tonturas, cefaleia, náusea, alterações de mucosas e reações alérgicas.

3.3.EFLUENTES HOSPITALARES E O MEIO AMBIENTE

Nos últimos anos, os resíduos oriundos de serviços de saúde que englobam os resíduos provenientes de hospitais, clínicas e laboratórios patológicos aumentaram consideravelmente (MOURA; SILVA, 2016). Tal fato é preocupante, uma vez que uma das características dos resíduos de serviços de saúde, devido às suas propriedades intrínsecas, é a sua potencial toxicidade, podendo causar impactos ao meio ambiente e danos à saúde humana quando manejados de forma inadequada (HOSSAIN et al., 2011).

Entre 1999 e 2000, 139 córregos em 30 estados foram pesquisados pela *U.S. Geological Survey* dos Estados Unidos para determinar a presença de 96 fármacos,

hormônios e outros contaminantes de efluentes orgânicos (CEO). Oitenta e dois dos 95 CEO's foram detectados em pelo menos um curso d'água e 13% dos fluxos da amostrados continham mais do que 20 CEO's. Esses CEO's estão potencialmente associados a águas residuais humanas, industriais e agrícolas e incluem antibióticos veterinários e humanos, medicamentos prescritos com receita médica, medicamentos sem receita médica, esteroides, hormônios, produtos de higiene pessoal e outros produtos químicos extensivamente utilizados (KOLPIN et al., 2009). Outros estudos têm mostrado que as principais fontes de produtos farmacêuticos nas águas superficiais tratadas e não tratadas incluem disposição inadequada de medicamentos descartados pelos consumidores e estabelecimentos de saúde (BREWER; ANTELL, 2013).

Em 2009, a USEPA (*United States Environmental Protection Agency*) publicou um relatório sobre a ocorrência de certos contaminantes de preocupações emergentes, que incluíram vários fármacos detectados em 9 efluentes de tratamento de águas residuais. Produtos farmacêuticos, incluindo doxiciclina, sulfametoxazol, eritromicina e naproxeno foram detectados em um ou mais dos efluentes testados (BREWER; ANTELL, 2013).

Em virtude disto, os fármacos e o seus metabólitos têm sido classificados como uma subclasse de contaminantes orgânicos de caráter emergente. Estes vêm sendo constantemente inseridos no ambiente aquático por meio da disposição inadequada de resíduos oriundos de indústrias farmacêuticas, efluentes hospitalares não tratados e através da excreção dos fármacos pelos inúmeros consumidores (YU; WU, 2011).

Apesar da periculosidade associada a uma parte destes resíduos, pesquisas realizadas demonstram que em países como o Brasil, de todos os hospitais, apenas 228 mil toneladas de resíduos de serviços de saúde foram coletadas em 2010, sendo que a coleta destes resíduos executada por grande parte dos municípios é parcial. Isso que contribui significativamente para o desconhecimento sobre a quantidade total destes resíduos, levantando-se questionamentos acerca de uma possível destinação incorreta, gerando impacto ambiental considerável ao ecossistema (OLIVEIRA, 2011).

No Brasil o PGRSS ainda se configura como um problema como demonstrado por Von Sperling e De Vasconcelos Barros (2014), num estudo envolvendo 53 estabelecimentos de saúde, no qual observaram que procedimentos simples como a

identificação das entradas dos abrigos e dos sacos plásticos não era realizada na maior parte dos estabelecimentos.

Falhas descritas por Von Sperling e De Vasconcelos Barros (2014) foram também observadas por Mahler e Moura (2017) em um hospital maternidade do Estado do Rio de Janeiro que destacaram que há falhas no processo de implementação do PGRSS e capacitação contínua dos funcionários envolvidos no manejo destes resíduos o que conseqüentemente aumenta o potencial de risco à saúde pública, à saúde ocupacional e ao meio ambiente.

Uma das vias de introdução destes fármacos no meio ambiente é por meio do descarte inadequado de quimioterápicos com validade expirada e os resíduos contidos nas embalagens utilizadas em unidades hospitalares (MOURA; SILVA, 2016). Entretanto, a principal via de inserção de fármacos em ecossistemas é por meio das excretas de pacientes. Os efluentes oriundos de hospitais dispostos sem tratamento prévio configuram-se como os principais responsáveis pelos impactos ambientais ocasionados por unidades de saúde, uma vez que as atuais estações de tratamento são incapazes de remover todos os resíduos e metabólitos de fármacos presentes nestes efluentes (MOURA; SILVA, 2016). Os medicamentos citostáticos e os metabólitos excretados por humanos são descarregados diretamente no sistema de esgoto sem controle específico depois de serem administrados nos hospitais. A descarga doméstica por pacientes ambulatoriais apresenta outro caminho de citostáticos para o meio ambiente (BOUND; VOULVOULIS, 2005).

Kosjek e Heath (2011) apresentaram uma visão geral sobre a ocorrência ambiental de citostáticos, mas principalmente a partir de uma perspectiva de química analítica. Com base nos padrões de consumo franceses, as concentrações ambientais previstas em nível nacional (Proposta de Emenda à Constituição - PEC) revelam que é necessária mais pesquisa para avaliar o risco ecotoxicológico de drogas anticancerígenas (BESSE et al., 2012). Devido ao seu mecanismo de ação altamente potente (carcinogenicidade, citotoxicidade, genotoxicidade, mutagenicidade e teratogenicidade), os citostáticos podem causar efeitos adversos em qualquer organismo eucariótico em crescimento (BESSE et al., 2012; JOHNSON et al., 2008), podendo ocasionar impactos ambientais potenciais a organismos presentes no ecossistema (ZHANG et al., 2013). Um agravante em relação à presença destes fármacos em efluentes é que muitos dos efeitos associados

a estes medicamentos não foram ainda completamente estudados (MOURA; SILVA, 2016).

Em relação à biodegradabilidade destes fármacos, estudos experimentais têm demonstrado que muitos deles apresentam uma meia-vida de degradação superior a 100 dias e muitas vezes podem persistir por anos. Além disso, esses fármacos não são sensíveis a processos de degradação por hidrólise química ou por enzimas comumente presentes no ambiente aquático e no solo (BOTTONI; CAROLI; CARACCILO, 2010).

Drogas citostáticas como a isofamida e a ciclofosfamida já foram encontradas em águas superficiais da Suíça. Estes dois compostos são utilizados como quimioterápicos contra alguns tipos de câncer e no tratamento de doenças autoimunes. Foi possível constatar a presença da isofamida e ciclofosfamida em faixas de 50 a 170 $\mu\text{g.L}^{-1}$. Entretanto não foi possível traçar uma avaliação de risco ambiental, pois análises toxicológicas com essas drogas foram relatadas apenas na faixa de mg.L^{-1} (BUERGE et al., 2006). No entanto, não se sabe o risco que essas drogas podem ocasionar em longo prazo.

Segundo Zoukova (2010) a fluorouracila, a gemcitabina e a citarabina são tóxicas e apresentam efeitos nocivos em concentrações da ordem de mg.L^{-1} . Assim sendo, é um fato preocupante quando essas substâncias são encontradas no meio ambiente (MICHELINI, 2013).

Apesar do esgoto sofrer grande diluição, quando na rede coletora pública de efluentes, e raramente apresentar risco nas análises físicas, químicas e microbiológicas, é importante ressaltar que mesmo em baixas concentrações a presença de antineoplásicos em mananciais superficiais é um risco para o habitat aquático. Isso reforça, a necessidade de tratamento específico por parte das clínicas de oncologia (MICHELINI, 2013).

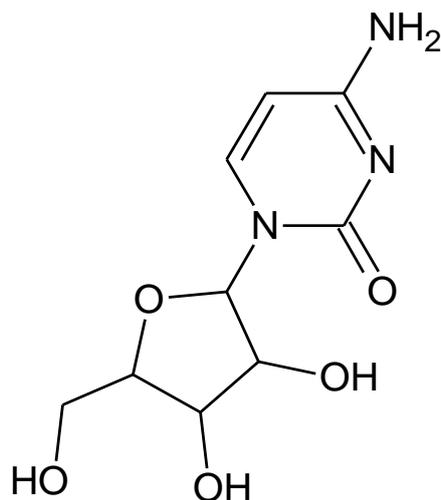
3.4.CITARABINA

Com base em informações coletadas nos hospitais da cidade de Uberaba – MG (Hospital de Clínicas UFTM e Hospital Dr. Hélio Angotti), dentre a gama de quimioterápicos existentes, a citarabina está entre os mais utilizados. Desta forma, esse

trabalho visa à degradação do quimioterápico citarabina (Figura 1), um importante antineoplásico utilizado na quimioterapia no combate de alguns tipos de câncer.

De acordo com Wannmacher (2000), após administração de citarabina dentro de 36 horas cerca de 70% a 80% da dose são excretados na urina como metabólitos inativos e cerca de 10% como citarabina inalterada.

Figura 1- Estrutura química da citarabina



Fonte: Produzida no ChemSketch, 2017

A Tabela 2 apresenta as principais propriedades físico-químicas da citarabina.

Tabela 2 - Propriedades físico-químicas da citarabina

pK_a	4,22
Solubilidade (mg .mL⁻¹)	17,6
Droga inalterada excretada	10%
Carcinogenicidade (mg .kg⁻¹)	5000

Fonte: Adaptado de Zhang et al., 2013

Kleemann (2012) afirma que a citarabina é tóxica e pode apresentar diversos efeitos negativos à saúde humana mesmo em baixas concentrações. Algumas reações adversas quanto ao uso deste medicamento incluem distúrbios, dentre eles, do sistema imunológico, da nutrição e metabolismo, do sistema nervoso, ocular, cardíaco, vascular, respiratórios, gastrintestinais, hepatobiliares, da pele e tecido subcutâneo, renais e urinários, dentre outros.

Em 1979, um programa para o desenvolvimento de métodos químicos para o tratamento de resíduos contaminados com produtos químicos cancerígenos foi iniciado

pela Agência Internacional de Pesquisa de Câncer (IARC), com o apoio do Gabinete de Segurança do Instituto Nacional de Saúde. Em 1985, foram consideradas as drogas antineoplásicas, neste programa. Desde então, estudos descrevendo a destruição de drogas antineoplásicas utilizando ácidos ou agentes oxidantes fortes, tais como, permanganato de potássio, foram investigados, entretanto, esses agentes não foram considerados aceitáveis pela equipe do hospital. Desta forma, um novo programa foi assim iniciado pela IARC, para investigar sistematicamente a eficiência do hipoclorito de sódio, de peróxido de hidrogênio e do processo Fenton na degradação de agentes antineoplásicos (BAREK, et al., 1998).

Rey et al. (1999) estudaram a degradação de antineoplásicos, dentre eles a citarabina, utilizando ozônio em pH 3,00. Os autores descobriram que após 60 min de tratamento a degradação total foi obtida. Além disso, os subprodutos de degradação não apresentaram atividade mutagênica através do teste de Ames, no qual utilizam-se linhagens bacterianas de *Salmonella typhimurium* que apresentam características importantes para detecção de mutações.

Ocampo-péres et al. (2010), investigaram a eficiência dos POA's utilizando radiação UV (UV, H₂O₂/UV e K₂S₂O₈/UV) na degradação do agente antineoplásico citarabina. Os resultados demonstraram que a radiação UV sozinha não foi eficiente para remover a citarabina do meio aquoso. A adição de H₂O₂ ou K₂S₂O₈ aumentou consideravelmente a eficiência de remoção do antineoplásico, devido a geração de radicais •OH e SO₄•⁻, obtendo 100% de remoção após 3 horas. Entretanto, os autores verificaram que para o sistema H₂O₂/UV os subprodutos formados foram mais tóxicos que o composto original.

Conforme Martín et al. (2011) verificaram que a citarabina foi encontrada em níveis de concentração de até 14 ng.L⁻¹ em águas residuais de efluentes e também foi detectada em águas de rio associadas a descargas de efluentes, mostrando uma diminuição insignificante durante o tratamento de esgoto. Vale ressaltar que não se sabe o risco que essa droga pode ocasionar em longo prazo, reforçando, assim, a necessidade de tratamento específico por parte das clínicas oncológicas.

3.5.PROCESSOS OXIDATIVOS AVANÇADOS

Para o tratamento deste tipo de efluente podem ser utilizadas várias alternativas de tratamento, entre elas os processos eletroquímicos oxidativos avançados (PEOA) e os processos oxidativos avançados (POA).

Os processos oxidativos avançados (POA) têm servido de alternativas para tratamento de efluentes contaminados com compostos orgânicos persistentes e com elevada carga orgânica, quando os tratamentos convencionais não alcançam a eficiência necessária (MARTÍNEZ-HUITLE; ANDRADE, 2010; MALPASS et al., 2011). Alguns estudos têm demonstrado que a eletrólise poderia eliminar completamente a citotoxicidade, a mutagenicidade e a atividade antibacteriana das águas residuais clínicas contendo antineoplásicos (HIROSE et al., 2005, KOBAYASHI et al., 2012).

Os POA's baseiam-se na geração de radicais livres, principalmente o radical hidroxila ($\cdot\text{OH}$), que possui alto poder oxidante e pode promover a degradação de vários compostos poluentes (HIRVONEN et al., 1996; NOGUEIRA; JARDIM, 1998; SILVA, 2007; VINODGOPAL et al., 1998; ARAÚJO et al., 2016). Esses processos têm obtido grande atenção devido ao aumento da complexidade e dificuldade no tratamento de águas residuárias, o que tem sido motivo para a busca de novas metodologias visando a remediação desses rejeitos (FIOREZE; SANTOS; SCHMACHTENBERG, 2014).

O radical hidroxila ($\cdot\text{OH}$) reage rapidamente com um amplo espectro de compostos orgânicos, como por adição à dupla ligação ou por abstração do átomo de hidrogênio em moléculas orgânicas alifáticas (SOUZA et al., 2010; TIBURTIUS & PERALTA-ZAMORA, 2004). O resultado dessas reações é a formação de radicais orgânicos que reagem com oxigênio, dando assim início a uma série de reações, que podem resultar em espécies inócuas, como CO_2 e H_2O (SAFARZADEH-AMIRI et al., 1997) ou substâncias menos tóxicas e de mais fácil degradação por tecnologias comuns (PINTO et al., 2017). Além disso, são processos limpos e não seletivos, podendo degradar inúmeros compostos (TEIXEIRA; JARDIM, 2004).

A produção do radical $\cdot\text{OH}$ pode ocorrer por aplicação da radiação ultravioleta (UV) ou utilização de agentes oxidantes fortes como ozônio (O_3) e peróxido de hidrogênio (H_2O_2), bem como por diferentes possibilidades de combinações provenientes da radiação e desses agentes oxidantes. Além disso, esse radical pode ser

gerado por oxidação eletroquímica e por ultrassom (AZBAR; YONAR; KESTIOGLU, 2004).

De acordo com Dezotti (2008), as vantagens dos POA são:

- Possibilidade de combinação com outros processos para pré/pós-tratamento, reduzindo seu custo;
- Forte poder oxidante do radical hidroxila;
- Possível mineralização total dos poluentes e oxidação total das espécies inorgânicas;
- Versatilidade e eficiência, pois diversas classes de poluentes podem ser completamente mineralizadas, incluindo compostos refratários;
- Decomposição dos reagentes utilizados como oxidantes em produtos de menor impacto ao meio ambiente;
- Condições operacionais de temperatura e pressão ambientes;
- Possibilidade de reduzir o consumo energético, resultando em menor custo.

No campo de pesquisa acadêmica, o termo POA abrange um espectro grande de técnicas para a produção do radical $\cdot\text{OH}$. Existem exemplos na literatura da aplicação combinada de duas técnicas (MAHAMUNI; ADEWUYI, 2010). Por exemplo, a combinação dos processos eletroquímico e fotoquímico, é conhecida como o método eletroquímico foto-assistido (ou, às vezes, fotoeletroquímico) (MALPASS et. al., 2011). Da mesma forma, a combinação dos processos eletroquímico e ultrassônico é conhecida como método sonoeletroquímico.

Um estudo realizado por Pinto et al. (2017) voltado para a degradação do pesticida atrazina, comprovou que a combinação das técnicas (eletroquímica, radiação ultravioleta e energia ultrassônica) promoveu uma maior geração de espécies altamente oxidantes, permitindo uma eficaz degradação de atrazina, alcançando uma remoção de COT de aproximadamente 98%. Além disso, a combinação das três técnicas apresentou uma maior eficiência de corrente e menor consumo energético, quando comparado com as técnicas isoladas ou com a combinação de duas técnicas. Os resultados indicaram que o processo sonoeletroquímico fotoassistido pode ser aplicado na degradação do pesticida atrazina como um tratamento eficaz e apropriado.

3.5.1. Processos eletroquímicos foto-assistidos

O crescimento na área de tratamento de substâncias tóxicas por métodos eletroquímicos, nas últimas décadas, apresenta-se quase que exponencial. Esses métodos consistem em técnicas baseadas na transferência de elétrons, sendo uma forma limpa e eficiente na produção *in situ* do radical hidroxila para degradação de uma grande variedade de poluentes orgânicos e espécies tóxicas e/ou recalcitrantes (BRILLAS; SIREs; OTURAN, 2009).

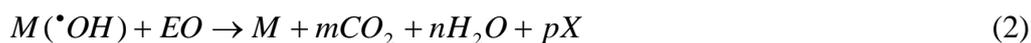
A degradação eletroquímica de muitas substâncias (especialmente orgânicas) é dificultada por fenômenos de envenenamento da superfície do eletrodo. Além disso, a ausência de uma vantagem financeira clara faz com que o fator principal na escolha de um sistema de tratamento seja o custo que ele acarreta. Neste sentido, existe um grande esforço em desenvolver materiais eletródicos com elevada eficiência frente à degradação de substâncias orgânicas (MALPASS et al., 2011).

A remoção de poluentes por métodos eletroquímicos tem recebido um interesse considerável nos últimos anos (FLORÊNCIO; MALPASS, 2012). Sendo que, a degradação eletroquímica pode ocorrer por duas maneiras:

- Método direto: o poluente é degradado através de uma transferência de elétrons na superfície do eletrodo. Os radicais hidroxila são diretamente formados na superfície do ânodo, por oxidação das moléculas de água (BRILLAS; SIREs; OTURAN, 2009).
- Método indireto: ocorre através da formação de um agente oxidante *in situ* que pode migrar da superfície do eletrodo e reagir no seio da solução. Neste método de eletro-oxidação indireto, os oxidantes são gerados durante a eletrólise, podendo ocorrer à descontaminação completa de soluções com poluentes (BRILLAS; SIREs; OTURAN, 2009).

A equação 1 representa um mecanismo catalítico incluindo a geração de radicais hidroxila heterogêneos $M(\cdot OH)$ por eletrólise de água e a equação 2 mostra a oxidação de espécies orgânicas, gerando gás carbônico (CO_2), água (H_2O) e possíveis produtos de degradação (X) (MARSELLI et al., 2003; BRILLAS; SIREs; OTURAN, 2009).





Em ambos os métodos, busca-se a produção de espécies ativas a uma velocidade e quantidade que permitam uma rápida degradação das espécies poluentes. Normalmente, a eficiência de remoção é maior em um processo indireto devido ao fato de que muitos problemas, como limitações de transferência de massa e envenenamento da superfície do eletrodo, são evitados. Adicionalmente, a produção de agentes oxidantes *in situ* é muito mais favorável termodinamicamente do que a degradação direta (BRILLAS; SIRES; OTURAN, 2009).

Apesar de métodos eletroquímicos serem interessantes para degradação de poluentes, não é sempre que a aplicação de um único método de tratamento é suficiente para degradar substâncias complexas ou efluentes concentrados. Assim, existe um esforço em se desenvolver tratamentos combinados (MALPASS et al., 2011; OLLER; MALATO; SÁNCHEZ-PÉREZ, 2011).

Um ponto possível trata-se da combinação de métodos eletroquímicos e fotocatalíticos. Segundo Teixeira e Jardim (2004) a radiação UV pode ser usada na degradação de compostos orgânicos em processos de degradação fotoquímicos e fotocatalíticos. Os radicais hidroxila podem ser gerados através de vários processos. Entretanto, o uso combinado desses processos com UV tem uma série de vantagens, aumentando a eficiência dos processos catalíticos.

O processo eletroquímico foto-assistido envolve o tratamento de soluções sob condições eletroquímicas com utilização simultânea de radiação UV, durante ou após a eletrólise, para acelerar a taxa de mineralização dos poluentes. Isso porque para promover a degradação dos poluentes a uma taxa significativa, na eletrólise do cloreto de sódio (NaCl), tem-se a produção de cloro (Cl₂) no ânodo e o aumento da condutividade da solução, podendo ocasionar a formação de espécies de cloro livre que atuarão na remoção desses poluentes. Além disso, o cloro e seus derivados, tais como ácido hipocloroso (HClO), íon hipoclorito (OCl⁻), constituem agentes químicos com propriedades alvejantes na desinfecção de águas de abastecimento, águas residuais e efluentes industriais (JIN; EL-DIN; BOLTON, 2011).

Na eletrólise do cloreto de sódio além da dissociação iônica do NaCl (equação 3), existe também a reação de auto-ionização da água (equação 4). O íon com maior

facilidade de descarga (Tabela 3) será o que descarregará em cada eletrodo (NEODO et al., 2012; SHU et al., 2014).



No cátodo (polo negativo) a água é reduzida formando íon hidróxido e gás hidrogênio, e no ânodo (polo positivo) o íon cloreto é oxidado diretamente gerando cloro, segundo as semireações apresentadas nas equações 5 e 6, respectivamente. A equação 7 mostra a reação global da eletrólise do NaCl em solução aquosa (NEODO et al., 2012; SHU et al., 2014).



Tabela 3 - Facilidade de descarga elétrica

Ordem crescente de facilidade de descarga de cátions	Ordem crescente de facilidade de descarga de ânions
Metais alcalinos; Metais alcalinos terrosos; Alumínio	Ânions oxigenados; Fluoreto
H^+	OH^-
Outros cátions	Ânions não oxigenados e HSO_4^-

Fonte: Adaptado de Fogaça, 2017

Em água, o cloro gasoso hidrolisa formando ácido hipocloroso (HClO), de acordo com a equação 8. O HClO é um ácido fraco tal que as concentrações relativas de ácido e a sua base conjugada são fortemente dependentes do potencial hidrogeniônico (pH) (equação 9 e Figura 2). A dissociação em pH entre 6,5 a 8,5 é incompleta e as duas espécies, HClO e OCl^- , estão presentes em pequenas concentrações. Abaixo de pH 6,5 não ocorre dissociação de HClO. Acima de pH 8,5 todo ácido se dissocia ao íon hipocloroso. Dessa maneira, nos processos de desinfecção utiliza-se pH baixo, uma vez que o HClO possui efeito germicida maior que o OCl^- (NEODO et al., 2012; SHU et al., 2014).



