



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
PRÓ - REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
CENTRO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA
MESTRADO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA AMBIENTAL**

ANNA PAULA RAMOS BARROS

**DEGRADAÇÃO DE IVERMECTINA EM SOLUÇÃO AQUOSA UTILIZANDO UM
REATOR FOTOCATALÍTICO COM ESFERAS DE TiO₂/ALUMINA**

CAMPINA GRANDE – PB

2018

ANNA PAULA RAMOS BARROS

**DEGRADAÇÃO DE IVERMECTINA EM SOLUÇÃO AQUOSA UTILIZANDO UM
REATOR FOTOCATALÍTICO COM ESFERAS DE TiO₂/ALUMINA**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia Ambiental da Universidade Estadual da Paraíba, em cumprimento às exigências para a obtenção do título de mestre.

ORIENTADOR: Prof^o Dr. WILTON SILVA LOPES

CAMPINA GRANDE - PB

2018

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

B277d Barros, Anna Paula Ramos.
Degradação de ivermectina em solução aquosa utilizando um reator fotocatalítico com esferas de $\text{TiO}_2/\text{Alumina}$ [manuscrito] : / Anna Paula Ramos Barros. - 2018.
64 p. : il. colorido.

Digitado.
Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia Ambiental) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências e Tecnologia, 2018.
"Orientação : Prof. Dr. Wilton Silva Lopes, Departamento de Engenharia Sanitária e Ambiental - CCT."

1. Fotocatálise heterogênea. 2. Micropoluentes. 3. Tratamento de água. I. Título

21. ed. CDD 628.3

ANNA PAULA RAMOS BARROS

AVALIAÇÃO DA DEGRADAÇÃO DE IVERMECTINA EM SOLUÇÃO AQUOSA
UTILIZANDO UM REATOR FOTOCATALÍTICO COM ESFERAS DE
TiO₂/ALUMINA

Dissertação de mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciência
e Tecnologia Ambiental da Universidade
Estadual da Paraíba, em cumprimento às
exigências para a obtenção do título de
mestre.

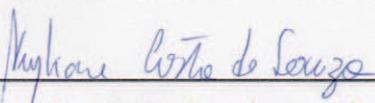
Aprovada em 30 / 05 / 2018

BANCA EXAMINADORA



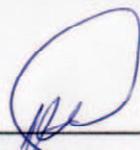
Prof. Dr. Wilton Silva Lopes

(Orientador- Universidade Estadual da Paraíba)



Prof. Dr. Neyliane Costa de Souza

(Examinadora Externa- Universidade Estadual da Paraíba)



Prof. Dr. Valderi Duarte Leite

(Examinador Interno- Universidade Estadual da Paraíba)

Dedicatória

Dedico este trabalho primeiramente a Deus princípio de todas as coisas, ao meu esposo e a minha família pelo apoio incondicional, vocês são o alicerce de todos os meus projetos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus por permitir que eu chegasse até aqui, guiando meus passos, minhas decisões e renovando minha esperança ao longo dessa caminhada.

Ao meu orientador, Wilton Silva Lopes, pela orientação, pela colaboração e pelos muitos ensinamentos ao longo desses dois anos. Meu profundo agradecimento e admiração.

Aos meus maiores mestres: meus pais, João e Rosa, por sempre acreditarem no meu futuro, me proporcionando a herança do conhecimento.

Ao meu esposo Dennis Regis, por acreditar incondicionalmente na minha capacidade e no meu trabalho, sempre permanecendo ao meu lado, me incentivando e me dando apoio para continuar indo em frente lutando pelos meus sonhos!

A minha madrinha Maria Risolene (*in memória*), por sempre colocar meu nome em suas orações. Suas ligações foram importantes para me dar força e mostrar o quanto me amava.

A todos os professores da Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia Ambiental da EXTRABES, aqueles que fizeram parte das bancas examinadoras, meu muito obrigado pelos ensinamentos prestados.

Aos meus colegas, companheiros de laboratório, Amanda Barbosa, Ediano Duarte, Railson Oliveira e Virgínia Albuquerque pela amizade, momentos de descontração, pela gentileza de esclarecer dúvidas e pela colaboração na montagem do reator.

A Josivandro Nascimento e a doutoranda Eliane Araújo pela colaboração prestada no decorrer da pesquisa, especialmente nas análises de Cromatografia.

Ao técnico de laboratório Vanderley Nascimento, pelo auxílio com os equipamentos e materiais.

A Catarina Canto por toda colaboração prestada para a conclusão deste trabalho.

Ao CNPQ pela concessão da bolsa.

Enfim, a todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho. Muito obrigada!

Sábio é o ser humano que tem coragem de ir diante do espelho da sua alma para reconhecer seus erros e fracassos e utilizá-los para plantar as mais belas sementes no terreno de sua inteligência.

(Augusto Cury)

RESUMO

A presença de micropoluentes nos ambientes aquáticos mesmo em baixas concentrações causam danos ao meio ambiente e a saúde humana e os tratamentos convencionais de água não são eficientes em suas remoções. O micropoluido estudado foi a ivermectina, um fármaco empregado na medicina veterinária. Para quantificação e identificação segura desse composto se faz necessário o uso de técnicas analíticas eficientes. Neste contexto, o presente trabalho como objetivos avaliar a eficiência das esferas de $\text{TiO}_2/\text{Alumina}$ na degradação da ivermectina em um reator fotocatalítico, em escala de bancada, e para efeitos comparativo utilizou-se o processo oxidativo com $\text{UV}/\text{H}_2\text{O}_2$, validar a metodologia para identificar e quantificar o micropoluido de estudo por Cromatografia Líquida de Alta Performance acoplada à Espectrometria de Massas (HPLC-MS), ionização por "electrospray" no modo positivo (IES(+)), além de identificar quais os subprodutos de degradação do fármaco originados durante os tratamentos. Os resultados demonstraram que o catalisador suportado na forma de esfera apresentou atividade fotocatalítica significativa, removendo cerca de 70% do poluido em 10 minutos de operação do reator. Com o processo que utilizou $\text{UV}/\text{H}_2\text{O}_2$ (5 mM; lâmpadas UV - 254 nm), apresentou uma eficiência de degradação de 60% (em 10 minutos de operação) mostrando, assim, ser menos eficiente que aquele que utilizou esferas de $\text{TiO}_2/\text{Alumina}$. Os resultados de validação atenderam as exigências da ANVISA e mostrou-se adequado para analisar as amostras de estudo.

Palavras chaves: Catalisador Imobilizado, Cromatografia Líquida, Esferas de $\text{TiO}_2/\text{Alumina}$, Ivermectina, Processo Oxidativo Avançado.

ABSTRAT

The presence of micropollutants in aquatic environments even at low concentrations causes damage to the environment and human health and conventional water treatments are not efficient in their removals. The micropollutant studied was ivermectin, a drug used in veterinary medicine. Quantification and safe identification of this compound requires the use of efficient analytical techniques. In this context, the present work aims to evaluate the efficiency of the TiO₂ / Alumina beads in the degradation of ivermectin in a photocatalytic reactor, in bench scale, and for the comparative purposes the UV / H₂O₂ oxidative process was used, validate the methodology for (HPLC-MS), positive electrospray ionization (ESI (+)), and to identify which of the degradation byproducts of the drug originated during treatments. The results showed that the catalyst supported in the form of ball showed significant photocatalytic activity, removing about 70% of the pollutant in 10 minutes of operation of the reactor. With the process using UV / H₂O₂ (5 mM, UV lamps - 254 nm), it showed a degradation efficiency of 60% (in 10 minutes of operation) thus showing to be less efficient than that using TiO₂ / Alumina beads . The validation results met ANVISA requirements and proved adequate for analyzing the study samples.

