



Universidade Federal do Triângulo Mineiro



Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Química de Minas Gerais

Dissertação de Mestrado

**DEGRADAÇÃO DA CICLOFOSFAMIDA EM MEIO À URINA  
ARTIFICIAL POR PROCESSOS ELETROQUÍMICOS  
OXIDATIVOS AVANÇADOS**

Autora: Marquele Amorim Tonhela

Orientador: Geoffroy Roger Pointer Malpass

Uberaba  
2019

MARQUELE AMORIM TONHELA

DEGRADAÇÃO DA CICLOFOSFAMIDA EM MEIO À URINA ARTIFICIAL POR  
PROCESSOS ELETROQUÍMICOS OXIDATIVOS AVANÇADOS

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

Orientador: Prof. Dr. Geoffroy Roger Pointer Malpass

Coorientadora: Profa. Dra. Ana Cláudia Granato Malpass

Uberaba  
2019

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

T627d	<p>Tonhela, Marquede Amorim Degradação da ciclofosfamida em meio à urina artificial por processos eletroquímicos oxidativos avançados / Marquede Amorim Tonhela. -- 2019. 103 f. : il., fig., graf., tab.</p> <p>Dissertação (Mestrado em Química) -- Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2019 Orientador: Prof. Dr. Geoffroy Roger Pointer Malpass Coorientadora: Profa. Dra. Ana Claudia Granato Malpass</p> <p>1. Medicamentos. 2. Degradação ambiental. 3. Ciclofosfamida. 4. Oxidação. 5. Fotoeletroquímica. I. Malpass, Geoffroy Roger Pointer. II. Universidade Federal do Triângulo Mineiro. III. Título.</p> <p>CDU 615.014.2</p>
-------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

MARQUELE AMORIM TONHELA

Degradação da ciclofosfamida em meio à urina artificial por processos eletroquímicos oxidativos avançados

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

Uberaba, 01 de Março de 2019.

Banca examinadora:



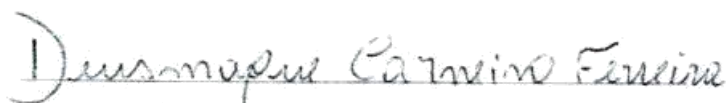
---

Prof. Dr. Geoffroy Roger Pointer Malpass  
Universidade Federal do Triângulo Mineiro



---

Prof. Dra. Ana Luiza de Toledo Fornazari  
Universidad Católica de Chile



---

Prof. Dr. Deusmaque Carneiro Ferreira  
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

## AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus por toda coragem, luz, determinação e força na escolha da direção correta a tomar, por me dar a oportunidade de conhecer tantas pessoas boas que passaram em meu caminho. Agradeço a Ele por tudo que vi, ouvi e senti, por tudo que acertei, e pelos momentos que também falhei, pelos momentos de dúvidas e por todas as vitórias e conquistas alcançadas.

À vó Elza e vô Juca, todas as minhas vitórias serão sempre suas, vocês me dão forças para lutar e persistir, obrigada por apoiar todas minhas decisões, e que muitas vezes abdicaram de seus projetos pessoais para que eu tivesse a oportunidade de estudar. Aos meus pais Márcio e Jaqueline, por serem pais maravilhosos e extremamente presentes em minha vida, que por todas as dificuldades não mediram esforços para me ajudar. Meu irmão Pedro, que sempre foi minha fonte de conforto e alegria. Devo tudo o que sou a vocês, e se sinto orgulho de mim e do lugar onde cheguei, é por que vocês nunca soltaram a minha mão.

Ao meu orientador Prof. Dr. Geoffroy Roger Pointer Malpass, que é um ser humano incrível. Obrigada por me aceitar fazer parte do seu grupo de pesquisa e ter depositado sua confiança em mim, admiro seu profissionalismo, interesse e comprometimento em ensinar.

À minha coorientadora Profa Dra Ana Cláudia Granato Malpass, por sua amizade, cuidado e confiança, pelas conversas sérias e descontraídas, com quem pude dividir meus sonhos, anseios, medos e sorrisos, obrigada por ser quem é, você é muito especial.

À Dra Ana Luiza de Toledo Fornazari, obrigada pela atenção e por ser tão solícita, que sempre tirava um tempinho para me ensinar o tal planejamento, e até mesmo para me contar como é a vida Chilena.

Ao Prof. Dr. Deusmaque Carneiro Ferreira, por me ajudar nas análises de DQO, e por disponibilizar seu laboratório para realização dessas.

Ao Prof. Dr. Eduardo Bessa e David Maikel Fernandes por tirarem minhas dúvidas sobre Planejamentos experimentais.

Aos Prof. Dr. Ricardo e Prof. Dr. Robson do instituto de Bioquímica, pela ajuda nas análises de cromatografia.

Ao Dr. Alexandre sempre que possível colaborava na realização deste projeto.

Camila Ferreira Pinto, Raissa Antonelli e Mateus Freitas muito obrigada pela amizade, paciência, pelos ensinamentos, trocas de conhecimentos e vivências. Orgulhinhos da iniciação científica: Maria Emília, Évelyn e Beatriz, agradeço por compartilharem tanto as aflições quanto as descobertas e conquistas, prontas para me ajudar sempre que necessário.

À Barbara, Jânia, Cadóis (Bárbara) e Karen, que desde a graduação estiveram presentes na minha vida pessoal e profissional, e meninas do apartamento 008, obrigada por toda vivência, risadas e companheirismo.

Aos membros da banca examinadora pelo aceite de participação na banca de defesa pelo interesse em contribuir para o desenvolvimento deste projeto.

À Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM) e ao Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Química de Minas Gerais (PPGMQ-MG) e a todos os funcionários, em especial as meninas da limpeza e ao Sr. Luís, que me fizeram companhia diversas vezes.

À CAPES pela concessão da bolsa de mestrado, e FAPEMIG e CNPq pelo suporte financeiro.

A todos aqueles que contribuíram, direta ou indiretamente, para a realização desta dissertação, o meu sincero agradecimento.

*Marquele Amorim Tonhela*

“Quando uma criatura humana, desperta para um sonho e sobre ele lança toda a força de sua alma, todo universo conspira a seu favor! ”

Johan Goethe

## RESUMO

A crescente demanda por produtos de cuidados pessoais e farmacêuticos aumentou consideravelmente, causando grande preocupação com o meio ambiente e a saúde pública. Medicamentos como a ciclofosfamida, são excretados de forma inalterada, ou como metabólitos ativos na urina, atingindo os sistemas de tratamento de esgoto. Por estarem presentes em baixas concentrações ( $\mu\text{g L}^{-1}$  a  $\text{ng L}^{-1}$ ), essas substâncias não são completamente removidas e são resistentes à biodegradação. O objetivo deste trabalho foi estudar a degradação da ciclofosfamida antineoplásica em meio de urina artificial, que apresenta altas concentrações de vários íons, por meio de processo eletroquímico oxidativo avançado (PEOAs). O sistema consistiu de um reator de fluxo eletroquímico com um eletrodo comercial ADE<sup>®</sup> (composição nominal  $\text{Ti / Ru}_{0.3}\text{Ti}_{0.7}\text{O}_2$ ) e catodo de malha de Ti. A fim de avaliar os melhores parâmetros, o efeito da corrente, tempo e vazão foram analisados utilizando um planejamento fatorial inicial  $2^3$ . A resposta selecionada foi a eficiência energética para a produção de espécies livres de cloro ( $\text{HClO / ClO}^-$ ). Após os fatores mais significativos, foi realizado o Planejamento Composto Central (PCC), onde foram determinadas as condições ótimas para a faixa de corrente (0,164 A e 0,932 A), vazão ( $7.022 \text{ mL min}^{-1}$ ) e intervalo de tempo (19 e 37 min). Em condições otimizadas, a eficiência de outros métodos combinados (fotoeletroquímico, fotoquímico, sonoeletroquímico e sonoeletroquímico fotoassistido) foi avaliada. A eficiência dos processos de degradação foi determinada pela remoção da Demanda Química de Oxigênio (DQO), creatinina e ureia. A análise por CLAE demonstrou que a ciclofosfamida foi substancialmente removida durante o processo de tratamento ( $\sim 77\%$ ). Com base nesses resultados, observou-se que a combinação entre os processos eletroquímico e fotoquímico é uma alternativa promissora para o tratamento desse efluente, uma vez que se observa acentuada redução da matéria orgânica (63,94% de creatinina, 29,62% ureia, 39,1% COT) e com uma relação de custo de tratamento relativamente baixo. Existe indícios que as técnicas estudadas apresentam melhoras na toxicidade.

**PALAVRAS-CHAVE:** Ciclofosfamida, Contaminantes Emergentes, Efluentes, Espécies de cloro ativo, Processos eletroquímicos oxidativos avançados.



## ABSTRACT

The growing demand for personal care products and pharmaceuticals has increased considerably, causing great concern for the environment and public health. Drugs such as cyclophosphamide, are excreted unchanged, or as active metabolites, in urine, reaching sewage treatment systems. Because they are present at low concentrations ( $\mu\text{g L}^{-1}$  to  $\text{ng L}^{-1}$ ), such substances are not completely removed and are resistant to biodegradation. The objective of this work was to study the degradation of the antineoplastic cyclophosphamide in artificial urine medium, which presents high concentrations of various ions, by Electrochemical Advanced Oxidation Processes (EAOP). The system consisted of an electrochemical flow reactor with a commercial DSA<sup>®</sup> electrode (nominal composition  $\text{Ti/Ru}_{0,3}\text{Ti}_{0,7}\text{O}_2$ ) and Ti-mesh cathode. In order to assess the best parameters, the effect of current, time and flow rate were analyzed using an initial factorial  $2^3$  factorial design. The chosen response variable was the energy efficiency for the production of free chlorine species ( $\text{HClO}/\text{ClO}^-$ ). After obtaining the most significant factors, the Central Composite Design (CCD) was performed, where the optimum conditions were determined for the current range (0,164 A and 0,932 A), flow rate ( $7,022 \text{ mLmin}^{-1}$ ) and time range (19 and 37 min). Under an optimized condition, the efficiency of other combined methods (photo-assisted electrochemical, photochemical, sonoelectrochemical and photo assisted sonoelectrochemical) was evaluated. The efficiency of degradation processes was determined by removal of Chemical Oxygen Demand (COD), creatinine and urea. Analysis by HPLC demonstrates that the cyclophosphamide was substantially removed during the treatment process of  $\sim 77\%$ . Based on these results, it can be observed that the coupling between electrochemical and photochemical processes is a promising alternative for the treatment of this effluent, as a marked reduction of organic matter is observed (63, 94% of creatinine, 29, 62% of urea, 39, 1% of TOC) and a low treatment cost ratio. Evidence that the techniques studied present better.

**KEYWORDS:** Active chlorine species, Advanced Electrochemical Oxidative Processes, Cyclophosphamide, Effluent, Emerging contaminants.

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1- Estrutura Química da Ciclofosfamida ( $C_7H_{12}Cl_2N_2O_2P$ ) .....	24
Figura 2- Distribuição as espécies de cloro livre em meio aquoso em função do pH, a 25°C	29
Figura 3- Esquema do processo fotocatalítico atuando no fotocatalisador semiconductor. ....	30
Figura 4- Formação e colapso de uma bolha de cavitação, 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 ~2000 K e (6) na parte interna da bolha pressões de ~500 atm e temperaturas de até 5000 K podem ser atingidas. ....	32
Figura 5- Níveis de um planejamento composto central com dois fatores.....	40
Figura 6- Célula eletroquímica em fluxo, sendo: Célula montada: (a) Lateral, (b) Frontal; (c) Célula desmontada: (1) chapa externa de aço; (2) placas; (3) espaçadores de Viton <sup>®</sup> e Teflon <sup>®</sup> ; (4) janela de quartzo; (5) cátodo (Ti); (6) ânodo. ....	46
Figura 7- Esquema geral do sistema, sendo: (a) banho termostático; (b) reservatório da solução efluente; (c) bomba peristáltica (d) célula eletroquímica; (e) fonte estabilizada. ....	46
Figura 8- Seguimento da semente germinada, medição do hipocótilo.....	55
Figura 9- Fluxograma da metodologia empregada no estudo. ....	56
Figura 10- Gráfico de Pareto obtido por planejamento fatorial ( $2^3$ ) em função dos valores dos efeitos: (a) ECL ( $mmol L^{-1}$ ) e (b) Eficiência Energética (%). ....	59
Figura 11- Gráficos de superfície de resposta para (a, c, e) para ECL ( $mmol L^{-1}$ ) e (b, d, f) para Eficiência energética (%). ....	60
Figura 12- Gráfico de contorno, a seta apresenta a trajetória de máxima inclinação partindo do ponto central do planejamento.....	63
Figura 13- Gráfico de contorno para (a) ECL ( $mmol L^{-1}$ ) e (b) Eficiência Energética (%). ....	64
Figura 14- Gráficos de superfícies respostas (esquerda) e de contorno (direita) para as variáveis respostas obtidas a partir do planejamento composto central: (a) em função ao máximo de ECL e (b) em função à maior eficiência energética (EE%). ....	68
Figura 15- Gráficos de Pareto (a) em função de espécie de Cloro Livre, e (b) ECL em função da Eficiência Energética. ....	69
Figura 16- Produção de Espécies de cloro Livre (ECL) da urina artificial: (a) corrente 0,164 A, 19 min e (b) corrente 0,932 A, 37 min. ....	71

Figura 17- Gráficos de pH versus tempo, para (a) corrente (0,164 A) e (b) corrente (0,932 A). (■) Eletroquímico; (▲) fotoeletroquímico; (□) sonoeletroquímico; (○) Sonoeletroquímico fotoassistido; (●) fotoquímico. ....	72
Figura 18- Porcentagem de remoção da creatinina na urina artificial em (1) 0,164 A à 19 min e (2) 0,932 A à 37 min. ....	73
Figura 19- Porcentagem de remoção da ureia na urina artificial em (1) 0,164 A à 19 min e (2) 0,932 A à 37 min. ....	74
Figura 20- Porcentagem de remoção de DQO na urina artificial, (1) 0,164 A em 19 min e (2) corrente em 0,932 A em 37 min. ....	76
Figura 21- Valores: (1) Carbono Orgânico Total (COT), (2) Carbono Total (CT), (3) Carbono inorgânico (CI) removidos em cada técnica comparados com o efluente não tratado com incidência de luz UV (250W e 400W) (a) 0,164 A e (b) 0,932 A. ....	79
Figura 22- Diminuição da CF em função do tempo, para 0,164 A: (■) UV- 400 W; (○) UV/US- 400W; (Δ) UV-250 W; (*) UV US- 250 W; para 0,932 A: (□) UV- 400 W; (●) UV/US- 400W; (▲) UV-250 W; (◇) UV/US- 250 W, análise por CLAE. ....	81
Figura 23- Cromatograma obtido para a degradação fotoeletroquímica (EC/UV 400W) em 0,932 A da ciclofosfamida, nos tempos: (—) t = 0; (—) 30, (—) 60, (—) 90, (—) 120, (—) 150, (—) 180min. ....	82
Figura 24- Cinética do decaimento da concentração de ciclofosfamida, para (a) 0,164 A: (■) UV- 400 W; (○) UV/US- 400 W; (Δ) UV- 250W; (◇) UV US- 250W; e para (b) 0,932 A: (□) UV- 400 W; (●) UV/US- 400 W; (▲) UV-250 W; (*) UV/US- 250 W. ....	84
Figura 25- Dados de fitotoxicidade para cada processo. ....	86
Figura 26- ECL (■) e (○) em função do tempo de reação, NaCl (0,1 mol L <sup>-1</sup> ) em presença da ciclofosfamida .....	87

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1- Estimativa do número de casos novos de câncer segundo localização primária.....	23
Tabela 2- Potencial Padrão de redução ( $E^\circ$ ) dos oxidantes.....	26
Tabela 3- Fatores com os valores codificados (-1; +1) e reais do planejamento fatorial $2^3$ .....	47
Tabela 4- Matriz experimental randomizada para o planejamento fatorial $2^3$ .....	48
Tabela 5- Matriz normalizada do planejamento fatorial inicial $2^3$ com duplicatas.....	57
Tabela 6- Análise da Variância (ANOVA) referente ao Planejamento fatorial $2^3$ para ECL..	59
Tabela 7- Análise da Variância (ANOVA) referente ao Planejamento fatorial $2^3$ para eficiência Energética.....	60
Tabela 8- Variâncias e erro experimental do planejamento inicial.....	62
Tabela 9- Caminho de máxima inclinação para o modelo da Figura 12.....	64
Tabela 10- Níveis do planejamento composto central para produção de ECL.....	66
Tabela 11- Níveis do planejamento composto central para Eficiência Energética (EE%).....	66
Tabela 12- Planejamento composto central e os resultados experimentais para a produção de Cloro livre (ECL).....	66
Tabela 13- Planejamento composto central e os resultados experimentais em função da eficiência energética.....	67
Tabela 14- Valores críticos para a produção máxima de ECL ( $6000 \text{ mmol L}^{-1}$ ).....	69
Tabela 15- Valores críticos para a produção máxima de ECL em função de melhor eficiência energética ( $2990 \text{ mmol L}^{-1}$ ).....	69
Tabela 16- Quantidade de energia UV emitida pelas lâmpadas 250 W e 400 W.....	77
Tabela 17- Porcentagem de remoção de ciclofosfamida, creatinina e ureia para cada processo durante 180 min. 0,164 A: (■) UV- 400 W; (○) UV/US- 400W; (Δ) UV-250 W; (*) UV US- 250 W; para 0,932 A: (□) UV- 400 W; (●) UV/US- 400W; (▲) UV-250 W; (◇) UV/US- 250 W.....	82
Tabela 18- Valores das constantes de pseudo primeira ordem e $r^2$ .....	84
Tabela 19- Dados de consumo energético e custo por Litro.....	85

## ÍNDICE DE QUADRO

Quadro 1- Dados da Ciclofosfamida .....	24
Quadro 2- Relação de reagentes empregados para os ensaios e análises .....	43
Quadro 3- Relação de equipamentos empregados para os ensaios e análises .....	44
Quadro 4- Valores de COT e DQO teóricos dos compostos orgânicos .....	78

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADE	Ânodo Dimensionalmente estável
ANOVA	<i>Analysis of variance</i>
DDB	Diamante Dopado com Boro
CE	Consumo energético
CF	Ciclofosfamida
CI	Carbono Inorgânico
CT	Carbono Total
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
CONAMA	Conselho Nacional do Meio Ambiente
COT	Carbono Orgânico Total
DQO	Demanda Química de Oxigênio
EE	Eficiência Energética
ECL	Espécie de Cloro Livre
EC/UV	Fotoeletroquímico
EC/UV/US	Sonoeletroquímico fotoassistido
ETEs	Estações de tratamento de esgoto
IARC	Agência Internacional de Pesquisa em Câncer
PCC	Planejamento Composto Central
PEOA	Processos Eletroquímicos Oxidativos Avançados
pH	Potencial de hidrogênio
POA	Processos Oxidativos Avançados
POPs	Produtos orgânicos persistentes
USEPA	<i>United States Environmental Protection Agency</i>
UV	Ultravioleta
•OH	Radical hidroxila

# SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>17</b>
<b>2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	<b>19</b>
2.1. FÁRMACOS NO MEIO AMBIENTE .....	19
2.2. AGENTES QUIMIOTERÁPICOS .....	21
2.3. CICLOFOSFAMIDA: CONSUMO, DESCARTE E CONTAMINAÇÃO .....	22
2.4. PROCESSOS OXIDATIVOS AVANÇADOS (POAs).....	25
2.5. PROCESSOS ELETROQUÍMICOS .....	27
<b>2.5.1. Fotocatálise Heterogênea</b> .....	<b>30</b>
<b>2.5.2. Processos eletroquímicos Fotoassistidos</b> .....	<b>31</b>
<b>2.5.3. Processo Sonoquímicos</b> .....	<b>32</b>
<b>2.5.4. Processo Sonoeletroquímico</b> .....	<b>33</b>
2.6. URINA ARTIFICIAL .....	34
2.7. APLICAÇÕES DE POA NA REMOÇÃO DE AGENTES ANTINEOPLÁSICOS .....	35
2.8. PLANEJAMENTO EXPERIMENTAL.....	38
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>42</b>
3.1. OBJETIVO GERAL .....	42
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	42
<b>4. MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>43</b>
4.1. INSTRUMENTAÇÃO E REAGENTES .....	43
4.2. PROCEDIMENTO GERAL .....	45
<b>4.2.1. Urina como eletrólito suporte</b> .....	<b>45</b>
4.3. MONTAGEM EXPERIMENTAL.....	45
<b>4.3.1. Planejamento Experimental</b> .....	<b>47</b>
4.4. ENSAIOS DE DEGRADAÇÃO.....	50
4.5. ANÁLISES QUÍMICAS .....	51
<b>4.5.1. Análise creatinina</b> .....	<b>51</b>
<b>4.5.2. Análise Ureia</b> .....	<b>52</b>
<b>4.5.3. Análise do pH</b> .....	<b>52</b>

4.5.4.	Análise de DQO .....	52
4.5.5.	Análise de COT.....	53
4.5.6.	Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) .....	53
4.5.7.	Consumo Energético (CE) .....	53
4.5.8.	Teste de Fitotoxicidade .....	54
4.6.	SINÓPSE DA METODOLOGIA .....	56
<b>5.</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>57</b>
5.1.	PLANEJAMENTO EXPERIMENTAL.....	57
5.1.1.	Planejamento fatorial 2 <sup>3</sup> .....	57
5.1.2.	Caminho de Máxima Inclinação (CMI) .....	63
5.1.3.	Planejamento Composto Central (PCC) .....	65
5.2.	ANÁLISE DA URINA ARTIFICIAL .....	70
5.2.1.	Produção de espécie de cloro Livre (ECL).....	70
5.2.2.	Análises de pH .....	71
5.2.3.	Análises de Creatinina e Ureia .....	73
5.2.4.	Análise de DQO .....	75
5.3.	ENSAIOS DE DEGRADAÇÃO.....	77
5.3.1.	Intensidade de Luz UV .....	77
5.3.2.	Análise de COT.....	78
5.3.3.	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) .....	81
5.3.4.	Consumo Energético .....	84
5.3.5.	Teste de fitotoxicidade .....	85
5.3.6.	Degradação da Ciclofosfamida em presença de Cloreto de Sódio (NaCl) pela técnica fotoeletroquímica.....	87
	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>89</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>90</b>
	<b>ANEXO A .....</b>	<b>102</b>
	<b>ANEXO B.....</b>	<b>103</b>



## 1. INTRODUÇÃO

O impacto ambiental, por meio de descartes inadequados de substâncias químicas naturais e industrializadas, traz uma considerável atenção à nossa saúde. Os recursos hídricos estão sendo os mais prejudicados por contaminantes emergentes que estão presentes em concentrações da ordem de  $\mu\text{g L}^{-1}$  e  $\text{ng L}^{-1}$ , gerando um problema a saúde pública, já que muitos desses são utilizados como fonte de água para consumo humano e abastecimento público (LIN, 2014). Produtos orgânicos persistentes (POPs), dentre eles os fármacos, estão sendo investigados pela comunidade científica devido aos seus efeitos ao meio ambiente, mesmo em concentrações relativamente baixas (BESSE et al., 2012).

A descarga de efluentes hospitalares raramente é afetada por regulamentações legais. Portanto, eles são normalmente descarregados nos sistemas de esgotos e tratados juntamente com outros fluxos domésticos e industriais em uma estação de tratamento de esgotos, esses poluentes passam por tratamentos físico-químicos e biológicos, em que muitos desses contaminantes não conseguem ser removidos apenas por estações de tratamento convencionais (VERLICCHI et al., 2013; TOOLARAN et al., 2014).

Devido ao fato de que os efluentes são as principais fontes de fármacos no meio aquático, a efetiva eliminação desses das águas residuais é uma etapa muito importante da prevenção da poluição nesses ambientes (ZHANG, 2013).

O antineoplásico ciclofosfamida está entre as drogas citotóxicas mais comumente consumidas no mundo, sendo classificada como Grupo 1 (composto carcinogênicos) (IARC, 2001), e vários estudos encontram evidências de sua presença em pequenas concentrações no meio aquático (GÓMEZ-CANELA et al., 2013; KOSJEK et al., 2013). As concentrações de ciclofosfamida nas estações de tratamento de águas residuais de hospitais foram de até  $100 \text{ ng L}^{-1}$  (KUMMERER et al., 1997). Pesquisas também mostraram que a ciclofosfamida é detectada com frequência no efluente de lodo ativado (STEGERHARTMANN et al., 1997).

De acordo com alguns autores, o tratamento de efluentes por oxidação eletroquímica avançada é um método alternativo de baixo custo para a eliminação de poluentes com boa eficiência (SANTOS et al., 2014; MARTÍNEZ-HUITLE et al., 2015) e que pode ser combinado com tratamentos convencionais já aplicados (GHAUCH, 2001).

Esse tratamento gera espécies reativas de oxigênio *in situ* como radicais hidroxilas ( $\bullet\text{OH}$ ) que possui alto valor de potencial padrão de redução ( $E^\circ = 2,80 \text{ V}$ ) e podem mineralizar a maioria dos compostos orgânicos em  $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  e outras espécies inorgânicas podendo

também convertê-los em compostos orgânicos biodegradáveis dependendo das condições de operação aplicadas (LI et al., 2011).

Dentre muitas metodologias propostas, a tecnologia eletroquímica e a combinação dos métodos eletroquímicos e fotocatalíticos (eletroquímica fotoassistida) e combinação dos processos eletroquímicos e ultrassônico (sonoeletroquímico) oferecem atualmente abordagens promissoras para a prevenção dos problemas de poluição dos recursos hídricos ocasionados pelos contaminantes orgânicos (AJAB et al., 2014) sendo que o acoplamento dessas três técnicas tem tido resultados significativos (PINTO et al., 2017; ANTONELLI, 2018).

Diante disso, o presente trabalho tem a proposta de aplicar os processos eletroquímicos oxidativos avançados para a degradação dos poluentes emergentes, ciclofosfamida, sendo de suma importância estudos que possibilitam o desenvolvimento de procedimentos que minimizem os custos e impactos ambientais para descontaminações desses efluentes.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1. FÁRMACOS NO MEIO AMBIENTE

Nas últimas décadas, a crescente demanda por produtos de cuidados pessoais e farmacêuticos tem aumentado consideravelmente, destacando analgésicos, agentes quimioterápicos, antidepressivos, fragrâncias, hormônios sintéticos e estimulantes. Dessa maneira a principal preocupação com a ocorrência desses resíduos no meio ambiente é a possibilidade de causar efeitos ecotoxicológicos nos organismos e alcançar os fornecimentos de alimentos (GONZÁLES et al, 2009; MONTEIRO et al., 2016). A atuação negativa destas substâncias pode ocorrer de formas diferentes em cada lugar, dependendo de sua concentração e das propriedades físicas e químicas, como: solubilidade em água, pH, hidrofobicidade, coeficiente de adsorção, mecanismos de biotransformação e estabilidade química e térmica (PORTELA, 2013).

Embora a estimativa de consumo para países em desenvolvimento seja menor, o Brasil é uma exceção, pois é um dos países com maior consumo de produtos farmacêuticos no mundo, junto com países desenvolvidos como Estados Unidos, França e Alemanha (STUMPF et al., 1999; AMÉRICO et al., 2012; CAMPANHA et al., 2015). Esses produtos, são desenvolvidos para serem relativamente persistentes e atuarem no organismo de seres vivos de forma específica. Contudo, a capacidade de resistir a certas “agressões químicas” proporciona aos fármacos uma eficiência maior de poluírem o ambiente. Segundo a literatura, uma parte significativa da dose terapêutica ingerida, cerca de 50% a 90%, é excretada ao meio ambiente de forma inalterada (GOODMAN e GILMAN, 2005). Além disso, pode ser excretado ainda, o composto já metabolizado, onde em muitos casos, este metabólito é tão ou mais agressivo quanto o composto de partida (PORTELA, 2013).

Os despejos desses contaminantes são lançados diariamente no meio ambiente, mesmo em concentrações de ordem de  $\text{ng L}^{-1}$  a  $\mu\text{g L}^{-1}$  e os efeitos adversos incluem toxicidade aquática, desenvolvimento de resistência em bactérias patogênicas, efeito mutagênico, carcinogênico, citotóxico, genotóxico e distúrbios endócrinos, sofrendo danos à saúde humana, animal e ao meio ambiente (BARTHA, HUBER et al., 2010; OCAMPO-PÉREZ et al., 2010; NUSSBAUMER et al., 2011; BESSE et al., 2012).

A tendência de uma substância em poluir o meio ambiente, a água e sua toxicidade são fatores importantes na decisão da quantidade (concentração) tolerável que pode ser descartada. De modo evidente, quanto maior a tendência de poluir, menor será a quantidade permitida. Tais

limites variam dependendo da região e da realidade de cada local, bem como, do destino da água em que o material será descartado (USEPA, 2015).

Quando o assunto são fontes poluidoras, as indústrias, a agricultura, o setor de mineração e os aglomerados urbanos são sempre no topo da listagem de contaminação e recebem maior atenção, já que estes são submetidos a controles minuciosos e já existem regras de descartes. Já os “poluentes emergentes” assim classificados os produtos farmacêuticos, de higiene pessoal e alguns subprodutos industriais, vem sendo lançados no meio ambiente e os seus descartes por não serem regulamentados, permanecem em parcial esquecimento (JONES et al., 2007). Os centros de saúde eliminam grandes volumes de resíduos líquidos contaminados com matéria orgânica, incluindo antibióticos, medicamentos, excretas e secreções humanas contaminadas por diferentes tipos de microrganismos e substâncias patógenas (ORTOLAN, 1999). Portanto, no quesito poluidor, estes efluentes constituem um risco potencial tanto quanto os demais, e maior no que se traduz em impacto para saúde pública (MICHELINI, 2013).

A ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) no ano de 2004 atualizou e complementou a resolução nº306, quanto ao Plano de Gerenciamento de Resíduos de Saúde, que regulamenta os procedimentos para os resíduos gerados no meio hospitalar quanto aos riscos, como potenciais poluidores do meio ambiente e, portanto, prejudiciais à saúde pública (ANVISA, 2004). Entretanto, não se tem total controle sobre o manejo dos efluentes gerados, o que apresenta um risco iminente para a contaminação e poluição ambiental.