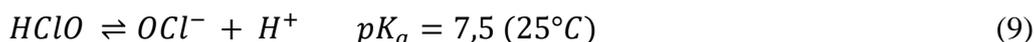
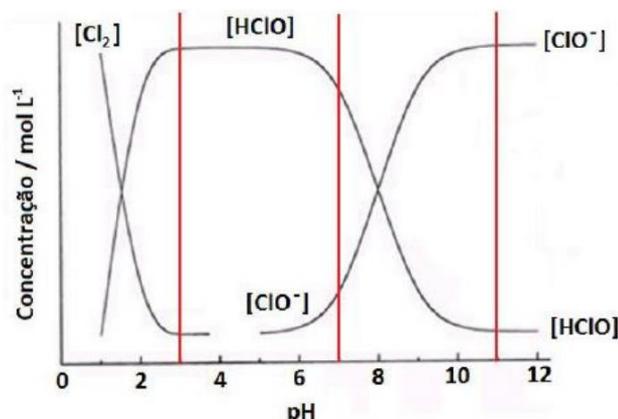


Figura 2 - Distribuição das espécies de cloro em meio aquoso em função do pH, a 25°C



Fonte: Sousa, 2016

Apesar desses processos poderem ocasionar a formação de organoclorados e cloro-oxigenados, que podem ser tóxicos e / ou carcinogênicos, estudos mostram que esses intermediários são removidos durante a eletro-oxidação e emprego de irradiação UV, reduzindo a toxicidade dos produtos finais (MALPASS et al., 2011).

Isso deve-se ao fato de que a fotólise do cloro leva a produção de foto-oxidantes altamente reativos, tais como radicais $\cdot OH$ e os radicais de cloro ($\cdot Cl$). As equações 10-12 expõem as reações fotoquímicas para o cloro em solução aquosa (SHU et al., 2014).



3.5.2. Sonoeletroquímica

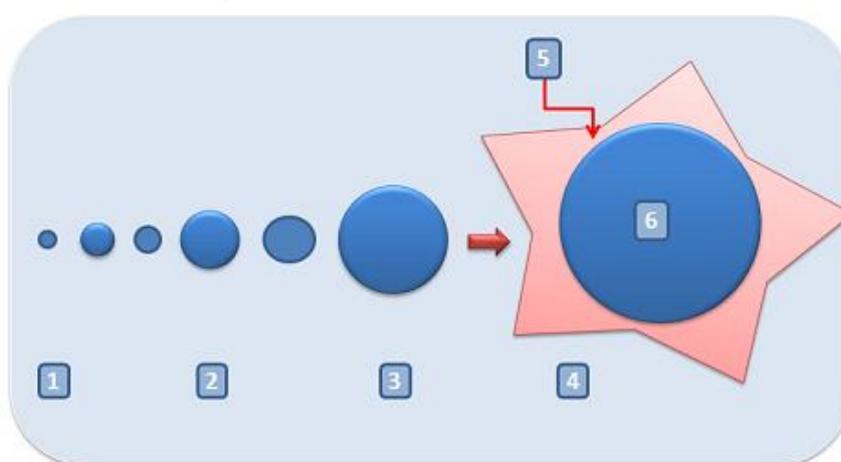
A oxidação sonoquímica (sonólise) se baseia no uso de ondas ultrassônicas de frequência acima dos limites da audição humana (> 16 kHz) para produzir um ambiente oxidativo (MAHAMUNI; ADEWUYI, 2010; WANG; XU, 2012), em que radicais muito reativos são formados na presença de diferentes gases e, também, pode ocorrer a combinação com outras técnicas (por exemplo, fotoquímica e eletroquímica) para degradação de poluentes presentes em águas residuais e efluentes industriais (RENEKER, 2012).

A radiação ultrassônica trata-se de vibrações acústicas cuja frequência situa-se na faixa de 16 kHz a 500 MHz. Sendo assim, utilizada na sonoquímica e em aplicações industriais é considerada de baixa frequência e situa-se entre 20 a 1000 KHz (RENEKER, 2012; MASON; BERNAL, 2012).

Como essa radiação requer somente a presença de um líquido, como água ou água saturada de gás, para transmitir sua energia, a sonoquímica pode ser considerada como uma técnica de ativação (RENEKER, 2012).

O principal processo que ocorre em solução é conhecido como cavitação acústica na qual envolve a formação, crescimento e colapso implosivo de bolhas de ar presente na solução (Figura 3).

Figura 3 - Esquema da sonólise, abrangendo a formação, o crescimento e o colapso implosivo de bolhas em um líquido



Fonte: Araújo et al., 2016

De acordo com a Figura 3 quando as ondas ultrassônicas incidem na solução a ser tratada, cavidades de bolhas são formadas, sendo: (1) formação da bolha; (2) a bolha aumenta em ciclos sucessivos; (3) a bolha alcança um tamanho instável, e (4) sofre colapso. Na interface entre o gás da bolha e o líquido da solução (5) pode-se alcançar temperaturas de aproximadamente 2000 K e (6) na parte interna da bolha pressões de aproximadamente 500 atm e temperaturas de até 5000 K podem ser atingidas, assim, como um mini reator (ARAÚJO et al., 2016).

As condições encontradas dentro das bolhas são suficientes tanto para degradação direta de poluentes, quanto para a formação de radicais hidroxilas através da pirólise de moléculas de água (equação 13). As reações que envolvem esses radicais podem ocorrer

dentro da bolha em colapso, na interface da bolha, e no líquido circundante (MASON, 2007; KLIMA, 2011).



Os radicais gerados reagem entre si para formar novas moléculas e radicais, ou migram para o seio do líquido agindo como oxidantes (equações 14-17). Na região interfacial da bolha a pirólise prevalece em altas concentrações de soluto, enquanto que as reações de radicais livres predominam em baixas concentrações de soluto (MASON, 2007).



Normalmente, o processo de degradação ocorre na região de interface da bolha. No líquido circundante não ocorre atividade sonoquímica primária. Poucos radicais livres migram para o seio do líquido e reagem com o substrato formando novos produtos. As moléculas presentes no meio, de acordo com suas concentrações e propriedades físicas, reagem com os radicais ou sofrem pirólise (MASON, 2007).

Dessa maneira, o processo sonoquímico pode ser utilizado com sucesso na descontaminação orgânica, desidratação de lodos, tratamento de água, purificação de ar, lixiviação de metal, por se tratar de um método compacto e transportável, podendo ser usado no local. Apresenta diversas vantagens em relação às tecnologias convencionais para remoção de poluentes, tais como baixa demanda de energia, ausência de produtos químicos ou tóxicos no processo, formação *in situ* das espécies oxidantes, além do processo poder ser realizado a temperatura ambiente e sem controle de pH (MASON, 2007).

A respeito da degradação/remoção de poluentes, a literatura mostra que é possível efetuar a degradação de várias classes de poluentes com a combinação de técnicas eletroquímicas a aplicação simultânea de radiação ultrassônica (YAQUB; AJAB, 2013). O processo de cavitação que o ultrassom proporciona também é utilizado para ativar catalisadores sólidos e aumentar a transferência de massa para a superfície do material.

Isto ocorre através da transferência da energia ultrassônica à solução que aumenta o movimento de espécies eletroativas até a superfície do eletrodo, diminuindo a camada de difusão (MASON, 2007; MASON; BERNAL, 2012). Sendo esse, o principal incentivo para o acoplamento do processo de ultrassom/cavitação ao processo eletroquímico, denominado de processo sonoeletroquímico.

3.6.PLANEJAMENTO EXPERIMENTAL

O planejamento de experimentos (em inglês *Design of Experiments*, DOE) representa um conjunto de ensaios estabelecido com critérios científicos e estatísticos, com o objetivo de determinar a influência de diversas variáveis nos resultados de um dado sistema ou processo (BUTTON, 2016).

É, portanto, uma técnica de extrema importância para a indústria, pois seu emprego permite resultados mais confiáveis economizando dinheiro e tempo, parâmetros fundamentais em tempos de concorrência acirrada. A sua aplicação no desenvolvimento de novos produtos é muito importante, onde uma maior qualidade dos resultados dos testes pode levar a um projeto com desempenho superior, seja em termos de suas características funcionais como também de sua robustez (TAHARA; ROZENFELD, 2014).

Segundo Sousa (2016), na terminologia básica para um planejamento de experimentos, destacam-se:

Fatores: características que podem ser variadas no sistema; como por exemplo os fatores do estudo em questão são: vazão da bomba, corrente elétrica e tempo de reação;

Níveis dos fatores: grau ou faixa de variação que um fator sofrerá. Os níveis são identificados por nível baixo (-1) e nível alto (+1);

Tratamento: combinações específicas dos níveis de diferentes fatores;

Ensaio: cada realização do experimento em uma determinada condição de interesse (tratamento) é denominada ensaio, isto é, um ensaio corresponde a aplicação de um tratamento a uma unidade experimental;

Resposta ou variável dependente: é a variável em que estamos interessados e sofre efeito dos diferentes fatores; como por exemplo a variável resposta do presente trabalho é a porcentagem de remoção de carbono orgânico total (COT);

Efeito principal: diferença média observada na resposta quando muda o nível do fator de controle investigado;

Efeito de interação: é a metade da diferença entre os efeitos principais de um fator nos níveis de outro fator;

Matriz de experimentos: é o plano formal construído para conduzir os experimentos. Nesta matriz são incluídos os fatores de controle, os níveis e tratamentos do experimento;

Aleatorização: é o processo de definir a ordem dos tratamentos da matriz experimental, através de sorteios ou por limitações específicas dos testes. Esse conceito também se refere ao processo de alocação do material e equipamento às diferentes condições de experimentação;

Repetição: é o processo de repetir cada uma das combinações (linhas) da matriz experimental sob as mesmas condições de experimentação. Segundo Montgomery (1991), este conceito permite encontrar uma estimativa do erro experimental.

Algumas vantagens quanto ao uso da ferramenta de Planejamento Fatorial são:

- Reduz o número de experimentos e melhora a qualidade da informação obtida através dos resultados. Ou seja, uma diminuição do trabalho e, conseqüentemente, do tempo e do custo final.
- Os fatores são analisados simultaneamente. Assim, pode-se verificar e quantificar efeitos sinérgicos e antagônicos entre os fatores de interesse.
- É possível otimizar mais de uma resposta ao mesmo tempo. Esse fato é uma das grandes vantagens do planejamento fatorial.
- Permite calcular e avaliar o erro experimental. Isto é fundamental para que se possa especificar o nível de confiança estatística com o qual pode estimar a reprodutibilidade do resultado desejado.

Existem diversos modelos para se efetuar um DOE, podendo-se variar os níveis e fatores (NOCERA, 2007). Quanto a análise dos resultados obtidos, técnicas estatísticas

devem ser usadas. A Análise de Variância (ANOVA) é uma técnica estatística na qual é possível avaliar, com confiança estatística, se os efeitos são significativamente diferentes de zero, e com isso concluir quais dos fatores que de fato, quando alterados, interferem na resposta (MITRA et al., 2016).

3.6.1. Planejamento fatorial 2^k

Segundo Juran et al. (1951), o planejamento fatorial 2^k é um experimento fatorial com k fatores, cada um deles com dois níveis. Neste tipo de experimento são efetuados testes com todas as possíveis combinações dos níveis dos fatores. Após a realização dos testes são caracterizados os efeitos principais e de interação dos fatores (COLOMBARI, 2004).

Para representar e interpretar graficamente os efeitos principais e de interação é necessário definir duas propriedades, conforme segue (DEVOR et al., 1992).

- O sinal (\pm) indica a direção do efeito, isto é, se a resposta aumenta ou decresce com a variação do nível de (-1) para (+1);
- A magnitude indica a intensidade do efeito.

Através da análise dos experimentos pela técnica fatorial 2^k pode-se indicar as principais tendências e determinar uma direção promissora para as experimentações subsequentes (OLIVEIRA, 1999; MONTGOMERY, 1991). Ademais, conforme Galdámez (2002) com esse tipo de experimento também é possível quantificar o erro experimental.

3.6.2. Planejamento Composto Central (PCC)

O Planejamento Composto Central (PCC) foi criado de modo a permitir encontrar o ponto de resposta máxima ou mínima, em ensaios com k fatores, cada um com cinco níveis e com um número de pontos inferior a outros tipos de delineamentos utilizados, por exemplo, o fatorial 2^k (MATEUS; BARBIN; CONAGIN, 2008).

Este tipo de planejamento consiste de uma parte referente ao planejamento fatorial 2^k , pontos axiais e pontos centrais. Os pontos centrais fornecem uma estimativa do erro puro e também informam sobre a existência, ou não, da curvatura no sistema em estudo (BREITKREITZ; SOUZA; POPPI, 2014).

4. METODOLOGIA

Os métodos estudados neste projeto produzem o radical hidroxila através da oxidação eletroquímica (eletrólise), de fonte de energia ultravioleta (UV) (fotólise) e de energia ultrassônica (sonólise).

Todos os experimentos, com exceção das análises de Carbono Orgânico Total (COT) e UPLC-MS (*UltraPerformance Liquid Chromatography coupled with Mass Spectrometry*), foram realizados no Laboratório de Processos Químicos Tecnológicos e Ambientais (LPQTA) no Instituto de Ciências Tecnológicas e Exatas, Unidade I da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Campus Univerdecidade (ICTE / UFTM).

As análises de Carbono Orgânico Total (COT) foram realizadas em colaboração com pesquisadores do Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo (IQSC/USP).

A avaliação por UPLC-MS (*UltraPerformance Liquid Chromatography coupled with Mass Spectrometry*) foi feita em parceria com a empresa Ourofino Agrociência em Uberaba-MG.

Além disso, foram efetuadas visitas aos hospitais que atendem pacientes oncológicos localizados na cidade de Uberaba – MG, sendo: o Hospital de Clínicas da UFTM e o Hospital Helio Angotti. Com finalidade de obter maior familiarização com o manuseio dos quimioterápicos e escolher um medicamento com base nos mais utilizados pelos hospitais, sendo definido o quimioterápico citarabina para estudo e análise neste trabalho.

4.1.SISTEMA SONOELETROQUÍMICO FOTO-ASSISTIDO

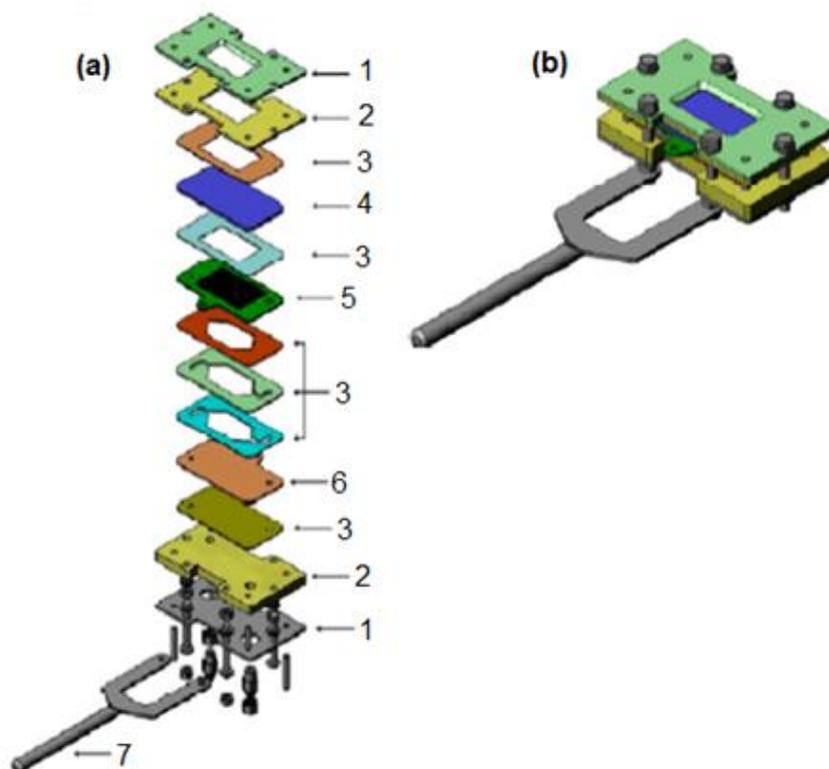
Devido ao trabalho realizado para a degradação do pesticida atrazina (PINTO et al., 2017) por esse grupo de pesquisa e o êxito na combinação das técnicas (eletroquímica, radiação ultravioleta e energia ultrassônica), o sistema sonoeletroquímico foto-assistido foi empregado nos testes de degradação visando comprovar a eficiência desta técnica também na degradação do quimioterápico citarabina.

Os ensaios foram realizados em uma célula eletroquímica de bancada com fluxo contínuo (Figura 4) por meio de uma bomba peristáltica (Masterflex® L/S™ 77200-60).

Utilizou-se cátodo de Ti e ânodo de Ti/Ru_{0,3}Ti_{0,7}O₂ (De Nora Brazil). O circuito foi ligado em fonte estabilizada para suprimento de energia elétrica. A célula foi montada com vários espaçadores de Viton e Teflon. Quando o eletrodo de trabalho foi irradiado, empregou-se fonte luminosa ultravioleta inserida diretamente na célula.

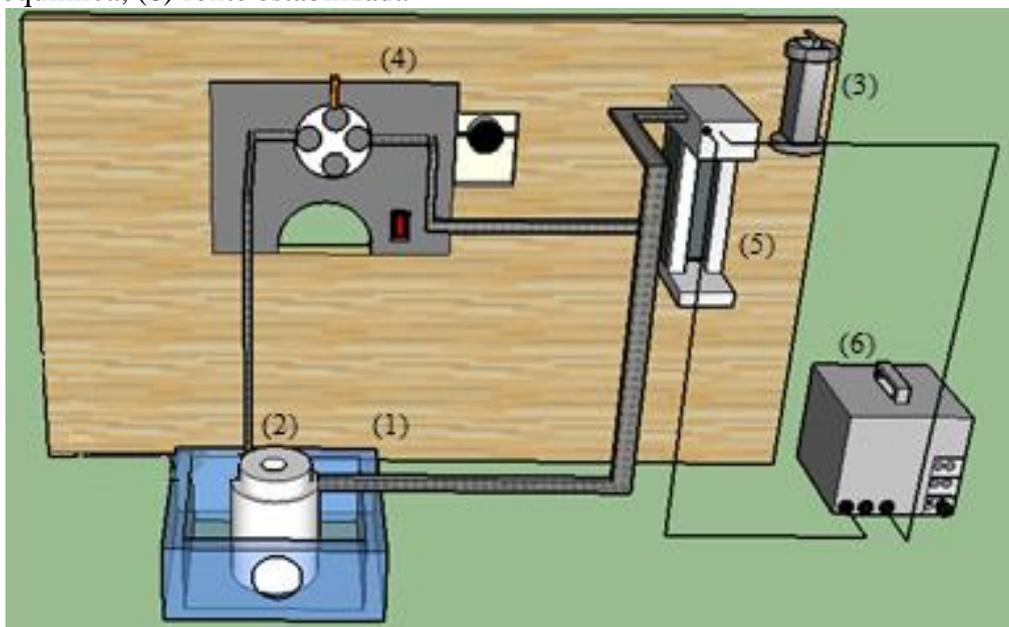
O espaçamento entre os eletrodos foi mantido em 4,36 mm (dois espaçadores, volume de 6,1 cm³), isso porque o uso de um único espaçador pode interferir no transporte de massa na reação, devido ao fato dos eletrodos ficarem muito próximos (ANTONELLI et al., 2017; MALPASS; MOTHEO, 2001). A Figura 5 apresenta o esquema geral do sistema sonoeletroquímico foto-assistido. Sendo que, para os ensaios de degradação fotoquímica (foto-assistido) a irradiação UV foi fornecida por uma fonte luminosa de raios ultravioleta (intensidade de 375 W), e nos ensaios de degradação que empregaram energia ultrassônica foi utilizado uma cuba ultrassônica (Cristofoli) com frequência de 42 kHz para emitir a radiação ultrassônica.

Figura 4 - Célula eletroquímica em fluxo contínuo: (a) Visão explodida: (1) Chapa externa de aço; (2) Espaçadores de Teflon; (3) Espaçadores de Viton; (4) Janela de quartzo; (5) Cátodo (Ti); (6) Ânodo e (7) Suporte. (b) Célula montada



Fonte: Adaptado de Gomes et al., 2011

Figura 5 - Esquema geral do sistema, sendo: (1) banho ultrassom; (2) reservatório da solução efluente; (3) fonte luminosa de radiação UV; (4) bomba; (5) célula eletroquímica; (6) fonte estabilizada



Fonte: Da Autora, 2016

4.2. ENSAIOS DE DEGRADAÇÃO

Parra (2013) afirma que a urina preparada artificialmente tem se mostrado um interessante meio para estudos que pretendem simular um determinado comportamento em urina natural. Como principal vantagem, ela possui composição próxima à da urina natural. Consciente de que grande parte dos fármacos são eliminados através da urina, esse meio possibilitaria avanços nos estudos de degradação eletroquímicas, uma vez que possui elevadas concentrações de sais como sulfatos, fosfatos e cloretos, capaz de elevar a degradação dos compostos poluentes por meio de oxidação indireta.

Creatinina anidra (P.A.), ureia (99-100) e os demais sais componentes da urina artificial foram obtidos da Labsynth[®]. O ácido pícrico (P.A.) e o p-dimetilaminobenzaldeído (P.A.) foram adquiridos da Casa do Laboratório Ltda (CasaLab). O quimioterápico citarabina foi adquirido da empresa Sigma Aldrich[®]. Todos os reagentes foram utilizados como recebidos, ou seja, nenhuma purificação adicional foi realizada.

As concentrações que foram empregadas na preparação da urina artificial estão descritas na Tabela 4. Além dos compostos inorgânicos, a ureia e a creatinina foram empregadas na composição como principais representantes dos compostos orgânicos

nitrogenados presentes na urina, sendo ambas usualmente monitoradas em análises clínicas para avaliação de algumas disfunções renais, musculares e da tireoide. A creatinina é uma substância derivada do metabolismo da creatina, uma proteína que está presente nos músculos, e é produzida no organismo de acordo com o nível de massa muscular. A creatinina é uma substância inerte no sangue, sendo produzida e eliminada constantemente pelo organismo (CONSULTA REMÉDIOS, 2017).

A concentração de creatinina na urina artificial utilizada no presente estudo foi de $1,1 \text{ g.L}^{-1}$. De acordo com Mazzachi et al. (2000) a concentração de creatinina na urina varia de $0,28\text{-}2,17 \text{ g.L}^{-1}$, em mulheres, e de $0,39\text{-}2,59 \text{ g.L}^{-1}$, em homens, quando analisada na primeira urina recolhida pela manhã. A ureia é outro composto orgânico presente em grande quantidade na urina, sendo o produto final do metabolismo das proteínas e aminoácidos e responsável por 80-90% do nitrogênio excretado em humanos (LAUBE; MOHR; HESSE, 2001.). Na urina a concentração de ureia pode variar de 19 a 35 g.L^{-1} de acordo com Solich et al. (1989) e com base em Parra (2013) adotou-se a concentração de ureia de 25 g.L^{-1} .