Key words: Immobilized Catalyst, Liquid Chromatography, TiO₂ / Alumina Balls, Ivermectin, Advanced Oxidative Process.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BC	Banda de condução
BV	Banda de valência
E°	Potencial elétrico
GABA	Ácido gama-aminobutírico
HPLC	Cromatografia a liquido de alta eficiência
IDA	Ingestão diária aceitável
LD	Limite de detecção
LQ	Limite de quantificação
MAPA	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento
OH·	Radical Hidroxila
pH	Potencial hidrogeniônico
POA	Processo Oxidativo Avançado
SIDAN	Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal
TiO ₂	Dióxido de titânio
UV	Ultravioleta

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Diagrama esquemático das principais rotas de contaminação do solo por fármacos de uso humano e veterinário	19
Figura 2 - Estrutura da Ivermectina	20
Figura 3 - Mecanismo para a fotoativação de partícula semicondutora	27
Figura 4 - Desenho esquemático do sistema experimental	31
Figura 5 - Curva de calibração para a Ivermectina para HPLC.....	39
Figura 6 - Curvas para obtenção do limite de detecção.....	42
Figura 7 - Degradação de ivermectina por fotocatalise com esferas de TiO_2 /Alumina e peróxido de hidrogênio.....	45
Figura 8 - Variação do pH em função do tempo utilizando as esferas de TiO_2 /Alumina e (UV/ H_2O_2) em um reator fotocatalítico.....	46
Figura 9 - Variação do potencial redox em função do tempo utilizando as esferas de TiO_2 /Alumina e (UV/ H_2O_2) em um reator fotocatalítico	47
Figura 10 - Variação da condutividade elétrica em função do tempo utilizando as esferas de TiO_2 /Alumina e (UV/ H_2O_2) em um reator fotocatalítico.....	48
Figura 11 - Estrutura Ivermectina	49
Figura 12 - Fragmentos de ivermectina (homologo H_2B_{1a}).	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Homólogos da Ivermectina	21
Tabela 2- Parâmetros de operação do Espectrômetro de Massas e do Cromatógrafo.....	35
Tabela 3 - Concentrações dos padrões e a média das injeções	39
Tabela 4- Valores de concentração, área, média de injeções, desvio padrão e coeficiente de variação.	40
Tabela 5- Valores área do pico, concentração do analito e exatidão	41
Tabela 6- Dados para o cálculo do limite de detecção	43
Tabela 7- Fragmentos da Ivermectina	52

SUMÁRIO

1. Introdução	13
2. OBJETIVOS	15
2.1 Geral	15
2.2 Específicos.....	15
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	16
3.1 Micropoluentes.....	16
3.2 Fármacos e suas rotas de exposição no meio ambiente	17
3.3 Ivermectina	19
3.4 Órgãos responsáveis pelo monitoramento de resíduos de fármacos em alimentos	23
3.5 Processos oxidativos avançados	24
3.5.1 Fotocatálise Heterogênea	26
3.5.2 Semicondutor e forma de imobilização	27
4. MATERIAL E MÉTODOS	30
4.1 Local da Pesquisa.....	30
4.2 Etapas de desenvolvimento do trabalho.....	30
4.3 Descrição geral do sistema experimental.....	30
4.4 Otimização dos parâmetros	32
4.4.1 Reator fotocatalítico tipo tanque.....	32
4.4.2 PRODUÇÃO DAS ESFERAS DE $\text{TiO}_2/\text{ALUMINA}$	33
4.5 Validação do método	34
4.5.2 Otimização dos parâmetros do espectrômetro de massas.....	36
4.6 Ensaio de Degradação	36
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	38
5.1 Validação do Método	38

5.1.1. Especificidade-seletividade:.....	38
5.1.2. Linearidade:.....	38
5.1.3. Precisão.....	40
5.1.4. Exatidão.....	41
5.1.5. Limite de Detecção	42
5.1.6. Limite de Quantificação	43
5.2 ENSAIO DE DEGRADAÇÃO.....	44
5.3 Parâmetros monitorados no processo de degradação	46
5.3.1 Potencial Hidrogeniônico (pH).....	46
5.3.2 Potencial Redox (mV)	47
5.3.3 Condutividade elétrica.....	48
5.4 IDENTIFICAÇÃO DE SUBPRODUTOS	49
6 CONCLUSÃO.....	54
REFERÊNCIAS	55

1. INTRODUÇÃO

A conservação ambiental e a qualidade da água tem sido um tema discutido mundialmente, visto que o aumento do crescimento populacional nas últimas décadas, bem como o desenvolvimento e utilização de produtos como fármacos, pesticidas, corantes, tintas tem contribuído para a poluição do meio ambiente e recursos hídricos acarretando efeitos adversos ao meio ambiente e à saúde pública (KUMMERER, 2011, AMÉRICO, MINILLO, CARVALHO, 2012, DURIGAN *et al.*, 2012). De acordo com a agência de proteção ambiental dos Estados Unidos (US EPA - United States Environmental Protection Agency), micropoluentes são compostos químicos que não possuem uma regulamentação própria (NOSSOL, 2015). Dentre os micropoluentes encontrados com maior frequência em vários compartimentos ambientais destacam-se os fármacos e os pesticidas mesmo em concentrações muito baixas, ng L^{-1} e $\mu\text{g L}^{-1}$ ao permanecerem no ambiente ou atingirem o meio aquático, oferecem riscos para os animais por sua toxicidade, possibilidade de bioacumulação e também podem causar efeitos ecotoxicológicos. A entrada desses produtos no meio ambiente se dá a partir de resíduos animais, escoamento de chuvas em ambiente contaminado com a prática agrícola, descarte de efluente das indústrias, produtos consumidos como remédios, cosméticos, produtos de limpeza, pesticidas (BARBOSA, 2012, PAL *et al.*, 2014).

A partir dos anos 80, as avermectinas começaram a ser utilizadas como medicamentos antiparasitários em animais e humanos, e na agricultura no controle de pragas e insetos, neste grupo se encontram os principais fármacos usados para controlar endoparasitas e ectoparasitas em animais (STEEL, 1993).

Dentre as avermectinas conhecidas, a ivermectina é uma molécula insolúvel em água e solúvel em hidrocarbonetos, é um macrolídeo, um grupo de moléculas orgânicas com um anel de lactona de 16 membros aos quais se ligam dois desoxiglicóis, têm características fracamente básicas, pois tem átomos de oxigênio na sua composição, que possui um par de elétrons livres que podem ser protonados, sodiados ou potassiados, e é a única licenciada para uso humano e geralmente não é degradada ou facilmente removida da água por sistemas convencionais de tratamento, fato que limita as opções de remoção, por isso é necessário introduzir tecnologias avançadas adicionais de tratamento.

Atualmente um dos métodos mais utilizados como alternativa para a remoção desses poluentes e de efluentes com elevada carga orgânica são os processos oxidativos avançados (POA) que se baseia em processos físico-químicos capazes de produzir alterações profundas na estrutura química dos poluentes, e são definidos como processos envolvendo a geração e uso de agentes oxidantes fortes, principalmente radicais hidroxila ($\text{OH}\cdot$) (TARR, 2003). Para que ocorra a geração do radical hidroxila ($\text{OH}\cdot$) é necessária à utilização de oxidantes fortes como o dióxido de titânio que pertence à família de óxidos de metais de transição, é o catalisador mais usado na degradação de compostos orgânicos por suas propriedades óticas, eletrônica, estabilidade química, baixa toxicidade e baixo custo (CORDEIRO et al., 2004). Ele atua como oxidante e redutor ao mesmo tempo aumentando a eficiência do processo fotocatalítico (BUTH, 2009).

Para identificação e quantificação de fármaco são necessários métodos que analíticos eficazes, atualmente à determinação são realizadas por técnicas cromatográficas, devido à facilidade em efetuar a separação, identificação e quantificação geralmente acoplada à espectrometria de massas (SOUZA, 2011).