No aspecto que tange efluente, a legislação que agrega em seu conteúdo regras para disposição de efluentes hospitalares é resolução CONAMA nº 430, de 13 de maio de 2011 (BRASIL, 2011), que dispõe sobre condições padrões de lançamento de efluentes. Nesta legislação a preocupação com monitoramento do efluente hospitalar fica em evidência no Art. 16, § 3º, que trata do seguinte aspecto:

§ 3º Os efluentes oriundos de serviços de saúde estarão sujeitos às exigências estabelecidas na Seção III desta Resolução, desde que atendidas as normas sanitárias específicas vigentes, podendo:

I – ser lançados em rede coletora de esgotos sanitários conectada a estação de tratamento, atendendo às normas e diretrizes da operadora do sistema de coleta e tratamento de esgoto sanitários; e

II – ser lançados diretamente após tratamento especial

Uma grande parte dos produtos farmacêuticos são excretados como metabolitos ou como forma inalterada na urina e fezes que seguem os fluxos municipais de águas residuais. As taxas de eliminação variam de acordo com a droga, indivíduo e dosagem (KUHNE, IHNEN et al., 2010). A menos que as estações de tratamento de águas residuais (ETAs) estejam equipadas com processos de tratamento altamente avançados, a maioria dos produtos farmacêuticos e

metabólitos não são removidos e eventualmente acabam no ambiente natural, uma vez que há um déficit de infraestrutura em saneamento básico, onde a maioria do esgoto é lançada (MELO, TROVÓ et al., 2009) ameaçando o ecossistema aquático devido à sua toxicidade e produtos recalcitrantes (CALERO-CACERES, W et al., 2014). Outras fontes incluem o lançamento de efluentes de indústrias farmacêuticas e também do descarte impróprio de fármacos após a expiração do prazo de validade no lixo doméstico (MASSARO, 2011).

## 2.2. AGENTES QUIMIOTERÁPICOS

O contínuo aumento da presença de compostos farmacológicos nos mananciais de abastecimento representa um dos grandes problemas mundiais do comprometimento da qualidade das águas destinadas para consumo humano e dos prejuízos inerentes sobre os ambientes aquáticos impactados por estes compostos (AMÉRICO et al., 2012). De acordo com a revisão de literatura realizada, existem poucos estudos no Brasil relatando a ocorrência de fármacos no ambiente aquático e seus possíveis efeitos nos seres vivos, tendo sido a maioria deles realizados em países desenvolvidos (MONTAGNER e JARDIM 2014).

Além disso, devido ao aumento do consumo de fármacos quimioterápicos, a contaminação do ambiente aquático por resíduos é inevitável. Esses resíduos, são quase exclusivamente originados de aplicações dentro do ambiente hospitalar e é de suma importância que medidas sejam adotadas com intuito de minimizar e/ou eliminar esses potenciais contaminantes (KLAVARIOTI et al., 2009).

Os quimioterápicos são agentes químicos que interferem no processo de crescimento e divisão celular e podem ser usados de forma isolada ou em combinação, com o objetivo de eliminar células tumorais do organismo. São aplicados por diversas vias, sendo a intravenosa a mais utilizada (BONASSA, 2012). Após a ingestão do antineoplásico, são transformados (metabolizados) e eliminados do corpo através do sistema renal (urina), pelas fezes em forma inalterada e/ou metabólito ativo. Logo, esses fármacos alcançam as estações de tratamento de esgoto, porém, alguns desses não são completamente removidos desse meio, pois contêm poluentes tóxicos e resistentes aos sistemas convencionais de tratamento, representando uma ameaça para a qualidade da água (KLAVARIOTI et al., 2009; BAUTITZ et al., 2007).

Drogas citostáticas como isofosfamida e ciclofosfamida já foram encontradas em águas superficiais da Suíça. Estes dois compostos são utilizados como quimioterápicos contra câncer e no tratamento de doenças autoimunes como artrite reumatoide, lúpus, hepatite crônica,

esclerose múltipla e outras doenças não malignas (TELES et al., 2017; ANDERSON et al., 1995). Por meio da utilização de um método analítico ultra sensível baseado na extração sólida e cromatografia líquida, foi possível constatar a presença da isofosfamida 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  $\text{mg L}^{-1}$  (BUERGE, et al. 2006).

Na Alemanha, em plantas de tratamento municipal que tratam os efluentes, foram encontrados traços de antineoplásicos em baixas concentrações a nível de  $\text{ng L}^{-1}$ , Segundo KÜMMERER et al (1997) foram detectadas ifosfamida e ciclofosfamida dentro de amostras de efluentes de um hospital universitário, e concentrações médias de ifosfamidas no efluente de um hospital oncológico, com concentrações entre 6,2 e 9,3  $\text{ng L}^{-1}$ , não sendo observada qualquer redução significativa durante o tratamento de esgoto.

As drogas antineoplásicas tem sido assunto principal de estudos em determinação da concentração em águas superficiais ou esgotos. Como por exemplo o 5 fluorouracil, que possui um método validado para determinação de concentração utilizando cromatografia gasosa proveniente de efluente hospitalar (MULLOT et al., 2009). A ciclofosfamida e epirubicina que foram extraídas tanto pelo método analítico de extração sólida quanto pelo método de injeção direta em cromatografia de alta eficiência (CANELA et al., 2012).

### 2.3. CICLOFOSFAMIDA: CONSUMO, DESCARTE E CONTAMINAÇÃO

No Brasil, o número de casos de câncer cresceu consideravelmente ao longo das últimas décadas, acompanhando o aumento da melhora da qualidade e da expectativa de vida. Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA) a estimativa para o ano de 2018 é de 634.88 novos casos de câncer no Brasil. Na região Sudeste, as estimativas foram de 272.610 novos casos e no Estado de Minas Gerais, as estimativas foram 57.590 casos novos por 100.000 habitantes (INCA, 2017).

A estimativa do número de casos novos de câncer, segundo a localização primária para homens e mulheres no Brasil entre os anos de 2016 e 2018, está resumida na Tabela 1.

Tabela 1- Estimativa do número de casos novos de câncer segundo localização primária

	<b>Estimativa 2016</b>		<b>Estimativa 2018</b>	
	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres
Brasil	298.13	300.870	324.58	310.300
Sudeste	134.330	156.760	135.590	137.020
Minas Gerais	28.390	32.360	29.010	28.580
Belo Horizonte	4.180	5.580	3.990	4.710
<b>Total de Novos Casos</b>	<b>599.00</b>		<b>634.88</b>	

Fonte: INCA (2016, 2018)

Pode-se observar o aumento de aproximadamente 5,65% entre os anos de 2016 e 2018. A macrorregião do Triângulo do Sul abrange 27 municípios, no ano de 2013 foram esperados 2.060 casos novos de câncer dessa macrorregião, sendo 1160 homens e 900 mulheres, as taxas de incidência foram de 315 casos novos por 100 mil homens e 246 casos novos por 100 mil mulheres, o crescimento de pessoas com câncer é inquestionável, ocasionando a utilização de fármacos antineoplásicos, entre eles, a ciclofosfamida, como um dos recursos terapêuticos (PAV, 2013).

Com base em estudos realizados no período entre 2007 a 2009, 50 pacientes estavam em tratamento quimioterápico no Centro de Quimioterapia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM) Uberaba- MG, 29 realizaram o tratamento com ciclofosfamida (JORGE e SILVA, 2010).

Em 2008, 30 pacientes portadoras de câncer ginecológico foram submetidos à quimioterapia antineoplásico no serviço/IPON do HC/UFTM, 17 deles receberam ciclofosfamida (ÁVILA et al., 2013). A IARC (2001) classifica a ciclofosfamida no Grupo 1 (carcinógeno para animais e humanos) e a EPA classifica no Grupo C (possível carcinógeno) (MINOIA e PERBELLINI, 2000).

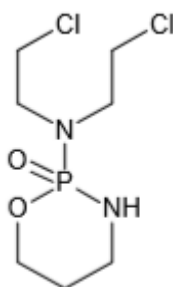
A ciclofosfamida (CF) é indicada para o tratamento de tumores malignos sensíveis a sua ação e é indicada também para o tratamento de doenças do sistema imunológico e na medicina veterinária. Pode ser recomendada para uso no tratamento de tumores não malignos somente quando os benefícios ao paciente forem superiores ao risco do tratamento com a mesma. Está disponível comercialmente na forma de pó monoidratado e anidro, em ampolas estéreis, para administração injetável e em comprimidos (MINOIA e PERBELLINI, 2000).

É um composto cíclico derivado do agente alquilante mostarda nitrogenada e consiste de um anel fosforamida ligado a uma molécula bifuncional contendo dois grupos cloroetila responsáveis pela liberação dos grupamentos alquila (ANDERSON et al., 1995). Seus dados e estrutura química são apresentados no Quadro 1 e Figura 1, respectivamente.

Quadro 1- Dados da Ciclofosfamida

Critério	Dados
Tipo de fármaco	Antineoplásico
Nome sistemático	N, N- bis (2-cloretil) - 1,3,2-oxazafosfinan-2-amina 2 óxido
Nome comum	Ciclofosfamida
Nomes comerciais	Citoxan, Neosar, Genuxal, citofosfana, endoxan
Fórmula Química	$C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$
Massa molar	$261,08 \text{ g mol}^{-1}$
<i>Chemical abstract servisse</i>	(CAS, 2003) n°50-18-0
Temperatura de Fusão	41-45 °C
pH (solução 2%)	4 a 6
Inflamável	>110 °C
Solubilidade	Água (1:25), etanol (1:1), benzeno, tetracloreto de carbono, clorofórmio.

Fonte: Adaptação de ANDERSON, D et al., 1995.

Figura 1- Estrutura Química da Ciclofosfamida ( $C_7H_{12}Cl_2N_2O_2P$ )

Fonte: Elaborado pela autora, 2019.

A posologia da CF tem sido usada de 10 a 15 mg  $kg^{-1}$  a cada 7 a 10 dias ou de 3 a 5 mg  $kg^{-1}$  duas vezes por semana, a menos que a neoplasia seja sensível a ciclofosfamida, é recomendável administrar a maior dose razoavelmente tolerada pelo paciente. A contagem total de leucócitos ajuda para a regulação da dose de manutenção (Baxter Oncology GmbH, 2015). Soluções usada somente como medicamento e pode ser aplicada via oral, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal ou pode ser infundidas por via intravenosa, sendo administrada na forma isolada ou em associação com outros fármacos antitumorais (Baxter Oncology GmbH, 2015).

A maior parte da dose é eliminada na forma de metabólitos, porém, de 3% a 30 % da dose é excretada na urina, sob a forma inalterada. A excreção da CF e seus metabólitos ocorrem principalmente por via urinária, sendo que 36 % a 99 % da dose é eliminada em 24 horas (IARC Monographs, 2001). A concentração de CF nas fezes não é elevada, todavia, sua presença em



grande quantidade na bile sugere que esta substância passa pelo ciclo enterohepático (MINOIA e PERBELLINI, 2000). Como a ciclofosfamida é excretada pela urina, um ajuste de dose pode ser necessário para pacientes com insuficiência renal (Baxter Oncology GmbH, 2015).

Os pacientes tratados com CF são orientados a ingerir quantidades abundantes de líquidos antes, durante e após o tratamento. Este procedimento contribui para o aumento da diurese (TELES et al., 2017).

Visto o grande consumo de medicamentos nas últimas décadas no Brasil, a contaminação dos recursos hídricos são inevitáveis, podendo acarretar alterações no meio ambiente e graves problemas de saúde pública, a médio e longo prazo; dessa forma, é considerável a minimização dos resíduos. Diante que os processos convencionais de tratamento são incapazes de eliminar esses compostos persistentes, é necessário introduzir novas tecnologias. Entre elas, os processos oxidativos avançados vem se destacando, apresentando bons resultados na remoção de diversos compostos orgânicos, incluindo os fármacos (KLAVARIOTI et al., 2009).

#### 2.4. PROCESSOS OXIDATIVOS AVANÇADOS (POAs)

Os processos oxidativos avançados tem se destacado como uma alternativa para a degradação de poluentes orgânicos, substituindo ou complementando as tecnologias convencionais para o tratamento de efluentes (MELO et al., 2009; MALPASS et al., 2012).

Os POAs baseiam-se em métodos físico químicos que produzem radicais hidroxila ( $\text{HO}^\bullet$ ), esses radicais possuem alto potencial oxidativo comparado com outros agentes oxidantes, inferior apenas ao flúor (Tabela 2) (BRUGUERA-CASAMADA et al., 2017).

Tabela 2- Potencial Padrão de redução ( $E^\circ$ ) dos oxidantes.

Espécie	$E^\circ$ (V)
Flúor, $F_2$	+3,03
Radical Hidroxila, $\bullet OH$	+2,8
Ozônio, $O_3$	+2,07
Peróxido de Hidrogênio, $H_2O_2$	+1,77
Permanganato, $MnO_4^{2-}$	+1,67
Ácido Hipocloroso, $HClO$	+1,49
Hipoclorito, $ClO^-$	+1,43
Radical Peridroxil, $HO_2^\bullet$	+1,42
Cloro, $Cl_2$	+1,36
Oxigênio, $O_2$	+1,23

Fonte: Adaptação de ARAÚJO et al., 2016.

Esses radicais podem reagir com uma grande variedade de compostos orgânicos tóxicos e persistentes, tais como organoclorados, promovendo sua total mineralização, transformando-as em  $CO_2$ ,  $H_2O$  e ânions inorgânicos (MARTÍNEZ-HUITLE, 2011; MALPASS et al., 2012).

Os POAs são divididos em sistemas homogêneos e heterogêneos, nos quais os radicais são gerados com e sem radiação ultravioleta (Fotoquímicos e não fotoquímicos). Os processos que contam com a presença de catalisadores sólidos são chamados de heterogêneos, enquanto os demais são chamados de homogêneos. Entre estes, pode-se citar os processos que envolvem a utilização de ozônio, peróxido de hidrogênio, decomposição catalítica de peróxido de hidrogênio em meio ácido com ou sem irradiação (Fenton e foto-Fenton), e semicondutores como o dióxido de titânio na fotocatalise heterogênea (ANDREOZZI, 1999; LINDSEY et al., 2000).

Dentre muitas metodologias propostas, a tecnologia eletroquímica e a combinação dos métodos eletroquímicos e fotocatalíticos (eletroquímica fotoassistida) e combinação dos processos eletroquímicos e ultrassônico (sono eletroquímico) oferecem atualmente abordagens promissoras para a prevenção dos problemas de poluição ocasionados pelos contaminantes orgânicos (AJAB et al., 2014).

## 2.5. PROCESSOS ELETROQUÍMICOS

Os processos de tratamento eletroquímico de efluentes promovem a remoção ou a destruição de espécies poluentes, direta ou indiretamente, por meio de reações de oxidação e/ou redução em células eletroquímicas (MOURA, 2014). A eletrólise consiste em submeter os eletrodos à corrente contínua, de forma que se a voltagem aplicada for elevada o suficiente, provocará reações químicas não-espontâneas em ambos os eletrodos. Com finalidade de minimizar a resistência interna da célula, os eletrodos devem estar o mais próximos possível um do outro (HAO et al., 2000).

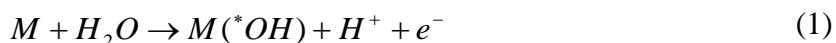
A corrente elétrica, ao passar pela água que contém certa concentração de eletrólito, ocasiona evolução de  $H_{2(g)}$ ,  $O_{2(g)}$  e/ou  $Cl_{2(g)}$ , nos eletrodos. No cátodo, carregado negativamente, ocorre a transferência de elétrons do eletrodo para uma espécie química na célula (semi-reação de redução). No ânodo, carregado positivamente, há transferência de elétrons de uma espécie química na solução para o eletrodo (semi-reação de oxidação) (HAO et al., 2000). O ânodo também pode agir como eletrodo de “sacrifício”, ou seja, o metal do eletrodo, insolúvel, é oxidado e seus íons solubilizados passam para o seio da solução, agindo como agentes coagulantes (HAO et al., 2000). Os elétrons se movem no circuito externo devido à força do potencial aplicado e o movimento dos íons estabelecem a corrente no interior da célula. As reações são favorecidas pela energia fornecida através da corrente elétrica. A reação majoritária será a que requer menor potencial aplicado, e sequencialmente, a que possuir maior velocidade de reação e a que estiver envolvida com a concentração da espécie eletroativa em solução (RUSSEL, 1992).

Para os processos eletroquímicos, destacam-se os eletrodos do tipo ADE<sup>®</sup> (ânodos Dimensionalmente Estáveis), que na oxidação de substâncias orgânicas permite ainda que a eletrólise possa ser assistida pela fotocatalise heterogênea quando a superfície do eletrodo apresenta fotoatividade. Nos últimos tempos, a remoção de poluentes por métodos eletroquímicos tem recebido um interesse considerável, podendo ser classificada como:

- (a) Direta, onde os compostos são primeiramente adsorvidos sobre a superfície do ânodo e então destruídos pela reação anódica de transferência de elétrons, ou
- (b) Indireta, em que a reação ocorre com espécies que são geradas eletroquimicamente e que são capazes de oxidar os poluentes orgânicos no meio da solução (MALPASS et al., 2011). Considera-se na degradação indireta o caso em que os íons cloreto estão presentes em solução, principalmente pelo fato de que estes são usualmente encontrados em águas residuais.

Nesses dois processos, o objetivo é a produção de espécies ativas a uma velocidade e quantidade que permitam uma rápida degradação das espécies poluentes.

A reação inicial nos ânodos ativos (ADE, RuO<sub>2</sub>, IrO<sub>2</sub>) e não ativos (diamante dopado com boro, PbO<sub>2</sub>, SnO<sub>2</sub>) denotado como M, corresponde à oxidação de moléculas de água levando a formação dos radicais hidroxila M (<sup>•</sup>OH) através da reação descrita na equação 1.



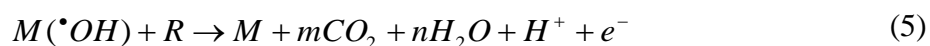
A superfície dos ânodos ativos interage fortemente com os radicais <sup>•</sup>OH, resultando na transformação em um óxido ou superóxido (MO), como visto na reação 2 (MARTÍNEZ-HUITLE e BRILLAS, 2009).



O MO, que possui uma capacidade oxidante mais fraca que o <sup>•</sup>OH, é capaz de participar na oxidação de poluentes orgânicos (R), e o par redox MO / M age como um mediador na reação 3. Enquanto isso, existe reação de competição que é a reação colateral da evolução do oxigênio através da decomposição química da MO pela reação 4 (MARTÍNEZ-HUITLE e BRILLAS, 2009; MARTÍNEZ-HUITLE et al., 2008).

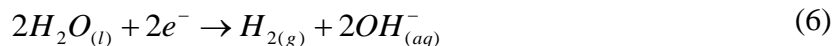


Em um ânodo não-ativo, a superfície não fornece nenhum sítio ativo catalítico para a adsorção de orgânicos do meio aquoso, e atua apenas como um dissipador de elétrons para a remoção de elétrons (MARTÍNEZ-HUITLE et al., 2008). Assim, a superfície interage tão fracamente com os radicais <sup>•</sup>OH que permite a reação direta de orgânicos com M (<sup>•</sup>OH) para dar produtos de reação totalmente oxidados, tais como CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O e possíveis produtos de degradação, apresentado na reação 5 (MARTÍNEZ-HUITLE et al., 2008).

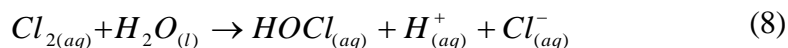


A eficiência de remoção dos orgânicos pode ser melhorada usando águas residuais mediadas por cloreto, devido a eletrogeração de espécie de cloro ativo e alto poder oxidante (Equações 6-9), em um processo dependente do pH (MARTÍNEZ-HUITLE e BRILLAS, 2009).

No cátodo, ocorre a semi-reação de redução da água formando íons hidróxido e gás hidrogênio (Equação 6). Enquanto isso, no ânodo o íon cloreto é diretamente oxidado, gerando cloro gasoso (Equação 7).



A partir da formação do  $Cl_2$ , ocorre a seguinte reação 8:



O ácido hipocloroso, HOCl é um ácido fraco tal que a concentração relativa de ácido e a sua base conjugada é fortemente dependente do pH, e segue o equilíbrio apresentada na reação 9:

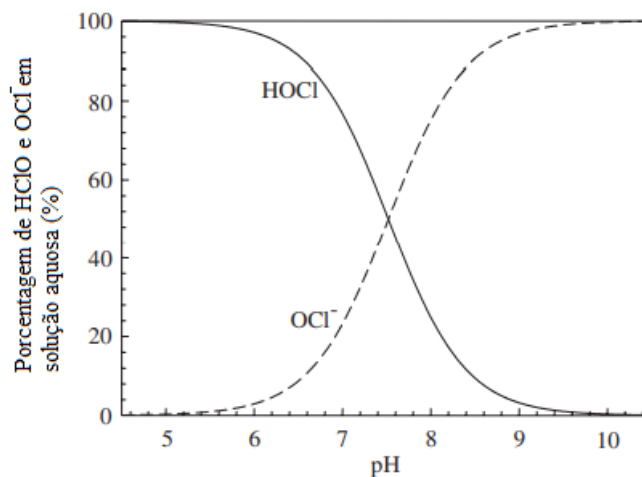


A distribuição das espécies HOCl e  $OCl^-$  é altamente dependente do pH da solução. Em valores de pH abaixo de 5, a espécie predominante do cloro livre é HOCl, e valores de pH acima de 10, a espécie predominante é  $OCl^-$  (FENG et al., 2007).

O ácido hipocloroso é um ácido fraco (pKa de cerca de 7,5), o que significa que dissocia-se ligeiramente em íons de hidrogénio e hipoclorito, como indicado na equação 9 e podem agir para remoção da carga iônica no processo. Entre um pH de 6,5 e 8,5 esta dissociação é incompleta e ambas as espécies HOCl e  $OCl^-$  e tem-se essas espécies em baixas concentrações. Para pH abaixo de 6,5, não ocorre dissociação de HOCl, enquanto acima de um pH de 8,5, completa dissociação para  $OCl^-$  ocorre (NEODO et al., 2012).

Como os efeitos germicidas do HOCl são muito superiores aos do  $OCl^-$ , prefere-se a cloração a um pH mais baixo. A eficiência germicida do ácido hipocloroso (HOCl) é muito maior que a do íon hipoclorito ( $OCl^-$ ). A Figura 2 mostra essa relação graficamente.

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



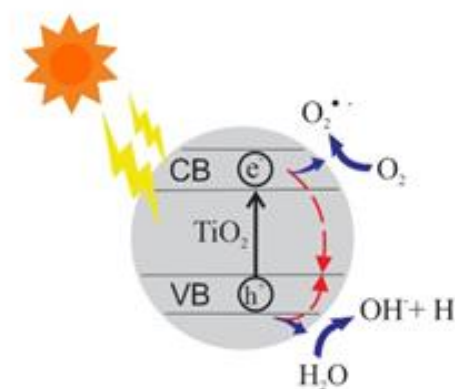
O uso de NaCl, desta forma, pode acarretar alguns problemas com reações subsequentes que podem resultar na degradação orgânica contendo subprodutos do cloro (como  $\text{ClO}_4^-$ ,  $\text{ClO}_3^-$ ,  $\text{ClO}_2^-$ ), que podem ser tóxicos e/ou carcinogênicos (DE JARDIN JÚNIOR, 2006).

Segundo a literatura, o uso de cloreto de sódio como eletrólito suporte com emprego de UV, diminuem a formação de organoclorados e reduzem portanto a toxicidade dos produtos finais observados (MALPASS et al., 2012). O processo eletroquímico fotoassistido ou fotoeletroquímico consiste na percolação da solução a ser tratada através de um reator eletrolítico onde o ânodo, revestido com óxidos metálicos, permanece sob a incidência da radiação UV (BERTAZZOLI; PELEGRINI, 2002).

### 2.5.1. Fotocatálise Heterogênea

A fotocatálise heterogênea, fundamenta-se na formação de radicais altamente oxidantes por meio de um semicondutor ativado pela luz UV. Sob iluminação, os elétrons são excitados e se movem da banda de valência para a banda de condução. Dessa forma, a banda de valência fica carregada positivamente, em função da movimentação do elétron, criando uma lacuna, com carga positiva. Esta lacuna é capaz de provocar a oxidação da água ou íon hidróxido na superfície do semicondutor, levando à formação de radicais hidroxilas. Os elétrons, por sua vez, podem ser transferidos ao oxigênio e levar à formação de superóxido,  $\text{O}_2^{\bullet-}$ , podendo levar à geração indireta de radicais hidroxilas como mostra a Figura 3. Contudo, a reação do elétron com oxigênio só acontece quando o experimento é realizado sob aeração. Estes radicais são responsáveis pela oxidação de compostos tóxicos e pela morte de bactérias e outros microrganismo (ALVES, 2014).

Figura 3- Esquema do processo fotocatalítico atuando no fotocatalisador semicondutor.



Os processos fotoquímicos (fotocatálise heterogênea) para degradação de efluentes ainda não são aplicados em grande escala, mas somada ao processo eletroquímico tem se mostrado eficiente na degradação de poluentes orgânicos persistentes, em tempos de reação relativamente baixos (SAGGIORO, 2014). Esta combinação tem como desvantagem a limitação econômica que está relacionada ao alto custo da fonte de irradiação UV, implicando em consumo de energia elétrica e custo de manutenção, e ao alto custo do agente oxidante (DEZOTTI, 2008). Tal inconveniente pode ser solucionado mediante o uso de energia solar, catalisadores de baixo custo e combinação com outros processos de tratamento, desde que não haja interferência no desempenho do processo.

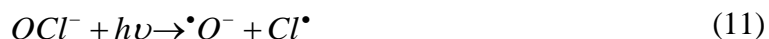
Apesar dos métodos eletroquímicos serem viáveis para degradação de poluentes, não é sempre que o único método é suficiente para tratamento dos efluentes, assim, desenvolveram-se tratamentos combinados como por exemplo, o tratamento eletroquímico seguido por biológico no qual o tratamento eletroquímico degrada moléculas ainda resistentes à biodegradação, aumentando sua eficiência (MALPASS et al., 2011).

Outro método vantajoso, trata-se da combinação dos processos eletroquímicos e fotocatalíticos, conhecidos como tratamento eletroquímico fotoassistida ou fotocatalise, que envolve tratamento eletroquímicas com utilização simultânea de irradiação UV, ou luz visível, durante ou após a eletrolise, acelerando a taxa de mineralização dos poluentes (PINTO et al., 2017).

### **2.5.2. Processos eletroquímicos Fotoassistidos**

O Processo Eletroquímico Fotoassistido envolve o tratamento de soluções sob condições eletroquímicas com utilização simultânea de radiação UV ou luz visível, durante ou após a eletrólise, levando a um aumento na formação de radicais hidroxilas, a partir das moléculas de água adsorvidas em sua superfície e acelera a taxa de mineralização dos poluentes. Alguns estudos relatam as reações que ocorrem na fotólise UV de cloro livre que atuarão na remoção desses poluentes. Além disso, o cloro e seus derivados, tais como ácido hipocloroso (HClO), íon hipoclorito (OCl<sup>-</sup>), constituem agentes químicos com propriedades alvejantes na desinfecção de águas de abastecimento, águas residuais e efluentes industriais (JIN et al., 2011).

Na fotólise do cloro ocorre a produção de foto oxidantes altamente reativos, tais como os radicais HO<sup>•</sup> e Cl<sup>•</sup>. As equações 10-12, expõem as reações fotoquímicas para o cloro em solução aquosa.

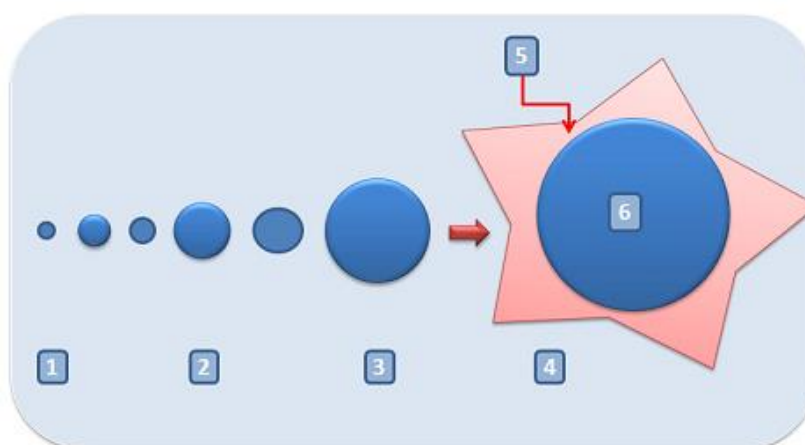


Vários estudos vem demonstrando uma ótima eficiência no método eletroquímico fotoassistido, como a degradação de pesticidas e corantes têxteis (MALPASS et al., 2006, FLORÊNCIO et al., 2016).

### 2.5.3. Processo Sonoquímicos

As técnicas de oxidação sonoquímica (sonólise) baseiam-se no uso de ondas ultrassônicas de frequência acima dos limites da audição humana (> 16kHz) para produzir um ambiente oxidativo (MAHAMUNI; ADEWUYI, 2010; WANG; XU, 2012). Sob irradiação ultrassônica os radicais hidroxilas são formados na presença de diferentes gases e também em combinações com outros processos. É um processo fundamentado especialmente na cavitação acústica a qual envolve a formação, crescimento, e colapso implosivo de bolhas de ar presentes na solução, como ilustrado na Figura 4.

Figura 4-Formação e colapso de uma bolha de cavitação, 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 ~2000 K e (6) na parte interna da bolha pressões de ~500 atm e temperaturas de até 5000 K podem ser atingidas.



Fonte: ARAÚJO et al., 2016.



No momento de seu colapso atinge-se temperaturas de aproximadamente 5000 K e pressões de aproximadamente 500 atm, agindo como um mini reator. As condições encontradas dentro da bolha são suficiente tanto para degradação de poluentes quanto para formação de radicais hidroxilas através da pirólise de moléculas de água. Os radicais hidroxilas podem migrar até o seio da solução e/ ou combinar com outros radicais (ARAÚJO et al., 2016).

Contudo, o processo sonoquímico pode ser utilizado com sucesso na descontaminação orgânica, desidratação de lodos, lixiviação de metal, apresentando vantagens em relação as tecnologias convencionais, tais como a baixa demanda de energia, ausência de produtos químicos e/ ou tóxicos no processo, com formação *in situ* das espécies oxidantes, podendo ser realizados em temperatura ambiente e sem controle de pH (MASON, 2005).