Tabela 4 - Concentrações dos componentes presentes na urina produzida artificialmente

Substância	Concentração (g.L^{-1})
$\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1,103
NaCl	2,925
Na_2SO_4	2,25
KH_2PO_4	1,40
KCl	1,60
NH_4Cl	1,00
Ureia	25,00
Creatinina	1,10
pH	6,0

Fonte: Laube; Mohr; Hesse, 2001.

Já quanto à concentração do quimioterápico citarabina empregado no processo de degradação, efetuou-se cálculos para obter uma concentração próxima a proveniente do efluente de um hospital, com intuito de simular uma degradação mais próxima das condições reais. Esses cálculos foram realizados com base em valores médios da dose habitual e excretada pelo paciente tratado com citarabina, do número de pessoas diagnosticadas e que fazem uso do medicamento em um dia e do volume de água gasto em um hospital por leito para determinar a concentração a qual foi aplicada neste trabalho.

Sabendo que a dose habitual da citarabina em combinação com outros agentes quimioterápicos antineoplásicos por infusão intravenosa é de 100 mg.m^{-2} da área de superfície corporal (SC), sendo que a superfície corporal de uma pessoa é calculada pela equação 19:

$$SC_{(m^2)} = 0,007184 \cdot h^{0,725} \cdot m^{0,425} \quad (19)$$

Sendo “h” a altura em centímetros e “m” a massa corporal de uma pessoa em quilogramas (DUBOIS; DUBOIS, 1916).

Adotou-se que as médias de massa corporal e da altura das mulheres é de 60 kg e 1,60 m, respectivamente, e dos homens de 70 kg e 1,70 m, respectivamente. Desta forma, utilizou-se como valores médios a massa corporal de 65 kg e altura de 1,65 m, obtendo por intermédio da equação 19 o valor de SC de $1,72 \text{ m}^2$. Como são inseridos no organismo 100 mg.m^{-2} da área de superfície corporal ($1,72 \text{ m}^2$), têm-se que 172 mg de citarabina são inseridos no organismo de um paciente. Sabendo que 10% do composto é excretado na urina como citarabina inalterada, têm-se 17,2 mg do quimioterápico é excretado pelo paciente no efluente hospitalar. Conforme já mencionado, grande parte dos hospitais consomem cerca de duzentos a mil litros de água por leito em um dia, adotando-se, assim, um valor de 400 litros de água por leito em um dia, gerando uma concentração de poluente de $4,3 \cdot 10^{-2} \text{ mg.L}^{-1}$ por paciente. Com base em informações coletadas de ambos os hospitais, adotou-se uma média de 70 pacientes por dia que realizam o tratamento com a citarabina.

Sendo assim, os valores foram correlacionados para obter uma estimativa da concentração do composto em questão presente no efluente hospitalar, obtendo como resultado a concentração de 3 mg.L^{-1} .

4.3. ANÁLISES

As análises da degradação do quimioterápico e da formação de novos produtos de reação foram realizadas por técnicas da área de Química Ambiental, sendo elas:

- Espectroscopia na região UV/visível.
- Carbono Orgânico Total (COT)
- UPLC-MS (*UltraPerformance Liquid Chromatography coupled with Mass Spectrometry*)

Além disso, medidas de pH e de titulação iodométrica, de acordo com a metodologia padrão (APHA/AWWA/WEF, 2005), completaram a coleta de dados utilizados para a análise.

4.3.1. Produção de espécies de cloro livre

A quantificação das espécies de cloro livre (ECL) produzidas foi realizada por um método indireto através da titulação iodométrica. Com o volume de reagente gasto na titulação, foi possível determinar a quantidade de cloro residual total (concentração de cloro), conforme metodologia padrão (APHA/AWWA/WEF, 2005).

O método indireto para determinação iodométrica de quantificação de cloro livre produzido consiste na dosagem de espécies oxidantes pela adição de um excesso de iodeto (I^-). As substâncias que possuem potenciais de redução menores que o do sistema I_2/I^- (equação 20) são oxidados pelo iodo e, portanto, podem ser titulados com uma solução-padrão desta substância. Por outro lado, os íons iodeto exercem uma ação redutora sobre sistemas fortemente oxidantes, com a formação de quantidade equivalente de iodo. O iodo liberado é então titulado com uma solução padrão de tiosulfato de sódio.



O indicador usado na iodometria é uma suspensão de amido que em presença de iodo adquire uma coloração azul intensa. Na realidade esta cor é devido à adsorção de íons triiodeto (I_3^-) pelas macromoléculas do amido, segundo a equação (21).



Esta solução, por sua vez, se não preservada convenientemente, decompõe-se em poucos dias principalmente por causa de ações bacterianas. Os produtos de sua decomposição podem consumir iodo e também interferir nas propriedades indicadoras de amido. Evita-se a ação bacteriana adicionando-se iodeto de mercúrio como preservativo.

Uma vantagem do uso de amido como indicador é o seu baixo custo, mas ele apresenta algumas desvantagens: é pouco solúvel em água fria, em soluções muito diluídas apresenta um ponto final pouco seguro e sofre hidrólise em soluções ácidas. É

por esta razão que em titulações iodométricas a solução de amido deve ser adicionada bem próximo do ponto final (BACCAN et al., 2001).

Os reagentes utilizados foram:

- O ácido acético PA
- Cristais de iodeto de potássio (KI).
- Tiosulfato de sódio padrão ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$), 0,01 M.
- Solução indicadora de amido: Pesou-se 1 g de amido de milho, e adicionou-se 100 mL de água fervente, a qual depois de homogeneização deixou-se em descanso até decantar. Após resfriado o sobrenadante foi utilizado como indicador.

Quanto ao procedimento, um volume de amostra de 1 mL foi retirado do processo após decorridos o tempo estipulado de degradação, e foi transferido para um erlenmeyer. Adicionou-se 5 mL de ácido acético PA e 10 mL de água destilada. Em seguida, adicionou-se cerca de 1g de KI à solução, a qual ficou amarelada. Essa solução foi titulada com uma solução de tiosulfato de sódio até a cor amarela do iodo diminuir significativamente. Posteriormente, adicionou-se 1 mL da solução de amido e titulou-se até que a cor azul diminuísse, ficando com uma tonalidade esbranquiçada.

Anotou-se o volume gasto na titulação para posteriores cálculos por meio da equação 22, e assim, descobrir a produção de cloro livre produzida.

$$mgCl/L = \frac{A \cdot N \cdot 35450}{mL \text{ amostra}} \quad (22)$$

Sendo:

A (titulação por amostra dado em mL)

N (normalidade da solução de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) = 0,01M

Volume da amostra = 1 mL

Vale salientar que a titulação foi realizada rapidamente, logo após a coleta da amostra e, também, sempre mantendo agitação.

4.3.2. Eficiência de corrente (EC)

Os resultados de concentração de cloro foram utilizados para determinar a carga de cloro e obter a eficiência de corrente do processo.

Para isso, foi calculada a quantidade de energia desprendida na produção de cloro, ou seja, a carga de cloro (Q_{Cl}) (equação 23), em que a massa de cloro (m_{Cl}) é referente a um volume de amostra de 300 mL. A carga de elétrons (Q_e) para a reação (equação 6) vale $1,93 \cdot 10^5$ Coulomb e a massa molar do gás cloro (MM_{Cl_2}) é $70,9 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$.

$$Q_{Cl} = \frac{Q_e \cdot m_{Cl_2}}{MM_{Cl_2}} \quad (23)$$

Assim, com os valores da carga de cloro (Q_{Cl}), a carga total (Q_T) foi calculada para os valores de corrente elétrica 0,5 e 1,0 A, de acordo com a equação 24, onde i é a corrente elétrica (A) e t é o tempo de reação (s). Sabe-se que a Q_T é a carga total gasta no processo, composta pela Q_{Cl} e $Q_{Residual}$ (carga residual).

$$Q_T = i \cdot t \quad (24)$$

A eficiência de corrente (EC) foi calculada utilizando a equação 25.

$$EC (\%) = \frac{Q_{Cl}}{Q_T} 100 \quad (25)$$

4.3.3. Carbono orgânico total (COT)

O teste de carbono orgânico total avalia o conteúdo orgânico total presente em uma amostra, sendo a quantidade de carbono ligado a um composto orgânico expresso pela diferença entre o carbono total existente na amostra e o carbono inorgânico, referente aos carbonatos e bicarbonatos. Esse carbono consome oxigênio dissolvido na água ao se oxidar, tornando a quantificação do COT um bom indicador, intimamente relacionado com a matéria orgânica existente nos meios hídricos e bastante empregado para avaliar a eficiência da degradação de compostos orgânicos e de tratamento de efluentes industriais (PEREIRA, 2011).

Esse teste é usado para definir os átomos de carbono ligados organicamente em substâncias dissolvidas e não-dissolvidas. Para determinar o nível de COT, em alguns equipamentos, a matéria orgânica sofre decomposição térmica na presença de oxigênio,

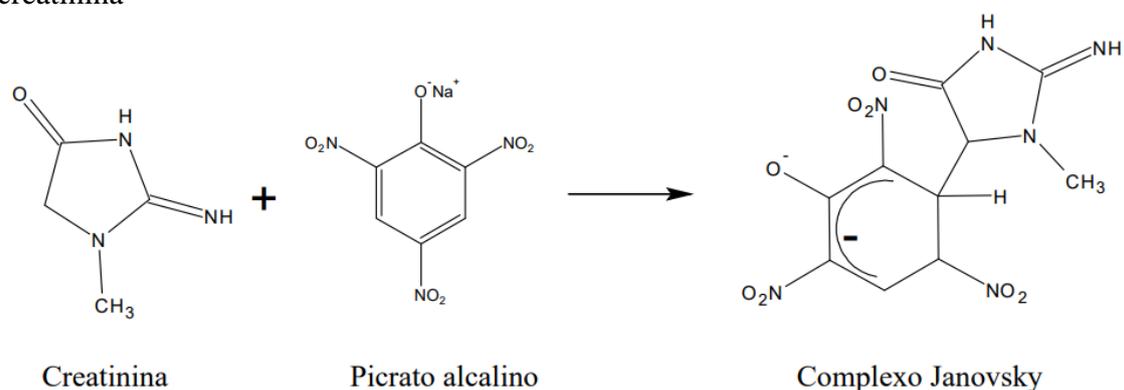
gerando dióxido de carbono, o qual é analisado pela interação com a radiação infravermelha. Dessa maneira, o carbono orgânico contido no meio pode ser quantificado a partir da quantidade de dióxido de carbono, determinando-se a matéria orgânica removida (MOREIRA, 2011).

As análises de COT para monitorar a porcentagem de mineralização foram realizadas antes e depois de cada tratamento com o objetivo de avaliar a remoção total dos compostos orgânicos presentes. Essas análises foram feitas em um analisador de carbono Sievers InnovOx, General Electric Company que pertence ao Laboratório de Desenvolvimento de Tecnologias Ambientais (LDTAmb), do IQSC/USP.

4.3.4. Análise de creatinina

A creatinina foi determinada na urina artificial pelo método da reação de Jaffé modificado (CAMPINS et al., 2001). A determinação ocorreu a partir da reação entre um complexo denominado picrato alcalino com a creatinina presente na amostra coletada, formando outro complexo de coloração vermelho-alaranjado (Figura 6), que pode ser detectado por espectrofotometria em 486 nm, sendo que a intensidade do sinal está relacionada à concentração de creatinina na amostra.

Figura 6 - Reação de formação do complexo de Janovsky para determinação de creatinina



Fonte: Adaptado de Butler, 1975

Sendo assim, o método foi adaptado para as análises da creatinina residual durante as degradações do quimioterápico em urina artificial e consistiu na reação entre 150 μ L de cada alíquota retirada durante a eletrólise (previamente diluída 5 vezes) e, 1 mL de picrato alcalino, sendo que foram adicionados 1,35 mL de água destilada para obtenção de um volume final igual a 2,50 mL. O reagente picrato alcalino foi preparado

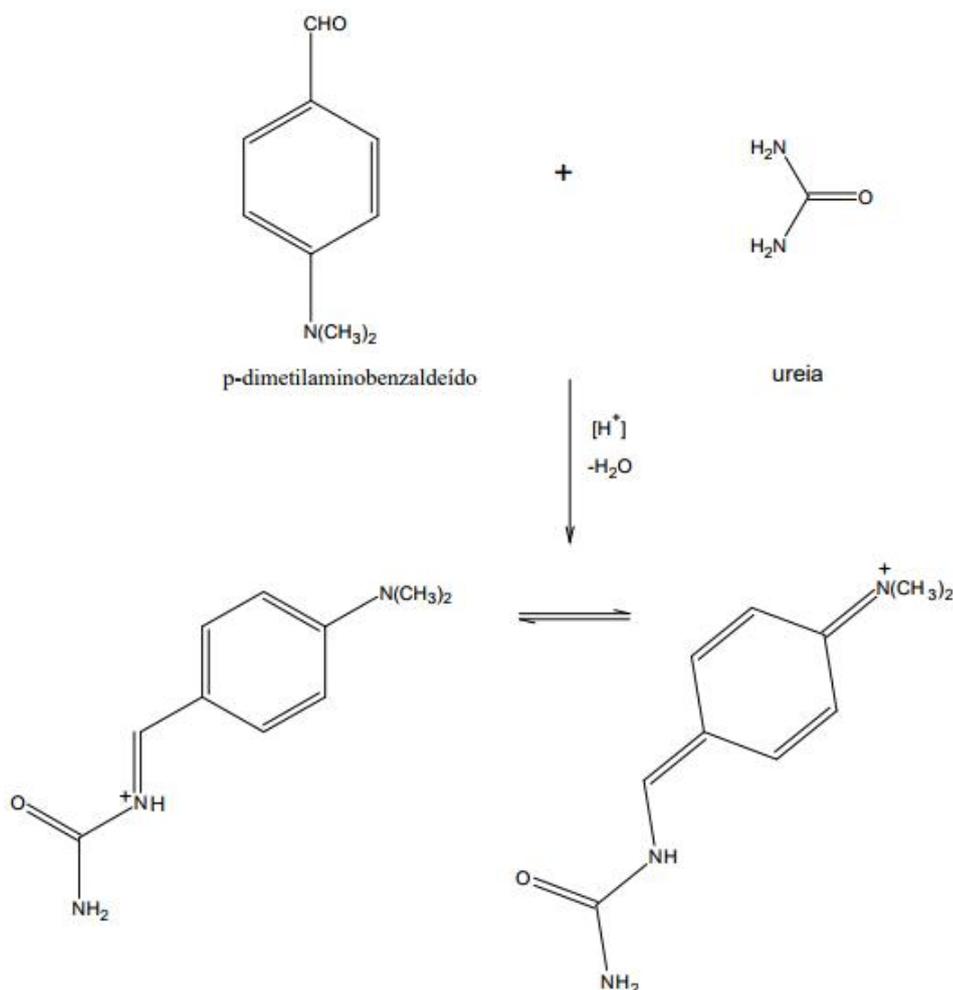
misturando 90 ml de ácido pícrico ($2,08 \cdot 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$) e 10 ml de solução estoque de hidróxido de sódio $5,00 \text{ mol.L}^{-1}$.

As determinações da absorvância do complexo vermelho-alaranjado formado foram feitas em comprimento de onda (λ) = 486 nm após 40 min de reação (BUTLER, 1975). A concentração foi determinada a partir de uma curva de calibração em que a concentração da creatinina foi variada de 0,19 a 3 mg.L^{-1} .

4.3.5. Análise de ureia

A ureia também foi determinada por método espectrofotométrico baseado na produção de um composto de coloração amarelo-esverdeado quando uma solução (0,5 ml) contendo 4% (m/v) de p-dimetilaminobenzaldeído e 4% (v/v) de ácido sulfúrico em etanol absoluto é adicionada a uma solução de ureia (Figura 7) (KNORST, 1997).

Figura 7 - Reação de formação do complexo para determinação de ureia



Fonte: Adaptado de Knorst, 1997

Assim, no presente estudo, a determinação da ureia residual consistiu na reação entre 1,50 mL de amostra (previamente diluída 50 vezes) e 0,50 mL de solução alcoólica e acidificada de p-dimetilaminobenzaldéido, adicionando 0,50 mL de água para perfazer um volume final de 2,50 mL. Após 10 min de reação, a determinação da concentração do composto amarelado formado foi realizada em 422 nm, utilizando como referência uma curva de calibração em que a concentração da ureia foi variada de 26,25 a 420 mg.L⁻¹.

As análises de creatinina e ureia foram realizadas no espectrofotômetro MultSpec-1501 da Shimadzu, empregando uma cubeta de quartzo de caminho óptico de 1 cm.

4.3.6. Análise da citarabina

A citarabina foi analisada por UPLC-MS (*UltraPerformance Liquid Chromatography coupled with Mass Spectrometry*), feita em parceria com a empresa Ourofino Agrociência em Uberaba-MG. Para a avaliação cromatográfica foi utilizado um equipamento UHPLC Acquity com espectrômetro de massas Xevo TQ-s Micro (Waters). As condições cromatográficas utilizadas para análise foram: Modo de ionização positivo (ESI), Temperatura do gás de dessolvatação (N₂): 500 °C, Fluxo do gás de dessolvatação (N₂): 900 L/h, Voltagem do capilar: 4kV, Voltagem do cone: 10 V, Fluxo de gás N₂ no cone: 50 L/h, Analisador triplo quadrupolo operado no modo SCAN e modo MRM transição monitorada 244 m/z para 112 m/z, Solvente de lavagem da agulha: 100% Metanol, Coluna HSST3 (100 x 2,1) mm e 1,8µm de diâmetro de partícula, Temperatura da coluna: 40 °C, Fase móvel: Fase A (Solução de ácido fórmico 0,1%) Fase B (Metanol), Gradiente de fase móvel: conforme Tabela 5.

Tabela 5 - Gradiente da fase móvel utilizado para a avaliação por UPLC-MS da citarabina em urina artificial

Tempo (min)	Fase A (%)	Fase B (%)	Fluxo (mL/min)
0,0 a 2,0	100	15	0,3
2,0 a 2,1	15	85	0,3
2,1 a 4,0	15	85	0,3
4,0 a 4,1	85	15	0,3
4,1 a 5,0	15	100	0,3

Fonte: Elaborado pela Autora, 2018

4.3.7. Consumo energético (CE)

O consumo energético (CE) foi calculado nos experimentos para determinação do custo energético no ponto ótimo de degradação. O consumo energético trata-se de um importante fator que estima a quantidade de energia necessária no processo eletroquímico para a remoção do composto orgânico durante o tratamento de um determinado volume de solução. O cálculo desse parâmetro (CE [kWh.m⁻³]) foi efetuado por meio da equação 26 (STETER et al., 2014):

$$CE = \frac{i.U.t}{1000V} \quad (26)$$

onde *i* é a corrente aplicada (A), *U* é o potencial da célula (V), *t* é o tempo de eletrólise (h), 1000 é a constante de proporcionalidade, e *V* é o volume da solução a ser tratada (m³).

4.4. PLANEJAMENTO EXPERIMENTAL

O delineamento experimental e a análise dos dados foram efetuados utilizando o software STATISTICA[®] 7 - licença do Programa de Pós-Graduação Multicêntrico de Química de Minas Gerais da UFTM (PPGMQMG/UFTM).

4.4.1. Planejamento fatorial 2ⁿ (n=3)

O planejamento fatorial 2³ com três variáveis foi realizado para investigar a influência das variáveis sobre a mineralização das amostras, por meio da porcentagem de remoção de carbono orgânico total (COT), bem como as possíveis interações de uns fatores com os outros. As variáveis analisadas foram: vazão da bomba, corrente elétrica e tempo de reação.

Os testes iniciais e os dados encontrados na literatura (ANTONELLI et al., 2017; PINTO et al.; 2017) determinaram a escolha dos módulos dos níveis dessas variáveis. Em relação à vazão da bomba foram definidos para o nível inferior um valor de 3,24 mL.min⁻¹ e para o nível superior um valor de 4,67 mL.min⁻¹. Para a variável corrente elétrica foram adotados valores baixos, tendo em vista o menor consumo energético, para o nível inferior um valor de 0,5 A (3,6.10⁻² A.cm⁻²) e para o nível superior um valor de 1 A (7,1.10⁻² A.cm⁻²). Para a variável tempo, testes preliminares foram

realizados com base na geração das espécies de cloro livre do sistema, e foram adotados os valores de 30 e 60 min.

Foram realizados 8 experimentos em duplicata com réplicas em todos os pontos, totalizando em 16 ensaios, em que os níveis de cada variável são mostrados na Tabela 6, e os experimentos de acordo com a matriz experimental desse planejamento (Tabela 7), gerada por meio do software STATISTICA® 7. Vale ressaltar que os experimentos foram realizados de forma randomizada.

Tabela 6 - Variáveis com os valores codificados e reais do planejamento fatorial $2^{n=3}$

Variáveis	Símbolos	Valores reais dos níveis codificados	
		-1	+1
Vazão da bomba (mL.min ⁻¹)	X ₁	3,24	4,67
Corrente elétrica (A)	X ₂	0,5	1
Tempo (min)	X ₃	30	60

Fonte: Elaborado pela Autora, 2017

Tabela 7 - Matriz experimental para o planejamento fatorial $2^{n=3}$

Amostras	Vazão da bomba (mL.min ⁻¹)	Corrente elétrica (A)	Tempo (min)
1	4,67 (1)	0,5 (-1)	60 (1)
2	4,67 (1)	0,5 (-1)	60 (1)
3	4,67 (1)	1,0 (1)	60 (1)
4	4,67 (1)	1,0 (1)	60 (1)
5	3,24 (-1)	0,5 (-1)	60 (1)
6	3,24 (-1)	0,5 (-1)	60 (1)
7	3,24 (-1)	1,0 (1)	60 (1)
8	3,24 (-1)	1,0 (1)	60 (1)
9	4,67 (1)	0,5 (-1)	30 (-1)
10	4,67 (1)	0,5 (-1)	30 (-1)
11	4,67 (1)	1,0 (1)	30 (-1)
12	4,67 (1)	1,0 (1)	30 (-1)
13	3,24 (-1)	0,5 (-1)	30 (-1)
14	3,24 (-1)	0,5 (-1)	30 (-1)
15	3,24 (-1)	1,0 (1)	30 (-1)
16	3,24 (-1)	1,0 (1)	30 (-1)

Fonte: Elaborado pela Autora, 2017

Seguindo as especificações desse planejamento, as soluções de urina artificial contendo o poluente citarabina (volume total do efluente tratado de 300 mL) foram preparadas, o espaçamento entre os eletrodos da célula (4,36 mm), o banho ultrassônico (42 kHz) e a intensidade de luz ultravioleta (375 W) foram ajustados (Tabela 8).

Ajustou-se também as variáveis do planejamento, vazão da bomba e corrente elétrica, conforme matriz experimental (Tabela 7) e em seguida o sistema sonoeletroquímico foto-assistido foi acionado.