É importante ressaltar que, mesmo quando sistemas de degradação atingem a meta de reduzir a concentração de produtos químicos, podem ser gerados subprodutos tóxicos, por isso a importância do conhecimento da toxicidade para controlar possíveis exposições dos seres vivos a agentes contaminantes.

Neste contexto, esta dissertação busca avaliar a eficiência das esferas de TiO_2 /Alumina na degradação da Ivermectina em solução aquosa por fotocátalise, além de validar a metodologia e identificar os subprodutos gerados durante os ensaios.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

Avaliar a degradação da Ivermectina em solução aquosa utilizando um reator fotocatalítico com esferas de $\text{TiO}_2/\text{Alumina}$ e $\text{H}_2\text{O}_2/\text{UV}$.

2.2 Específicos

- Validar o método analítico de quantificação da Ivermectina em solução aquosa através da cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas;
- Determinar os parâmetros operacionais para a degradação do Ivermectina usando as esferas de dióxido de titânio contendo alumina.
- Comparar a eficiência de remoção da Ivermectina por meio dos processos oxidativos avançados $\text{H}_2\text{O}_2/\text{UV}$ e TiO_2 imobilizado em alumina
- Identificar os produtos de degradação da Ivermectina originados durante o tratamento por processos oxidativos avançados;

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Micropoluentes

Os micropoluentes compreendem uma gama de substâncias presentes no nosso dia a dia como pesticidas, fármacos de uso humano e veterinários, corantes, tintas, podendo também ser encontrados em matrizes como esgoto e água de abastecimento. Os originados da indústria química e farmacêutica apresentam princípios ativos e classificação toxicológica ambiental diferenciada, mas seus destinos no meio ambiente e seus efeitos (eco) toxicológicos, até recentemente, não eram avaliados (TERNES et al., 2006; REEMTSMA et al., 2008; KUMMERER, 2011). São detectados e quantificados por meio de técnicas analíticas sensíveis e mais complexas. Isto se deve ao fato destes disponibilizarem-se em concentrações muito baixas na água, causando toxicidade a organismos terrestres e aquáticos (BILA; DEZOTTI, 2007).

Dentre os diversos micropoluentes, os fármacos e os pesticidas são os que representam o grupo mais diversificado de compostos mesmo em concentrações da ordem de microgramas por litro ($\mu\text{g/L}$) ou nanogramas por litro (ng/L) exercem um papel negativo ao meio ambiente (LEITE et al., 2010). E são amplamente utilizados nas lavouras brasileiras, também como aceleradores de crescimento animal, hormônios naturais e sintéticos, muito utilizados hoje em dia pela sociedade, aumentando cada vez mais a sua quantidade no ecossistema aquático (REIS et al., 2007; SOARES; LEÃO, 2015).

Os fármacos abrangem desde princípios ativos utilizados na formulação de medicamentos, tanto de aplicação veterinária quanto em seres humanos e plantas, além do uso em drogas quimioterápicas, estimulantes entre outros (SOUZA, 2011). E são considerados micropoluentes devido às suas moléculas biologicamente ativas que na grande maioria possuem características lipofílicas e frequentemente apresentam baixa biodegradabilidade no ambiente.

Souza e Falqueto (2015) apontam a necessidade de um trabalho de conscientização ambiental visando o uso e o descarte correto de medicamentos tanto de uso humano como animal, citando também a importância da orientação de manuseio e acondicionamento adequado desses produtos, e também fazer campanhas de orientação da devolução de determinados resíduos aos fabricantes

de modo que estes insiram dentro do seu ciclo produtivo e possam dar o tratamento e a destinação final adequada.

3.2 Fármacos e suas rotas de exposição no meio ambiente

Os fármacos são compostos ativos complexos, com peso molecular entre 200 e 1.000 Dalton, responsáveis pelo efeito terapêutico. Esses compostos químicos são moderadamente solúveis em água, lipofílicos e biologicamente ativos (KÜMMERER, 2009, TAMBOSI 2008).

O metabolismo dos fármacos em um organismo inicia-se por diversas reações bioquímicas de hidroxilação, redução, hidrólise e adição de grupos funcionais. Em seguida, moléculas endógenas que são altamente polares ligam-se aos metabólitos formados durante as reações e tornam os metabólitos e os fármacos mais solúveis em água (BRANDT, 2012).

A utilização de diversos fármacos no tratamento de doenças em uso humano e em animais tem aumentado gradativamente, isso se dá pelo seu consumo devido aos seus efeitos benéficos à saúde e, conseqüentemente, espera-se também um aumento na sua ocorrência no meio ambiente (VIRKUTYTE et al., 2010). A ocorrência contínua dos fármacos no meio ambiente representa uma ameaça potencial à saúde pública, embora ainda não seja possível avaliar com clareza os efeitos da exposição humana a esses micropoluentes (SANTOS et al., 2010).

O uso medicamentos veterinários têm sido amplamente utilizados em animais produtores de alimentos com o intuito de prevenir doenças ou como promotores de crescimento no Brasil tem uma diversidade de fármacos, no qual são empregados para fins terapêuticos, profiláticos, metafiláticos (ARANTES, 2011; SILVA, 2013).

No Brasil existem 6.674 produtos de uso veterinário com registro vigente no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA, 2013, SINDAN, 2017). Dentre estes produtos, 607 (9,1%) são antimicrobianos, antibióticos e antiparasitários com uso autorizado em bovinos, suínos, caprinos, ovinos e/ou aves. As classes que apresentam o maior número de produtos registrados são avermectinas (26,0%), β -lactâmicos (15,0%), aminoglicosídeos (14,5%), tetraciclina (13,2%) e sulfonamidas (8,2%).

Quando os medicamentos quando não são utilizados corretamente, os mesmos podem não serem eficazes levando à disseminação de doenças entre os

animais, e também apresentar resíduos nos alimentos acima dos valores máximos permitidos de concentração, colocando em risco à saúde humana (ANVISA, 2003).

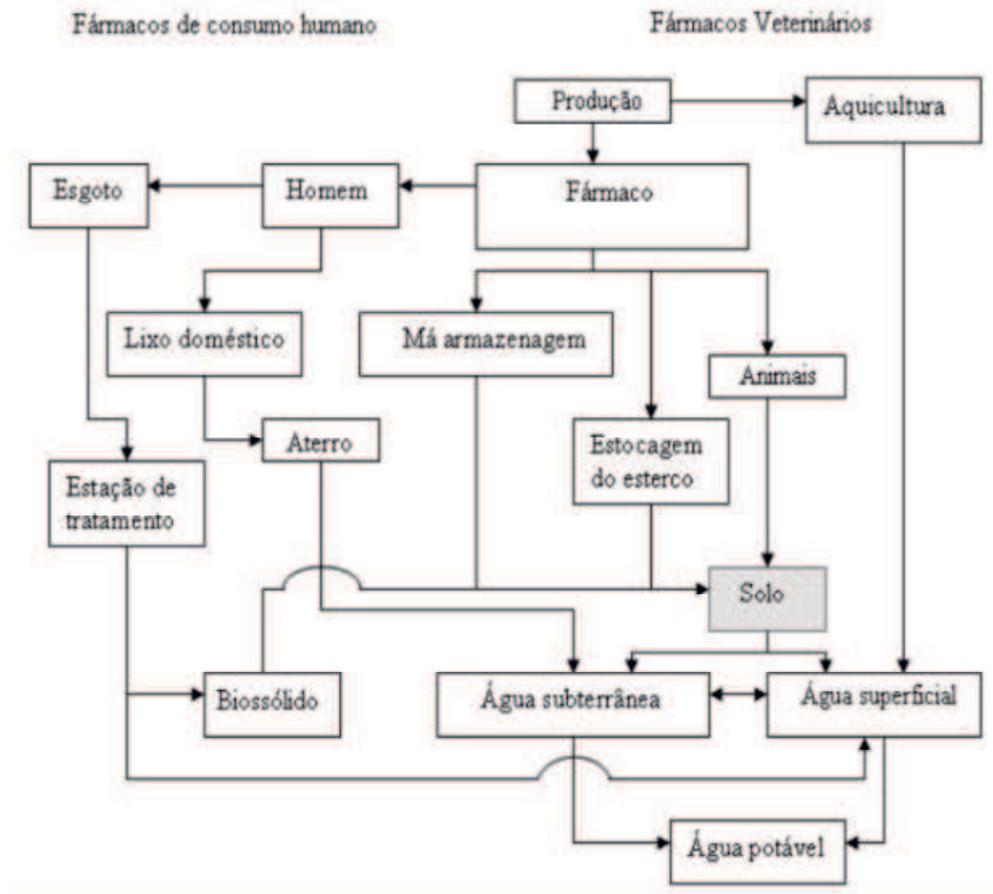
Segundo Arantes (2011), nos últimos anos o aumento do embargo de produtos de origem animal provenientes do Brasil, em particular carne bovina, tem aumentado devido a não utilização de sistemas apropriados de identificação, marcação e controle de qualidade do rebanho, além dos níveis de resíduos de fármacos veterinários acima do máximo permitido por legislação.