O ultrassom pode proporcionar um processo de cavitação, que envolve a interface solido-liquido, onde a bolha pode estourar perto ou sobre uma superfície solida, gerando microinjeção do líquido na superfície do material a velocidades de até  $200 \text{ m s}^{-2}$ , e pode ser 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 espécie eletroativas até a superfície do eletrodo, diminuindo a camada de difusão (MASON, 2007).

Esse é o principal fomento para o acoplamento do processo ultrassom/ cavitação ao processo eletroquímico, denominado sonoeletroquímico.

#### **2.5.4. Processo Sonoeletroquímico**

A combinação eletroquímica com aplicações de ondas ultrassônicas também tem sido estudada, mostrando que é possível efetuar a degradação de várias classes de poluentes (AJAB et al., 2014).

O grande fator sobre a sonoeletroquímica é a disponibilidade de alguns equipamentos que podem ser utilizados, como sondas ultrassônica e banhos de ultrassom. Tratando-se de células eletroquímicas, dois arranjos de reatores de batelada podem ser empregados:

- (a) Célula eletroquímica mergulhada no banho ultrassom, e,
- (b) Imersão da sonda ultrassônica na célula eletroquímica.

O banho ultrassom consiste de um numero de transdutores de frequência fixa (20-100 kHz), geralmente é utilizado para limpeza de superfícies e facilidade de dissolução de substancias. Neste, a célula é eletricamente separada e as ondas sonoras penetram na parede do

material da célula (comumente vidro), antes de atingirem o reator eletroquímico convencional (GARBELLINI et al., 2008).

Já a sonda ultrassônica consiste de uma unidade transdutora acoplada a uma ponteira, a qual é introduzida na solução eletroativa de interesse. Sua aplicação é altamente localizada, diferente do banho ultrassônico, e a ponta eletricamente condutora é considerada como uma parte da célula eletroquímica (GARBELLINI et al., 2008).

## 2.6. URINA ARTIFICIAL

Matrizes aquosas naturais e residuais possuem sais dissolvidos, sendo que esses são capazes de atuar como eletrólito suporte, apresentando grande importância para estudos eletroquímicos.

A urina humana representa menos de 1% das águas residuais municipais em volume, mas contém grande quantidade de produtos farmacêuticos em baixas concentrações (CALERO-CACERES et al., 2014; ZHANG et al., 2011; WINKER et al., 2008).

Contudo, a urina constituída artificialmente vem apresentando um interessante meio para pesquisas que tendem simular um determinado comportamento em urina natural, uma de suas vantagens é que possui composição constante, próximo da urina natural, e não propicia contaminações podendo apresentar algumas variações com relação aos componentes empregados devido às diferentes aplicações e objetivos específicos de cada área de pesquisa (SHUTIPONGTANATE et al., 2010).

As pesquisas relativas à remoção de produtos farmacêuticos e seus metabolitos na urina ainda são bastante limitadas, os quais são necessários processos de tratamento mais efetivos, independentes ou em conjunto com outros processos, para eliminar produtos farmacêuticos e metabolitos na urina. DODD e colaboradores (2008) analisaram a destruição de produtos farmacêuticos na urina; No entanto, foram necessárias doses muito elevadas de ozônio para obter uma redução de 50% das concentrações farmacêuticas na urina separada por fonte (DODD et al., 2008).

AMSTUTZ et al., 2012 estudaram a remoção do nitrogênio presente na urina pelo método eletroquímico utilizando eletrodo de  $\text{IrO}_2$ , para isso, foram preparadas duas composições de urina artificiais com diferentes concentrações de nitrogênio simulando urina fresca e urina estocada. O tratamento removeu eficientemente o nitrogênio da urina fresca através da oxidação mediada por espécies de cloro ativo eletrogeradas a partir do cloreto

presente na urina artificial. Entretanto, na urina estocada a oxidação da amônia é inibida devido a presença de carbonato nesse meio.

Os estudos de Cotillas et al. (2018) visava a aplicação de eletrólise com anodos DDB (diamante dopado com boro) para a desinfecção da urina, para isso, a urina artificial foi poluída com microrganismos *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*, em seguida, foi eletrolisada em densidades de corrente dentro do intervalo 0-100A m<sup>-2</sup>. Os resultados mostraram que é possível desinfetar completamente o efeito, independentemente da densidade de corrente aplicada. Este desempenho está relacionado à produção de oxidantes poderosos a partir da oxidação dos íons presentes na urina sintética. Da mesma forma, essas espécies também reagem com os orgânicos contidos na urina (ureia, creatinina e ácido úrico), favorecendo sua degradação. A eficiência do processo para microrganismos e compostos orgânicos é maior quando se trabalha em baixas densidades. Em relação à mineralização, a remoção de COT foi maior de 90%, mas é necessário cargas elétricas mais altas do que as necessárias para a desinfecção (em torno de 30kAhm<sup>-3</sup>).

A urina artificial é composta por diferentes sais que produzem diferentes íons, podendo afetar a eficiência dos processos de degradação. Os eletrodos de ADE<sup>®</sup> são ativos para degradação em meio salinos, sabendo que os fármacos não são completamente metabolizados no organismo, sendo excretado pela urina, que possui alta concentração de diferentes sais como sulfato, fosfato e cloreto (capazes de atuar como eletrólito suporte) (SAIMA GUL, 2014). Tendo em vista uma alternativa promissora de tratamento de fármacos, esse trabalho apresenta a degradação eletroquímica da ciclofosfamida na mistura salina para analisar a degradação desse composto.

## 2.7. APLICAÇÕES DE POA NA REMOÇÃO DE AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

O método biológico possui, de modo geral, baixo custo, podendo ser anaeróbio, aeróbio ou a combinação deles. Esse processo muitas vezes necessita de um tratamento prévio, pois pode ser limitado a composto biodegradáveis, produzindo lodo como subproduto. Neste processo, o tempo de tratamento pode variar muito, tendo como consequência uma variação também do custo final.

O trabalho de BARRETO e colaboradores (2007) estabeleceram o grau de biodegradabilidade da ciclofosfamida, verificando sua interferência sobre o processo anaeróbio, sua efetividade foi avaliada através de medição de biogás, análises cromatográficas e

toxicológicas, utilizando amostras de efluentes antes e após o tratamento. Com taxa de remoção do fármaco entre 75 a 98,17%, a produção de biogás entre as amostras ocorreu de forma análoga, indicando que a ciclofosfamida não interferiu negativamente na atividade dos microrganismos anaeróbicos, essenciais para o sistema. Os ensaios toxicológicos, apresentaram uma redução de toxicidade de até 77,5% em relação às amostras antes do tratamento.

BAREK et al. (1998) estudaram a degradação de soluções farmacêuticas residuais contaminadas por ansacrina, azatioprina, asparaginase e tiotepa utilizando esses três métodos químicos (NaClO, 5%; H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 30% e Fenton) para a degradação desses antineoplásicos. Usando hipoclorito de sódio, 98,5% da Amsacrina, 99,0% da azatioprina, 99,5% da asparaginase e 98,7% da tiotepa foram degradados após 1 hora. O tratamento com peróxido de hidrogênio degradou 99% da asparaginase e 98,7% dos tiotepa em 1 hora. Porém, este procedimento não foi eficiente para o tratamento de amsacrina (28% após 16 h) e azatioprina (degradação de 53% em 4 h). A ação do reagente de Fenton resultou na degradação de 98% do amsacrina, e 99,5% da azatioprina, 98,5% dos Asparaginase e 98,7% do tiotepa em 1 h. Em todos os casos em que um elevado grau de degradação foi alcançado, os resíduos obtidos não foram mutagênicos.

REY et al. (1999) estudaram a degradação dos antineoplásicos 5-fluorouracil, citarabina, azatioprina e metotrexato utilizando ozônio em pH 3. 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.

YURDAKAL et al. (2007) estudaram o mecanismo e a cinética de degradação fotocatalítica e a mineralização do antineoplásico tamoxifeno. A degradação desta molécula foi realizada por irradiação com luz ultravioleta na ausência e presença de dióxido de titânio, TiO<sub>2</sub>. Para a degradação na ausência de TiO<sub>2</sub> nenhuma mineralização foi encontrada no término da degradação (18h). Com adição do fotocatalisador obteve uma mineralização completa dos produtos intermediários. O tempo para a completa mineralização foi de 22 h e 28 h para TiO<sub>2</sub> Degussa P25<sup>®</sup> e Merck<sup>®</sup>, respectivamente.

FERNÁNDEZ et al. (2010) analisaram a degradação oxidativa do antineoplásico ciclofosfamida em meio aquoso utilizando ozônio O<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Foram estudados a influência do pH, da concentração de ozônio e o fluxo de gás. Os resultados demonstraram que nas condições experimentais, não houve uma rápida degradação da ciclofosfamida e foi possível isolar e identificar alguns produtos de degradação. Utilizando ozonização em pH 9, 4-ketociclofosfamida foi identificado como produto principal da reação.

GARCIA-AC et al. (2010) investigaram a degradação e avaliaram a cinética de oxidação de dois alvos citostáticos, ciclofosfamida e metotrexato, por reação com ozônio aquoso. Para a

ciclofosfamida, a taxa de degradação com o ozônio molecular em água ultrapura foi baixa ( $k=3,3\pm 2 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ). Por contrapartida, metotrexato reagiu rapidamente com o ozônio molecular em doses normalmente aplicadas em tratamento de água potável ( $k > 3,6 \times 10^3 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ). Os resultados confirmaram que a reatividade de compostos orgânicos com ozônio foi dependente da sua estrutura química. O ozônio foi muito eficaz contra o metotrexato, mas alta concentração de ozônio e um grande tempo de contato foram necessários para remover completamente a ciclofosfamida da água potável.

OCAMPO-PÉREZ et al. (2010) investigaram a eficiência dos POAs utilizando radiação UV (UV,  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{UV}$  e  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8/\text{UV}$ ) 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  $\text{H}_2\text{O}_2$  ou  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$  aumentou consideravelmente a eficiência de remoção do antineoplásico, devido a geração de radicais  $\text{HO}^\bullet$  e  $\text{SO}_4^{\bullet-}$ , obtendo 100% de remoção após 3 horas. Entretanto verificaram que para o sistema  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{UV}$  os subprodutos formados foram mais tóxicos que o composto original.

OCAMPO-PÉREZ et al. (2011b) estudaram a eficácia da radiação gama para a degradação do agente antineoplásico citarabina em solução aquosa. Os autores estudaram o efeito da dose de radiação, pH do meio, a presença de  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{CO}_3^{2-}$ ,  $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{NO}_2$  e a matéria orgânica. Além disso, a influência da composição química da água sobre a degradação citarabina foi avaliada utilizando diferentes matrizes de água (água ultrapura, águas superficiais, águas subterrâneas e águas residuais). Os resultados demonstram que na presença de  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{CO}_3^{2-}$ ,  $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{NO}_2$  ou ácidos húmicos obteve uma diminuição na taxa de degradação, em grande parte devido à concorrência de citarabina com os ânions e ácidos húmicos pelas espécies reativas geradas, principalmente  $\text{HO}^\bullet$ . A eficiência da degradação foi ligeiramente melhorada na presença de pequenas quantidades de  $\text{H}_2\text{O}_2$  que atuou como promotor de radicais  $\text{HO}^\bullet$ . A eficácia da radiação gama foi significativamente reduzida utilizando água residuais devido a inibição das espécies reativas pela matéria orgânica e pela grande quantidade de ânions na água. Este estudo demonstrou que não foi possível mineralizar completamente a matéria orgânica com a dose de radiação utilizada.

FABIANSKA et al. (2015) exploraram a aplicação de oxidação eletroquímica por meio do ânodo boro dopado com diamante (BDD) em dois fármacos: ifosfamida e ciclofosfamida. Estudaram o efeito da densidade de corrente ( $4,8\text{-}16 \text{ mA cm}^{-2}$ ), concentração do fármaco ( $5\text{-}55 \text{ mg L}^{-1}$ ) e pH inicial ( $4\text{-}9,5$ ). Os resultados obtidos indicaram que a densidade da corrente e a concentração inicial do fármaco influenciam a taxa de decomposição eletroquímica e a

eficiência do processo, as condições de operação obtidas foram: densidade de corrente de 16 mA cm<sup>-2</sup> e pH 6,5. Os produtos intermediários foram identificados em soluções de 0,19 mM de IF e CF após 4 horas de oxidações eletroquímicas. Investigaram também os efeitos dos íons inorgânicos como Cl<sup>-</sup>, PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>, NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, dentre eles, os íons Cl<sup>-</sup> e PO<sub>4</sub><sup>3-</sup> os quais elevaram significativamente a taxa de decomposição do fármaco ifosfamida. A qualidade e a quantidade de intermediários inorgânicos determinados durante a eletrólise de ifosfamida e ciclofosfamida foram diferentes.

GOVERNO et al (2016) estudaram soluções eficazes para degradação do citostático 5-fluorouracil em águas residuais. O estudo das principais variáveis foram bem sucedidas, além disso, as técnicas baseadas em peróxido de hidrogênio e foto-assistidas (fotólise direta, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/UV e Foto-fenton) também foram investigadas para fins de comparação. Sob as melhores condições obtidas, 5-Fu foi completamente eliminado após 2h da reação de Fenton, e cerca de 50% da mineralização foi alcançada após 8h. O melhor desempenho foi obtido pelo processo foto-Fenton, com nível de mineralização de 67%. A toxicidade dos efluentes também foi avaliada, e verificou que os produtos gerados a partir dos processos fotoassistidos são menos tóxicos do que o composto original, colocando em evidencia a relevância de tais tecnologias para a degradação de citostáticos.

## 2.8. PLANEJAMENTO EXPERIMENTAL

Uma das formas mais eficientes de realizar um experimento é utilizar uma abordagem científica chamada planejamento estatístico, no qual, é uma ferramenta para se estudar apropriadamente o efeito de um conjunto de fatores sobre uma variável resposta de interesse, pois permite uma extração máxima de informação de um número reduzido de experimentos. Um experimento planejado é um teste, ou série de testes, no qual são feitas mudanças propositalmente nas variáveis de entrada de um processo, de modo que podemos observar e identificar mudanças correspondentes na resposta (BARROS NETO; SCARMINIO; BRUNS, 2010).

Para reduzir o número de ensaios experimentais sem prejuízo da qualidade de informação e determinação da confiabilidade dos resultados, o Planejamento fatorial é uma técnica bastante utilizada quando se tem duas ou mais variáveis independentes (fatores). Ele permite uma combinação de todas as variáveis em todos os níveis, obtendo-se assim uma

análise de uma variável, sujeita a todas as combinações das demais (CALADO e MONTGOMERY, 2003).

Em termos matemáticos, o planejamento fatorial pode ser traduzido como  $b^k$  onde  $b$  e  $k$  correspondem aos níveis e fatores estudados, respectivamente. O modelo mais simples do planejamento ocorre quando  $k$  está presente em apenas dois níveis ( $2^k$ ). Em geral consideram-se esses níveis sendo (+1) para nível superior e (-1) para nível inferior (BEZERRA et al., 2008).

Na realização do planejamento  $2^k$  é necessário fazer os ensaios e registrar as respostas observadas em todas as possíveis combinações dos níveis escolhidos. É importante ressaltar que esses experimentos devem ser realizados, inicialmente, em duplicatas, para que seja possível estimar o erro experimental e de forma aleatória, para minimizar as chances de se obterem erros de uma mesma réplica experimental ou de uma combinação em particular de dados, conferindo maior confiabilidade aos resultados (BRASIL, et al., 2007).

Após os experimentos terem sido realizados, a modelagem dos dados é feita através de uma regressão linear e os resultados são avaliados plotando-se gráficos de superfície entre os fatores, em um plano bidimensional representativo do comportamento da variável resposta dentro da faixa estudada. Os modelos iniciais gerados podem ser descritos em funções lineares sem interações, do tipo exemplificado pela equação 13, de três fatores diferentes, onde  $b_0$ ,  $b_1$ ,  $b_2$  e  $b_3$  são coeficientes estimadores do modelo  $x_1$ ,  $x_2$  e  $x_3$  são os valores dos fatores codificados.

$$\hat{y} = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 \quad (13)$$

É possível também analisar a significância de cada fator pelo gráfico de Pareto. Este, é um diagrama de colunas que dispõe em ordem de maior significância os sistemas experimentais. Representa também uma linha vermelha que determina o limite de confiança dos dados experimentais e valores negativos e positivos que indicam, respectivamente, os efeitos que causam modificações negativas e positivas na variável resposta (BARROS NETO; SCARMINIO; BRUNS, 2010).

Concluindo essa etapa, caso os fatores e os níveis escolhidos tenham sido adequados, as respostas obtidas normalmente indicam uma direção na qual prosseguir a fim de se atingir o objetivo inicialmente estabelecido, um caminho de máxima inclinação de um determinado modelo, que é a trajetória na qual a resposta varia de forma mais pronunciada. Toma-se como referência o fator de maior coeficiente em módulo (mais significativo) e determina-se um passo arbitrário, em unidades codificadas, no sentido do aumento de resposta. Os outros fatores são então calculados proporcionalmente a esse valor utilizando como referência por meio da

Equação 14, na qual  $b_i$  e  $b_j$  são os valores dos coeficientes da equação do modelo ajustado correspondentes, respectivamente, ao fator tomado como referência e ao fator sendo calculado;  $x_i$  é o valor do passo dado, codificado, da variável de referência e  $x_j$  é o valor proporcional ao passo, do fato sendo calculado (BARROS NETO; SCARMINIO; BRUNS, 2010).

$$\Delta x_j = \frac{b_j}{b_i} \Delta x_i \quad (14)$$

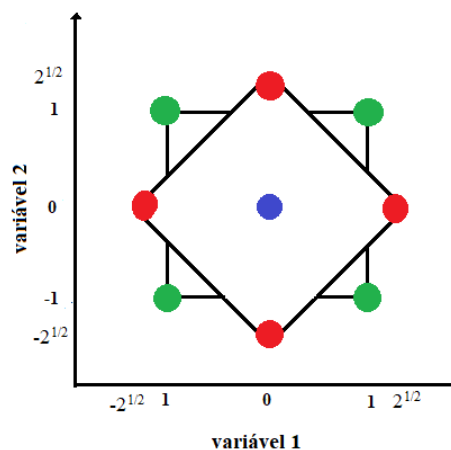
Esses novos experimentos são realizados, em passos cada vez maiores, até que se note uma diminuição ou aumento na resposta, dependendo do objetivo inicial, indicando que a região de máximo foi atingida. Um novo planejamento é realizado em torno desse máximo local, com o número maior de níveis (BARROS NETO; SCARMINIO; BRUNS, 2010).

A partir dessa triagem, busca-se condições para alcançar os pontos ótimos do processo, devemos então partir para um modelo quadrático (equação 15), capaz de descrever a superfície de resposta de modo acurado, cuja expressão geral para duas variáveis, é:

$$\hat{y} = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_{11}x_1^2 + b_{22}x_2^2 + b_{12}x_1x_2 \quad (15)$$

A ampliação do planejamento pode ser feita de várias maneiras, sendo a mais comum a construção do chamado planejamento Composto central. Esse tipo de planejamento consiste de uma parte referente ao planejamento fatorial  $2^k$ , pontos axiais e pontos centrais como estão apresentada na Figura 5 nas cores vermelha, verde e azul respectivamente. As curvas de nível servem para definir melhor a região de máximo (BARROS NETO; SCARMINIO; BRUNS, 2010).

Figura 5- Níveis de um planejamento composto central com dois fatores.





Os pontos centrais fornecem uma estimativa do erro puro e também informam sobre a existência ou não de curvatura no sistema. Os pontos axiais (ou em estrela) permite uma estimativa eficiente dos termos quadráticos, sendo esses pontos colocados a uma distância  $\alpha$  do centro do planejamento. As réplicas são usadas para estimar o erro experimental, assim como a curvatura de resposta (BREITKREITZ et al., 2014; LIMA, 2013).

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. OBJETIVO GERAL

Promover a degradação da ciclofosfamida em urina artificial por Processos Eletroquímicos Oxidativos Avançados (PEOAs).

#### 3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Analisar as variáveis significativas (tempo, corrente e vazão) para a produção de espécie de cloro livre (ECL) e em termos de eficiência energética.

Avaliar a influência da urina na eficiência de remoção da carga orgânica durante aplicações de PEOAs, observando os parâmetros como DQO, creatinina, ureia e pH.

Analisar a degradação da Ciclofosfamida, utilizando COT e CLAE.

Avaliar o consumo energético ( $\text{kWhm}^{-3}$ ) de efluente.

Avaliar a fitotoxicidade das amostras

Avaliar a eficiência da urina sintética e do cloreto de sódio como eletrólitos suportes na degradação da ciclofosfamida por meio de PEOAs.

#### 4. MATERIAIS E MÉTODOS

Os experimentos foram realizados no Laboratório de Processos Químicos Tecnológicos e Ambientais (LPQTA), no Instituto de Ciências Tecnológicas e Exatas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, *Campus Univerdecidade (ICTE I/UFTM)*.

##### 4.1. INSTRUMENTAÇÃO E REAGENTES

Todos os reagentes utilizados para os experimentos realizados e equipamentos estão listados no Quadro 2 e Quadro 3, respectivamente.

Quadro 2- Relação de reagentes empregados para os ensaios e análises

Reagentes	Marca	Concentração/ Teor	Emprego em procedimento
Cloreto de sódio (NaCl)	Labsynth®	0,1 mol L <sup>-1</sup> / 0,005 mol L <sup>-1</sup>	Solução eletrolítica/ urina artificial
Creatinina (C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O)	Sigma- Aldrich®	0,00972 mol L <sup>-1</sup>	Urina artificial
Ureia (CH <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O)	Labsynth®	0,41625 mol L <sup>-1</sup>	Urina artificial
Cloreto de Cálcio dihidratado (CaCl <sub>2</sub> .2H <sub>2</sub> O)	Sigma- Aldrich	0,00750 mol L <sup>-1</sup>	Urina artificial
Sulfato de sódio (Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> )	Dinâmica Química Contemporânea Ltda	0,01584 mol L <sup>-1</sup>	Urina artificial
Fosfato monopotássico (KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> )	Labsynth®	0,01028 mol L <sup>-1</sup>	Urina artificial
Cloreto de Potássio (KCl)	Dinâmica Química Contemporânea Ltda	0,02146 mol L <sup>-1</sup>	Urina artificial
Cloreto de amônio (NH <sub>4</sub> Cl)	Labsynth®	0,01869 mol L <sup>-1</sup>	Urina artificial
Tiosulfato de sódio (Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )	Dinâmica Química Contemporânea Ltda	0,01 mol L <sup>-1</sup> fator de correção 10%	Titulação
Ácido acético glacial(CH <sub>3</sub> COOH)	Proquímioz	P.A.	Titulação
Iodeto de potássio (KI)	Dinâmica Química Contemporânea Ltda	P.A.	Titulação
Amido de Milho	Maizena®	Puro	Indicador
Ciclofosfamida	Genuxal	Puro	Degradação

Hidróxido de Sódio(NaOH)	Vetec Química Fina Ltda	5,0 mol L <sup>-1</sup>	Analise creatinina
Ácido Pírico (C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> )	Vetec Química Fina Ltda	0,0208 mol L <sup>-1</sup>	Análise creatinina
Etanol Absoluto (C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> O)	Ciclo Farma	P.A.	Análise ureia
p-dimetilaminobenzaldeído(C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> NO)	Dinâmica Química Contemporânea Ltda	4% (m/v)	Analise ureia
Ácido Sulfúrico (H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> )	Vetec Química Fina Ltda	P.A.	Analise ureia/ DQO
Dicromato de Potássio (K <sub>2</sub> Cr <sub>2</sub> O <sub>7</sub> )	LabSynth Ltda	P.A.	DQO
Sulfato de Mercúrio (HgSO <sub>4</sub> )	Vetec Química Fina Ltda	P.A.	DQO
Sulfato de Prata (AgSO <sub>4</sub> )	LabSynth Ltda	P.A.	DQO
Biftalato de potássio (C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> KO <sub>4</sub> )	Vetec Química Fina Ltda	P.A.	DQO
Acetonitrila (C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> N)	MERCK	P.A.	HPLC
Cyclophosphamide	Sigma-Aldrich	P.A.	HPLC
Bicarbonato de sódio (NaHCO <sub>3</sub> )	Dinâmica Química Contemporânea Ltda	P.A.	COT
Carbonato de sódio (Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> )	Vetec Química Fina Ltda	P.A.	COT

Fonte: Elaborado pela autora, 2019.

Quadro 3- Relação de equipamentos empregados para os ensaios e análises

Equipamento	Marca	Emprego em Procedimento
Purificador de água Millipore	Synergy UV	Lavagem do sistema e preparação de soluções
Fonte Estabilizada	Minipa do Brasil Ltda	Corrente
Banho termostátizado	Cienlab	Manter temperatura
Lâmpada de vapor de mercúrio de alta pressão	250W e 400W OSRAM	Degradação
Balança analítica	Unibloc Shimadzu	Pesagem
Espectrofotômetro	Biospectro	DQO/Ureia/Creatinina
Bloco Digestor	Cienlab	Digestão da amostra
Banho ultrassônico	Cienlab	Eletrólise
Analizador Carbono Orgânico Total	SHIMADZU	Análise Carbono orgânico
Cromatógrafo Líquido de alta Eficiência	SHIMADZU	Análise Ciclofosfamida

Fonte: Elaborado pela autora, 2019.

## 4.2. PROCEDIMENTO GERAL

### 4.2.1. Urina como eletrólito suporte

A urina artificial possui alta concentração de íons cloretos em sua solução, tornando interessante e economicamente viável o estudo de degradação do agente antineoplásico ciclofosfamida em eletrodo ADE<sup>®</sup>, com geração *in situ* de espécies de cloro ativo. Sua composição (LAUBE, 2001) é citada no Quadro 2.

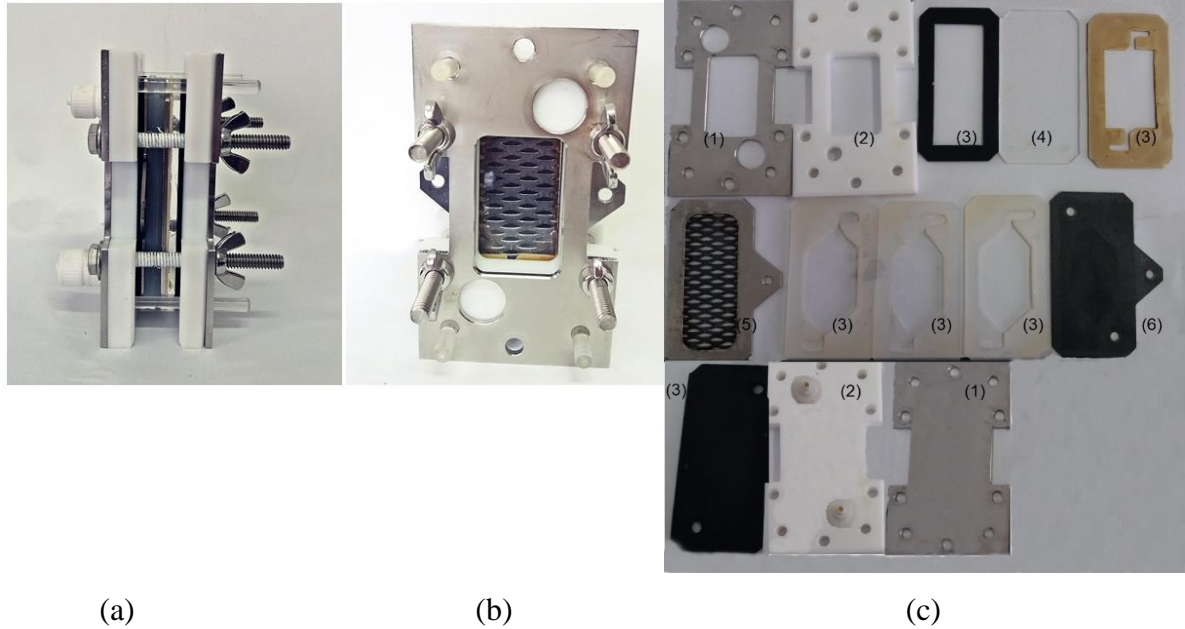
Inicialmente, o sistema eletroquímico foi montado para realização dos testes iniciais. Fez-se o delineamento experimental e seguiu-se para a execução do planejamento experimental por meio do planejamento fatorial 2<sup>k</sup>, e do planejamento composto central (PCC) com objetivo de encontrar o ponto de resposta máxima na produção de ECL, as variáveis maximizadas foram aplicadas em diferentes técnicas eletroquímicas, avaliando DQO, creatinina, ureia e pH.

Os melhores parâmetros foram utilizados para os ensaios de degradação da ciclofosfamida e submetidos as análises de COT, CLAE, teste de fitotoxicidade e consumo energético.

## 4.3. MONTAGEM EXPERIMENTAL

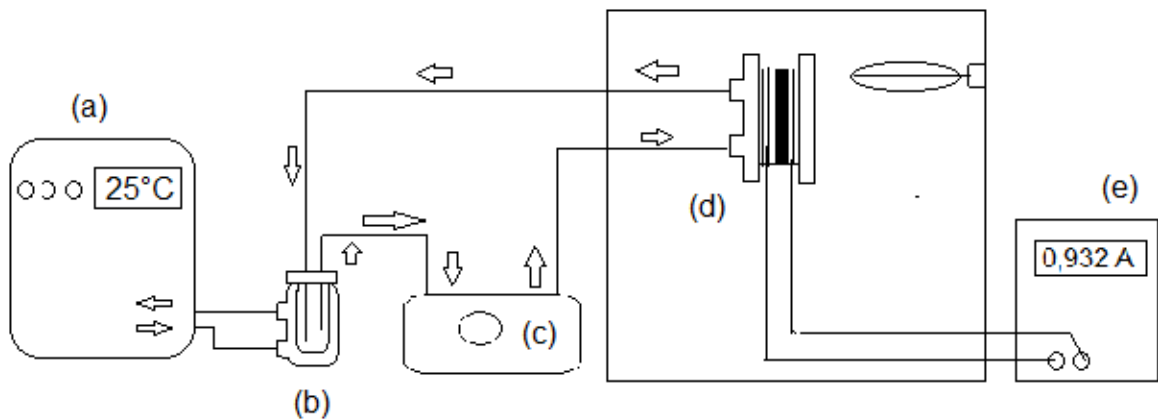
Os ensaios iniciais foram realizados em uma célula eletroquímica de bancada com fluxo em recirculação (Figura 6) por meio de uma bomba peristáltica. Utilizou-se como eletrodo de trabalho Ti/Ru<sub>0,3</sub>Ti<sub>0,7</sub>O<sub>2</sub> (ADE<sup>®</sup> - De Nora Brasil) com área exposta à solução de 14 cm<sup>2</sup>. O circuito foi ligado em uma fonte estabilizada. A temperatura foi mantida constante (25 ± 2°C) por um banho termostático acoplado a um reservatório (250 cm<sup>3</sup>) da solução efluente. Nos ensaios fotoquímicos a irradiação UV foi fornecida por uma fonte luminosa de radiação UV, e nos ensaios sonoquímicos foi utilizado um banho ultrassom. A Figura 7 representa o esquema geral do sistema eletroquímico.