Tabela 8 - Constantes para o planejamento experimental

Constantes	Valores
Espaçamento entre os eletrodos	4,36 mm
Frequência ultrassônica	42 kHz
Intensidade de radiação ultravioleta	375 W
Volume de amostra	300 mL

Fonte: Elaborado pela Autora, 2017

4.4.2. Planejamento composto central (PCC)

A fim de obter as condições ótimas para os ensaios de degradação, ou seja, os valores ideais para corrente elétrica, vazão da bomba e tempo de degradação para o processo sonoeletroquímico foto-assistido, foi realizado um planejamento composto central (PCC). Na realização do PCC utilizou-se as mesmas condições iniciais para espaçamento entre os eletrodos da célula (4,36 mm), intensidade da frequência ultrassônica (42 kHz), a intensidade de radiação ultravioleta (375 W) e o mesmo volume de amostra (300 mL).

A matriz experimental foi gerada no software STATISTICA[®] 7 com base nos dados obtidos pelo planejamento fatorial 2^3 . As variáveis seguiram as especificações adotadas e o sistema sonoeletroquímico foto-assistido foi ativado. Em seguida, foram realizadas as análises da mesma forma que foram empregadas no planejamento fatorial 2^3 .

A Tabela 9 apresenta os níveis de cada variável estudada no planejamento composto central ortogonal. A matriz experimental desse planejamento foi gerada a partir desses dados, obtendo-se 10 experimentos com duas réplicas no ponto central, totalizando 12 análises (Tabela 10).

Tabela 9 - Variáveis com os valores reais e codificados para o planejamento composto central

Fatores	Símbolos	Valores reais dos níveis codificados				
		- α	-1	0	+1	+ α
Corrente elétrica (A)	X1	1,4	1,5	2,0	2,5	2,6
Tempo (min)	X2	23,7	30	60	90	96,3

Fonte: Elaborado pela Autora, 2017

Tabela 10 - Matriz experimental para o planejamento composto central

Amostras	Corrente elétrica (A)	Tempo (min)
1	1,5 (-1)	30 (-1)
2	1,5 (-1)	90 (1)
3	2,5 (+1)	30 (-1)
4	2,5 (+1)	90 (+1)
5	1,4 (- α)	60 (0)
6	2,6 (+ α)	60 (0)
7	2,0 (0)	23,7 (- α)
8	2,0 (0)	96,3 (+ α)
9 (C)	2,0 (0)	60 (0)
10 (C)	2,0 (0)	60 (0)
11 (C)	2,0 (0)	60 (0)
12 (C)	2,0 (0)	60 (0)

Fonte: Elaborado pela Autora, 2017

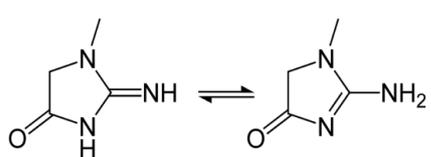
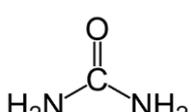
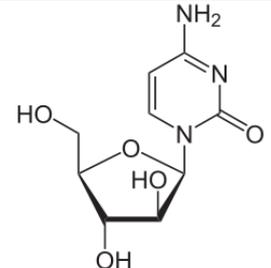
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. PLANEJAMENTO FATORIAL 2³

Utilizou-se a remoção de COT como variável resposta do planejamento fatorial, podendo assim, analisar a mineralização de todos os poluentes orgânicos presentes no efluente estudado (Tabelas 11 e 12).

O teste de COT consiste em uma análise para monitorar a remoção de matéria orgânica, sabendo que os compostos orgânicos presentes no efluente em questão são: creatinina, ureia e o quimioterápico citarabina.

Tabela 11 - Cálculo teórico de COT da amostra inicial

Creatinina	Ureia	Citarabina
<chem>C4H7N3O</chem>	<chem>(NH2)2CO</chem>	<chem>C9H13N3O5</chem>
113,118 g.mol ⁻¹	60,07 g.mol ⁻¹	243,217 g.mol ⁻¹
		
Massa de carbono: 4.12 = 48 g.mol ⁻¹	Massa de carbono: 1.12 = 12 g.mol ⁻¹	Massa de carbono: 9.12 = 108 g.mol ⁻¹
Conc. na urina de 1100 mg.L ⁻¹	Conc. na urina de 25000 mg.L ⁻¹	Conc. na urina de 3 mg.L ⁻¹
COT = (48/113,118).1100	COT = (12/60,07).25000	COT = (108/243,217).3
COT = 466,7692 mg.L ⁻¹	COT = 4994,173 mg.L ⁻¹	COT = 1,3 mg.L ⁻¹
COT _{teórico} = 5462,25 mg.L ⁻¹		

Fonte: Elaborado pela Autora, 2017

Além disso, efetuou-se análises de pH para complementar a coleta de dados, obtendo-se que os valores de pH das soluções tratadas permaneceram na faixa de 6,50 a 6,80 depois dos ensaios de degradação, valores estes dentro dos limites estabelecidos pela Resolução CONAMA n° 357 (CONAMA, 2005).

Os valores obtidos para a variável resposta, porcentagem de remoção de carbono orgânico total (COT), em cada experimento, estão indicados na Tabela 12.

Tabela 12 - Resultados de remoção de COT do planejamento fatorial 2³

Experimentos	Vazão da bomba (mL.min⁻¹)	Corrente elétrica (A)	Tempo (min)	Remoção de COT (%)
1	4,67 (+1)	0,5 (-1)	60 (+1)	1,11
2	4,67 (+1)	0,5 (-1)	60 (+1)	0,92
3	4,67 (+1)	1,0 (+1)	60 (+1)	7,19
4	4,67 (+1)	1,0 (+1)	60 (+1)	6,27
5	3,24 (-1)	0,5 (-1)	60 (+1)	13,65
6	3,24 (-1)	0,5 (-1)	60 (+1)	9,59
7	3,24 (-1)	1,0 (+1)	60 (+1)	23,43
8	3,24 (-1)	1,0 (+1)	60 (+1)	20,48
9	4,67 (+1)	0,5 (-1)	30 (-1)	6,67
10	4,67 (+1)	0,5 (-1)	30 (-1)	7,78
11	4,67 (+1)	1,0 (+1)	30 (-1)	8,70
12	4,67 (+1)	1,0 (+1)	30 (-1)	2,04
13	3,24 (-1)	0,5 (-1)	30 (-1)	8,15
14	3,24 (-1)	0,5 (-1)	30 (-1)	8,15
15	3,24 (-1)	1,0 (+1)	30 (-1)	10,56
16	3,24 (-1)	1,0 (+1)	30 (-1)	10,37

Fonte: Elaborado pela Autora, 2017

A literatura descreve resultados mais expressivos na remoção de matéria orgânica em sistemas onde a degradação é realizada em meio aquoso contendo NaCl como eletrólito suporte. Segundo Pinto et al. (2017), o método que utiliza as três técnicas em combinação, denominado de degradação sonoeletrólítica foto-assistida, promoveu remoção mais eficiente do poluente analisado (pesticida atrazina), conseguindo a remoção de COT de ~ 98% e remoção de atrazina para níveis abaixo do limite de detecção (> 99%) em menos de 30 minutos de tratamento com eletrólito suporte contendo apenas NaCl. Este fato pode ser explicado devido a presença de creatinina e ureia interferirem no processo eletroquímico, devido a diminuição dos sítios eletroativos do eletrodo e fazerem com que a degradação apresente velocidades de reação e remoção de poluentes mais baixos do que em meio aquoso contendo NaCl como eletrólito suporte (Parra, 2013).

No estudo de Parra (2013) os resultados mostraram que o decaimento do antibiótico tetraciclina em meio aquoso contendo NaCl como eletrólito suporte se ajustou a uma cinética com valores das constantes de velocidade superiores aos obtidos em meio a urina artificial (aproximadamente 16 vezes). Isto se deve ao fato desse meio proporcionais maior quantidade de espécies de cloro ativo eletrogeradas livres para

reagir apenas com a tetraciclina como composto orgânico e também, a menor obstrução dos sítios ativos em meio aquoso, uma vez que a creatinina e a ureia estão ausentes. Assim, foram alcançadas remoções superiores a 98% em apenas 45 e 10 minutos.

As variáveis independentes e dependentes foram analisadas pelo software STATISTICA® 7 com um intervalo de confiança de 95%. O parâmetro utilizado para analisar a significância de cada variável e da interação entre elas é o parâmetro p. Sendo que, quanto menor o valor de p ($p < 0,05$) maior será a significância estatística do coeficiente correspondente. A Tabela 13 indica os valores obtidos para o parâmetro p, como também os valores dos coeficientes e do erro quadrado acumulado, com valor de R^2 igual a 0,90174.

Tabela 13 - Relações de regressão obtida pelo programa STATISTICA® para cada resposta monitorizada no planejamento 2³

Fator	Efeito	p	Coefficiente	Erro quadrado acumulado
Média	9,06	0,00	9,06	0,53
(X ₁) Vazão da bomba	-4,95	0,00	-2,48	0,53
(X ₂) Corrente elétrica	4,13	0,00	2,06	0,53
(X ₃) Tempo	2,53	0,04	1,26	0,53
(X ₁ X ₂)	-0,11	0,92	-0,05	0,53
(X ₁ X ₃)	-7,96	0,00	-3,98	0,53
(X ₂ X ₃)	3,89	0,01	1,95	0,53

Fonte: Elaborado pela Autora, 2017

Para uma análise mais refinada dos efeitos das variáveis e de suas interações, foi realizada uma eliminação gradual dos termos não significativos estatisticamente, sendo retirados o termo da interação entre vazão da bomba e corrente elétrica entre os eletrodos (X₁X₂), conforme apresentado na Tabela 14.

Tabela 14 - Relações de regressão obtida pelo STATISTICA® para cada resposta monitorizada, com a eliminação dos termos não significativos no planejamento 2³

Fator	Efeito	p	Coefficiente	Erro quadrado acumulado
Média	9,06	0,00	9,06	0,53
(X ₁) Vazão da bomba	-4,95	0,00	-2,48	0,53
(X ₂) Corrente elétrica	4,13	0,00	2,06	0,53
(X ₃) Tempo	2,53	0,04	1,26	0,53
(X ₁ X ₃)	-7,96	0,00	-3,98	0,53
(X ₂ X ₃)	3,89	0,01	1,95	0,53

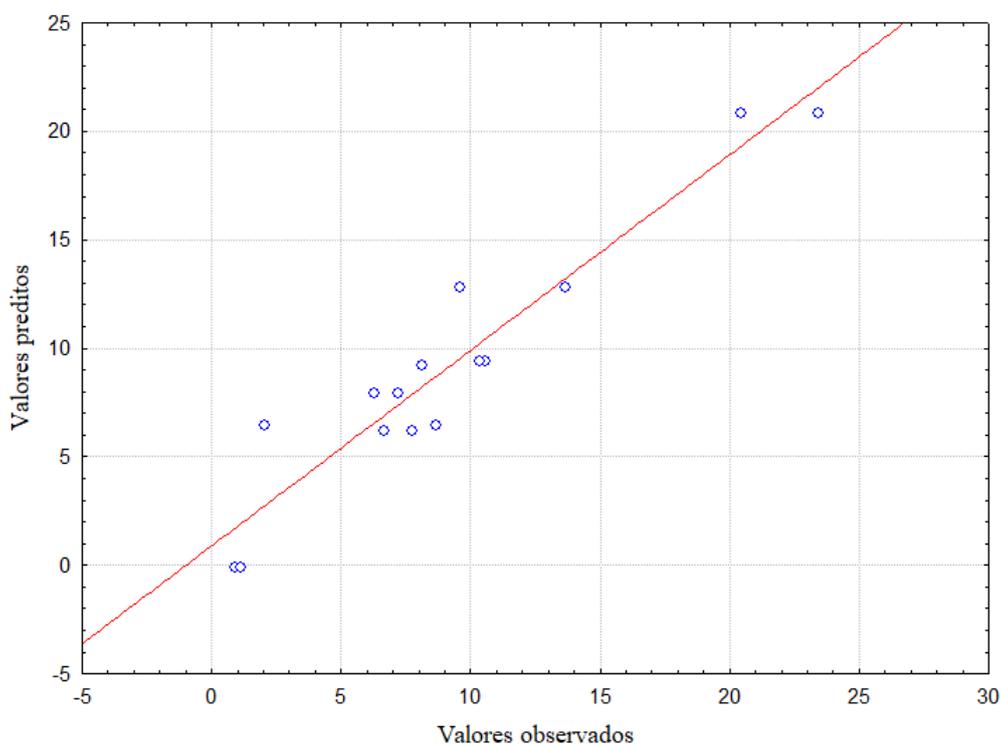
Fonte: Elaborado pela Autora, 2017

Gerando o modelo simplificado expresso pela equação 28, com um valor de R^2 igual a 0,90165.

$$\%COT = 9,06 - 4,95X_1 + 4,13X_2 + 2,53X_3 - 7,96X_1X_3 + 3,89X_2X_3 \quad (28)$$

O gráfico dos valores preditos em função dos valores observados, indicado na Figura 8, foi construído com a finalidade de conferir o ajuste do modelo. De acordo com esse gráfico pode-se observar que os pontos experimentais acompanham o modelo determinado pelo planejamento experimental.

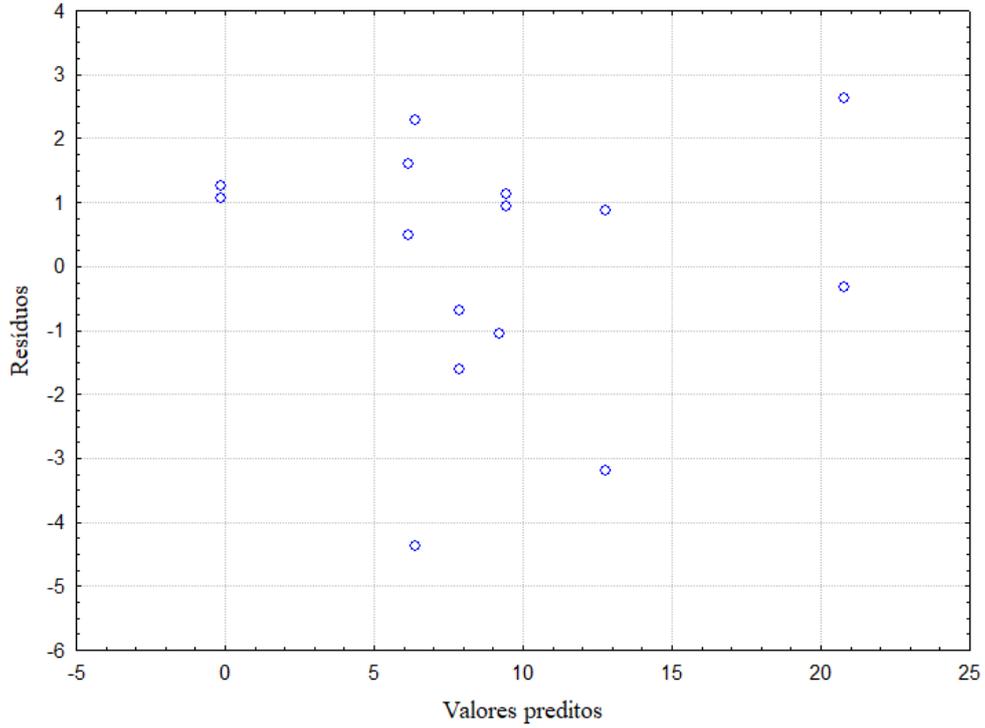
Figura 8 - Valores preditos em função dos valores observados para o planejamento fatorial



Fonte: Elaborado pela Autora, 2017

Além disso, foi construído o gráfico dos resíduos, indicado na Figura 9, para avaliar se o modelo obtido na análise dos dados é adequado. Como os valores variaram aleatoriamente em torno de zero e não foi apresentada nenhuma tendência, foi constatada a adequação do modelo.

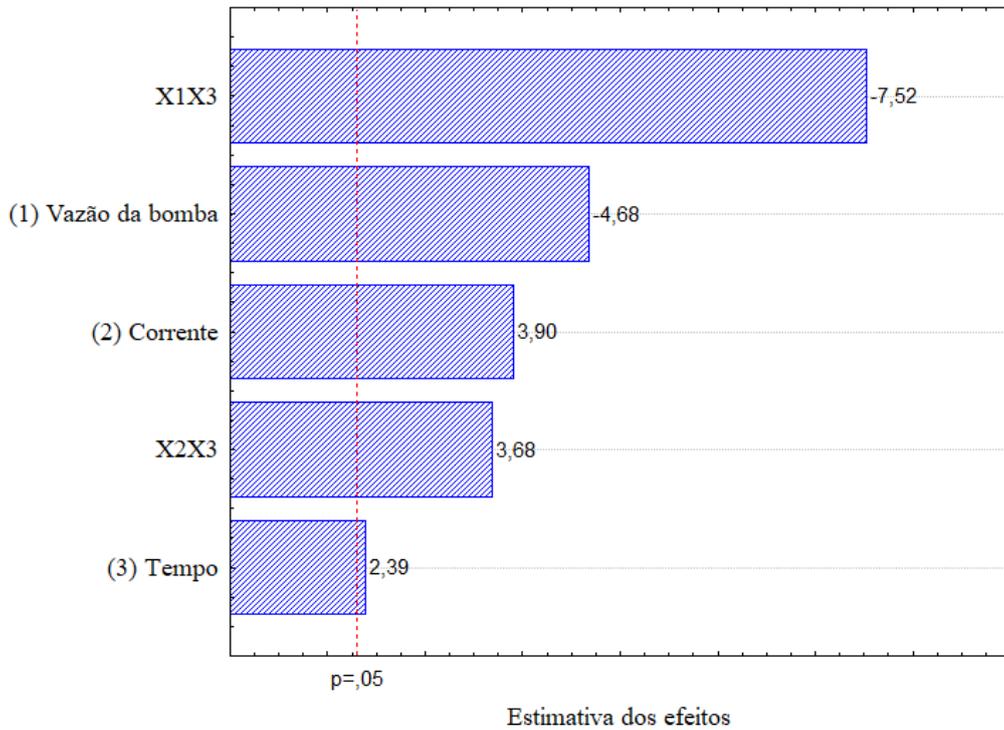
Figura 9 - Gráfico dos resíduos para o planejamento fatorial



Fonte: Elaborado pela Autora, 2017

Com o modelo estatístico determinado, construiu-se o gráfico de Pareto para análise das variáveis com os efeitos mais significativos (Figura 10).

Figura 10 - Gráfico de Pareto para planejamento fatorial

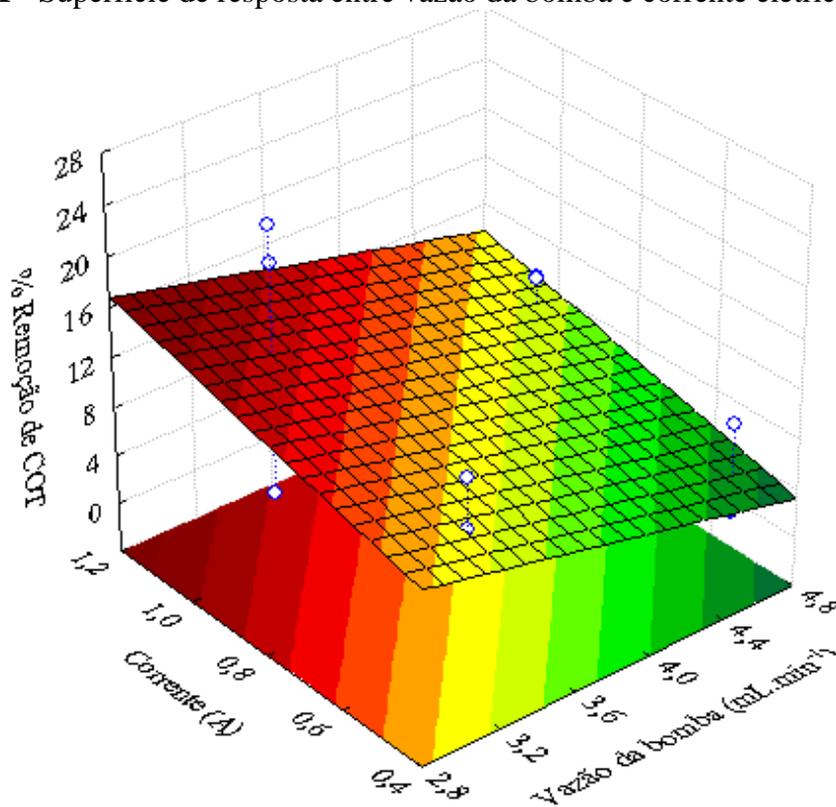


Fonte: Elaborado pela Autora, 2017

A partir desse gráfico, é possível constatar que a vazão da bomba tem efeito negativo na resposta, ou seja, quanto menor a vazão da bomba, maior será a remoção de COT. Já a corrente elétrica apresenta influência positiva na resposta do processo, ou seja, quanto maior o valor da corrente maior será a remoção de COT. Além disso, constatou-se que a variável tempo é a que apresenta menor significância dentre as variáveis estudadas para o processo em questão, e possui influência positiva na resposta. Contudo os termos das interações do tempo com vazão da bomba e a corrente elétrica mostraram-se significativos no processo.

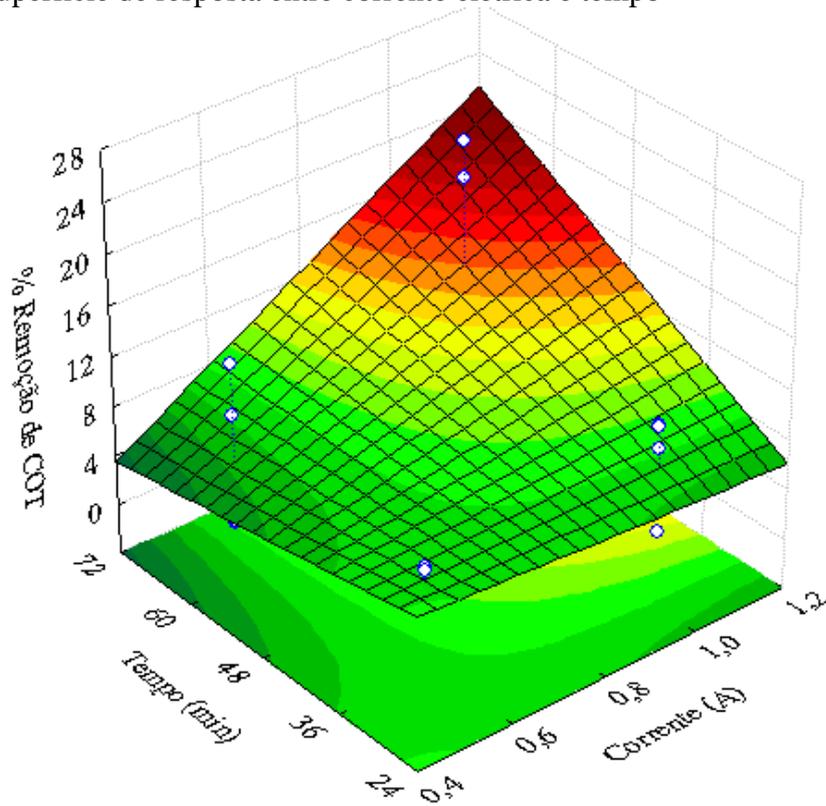
Para avaliar a influência das variáveis em relação à remoção de COT, foram construídas as superfícies de resposta, Figuras 11 a 13.