A importância de se estudar os efeitos causados pelos fármacos veterinários advém do modo que ele entra no nosso ambiente, podem contaminar águas subterrâneas, solo, provocando a bioacumulação em organismos e plantas que são acumulados via cadeia alimentar (MIRANDA, 2016), e essa contaminação ocorre pelas más condições de armazenamento dos produtos, por meio dos excrementos dos animais já que o esterco é muitas vezes lançado diretamente no pasto ou empregado como fertilizante em terras cultiváveis sem nenhum cuidado prévio (DÍAZ-CRUZ et al., 2003; DURSO e COOK, 2014; GAO *et al.*, 2015; SARMAH, 2006).

As principais fontes de introdução dos fármacos de uso veterinário no ambiente provem da disposição de antibióticos empregados no tratamento terapêutico dos animais e de hormônios administrados para acelerar o crescimento ou regular o sistema reprodutivo dos mesmos. O escoamento superficial e o vazamento de fossas sépticas e aterros sanitários também atuam como fontes de dispersão desses micropoluentes (FAIRBAIRN et al., 2016).

Metabólitos dos fármacos administrados em humanos e parte significativa não metabolizada são excretados no esgoto doméstico e resistem aos processos convencionais de tratamento de água (STUMPF *et al.*, 1999). As produções de gado, aves, suínos, equinos, ovinos também contribuem com o aporte desses compostos no solo, nas águas superficiais e subterrâneas, já que são utilizados frequentemente como antibióticos, promotores de crescimento ou aditivos alimentares. Outra rota de entrada de fármacos no ambiente aquático é a disposição de resíduos de indústrias farmacêuticas em aterros sanitários, que podem contaminar a água subterrânea no entorno do aterro (BILA e DEZOTTI, 2003). As principais rotas de entrada de fármacos veterinários no meio ambiente são apresentadas na Figura 1.

Figura 1 - Diagrama esquemático das principais rotas de contaminação do solo por fármacos de uso humano e veterinário



Fonte: (PEREIRA, 2012.)

Com o solo contaminado com fármaco a lixiviação e o escoamento superficial podem transportar esses resíduos disseminando seu princípio ativo e metabólitos atingindo os cursos d'água contribuindo para a contaminação do ambiente acarretando efeitos em organismos aquáticos como terrestres. Entre os impactos ambientais associados a resíduos químicos farmacêuticos, pode-se destacar a genotoxicidade, ou seja, quando causam alterações genéticas.

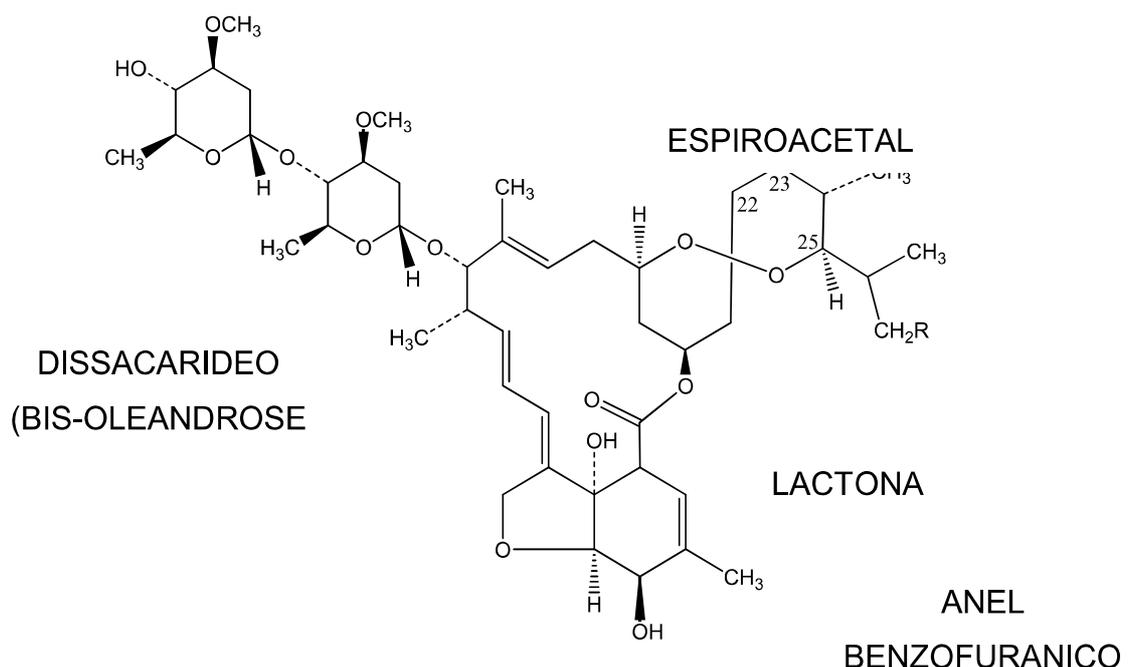
3.3 Ivermectina

O grande avanço no controle de ecto e endoparasitos refere-se à descoberta das lactonas macrocíclicas que compreende as avermectinas e milbemicinas em 1979 (BURG *et al.*, 1979). A diferença entre elas é um substituinte monossacarídeo ou dissacarídeo na posição 13 do anel macrocíclico presente somente nas avermectinas (DANAHER *et al.*, 2006). As avermectinas foram obtidas naturalmente

pela fermentação de fungos do gênero *Streptomyces avermitilis* (MAGALHÃES *et al.*, 1985; LYNN, 1999). Nesse grupo encontram-se a ivermectina, abamectina e a doramectina, entre outras drogas quimicamente relacionadas e usadas na medicina veterinária e humana como antiparasitários, e na agricultura como inseticidas (BARRAGRY 1994, LANKAS *et al.* 1997). Dentro desse grupo de avermectinas a Ivermectina que é uma lactona macrocíclica que foi descoberta em 1975 por William Campbell tem poder inseticida e vermífida e foi comercializada pela primeira vez em 1981 pela empresa Merck Sharp and Dohme (CHABALA *et al.* 1980, STEEL 1993).