Figura 6-Célula eletroquímica em fluxo, sendo: Célula montada: (a) Lateral, (b)Frontal; (c) Célula desmontada: (1) chapa externa de aço; (2) placas; (3) espaçadores de Viton<sup>®</sup> e Teflon<sup>®</sup>; (4) janela de quartzo; (5) cátodo (Ti); (6) ânodo.



Fonte: Elaborado pela autora, 2019.

Figura 7- Esquema geral do sistema, sendo: (a) banho termostático; (b) reservatório da solução efluente; (c) bomba peristáltica (d) célula eletroquímica; (e) fonte estabilizada.



Fonte: Elaborado pela autora, 2019.

### 4.3.1. Planejamento Experimental

O delineamento experimental e a análise dos dados foram efetuados utilizando o *software* STATISTICA<sup>®</sup> 7 - licença do Programa de Pós-Graduação Multicêntrico de Química de Minas Gerais da UFTM (PPGMQ-MG/UFTM).

Com intuito de minimizar o número de ensaios de degradação e obter a condição operacional ótima, ou seja, encontrar o melhor efeito (produção de ECL) realizou-se um planejamento fatorial 2<sup>3</sup> (três variáveis e dois níveis) afim de analisar fatores (variáveis independentes) tais como, vazão da bomba (mL min<sup>-1</sup>), corrente elétrica (A), e tempo de reação (min), a solução eletrolítica empregada no planejamento experimental *in situ* de cloro ativo foi a urina artificial. Em relação ao critério de escolha dos níveis (valores), determinou-se valores de mínimo (nível inferior: -1), e máximo (nível superior: +1) de qual modo a obter uma ampla faixa quanto ao planejamento.

Para dar início ao planejamento fatorial, 8 experimentos com réplicas em todos os pontos foram realizados, os níveis de cada fator são mostrados na Tabela 3, e os experimentos de acordo com a matriz experimental randomizada desse planejamento na Tabela 4, gerada pelo *software* STATISTICA<sup>®</sup>7. É importante ressaltar que esses experimentos foram realizados, em duplicatas e de forma aleatória, para que se tornasse possível estimar o erro experimental, pois dessa forma minimizam-se as chances de obterem dados errados de uma mesma réplica experimental ou de uma combinação em particular de dados, o que contribui para a maior confiabilidade dos resultados (BRASIL et al., 2007).

Tabela 3- Fatores com os valores codificados (-1; +1) e reais do planejamento fatorial 2<sup>3</sup>

Variáveis	Níveis	
	-1	+1
Corrente elétrica(A)	0,21	0,56
Vazão (mL min <sup>-1</sup> )	14,04	49,15
Tempo (min)	15	30

Fonte: Elaborado pela autora, 2019

Tabela 4- Matriz experimental randomizada para o planejamento fatorial  $2^3$ 

Ensaio	Replicatas	Corrente (A)	Vazão (mL min <sup>-1</sup> )	Tempo (min)
1	2	0,56 (+1)	14,04 (-1)	30 (+1)
2	2	0,21 (-1)	49,15 (+1)	15 (-1)
3	1	0,56 (+1)	49,15 (+1)	30 (+1)
4	1	0,21 (-1)	14,04 (-1)	30 (+1)
5	1	0,21 (-1)	49,15 (+1)	30 (+1)
6	1	0,21 (-1)	14,04 (-1)	15 (-1)
7	2	0,21 (-1)	14,04 (-1)	30 (+1)
8	1	0,56 (+1)	14,04 (-1)	15 (-1)
9	2	0,56 (+1)	49,15 (+1)	30 (+1)
10	1	0,21 (-1)	49,15 (+1)	15 (-1)
11	1	0,56 (+1)	14,04 (-1)	30 (+1)
12	2	0,21 (-1)	49,15 (+1)	30 (+1)
13	1	0,56 (+1)	49,15 (+1)	15 (-1)
14	2	0,56 (+1)	49,15 (+1)	15 (-1)
15	2	0,21 (-1)	14,04 (-1)	15 (-1)
16	2	0,56 (+1)	14,04 (-1)	15 (-1)

Fonte: Elaborado pela autora, 2019

Após a eletrólise, procedeu-se à titulação iodométrica conforme metodologia padrão (APHA/ AWWA/ WEF, 2005) para quantificação de ECL. Vale salientar que a titulação foi realizada imediatamente após a coleta das amostras.

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  $I_2/I^-$  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 titulação iodométrica é uma suspensão de amido que em presença de iodo adquire uma coloração azul intensa. Essa cor é devido à adsorção de íons triiodeto ( $I_3^-$ ) pelas macromoléculas do amido.



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 P.A 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 16, e assim, descobrir a produção de cloro livre produzida.

$$C = \frac{A \times N \times 35450}{V} \quad (16)$$

Sendo:

A (titulação por amostra dado em mL)

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

V (Volume da amostra) = 1 mL

C (concentração de cloro produzido em  $\text{mg L}^{-1}$ )

Com base nas respostas de tendência obtida pelo planejamento fatorial ( $2^3$ ), novos níveis foram criados e testados sequencialmente, no sentido do aumento da resposta, em busca de se atingir uma região de ótimo.

Em seguida foi executado um planejamento composto central (PCC), com finalidade de otimizar o sistema em estudo com validação estatística.

Após a otimização do sistema proposto, o resultado obtido foi verificado com a realização da eletrólise sob as condições fornecidas. Posteriormente, a ECL foi quantificada e a eficiência energética do cloro calculada. As matrizes experimentais para o PCC serão apresentadas nas tabelas Tabela 12 e 13 (resultados experimentais de ECL e eficiência energética).

#### 4.4. ENSAIOS DE DEGRADAÇÃO

A concentração do agente quimioterápico ciclofosfamida empregada no processo de degradação foi calculado a fim de obter uma concentração similar do efluente hospitalar com intuito de simular uma degradação mais próxima das condições reais. Conforme os dados disponíveis do Hospital Hélio Angotti (Uberaba- MG) no período de maio/2018, 300 pacientes estavam em tratamento quimioterápico, 34 deles realizaram o tratamento com ciclofosfamida (ANEXO A).

Esses cálculos foram realizados com base em valores médios da dose habitual e excretada pelo paciente tratado com ciclofosfamida, do número de pessoas diagnosticadas e que fazem uso do medicamento em um dia e do volume de urina gerado por um paciente para estimar a concentração média de ciclofosfamida para os ensaios de degradação por de PEOAs.

A dose habitual da ciclofosfamida em combinação com outros agentes quimioterápicos antineoplásicos por infusão intravenosa é de 200 mg m<sup>2</sup> da área de superfície corporal (SC),

Superfície corporal (SC) de uma pessoa é calculada pela Equação 17 (DUBOIS, 1916).

$$SC_{m^2} = 0,007184 . h^{0,725} . m^{0,425} \quad (17)$$

Sendo:

$h$ = altura (cm)

$m$ = massa corporal de uma pessoa (kg) .

As medianas de altura e peso do homem brasileiro são, respectivamente, 1,73 m e 69,4 kg. Já entre as mulheres, as medianas são, respectivamente, 1,61 m e 57,8 kg, à vista disto, utilizou-se como valores médios a massa corporal de 63,6 kg e 1,67 m, obtendo por intermediário da equação (17) o valor de SC de 1,72 m<sup>2</sup>.

O tratamento proposto é o protocolo com ciclofosfamida 200mg m<sup>-2</sup>. Sabendo-se que a superfície corporal do paciente é de 1,72 m<sup>2</sup> e que a reconstituição da ciclofosfamida de 200 mg com 10 mL de água para injeção, a dose do referido medicamento e seus volumes a serem aspirados para cada dia de tratamento serão de 344 mg e 17,2 mL, respectivamente.

A maior parte da dose é eliminada na forma de metabolitos, porem 3- 30% são excretados na urina, sob forma inalterada, (média ~16,5%), tem-se 56,76 mg de ciclofosfamida excretada no efluente hospitalar (Baxter Oncology GmbH, 2015).

Estima-se que a quantidade de urina que um paciente deve eliminar diariamente é de aproximadamente 3L, gerando uma concentração do fármaco aproximadamente de  $18,92 \text{ mg L}^{-1}$  por paciente.

Esta urina contém diversas substâncias químicas e biológicas e torna-se um efluente líquido com potencial poluente, podendo gerar problemas ambientais e de saúde pública caso não seja devidamente tratado (BRASIL, 2002).

Foram então, preparadas soluções com  $18,92 \text{ mg L}^{-1}$  desse fármaco, em 250 mL de urina artificial, com as condições ótimas obtidas pelo planejamento experimental, e com as técnicas eletroquímicas oxidativas mais eficientes, com intuito de diminuir as concentrações dos efluentes farmacêuticos.

#### 4.5. ANÁLISES QUÍMICAS

##### 4.5.1. Análise creatinina

Embora vários métodos tenham sido propostos para a determinação de creatinina, o método da reação Jaffé modificado (CAMPINS et al., 2001) foi a escolha para esse trabalho. Neste método a creatinina é combinada com picrato alcalino, formando um complexo de coloração vermelho-alaranjado. São detectados por espectrofotometria na região visível em  $\lambda = 486 \text{ nm}$ , sendo que a intensidade do sinal está relacionada à concentração de creatinina na amostra.

O método foi adaptado para as análises da creatinina residual para as eletrólises da urina artificial e degradações do fármaco ciclofosfamida nesse meio salino, e consistiu na reação entre  $300 \mu\text{L}$  de cada alíquota retirada durante a eletrólise e  $2 \text{ mL}$  de picrato alcalino, sendo que foram adicionados  $2,7 \text{ mL}$  de água milli Q para obtenção de um volume final igual a  $5 \text{ mL}$ .

O preparo da solução de picrato alcalino foi obtida a partir da reação entre  $10 \text{ mL}$  de  $\text{NaOH}$  ( $5 \text{ mol L}^{-1}$ ) e  $90 \text{ mL}$  ácido pícrico ( $2,08 \cdot 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ ). As determinações da absorvância do complexo formado foram feitas após  $40 \text{ min}$  de reação em espectrofotômetro (PerKinElmer UV/VIS spectrometer Lambda 25). A curva de calibração foi variada de  $0$  a  $260 \text{ mg L}^{-1}$ , com padrões de creatinina,  $R^2 = 0,9988$  (ANEXO B).

#### 4.5.2. Análise Ureia

A ureia foi determinada por método espectrofotométrico baseado na produção de um composto de coloração amarelo-esverdeado quando uma solução etanoica de p-dimetilaminobenzaldeído acidificada com ácido mineral é adicionada a uma solução de ureia (KNORST, 1997)

Neste estudo, a determinação de ureia residual consistiu na reação entre 3 mL de amostra (previamente diluída 50 vezes) e 1 mL de solução alcoólica e acidificada de p-dimetilaminobenzaldeído, adicionando 1 mL de água para perfazer um volume final de 5 mL. Após 10 min de reação a determinação da concentração do composto amarelo-esverdeado foi realizada no espectrofotômetro (PerKinElmer UV/VIS spectrometer Lambda 25) em  $\lambda = 422$  nm. A curva de calibração foi variada de 0 a 340 mg L<sup>-1</sup> com padrões de ureia,  $R^2 = 0,9997$  (ANEXO B).

#### 4.5.3. Análise do pH

O pH (potencial hidrogeniônico) representa a atividade de íons hidrônio presente em uma solução aquosa, pHmetro (HANNA instruments HI3221 pH|ORP|ISE meter) foi calibrado por soluções-tampão de pH 4 e pH 7. (APHA/AWWA/WEF, 2005).

#### 4.5.4. Análise de DQO

Foram realizadas análises de Demanda Química de Oxigênio (DQO) através do método colorimétrico em refluxo fechado e leitura em espectrômetro (APHA/AWWA/WEF,2005). Este método avalia o conteúdo de matéria orgânica presente na amostra, no qual, foi determinada fazendo uso de um agente oxidante forte (K<sub>2</sub>CrO<sub>7</sub>) sob aquecimento em bloco digestor a 150°C em meio ácido na presença de catalisador (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/Ag<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) por 2h.

Após a digestão, a solução foi resfriada a temperatura ambiente e determinou-se a quantidade de dicromato consumido e a matéria orgânica oxidável foi calculada em termos de equivalentes de oxigênio. Para a realização de ensaio de DQO, foi necessária a diluição (1:50) do efluente devido à alta concentração de ECL, o que poderia comprometer o resultado final.

A medida foi realizada por espectrofotômetro no comprimento de onda de 600 nm,  $R^2 = 0,9998$  para curva de calibração com padrões de biftalato de potássio (0 a 300 mg L<sup>-1</sup> de O<sub>2</sub>).

#### 4.5.5. Análise de COT

O teste de carbono orgânico total avalia o conteúdo orgânico total presente em uma amostra. Este teste é usado para definir os átomos de carbono ligados organicamente em substâncias dissolvidas e não-dissolvidas. Para determinar o COT, a matéria orgânica sofre decomposição térmica na presença de oxigênio, gerando dióxido de carbono o qual é quantificado por detector de infravermelho. Dessa maneira, o carbono orgânico contido na amostra 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 em equipamento da SHIMADZU, TOC- LCSH, ASI-L no intuito de avaliar a remoção total dos compostos orgânicos presentes foram injetados 250 µL de amostra no equipamento na determinação do carbono inorgânico (CI) e carbono total (CT) separadamente. Curvas de calibração (0 a 1500 mg L<sup>-1</sup>) utilizando hidrogenoftalato de potássio para CT (R<sup>2</sup>= 0,9997) e bicarbonato de sódio: carbonato de sódio para CI (R<sup>2</sup>= 0,9997), ANEXO B.

#### 4.5.6. Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE)

Para o acompanhamento da concentração de ciclofosfamida foi utilizada uma coluna Shim- pack 5µ C18 de fase reversa (150 x 4,60 mm) (SHIMADZU, LCSolution Multi-PDA) mantida a temperatura ambiente. A fase móvel foi composta de um mistura de água: acetonitrila (60:40% v/v) operado em modo isocrático, com vazão de 1,0 mLmin<sup>-1</sup>, volume de injeção de 20µL, detecção em 194 nm e tempo de retenção de 3,578 min com mais 6,422 min para limpeza, foi uma adaptação dos trabalhos de ALCÂNTARA, A.M.P.P et al, 2009, e HANSEL et al 1997. A curva Padrão está apresentada no ANEXO B.

#### 4.5.7. Consumo Energético (CE)

O consumo energético (CE) 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 da solução. O cálculo desse parâmetro [CE(kwhm<sup>-3</sup>)] foi efetuado por meio da equação 18 (STETER et al., 2014):

$$CE(kWhm^{-3}) = \frac{iUt}{V} \quad (18)$$

Onde  $i$  é a corrente aplicada (A),  $U$  é o potencial da célula (V),  $t$  é o tempo de eletrólise (h) e o  $V$  é o volume da solução a ser tratada ( $m^3$ ).

O consumo específico de energia para a massa de COT são obtidos a partir da seguinte expressão (Equação 19) (Brillas, E; Martínez-Huitle, 2015):

$$CE_{COT}(kWh(gCOT)^{-1}) = \frac{iUt}{(\Delta COT)V} \quad (19)$$

Onde  $i$  é a corrente (A),  $U$  é o potencial da célula (V),  $t$  é o tempo de eletrólise (h),  $V$  volume em litros,  $\Delta COT$  a diferença experimental entre COT inicial e COT final em  $mg L^{-1}$ .

#### 4.5.8. Teste de Fitotoxicidade

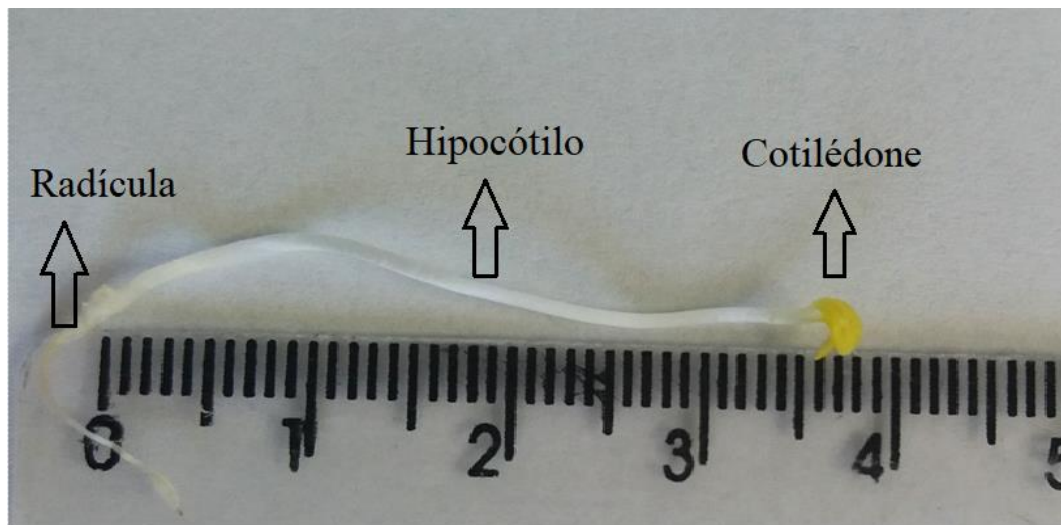
Avaliou-se a toxicidade do efluente tratado e não tratado com sementes de alface. Por ser um método simples, de rápida resposta e de baixo custo para se avaliar a fitotoxicidade de uma amostra (SIMÕES et al., 2013).

A fitotoxicidade, expressada pela  $CE_{50}$ , indica qual é a concentração da amostra testada, em que a taxa de germinação das sementes é reduzida em 50%, sendo que quanto menor o valor de  $CE_{50}$ , maior a toxicidade.

O procedimento é baseado na metodologia empregada por Ortega et al. (1996) e Rossi e Beltrami. (1998). Dez sementes foram colocadas sobre um papel filtro embebido com 2 mL das soluções testadas dentro de uma placa de petri. Essas etapas foram realizadas para 10 diferentes concentrações de amostra (2.5, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70 e 100% v/v) em triplicata.

Água mineral com pH 7 foi utilizada como água de diluição e o controle. As sementes foram incubadas à temperatura ambiente por 120h. Após esse período, mediu-se o hipocótilo das sementes germinadas, seção entre a radícula e o cotilédone da plântula, como mostrado na Figura 8 (ROSSI; BELTRAMI, 1998; ORTEGA et al., 1996).

Figura 8- Seguimento da semente germinada, medição do hipocótilo



Fonte: Elaborada pela autora, 2019.

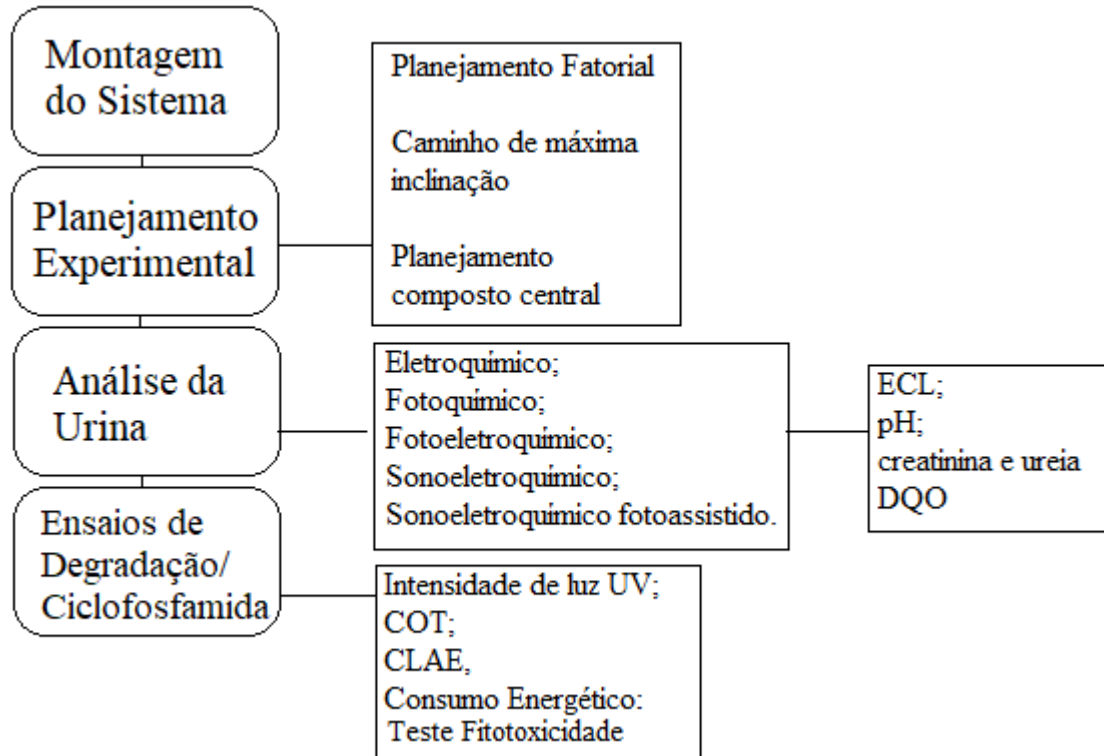
Calculou-se o índice de germinação, IG (%), conforme mostrado na equação 20, em que  $G_A$  é o número de sementes que germinaram,  $L_A$  é o comprimento dos hipocótilos nas amostras,  $G_C$  é o número de sementes que germinaram no controle e  $L_C$  é o comprimento dos hipocótilos no controle (ORTEGA et al., 1996).

$$IG(\%) = \frac{G_A \times L_A}{G_C \times L_C} \times 100 \quad (20)$$

#### 4.6. SINÓPSE DA METODOLOGIA

A Figura 9 apresenta o esquema com as informações referentes ao plano metodológico.

Figura 9- Fluxograma da metodologia empregada no estudo.



Fonte: Elaborado pela autora, 2019.



## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1. PLANEJAMENTO EXPERIMENTAL

#### 5.1.1. Planejamento fatorial 2<sup>3</sup>

O Planejamento fatorial inicial (2<sup>3</sup>) foi realizado com a finalidade de verificar quais variáveis eram significativas para a resposta monitorada, bem como verificar qual a tendência do nível de cada variável que proporcionou a máxima produção de espécies de cloro livre (ECL) e eficiência energética (EE). As condições experimentais e resultados obtidos para vazão, tempo e corrente estão apresentados na Tabela 5.

Tabela 5- Matriz normalizada do planejamento fatorial inicial 2<sup>3</sup> com duplicatas.

Ensaio	Replicatas	Corrente (A)	Vazão (mL min <sup>-1</sup> )	Tempo (min)	ECL (mmol L <sup>-1</sup> )	Eficiência Energética (%)
1	2	0,56 (+1)	14,04(-1)	30 (+1)	6500	31,10
2	2	0,21 (-1)	49,15 (+1)	15 (-1)	1650	42,11
3	1	0,56 (+1)	49,15 (+1)	30 (+1)	5600	26,79
4	1	0,21 (-1)	14,04 (-1)	30 (+1)	2500	31,90
5	1	0,21 (-1)	49,15 (+1)	30 (+1)	2650	33,82
6	1	0,21 (-1)	14,04 (-1)	15 (-1)	1800	45,93
7	2	0,21 (-1)	14,04 (-1)	30 (+1)	2800	35,73
8	1	0,56 (+1)	14,04 (-1)	15 (-1)	4850	46,42
9	2	0,56 (+1)	49,15 (+1)	30 (+1)	5350	25,60
10	1	0,21 (-1)	49,15 (+1)	15 (-1)	1500	38,28
11	1	0,56 (+1)	14,04 (-1)	30 (+1)	6300	30,14
12	2	0,21 (-1)	49,15 (+1)	30 (+1)	3000	38,28
13	1	0,56 (+1)	49,15 (+1)	15 (-1)	2650	25,36
14	2	0,56 (+1)	49,15 (+1)	15 (-1)	2800	26,80
15	2	0,21 (-1)	14,04 (-1)	15 (-1)	2000	51,04
16	2	0,56 (+1)	14,04 (-1)	15 (-1)	4500	43,06

Fonte: Elaborada pela autora, 2019.

Com os dados obtidos, deu-se início as análises estatísticas do experimento para identificar a significância de cada variável independente da resposta (produção de ECL e eficiência energética), assim como o efeito de suas interações no programa *Statistica*®7.0.

O gráfico de Pareto, indica em ordem decrescente de magnitude os efeitos que foram significativos para a produção de ECL e para eficiência energética. A linha tracejada vertical indica o limite do nível de significância de 95% considerado. Os efeitos positivos das variáveis isoladas indicam que a utilização de níveis elevados são necessários para atingir a melhor eficiência de resposta. Em contra partida, os efeitos negativos indicam que os níveis mais baixos podem ser usados para alcançar o melhor resultado.

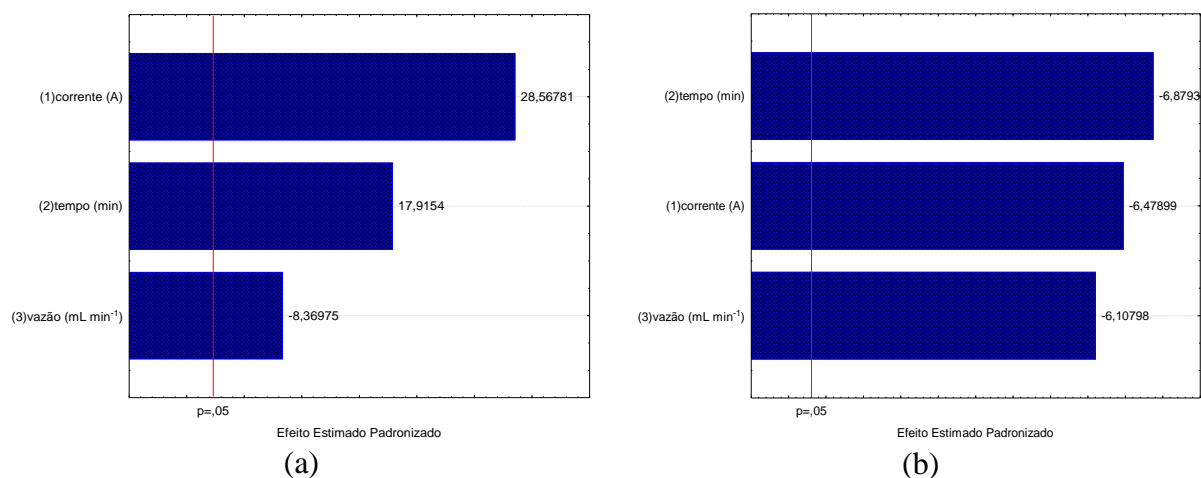
Observa-se no gráfico de Pareto para produção de ECL e eficiência energética, pelos respectivos valores dos efeitos estimados, a vazão da bomba contribui negativamente para ambos os casos. Isto pode ser explicado, visto que o aumento da vazão desacelera a mineralização dos compostos orgânicos (FLORENCIO et al., 2014).

Em relação a produção de espécie de cloro livres (Figura 10- a), pode-se observar no gráfico de Pareto que a corrente e o tempo apresentaram influências positivas na resposta do processo, ou seja, com aumento do tempo e da corrente pode-se aumentar produção de cloro/hipoclorito, isso ocorre por conta do maior tempo de residência dos íons cloretos no reator, gerando maiores concentrações de espécies de cloro livre (SINGLA, 2018).

Nos estudos de Sousa. D (2017) foi observado que o crescimento do percentual de diminuição de DQO mediante ao tempo (minutos) de exposição do efluente em relação a corrente aplicada (mA), a degradação aumenta em relação ao aumento dos fatores. Tal eficiência é fundamentada nas leis de Faraday, a primeira lei diz que a quantidade de material liberado tanto no ânodo quanto no cátodo são proporcionais as quantidades de energia elétrica utilizada, já a segunda lei define que, para uma mesma quantidade de energia elétrica, a quantidade de material liberado no ânodo e no cátodo é proporcional as massas equivalentes das substâncias formadas (SOUSA. E, 2017).

E para se atingir a melhor eficiência energética, esses efeitos possuem significância negativa, logo, uma melhor resposta é observada quando se tem baixos valores de vazão, corrente e tempo (Figura 10- b), justificando o estudo da questão energética do processo, obtendo valores economicamente viáveis. Tal fato pode ser verificado com base nos estudos de Reis et al. (2011) em que o consumo de energia para a técnica eletroquímica é proporcional à corrente aplicada.

Figura 10- Gráfico de Pareto obtido por planejamento fatorial ( $2^3$ ) em função dos valores dos efeitos: (a) ECL ( $\text{mmol L}^{-1}$ ) e (b) Eficiência Energética (%).



Fonte: Elaborado pela autora, 2019.

As significâncias estatística dos efeitos principais e suas interações foram avaliadas através da análise da variância (ANOVA) (Tabela 6 e Tabela 7). A soma dos quadrados, graus de liberdade e média dos quadrados para todos os fatores e suas interações foram utilizadas para calcular o valor de F (quanto maior o F mais significativo o valor de p).

Nas Tabelas 6 e 7, encontram-se os efeitos lineares dos parâmetros e suas interações na avaliação da variável resposta; os valores em vermelho indicam que o fator ou a interação são significativos para um nível de confiança de 95% ( $p \leq 0,05$ ).

Todos estes valores estão correlacionados com a variância associada a efeitos adequados e ao erro experimental. Cada efeito e interação têm um grau de liberdade.

Os resultados da ANOVA estão de acordo com os dados dos gráficos de Pareto (Figura 10 a, b), e os resultados dos modelos fatoriais previram um  $R^2$  de 0,99245 e 0,95108 para produção de ECL e para %EE, respectivamente. O valor de  $R^2$  representa a medida de quão perto o modelo prevê um valor de resposta.