Figura 11 - Superfície de resposta entre vazão da bomba e corrente elétrica



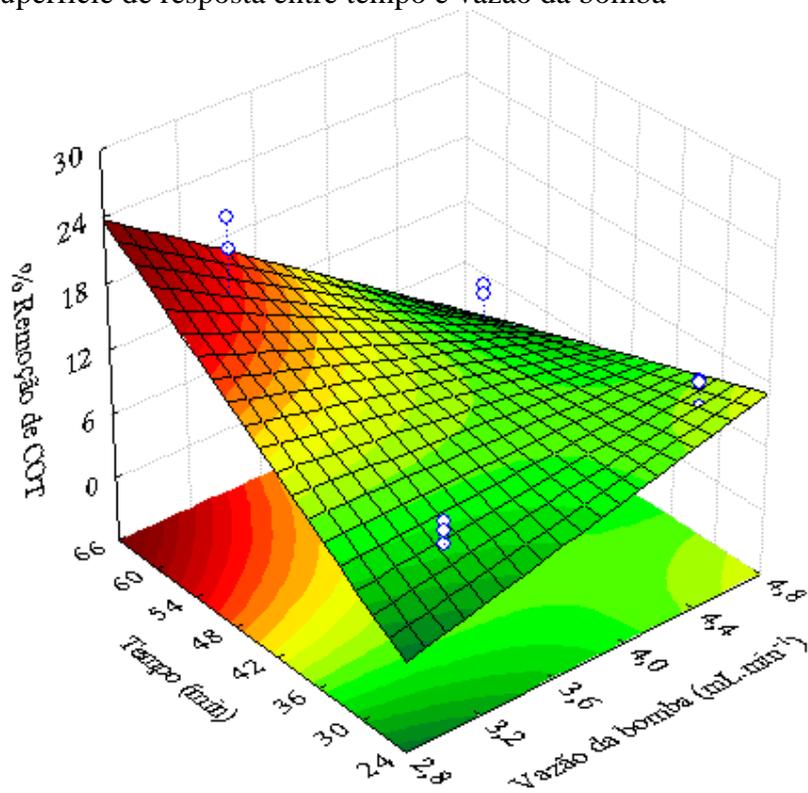
Fonte: Da Autora, 2017

Figura 12 - Superfície de resposta entre corrente elétrica e tempo



Fonte: Da Autora, 2017

Figura 13 - Superfície de resposta entre tempo e vazão da bomba



Fonte: Da Autora, 2017

A partir da Figura 11, é possível perceber que quando a corrente elétrica aumenta, a remoção de COT também aumenta, indicando que a variável corrente elétrica apresenta um efeito positivo na resposta. Além disso, quando aumenta a vazão da bomba a remoção de COT diminui, reforçando que a variável vazão da bomba possui um efeito negativo sobre a resposta.

Já na Figura 12, observa-se que os melhores resultados de remoção de COT foram obtidos para valores altos de tempo e de corrente elétrica, ressaltando a influência positiva de ambas as variáveis na resposta estudada. É visto também a significância da interação entre o tempo e corrente elétrica.

Raciocínio análogo pode ser seguido na análise da Figura 13, contudo, obtém-se melhores resultados de remoção com o menor nível de vazão da bomba e tempo de processo.

Desta forma, as variáveis estudadas mostraram-se significativas no processo, sendo que a corrente elétrica apresentou influência positiva e a vazão da bomba e o tempo influência negativa na remoção de COT. Sendo que a variável tempo, foi a menos significativa no processo dentre as variáveis estudadas. No entanto, as interações da variável tempo com as demais variáveis estudadas mostraram-se significativas no processo.

Antonelli et al. (2017) observaram-se que a produção máxima de espécies de cloro livre (ECL) foi obtida a uma corrente elétrica de 2,33 A, na degradação de efluente têxtil simulado em meio aquoso contendo NaCl como eletrólito suporte. A aplicação das condições otimizadas com irradiação UV simultânea resultou em até 83,1% de remoção de carbono orgânico total e 100% de remoção de cor ao longo de 180 minutos de eletrólise para o processo eletroquímico foto-assistido. Os resultados indicam que uma abordagem sistemática (estatística) para o tratamento eletroquímico de poluentes pode economizar tempo e reagentes.

5.1.1. Produção de espécies de cloro livre (ECL)

Os dados relacionados à produção de espécies de cloro livre (ECL) foram calculados como descrito na Seção 4.3.1, sendo mostrados na Tabela 15.

Tabela 15 - Valores da concentração de cloro livre para as condições estudadas

Amostras	Condições	Concentração de cloro livre (mg.L⁻¹)
1	4,67 mL/min; 0,5 A e 60 min	330,87 ± 39,39
2		437,22 ± 15,75
3	4,67 mL/min; 1,0 A e 60 min	437,22 ± 15,76
4		413,58 ± 78,78
5	3,24 mL/min; 0,5 A e 60 min	437,22 ± 15,75
6		425,40 ± 23,63
7	3,24 mL/min; 1,0 A e 60 min	437,22 ± 55,14
8		449,03 ± 55,14
9	4,67 mL/min; 0,5 A e 30 min	271,78 ± 15,75
10		342,68 ± 15,75
11	4,67 mL/min; 1,0 A e 30 min	236,33 ± 15,75
12		236,33 ± 15,75
13	3,24 mL/min; 0,5 A e 30 min	531,75 ± 0,00
14		401,77 ± 31,51
15	3,24 mL/min; 1,0 A e 30 min	543,57 ± 31,51
16		519,93 ± 15,75

Fonte: Elaborado pela Autora, 2017

Pela análise da Tabela 15, observa-se que as maiores concentrações de cloro livre foram obtidas com os valores mais altos de corrente e de tempo e com o menor valor de vazão da bomba. Isso ocorre por conta do maior tempo de residência dos íons cloreto no reator, gerando maiores concentrações de espécies de cloro livre.

5.1.2. Eficiência de corrente (EC)

Os dados relacionados à eficiência de corrente (EC) foram calculados como descrito na Seção 4.3.2, sendo mostrados na Tabela 16.

Analisando os valores contidos na Tabela 16, observa-se que os melhores resultados de eficiência de corrente foram obtidos com valores de corrente e tempo mais baixos, sendo que no ponto com baixa vazão da bomba apresentou-se um valor de EC mais elevado (31,09% e 24,66%). Já com os valores mais altos de corrente e de tempo e o menor valor de vazão da bomba, o valor de EC é reduzido para 9,92% e 10,19%. Isso provavelmente está relacionado com o fato de que em baixas correntes menor proporção desta é utilizada para produção de oxigênio e, portanto, está sendo utilizada para a produção de gás cloro. Além disso, o tempo de residência também é um fator que explica porque em baixas vazões obtém-se maior EC.

Tabela 16 - Valores calculados de eficiência de corrente para as condições estudadas

Amostras	Condições	Eficiência de corrente (%)
1	4,67 mL/min; 0,5 A e 60 min	15,01 ± 1,79
2		19,84 ± 0,71
3	4,67 mL/min; 1,0 A e 60 min	9,92 ± 1,78
4		9,38 ± 0,36
5	3,24 mL/min; 0,5 A e 60 min	19,84 ± 0,71
6		19,3 ± 1,07
7	3,24 mL/min; 1,0 A e 60 min	9,92 ± 1,25
8		10,19 ± 1,25
9	4,67 mL/min; 0,5 A e 30 min	24,66 ± 1,43
10		31,09 ± 1,43
11	4,67 mL/min; 1,0 A e 30 min	10,72 ± 0,71
12		10,72 ± 0,71
13	3,24 mL/min; 0,5 A e 30 min	48,25 ± 0,00
14		36,45 ± 2,86
15	3,24 mL/min; 1,0 A e 30 min	24,66 ± 1,43
16		23,59 ± 0,71

Fonte: Elaborado pela Autora, 2017

5.1.3. Creatinina

Os dados relacionados à concentração de creatinina foram obtidos como descrito na Seção 4.3.4, sendo mostrados na Tabela 17 e Figura 15.

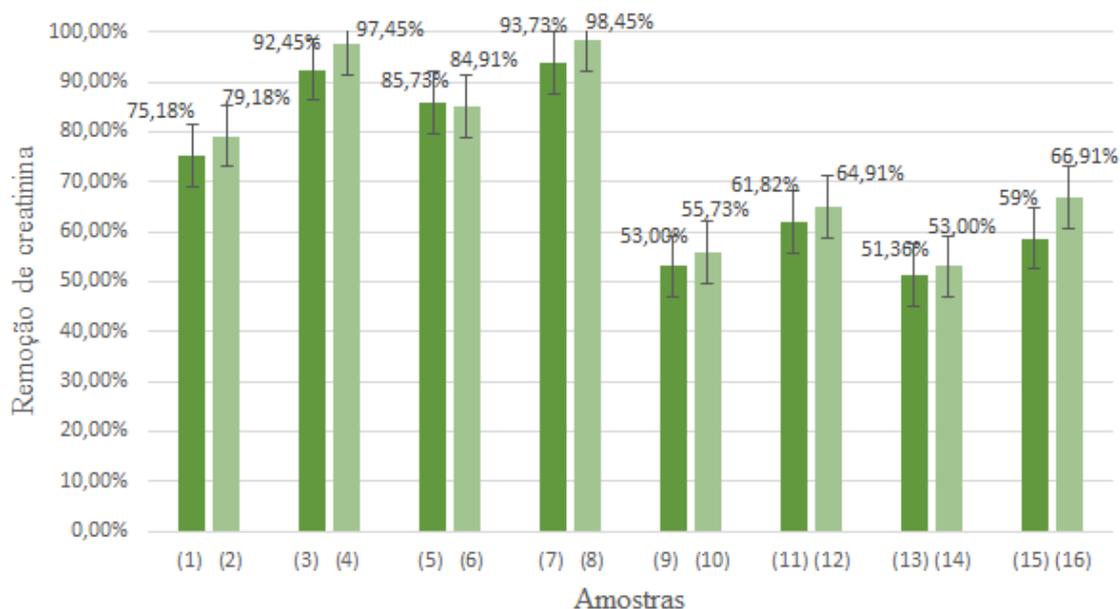
Com base na concentração inicial de creatinina ($1,1 \text{ g.L}^{-1}$), os melhores resultados de remoção de creatinina (98,45% e 97,45%) foram obtidos com os maiores valores de corrente e tempo, no entanto o melhor valor de remoção (98,45%) foi obtido com valor baixo de vazão da bomba, conforme Tabela 17 e Figura 15. Provavelmente, isso se deve ao fato de que com menores valores de vazão, maior o tempo de residência do poluente no reator e melhor o transporte de massa do composto para o seio da solução, aumentando o número de espécies degradadas. Também observa-se melhor remoção com o maior valor de tempo de degradação, isso devido ao maior tempo de residência no reator, favorecendo a remoção do composto. Desta forma, foi observada a degradação da creatinina pelo método proposto.

Tabela 17 - Valores de concentração de creatinina para as condições estudadas no planejamento fatorial

Amostras	Condições	Concentração de creatinina (g.L ⁻¹)
1	4,67 mL/min; 0,5 A e 60 min	0,273 ± 0,004
2		0,229 ± 0,004
3	4,67 mL/min; 1,0 A e 60 min	0,083 ± 0,010
4		0,028 ± 0,013
5	3,24 mL/min; 0,5 A e 60 min	0,157 ± 0,010
6		0,166 ± 0,004
7	3,24 mL/min; 1,0 A e 60 min	0,069 ± 0,004
8		0,017 ± 0,002
9	4,67 mL/min; 0,5 A e 30 min	0,517 ± 0,004
10		0,487 ± 0,013
11	4,67 mL/min; 1,0 A e 30 min	0,431 ± 0,006
12		0,386 ± 0,004
13	3,24 mL/min; 0,5 A e 30 min	0,535 ± 0,009
14		0,517 ± 0,004
15	3,24 mL/min; 1,0 A e 30 min	0,455 ± 0,004
16		0,364 ± 0,009

Fonte: Elaborado pela Autora, 2017

Figura 14 - Dados de remoção de creatinina, sendo as condições (1) (2) 4,67 mL.min⁻¹, 0,5 A e 60 min; (3) (4) 4,67 mL.min⁻¹, 1 A e 60 min; (5) (6) 3,24 mL.min⁻¹, 0,5 A e 60 min; (7) (8) 3,24 mL.min⁻¹, 1 A e 60 min; (9) (10) 4,67 mL.min⁻¹, 1 A e 30 min; (11) (12) 4,67 mL.min⁻¹, 0,5 A e 30 min; (13) (14) 3,24 mL.min⁻¹, 0,5 A e 30 min e (15) (16) 3,24 mL.min⁻¹, 1 A e 30 min.



Fonte: Da Autora, 2017

5.1.4. Ureia

Os dados relacionados à concentração de ureia foram obtidos como descrito na Seção 4.3.5, sendo mostrados na Tabela 18 e Figura 17.

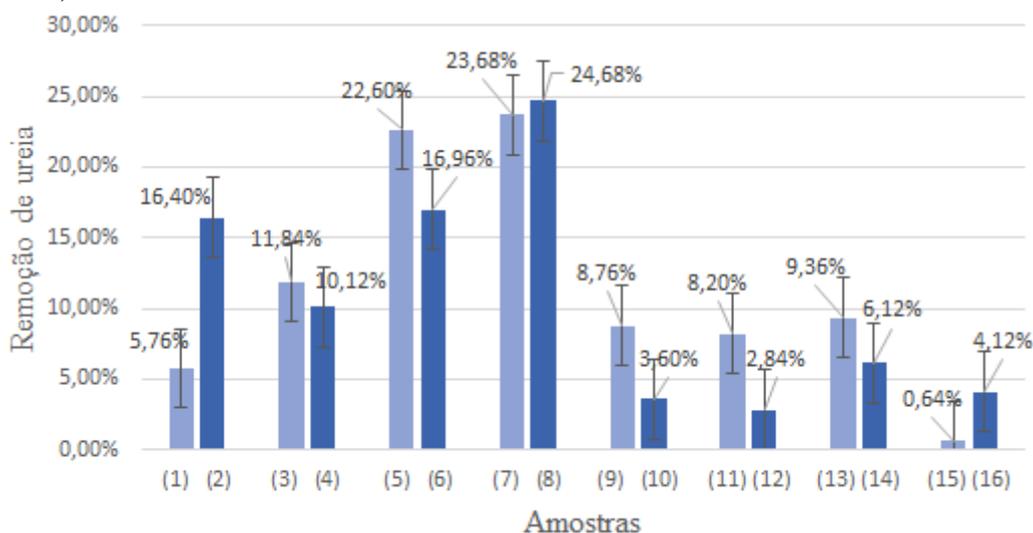
Com base na concentração inicial de ureia (25 g.L^{-1}), da mesma forma que na remoção da creatinina, os melhores resultados de remoção de ureia (24,68% e 23,68%) foram obtidos com os maiores valores de corrente e tempo e com baixa vazão da bomba, conforme Tabela 18 e Figura 17. Observa-se que apesar da ureia estar inicialmente em alta concentração (25 g.L^{-1}), ocorreu a degradação da ureia pelo método proposto.

Tabela 18 - Valores de concentração de ureia para as condições estudadas

Amostras	Condições	Concentração de ureia (g.L^{-1})
1	4,67 mL/min; 0,5 A e 60 min	$23,56 \pm 0,039$
2		$20,90 \pm 0,039$
3	4,67 mL/min; 1,0 A e 60 min	$22,04 \pm 0,078$
4		$22,47 \pm 0,013$
5	3,24 mL/min; 0,5 A e 60 min	$19,35 \pm 0,574$
6		$20,76 \pm 0,052$
7	3,24 mL/min; 1,0 A e 60 min	$19,08 \pm 0,091$
8		$18,83 \pm 0,078$
9	4,67 mL/min; 0,5 A e 30 min	$22,81 \pm 0,029$
10		$24,10 \pm 0,383$
11	4,67 mL/min; 1,0 A e 30 min	$22,95 \pm 0,029$
12		$24,29 \pm 0,383$
13	3,24 mL/min; 0,5 A e 30 min	$22,66 \pm 0,048$
14		$23,47 \pm 0,057$
15	3,24 mL/min; 1,0 A e 30 min	$24,84 \pm 0,259$
16		$23,97 \pm 0,153$

Fonte: Elaborado pela Autora, 2017

Figura 15 - Dados de remoção de ureia, sendo as condições (1) (2) 4,67 mL.min⁻¹, 0,5 A e 60 min; (3) (4) 4,67 mL.min⁻¹, 1 A e 60 min; (5) (6) 3,24 mL.min⁻¹, 0,5 A e 60 min; (7) (8) 3,24 mL.min⁻¹, 1 A e 60 min; (9) (10) 4,67 mL.min⁻¹, 1 A e 30 min; (11) (12) 4,67 mL.min⁻¹, 0,5 A e 30 min; (13) (14) 3,24 mL.min⁻¹, 0,5 A e 30 min e (15) (16) 3,24 mL.min⁻¹, 1 A e 30 min.



Fonte: Da Autora, 2017

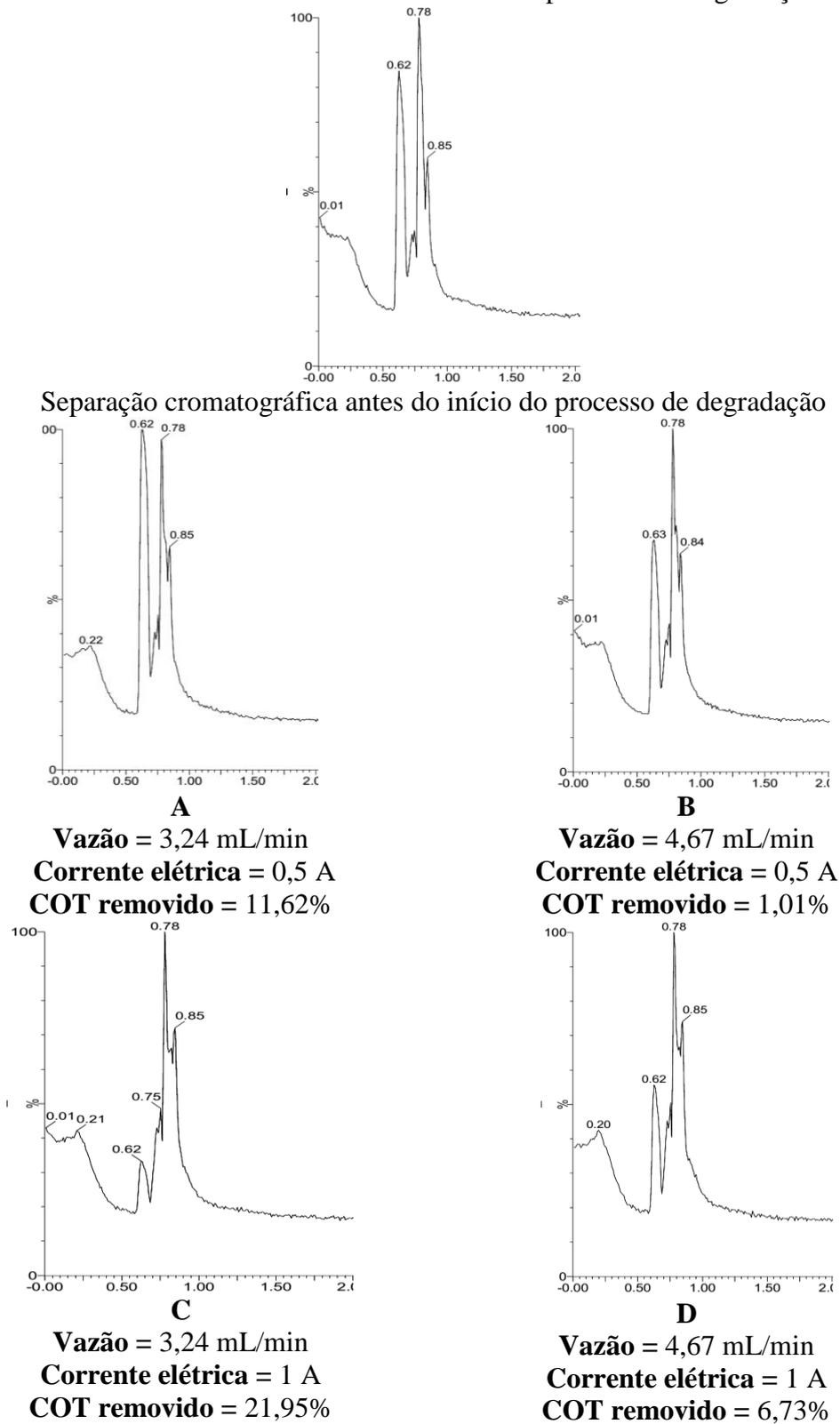
O baixo decaimento de COT durante as eletrólises foi comprovado pelas pequenas variações nas concentrações de ureia, sendo, o principal composto responsável pelo alto teor de COT.

5.1.5. Citarabina

O comprimento de onda característico da citarabina é 272 nm, assim, após os ensaios de degradação observou-se pelas análises no espectrofotômetro, que houve sobreposição de picos, podendo ser característicos da produção de cloro livre (com comprimento de onda em 290 nm). Possivelmente, outros produtos de degradação também são formados, causando interferência na análise da citarabina degradada por espectrofotometria no UV-vis. Os espectros de adsorção da citarabina estão expostos no Anexo A.

Sendo assim, para avaliar a presença e a intensidade aproximada de citarabina, antes e após o processo de degradação em diferentes condições de vazão e corrente elétrica, as amostras foram avaliadas por UPLC-MS (*Ultra Performance Liquid Chromatography coupled with Mass Spectrometry*). A Figura 18 apresenta a separação cromatográfica antes e após cada processo de degradação, bem como, os valores de COT removido em cada processo de degradação.