Miller *et al.* (1979) através do resultado da separação cromatográfica dos componentes do extrato ativo da cultura do *S. avermectilis*, identificaram quatro componentes majoritários, A₁, A₂, B₁ e B₂, no qual existe naturalmente uma série de avermectinas homólogas identificada como A_{1a}, A_{1b}, A_{2a}, A_{2b}, B_{1a}, B_{1b}, B_{2b} e B_{2a}. A série do conjunto **A** se diferencia do conjunto **B** pela presença de um grupo metoxila no carbono 5 ao invés de um grupo hidroxila na mesma posição na serie B (ÔMURA & CRUMP, 2004). Quanto as subclassificações 1 e 2, a e b, faz referência a presença de uma dupla ligação entre os carbonos 22 e 23 para 1 e a presença de um grupamento hidroxila com uma ligação simples no carbono 23 para 2 e, por fim, a presença de um grupamento *sec*-butil em a no carbono 25 e um grupamento isopropil em b.

Figura 2- Estrutura da Ivermectina



Fonte: MOREIRA, 2014.

A ivermectina é derivada da avermectina B1 (comercialmente conhecida como abamectina, produzida naturalmente, é uma mistura de homólogos e contém 80% de 5-O-dimetil-22,23-dihidro-avermectina A1a e 20% de 5-O-dimetil-25-di (1-metilpropil)-22,23-dihidro-25-(1-metiletil) avermectina A1a que é o componente secundário, também conhecidos com homólogo B1a e homólogo B1b. A ivermectina é, então, produzida pela saturação de uma dupla ligação na posição C22-23 (DANAHER *et al.*, 2006). Possuem como fórmulas moleculares $C_{48}H_{74}O_{14}$ para a ivermectina B1a e $C_{47}H_{72}O_{14}$ para a ivermectina B1b, com pesos moleculares de 875 e 861 $g.mol^{-1}$, respectivamente (EUROPEAN, 2007) como mostra a tabela 1.

Tabela 1- Homólogos da Ivermectina

Ivermectina	Grupo orgânico	Fórmula molecular	Massa molar
Homólogo B1a	C_2H_5	$C_{48}H_{74}O_{14}$	$875 g.mol^{-1}$
Homólogo B1b	CH_3	$C_{47}H_{72}O_{14}$	$861 g.mol^{-1}$

Fonte: Autor, 2018

A ivermectina é um pó cristalino branco, praticamente insolúvel em água, solúvel em etanol, metanol e ligeiramente solúvel em hexano, é um fármaco que possui característica lipofílica (solubilidade em água de $4,0 \mu g L^{-1}$) o que garante sua elevada eficácia em baixas doses e se acumula principalmente no tecido adiposo, no fígado, e, em menor quantidade, no tecido cerebral (DAL BOSCO, 2012).

Atualmente existem aproximadamente mais de 180 medicamentos de uso veterinário contendo as avermectinas como princípio ativo. Estão registradas mais de 100 formulações à base de ivermectina, como medicamentos injetáveis, cutânea e oral em diferentes concentrações (SINDAN, 2017). A rota de administração da Ivermectina afeta fortemente a farmacocinética por ter baixa solubilidade em água, a via de administração subcutânea é mais eficiente seguida da oral (CANGA *et al.*, 2009). Atua no sistema nervoso dos parasitas através dos canais de cloro seu mecanismo de ação está na estimulação da liberação do neurotransmissor inibidor

GABA (ácido gama - aminobutírico) na fenda sináptica entre inter neurônios do cordão central e neurônios motores (BILL, 1993; McCALL et al., 1996).

Este antiparasitário é um dos mais utilizados no tratamento de várias infecções por nemátodos e artrópodes que infectam animais domésticos e seres humano devido seu elevado potencial de eficiência (LOURENCAO et al.2016).Em humanos sua principal aplicação é no controle da filaríase (KITZMAN *et al.*, 2006). Sua ação se dá no sistema nervoso central e na função muscular, porém seu mecanismo de ação não afeta o sistema nervoso central por não ser capaz de atravessar a barreira hemato-encefálica (GEARY, 2005; CANGA *et al.*, 2009; CHITTRAKARN *et al.*, 2009).

Apesar da utilização da ivermectina em doses recomendadas para não causar danos à saúde humana e manter a segurança da cadeia alimentar, a demanda de consumo deve ser monitorada nos alimentos de origem animal, principalmente nos alimentos que estão incluídos na dieta diária, como é o caso do leite (ALVES, 2014). Sabe-se que a ingestão de altas dosagens da ivermectina pode ser tóxica para os seres humanos então foi estabelecida a quantidade da ingestão diária aceitável (IDA) que pode ser ingerida sem causar risco para a saúde.

Estudos demonstram que o uso extensivo da ivermectina na produção animal e a sua entrada nos ecossistemas causam diversos impactos ao meio ambiente. No ambiente terrestre afeta organismos como coleópteros e dípteros que estão presentes nas fezes de animais e auxiliam na decomposição e reciclagem da matéria orgânica. Já no solo, a ivermectina causa distúrbios na reprodução e sobrevivência de outros organismos não alvos (artrópodes). Nos ecossistemas aquáticos a ivermectina afeta principalmente algas e crustáceos em doses muito baixas (Oliveira et.al 2009).

Iglesias e colaboradores (2006) avaliaram o impacto da ivermectina aplicada ao gado e observaram nas fezes que durante 60 dias os níveis de ivermectina permanecem elevados quando comparados. Os autores concluíram que a ivermectina presente nas fezes contamina o estrume, além de atrasar a degradação de compostos orgânicos, podendo interferir no reciclo dos nutrientes do solo.

Segundo Oppel e colaboradores (2004) avaliaram a mobilidade da ivermectina no solo e seu potencial de contaminação de água subterrânea observaram uma baixa degradação da ivermectina obtendo resultados semelhantes

aos obtidos por Sanderson e colaboradores (2007) também demonstraram que é persistente no sedimento e causa impactos negativos ao meio ambiente.

Ferreira et al. (2012) realizaram uma ampla revisão sobre os impactos da Ivermectina, dos 35 trabalhos avaliados pelos autores observaram que 10 trabalhos reportaram dados de resíduos de antiparasitários (ivermectinas e albendazol), cinco apresentaram resultados de amostras contendo resíduos acima do LMR.

3.4 Órgãos responsáveis pelo monitoramento de resíduos de fármacos em alimentos

O monitoramento de resíduos de fármacos veterinários em leite é regulamentado pelo Plano Nacional de Controle de Resíduos Biológicos em Produtos de Origem Animal (PNCRB-POA), um programa de monitoramento, investigação e fiscalização de resíduos e contaminantes em produtos de origem animal do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA). Este programa estabeleceu os limites máximos sugeridos pelo CODEX ALIMENTARIUS para monitorar resíduos de ivermectinas em leite bovino, pois estes produtos são utilizados como uma ferramenta indispensável para o controle de ecto e endoparasitas que causam grandes prejuízos à pecuária nacional. Além disso, as lactonas macrocíclicas são essenciais à produtividade e competitividade no mercado local e global de carnes (SOUZA e col, 2007, NETTO, 2005).

Temos também a Farmacopeia Brasileira que é o Código Oficial Farmacêutico do País, onde se estabelecem, dentre outras coisas, os requisitos mínimos de qualidade para fármacos, insumos, drogas vegetais, medicamentos e produtos para a saúde. Tem por finalidade promover a saúde da população, estabelecendo requisitos de qualidade e segurança dos insumos para a saúde, especialmente dos medicamentos, apoiando as ações de regulação sanitária e induzindo ao desenvolvimento científico e tecnológico nacional (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010). É elaborada por meio de projetos de pesquisa, em parceria com universidades credenciadas. Posteriormente, a Comissão da Farmacopeia Brasileira (CFB), nomeada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), homologa os trabalhos desenvolvidos. A publicação se dá por meio de RDC, que oficializa a

Farmacopeia para uso no território brasileiro. A publicação, a revisão e a atualização são, por força de obrigações regimentais, função da ANVISA.