Tabela 6- Análise da Variância (ANOVA) referente ao Planejamento fatorial  $2^3$  para ECL

	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Média dos quadrados	F	p
(1) corrente	26651406	1	26651406	816,1196	0,000000
(2) vazão	2287656	1	2287656	70,0526	0,000031
(3) tempo	10481406	1	10481406	320,9617	0,000000
Erro Puro	261250	8	32656		
Total Soma dos quadrados	43719844	15			

Fonte: Elaborado pela autora, 2019.

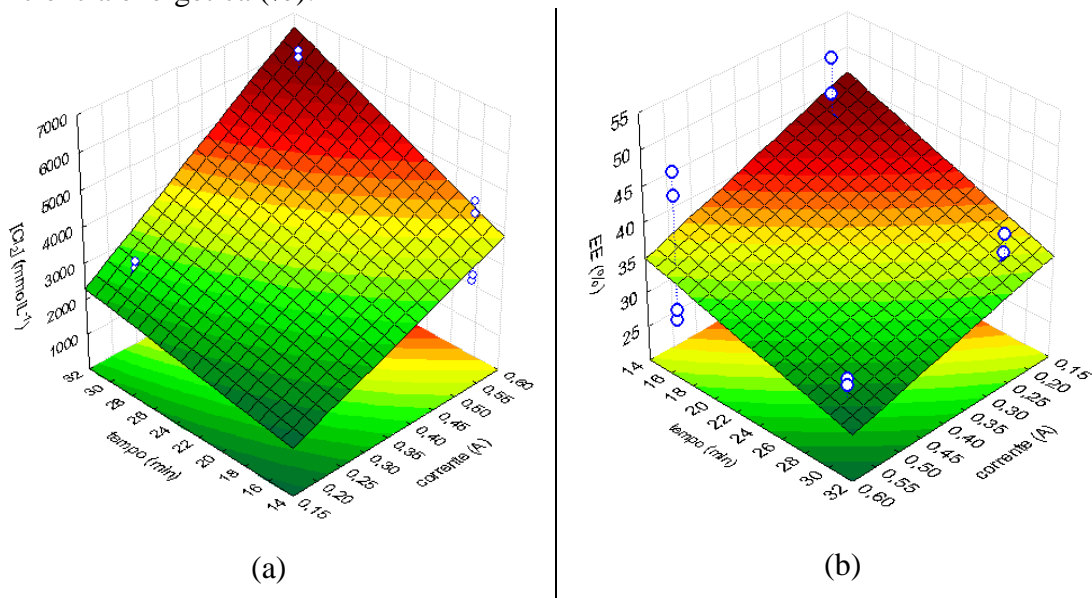
Tabela 7- Análise da Variância (ANOVA) referente ao Planejamento fatorial  $2^3$  para eficiência Energética

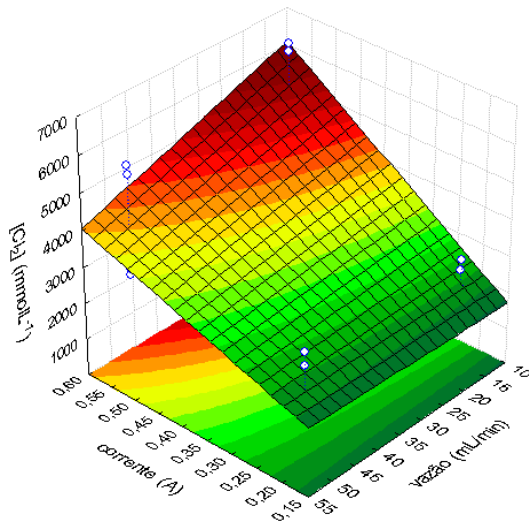
	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Média dos quadrados	F	p
(1) corrente	238,857	1	238,8570	41,97728	0,000192
(2) vazão	212,285	1	212,2849	37,30743	0,000287
(3) tempo	269,288	1	269,2881	47,32531	0,000127
Erro Puro	45,521	8	5,6902		
Total soma dos quadrados	1000,946	15			

Fonte: Elaborado pela autora, 2019.

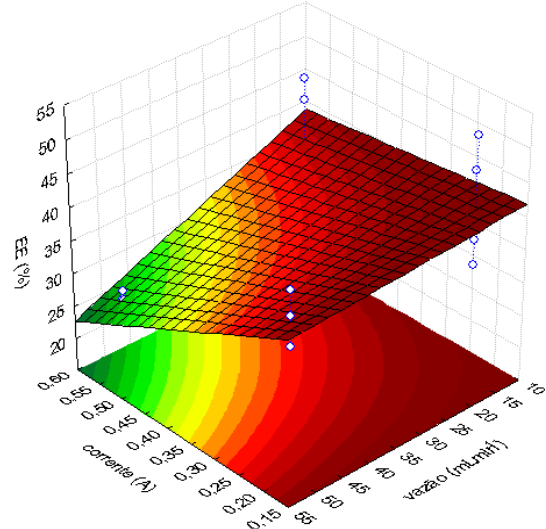
Observa-se na Figura 11 (a, c, e), que um aumento na corrente e tempo e a diminuição da vazão da bomba implica em um aumento na produção de espécies de cloro livre (ECL), sendo que a inclinação da superfície tempo/corrente é mais acentuada, o que indica que o efeito desse fator é mais importante. Na Figura 11 (b, d, f), a inclinação da superfície de resposta tempo/corrente também é mais acentuada, porém observa-se que a diminuição na corrente, tempo e vazão, obtém-se uma melhor eficiência energética, em concordância com o que se observou nos gráficos de Pareto (Figura 10)

Figura 11- Gráficos de superfície de resposta para (a, c, e) para ECL ( $\text{mmol L}^{-1}$ ) e (b, d, f) para Eficiência energética (%).

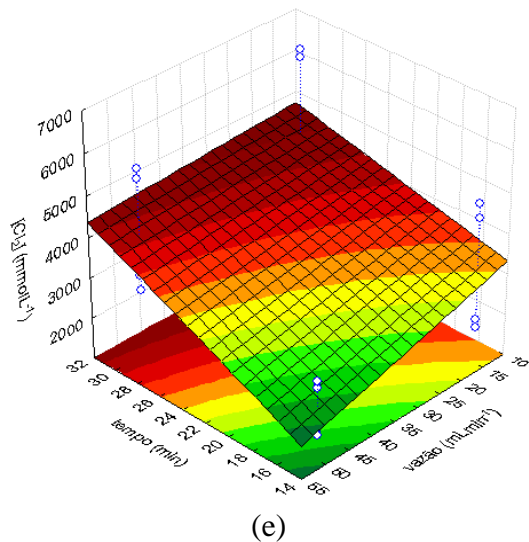




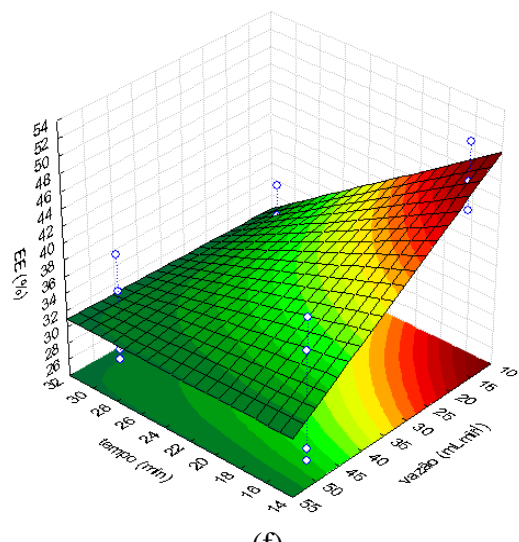
(c)



(d)



(e)



(f)

Fonte: Elaborado pela autora, 2019.

Após o tratamento dos resultados, a estimativa e validação do modelo matemático estão expressos pelas equações 21 e 22.

$$ECL = 3528,125 + 2581,250 X_1 - 756,250 X_2 + 1618,750 X_3 \quad (21)$$

$$EE(\%) = 75,3863 - 10,4928 X_1 - 0,4696 X_2 - 1,4661 X_3 \quad (22)$$

$X_1$ = corrente (A)

$X_2$ = Vazão (mL min<sup>-1</sup>)

$X_3$ = Tempo (min)

Antes de realizar o procedimento, estimou-se o erro experimental, mostrado na Tabela 8. Com repetições autênticas e realizadas em ordem aleatória, podemos tomar a variância desse par de valores, como uma estimativa da variância típica do procedimento experimental.

No caso geral, se cada ensaio for repetido  $n_i$  vezes e houver  $m$  ensaios diferentes a estimativa conjunta da variância e o erro experimental são dados nas equações 23 e 24.

$$s^2 = \frac{v_1 s_1^2 + v_2 s_2^2 + \dots + v_m s_m^2}{v_1 + v_2 + \dots + v_m} \quad (23)$$

$$Erro = \sqrt{\frac{s^2}{2}} \quad (24)$$

Onde,  $v_i = n_i - 1$  é o número de graus de liberdade de  $s_i^2$ , a estimativa da variância do  $i$ -ésimo ensaio.

Tendo sido obtido um erro experimental considerado aceitável (<5%), deu-se continuidade ao planejamento.

Tabela 8- Variâncias e erro experimental do planejamento inicial.

Ensaio (Duplicatas)	Variâncias	
	ECL (mmolL <sup>-1</sup> )	EE (%)
1 e 11	20000	0,4608
2 e 10	11250	7,3344
3 e 9	31250	0,7080
4 e 7	45000	7,3344
5 e 12	61250	9,9458
6 e 15	20000	13,0560
8 e 16	61250	5,6448
13 e 14	11250	1,0368
<b>Erro experimental</b>	<b>127,7815</b>	<b>1,6867</b>

Fonte: Elaborada pela autora, 2019.

Sabendo-se que o fator mais significativo, na faixa estudada do planejamento preliminar, foi a corrente, como mostrado no Gráfico de Pareto (Figura 10a), este, foi tomado como base para o cálculo do Caminho de Máxima Inclinação.

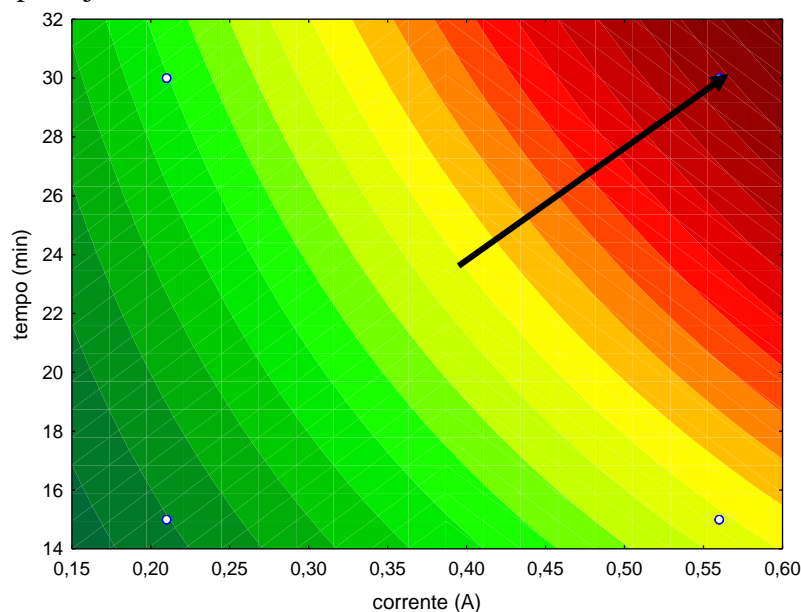
### 5.1.2. Caminho de Máxima Inclinação (CMI)

Deseja-se obter maiores espécies de cloro livre, sendo assim, desloca-se da região esquerda para a direita, ou seja, para maiores valores de corrente ( $X_1$ ) e maiores valores de tempo ( $X_3$ ). Esse progresso será mais rápido se o deslocamento for realizado ao longo de uma trajetória perpendicular às curvas de nível (BARROS NETO, 2007).

O caminho de máxima inclinação saindo do ponto central do planejamento está indicado pela seta na Figura 12. Ele pode ser determinado algebricamente a partir dos coeficientes do modelo (Equação 21). Para a máxima inclinação, devemos fazer deslocamentos ao longo dos eixos  $X_3$  e  $X_1$  na proporção  $b_3/b_1$ .

Da equação 21 temos  $b_3/b_1 = 1618,75/(2581,25) = 0,63$ , significa que para cada unidade no eixo  $X_1$ , devemos avançar 0,63 unidades ao longo do eixo  $X_3$ .

Figura 12- Gráfico de contorno, a seta apresenta a trajetória de máxima inclinação partindo do ponto central do planejamento



Fonte: Elaborado pela autora, 2019.

As coordenadas de vários pontos ao longo dessa trajetória estão na Tabela 9. A vazão da bomba foi fixada em  $7,022 \text{ mL min}^{-1}$  pois é o mínimo que pode-se alcançar.

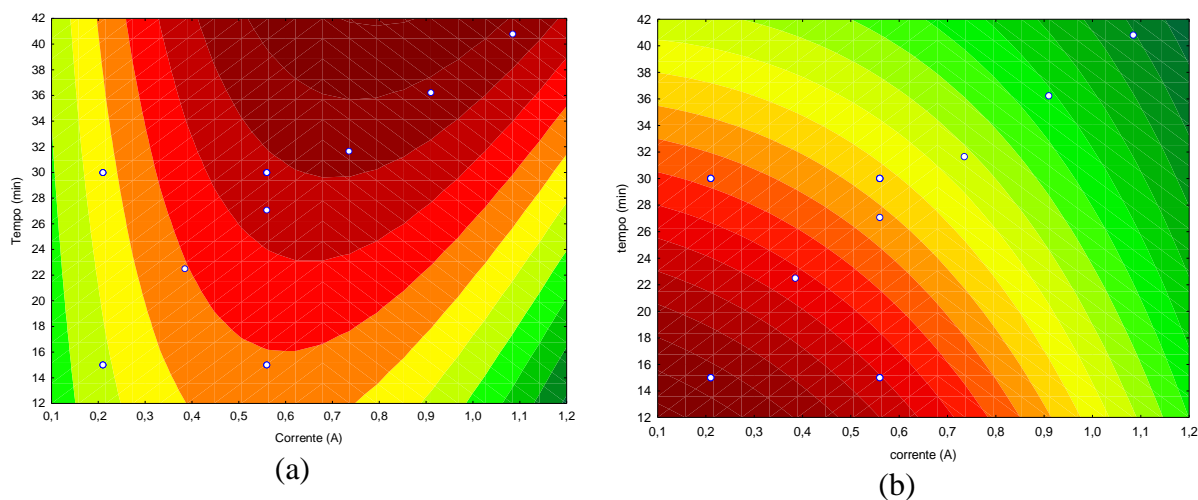
Tabela 9- Caminho de máxima inclinação para o modelo da Figura 12.

	$X_1$	$X_3$	Corrente (A)	Tempo (min)	ECL (mmolL <sup>-1</sup> )	EE (%)
Centro	0	0	0,385	22,5	3150	29,23
Centro + $\Delta$	1	0,63	0,56	27,225	3500	18,55
Centro + 2 $\Delta$	2	1,26	0,735	31,95	4000	13,82
Centro + 3 $\Delta$	3	1,89	0,91	36,67	5500	13,49
Centro + 4 $\Delta$	4	2,52	1,085	41,4	6650	12,32

$\Delta = 0,63$  unidades

Fonte: Elaborada pela autora, 2019.

De acordo com os resultados (Figura 13), o aumento da corrente aplicada e do tempo de reação, aumenta a quantidade de espécies de cloro livre (ECL) gradualmente, ou seja, aumentando a corrente e o tempo de reação, sucessivamente aumentará a produção de cloro livre e diminuirá a eficiência energética do meio.

Figura 13- Gráfico de contorno para (a) ECL (mmol L<sup>-1</sup>) e (b) Eficiência Energética (%)

Fonte: Elaborado pela autora, 2019.

Um outro ponto de partida pode ser tomado, com objetivo de se determinar o ponto ótimo para o processo eletroquímico. Utilizou-se, então, novas condições que fossem operacionalmente adequadas para o estudo, desde que não excedam as quantidades de tempo nem de corrente, evitando ao máximo a formação de produtos indesejados.

A densidade de corrente é o parâmetro mais importante a ser otimizado em todos os processos eletroquímicos, afim de atingir altas eficiências. O processo é fortemente



influenciado pelas limitações de transferências de massa, portanto, as condições mais eficientes para o tratamento são as que possuem baixas densidades de corrente (OTURAN, 2011; DBIRA et al., 2014).

### 5.1.3. Planejamento Composto Central (PCC)

Após análise da significância das três variáveis de entrada e seus respectivos níveis, realizou-se o Planejamento Composto Central (PCC) objetivando verificar a curvatura do plano.

Nesta etapa de otimização, o fator vazão da bomba foi mantido constante, escolhendo-se o menor valor que pode ser obtido pela bomba peristáltica, de  $7,022 \text{ mL min}^{-1}$ , visto que, menores vazões ocasionam os melhores efeitos no processo tanto em termos de espécies de cloro livre (ECL) quanto em termos da eficiência energética (EE).

Conforme observou-se no planejamento fatorial  $2^3$ , o incremento da corrente elétrica e do tempo de reação aumentam a eficiência do processo. Estudos de Sondas Dbira (2014) para tratamento eletroquímico da urina sintética mostraram que densidades acima de  $100 \text{ mA cm}^{-2}$  levam-se a formação de cloratos e percloratos e essas espécies não são desejáveis no ponto de vista ambiental, as condições ótimas do planejamento foram com densidade da corrente em  $60 \text{ mA cm}^{-2}$  atingindo taxas de DQO (89,17%) e COT (86,71%).

Sendo assim, aumentamos a corrente de modo que não atinja uma densidade maior de  $100 \text{ mA cm}^{-2}$  para evitar a formação de produtos indesejados como cloratos e percloratos (JAYSHNU SINGLA et al., 2018), e aumentamos o tempo da reação, de tal forma que em maiores tempos e correntes menores podem propiciar um aumento na degradação do efluente em estudo.

De acordo com a Figura 13 (a), estima-se que o ponto ótimo pode estar entre 0,8 e 0,9 A e tempos maiores que 30 min. Analogamente estima-se que o ponto ótimo para eficiência energética está entre 0,1 e 0,2 A e tempo menor que 15 min, conforme a Figura 13 (b). Desse modo, as matrizes experimentais (Tabela 10 e Tabela 11) desses planejamentos foram geradas a partir desses dados, obtendo-se 10 experimentos (Tabela 12 e Tabela 13), tanto para produção de ECL quanto para eficiência energética, realizados aleatoriamente.

Tabela 10- Níveis do planejamento composto central para produção de ECL

	Níveis				
	- $\alpha$	-1	0	+1	+ $\alpha$
Corrente elétrica (A)	0,642	0,7	0,84	0,98	1,038
Tempo (min)	27,928	30	35	40	42,071

Fonte: Elaborada pela autora, 2019.

Tabela 11- Níveis do planejamento composto central para Eficiência Energética (EE%)

	Níveis				
	- $\alpha$	-1	0	+1	+ $\alpha$
Corrente elétrica (A)	0,041005	0,07	0,14	0,21	0,238995
Tempo (min)	7,92893	10	15	20	22,07107

Fonte: Elaborada pela autora, 2019.

Tabela 12- Planejamento composto central e os resultados experimentais para a produção de Cloro livre (ECL)

Ensaio	Replicatas	Corrente (A)	Tempo (min)	ECL (mmol L <sup>-1</sup> )
1	1	0,7	30	4150
2	1	0,7	40	5250
3	1	0,98	30	6333
4	1	0,98	40	6350
5	1	0,642	35	4350
6	1	1,038	35	6400
7	1	0,84	27,928	4650
8	1	0,84	42,071	6450
9	1	0,84	35	6550
10	2	0,84	35	6333

Fonte: Elaborado pela autora, 2019.

Tabela 13- Planejamento composto central e os resultados experimentais em função da eficiência energética

Ensaio	Replicatas	Corrente (A)	Tempo (min)	Eficiência Energética (%)
1	1	0,07	10	91,87
2	1	0,07	20	86,13
3	1	0,21	10	57,42
4	1	0,21	20	44,98
5	1	0,041	15	65,36
6	1	0,239	15	33,63
7	1	0,14	7,928	82,54
8	1	0,14	22,071	55,94
9	1	0,14	15	76,56
10	2	0,14	15	95,70

Fonte: Elaborado pela autora, 2019.

O procedimento de quantificação da concentração de ECL e eficiência energética foi realizado após a eletrólise, seguindo a mesma metodologia da primeira etapa (planejamento fatorial inicial).

Após o tratamento dos resultados, a relação matemática entre a função de resposta e as variáveis independentes podem ser aproximadas por um polinômio quadrático, equações 25 e 26.

$$ECL = -5257,3 + 63516,2X_1 - 26463,6X_1^2 + 1623,8X_3 - 17,2X_3^2 + 386,8X_1X_3 \quad (25)$$

$$EE(\%) = -3887,0 + 36364,6X_1 - 116709,12X_1^2 + 355,3X_3 - 9,8X_3^2 + 107,1X_1X_3 \quad (26)$$

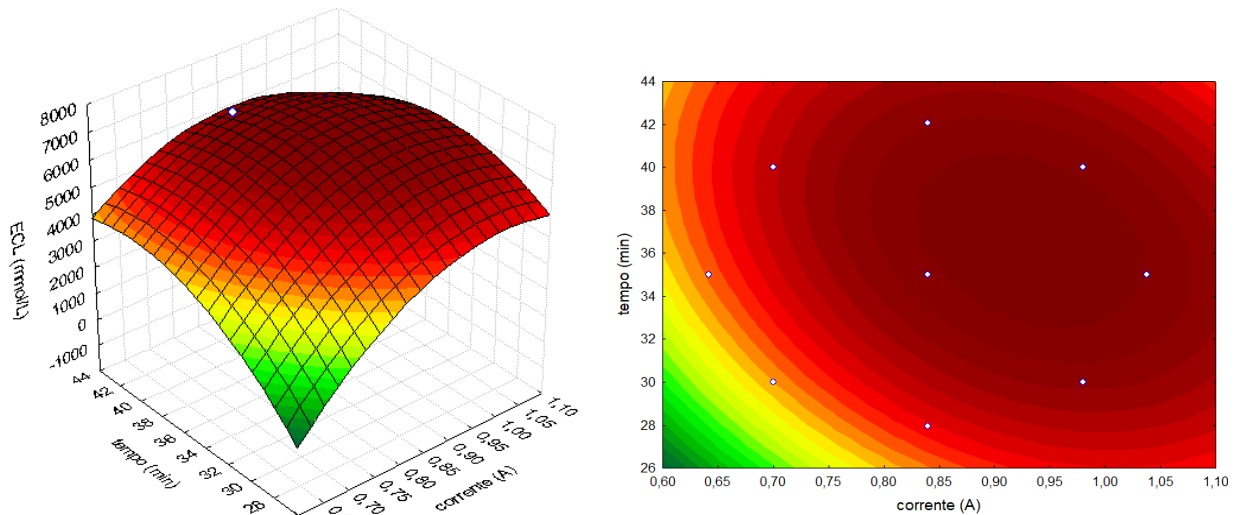
$X_1$ = corrente (A)

$X_3$ = tempo (min)

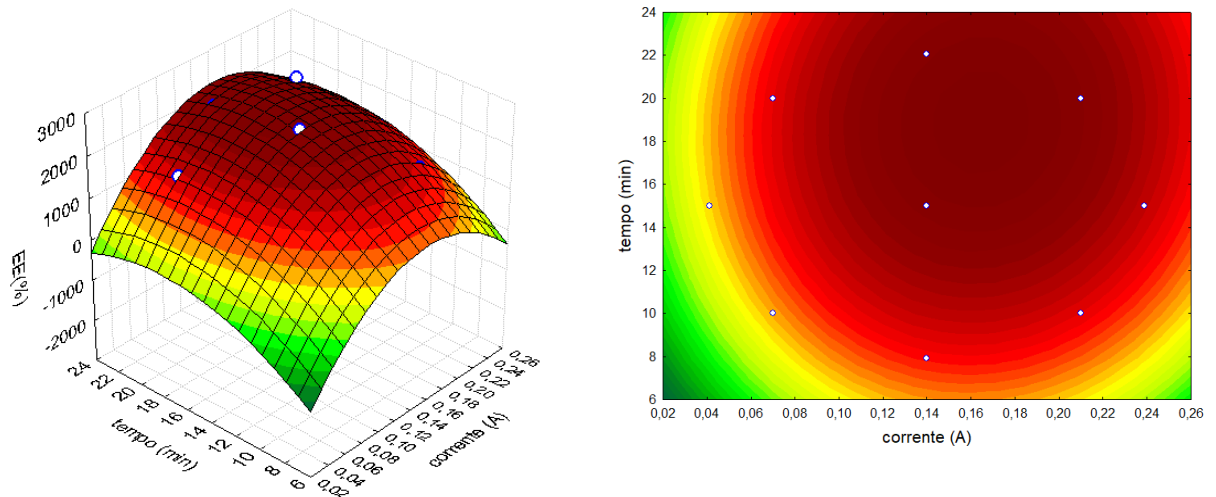
Os coeficientes do modelo quadrático nas equações 25 e 26 foram calculados por análise de regressão linear múltipla dos mínimos quadrados. Coeficientes positivos indicam que a produção de cloro livre e/ou eficiência energética é favorecida de um nível elevado da respectiva variável dentro do intervalo estudado, enquanto os coeficientes negativos sugerem que a reação seja favorecida na presença de níveis baixos. A análise da superfície de resposta e de contorno são mostrados na Figura 14, os pontos brancos são os pontos do planejamento do composto central realizados. Pode-se observar que, a região de ótimo (vermelho escuro) são

evidentes, indicando que os níveis na faixa estudada foram significativos para o resultado do experimento.

Figura 14- Gráficos de superfícies respostas (esquerda) e de contorno (direita) para as variáveis respostas obtidas a partir do planejamento composto central: (a) em função ao máximo de ECL e (b) em função à maior eficiência energética (EE%).



(a)



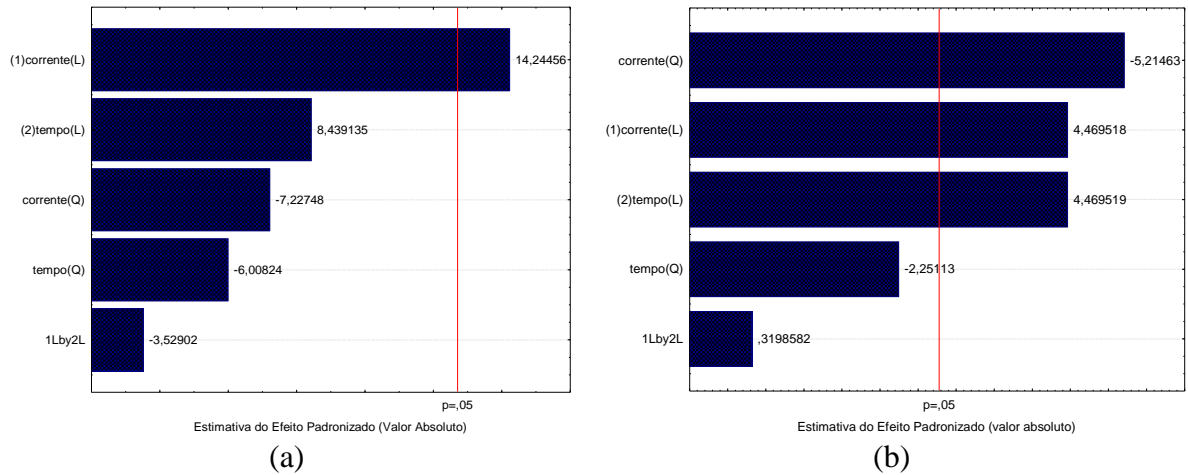
(b)

Fonte: Elaborado pela autora, 2019.

Por meio do gráfico de Pareto (Figura 15 a, b), observa-se que apenas a corrente (linear) com nível de significância de 95 % foi significativa, com efeito positivo, ou seja há maiores formações de espécies de cloro livre com aumento da corrente. Já para as variáveis em função da Eficiência Energética, a corrente e o tempo (linear) foram significativos com efeitos

positivos, enquanto a corrente (quadrática) teve efeito negativo e significativo, porém, devido a maior significância, há uma grande influência no efeito final, ou seja, em correntes mais baixas maior será sua eficiência energética.

Figura 15-Gráficos de Pareto (a) em função de espécie de Cloro Livre, e (b) ECL em função da Eficiência Energética.



Fonte: Elaborado pela autora, 2019.

Uma vez que o modelo proposto foi satisfatório, determinou-se os pontos ótimos, sendo 0,932 A e 37 min em termos de produção máxima de ECL (Tabela 14), e 0,164 A e 19 min em termos de eficiência energética (Tabela 15). Essas condições foram aplicadas nos ensaios de degradação.

Tabela 14- Valores críticos para a produção máxima de ECL ( $6000 \text{ mmol L}^{-1}$ )

	Mínimo Observado	Crítico	Máximo Observado
Corrente (A)	0,64201	0,93247	1,03799
Tempo (min)	27,92893	36,61760	42,07107

Fonte: Elaborado pela autora, 2019.

Tabela 15- Valores críticos para a produção máxima de ECL em função de melhor eficiência energética ( $2990 \text{ mmol L}^{-1}$ )

	Mínimo Observado	Crítico	Máximo Observado
Corrente (A)	0,041005	0,16446	0,23900
Tempo (min)	7,928930	18,88486	22,07107

Fonte: Elaborado pela autora, 2019.

Segundo Gomes (2017), a otimização do processo com tratamento do PCC, quantifica fatores de relevância e esses contribuem para o melhor parâmetro de degradação a ser alcançado. Com esses dados, a corrente e o tempo otimizados podem chegar em um maior percentual de produção de espécies de cloro livre. O *software* estipula, dentro dos valores

críticos esses dados. Para esse planejamento, a produção máxima de ECL corresponde a 6000 mmol L<sup>-1</sup> e a produção máxima de ECL em função da melhor eficiência energética é de 2990 mmol L<sup>-1</sup>.