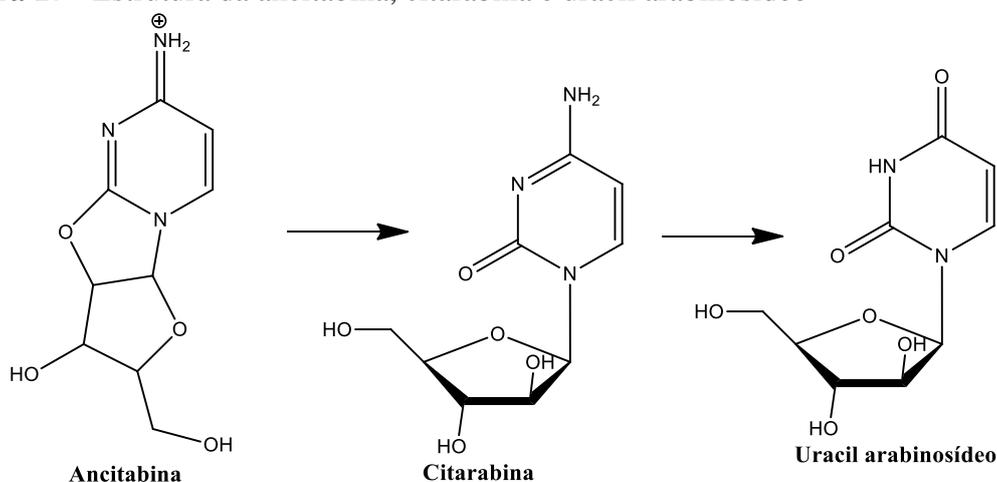
Figura 16 - Separação cromatográfica da amostra contendo citarabina em urina artificial antes da degradação e após a degradação de 60 minutos com condições de vazão e corrente diferente e COT removido em cada processo de degradação utilizado



Fonte: Da Autora, 2018

Pela Figura 18 observa-se que, inicialmente (antes dos processos de degradação), a amostra apresenta, dentre outros picos, a citarabina em 0,85 minutos com, aproximadamente, 62% de intensidade. A presença da citarabina neste pico foi confirmada pelo espectro de Massas com pico do íon molecular em m/z 244 e pico base em m/z 112, como descrito por Hsieh, Duncan e Brisson (2007). Como pode-se observar, após a degradação, na Figura 18 C e D, observa-se que a intensidade do pico relativo à citarabina aumentou para, aproximadamente, 72%. De acordo com Kissinger e Stemm (1986) a citarabina em solução aquosa se degrada lentamente por hidrólise (menos de 1% em 5 dias) resultando no produto de deaminação uracil arabinosídeo, como mostra a Figura 19. Contudo, em seu estudo, os autores (KISSINGER; STEMM, 1986) mostram que na separação cromatográfica de uma amostra de citarabina, além da presença do pico deste composto e de seu produto de degradação (sendo que este último apresenta um tempo de retenção maior e bem distante do pico da citarabina), observa-se um pico em tempo de retenção menor que o pico da citarabina e que é relativo à ancitabina, que é uma pró-droga, um precursor da citarabina, como mostra a Figura 19.

Figura 17 - Estrutura da ancitabina, citarabina e uracil arabinosídeo



Fonte: Adaptado de Kirsch e Notari, 1984

Kirsch e Notari (1984), destacam que a ancitabina mostra-se mais efetiva que a citarabina em vários sistemas de tumor animais. Entretanto, a atividade biológica da ancitabina é atribuída à sua rápida conversão em citarabina mais do que qualquer efeito na síntese de ácidos nucleicos. Então, estudos mostram que a presença da ancitabina, em amostras de citarabina, é muito útil para manter-se doses efetivas de citarabina, uma vez que essa sofre deaminação rápida no organismo para o uracil arabinosídeo. Isso porque a ancitabina não sofre fosforilação, nem deaminação como a citarabina. Os autores

explicam ainda que a ancitabina aumenta a ação biológica da citarabina, através da lenta absorção desta pro-droga ou limitando a conversão em citarabina, ou seja, a ancitabina atua como um reservatório através da conversão química em citarabina no organismo.

Assim sendo, é possível analisar a Figura 18 com relação a presença do pico em 0,62 minutos que se altera antes e depois do processo de degradação. Observa-se que no início a intensidade desse pico é de, aproximadamente, 85%. Já para as demais condições essa intensidade varia bastante, sendo de, aproximadamente, 100%, 68%, 32% e 55% na Figura 18 A, B, C e D, respectivamente. Levando-se em conta o trabalho de Kirsch e Notari (1984), provavelmente esse pico se refere à ancitabina. Se assim for, a Figura 18 C demonstra a melhor condição de degradação, isso porque apesar de ter-se alta intensidade de citarabina, tem-se a menor intensidade do pico que, possivelmente, se refere à ancitabina. Ou seja, a maioria do precursor da citarabina já se converteu em citarabina, então, a menor vazão, que permite um maior tempo de residência da amostra no reator e a maior corrente elétrica, favoreceram a conversão da ancitabina em citarabina. Por outro lado, nas demais condições, a alta intensidade do pico em 0,62 minutos, que provavelmente refere-se à ancitabina, sugere que será necessário um tempo de degradação muito maior para poder obter-se a conversão da ancitabina em citarabina e a posterior degradação dessa. Além disso, a condição C, dentre todas as condições utilizadas, também é a condição que apresenta o melhor COT removido (21,95%), o que mostra que essa é a melhor condição de degradação, de forma geral, dos componentes da amostra.

Assim sendo, a avaliação por UPLC-MS corrobora com os dados obtidos pelo Planejamento Experimental que mostra que, quanto menor a vazão e maior a corrente elétrica melhor é o COT e, portanto, melhor é a condição de degradação. Desta forma realizou-se o PCC para explorar a condição ótima desse processo de degradação.

5.2.PLANEJAMENTO COMPOSTO CENTRAL (PCC)

Com base nos valores obtidos do planejamento fatorial 2^3 , sabe-se que o fator mais significativo foi a vazão da bomba, apresentando influência negativa no processo, ou seja, quanto menor a vazão da bomba melhor a remoção dos poluentes. No entanto, a bomba peristáltica utilizada só apresenta mais um único nível abaixo da vazão de 3,24 mL.min⁻¹, sendo então o mínimo de vazão do sistema o valor de 1,73 mL.min⁻¹. Desta forma, o fator vazão da bomba foi mantido constante, com valor de 1,73 mL.min⁻¹. Já

para a corrente, visto que ela apresenta uma alta significância no processo, resolveu-se trabalhar nas limitações da fonte estabilizada, a qual é capaz de fornecer uma corrente máxima de 3,0 A. Além disso, apesar da variável tempo ser a menos significativa no processo, quando comparada com as outras variáveis, observou-se que as interações de tempo com corrente elétrica e de tempo com vazão da bomba apresentaram significância no processo.

Após os ensaios de degradação, efetuou-se as análises de remoção de carbono orgânico total (COT) como resposta desse planejamento (Tabela 19). Com esses dados, a análise no software STATISTICA® 7 foi realizada com intervalo de confiança de 95%. A Tabela 20 indica os valores obtidos para o parâmetro p, assim como os valores dos coeficientes e do erro quadrado acumulado.

Pela Tabela 20 é possível perceber que os fatores corrente elétrica linear, tempo quadrático e a interação entre corrente elétrica e tempo não são significativos, logo seria necessário excluir esses fatores para uma análise mais refinada dos efeitos. No entanto, foi preferível deixar esses fatores, pois com a eliminação gradual deles o valor de R² diminuiria consideravelmente, reduzindo a confiabilidade do ajuste. Dessa forma, foi obtido o modelo estatístico do processo, com R² de 0,85591, expresso pela equação 29.

$$\%COT = 20,16 - 0,08X_1 + 5,28X_1^2 + 7,62X_2 - 0,47X_2^2 + 2, X_1X_2 \quad (29)$$

Tabela 19 - Resultados de remoção de COT do planejamento composto central

Amostras	Corrente elétrica (A)	Tempo (min)	COT (mg.L ⁻¹)	Remoção COT (%)
1	1,5 (-1)	30 (-1)	4420	18,14
2	1,5 (-1)	90 (1)	4160	22,96
3	2,5 (+1)	30 (-1)	4440	17,78
4	2,5 (+1)	90 (+1)	3880	28,15
5	1,4 (-α)	60 (0)	3930	27,22
6	2,6 (+α)	60 (0)	4160	22,96
7	2,0 (0)	23,7 (-α)	4520	16,30
8	2,0 (0)	96,3 (+α)	4020	25,55
9 (C)	2,0 (0)	60 (0)	4310	20,18
10 (C)	2,0 (0)	60 (0)	4330	19,81
11 (C)	2,0 (0)	60 (0)	4320	20,00
12 (C)	2,0 (0)	60 (0)	4350	19,44

Fonte: Elaborado pela Autora, 2018

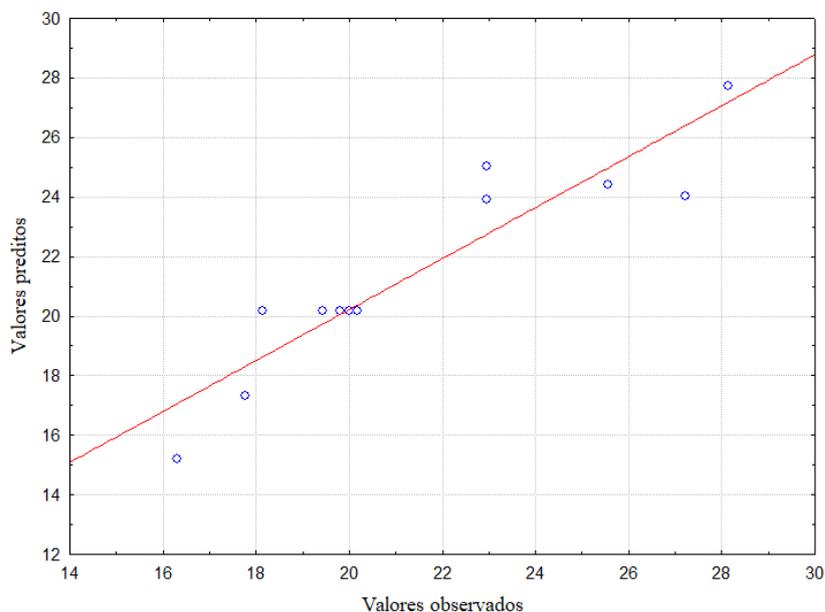
Tabela 20 - Relações de regressão obtida pelo programa STATISTICA® para cada resposta monitorizada no planejamento composto central

Fator	Efeito	p	Coefficiente	Erro quadrado acumulado
Média	20,16	0,00	20,16	0,96
(X ₁) Corrente elétrica	-0,08	0,96	-0,04	0,75
(X ₁ ²) Corrente elétrica	5,28	0,03	2,64	0,96
(X ₂) Tempo	7,62	0,00	3,81	0,75
(X ₂ ²) Tempo	-0,47	0,81	-0,24	0,96
(X ₁ X ₂)	2,77	0,21	1,39	0,98

Fonte: Elaborado pela Autora, 2018

O gráfico dos valores preditos em função dos valores observados (Figura 20) foi construído com a finalidade de conferir o ajuste do modelo e de acordo com esse gráfico os pontos experimentais acompanham o modelo determinado pelo planejamento experimental. Foi construído, também, o gráfico dos resíduos (Figura 21) para avaliar se o modelo obtido na análise dos dados é adequado. Como os valores variaram aleatoriamente em torno de zero e não foi apresentada nenhuma tendência, foi constatada a adequação do modelo.

Figura 18 - Valores preditos em função dos valores observados para o planejamento composto central

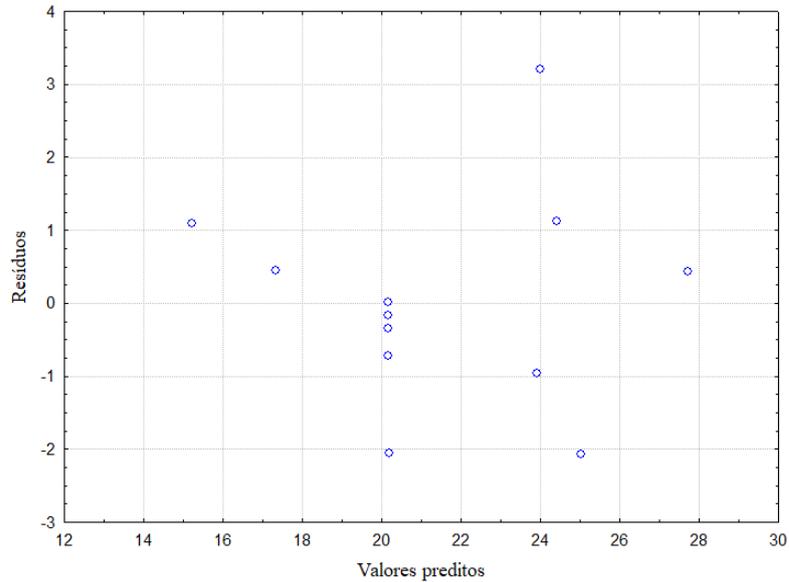


Fonte: Da Autora, 2018

Como pode ser visto na Figura 20, o termo linear de tempo apresentou o efeito mais significativo no intervalo de confiança de 95%. Assim, sua influência é positiva, ou seja, quanto maior o tempo, maior será a remoção de COT do processo. O termo

quadrático da variável corrente elétrica é o segundo efeito significativo no intervalo de confiança, também com influência positiva. O termo quadrático do tempo, o termo linear da corrente e a interação entre corrente elétrica e tempo, não foram significativos no intervalo de confiança de 95%.

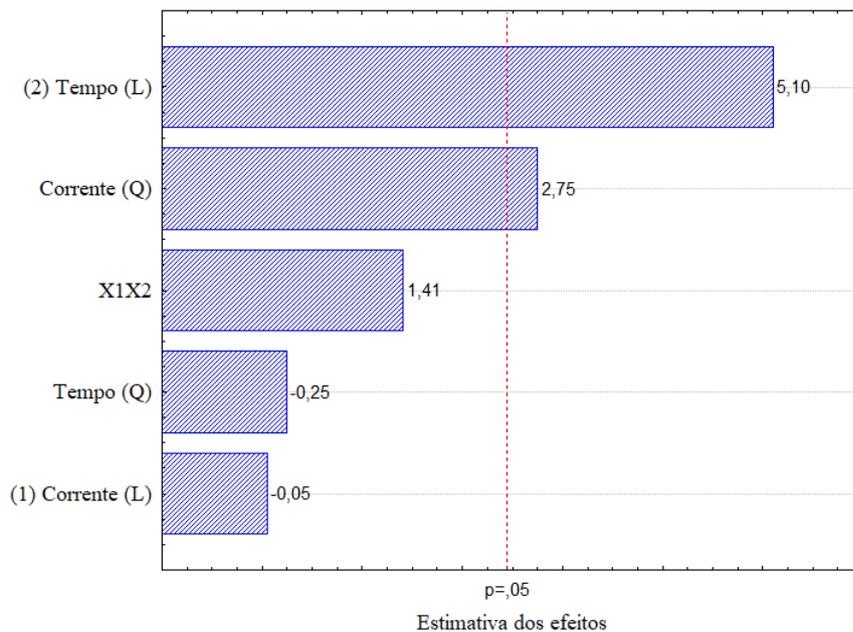
Figura 19 - Gráfico dos resíduos para o planejamento composto central



Fonte: Da Autora, 2018

O gráfico de Pareto foi construído, a fim de analisar a intensidade dos efeitos gerados pelas variáveis do processo (Figura 22).

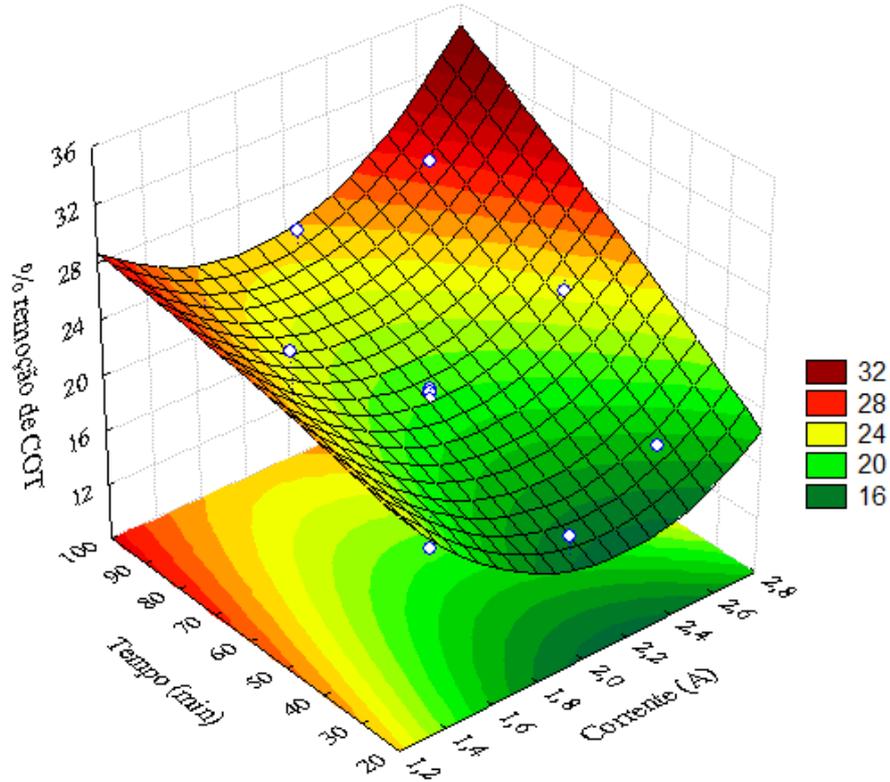
Figura 20 - Gráfico de Pareto para planejamento composto central



Fonte: Da Autora, 2018

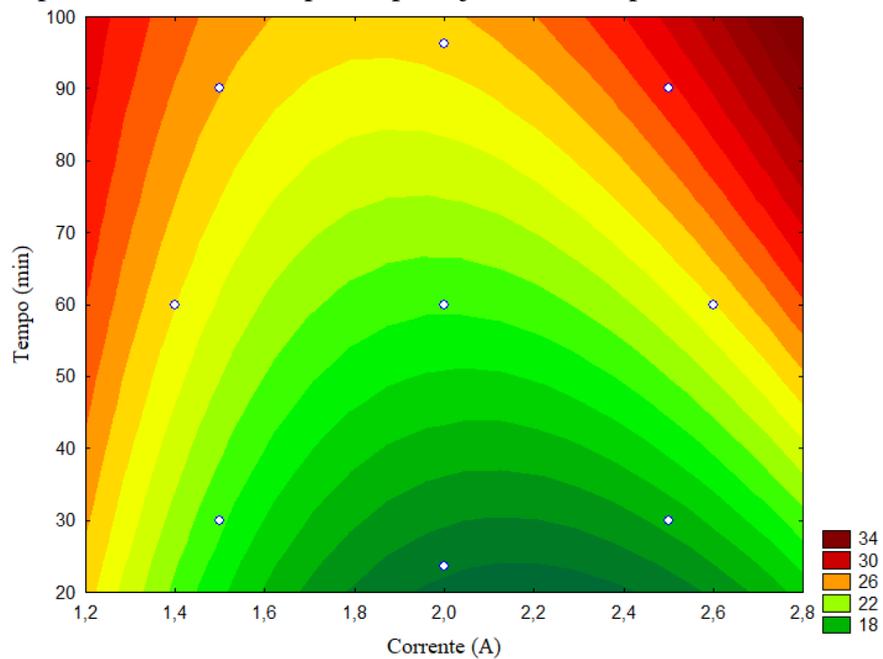
A superfície de resposta (Figura 23) e a superfície de contorno (Figura 24) foram construídas com a finalidade de otimizar as variáveis corrente elétrica e tempo na remoção de COT do processo.

Figura 21 - Superfície de resposta para planejamento composto central



Fonte: Da Autora, 2018

Figura 22 - Superfície de contorno para o planejamento composto central



Fonte: Da Autora, 2018

Interpretando a superfície de resposta e a superfície de contorno é possível perceber que os melhores resultados de remoção de COT são com os maiores valores de tempo de reação. Fator que pode ser explicado devido a quantidade de composto orgânicos presentes no meio mais complexo (urina artificial) no qual foi efetuada a degradação. Sendo que, a presença de creatinina e ureia interferem no processo eletroquímico, devido a diminuição dos sítios eletroativos do eletrodo e fazem com que a degradação necessite de valores maiores de tempo de reação.

O ponto crítico e os valores de mínimo e máximo observados, foram calculados pelo software STATISTICA[®] 7, conforme Tabela 21.

Tabela 21 - Valores de mínimo e máximo observados e ponto crítico

Mínimo observado	Valor crítico	Máximo observado
1,4 A e 23,7 min	1,4 A e 198 min	2,6 A e 96,3 min

Fonte: Elaborado pela Autora, 2018

Portanto, foi obtido o ponto de ótimo para remoção dos compostos orgânicos (citarabina, creatinina e ureia) presentes no meio em questão conforme Tabela 22.

Tabela 22 - Condições de ótimo para o processo estudado

Ponto ótimo		
Vazão da bomba	Corrente	Tempo
1,73 mL.min ⁻¹	1,4 A	198 min

Fonte: Elaborado pela Autora, 2018

Além disso, efetuou-se análises de remoção de creatinina e ureia, concentração de espécies de cloro livre (ECL), eficiência de corrente (EC) e consumo energético (CE) para cada condição do planejamento composto central.

5.2.1. Creatinina

Os dados relacionados a concentração residual de creatinina presente nos efluentes tratados foram calculados como descrito na Seção 4.3.4, sendo mostrados na Tabela 23 e Figura 26.

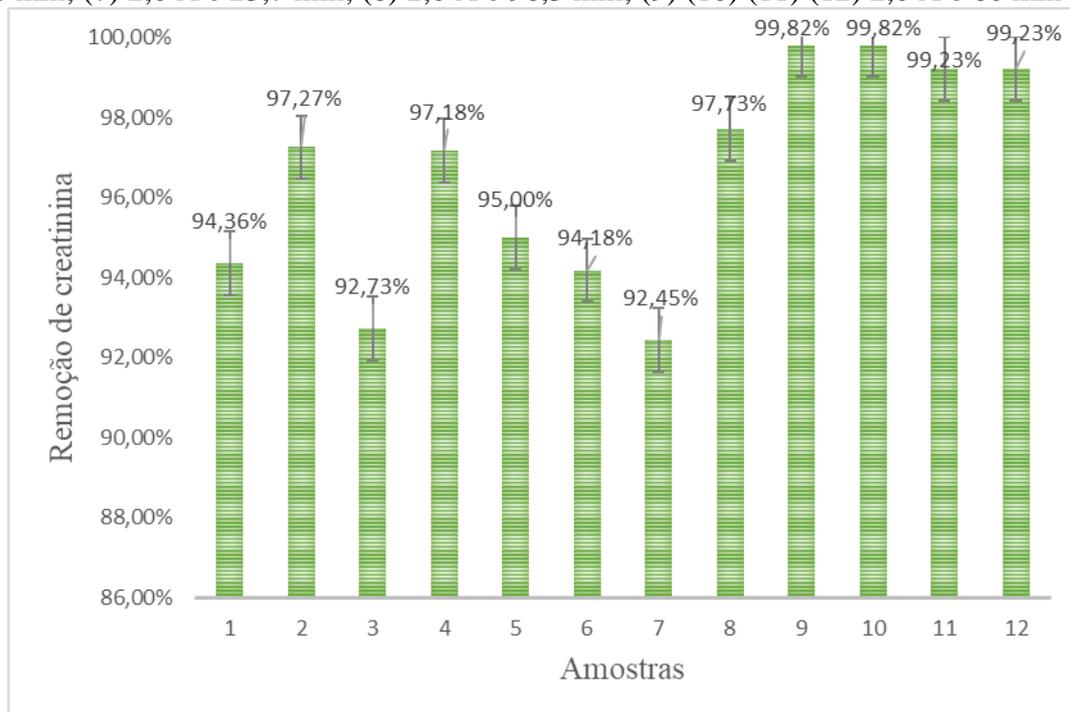
Com base na concentração inicial de creatinina (1,1 g.L⁻¹), os melhores resultados de remoção de creatinina (99,82% e 99,23%) foram obtidos com os valores de corrente e tempo no ponto central (2,0 A e 60 min), conforme Tabela 23 e Figura 26.