Para a ivermectina a monografia oficial da farmacopéia não apresenta sessão para medicamentos de uso animal. Por isso a monografia oficial da Farmacopéia Britânica de 2009, *Ph Eur monograph* 1336 vem sendo adotada como guia para o desenvolvimento de método para quantificação de fármacos veterinários considerando a resolução da ANVISA RDC nº 37, de 6 de Julho de 2009 que estabelece que na ausência de monografia oficial de matéria prima, formas farmacêuticas, correlatos e métodos gerais inscritos na Farmacopéia Brasileira, poderá ser adotada na monografia oficial de outros países (D.O.U - Seção 1, nº 128, Quarta-feira, 8 de Julho de 2009; BRITISH PHARMACOPOEIA, 2009).

O estudo de remoção do fármaco (Ivermectina) é recente, pois seus efeitos eram desconhecidos e de difícil quantificação. A importância do seu estudo se dá a partir de que mesmo em quantidades pequenas, tem potencial de causar danos severos à saúde e ao meio ambiente, para os pesquisadores uma das grandes preocupações foi o desenvolvendo de processos que promovam a remoção efetiva de fármacos, junto com outros poluentes prioritários, antes do seu descarte ao meio ambiente. Então surgiram várias tecnologias avançadas de tratamento e uma delas tem se destacado que são os processos oxidativos avançados.

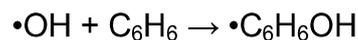
3.5 Processos oxidativos avançados

O processo oxidativo avançado tem atraído grande interesse de estudiosos, porque são capazes de eliminar compostos resistentes aos tratamentos primário (físico e químico) e secundário (biológico), podendo ser aplicadas a compostos inorgânicos ou orgânicos (biodegradáveis e não biodegradáveis) (PASCOAL et al., 2007). Podem ser usados na remediação do solo, produção de água ultrapura, no controle do odor, que podem estes ser empregados sozinhos ou juntamente de outros processos físico-químicos e biológicos (KLAVARIOTI, 2009), por essas vantagens vêm sendo bastante empregados sendo utilizados sozinhos, mas principalmente como pré-tratamento ou pós-tratamento de águas residuais (MOHAJERANI, 2009).

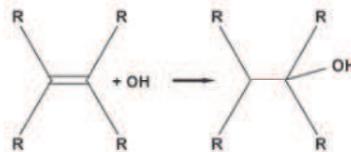
Os Processos Oxidativos Avançados são baseados na geração de radicais hidroxilas ($\text{OH}\cdot$) que tem alto poder oxidante e podem promover a degradação de vários compostos poluentes de maneira rápida e não seletiva, conduzindo à mineralização parcial ou completa do contaminante, estes processos visam à eliminação de poluentes com baixa biodegradabilidade (DALLEGRAVE, 2012).

Segundo Andreozzi et al.,1999, a velocidade de reação do radical na degradação de micropoluentes está entre 10^6 a $10^9 \text{ mol}^{-1} \text{ L}^{-1}$, e os mecanismos que envolvem essas reações, são a adição eletrofílica (Reação 1), a abstração do hidrogênio (Reações 2 e 3) e a transferência de elétrons (Reação 4):

- Adição eletrofílica: contêm ligações π e resulta na formação de radicais orgânicos que ocorre quando o substrato é um composto orgânico com duplas ligações carbono-carbono (alcenos) ou anéis aromáticos:

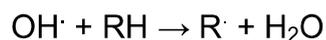


Reação 1

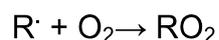


Fonte: Nogueira, et al 2007.

- Abstração do átomo de hidrogênio: a reação ocorre quando os radicais hidroxila formados são capazes de oxidar compostos orgânicos por abstração de hidrogênio, gerando radicais orgânicos (Reação 2). E posteriormente ocorre adição de oxigênio molecular formando radical peróxido (Reação 3), intermediários que iniciam reações térmicas em cadeia levando à degradação até CO_2 , água e sais inorgânicos:

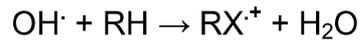


Reação 2



Reação 3

- Transferência de elétrons: a reação ocorre quando a adição eletrolítica e abstração de hidrogênio são desfavorecidas, como no caso de hidrocarbonetos clorados:



Reação 4

O processo oxidativo vem atraindo grande interesse por ser mais sustentável em longo prazo devido a seu elevado poder oxidativo ($E_o = 2,8 \text{ V}$), o radical hidroxila pode reagir com uma grande variedade de classes de compostos e pode ser gerado por diferentes POA, e estes podem ser classificados em sistemas homogêneos ou heterogêneos, com a ausência ou a presença de catalisadores na forma sólida (PAZ, 2006). Dentre os processos heterogêneos irradiados destaca-se a fotocatalise heterogênea, enquanto no processo homogêneo não irradiado destaca-se o Fenton (MUNTER, 2001).

3.5.1 Fotocatálise Heterogênea

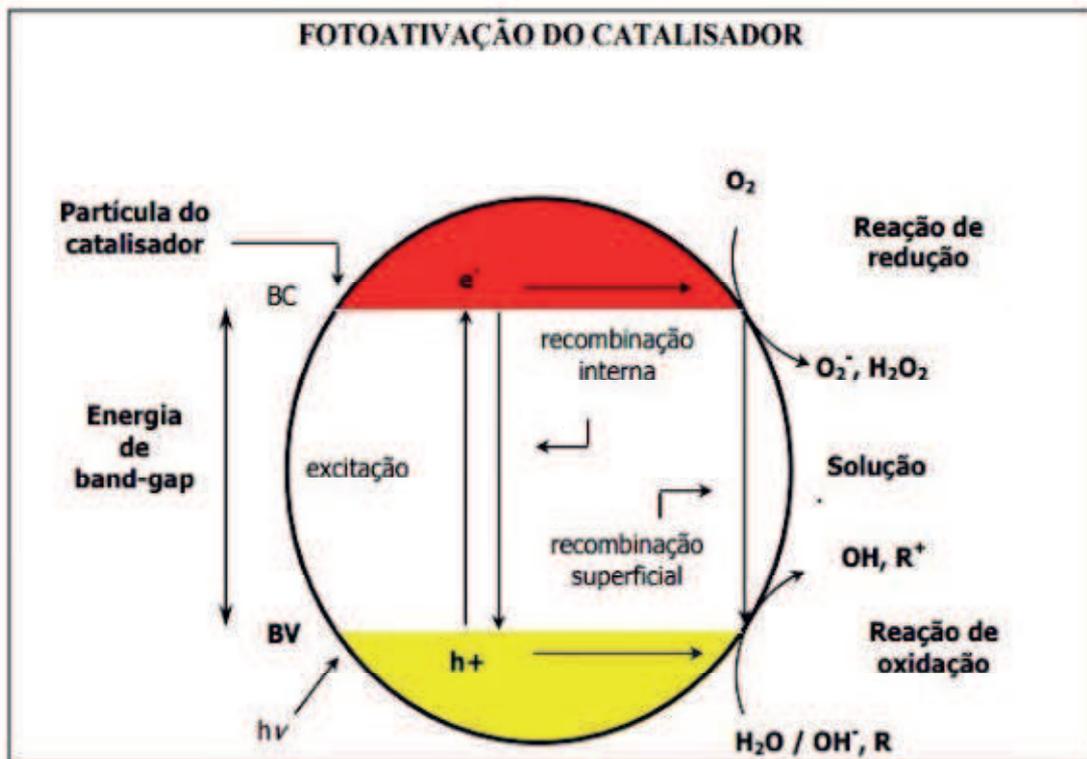
A fotocatalise é classificada como uma tecnologia sustentável e a reação química são baseadas na absorção direta ou indireta da radiação ultravioleta, visível ou infravermelha por um fotocatalisador que absorve a luz e está envolvido na transformação química dos componentes da reação, devendo se regenerar após cada ciclo de interações. Na interface solução/catalisador, ocorre a formação de radicais OH^\cdot , que podem ser produzidas a partir de oxidantes, tais como H_2O_2 ou O_3 .