## 5.2. ANÁLISE DA URINA ARTIFICIAL

A creatinina, ureia, DQO, ECL e pH foram analisadas dentro das condições otimizadas (0,932 A, 37 min) e (0,164 A, 19 min) obtidos pelo planejamento experimental, empregando técnicas isoladas e combinadas:

- I. Eletroquímica (EC);
- II. Fotoquímica (UV);
- III. Fotoeletroquímica (EC/UV);
- IV. Sonoeletroquímica (EC/US);
- V. Sonoeletroquímica fotoassistida (EC/UV/US).

### 5.2.1. Produção de espécie de cloro Livre (ECL)

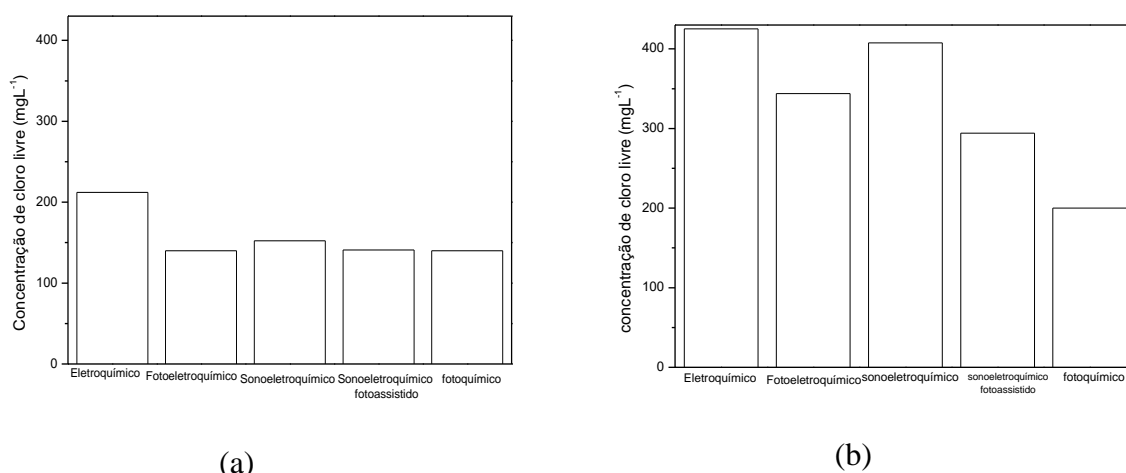
A urina artificial aplicada no presente trabalho, apresenta grandes quantidades de cloretos, favorecendo a produção de espécies de cloro livre. No entanto, também podem ser encontrado em sua composição íons sulfato, fosfato, carbonato, gerando fortes oxidantes, esses contribuem significativamente para a remoção de espécies recalcitrantes contidas na urina (COTILLAS et al., 2018).

Para corrente em 0,164 A durante 19 minutos, a máxima concentração de cloro livre foi 212 mg L<sup>-1</sup>, para corrente em 0,932 A no tempo de 37 minutos, a máxima concentração de cloro livre foi 425,28 mg L<sup>-1</sup>, ambas pela técnica eletroquímica.

A redução dos valores para os processos eletroquímicos combinados empregados por irradiação UV e US é dada pelo consumo de certa quantidade de cloro livre na solução, gerando espécies oxidantes como radicais  $\cdot\text{OH}$ , melhorando a eficiência do processo (SHU et al., 2014, SOUZA et al., 2014). Nessa condição, os processos sonoeletroquímico fotoassistido (141 mg L<sup>-1</sup>) e fotoeletroquímico (141 mg L<sup>-1</sup>) possuem maior geração de espécies oxidantes, Figura 16 (a). E o processo sonoeletroquímico fotoassistido (294,15 mg L<sup>-1</sup>) possui uma maior geração

de espécies altamente oxidantes, seguida do processo fotoeletroquímico ( $343,76 \text{ mg L}^{-1}$ ), apresentado na Figura 16 (b).

Figura 16- Produção de Espécies de cloro Livre (ECL) da urina artificial: (a) corrente 0,164 A, 19 min e (b) corrente 0,932 A, 37 min.



Fonte: Elaborado pela autora, 2019.

Pode-se observar que em altas correntes apresentam quantidades maiores de formações de cloro ativo. Em contrapartida, condições mais eficientes são encontradas em baixas correntes, embora deva ser levado em consideração que a formação de ECL também é menor nessas condições, porém pode-se prevenir a formação de subprodutos indesejáveis que podem ser mais nocivos do que a substância original em questão.

A irradiação do ultrassom e luz apresenta efeito positivo nos resultados, levando a menores cargas elétricas para a mineralização completa dos resíduos (SOUZA et al., 2014).

### 5.2.2. Análises de pH

No meio estudado contendo cloreto, os resultados obtidos são consistente com o fato de que podem se apresentar como diferentes espécies dependendo do pH do meio (Figura 2).

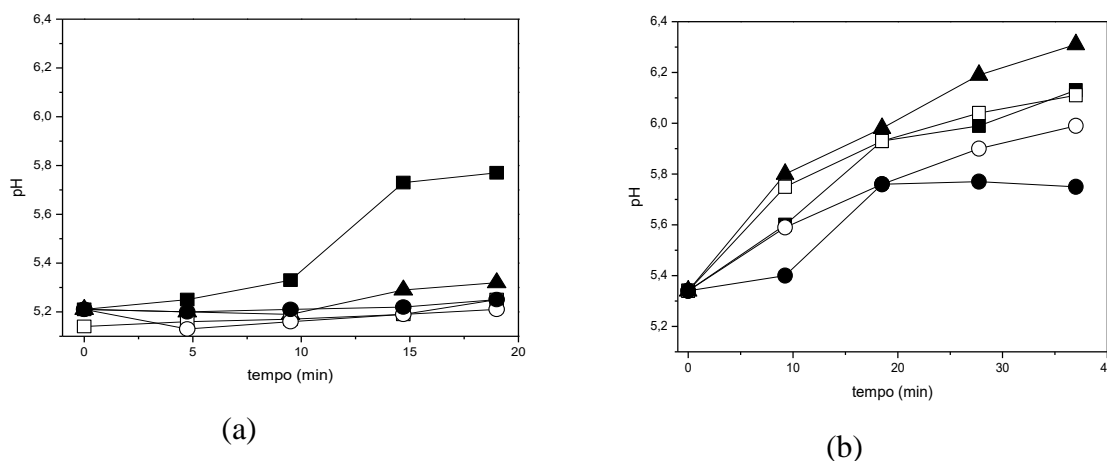
O pH influencia no processo de eletro oxidação, uma vez que explica a taxa de adsorção de radicais  $\cdot\text{OH}$  no eletrodo, assim como o tipo de espécies de cloro livre é predominante. Em pH  $\sim 5$  predomina-se a concentração de  $\text{HOCl}$ , e em valores de pH maiores (pH  $\sim 10$ )  $\text{OCl}^-$  será a espécie predominante. Em pH alcalino tem-se concentrações iguais das duas espécies, o  $\text{HOCl}$

e  $\text{OCl}^-$  ( $\text{pK}_a = 7,5$ ) podem agir para remover a carga orgânica, nos processos (FENG et al., 2007).

A Figura 17 (a) mostra que não houve diferença de pH entre as técnicas, com exceção da técnica eletroquímica, no qual atingiu pH 5,8 no decorrer de 19 minutos, a faixa de pH~5 predomina formações de HOCl. Com o aumento da corrente para 0,932 A e o tempo para 37 minutos (Figura 17b), observa-se o aumento do pH, predominando pH entre 5,7- 6,3, no qual, predomina-se formações de HOCl, de acordo com SHU et al., 2014.

Segundo Alves. (2010) em pH mais ácidos o cloro está presente principalmente na forma de HOCl que possui potencial de redução 1,49V (forte agente oxidante), enquanto a sua base conjugada tem potencial de redução 1,43V, uma vez que o HClO possui efeito germicida maior que o  $\text{OCl}^-$  (SHU et al., 2014).

Figura 17- Gráficos de pH versus tempo, para (a) corrente (0,164 A) e (b) corrente (0,932 A). (■) Eletroquímico; (▲) fotoeletroquímico; (□) sonoeletroquímico; (○) Sonoeletroquímico fotoassistido; (●) fotoquímico.



Fonte: Elaborado pela autora, 2019.

Em estudos anteriores, foi relatado que a eficiência de remoção do poluente tende aumentar com valores de pH mais baixos. Considerando pH básico (~11), a taxa de adsorção de radicais  $\cdot\text{OH}$  na superfície do ânodo é diminuída (WU et al., 2014; DAGHRIR et al., 2012).

Por meio de um planejamento experimental WU et al. (2012) estudaram a remoção do antibiótico tetraciclina e observaram que com a diminuição do pH inicial (~3) a degradação do fármaco é favorecida, essa razão se dá pelo fato que em condições mais ácidas pode formar agentes altamente oxidantes. Nos estudos de Singh et al. (2016) o HOCl contribui positivamente na degradação do efluente farmacêutico ayurveda agindo como espécie oxidante na faixa de pH ácido.

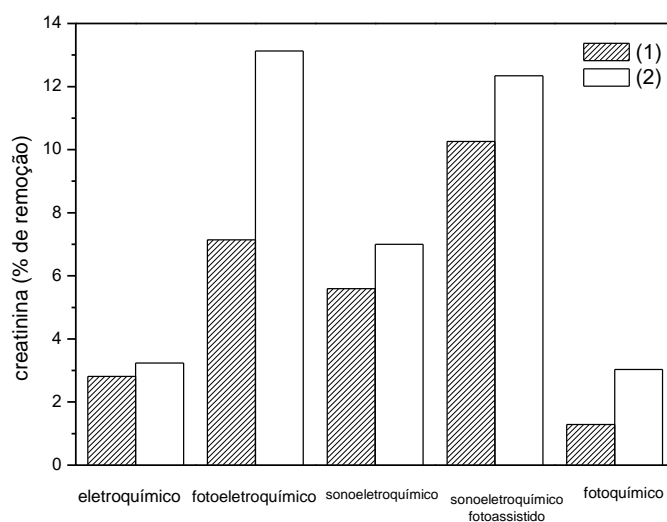


### 5.2.3. Análises de Creatinina e Ureia

A urina contém diferentes compostos orgânicos, entre eles a creatinina e ureia que são suscetíveis de reagir com hipoclorito e com outros oxidantes eletrogerados. A partir disso, as concentrações de compostos orgânicos da urina foram analisadas durante o processo de eletrólise.

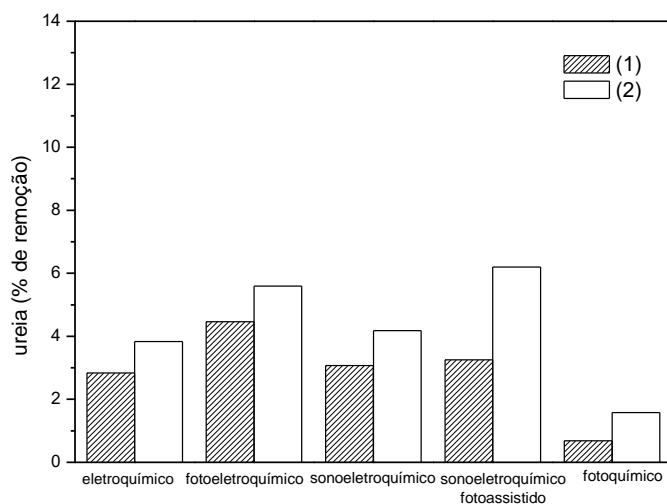
As biomoléculas supracitadas foram submetidas aos processos oxidativos, a Figura 18 e Figura 19 exibem as porcentagens de remoções de ureia e creatinina em correntes elétricas de 0,164 A durante 19 min e 0,932 A em 37 min, verificando-se que as concentrações diminuem com a corrente aplicada em todas as técnicas.

Figura 18- Porcentagem de remoção da creatinina na urina artificial em (1) 0,164 A à 19 min e (2) 0,932 A à 37 min.



Fonte: Elaborado pela autora, 2019.

Figura 19- Porcentagem de remoção da ureia na urina artificial em (1) 0,164 A à 19 min e (2) 0,932 A à 37 min.



Fonte: Elaborado pela autora, 2019.

Segundo Cotillas et al. (2018) a taxa de remoção do cloranfenicol, ácido úrico e creatinina foram maiores comparada da ureia, resultaram que grandes moléculas aromáticas e cíclicas (com mais grupos funcionais) são mais facilmente degradadas por agentes oxidantes fortes ( $\text{HOCl}$ ,  $\text{ClO}^-$ ), esse fato pode estar associado à concentração inicial de cada espécie na urina: a concentração de ácido úrico e creatinina é cerca de 67 e 20 vezes menor que a da ureia, respectivamente, dessa forma, atingiu-se total mineralização do ácido úrico e creatinina a  $100 \text{ A m}^{-2}$  com tempo de reação de 3 horas, porém a concentração de ureia exige maiores densidades de correntes devido à sua maior concentração na urina artificial.

Nos estudos de Parra (2015) foi analisado a degradação eletroquímica do antibiótico tetraciclina na urina artificial, onde obtiveram baixa remoção de ureia e creatinina (11 e 4%), durante 180 min de eletrólise em diferentes densidades de corrente (10, 20, 30 e  $40 \text{ mA cm}^{-2}$ ) podendo ser atribuído à maiores dificuldades de degradação de compostos por estarem em concentrações iniciais elevadas, que também resultaram em alta carga orgânica, não existindo variação apreciável na concentração desses parâmetros na eletrólise.

Esse fato pode ser observado na Figura 18 e Figura 19, onde a porcentagem máxima de remoção de creatinina e ureia foram de 12,34 e 6,20% para a técnica fotoeletroquímica com maior corrente (0,932 A, 37 min), enquanto que com a corrente menor (0,164 A, 19 min) observa-se que a concentração de materiais orgânicos diminui 10,26% para creatinina pela técnica sonoeletroquímica fotoassistida e 4,46% de remoção de ureia pela técnica fotoeletroquímica.

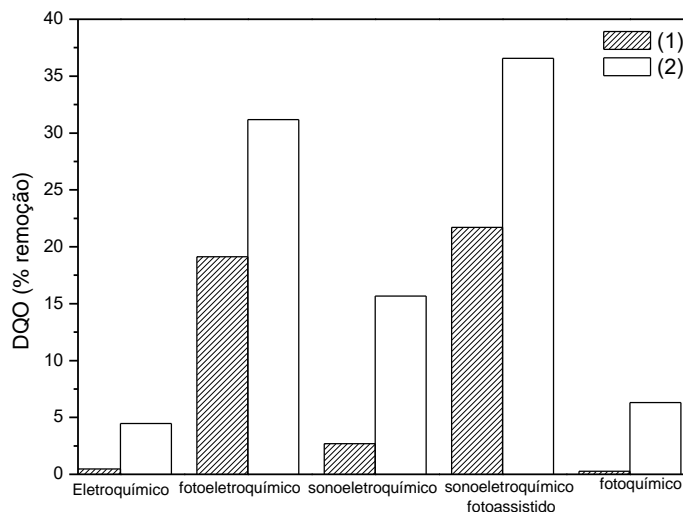
Zhang e colaboradores (2017) investigaram o desempenho de degradação da creatinina com anodos de diamantes dopados com boro (DDB) em eletrólito suporte (NaCl e Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), no qual obteve um percentual máximo de mineralização de 80%, alcançados em 120 min de eletrólise. No presente trabalho, a urina atua como eletrólito suporte, nesse caso, a degradação é principalmente produzida pela geração de espécies de cloro livre, porém, contém concentrações de outros íons como sulfato, fosfato, carbonatos que podem reduzir eficiência dos processos, uma vez que alguns desses íons presentes no meio podem agir como sequestradores de elétrons, ou existe uma adsorção competitiva dos ânions sobre a superfície do eletrodo (COTILLAS et al., 2018).

Nos estudos de Parra et al. (2015) fizeram uma comparação no desempenho de remoção do antibiótico Tetraciclina na urina artificial e em meio aquoso com NaCl, observaram que na ausência desses compostos orgânicos a remoção do fármaco ocorre em maiores velocidades, podendo assumir que a presença tanto da ureia quanto da creatinina pode bloquear os sítios ativos do eletrodo dificultando a produção de espécies de cloro livre.

#### **5.2.4. Análise de DQO**

De acordo com a Figura 20, as técnicas sonoeletroquímica fotoassistida e fotoeletroquímica apresentaram maiores porcentagem de remoção de DQO para ambas correntes (0,932 A e 0,164 A). Em correntes mais elevadas, a porcentagem de degradação aumenta gradualmente, em 0,932 A (36,57 e 31,17%) e para 0,164 A (21,7 e 19,12%), sendo condizente com os resultados de remoção das matérias orgânicas presentes na urina simulada (creatinina e ureia) no qual essas duas técnicas foram mais eficientes.

Figura 20- Porcentagem de remoção de DQO na urina artificial, (1) 0,164 A em 19 min e (2) corrente em 0,932 A em 37 min.



Fonte: Elaborado pela autora, 2019.

Dbira et al. (2014) avaliaram o tratamento da urina sintética, por oxidação eletroquímica utilizando anodos condutores de diamante (DDB), em seus estudos também observaram que com aumento da densidade de corrente (20 a 60 mA cm<sup>-2</sup>) elevou o número da taxa de remoções de DQO e COT, embora o processo se torne menos eficiente em termos de consumo de energia.

Após a otimização dos parâmetros na degradação eletroquímica realizada no planejamento experimental, empregando os parâmetros ótimos dos fatores (corrente, vazão e tempo), foi realizado diferentes técnicas combinadas com os parâmetros otimizados no intuito de se obter melhores remoções de matéria orgânica, sendo os processos sonoeletroquímico fotoassistido e fotoeletroquímico com melhores resultados. Foi realizado um tratamento com essas duas melhores técnicas com uma faixa de tempo de reação de 180 minutos, para corrente em 0,164 A e 0,932 A afim de evidenciar a degradação da matéria orgânica contida na urina (creatinina e ureia) e a ciclofosfamida em relação a uma variação crescente do tempo.

A importância para essa verificação deu-se que estudos alcançaram mais de 90% de redução nos valores de DQO e COT quando o tempo de reação foram estendidos (de SOUZA, 2017).

### 5.3. ENSAIOS DE DEGRADAÇÃO

Após a determinação das melhores técnicas (fotoeletroquímica e sonoeletroquímica fotoassistida) para degradação dos compostos orgânicos contidos em urina artificial, foi introduzido a ciclofosfamida na solução eletrolítica, com tempo de 180 minutos, utilizando as correntes de 0,932 A e 0,164 A e vazão da bomba em 7,022 mL min<sup>-1</sup>.

#### 5.3.1. Intensidade de Luz UV

Alguns estudos demonstram que o tratamento eletroquímico seguido de uma fonte de radiação (UV- ultravioleta) auxilia a degradação do efluente com alta carga orgânica (GAUVÊA et al., 2014; GOMES JÚNIOR et al., 2017).

Para as composições das técnicas fotoeletroquímica e sonoeletroquímica fotoassistida para degradação do fármaco ciclofosfamida, realizaram-se testes com luz UV de 250W e 400W, sabendo que no tratamento de efluentes de alta carga orgânica tem sido mais eficiente, uma vez que podem promover uma degradação mais rápida (SARACINO, 2016).

As células eletroquímicas são reatores em fluxo, permitindo a passagem de luz UV através de vidro de quartzo. Tendo alcance da superfície exposta do ânodo de base TiO<sub>2</sub> com mínimo de perda de irradiação incidente possível. Foi relatado por Egerton (2011) que grande distância entre a fonte de luz e o foto reator reduz o fluxo de radiação e conseqüentemente reduz a eficiência do processo.

Utilizou-se um medidor de luz ultravioleta digital (RS- 232), para identificação da quantidade de energia UV emitida pela lâmpada, os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 16.

Tabela 16- Quantidade de energia UV emitida pelas lâmpadas 250 W e 400 W.

	250 W	400 W
Máximo (mW/cm <sup>2</sup> )	3,33	4,14
Mínimo (mW/cm <sup>2</sup> )	3,12	3,92

Fonte: Elaborado pela autora, 2019.

Vale mencionar que antes de realizar as medidas, esperou 6 minutos para as lâmpadas esquentarem.

Quantidade de energia UV que passa no vidro de quartzo da célula:

- $3,33 \text{ mW/cm}^2 \times 14 \text{ cm}^2 = 46,62 \text{ mW}$
- $4,14 \text{ mW/cm}^2 \times 14 \text{ cm}^2 = 57,96 \text{ mW}$

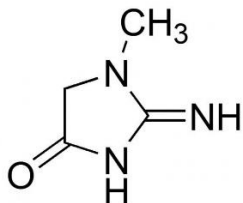
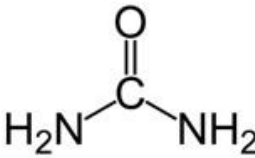
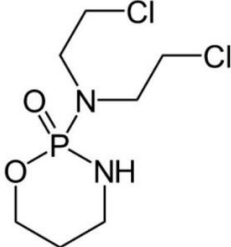
As taxas de degradação fotocatalítica dependem fortemente da intensidade da luz aplicada. O aumento da intensidade da luz, faz com que a decomposição de compostos orgânicos aumente devido à crescente concentração de espécies reativas de oxigênio e radicais formados na superfície do eletrodo (GOMES et al., 2011).

Pareek et al. (2008) afirmaram que a eficiência da degradação dos poluentes está fortemente ligada à distribuição da intensidade da luz dentro do reator e que é muito difícil manter uma distribuição uniforme de luz dentro do reator. Por essa razão, é muito importante determinar as intensidades de luz apropriadas para determinação do consumo de energia e aumentar a taxa de degradação.

### 5.3.2. Análise de COT

A diminuição do teor de COT (Carbono Orgânico Total) indica a mineralização da urina sintética juntamente com o efluente hospitalar. No Quadro 4 são apresentados os valores de COT teóricos calculados para o efluente em estudo.

Quadro 4- Valores de COT e DQO teóricos dos compostos orgânicos

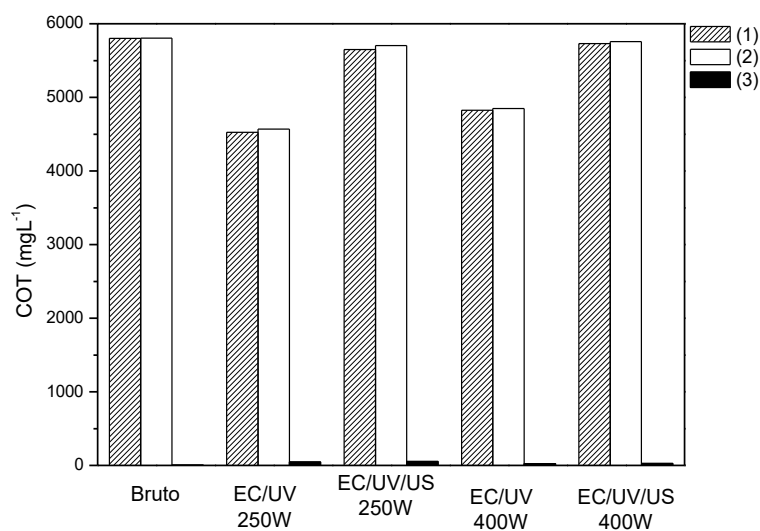
<b>Creatinina</b>	<b>Ureia</b>	<b>Ciclofosfamida</b>
		
$\text{C}_4\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$ (113g mol <sup>-1</sup> )	$(\text{NH}_2)_2\text{CO}$ (60,07g mol <sup>-1</sup> )	$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{P}$ (261,08 g mol <sup>-1</sup> )
COT= 467 mg L <sup>-1</sup>	COT= 4994 mg L <sup>-1</sup>	COT= 6,082 mg L <sup>-1</sup>
<b>COT<sub>teórico</sub> = 5467,082 mg L<sup>-1</sup></b>		

Fonte: Adaptação de COTILLAS, S et al., 2018.

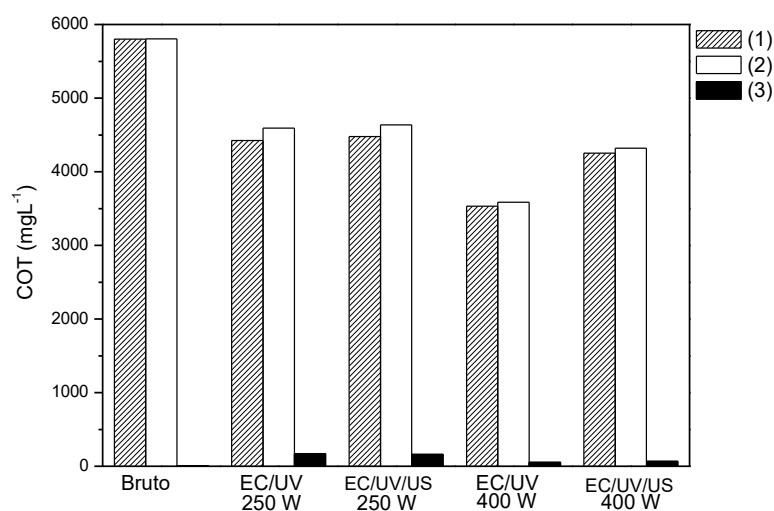
A comparação dos efluentes tratados em cada técnica estão apresentados na Figura 21, sendo: (1) Carbono Orgânico Total (COT), (2) Carbono Total (CT), (3) Carbono inorgânico (CI).

A urina artificial apresenta um elevado valor de COT, implicando em uma remoção mais lenta durante a eletrólise, sendo creatinina e ureia, os principais intermediários responsáveis pelo alto teor.

Figura 21-Valores: (1) Carbono Orgânico Total (COT), (2) Carbono Total (CT), (3) Carbono inorgânico (CI) removidos em cada técnica comparados com o efluente não tratado com incidência de luz UV (250W e 400W) (a) 0,164 A e (b) 0,932 A.



(a)



(b)

Fonte: Elaborado pela autora, 2019.

Sabe-se que o processo fotoeletroquímico (EC/UV) mostrou-se mais eficiente que as demais técnicas, o efluente bruto havia inicialmente  $5800\text{mgL}^{-1}$ , o qual diminuiu a  $3532\text{mgL}^{-1}$  (redução de aproximadamente 39,1%) utilizando corrente com 0,932 A e intensidade de luz UV de 400W (Figura 21- b).

Para corrente em 0,164 A (Figura 21- a) continha inicialmente  $5800\text{mg L}^{-1}$  de efluente bruto, o qual diminuiu a  $4524\text{mg L}^{-1}$  (redução de aproximadamente 22%) para o processo fotoeletroquímico com intensidade de luz UV de 250W ao longo de 180 minutos. Esses resultados podem ser explicado pelo fato de que os processos fotoquímicos levam a formação de espécies com grandes capacidades oxidantes, promovendo uma maior degradação de matérias orgânicas no efluente (SILVA, 2016).

Castanho e colaboradores (2006) mostraram que a utilização do tratamento fotoeletroquímico foi eficiente tanto para descoloração total dos efluente têxteis (~90%) quanto para a remoção de COT, na qual pode ser observado no presente trabalho que quando é utilizado técnicas fotoeletroquímicas (250W e 400W) as taxas de remoção de COT são maiores, os autores afirmaram que tal fenômeno se explica devido à maior produção de  $\text{O}_2$  em contato com a radiação UV causa a oxidação da matéria orgânica estudada.

Cotillas et al. (2018) estudaram a degradação do cloranefenicol em urina sintética utilizando três técnicas (EC, EC/UV e EC/US). Em seus estudos compararam a eficiência dessas técnicas em duas densidades de correntes (10 e  $100\text{mAcm}^{-2}$ ), onde alcançaram total mineralização de COT após 180 min de eletrólise sendo realizada com cargas elétricas de  $\sim 60\text{Ah dm}^{-3}$  em  $100\text{mA cm}^{-2}$  e em  $10\text{mA cm}^{-2}$  ( $\sim 6\text{Ah dm}^{-3}$ ) a diminuição do COT foi de 38,08%, 28,47% e 21,85% para EC, EC/US e EC/UV, respectivamente, conforme os autores, as pequenas remoção dos compostos orgânicos estudados (creatinina, ureia, ácido úrico) e do COT devem ser explicadas pela formação de intermediários de reação durante os processos eletroquímicos, que implicam uma remoção mais lenta de COT do que cada composto orgânico inicial. Correlacionando com o presente estudo, pode-se observar que a maior taxa de remoção do COT foi 39,1%, sendo menor que a taxa de mineralização dos compostos orgânicos contidos na urina: creatinina (54,30%), ureia (26,14%) e ciclofosfamida (77,46%). Esses resultados serão apresentados na Tabela 17.

Com intuito de obter remoções de poluentes orgânicos em efluentes por meio de tratamentos fotoeletroquímicos, os estudos de Vidales et al. (2016) resultaram na diminuição da matéria orgânica, logo, não impede que tais parâmetros sejam alcançados usando apenas o método eletroquímico. Porém tem-se a necessidade de investigar ambos os processos, dado que

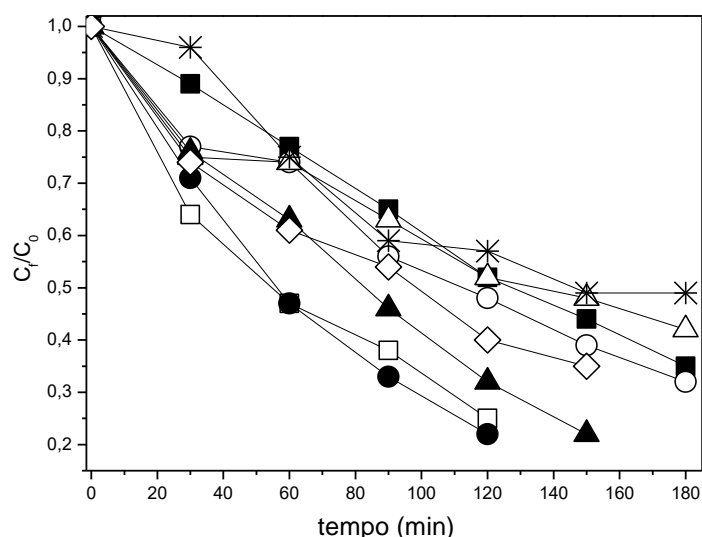


o processo fotoeletroquímico promove uma degradação mais rápida do efluente, contando com auxílio de radiação artificial (luz UV) (SOUSA. D, 2017).

### 5.3.3. Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)

A Figura 22 mostra a diminuição da concentração de ciclofosfamida (CF), para as duas técnicas acopladas (EC/UV e EC/UV/US) tanto em 250W quanto em 400W, empregando análise por CLAE.