Tabela 23 - Dados de concentração de creatinina para os ensaios do planejamento composto central

Amostras	Condições	Concentração de creatinina (g.L ⁻¹)
1	1,5 A e 30 min	0,062 ± 0,0003
2	1,5 A e 90 min	0,030 ± 0,005
3	2,5 A e 30 min	0,080 ± 0,008
4	2,5 A e 90 min	0,031 ± 0,014
5	1,4 A e 60 min	0,055 ± 0,009
6	2,6 A e 60 min	0,064 ± 0,010
7	2,0 A e 23,7 min	0,083 ± 0,005
8	2,0 A e 96,3 min	0,025 ± 0,010
9 (C)	2,0 A e 60 min	0,002 ± 0,001
10 (C)	2,0 A e 60 min	0,002 ± 0,001
11 (C)	2,0 A e 60 min	0,008 ± 0,007
12 (C)	2,0 A e 60 min	0,008 ± 0,006

Fonte: Elaborado pela Autora, 2018

Figura 23 - Dados de remoção de creatinina, sendo as condições (1) 1,5 A e 30 min; (2) 1,5 A e 90 min; (3) 2,5 A e 30 min; (4) 2,5 A e 90 min; (5) 1,4 A e 60 min; (6) 2,6 A e 60 min; (7) 2,0 A e 23,7 min; (8) 2,0 A e 96,3 min; (9) (10) (11) (12) 2,0 A e 60 min



Fonte: Da Autora, 2018

5.2.2. Ureia

Os dados relacionados a concentração residual de ureia presente nos efluentes tratados foram calculados como descrito na Seção 4.3.5, sendo mostrados na Tabela 25 e Figura 30.

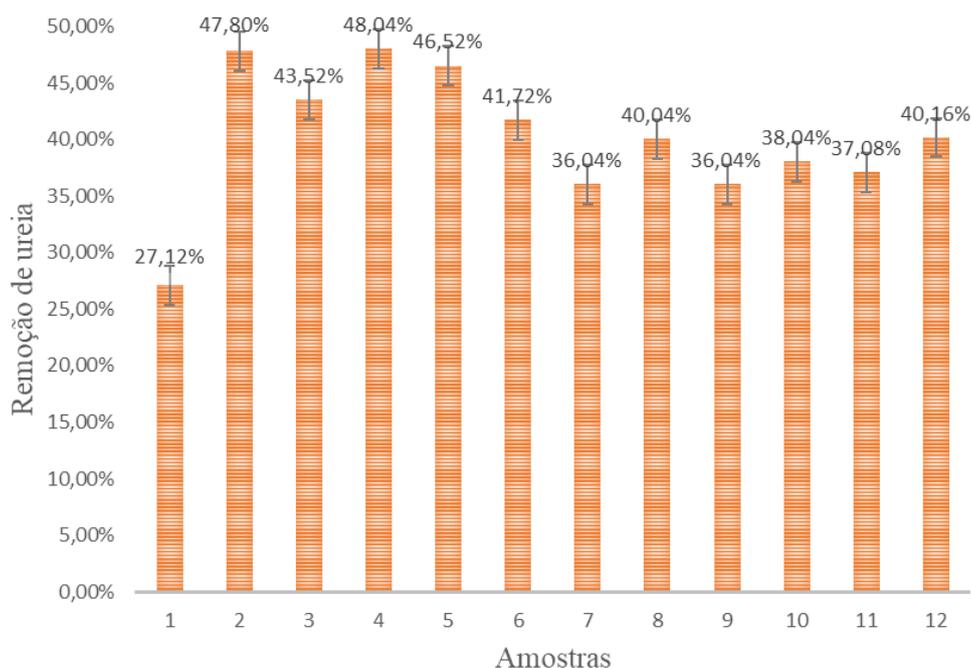
Os ensaios de otimização do processo foram efetuados com valor baixo de vazão ($1,73 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) e maior tempo de residência (60 min), proporcionando maior transporte de massa e promovendo aumento na remoção dos compostos orgânicos. Sendo que, a remoção de ureia passou de 24,68%, visto nos ensaios anteriores, para 48,04%.

Tabela 24 - Dados de concentração de ureia para os ensaios do planejamento composto central

Amostras	Condições	Concentração de ureia ($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)
1	1,5 A e 30 min	$18,22 \pm 0,10$
2	1,5 A e 90 min	$13,05 \pm 0,16$
3	2,5 A e 30 min	$14,12 \pm 0,13$
4	2,5 A e 90 min	$12,99 \pm 0,16$
5	1,4 A e 60 min	$13,37 \pm 0,10$
6	2,6 A e 60 min	$14,57 \pm 0,13$
7	2,0 A e 23,7 min	$15,99 \pm 0,06$
8	2,0 A e 96,3 min	$14,99 \pm 0,03$
9 (C)	2,0 A e 60 min	$15,99 \pm 0,39$
10 (C)	2,0 A e 60 min	$15,35 \pm 0,26$
11 (C)	2,0 A e 60 min	$15,73 \pm 0,65$
12 (C)	2,0 A e 60 min	$14,96 \pm 0,65$

Fonte: Elaborado pela Autora, 2018

Figura 24 - Dados de remoção de ureia, sendo as condições (1) 1,5 A e 30 min; (2) 1,5 A e 90 min; (3) 2,5 A e 30 min; (4) 2,5 A e 90 min; (5) 1,4 A e 60 min; (6) 2,6 A e 60 min; (7) 2,0 A e 23,7 min; (8) 2,0 A e 96,3 min; (9) (10) (11) (12) 2,0 A e 60 min



Fonte: Da Autora, 2018

Com base na concentração inicial de ureia (25 g.L^{-1}), o melhor resultado de remoção de ureia (48,04%) foi obtido com valores de corrente e tempo maiores (2,5 A e 90 min), conforme Tabela 25 e Figura 30. Diferente do que foi observado na remoção de creatinina, a ureia, por estar inicialmente em alta concentração, necessita de maior tempo de reação para sua completa degradação.

5.2.3. Espécies de cloro livre (ECL)

Os dados relacionados à produção de espécies de cloro livre (ECL) foram calculados como descrito na Seção 4.3.1, sendo mostrados na Tabela 25.

Tabela 25 - Dados da concentração de cloro livre para os ensaios do planejamento composto central

Amostras	Condições	Concentração de cloro livre (mg.L^{-1})
1	1,5 A e 30 min	$921,70 \pm 28,36$
2	1,5 A e 90 min	$1205,30 \pm 28,39$
3	2,5 A e 30 min	$1276,20 \pm 14,80$
4	2,5 A e 90 min	$1460,54 \pm 110,60$
5	1,4 A e 60 min	$2453,14 \pm 62,39$
6	2,6 A e 60 min	$2353,88 \pm 45,38$
7	2,0 A e 23,7 min	$1680,33 \pm 45,38$
8	2,0 A e 96,3 min	$2438,96 \pm 65,23$
9 (C)	2,0 A e 60 min	$3218,86 \pm 218,37$
10 (C)	2,0 A e 60 min	$3871,14 \pm 204,19$
11 (C)	2,0 A e 60 min	$3708,07 \pm 39,70$
12 (C)	2,0 A e 60 min	$3041,61 \pm 93,59$

Fonte: Elaborado pela Autora, 2017

Observa-se que nas condições de corrente mais elevada (2,5 A) a concentração de espécies de cloro livre diminuiu em relação a condição de corrente do ponto central (2,0 A). Provavelmente isso se deve ao fato de que correntes maiores (no caso 2,5 A) podem ocasionar reações competitivas que ocorrem simultaneamente (reações parasitas) as quais diminuem a eficiência do processo, como a reação de desprendimento de oxigênio (RDO), diminuindo a quantidade de cloro produzido e prejudicando a degradação.

Conforme observado no estudo de Parra (2013), a ureia e creatinina adsorvem sob a superfície do eletrodo podendo competir com o oxigênio eletrogerado e também, com a reação de desprendimento de cloreto, diminuindo assim, a formação de espécies de cloro ativo e conseqüentemente a oxidação por processo indireto. Tais fenômenos

reduzem ainda mais a eficiência dos processos individuais, ficando claro que a presença de interferentes dificulta a degradação de moléculas alvo específicas em resíduos naturais.

5.2.4. Eficiência de corrente (EC)

Os dados relacionados à eficiência de corrente (EC) foram calculados como descrito na Seção 4.3.2, sendo mostrados na Tabela 26.

Tabela 26 - Dados de eficiência de corrente para os ensaios do planejamento composto central

Amostras	Condições	Eficiência de corrente (%)
1	1,5 A e 30 min	27,88 ± 0,86
2	1,5 A e 90 min	12,16 ± 0,29
3	2,5 A e 30 min	23,16 ± 0,27
4	2,5 A e 90 min	8,84 ± 0,67
5	1,4 A e 60 min	39,75 ± 1,01
6	2,6 A e 60 min	20,54 ± 0,39
7	2,0 A e 23,7 min	48,24 ± 1,30
8	2,0 A e 96,3 min	17,24 ± 0,46
9 (C)	2,0 A e 60 min	36,51 ± 2,48
10 (C)	2,0 A e 60 min	43,91 ± 2,32
11 (C)	2,0 A e 60 min	42,06 ± 0,45
12 (C)	2,0 A e 60 min	34,50 ± 1,06

Fonte: Elaborado pela Autora, 2018

Nota-se que à medida que a corrente aumenta a eficiência de corrente diminui, pois ela é inversamente proporcional a corrente.

5.2.5. Consumo energético (CE)

Quanto aos dados relacionados ao consumo energético (CE) foram calculados como descrito na Seção 4.3.6, sendo mostrados na Tabela 27.

Observando a Tabela 27, verifica-se que o menor valor de CE (20,00 kWh m⁻³) foi para os menores valores de corrente e tempo, o qual apresentou menor valor de potencial de célula. É visto que à medida que a corrente aumenta o consumo energético também aumenta, uma vez que ele é proporcional a corrente aplicada e ao potencial de célula.

Tabela 27 - Dados de consumo energético para os ensaios do planejamento composto central

Amostras	Condições	U (V)	Consumo energético (kWh m⁻³)
1	1,5 A e 30 min	8,0	20,00
2	1,5 A e 90 min	8,0	60,00
3	2,5 A e 30 min	11,3	47,08
4	2,5 A e 90 min	11,6	145,00
5	1,4 A e 60 min	8,4	39,20
6	2,6 A e 60 min	12,0	104,00
7	2,0 A e 23,7 min	9,7	25,54
8	2,0 A e 96,3 min	10,6	113,42
9 (C)	2,0 A e 60 min	9,8	65,33
10 (C)	2,0 A e 60 min	9,4	62,67
11 (C)	2,0 A e 60 min	10,7	71,33
12 (C)	2,0 A e 60 min	10,6	70,67

Fonte: Elaborado pelo Autor, 2017

O consumo energético está diretamente relacionado à carga aplicada, assim quanto maior o tempo e/ou a corrente aplicada demandada para se atingir determinada remoção, maior será o consumo energético.

Comparando esse resultado com dados da literatura, conforme Pinto et al (2017) após 30 minutos de degradação pelo processo sonoeletroquímico foto-assistido o consumo energético (CE) foi de 3,36 kWh.m⁻³ de efluente. Tal fato é explicado devido a presença da creatinina e ureia, presentes na urina, interferirem no processo eletroquímico, devido a diminuição dos sítios eletroativos do eletrodo e fazem com que o consumo energético do processo seja mais elevado do que em meio aquoso contendo apenas NaCl como eletrólito suporte.

Esses resultados indicam que por questões de consumo de energia e eficiência de corrente de mineralização é preferível trabalhar com valores maiores de tempo e com densidades de correntes menores.

6. CONCLUSÃO

O design fatorial salienta que a variável mais significativa na remoção de carbono orgânico total do efluente é a vazão da bomba, a qual apresenta influência negativa no processo. Já a segunda variável significante é a corrente elétrica, com influência positiva na resposta. Seguido da variável tempo de reação também com influência positiva, o que foi comprovado pelas superfícies de respostas.

Com a execução dos ensaios de otimização do sistema para verificação final das condições ótimas de remoção de COT pelo método sonoeletroquímico foto-assistido, obtiveram-se os valores de 1,4 A para a corrente, 1,73 mL.min⁻¹ para a vazão da bomba e 198 min para o tempo.

Pela análise por UPLC-MS infere-se que o processo resultou na remoção da ancitabina (percursor da citarabina) o que sugere que será necessário um tempo de degradação maior para obter degradação da citarabina. Desta forma, a avaliação por UPLC-MS corrobora com os dados obtidos pelo planejamento experimental. No entanto, vale ressaltar que a ancitabina se converte no organismo em citarabina, sendo assim, a ancitabina estaria ausente em amostras de urina real excretada por pacientes que fazem uso do medicamento quimioterápico citarabina.

Os resultados indicaram que a utilização de urina como eletrólito suporte eleva o teor de COT no meio e interfere no processo eletroquímico, devido a diminuição dos sítios eletroativos do eletrodo, fazendo com que a degradação apresente remoção inferior do que em meio aquoso contendo NaCl como eletrólito suporte. No entanto, é observado significativa remoção dos compostos orgânicos presentes no efluente, mesmo em um meio mais complexo em relação ao meio aquoso, como é o meio de urina artificial, com elevado teor de carbono orgânico total do meio.

Perspectivas futuras

Considerando a importância de estudos de remoção de poluentes orgânicos (fármacos, corantes, pesticidas, hormônios, dentre outros) em efluentes industriais e águas residuais, e levando em conta os resultados obtidos até o momento de remoção dos poluentes com degradação eletroquímica e processos oxidativos avançados

combinados, tanto em soluções aquosas quanto em outras matrizes, futuramente é interessante e relevante a extensão desse estudo para avaliação de fatores como:

- Comparação da técnica estudada com outros processos de tratamento de efluentes;
- Acoplamento de técnicas que maximizem a remoção com menor custo de processo;
- Emprego de um novo planejamento com uma nova gama de variáveis, como, por exemplo, temperatura do processo;
- Combinação do método eletroquímico com luz LED e a utilização de luz UV com maior intensidade de radiação;
- Utilização de reatores com maior capacidade de volume;
- Análises para identificação dos produtos de degradação formados.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, L. F.; DAVIDE, L. C.; GEDRAITE, L. S. The effect of cyanide compounds, fluorides, aluminum, and inorganic oxides present in spent pot liner on germination and root tip cells of *Lactuca sativa*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, v.73, p.626-31, 2010.
- ANTONELLI, R.; ARAÚJO, K. S.; PIRES, R. F.; FORNAZARI, A. T.; GRANATO, A. C.; MALPASS, G. R. P. (2017) *Electrochemical production and use of free chlorine for pollutant removal: an experimental design approach*, *Environmental Technology*, DOI: 10.1080/09593330.2017.1392617
- ANVISA, 2009. *Citarabina Accord Farmacêutica Ltda Solução injetável 100 mg/mL*. BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=2185022014&pIdAnexo=1997767>. Acesso em: 21 de julho, 2016.
- APHA/AWWA/WEF, 2005. *Standard Methods of the Examination of Water and Wastewater*, 21st ed. American Public Health Association, Washington, D.C.
- 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 - An Interdisciplinary Journal of Applied Science*, v. 1, n. 2. DOI:10.4136/ambi-agua.1862, 2016.
- AZBAR, N.; YONAR, T.; KESTIOGLU, K. Comparison of various advanced oxidation processes and chemical treatment methods for COD and color removal from polyester and acetate fiber dyeing effluent. *Chemosphere*, v. 55, n. 1, p. 35-43, 2004.
- BATISTA, D. R. R.; MATTOS, M.; SILVA, S. F. Convivendo com o câncer: do diagnóstico ao tratamento. *Revista de Enfermagem da UFSM*, v. 5, n. 3, p. 499-510, 2015. DOI: 10.5902/2179769215709
- BACCAN, N.; ANDRADE, J. C.; GODINHO, O. E. S.; BARONE, J. S. *Química analítica quantitativa elementar*. 3º edição. Blucher, 2001. 308 p.

- BAREK, J.; CVACKA, J.; ZIMA, J.; MEO, M.; LAGET, M.; MICHELONX, J.; CASTEGNAROS, M. Chemical Degradation of Wastes of Antineoplastic Agents Amsacrine, Azathioprine, Asparaginase and Thiotep. *The Annals of Occupational Hygiene*, v.42, n.4, p.259-266, 1998.
- BESSE JP, LATOUR JF, GARRIC J. Anticancer drugs in surface waters: what can we say about the occurrence and environmental significance of cytotoxic, cytostatic and endocrine therapy drugs? *Environ Int*, v.39, p.73–86, 2012.
- BREITKREITZ, M. C.; SOUZA, A. M. DE; POPPI, R. J. A didactic chemometrics experiment for design of experiments (DOE): evaluation of experimental conditions in the spectrophotometric determination of Iron II with o - phenanthroline. A tutorial, part III. *Química Nova*, v.37, n.3, p.564–573, 2014.
- BREWER, B. e ANTELL, A. A case study of the management of hazardous waste drugs in a large university hospital. *Journal of Chemical Health & Safety*, p. 1871-5532, 2013.
- BRILLAS, E.; SIRES, I.; OTURAN, M. A. Electro-Fenton process and related electrochemical technologies based on Fenton's reaction chemistry. *Chemical Reviews*, v. 109, p. 6570-6631, 2009.
- BRITO-PELEGRINI, N. N. DE et al. Ensaios Biológicos Com Sementes Para Avaliar a Redução Da Toxicidade Do Chorume Tratado Por Processo Fotoquímico. *Pesquisa e Tecnologia Minerva*, v. 6, n. 3, p. 219–228, 2007.
- BOTTONI, P.; CAROLI, S.; CARACCILOLO, A. B. Pharmaceuticals as priority water contaminants. *Toxicological & Environmental Chemistry*, v. 92, n. 3, p. 549-565, 2010.
- BOUND JP, VOULVOULIS N. Household disposal of pharmaceuticals as a pathway for aquatic contamination in the United Kingdom. *Environ Health Perspect*, v.113, p.1705–11, 2005.
- BUERGE, I. J; BUSER, H. R; POIGER T; MÜLLER, M. D. Ocurrence and fate of the cytostatic drugs cyclophosphamide and ifosfamide in wastewater and surface Waters. *Environmental Science & Technology*, v. 40, n. 23, p. 7742-7250, 2006.

- BUTLER, A. R. The Jaffé reaction. Identification of the coloured species. *Clinica Chimica Acta*, v. 59, n. 2, p. 227-232, 1975.
- BUTTON, S. T. (2016). *Metodologia para planejamento experimental e análise de resultado*. São Paulo, Universidade Estadual de Campinas. /Apostila/
- CAMPINS FALCÓ, P.; TORTAJADA GENARO, L. A.; MESEGER LLORET, S.; BLASCO GOMEZ F.; SEVILLANO CABEZA, A.; MOLINS LEGUA, C. Creatinine determination in urine samples by batchwise kinetic procedure and flow injection analysis using the Jaffé reaction: chemometric study. *Talanta*, v. 55, n. 6, p. 1079-1089, 2001.
- CHAGAS, T. P.; SEKI, L. M.; CURY, J. C.; OLIVEIRA, J. A.; DÁVILA, A. M.; SILVA, D. M.; ASENSI, M. D. Multiresistance, betalactamase encoding genes and bacterial diversity in hospital wastewater in Rio de Janeiro, Brazil. *Journal of applied microbiology*, v. 111, n. 3, p. 572-581, 2011.
- COLOMBARI, R. R. *Aplicação de delineamento de experimentos para o processo de solda à projeção*. 119 f. 2004. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Produção). Universidade Federal de Itajubá, Itajubá. MG.
- CONAMA. (CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE): RESOLUÇÃO N° 357 (17 DE MARÇO DE 2005).
- CONAMA (CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE): RESOLUÇÃO N° 430 (13 DE MAIO DE 2011).
- CONSULTA REMÉDIOS. *O que é Creatinina alta, baixa, valores de referência e exame*. Disponível em: < <https://consultaremedios.com.br/crsaude/o-que-e-creatinina-alta-baixa-valores-de-referencia-e-exame/problemas-de-saude/sua-saude>>. Acesso em: 01 de setembro, 2017.
- COPELLI, T. S.; PORTES, R. C. O.; FERREIRA, R. R.; MARTINS, L. R. R. Ensaio preliminar de fitotoxicidade em amostras de resíduos químicos produzidos em aulas práticas de graduação em química. *II Congresso Brasileiro de Gestão Ambiental*. Instituto Brasileiro de Estudos Ambientais. 2011

- COSTA, C. R.; OLIVI, P.; BOTTA, C. M. R.; ESPINDOLA, E. L. G. *A toxicidade em ambientes aquáticos: discussão e métodos de avaliação*, Química Nova, v. 31, p. 2008, 2008.
- COSTA, S. H. M. *Tratamento e disposição final de resíduos de medicamentos quimioterápicos e de rejeitos radioterápicos: estudo comparativo entre a legislação Internacional e a Brasileira*. Dissertação de mestrado. Programa de pós-graduação do Departamento de Saneamento e Engenharia Ambiental, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca. 2010. Disponível em: http://arca.icict.fiocruz.br/bitstream/icict/2465/1/ENSP_Disserta%C3%A7%C3%A3o_Costa_Sandra_Helena_Menezes.pdf. Acesso em: 25 de julho, 2016.
- DEVOR, R. E.; CHANG, T.; SUTHERLAND, J. W. (1992). *Statistical quality design and control – Contemporary concepts and methods*. New Jersey, Prentice Hall, Inc. Cap. 15-20, p.503-744.
- DEZOTTI, M. *Processos e técnicas para o controle ambiental de efluentes líquidos*. E-papers Serviços Editoriais Ltda, 2008.
- DUBOIS D, DUBOIS E.F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Arch. Intern. Med. 17:862, 1916
- FIGUEIREDO, M.; SANTOS, E. P.; SCHMACHTENBERG, N. *Processos oxidativos avançados: fundamentos e aplicação ambiental*. Revista do Centro do Ciências Naturais e Exatas - UFSM, Santa Maria. *Revista Eletrônica em Gestão, Educação e Tecnologia Ambiental – REGETA*, vol. 18, n. 1, p. 79-91, 2014.
- FLORENCIO, T.M.; MALPASS, G.R.P. A Brief Explanation about Environmental Licenses in Brazil. The Nexus. *American Chemical Society*. Sept/Oct. 2012.
- FOGAÇA, J. R. V. *Eletrólise em meio aquoso*. Disponível em: <http://mundoeducacao.bol.uol.com.br/quimica/eletrolise.htm> Acesso em 21 de novembro de 2017.
- GALDÁMEZ, E. V. C. (2002) *Aplicação das técnicas de planejamento e análise de experimentos na melhoria da qualidade de um processo de fabricação de*

produtos plásticos. São Carlos. Dissertação (Mestrado) – Escola de Engenharia de São Carlos da Universidade de São Paulo.