Os sistemas heterogêneos se diferenciam dos homogêneos devido à presença dos catalisadores semicondutores ativado por radiação UV (luz solar ou artificial) em processos de oxido-redução para a produção de radicais hidroxila. O TiO_2 , entre outros semicondutores como CdS , ZnO , WO_3 , ZnS , FeO_3 , agem como semicondutores em processos de oxidação e redução mediados pela luz devido a sua estrutura eletrônica.

De maneira geral, o processo se baseia na ativação de um fotocatalisador (semicondutor inorgânico), que absorve energia do fóton maior ou igual à energia do “band gap” (quantidade mínima de energia requerida para excitar o elétron) do semicondutor para provocar a transição eletrônica. O elétron, sob irradiação, é promovido da banda de valência (BV) para a banda de condução (BC) formando sítios oxidantes e redutores que catalisam reações químicas, oxidando compostos orgânicos até CO_2 e H_2O , e reduzindo metais dissolvidos ou outras espécies presentes (ZIOLLI; JARDIM, 1998) como mostra a Figura 3.

Essas reações podem ocorrer por meio da oxidação de substratos na lacuna ou através de radicais hidroxilas produzidas no mesmo sítio oxidante ou por meio da redução do oxigênio na banda de condução (ZIOLLI E JARDIM, 1998). Algumas classes de compostos passíveis de degradação por fotocatalise são alcanos, cloroalifáticos, álcoois, ácidos carboxílicos, fenóis, clorofenóis, herbicidas, surfactantes e corantes. Além de contaminantes orgânicos, compostos inorgânicos como HCN e H₂S também são passíveis de fotooxidação, sendo destruídos com boa eficiência com relação aos métodos de oxidação convencionais.

Figura 3- Mecanismo para a fotoativação de partícula semicondutora



Fonte: (TEXEIRA; JARDIM,2004)

3.5.2 Semicondutor e forma de imobilização

De acordo com Nogueira, Jardim (1998) existe diversos semicondutores capazes de gerar OH^{\cdot} , porém o TiO_2 (dióxido de titânio) é o mais ativo e por reunir as seguintes características: baixo custo, pode ser insolúvel na maioria das condições, não tóxico, e apresenta fotoestabilidade e estabilidade química em uma ampla faixa de pH, valor de *band-gap* ideal para utilização com radiação UV-VIS.

O dióxido de titânio é um óxido polimórfico, um pó ultrafino variando de 50 a 100 nm o tamanho de suas partículas, apresenta três formas cristalinas diferentes: anatase (tetragonal), rutilo (tetragonal) e brookite (ortorrômbica), sendo as duas primeiras as mais comuns em estudos sobre fotocatalise (TEXEIRA & JARDIM, 2004). Estas formas de TiO_2 podem ser minerais naturais ou podem ser preparadas sinteticamente. No entanto, somente as fases anatase e rutilo são produzidas comercialmente (SALEIRO et al 2010).

Segundo Nogueira, Jardim (1998), muitos catalisadores têm sido testados, sendo o dióxido de titânio, na forma cristalina anatase apresentou características melhores, como alta estabilidade, bom desempenho e baixo custo, possibilidade de ativação por luz solar, apresenta insolubilidade em água, estabilidade química numa ampla faixa de pH, possibilidade de imobilização em sólidos, baixo custo, possibilidade de reutilização, e ausência de toxicidade.

A principal razão para a elevada atividade catalítica do TiO_2 deve-se a sua capacidade para gerar radicais hidroxila (OH^\cdot), os quais são fortes oxidantes que atacam as moléculas até degradá-las (BRITO,2012).

São vários os fatores que influenciam na atividade de um catalisador como: área superficial, morfologia do cristal, recombinação elétron/lacuna entre outros. No entanto, apesar de o TiO_2 ser considerado o semicondutor mais fotoativo, a recombinação elétron/lacuna é apontada como o principal limitante para o rendimento total do processo. Um dos grandes desafios na utilização do TiO_2 em suspensão no tratamento fotocatalítico é por ele ser um pó fino fica suspenso no reator fotocatalítico o que dificulta o processo, por isso a imobilização de suas partículas proporcionará uma facilidade na recuperação e reutilização, além de manuseio mais fácil. Segundo Mozia et al. (2005), a imobilização do TiO_2 proporciona menos opacidade no meio reacional o que favorece a penetração da luz.

Para a preparação de catalisadores suportados, são diversas técnicas e uma delas é a impregnação, que consiste em imergir o suporte numa solução do componente ativo, evaporar o solvente e em seguida, calcinar a fim de decompor o precursor, depositando assim o catalisador em toda a superfície do suporte. Este método envolve três etapas que são: o contato do suporte com a solução por certo período de tempo, para completa homogeneização, a secagem do sistema para a remoção dos solventes e por fim, a ativação do catalisador através da calcinação,

redução ou outro processo de tratamento apropriado (RODRIGUES et al., 2007, CHING et al., 2004). Entre as vantagens de se imobilizar o TiO_2 está a possibilidade de se reutilizá-lo por inúmeras vezes, já que o mesmo não perde sua eficiência fotocatalítica e obviamente a eliminação da etapa de remoção do mesmo permite

Essas substâncias de suporte como vidro, alumina deve apresentar característica como: resistência a ambientes oxidantes, ser transparente à radiação UV e facilitar o contato entre o poluente e o fotocatalisador, que deve estar fortemente aderido no suporte selecionado.

A utilização de macromoléculas de polissacarídeos tem apontado para o uso de microesferas como um suporte poroso para materiais com hibridização com ênfase na área da catalise. E a quitosana tem apresentado vantagens como suporte em lugar de polímeros sintéticos (TORRES, 2013).

A quitosana é um polissacarídeo obtido da desacetilação alcalina da quitina que é o componente orgânico mais abundante na estrutura dos exoesqueletos de muitas das classes dos invertebrados. A quitosana também tem sido utilizada no suporte de diversos materiais, como ZnO , Au , CeO_2 , para adesão de biomoléculas, e também na imobilização de TiO_2 em esferas para uso em fotocatalise. O formato de esfera proporciona uma melhor caracterização superficial, tonado promissor para uso em fotocatalise heterogênea em meio aquoso.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Local da Pesquisa

O sistema experimental foi projetado e monitorado nas dependências da Estação Experimental de Tratamento Biológicos de Esgotos Sanitários (EXTRABES) pertencente à Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), localizada na cidade de Campina Grande (latitude 7° 13' 11" Sul e longitude 35° 52' 31" Oeste, com uma altitude média de 550 m acima do nível do mar), situada na zona do Agreste do Estado da Paraíba.

4.2 Etapas de desenvolvimento do trabalho

O desenvolvimento do trabalho proposto foi realizado em 3 etapas. A primeira consistiu na construção do reator a ser utilizado nos ensaios de degradação, assim como no desenvolvimento e validação da metodologia analítica. Na segunda etapa, foram realizados ensaios de otimização do melhor pH, tempo e quantidade do catalisador para os ensaios no reator, e na terceira etapa foram os ensaios de degradação da ivermectina por processo oxidativo com dióxido de titânio sintetizado na forma de esferas e UV/H₂O₂. Nesta última etapa foram avaliados parâmetros como: pH do meio reacional, condutividade e potencial redox conforme métodos preconizados por APHA (2005). As medições de pH, condutividade foram realizadas com os seguintes equipamentos: pHmetro (Tecnal Tec 3MP) e condutivímetro (mCA 150P).