Figura 22- Diminuição da CF em função do tempo, para 0,164 A: (■) UV- 400 W; (○) UV/US- 400W; (Δ) UV-250 W; (\*) UV US- 250 W; para 0,932 A: (□) UV- 400 W; (●) UV/US- 400W; (▲) UV-250 W; (◇) UV/US- 250 W, análise por CLAE.



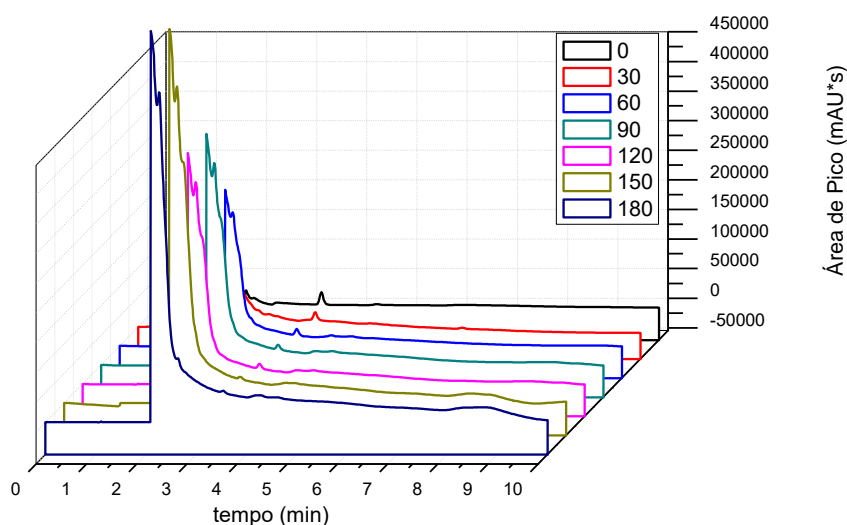
Fonte: Elaborado pela autora, 2019.

Nas degradações pelos processos EC/UV 400W e EC/UV/US 400W ocorreram maiores remoções de aproximadamente 77,46% e 74,87% até 120 minutos. Com as técnicas EC/UV 250W e EC/UV/US 250W as porcentagens de degradações foram de ~77,5% e 70% até 150 minutos, todas para corrente de 0,932 A.

Para menor corrente (0,164 A) a diminuição da concentração de CF também foi eficaz, porém com uma velocidade mais lenta, em 180 min conseguiu-se a degradação de ~65% e 68% para as técnicas EC/UV 400W e EC/UV/US 400 W e aproximadamente 50% de remoção para as técnicas EC/UV 250W e EC/UV/US 250W.

O cromatograma do processo fotoeletroquímico (EC/UV 400W) em 0,932 A obtido para cada amostra coletada em 180 min encontra-se na Figura 23.

Figura 23- Cromatograma obtido para a degradação fotoeletroquímica (EC/UV 400W) em 0,932 A da ciclofosfamida, nos tempos: (—)  $t = 0$ ; (—) 30, (—) 60, (—) 90, (—) 120, (—) 150, (—) 180min.



Fonte: Elaborado pela autora, 2019.

A remoção da concentração de CF para cada processo pode ser melhor acompanhada na Tabela 17.

Tabela 17- Porcentagem de remoção de ciclofosfamida, creatinina e ureia para cada processo durante 180 min. 0,164 A: (■) UV- 400 W; (○) UV/US- 400W; (Δ) UV-250 W; (\*) UV US- 250 W; para 0,932 A: (□) UV- 400 W; (●) UV/US- 400W; (▲) UV-250 W; (◇) UV/US- 250 W.

	Processos	Remoção de CF (%)	Remoção de creatinina (%)	Remoção de ureia (%)
0,164 A	EC/UV 250W	51,39	34,48	8,58
	EC/UV/US 250 W	52,06	29,34	14,17
	EC/UV 400W	65,00	51,72	7,51
	EC/UV/US 400W	67,88	52,12	21,40
0,932 A	EC/UV 250W	77,52	50,53	22,15
	EC/UV/US 250W	70,00	36,21	32,39
	EC/UV 400W	74,87	63,94	29,62
	EC/UV/US 400W	77,46	54,30	26,14

Fonte: Elaborado pela autora, 2019.

Comparando a oxidação dos poluentes durante 180 minutos, ressalta-se que a ciclofosfamida é mais facilmente oxidada do que a ureia e a creatinina, vide Tabela 17. A ativação dos oxidantes por irradiação possui efeitos positivos sobre a degradação dos fármacos para as duas correntes, uma maneira de explicar essas diferenças é considerando o efeito dos diferentes oxidantes produzidos na célula eletroquímica sobre a reatividade química dos compostos orgânicos contidos na urina, ou seja, é uma oxidação competitiva. A espécies de hipoclorito, peroxossulfato, peroxodifosfato ou percarbonato podem ser gerados a partir dos íons presentes no efluente e essas espécies atacam cada composto orgânico com eficiência diferente dependendo de sua estrutura química (COTILLAS et al. 2018).

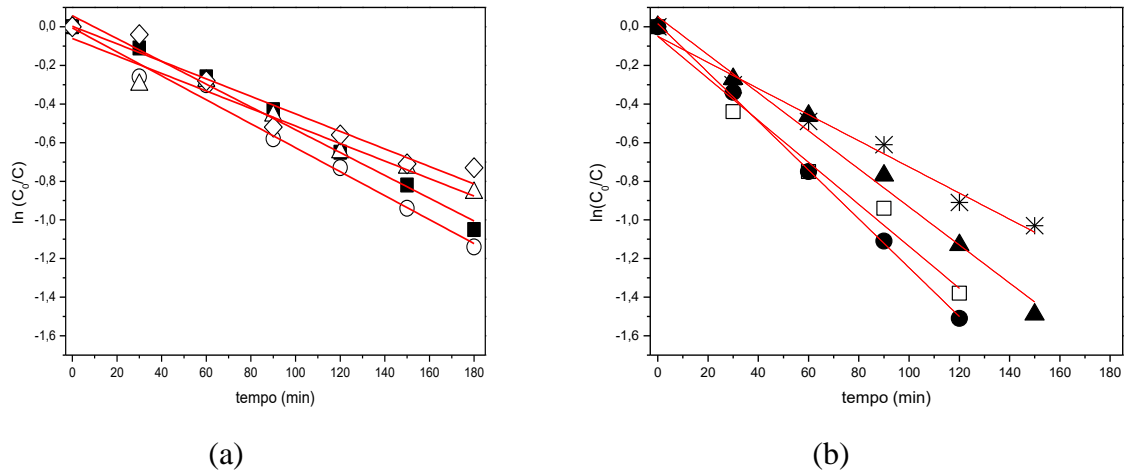
Ureia e a creatinina que estão presentes em concentrações mais altas do que o composto ciclofosfamida, provavelmente podem estar relacionada à adsorção de compostos nitrogenados na superfície do eletrodo e ter uma competição com a formação de espécie de cloro livre o que pode reduzir o processo de oxidação indireta (PARRA et al. 2016).

Alguns processos físicos químicos ocorrem de forma mais rápida que outros (GUZMÁN, 2016). Segundo alguns autores, a degradação de fármacos, em especial ciclofosfamida, seguem o modelo pseudo- primeira ordem (BRILLAS, 2015; OFIARSKA, A, 2016).

A Figura 24 apresenta o comportamento cinético que obteve melhor linearidade, diante as análises de decaimento das concentrações de ciclofosfamida, dado pela Equação 27, onde  $C_0$  é o valor do fármaco inicial e  $C^{-1}$  é a fração da degradação no decorrer do tempo,  $k$  ( $\text{min}^{-1}$ ) é a constante pseudo-primeira ordem.

$$\ln \frac{C_f}{C_0} = -kt \quad (27)$$

Figura 24- Cinética do decaimento da concentração de ciclofosfamida, para (a) 0,164 A: (■) UV- 400 W; (○) UV/US- 400 W; (△) UV- 250W; (◇) UV US- 250W; e para (b) 0,932 A: (□) UV- 400 W; (●) UV/US- 400 W; (▲) UV-250 W; (\*) UV/US- 250 W.



Fonte: Elaborado pela autora, 2019.

Em todas as condições experimentais, o processo de diminuição da concentração do fármaco investigado seguiu uma cinética de reação de pseudo-primeira ordem, que permitiu determinados valores de  $k'$  e observar que este valor aumenta em correntes e intensidade da irradiação da luz UV mais altas. Como pode ser visto na Tabela 18, a constante da taxa obtida para 0,932 A EC/UV/US 400W ( $k = 0,0126 \text{ min}^{-1}$ ) foi 2 vezes superior à constante da taxa obtida para 0,164 A EC/UV/US 400W ( $k = 0,0062 \text{ min}^{-1}$ ), esse aumento pode ser atribuído à aceleração da formação de radicais livres durante a reação aumentando a taxa de remoção da ciclofosfamida, o mesmo comportamento pode ser visto na degradação de 5-Fluoruracil no trabalho de SIEDLECKA et al. (2018).

Tabela 18- Valores das constantes de pseudo primeira ordem e  $r^2$

	0,164 A				0,932 A			
	UV 400W	UV/US 400W	UV 250W	UV/US 250W	UV 400W	UV/US 400W	UV 250W	UV/US 250W
$R^2$	0,9881	0,9856	0,9561	0,9336	0,9798	0,9999	0,9858	0,9798
$k \cdot 10^{-2} (\text{min}^{-1})$	0,59	0,62	0,45	0,45	1,08	1,26	0,98	0,67

Fonte: Elaborado pela autora, 2019

### 5.3.4. Consumo Energético

Como foi observado na seção 5.3.2, a quantidade de COT degradada foi maior em correntes e intensidade de luz UV elevados (EC/UV 400W), considerando um valor final de  $3532 \text{ mgL}^{-1}$  (39,1% do COT removido).

O sistema com a corrente de 0,164 A mostrou-se maiores eficiências (22% do COT removido), seu consumo energético foi de 3006 kWhm<sup>-3</sup> (EC/UV 250W). Seria necessário aumentar o tempo de reação para operações com correntes mais baixas e conseguir alcançar a remoção dos poluentes. A dificuldade de se atingir uma porcentagem maior de remoção de COT se dá pelo fato que exista competições de espécies reduzindo assim a eficiência da formação de cloro.

Tendo em vista a tarifa (CEMIG) é de R\$ 0,937 por kWh em 01/03/2019, esse valor para remoção de COT durante 180 minutos seria em torno de R\$ 4,56 L<sup>-1</sup> para EC/UV 400W (0,932 A) e para correntes menores (0,164 A) EC/UV 250W o custo seria de R\$ 2,81 L<sup>-1</sup>, apresentados na Tabela 19, por questões energéticas e eficiência de corrente é preferível trabalhar com correntes mais baixas.

Tabela 19- Dados de consumo energético e custo por Litro

	Processos	U(V)	COT <sub>0</sub> (mgL <sup>-1</sup> )	COT <sub>f</sub> (mgL <sup>-1</sup> )	CE (kWhm <sup>-3</sup> )	CE (kWhkg <sup>-1</sup> )	Custo R\$L <sup>-1</sup>
0,164 A	EC/UV 250W	3,06	5800	4524	3006	2355	2,81
	EC/UV/US 250 W	3,99	5800	5650	3008	20052	2,82
	EC/UV 400W	3,33	5800	4824	4806	4925	4,50
	EC/UV/US 400W	3,17	5800	5730	4806	68660	4,50
0,932 A	EC/UV 250W	7,22	5800	4423	3080	2237	2,87
	EC/UV/US 250W	7,06	5800	4477	3076	2327	2,88
	EC/UV 400W	6,72	5800	3532	4874	2149	4,56
	EC/UV/US 400W	7,16	5800	4252	4880	3152	4,54

Elaborado pela autora, 2019.

### 5.3.5. Teste de fitotoxicidade

Os resultados de germinação relativa para as sementes foram determinados para o efluente puro (urina + ciclofosfamida) e para soluções tratadas após o tempo de reação de 180 minutos com tratamento fotoeletroquímico e sonoeletroquímico fotoassistidos.

O índice de germinação das sementes foi determinado, obtendo resultados de EC<sub>50%</sub> para o efluente puro  $9,2^{+2,21}_{-1,78}$  e para as soluções tratadas após o tratamento com corrente de 0,932 A:

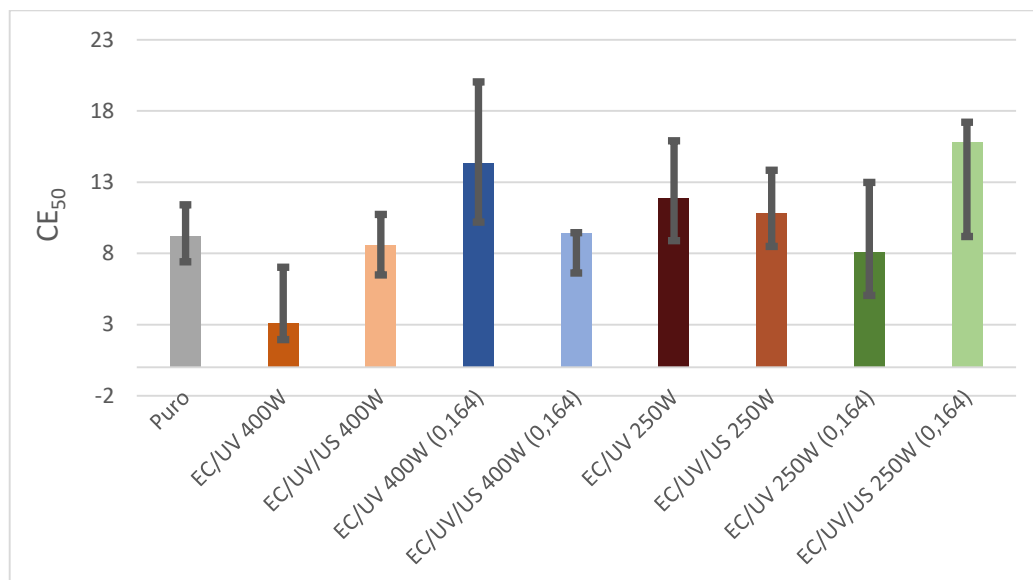
EC/UV400W  $3,1^{+3,92}_{-1,15}$ , EC/UV/US400W  $8,54^{+2,19}_{-2,04}$ , EC/UV250W  $11,89^{+4,01}_{-2,99}$ ,

EC/UV/US250W  $10,84^{+3,00}_{-2,34}$ , e para correntes em 0,164 A: EC/UV/400W:  $14,29^{+5,75}_{-4,09}$ ,

EC/UV/US400W:  $9,45^{+4,04}_{-2,82}$ , EC/UV250W:  $8,1^{+4,88}_{-3,04}$ , EC/UV/US250W:  $15,8^{+1,41}_{-6,62}$ ,

apresentados na Figura 25, respectivamente.

Figura 25- Dados de fitotoxicidade para cada processo.



Fonte: Elaborado pela autora, 2019.

Em correntes mais elevadas não pode descartar a possibilidade de formação de compostos clorados uma vez que ocorra degradação de compostos orgânicos, podendo assim apresentar maior toxicidade do que a solução antes do tratamento. No caso da urina, a ciclofosfamida, ureia e creatinina, podem gerar tais compostos. Observa-se na Figura 25 que existe indícios que os métodos apresentam melhoras na toxicidade.

Apesar da técnica EC/UV400W apresentar melhores remoções de COT, creatinina, ureia e ciclofosfamida, gerou produtos mais tóxicos do que o efluente original. Por outro lado a técnica EC/UV/US 400W apresentaram remoções semelhantes à técnica EC/UV/400W e seu índice de germinação não apresentou toxicidade, mas também não houve aumento na fitotoxicidade.

Araújo e colaboradores (2016) realizaram os ensaios de fitotoxicidade para remoção de atrazina por métodos eletroquímicos, em seus estudos a técnica sonoeletroquímica fotoassistida (EC/UV/US) apresentou um maior valor de CE<sub>50%</sub> e, portanto, menor toxicidade da solução tratada.

Mais estudos são necessários para verificação de quais substâncias (ureia, creatinina, ciclofosfamida) podem estar causando efeito tóxico observados para o tratamento EC/UV 400W.

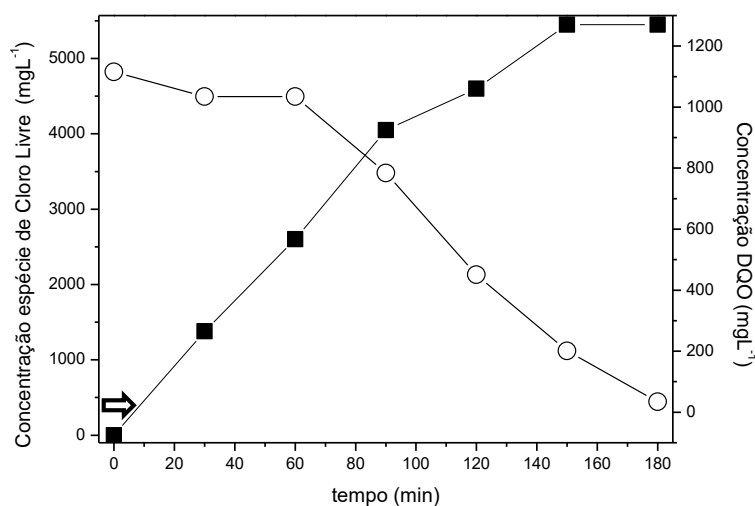
### 5.3.6. Degradação da Ciclofosfamida em presença de Cloreto de Sódio (NaCl) pela técnica fotoeletroquímica

A presença de creatinina e ureia interfere no processo eletroquímico, causando menores taxas de degradação da CF e maior consumo de energia no processo, utilizou-se uma solução de NaCl ( $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ ) como eletrólito suporte, concentração semelhante da quantidade de  $\text{Cl}^-$  presentes na urina sintética, a fim de comparar o decaimento da ciclofosfamida.

Utilizou-se apenas a técnica fotoeletroquímica, com irradiação UV- 400W, o tempo de reação também foi de 3h, porém conseguiu-se uma ótima taxa de remoção ( $\sim 90\%$ ) do fármaco em tempos inferiores, devido à ausência de intermediários como creatinina e ureia.

A Figura 26 apresenta as concentrações de formação de cloro livre ( $5450 \text{ mg L}^{-1}$ ) e concentrações de remoções de DQO em função do tempo, ou seja, com a formação de espécies de cloro livre, atinge-se maiores remoções de DQO ( $\sim 97\%$ ).

Figura 26- ECL (■) e (○) em função do tempo de reação, NaCl ( $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ ) em presença da ciclofosfamida



Fonte: Elaborado pela autora, 2019.

Joja-Sierra e colaboradores (2016) estudaram a degradação do antibiótico norfloxacin (NOR) em matrizes sintéticas, como água do mar, águas residuais municipais e urina. A oxidação eletroquímica mostrou-se promissora para eliminar a NOR, e sua atividade antimicrobiana associada, em tais complexos. Águas em pH básico contendo íons cloreto ou bicarbonato, como água do mar ou águas residuais municipais, mostraram-se mais adaptadas à aplicação da tecnologia, e também notaram que a eficiência do processo foi mais lenta com a

presença dos íons nitrato ou ureia encontrados nas matrizes como urina. Estando de acordo com o relato da literatura, isso deve-se por que existem menores obstruções dos sítios ativos em meio aquoso, pelo fato de que a ureia e creatinina não estão presentes (PARRA, 2016).



## CONCLUSÃO

A influência da corrente, vazão e tempo na eficiência energética para produção de espécies de cloro livre (ECL) foram estudados em meio à urina artificial. A produção otimizada foi 0,164 A e 0,932 A para corrente, 7.022 mL min<sup>-1</sup> para vazão e intervalo de tempo de 19 e 37 min, respectivamente. Em correntes mais altas (0,932 A) foi possível remover ~ 6,20% da ureia e 12,34% creatinina presentes e em correntes mais baixas (0,164 A) foram removidas 10,26% e 4,46% para creatinina e ureia, respectivamente. Em baixa corrente foi possível observar uma maior eficiência energética.

As técnicas combinadas fotoeletroquímica e sonoeletroquímica fotoassistida para ambas correntes resultaram em maiores taxas de remoção dos compostos orgânicos, comparadas com o processo eletroquímico isolado. Essas técnicas foram utilizadas para a degradação da ciclofosfamida seguindo o modelo de pseudo- primeira ordem e obtendo remoções de aproximadamente 77,46% em 120 min de reação com a técnica fotoeletroquímica (EC/UV 400W) com a corrente de 0,932 A e cerca de 68% com a corrente de 0,164 A após 180 min utilizando a técnica sonoeletroquímica fotoassistida. Isso explica a remoção de COT, na qual seu maior decaimento também foi para técnica fotoeletroquímica em maiores intensidades de luz UV. Contudo, maiores taxas de remoção foram obtidas em correntes maiores, porém, pode-se utilizar uma densidade de corrente baixa, desde que, o tempo de eletrólise seja aumentada, e assim atingir um máximo de degradação e evitar formações de produtos mais tóxicos.

Por questões energéticas e eficiência de corrente é preferível trabalhar com correntes mais baixas obtendo consumo energético de 3006 kWh m<sup>-3</sup> e custo de ~R\$ 2,81.

Para os testes de fitotoxicidade, existe indícios que os métodos apresentam melhoras na toxicidade.

Quando o processo foi usado tendo somente o NaCl como eletrólito, a oxidação da ciclofosfamida ocorre mais rápido e em pouco tempo de reação, obtendo 97% de remoção de DQO. Este fato indica que a urina artificial inibe a remoção da ciclofosfamida devido a presença de um alto teor de carbono orgânico na forma de ureia e creatinina. Necessita-se a realização de análises de CLAE-MS para melhor entendimento dos mecanismos de degradações.

## REFERÊNCIAS

- AGENCIA NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA, (ANVISA). **Tecnologia em serviços de saúde: controle interno da qualidade para testes de sensibilidade a antimicrobianos**. Brasília, 58p, 2004.
- AJAB, H.; YAQUB, A.; MALIK S. A.; JUNAID, M.; YASMEEN, S.; ABDULLAH, A. Characterization of Toxic Metals in Tobacco, Tobacco Smoke, and Cigarette Ash from Selected Imported and Local Brands in Pakistan, **Scientific World Journal**, 2014.
- ALCÂNTARA, A.M.P.P.; VENUTO, L. M. A.; FRANÇA, A. L. F.; VIEIRA, E. P.; MARTINS, I. Liquid chromatographic method of simultaneous determination of five antineoplastic drugs. **Latin American Journal of pharmacy**, v.28 n.4, p.525-530, 2009.
- ALVES, P. A. **Tratamento Eletroquímico e Eletroquímico foto- assistido na degradação de efluentes da indústria têxtil**. 103f. 2010. Dissertação (Mestrado em Ciências)- Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos- SP.
- ALVES P. A, JOHANSEN H. D, AQUINO NETO S. Photo-assisted electrochemical degradation of textile effluent to reduce organic halide (AOX) production. **Water, Air and Soil Pollution**, v.225, p.2144-2144, 2014.
- AMÉRICO, J. H. P.; ISIQUE, W. D.; MINILLO. A.; CARVALHO, S. L.; TORRES, N. H. Fármacos em uma estação de tratamento de esgoto na região Centro-oeste do Brasil e os riscos aos recursos hídricos. **Revista Brasileira de Recursos Hídricos**, Porto Alegre, v.17, n.3, p.61-67, 2012.
- AMSTUTZ, V.; KATSAONIS, A.; KAPALKA, A.; COMNINELLIS, C.; UDERT, K.M. Effects of carbonate on the electrolytic removal of ammonia and urea from urine with thermally prepared IrO<sub>2</sub> electrodes. **Journal of Applied Electrochemistry**, v.42, n.9, p. 787-795, 2012.
- ANDERSON, D.; BISHOP, J. B.; GARNER R. C. Cyclophosphamide: review of its mutagenicity for an assessment of potential germ cell risks. **Mutation Research**, v. 330, p. 115–181, 1995.
- ANDREOZZI, R.; CAPRIO, V.; INSOLA, A.; MAROTTA, R. Advanced oxidation process (AOP) for water purification and recovery. **Catalysis Today**, v. 53, n. 1, p.51-59, 1999.
- ANTONELLI, R. **Degradação da citarabina, creatinina e ureia pelo processo Sonoeletroquímico foto assistido em meio à urina artificial**. 94 f. 2018. Dissertação (Mestrado em Química) –Instituto de Ciências Exatas, Naturais e Educação, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba- MG.
- APHA/AWWA/WEF. Standard Methods of the Examination of Water and Wastewater, 21sted. **American Public Health Association**, Washington, D.C., 2005.
- ARAÚJO, K. S; ANTONELLI, R; GAYDECZKA, B; GRANATO, A, C; MALPASS, G, R. P. Advanced oxidation processes: a review regarding the fundamentals and applications in

wastewater treatment and industrial wastewater. **Revista Ambiente & Água**, v. 11, p. 387, 2016.

ÁVILA, F, F, SOARES, M, B, O, SILVA, S, R. Perfil Hematológico e Bioquímico sérico de Pacientes submetidas à quimioterapia Antineoplásica. **Rev. Enfermagem e Atenção à Saúde**, v. 2, p.32-45, 2013.

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.

BARRETO, P. S. **Biodegradabilidade do antineoplásico ciclofosfamida por processo anaeróbio**. 155 f. 2007. Tese de Doutorado (Pós- Graduação em Engenharia Ambiental) - Departamento de Engenharia Sanitária e Ambiental, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis- SC.

BARROS NETO, B.; SCARMINIO, I.S.; BRUNS, R. E. Como fazer experimentos: aplicações na ciência e na indústria. 2. ed. Campinas: **Editora UNICAMP**, 2001. 412p.

BARTHA, B.; HUBER, et al. Effects acetanophen in Brassica juncea L. Czern.: investigation of uptake, translocation, detoxification, and the induced defense pathways. **Environmental Science and Pollution Research**, v.17, n.9, p. 1553-1562, 2010.

BAUTITZ I.R.; NOGUEIRA R.F.P. Degradation of tetracycline by photo-Fenton process— Solar irradiation and matrix effects. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**, v.187, p.33–39, 2007.

BERTAZZOLI, R.; PELEGRINI, R. Descoloração e degradação de poluentes orgânicos em soluções aquosas através do processo fotoeletroquímico. **Química Nova**, v.25, n.3, p.477-482, 2002.

BESSE J-P, LATOUR J-F, GARRIC J. Anticancer drugs in surface waters. What can we say about the occurrence and environmental significance of cytotoxic, cytostatic and endocrine therapy drugs? **Environment International**, v.39, p.73–86, 2012.

BEZERRA, A.M.; SANTELLI, R.E.; OLIVEIRA, E.P.; VILLAR, L.S.; ESCALEIRA, L.A. Response surface methodology (RSM) as a tool for optimization in analytical chemistry. **Talanta**, v. 76, p. 965, 2008.

BONASSA EMA, GATO MIR. Esquemas antineoplásicos. In: Bonassa EMA, Gato MIR. Terapêutica oncológica para enfermeiros e farmacêuticos. 4ª ed. São Paulo: **Atheneu**. p. 531-624, 2012.

BRASIL, J.L.; VAGHETTI, J.C.; POYER, B.; SANTOS, A.A.; SIMON, N.M.; PAVAN, S.A.; DIAS, S.L.P.; LIMA, E.C. Planejamento estatístico de experimentos como uma ferramenta para otimização das condições de biossorção de Cu (II) em batelada utilizando-se casca de nozes pecã como biossorvente. **Química Nova**, v.30, n.3, p.548-553, 2007.

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.

BRUGUERA- CASAMADA, C et al. Effect of electrogenerated hydroxyl radicals, active chlorine and organic matter on the electrochemical inactivation of *Pseudomonas aeruginosa* using BDD and dimensionally stable anodes. **Separation and Purification Technology**, v.178, p.224-231, 2017.

BUERGE I. J.; BUSER, H. R; POIGER T; MÜLLER, M. D. Occurrence and fate of the cytostatic drugs cyclophosphamide and ifosfamide in wastewater and surface waters. **Environmental Science Technology**, vol. 40, n. 23, p. 7742-7250, 2006.

CALADO, V.; MONTGOMERY, D. C. Planejamento de Experimentos usando o Statistica. Rio de Janeiro: **E-papers Serviços Editoriais**, p.260, 2003.

CALERO-CACERES, W.; MELGAREJO, A.; COLOMER-LLUCH, M.; STOLL, C.; LUCENA, F.; JOFRE, J.; MUNIESA, M. Sludge As a Potential Important Source of Antibiotic Resistance Genes in Both the Bacterial and Bacteriophage Fractions. **Environmental Science Technology**, v.48, n.13, p. 500 7602-7611, 2014.

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.

CAMPANHA, M.B.; AWAN, A. T.; de SOUZA, D. N.R.; GROSSELI, G. M.; MOZETO, A. A.; FADINI, P. S. A 3 year study on occurrence of emerging contaminants in an urban stream of São Paulo State of Southeast Brasil. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 22, p.7936-7947, 2015.

CANELA, C. G.; FRANCISCO, N. C.; OLIVA, X.; PUJOL, C.; VENTURA, F.; LACORTE, S.; CAIXACH, J. Occurrence of cyclophosphamide and epirubicin in wastewaters by direct injection analysis- liquid chromatography-high resolution mass spectrometry, **Environmental Science and Pollution Research**, v. 19, n.8, p. 3210-3218, 2012.

CASTANHO, M.; MALPASS, G. R. O.; MOTHEO, A. DE J. Avaliação dos tratamentos eletroquímico e fotoeletroquímico na degradação de corantes têxteis. **Química Nova**, v. 29, n.5, p.983-989, 2006.

CONAMA. CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE. Resolução nº430, de 13 de maio de 2011. Dispões sobre condições e padrões de lançamento de efluentes, complementa e altera a Resolução nº357, de 17 de março de 2005, do Conselho Nacional do Meio Ambiente- CONAM. Brasília, p.89, 2011.

COTILLAS, S.; LACASA, E.; SÁEZ, C.; CAÑIZARES, P.; RODRIGO, M. A. Disinfection of urine by conductive-diamond electrochemical oxidation. **Applied Catalysis B: Environmental**. v.229, p.63-70, 2018.

COTILLAS, S.; de VIDALES, M. J.M. L.; JAVIER. S, CRISTINA. C.; PABLO, R.; MANUEL. A. Electrolytic and electro-irradiated processes with diamond anodes for the oxidation of persistent pollutants and disinfection of urban treated wastewater, **Journal of Hazardous Materials**, v.319, p.93-101, 2016.