GOMES, L.; MIWA, D. W.; MALPASS, G. R. P.; MOTHEO, A. J. Electrochemical degradation of the dye reactive orange 16 using electrochemical flow-cell. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, vol. 22, n 7, 2011.

HIROSE J, KONDO F, NAKANO T, KOBAYASHI T, HIRO N, ANDO Y, et al. Inactivation of antineoplastics in clinical wastewater by electrolysis. *Chemosphere*, v.60, p.1018–24, 2005.

HIRVONEN, A.; TUHKANEN, T.; KALLIOKOSKI, P. Treatment of TCE- and PCE contaminated groundwater using UV/H₂O₂ and O₃/H₂O₂ oxidation processes. *Wat. Sci. Tech.*, v.33, p.67-73, 1996.

HOSSAIN, M. S.; SANTHANAM, A.; NORULAINI, N. A. N; OMAR, A. K. M. Clinical solid waste management practices and its impact on human health and environment—A review. *Waste management*, v. 31, n. 4, p. 754-766, 2011.

HSIEH, Y.; DUNCAN, C.J.G.; BRISSON, J.M. Porous graphitic carbon chromatography/tandem mass spectrometric determination of cytarabine in mouse plasma. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 2007, 21, 629-624.

INCA (Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva). *Incidência de Câncer no Brasil*. Rio de Janeiro, RJ. 2015.

JIN, J.; EL-DIN, M.G.; BOLTON, J.R. Assessment of the UV/Chlorine process as an advanced oxidation process. *Water Research*, v.45, p.189-1896, 2011.

JOHNSON AC, JURGENS MD, WILLIAMS RJ, KÜMMERER K, KORTENKAMP A, SUMPTER JP. Do cytotoxic chemotherapy drugs discharged into rivers pose a risk to the environment and human health? An overview and UK case study. *J Hydrol*, v.348, p.167–75, 2008. doi: 10.1016/j.jhydrol.2007.09.054

JURAN, J. M.; GRZYNA JR, F. M.; BINGHAM JR, R. S. (1951) *Quality control handbook*. 3. ed. New York, McGraw-Hill. Cap. 27, p.1-49.

- KIRSCH, L.; NOTARI, R. E. Aqueous conversion kinetics and mechanisms of ancitabine, a prodrug of the antileukemic agent cytarabine. *Journal of Pharmaceutical Science*, 1984, 73, 896-902.
- KISSINGER, L.D.; STEMM, N. L. Determination of the antileukemia agents cytarabine and azacitidine and their respective degradation products by high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography*, 1986, 353, 309-318.
- KLEEMANN, A. Antineoplastic Agents, 1. *Nonhormonal. Ullmann's Encyclopedia of industrial chemistry*, 2012.
- KLIMA, J. Application of ultrasound in electrochemistry. An overview of mechanisms and design of experimental arrangement. *Ultrasonics*, v. 51, p. 202-209, 2011.
- KNORST, M. T.; NEUBERT, R. WOHLRAB, W. Analytical methods for measuring urea in pharmaceutical formulations. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v.15, n. 11, p. 1627-1632, 1997.
- KOBAYASHI T, HIROSE J, SANO K, KATO R, IJIRI Y, TAKIUCHI H, et al. Application of electrolysis for detoxification of an antineoplastic in urine. *Ecotoxicol Environ Saf*, v.78, p.123–7, 2012.
- KOLPIN, D. W.; FURLONG, E.; MEYER, M.; THURMAN, E. M.; ZAUGG, S. Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. streams. 1999–2000: a national reconnaissance. *Environ. Sci. Technol*, v.36, p.1202–1211, 2009
- KOSJEK T, HEATH E. Occurrence, fate and determination of cytostatic pharmaceuticals in the environment. *TrAC Trends Anal Chem*, v.30, p.1065–87, 2011.
- LAUBE, N.; MOHR, B.; HESSE, A. Laser-probe-based investigation of the evolution of particle size distributions of calcium oxalate particles formed in artificial urines. *Journal of Crystal Growth*, v. 233, n. 1-2, p. 367-374, 2001.

- MAHAMUNI, N.N.; ADEWUYI, Y.G. Advanced oxidation processes (AOPs) involving ultrasound for waste water treatment: A review with emphasis on cost estimation. *Ultrasonics Sonochemistry*, v. 17, p. 990, 2010.
- MAHLER, C.; MOURA, L. Avaliação do gerenciamento de Resíduos de Serviços de Saúde (RSS) de um hospital maternidade do Estado do Rio de Janeiro. *Investigación Cualitativa en Ingeniería y Tecnología*, v. 4, 2017.
- MAIA, P. G.; BRITO, J. C. Riscos relacionados à exposição de trabalhadores a quimioterápicos antineoplásicos: uma análise crítica da produção científica brasileira. *Rev. Tempus*; v. 5; p. 229-243; 2011.
- MALPASS, G. R. P.; AQUINO NETO, S.; ANDRADE, A. R.; FORNAZARI, A. L. T.; MIWA, D. W.; MOTHEO, A. J. Desenvolvimento de Materiais Catalíticos para Degradação Fotoeletroquímica de Pesticidas. In: International Workshop. *Advances in Cleaner Production*, 3, 2011, São Paulo.
- MALPASS, G. R. P.; MIWA, D. W.; MACHADO, S. A. S.; OLIVI, P.; MOTHEO, A. J. Oxidation of the pesticide atrazine at DSA® electrodes. *Journal of Hazardous Materials*, v. 137, p. 565-572, 2006.
- MALPASS, G. R. P.; MOTHEO, A. J. Galvanostatic oxidation of formaldehyde-methanol solutions on Ti/Ru_{0,3}Ti_{0,7}O₂ electrodes using a filter-press cell. *J Appl Electrochem*, v. 31, n. 12, p. 1351–1357, 2001.
- MARSELLI, B.; GARCIA-GOMEZ, J.; MICHAUD, P. A.; RODRIGO, M. A.; COMNINELLIS, C. Electrogenation of hydroxyl radicals on boron-doped diamond electrodes. *Journal of the Electrochemical Society*, v.150, p. 79-83, 2003.
- MARTÍNEZ-HUITLE, C. A.; ANDRADE L.S. Electrocatalysis in wastewater treatment: recent mechanism advances. *Química Nova*, v. 34, p. 850, 2010.
- MARTÍNEZ-HUITLE, C. A.; BRILLAS, E. Decontamination of wastewaters containing synthetic organic dyes by electrochemical methods: A general review. *Applied Catalysis B: Environmental*, v.87, p.105-145, 2009.

- MARTÍN J, CAMACHO-MUÑOZ D, SANTOS JL, APARICIO I, ALONSO E. Simultaneous determination of a selected group of cytostatic drugs in water using high-performance liquid chromatography-triple-quadrupole mass spectrometry. *J Sep Sci.* v.34, n.22, p.3166-77, 2011. doi: 10.1002/jssc.201100461. Epub 2011 Oct 20.
- MASON, T. J. Sonochemistry and the environment – Providing a “green” link between chemistry, physics and engineering. *Ultrasonics Sonochemistry*, v. 14, p. 476-483, 2007.
- MASON, T. J.; BERNAL, V. S. An introduction to sonoelectrochemistry. In: POLLET B. G. (Ed.). *Power ultrasound in electrochemistry: From versatile laboratory tool to engineering solution*. West Sussex: John Wiley, v. 1, p. 1-20, 2012.
- MATEUS, N. B.; BARBIN, D.; CONAGIN, A. Viabilidade de uso do delineamento composto central. *Acta Scientiarum. Technology*, v. 23, n. 6, p. 1537–1546, 2008.
- MAZZACHI, B. C.; PEAKE, M. J.; EHRHARDT, V. Reference range and method comparison studies for enzymatic and Jaffe creatinine assays in plasma and sérum and early morning urine. *Clinical Laboratory*, v. 46, n. 1/2, p. 53-55, 2000.
- MICHELINI, L. J. *Avaliação físico-química, microbiológica e ecotoxicológica de efluentes oriundos de clínicas de oncologia do município de Goiânia*. 2013. 101 f. Dissertação de mestrado. Programa de pós-graduação stricto sensu em engenharia do meio ambiente – PPGEMA, Universidade Federal de Goiás. 2013.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006. Sistema de informações ambulatoriais do SUS (SIA/SUS) – *Manual de bases técnicas oncologia*. Brasília. Disponível em: <http://www.saude.sc.gov.br/sih/versoes/manuais/MANUAL_Onco_211106.pdf> . Acesso em: 20 de fevereiro, 2017.
- MITRA, V. et al. Identification of analytical factors affecting complex proteomics profiles acquired in a factorial design study with analysis of variance: simultaneous component analysis. *Analytical Chemistry*, v. 88, n. 8, p. 4229–4238, 2016.

- MONTGOMERY, D. C. (1991). *Diseño y análisis de experimentos*. Trad. por Jaime Delgado Saldivar. Mexico, Iberoamérica.
- MOREIRA, E. D. *Tratamento eletroquímico e eletroquímico irradiado do corante vermelho de alizarina S*. 2011. 144f. Dissertação (Mestrado – Área de Concentração: FísicoQuímica), Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.
- MOURA, L. L. e SILVA, R. F. Medicamentos antineoplásicos no meio ambiente: a contribuição de um hospital universitário de alta complexidade. *Revista gestão & sustentabilidade ambiental*, Florianópolis, v. 5, n. 1, p. 313-333, 2016.
- NEODO, S.; ROSESTOLATO, D.; FERRO, S.; DE BATTISTI, A. On the electrolysis of dilute chloride solutions: Influence of the electrode material on Faradaic efficiency for active chlorine, chlorate and perchlorate. *Electrochimica Acta*, v.80, p.282-291, 2012.
- NOCERA, E.C. *Validação de processos na indústria de dispositivos médicos*. 2007. 51 f. 2007. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Engenharia de Produção) – Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG.
- NOGUEIRA, R. F. P.; JARDIM, W. F. *Heterogeneous photocatalysis and its environmental*. *Química Nova*, v.21, n.1, p.69-72, 1998.
- OCAMPO-PÉREZ, R.; SANCHEZ-POLO, M.; RIVERA-UTRILLA, J.; LEYVA-RAMOS, R. Degradation of antineoplastic cytarabine in aqueous phase by advanced oxidation processes based on ultraviolet radiation. *Chemical Engineering Journal*, v.165, p.581–588, 2010.
- OLIVEIRA, L. C. (1999). *Uso integrado do método QFD e de técnicas estatísticas de planejamento e análise de experimentos na etapa do projeto do produto e do processo*. Belo Horizonte. 270p. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais.
- OLIVEIRA, M. G. *Gerenciamento de resíduos de serviços de saúde- entre o discurso e a prática- estudos de caso e pesquisa-ação no Acre*. Tese de doutorado em Saúde Pública, Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, 2011.

Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/6/6134/tde-26092011-220335/pt-br.php>. Acesso em : 19 de junho, 2016.

OLLER, I.; MALATO, S.; SÁNCHEZ-PÉREZ; J.A. Combination of Advanced Oxidation Processes and biological treatments for wastewater decontamination - a review. *Science of the Total Environment*, v. 409, p. 4141, 2011.

PARRA, K. N. *Degradação eletroquímica de tetraciclina em meio de urina artificial*. 2013. 90 f. Dissertação de mestrado. Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo. 2013.

PEREIRA, S. V. *Degradação da atrazina pelo processo UV/H₂O₂ e Ozônio, identificação dos intermediários e avaliação da atividade estrogênica*. 2011. 168f. Tese (Doutorado em Engenharia Química), Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós-Graduação e Pesquisa de Engenharia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2011.

PINTO, C. F.; ANTONELLI, R. A.; ARAÚJO, K. S.; FORNAZARI, A. L. T.; FERNANDES, D. M.; GRANATO, A. C.; AZEVEDO, E. B.; MALPASS, G. R. P. (2017) Experimental-design-guided approach for the removal of atrazine by sono-electrochemical-UVchlorine techniques. *Environmental Technology*, doi: 10.1080/09593330.2017.1395480

RENEKER, J. *Sonoelectrochemical synthesis of submicron metal powders*. MS thesis. Massachusetts Institute of Technology. Cambridge, MA. 2012.

REVISTA DA ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA v. 50, n. 1, São Paulo, 2004. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302004000100001>>. Acesso em: 20 de fevereiro, 2017.

REY, R.P.; PADRON, A.S.; LEON, L.G.; POZO, M.M.; BALUJA, C. Ozonation of cytostatics in water medium. Nitrogen bases. *Ozone: Science & Engineering*, v.21, p.69–77, 1999.

ROSSI, D.; BELTRAMI, M. Sediment ecological risk assessment: in situ and laboratory toxicity testing of Lake Orta sediments. *Chemosphere*, v. 37, n. 14-15, p. 2885-2894, 1998.

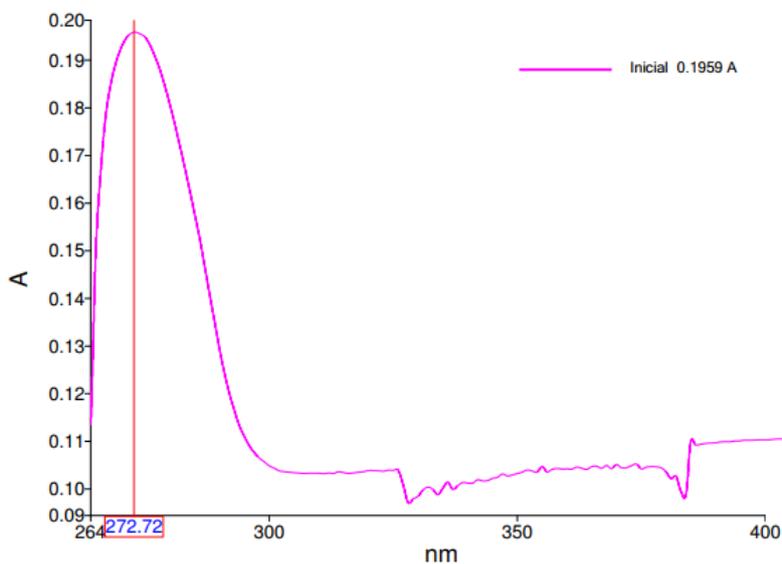
- SAFARZADEH-AMIRI, A.; BOLTON, J. R.; CATER, S. R. Ferrioxalate-mediated photodegradation of organic pollutants in contaminated water. *Wat. Res.*, v.31, p.787-798, 1997.
- SHU, Z.; LI, C.; BELOSEVIC, M.; BOLTON, J. R.; EL-DIN, M. G. Application of a solar UV/chlorine advanced oxidation process to oil sands process-affected water remediation. *Environmental Science and Technology*, v.48, p. 9692-9701, 2014.
- SILVA, L. P. *Modificação e imobilização de TiO₂ visando a degradação de compostos orgânicos poluentes via o processo de fotocatalise heterogênea*. 2007. 115f. Dissertação (Mestrado em Química) – Instituto de Química, USP, 2007.
- SILVA, P. L. N.; RUAS, P. R.; BARBOSA, H. A.; SOARES, L. M.; ROCHA, G. G. O significado do câncer: percepção de pacientes. *Revista de Enfermagem UFPE*, v. 7, n. 12, p. 6828-33, 2013. DOI: 10.5205/reuol.2950-23586-1-ED.0712201314.
- SIMÕES, M. S.; MANDAIL, R. H.; BARBOSA, S.; NOGUEIRA, M. L. Padronização de bioensaios para detecção de compostos alelopáticos e toxicantes ambientais utilizando alface. *Biotemas*, v. 26, n. 3, p. 29-36, 2013.
- SOLICH, P.; POLASEK, M.; KARLICEK, R.; VALENTOVÁ, Q.; MAREK, M. Spectrophotometric flow-injection determination of urea in body fluids by using an immobilized urease reactor. *Analytica Chimica Acta*, v. 218, n. 0, p. 151-155, 1989.
- SOUSA, E.S. *Aplicação de processos eletroquímicos oxidativos avançados (PEOA) para degradação do complexo EDTA-Ni(II)*. 81 f. 2016. Dissertação (Mestrado em Inovação Tecnológica) - Universidade Federal do Triangulo Mineiro, Uberaba, MG.
- SOUZA, B. M. de. *Avaliação de processos oxidativos avançados acoplados com carvão ativado granulado com biofilme para reuso de efluentes de refinaria de petróleo*. 2010; 160f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) – COPPE, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2010.

- STETER, J. R.; BARROS, W. R. P.; LANZA, M. R. V.; MOTHEO, A. J. Electrochemical and sonoelectrochemical processes applied to amaranth dye degradation. *Chemosphere*, v. 117, p. 200-207, 2014.
- TAHARA, S.; ROZENFELD, H. *Planejamento de experimentos (DOE)*. Disponível em: <http://www.portaldeconhecimentos.org.br/index.php/por/Conteudo/Planejamento-de-Experimentos-DOE>. Acesso em: 21 de julho, 2016.
- TEIXEIRA, C. P. A. B.; JARDIM, W. F. *Processos oxidativos avançados: conceitos teóricos*. Caderno Temático volume 3. Campinas, São Paulo, 2004.
- TIBURTIUS, E. R. L.; PERALTA-ZAMORA, P. P. *Contaminação de águas por BTXS e processos utilizados na remediação de sítios contaminados*. *Química Nova*, v.27, n.3, p.441-446, 2004.
- VALENTIM, A. C. S.; DEZOTTI, M. *Ensaio de toxicidade*. In: DEZOTTI, M. (Ed.). *Processos e técnicas para o controle ambiental de efluentes líquidos*. Rio de Janeiro: Epapers, p. 309-360, 2008.
- VIANA, L. O.; MARTINS, K. G.; SOUZA, K. V.; STROPARO, E. C. Fitotoxicidade de efluente da indústria cervejeira em sementes de *Lactuca stiva* L. *Revista Internacional de Ciências*, Rio de Janeiro, v.7, n.2, p.265-275, 2017.
- VINODGOPAL, K.; PELLER, J.; MAKOGON, O.; KAMAT, P.V., Ultrasonic mineralization of reactive textile azo dye, Remazol Black B. *Water Research*, v.32, p.3646-3650, 1998.
- VON SPERLING, E.; DE VASCONCELOS BARROS, R. T. Avaliação do gerenciamento dos resíduos de serviços de saúde em municípios da região metropolitana de Belo Horizonte (Brasil). *Engenharia Sanitária e Ambiental*, v. 19, n. 3, 2014.
- WANG, J.L.; XU L.J. Advanced Oxidation Processes for Wastewater Treatment: Formation of Hydroxyl Radical and Application. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, v. 42, p. 251-325, 2012.

- WANNMACHER, L. *Antineoplásicos*. Livro Eletrônico-Anvisa, 2000. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/livro_eletronico/neoplasia.html. Acesso em: 21 de julho, 2016.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION, *Health impacts of health-care waste, Water Sanitation Health: Medical Waste*, 2011. Disponível em: <http://www.who.int/water_sanitation_health/medicalwaste/020to030.pdf>. Acesso em: 25 de julho, 2016.
- YAQUB, A.; AJAB, H. Applications of sonoelectrochemistry in wastewater treatment system. *Reviews in Chemical Engineering*, v. 29, p. 123, 2013.
- YU, Y. e WU, L. Comparison of four extraction methods for the analysis of pharmaceuticals in wastewater. *Journal of Chromatography A*, v. 1218, n. 18, p. 2483- 2489, 2011.
- ŽALTAUSKAITĖ, J.; ČYPAITĖ, A. Assessment of landfill leachate toxicity using higher plants Assessment of landfill leachate toxicity using higher plants. *Environmental Research - Engineering and Management*, v.46, p.42-47, 2008.
- ZHANG, J; CHANG, W. C; GIANNIS, A.; WANG, J. Y. Removal of cytostatic drugs from aquatic environment: A review. *Science of The Total Environment*, v. 445, p. 281-298, 2013.
- ZOUNKOVA, R; KOVALOVA, L. BLAHA, L. DOTT, W. Ecotoxicity and genotoxicity assessment of cytotoxic antineoplastic drugs and their metabolites, *Chemosphere*, nº 81, p. 253-260, 2010.

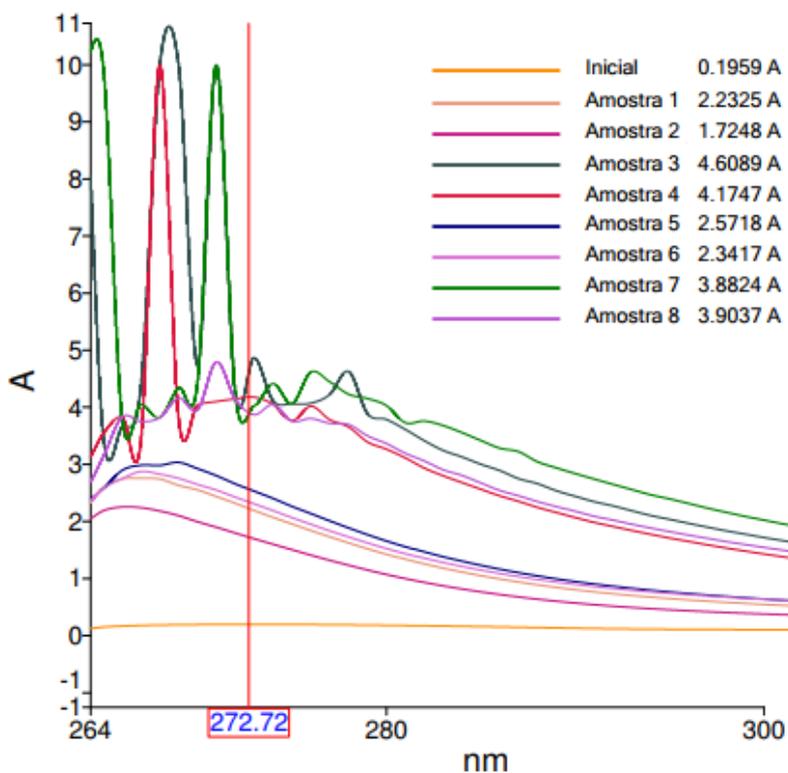
ANEXO A

Figura A1 - Espectro de absorção no UV-vis de 3 mg L⁻¹ em água de citarabina ($\lambda_{\text{máx.}} = 272 \text{ nm}$)



Fonte: Da Autora, 2017

Figura A2 - Absorbância para os ensaios de degradação do planejamento fatorial com o tempo de 60 min



Fonte: Da Autora, 2017