COTILLAS, S.; LACASA, E.; SÁEZ, C.; CAÑIZARES, P.; Rodrigo, M. A. Removal of pharmaceuticals from the urine of polymedicated patients: A first approach. **Chemical Engineering Journal**, v. 331, p. 606-614, 2017.

COTILLAS, S.; LACASA, E.; SÁEZ, C.; CAÑIZARES, P.; Rodrigo, M. A. Electrolytic and electro-irradiated technologies for the removal of chloramphenicol in synthetic urine with diamond anodes. **Water Research**, v. 128, p. 383-392, 2018

DAGHRIR, R.; DROGUI, P.; ROBERT, D. Photoelectrocatalytic technologies for environmental applications. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**, v. 238, p. 41-52, 2012.

DBIRA, S.; BENSALAH, N.; BEDOUI, A.; CAÑIZARES, P.; RODRIGO, M. A. Treatment of synthetic urine by electrochemical oxidation using conductive-diamond anodes, **Environmental Science and Pollution Research International**, v.22, p.6176–6184, 2014.

DE JARDIN JÚNIOR, Roberto Nicolas. **Modelagem matemática de um processo industrial de produção de cloro e soda por eletrólise de salmoura visando sua otimização**. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, 2006.

DUBOIS D, DUBOIS E.F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. **Archives of Internal Medicine**, v. 17, p. 863-871, 1916.

DEZOTTI, M. Processos e técnicas para o controle ambiental de efluentes líquidos. **E-papers Serviços Editoriais Ltda**, 2008.

DODD, M. C.; ZULEEG, S.; VON GUNTEN, U.; PRONK, W. Ozonation of source-separated urine for resource recovery and waste minimization: process modeling, reaction chemistry, and operational considerations. **Environmental Science Technology**, v.42, n.24, p.9329-9337, 2008.

EGERTON, T.A. Does photoelectrocatalysis by TiO<sub>2</sub> work? **Journal of Chemical Technology and Biotechnology**, v. 86, p.1024-1031, 2011.

FABIANSKA, A.; OFIARSKA, A.; FISZKA-BORZYSZKOWSKA, A.; STEPNOWSKI, P.; SIEDLECKA, E.M. Electrodegradation of ifosfamide and cyclophosphamide at BDD electrode: a decomposition pathway and its kinetics. **Chemical Engineering Journal**, 2015.

FERNÁNDEZ, L.A.; HERNÁNDEZ, C.; BATALLER, M.; VÉLIZ, E.; LÓPEZ, A.; LEDEA, O.; PADRÓN, S. Cyclophosphamide degradation by advanced oxidation processes. **Water and Environment Journal**, v.24, p.174-180, 2010.

FLORENCIO, T, M.; DE ARAPUJO, K, S.; ANTONELLI, R.; FORNAZARI, A. L. T, DA CUNHA, P. C. R.; DA SILVA, B. L.H.; MOTHEO, A, J, GRANATO, A, C.; MALPASS.

Photo-assisted electrochemical degradation of simulated textile effluent coupled with simultaneous chlorine photolysis. **Environmental Science and Pollution Research International**, v. 23, p. 19292-19301, 2016.

GAUVÊA, M. M. et al. Application of ultravioleta radiation as a contribution to green chemistry and construction of na alternative and low- cost photochemical reactor for pre-treatment of samples. **Química Nova**, v. 37, n. 2, p.337-343, 2014.

GARBELLINI, G. S.; SALAZAR-BANDA, G. R.; AVACA, L. A. Aplicação do ultra-som em sistemas eletroquímicos: Considerações teóricas e experimentais. **Química Nova**, v. 31, n.1, p.123-133, 2008.

GARCIA-AC A, BROSÉUS R, VINCENT S, BARBEAU B, PRÉVOST M, SAUVÉ S. Oxidation kinetics of cyclophosphamide and methotrexate by ozone in drinking water. **Chemosphere**, v.79, p.1056–1063, 2010.

GHAUCH, A.; GALLET, C.; CHAREF, A.; RIMA, J, MARTIN-BOUYER, M. Reductive degradation of carbaryl in water by Zero-valent iron A. **Chemosphere** v.42, p.419-424, 2001.

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

GÓMEZ-CANELA, C.; CORTÉS-FRANCISCO, N.; VENTURA, F.;CAIXACH, J.; LACORTE, S. Liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry and high resolution mass spectrometry as analytical tools to characterize multi- class cytostatic compounds. **Jornal Chormatograpy A**, v.1276, p.78-94, 2013.

GONZÁLES, O.; SANS, C.; ESPLUGAS, S.; MALATO, S. Application of solar advanced oxidation processes to the degradation of the antibiotic sulfamethoxazole, **Photochemical & Photobiological Science**, v.8, p.1032- 1039, 2009.

GOODMAN & GILMAN. As bases farmacológicas da terapêutica: New York: MacGraw-Hiil, 2005.

GUZMÁN, J. et al. Evaluation of solar photo- Fenton and ozone based processes, as citrus wastewater pre- treatment. **Separation and Purification Technology**, v. 164, p.155- 162, 2016.

HANSEL, S.; CASTEGNARO, M.; SPORTOUCH, M.H.; de MÉO, M.; MILHAVET, J.C.; LAGET, M.; DUMÉNIL, G. Chemical degradation of wastes of antineoplastic agents: cyclophosphamide, ifosfamide and melphalan. **International Archives of Occupational and Environmental Health**, v.69, p. 109-114, 1997.

HAO, O.J.; KIM, H.; CHIANG, P.-C. Decolorization of wastewater. Critical reviews in **environmental Science and technology**, v.30, n.4, p.449-505, 2000.

IARC – International Agency for Research on Cancer. Cyclophosphamide, IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals. In: International Agency for Research on Cancer, **Lyon**, p. 165–202, 2001.

INCA- Instituto Nacional de Câncer José Alencar da Silva/ Ministério da Saúde. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil- Rio de Janeiro, p.128, 2017.

JONES, O. A. H.; VOULVOULIS, N, *et al.* Aquatic environmental assessment of the top 25 English prescription pharmaceuticals. **Water Research**, v.36, p.5013-5022, 2007.

JORGE, L, L, R e SILVA, S, R. Avaliação da qualidade de vida de portadoras de câncer ginecológico, submetidas à quimioterapia antineoplásica. **rev. Latino-Am. Enfermagem**, v.18, n. 5, p. 1-7, 2010.

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.1890-1896, 2001.

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

KNORST, M. T.; NEUBERT, R. WOHLRAB, W. Analytical methods for measuring urea in pharmaceutical formulations. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analyzis**, v.15, n. 11, p. 1627-1632, 1997.

KOSJEK, T.; PERKO, S.; ZIGON, D.; HEATH, E. Fluorouracil in the environment: Analysis, occurrence, degradation and transformation. **Journal chromatografy A**, c.1290, p.62-72, 2013.

KUHNE, M.; IHNEN, D.; MOLLER, G.; AGTHE, O. Stability of Tetracycline in Water and Liquid Manure. **Journal of veterinary medicine series A**, v.47, n.6, p.379- 384, 2010.

KUMMERER, K.; STEGERHARTMANN, T.; MEYER, M. Biodegradability of the anti-tumour agent ifosfamide and its occurrence in hospital effluents and communal sewage. **Water Research**, v.31, n. 11, p. 2705-2710, 1997.

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, p. 367–374, 2001.

LI, G.; ZHU, M.; CHEN, J.; LI, Y.; ZHANG, X. Production and contribution of hydroxyl radicals between the DSA anode and water interface, **Journal of Environmental Sciences-China**, v.23 744-748, 2011.

LIMA, C. N. **Escolha de tratamentos e blocagem otimizados na construção de fatoriais fracionários**. 2013, 166f. Tese de Doutorado. (Pós Graduação em Estatística e Experimentação Agropecuária)- Lavras, MG.

LINDSEY, M.E.; TARR, M.A. Quantitation of hydroxyl radical during fenton oxidation following a single addition of iron and peroxide. **Chemosphere**, v.41, n.3, p.409-417, 2000.

LIN, H, H-H.; YU-CHENLIN, A. Photochatalytic oxidation of 5-fluorouracil and cyclophosphamide via UV/TiO<sub>2</sub> in a aqueous environment, **Water Research**, v.48, p.559-568, 2014.

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.

MALPASS G. R. P, MIWA D. W, MACHADO, S. A. S, et al. Oxidation of the pesticide atrazine at DSA® electrodes. **Journal of Hazardous Materials**, v.137, p. 565-572, 2006.

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.

MALPASS, G.R.P.; MIWA, D.W.; SANTOS, R.L.; VIEIRA, E.M.; MOTHEO, A.J. Unexpected toxicity decrease during photoelectrochemical degradation of atrazine with NaCl. **Environmental Chemistry Letters**, v.1. p.1, 2012.

MARTÍNEZ-HUITLE, C.A.; BRILLAS, E. Electrochemical alternatives for drinking water disinfection. **Angewandte Chemie International**, v. 47, p. 1998–2005, 2008.

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.

MARTÍNEZ-HUITLE, C. A.; ANDRADE, L. S. Electrocatalysis in wastewater treatment: recent mechanism advances. **Química Nova**, v. 34, n. 5, p. 850–858, 2011.

MARTÍNEZ-HUITLE, C. A.; BRILLAS, E. Decontamination of wastewaters containing synthetic organic dyes by electrochemical methods. An updated review. **Applied Catalysis B: environmental** v.166, p.603-643, 2015.

MASON, T. J. Sonochemistry, **Oxford University Press**, New York, 2005.

MASON, T. J. Sonochemistry and the environment- Providing a “green” link between chemistry, physics and engineering. **Ultrasonics Sonochemistry**, v.14, p.476-483, 2007.

MASSARO, F. C. **Estudos ecológicos e ecotoxicológicos de espécies nativas de Hydra (Cnidaria: Hydrozoa)**. 2011. 502 p. Tese (Doutorado em Ciências) – Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2011.

MELO, S. A. S.; TROVÓ, A. G.; BAUTITZ, I. R.; NOGUEIRA, R. F. P. Degradação de fármacos residuais por processos Oxidativos avançados. **Química Nova**, v.32, n.1, p.188-197, 2009.

MICHELINI, L.J. **Avaliação físico química, microbiológica e ecotoxicológica de efluentes oriundos de clínicas de oncologia do município de Goiania**. 101 f. Dissertação de mestrado, Programa de pós graduação scrito sensu em engenharia do meio ambiente-PPGEMA, Universidade Federal de Goiás. 2013.



MINAS GERAIS. Secretaria de Estado da Saúde. Programa de Avaliação e Vigilância do Câncer e seus Fatores de Risco – PAV/MG. Situação do câncer em Minas Gerais e suas macrorregiões de saúde: estimativas de incidência e mortalidade para o ano 2013, válidas para 2014: perfil da mortalidade: perfil da assistência na alta complexidade / Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais. – Belo Horizonte: SES-MG, 2013.

MINOIA, C. e PERBELLINI, L. editores. Monitoraggio ambientale e biologico dell'esposizione professionale a xenobiotici: chemoterapici antitumorali. Milano: Morgan; 2000.

MONTAGNER, C. C, JARDIM, W. F, VON der OHE, P. C, UMBUZEIRO, G. A. Occurrence and potential risk of triclosan in freshwaters of São Paulo, Brazil—the need for regulatory actions. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 21, n. 3, p. 1850–1858, 2014.

MONTEIRO, S. C, BOXALL, A. B. A. Occurrence and fate of human pharmaceuticals in the environment. In: Whitacre DM. Reviews of environmental contamination and toxicology, **Springer Science**, p.53–154, 2010.

MOREIRA, E. M. **Tratamento eletroquímico e eletroquímico irradiado do corante vermelho de alizarina S**. 143 f. 2011. Dissertação (Mestrado em Química) - instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos.

MOURA, C, D. **Aplicação de tecnologias eletroquímicas (oxidação via radicais hidroxilas, oxidação mediada via cloro ativo e eletrocoagulação) para o tratamento de efluentes reais ou sintéticos**. 120f. 2014. Tese (Doutorado em Química) - Centro de Ciências Exatas e da Terra, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal.

MULLOT, J. U.; KAROLAK S.; FONTOVA, A. Development and validation of a sensitive and selective method using GC/MS-MS for quantification of 5-fluorouracil in hospital wastewater, **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 394, n.8, p. 2203-2212, 2009.

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.

NUSSBAUMER, S.; BONNABRY, P.; VEUTHEY, J-L.; FLEURY-SOUVERAIN, S. Analysis of anticancer drugs: A review. **Talanta**, v.85, p.2265–2289, 2011.

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.

OCAMPO-PÉREZ, R.; RIVERA-UTRILLA, J.; SANCHEZ-POLO, M.; LOPEZPEÑALVER, J.J.; LEYVA-RAMOS, R. Degradation of antineoplastic cytarabine in aqueous solution by gamma radiation. **Chemical Engineering Journal**, v.174, p.1-8, 2011b.

ORTEGA, M. C.; MORENO, M. T.; ORDOVAS, J.; AGUADO, M. T. Behaviour of different horticultural species in phytotoxicity bioassays of bark substrates. **Scientia Horticulturae**, v. 66, n. 1-2, p.125-132, 1996.

ORTOLAN, M. G. S. **Avaliação do efluente do Hospital de Clínicas de Porto Alegre: citotoxicidade, genotoxicidade, perfil microbiológico de bactérias mesofílicas e resistência a antibióticos**. 115f. 1999. Dissertação (Mestrado) Porto Alegre: UFRGS-Faculdade de Agronomia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

OFIARSKA, A.; PIECZYNSKA, A.; FISZKA B, A.; STEPNOWSKI, P.; SIEDLECKA, E. M. Pt-TiO<sub>2</sub>-assisted photocatalytic degradation of the cytostatic drugs ifosfamide and cyclophosphamide under artificial sunlight. **Chemical Engineering Journal**. v.285, p. 417-427, 2016.

OTURAN N, HAMZA M, AMMAR S, ABDELHEDI R, OTURAN MA. Oxidation/mineralization of 2-nitrophenol in aqueous medium by electrochemical advanced oxidation processes using Pt/carbon-felt and BDD/carbon-felt cells. **Journal of Electroanalytical Chemistry** v.661, p.66–71, 2011.

PAREEK, V; CHONG. S.; TADÉ, M.; ADESINA, A. A. Light intensity distribution in heterogenous photocatalytic reactors. **Asia- Pacific Journal of Chemical Engineering** v. 3, n.2, p.171-201, 2008.

PARRA, KENIA N.; GUL, SAIMA; AQUINO, JOSÉ M.; Miwa, Douglas W.; Motheo, Artur J. Electrochemical degradation of tetracycline in artificial urine medium. **Journal of Solid State Electrochemistry**, v.20, p. 1001-1009, 2015.

PINTO, C. F.; ANTONELLI, R.; DE ARAÚJO, K. S; FORNAZARI, A L.T.; FERNANDES, DM.; GRANATO, A C.; AZEVEDO, E B; MALPASS, G R P. Experimental-design-guided approach for the removal of atrazine by sono-electrochemical-UV-chlorine techniques. **Environmental Technology**. p. 1-11, 2017.

PORTELA, R. R. **Estudo eletroquímico e desenvolvimento de uma metodologia analítica para determinação dos fármacos dietilestilbestrol e metildopa**. 144 f. 2013. Tese de Doutorado. Departamento de Química Analítica e Físico Química. Universidade Federal do Ceará.

REIS, R. F. B.; BEATI, A. G. F.; ROCHA, R. S.; ASSUMPCÃO, M. H. M. T.; SANTOS, M. C.; BERTAZOLLI, R.; LANZA, M. R. V. Use of gas diffusion electrode for the in-situ generation of hydrogen peroxide in a electrochemical flow-by reactor. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 51, p. 649-654, 2011.

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.

RUSSEL, A.D., HUGO, W.B., AYLIFFE, G.A.J. Principles and Practice of Disinfection, Preservation and Sterilization, second, 1992.

SAGGIORO, E. M. **Efeito do dióxido de titânio na decomposição fotocatalítica de substâncias persistentes no ambiente: corantes têxteis e interferentes endócrinos.** 2014. (Doutorado em Curso de Pós- Graduação em Química) - FIOCRUZ, Fundação Oswaldo Cruz- Rio de Janeiro.

SAIMA GUL. **Degradação do antibiótico tetraciclina por vários processos em mistura salina.** 155f. 2014. Tese (Doutorado em Curso de Pós-Graduação em Química) - Instituto de Química de São Carlos - USP, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.

SANTOS, D.; LOPES, A.; PACHECO, M.J.; GOMES, A.; CIRÍACO, L. The Oxygen Evolution Reaction at Sn-Sb Oxide Anodes: Influence of the Oxide Preparation Mode. **Journal of The Electrochemical Society**, v.161, n.9, p.564-572, 2014.

SARACINO, M. **Advanced Oxidation Processes based on photocatalysis for the degradation of organic contaminants in water.** 83f. 2016. (Tese de Doutorado)- Alma Mater Studiorum, Università di Bologna.

SIMÕES, M. S., MADAIL, R. H., BARBOSA, S., NOGUEIRA, M. L. Padronização de bioensaios para detecção de compostos alelopáticos e toxicantes ambientais utilizando alface. **Revista Biotemas**, v. 26, n.3, p. 29-36, 2013.

SINGLA, J.; VERMA, A.; SANGAL, K. Performance and Evaluation of Electro-Oxidation Treatment of Human Urine Metabolite Uric Acid Using Response Surface Methodology. **Journal of The Electrochemical Society**, v. 164, n.12, p. 312-320, 2017.

SINGLA, J.; VERMA, A.; SANGAL, V. K. Parametric optimization for the treatment of human urine metabolite, creatinine using electro-oxidation. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 809, p. 136-146, 2018.

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.

SHUTIPONGTANATE, S.; THONGBOONKERD, V. Systematic comparisons of artificial urine formulas for in vitro cellular study. **Analytical Biochemistry**, v.404, n.1, p.110-112, 2010.

SINGH, S.; SINGH, S.; LO, S. L.; KUMAR, N. Electrochemical treatment of Ayurveda pharmaceuticals wastewater: Optimization and characterization of sludge residue. **Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers**, v. 67, p. 385-396, 2016.

SOUSA, E. S. **Aplicação de processos eletroquímicos Oxidativos avançados (PEOA) para degradação do complex EDTA- Ni (II).** 81f. 2016. Dissertação (Mestrado em Inovação Tecnológica) - Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba- MG.

SOUSA, E. S.; TONHELA, M. A.; FERNANDES, D. M.; MALPASS, A.C.G.; SCATENA, L.M.; MALPASS, G. R. P. Processos Eletroquímicos Oxidativos Avançados para

Degradação do Complexo EDTA-Ni (II). **Revista Brasileira de Ciência, Tecnologia e Inovação**, v.2, n.2, p. 125-138, 2017.

SOUSA, D. D. P. **Degradação eletroquímica e eletroquímica fotoassistida de efluentes lácteos**. 137f. 2017. Dissertação (Mestrado em Química) –Instituto de Ciências Exatas, Naturais e Educação, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba- MG.

SOUZA, F.L., SÁEZ, C., CANIZARES, P., MOTHEO, A.J., RODRIGO, M.A. Coupling photo and sono technologies to improve efficiencies in conductive diamond electrochemical oxidation. **Applied Catalysis B: Environmental**, v.144, p. 121-128, 2014.

STEGER-HARTMANN, T.; KUMMERER, K. HARTMANN, A. Biological degradation of cyclophosphamide and its occurrence in sewage water. **Ecotoxicology Environmental Safety**, v. 36, n.2, p. 174-179, 1997.

STUMPF, M.; TERNES, T.A.; WILKEN, R.D.; RODRIGES, S.V.; BAUMANN, W. Polar drug residues in sewage and natural Waters in the state of Rio de Janeiro, Brazil. **Science of the Total Environment**, v. 225, n. 1-2, p.135-141, 1999.

TELES, A. K.; SOUZA, M. P.; LIMA, C. A. F.; de ARAÚJO, C. B., LIMA, C, A, R. Rotina de administração de ciclofosfamida em doenças autoimunes reumáticas: uma revisão. **Revista Brasileira de Reumatologia**. v.57 (6), p. 596-604, 2017.

TOOLARAN, A. P; KUMMERER, K.; SCHNEIDER, M. Environmental risk assessment of anti-cancer drugs and their transformation products: A focus on their genotoxicity characterization- state of knowledge and short comings, **Rev. Mutation Research/ Reviews in Mutation Research**, v.760, p.18-35, 2014.

USEPA. United States Environmental Protection Agency. Pesticides. Disponível em: <<http://www.epa.gov/pesticides>>. Acesso em: nov/2018.

VERLICCHI, P., GALLETI, A., PETROVIC, M., BARCELÓ, D., AL AUKIDY, M. and ZAMBELLO, E. Removal of selected pharmaceuticals from domestic wastewater in an activated sludge system followed by a horizontal subsurface flow bed - Analysis of their respective contributions. **Science of the Total Environment** v.454, p. 411-425, 2013.

VIDALES, M. J. M.; SÁEZ, C.; PÉREZ, F. J.; COTILLAS, S.; CAÑIZARES, P.; RODRIGO, M. A. Irradiation-assisted electrochemical processes for the removal of persistent organic pollutants from wastewater. **Journal of Applied Electrochemistry**, v. 45, n. 7, p. 799–808, 2016.

WANG, J. L.; XU, L. J. Advanced Oxidation Processes of Wastewater Treatment: Formation of Hydroxyl Radical and Application. Critical reviews in **Environmental Science and Technology**, v. 42, p.251-325, 2012.

WU, W.; HUANG, Z H.; LIM, T T. Recent development of mixed metal oxide anodes for electrochemical oxidation of organic pollutants in water. **Applied Catalysis A: General**, v. 480, p 58-78, 2014.

WINKER, M.; FAIKA, D.; GULYAS, H.; OTTERPOHL, R. A comparison of human pharmaceutical concentrations in raw municipal wastewater and yellow water. **Science of the Total Environment**, v.399, n. 1, p.96-104, 2008.

YURDAKAL, S.; LODDO, V.; AUGUGLIARO, V.; BERBER, H.; PALMISANO, G.; PALMISANO, L. Photodegradation of pharmaceutical drugs in aqueous TiO<sub>2</sub> suspensions: Mechanism and kinetics. **Catalysis Today**, v.129, p. 9-15, 2007.

ZHANG, H.; LIU, F.; WU, X.; ZHANG, J.; ZHANG, D. Degradation of tetracycline in aqueous medium by electrochemical method. **Asia-Pacific Journal of Chemical Engineering**, v. 4, n. 5, p. 568-573, 2009.

ZHANG, J.; CHANG, V.W.; GIANNIS, A. J.; WANG.-Y. Removal of cytostatic drugs from aquatic environment: a review **Science of the Total Environment**, v.445, p. 281-298, 2013.

ZHANG, T.; LI, B. Occurrence, Transformation, and Fate of Antibiotics in Municipal Wastewater Treatment Plants. **Critical Reviews in Environmental Science and Technology**, v. 41 n.11, p.951-998, 2011.

ZHANG, Z.; XIAN, J.; ZHANG, C.; FU, D. Degradation of creatinine using boron- doped Diamond electrode: Statistical modeling and degradation mechanism. **Chemosphere**, v.182, p. 441-449, 2017.

WU, J.; ZHANG, H.; OTURAN, N.; WANG, Y.; CHEN, L.; OTURAN, M. A. Application of response surface methodology to the removal of the antibiotic tetracycline by electrochemical process using carbon-felt cathode and DSA (Ti/RuO<sub>2</sub>-IrO<sub>2</sub>) anode. **Chemosphere**, v. 87, n. 6, p. 614-620, 2012.

## ANEXO A



Hospital Hélio Angotti – Hospital de Câncer de Uberaba/MG

Salve vidas! Acesse [www.helioangotti.com.br](http://www.helioangotti.com.br)

Uberaba, 01, de maio de 2018.

Declaro que para realizar o Projeto de Pesquisa intitulado “DEGRADAÇÃO POR PROCESSOS ELETROQUÍMICOS OXIDATIVOS AVANÇADOS DA CICLOFOSFAMIDA EM MEIO À URINA ARTIFICIAL” da aluna MARIA EMÍLIA VELOSO, acadêmica do curso de Engenharia Química da Universidade Federal do Triângulo Mineiro-UFTM, a Associação de Combate ao Câncer do Brasil Central-Hospital Dr. Hélio Angotti informa que no mês de Abril de 2018 passaram 34 pacientes em CICLOFOSFAMIDA injetável dentro de um número de 300 pacientes em Quimioterapia. Estes dados foram extraídos do banco dados do Sistema de Informação.

Por ser verdade, firmo o presente.

25438409/0001-15

ASSOCIAÇÃO DE COMBATE AO  
CÂNCER DO BRASIL CENTRAL

RUA GOVERNADOR VALADARES, 640  
FABRÍCIO - CEP 38065 - 065

UBERABA - MG

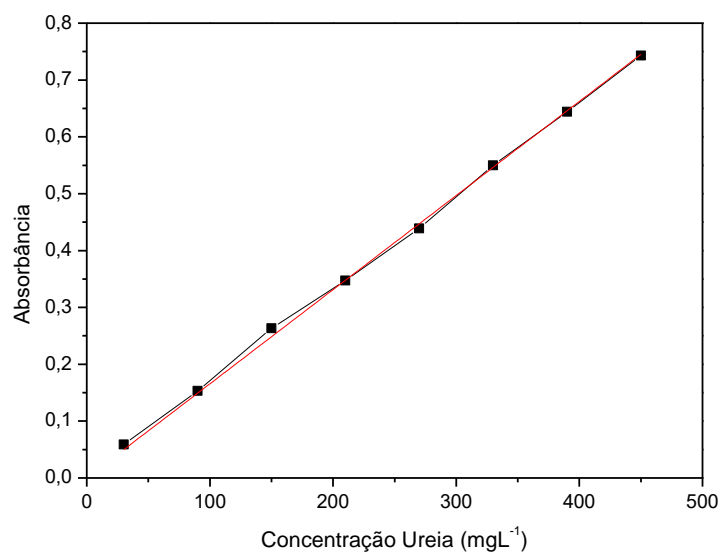
Sandra Mara Vieira

Assessora do Núcleo de Educação Permanente

## ANEXO B

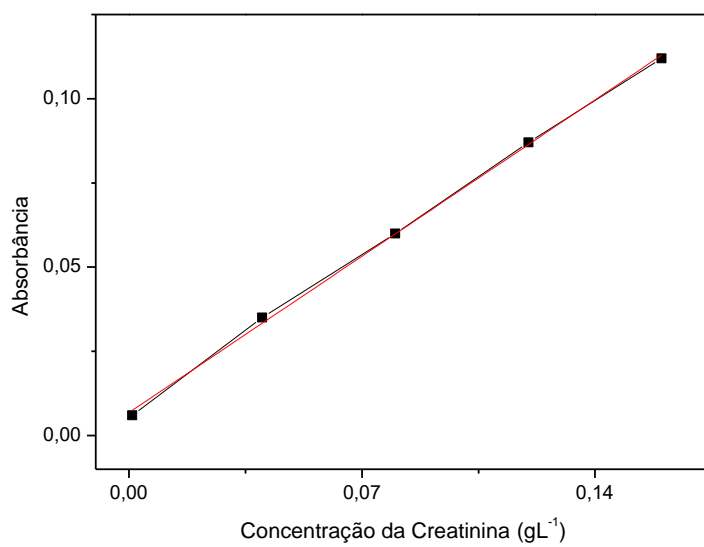
## Curva Padrão da Ureia

$$Y = 0,0016x + 0,00086R^2 = 0,9997$$

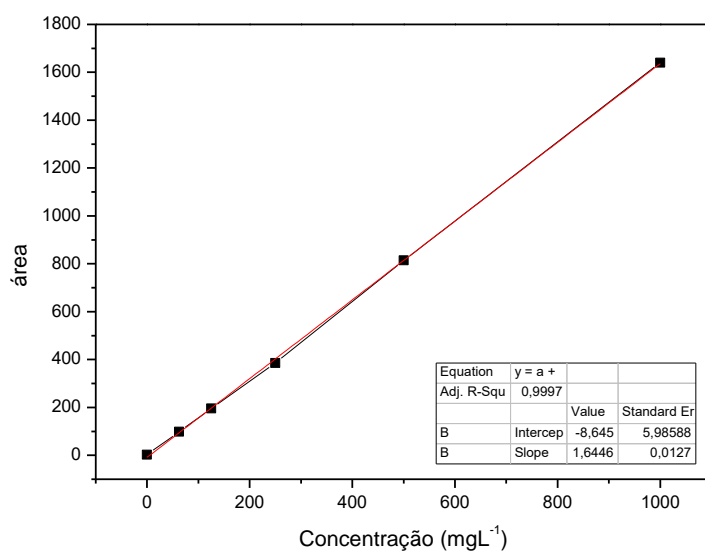


## Curva Padrão da Creatinina

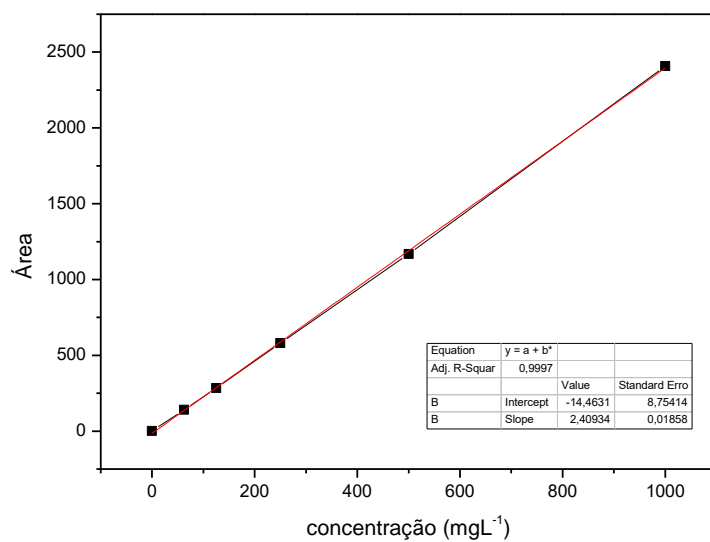
$$R^2 = 0,9988 Y = 0,6632x + 0,0068$$



### Curva Padrão TC (carbono orgânico Total)



### Curva padrão para Carbono Inorgânico (IC)





Curva padrão HPLC