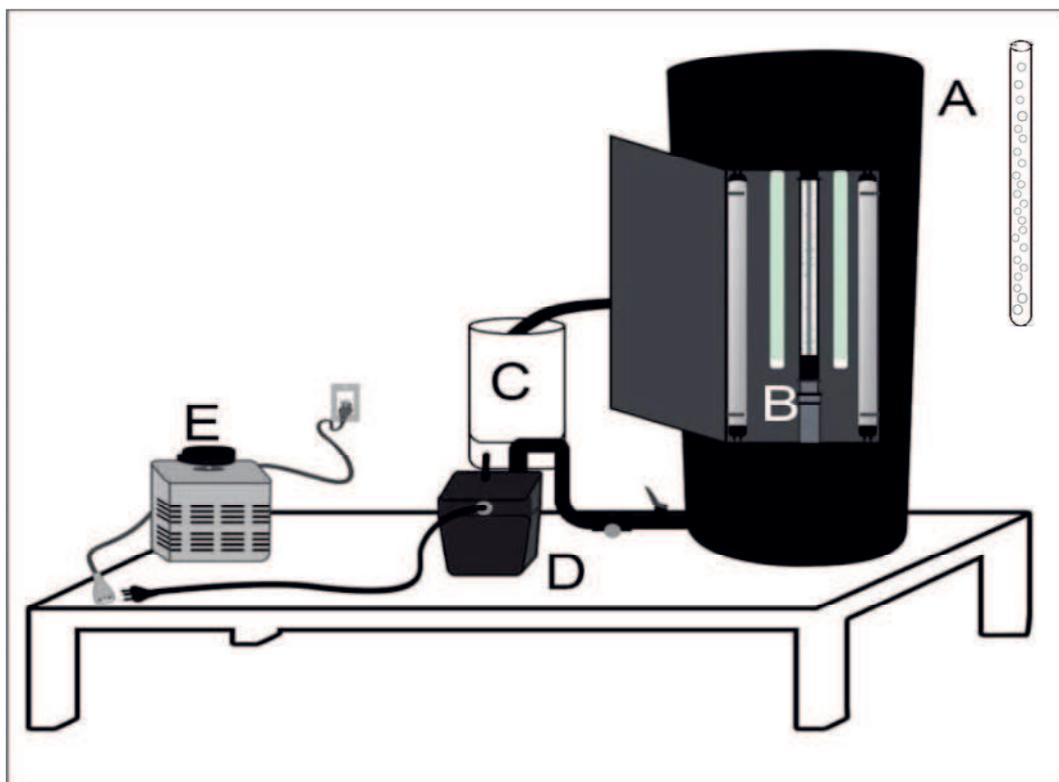
4.3 Descrição geral do sistema experimental

Os ensaios de degradação foram realizados, em escala de bancada, em um reator fotocatalítico projetado para operar em regime contínuo com recirculação da fase líquida. O mesmo composto por um cano de PVC (A) de 70 cm de altura e 30 cm de diâmetro, onde foram acopladas 4 lâmpadas germicidas medindo 60 cm de comprimento de 15 W cada, com emissão de radiação UV no comprimento de onda de 254 nm. Vale ressaltar que a intensidade luminosa (medida no reator fotocatalítico) gerada pelas 4 lâmpadas germicidas foi de 4,46 mW/cm²; essa radiação foi medida por um radiômetro 9811 (Cole Parmer, EUA) previamente calibrado em 254 nm.

No interior do reator foi acoplado um tubo de quartzo com 50 cm de altura e 4,4 cm de diâmetro (B). Também fazia parte do sistema experimental um tanque de equalização (C), onde foi adicionada a água de estudo, e uma bomba peristáltica (D) que foi utilizada para promover a recirculação contínua da fase líquida, a qual passava pelo tubo de quartzo contendo as esferas de $\text{TiO}_2/\text{Alumina}$. Ademais, a bomba proporcionava a turbulência adequada para as esferas permanecerem suspensas. Por fim, para controlar a vazão da bomba (4,5 L/min), utilizou-se um regulador de tensão (E). Na Figura 4 apresenta-se o desenho esquemático do sistema experimental.

Na segunda etapa do experimento, na qual foi utilizado o sistema UV/ H_2O_2 como catalisador, 5 mM do peróxido de hidrogênio foram adicionados diretamente na solução que estava no tanque de equalização, contaminada com a Ivermectina..

Figura 4- Desenho esquemático do sistema experimental



(A): Cano PVC (B): Tubo de quartzo (C): Tanque de equalização (D): Bomba peristáltica (E): Regulador de tensão.

Fonte: (Autor, 2018)

4.4 Otimização dos parâmetros

Para o início dos ensaios de degradação, fez-se necessária a realização de um ensaio-teste o qual possibilitou estimar os parâmetros ótimos de operação para a degradação da Ivermectina.

4.4.1 Reator fotocatalítico tipo tanque

Os ensaios testes foram executados em um reator do tipo tanque composto por uma câmara de madeira, com volume de 0,39 m³, sendo 0,65 m de altura, 1 m de comprimento e 0,60 m de largura. Vale ressaltar que a câmara possuía três lâmpadas germicidas (tipo FL T8 de 15 W cada, que emitem radiação UV no comprimento de onda de 254 nm), para a medição da irradiação das lâmpadas, foi utilizado um radiômetro, e o sensor do aparelho foi posicionado ao centro do reator após as lâmpadas serem ligadas. Complementando o sistema, uma mesa agitadora da Tecnal TE-141 com o objetivo homogeneizar as esferas e manter o meio reacional oxigenado, a mesma foi colocada dentro da câmara de madeira e comporta 12 erlenmeyers, foram colocado 20 mL da água de estudo contaminada com ivermectina em cada recipiente e a superfície dos recipientes se encontrava a uma distância de 10 cm das lâmpadas,

Foram realizados ensaios, a fim de se verificar qual pH e quantidade ótima do catalisador para a degradação da Ivermectina. Primeiramente, realizou-se o teste variando o pH da solução e a quantidade de catalisador em 20 mL da água de estudo contaminada com ivermectina. O pH trabalhado foi de 3,7,9,11 e a quantidade de catalisador(esferas) foi de 0,1g; 0,15g e 0,2g. As melhores condições encontradas foram pH = 9 e 0,15g de catalisador, que foram utilizado no reator esquematizado na Figura 4, adequando essas condições para um volume maior.

O ensaio com UV/H₂O₂ foi realizado para efeito comparativo nas mesmas condições que o ensaio com as esferas, porém com a adição de 5% de peróxido de hidrogênio a água de estudo contaminada com Ivermectina.

O catalisador utilizado no primeiro ensaio foi o dióxido de titânio (TiO₂), um pó branco que pode ser utilizado suportado ou em suspensão, o mesmo foi utilizado sintetizado na forma de esferas, por ser de fácil recuperação e reutilização. Após a

preparação das esferas foram utilizadas 15 g das esferas e colocadas dentro do tubo de quartzo, localizado no interior do reator.

4.4.2 PRODUÇÃO DAS ESFERAS DE TiO_2 /ALUMINA

As esferas foram produzidas e caracterizadas por Lima (2018), no laboratório da EXTRABES. A preparação foi realizada em três etapas, a saber:

(1) PREPARAÇÃO DO GEL

Para a preparação do gel foram pesados 5,13 g de sulfato de alumínio em quatro béqueres, em seguida transferido para um béquer de 100 ml contendo 30 ml de água destilada, e adicionado hidróxido de amônio formando um precipitado branco gelatinoso. O precipitado foi centrifugado por três vezes a 1938,6 G por 15 min, ao término de cada centrifugação foi retirado o sobrenadante e descartado, e o precipitado foi lavado com água destilada para eliminar o excesso de amônia.

(2) PREPARAÇÃO DA SOLUÇÃO VISCOSA

Em outro béquer foi pesado 0,875 g quitosana que foi dissolvida em 50 ml de ácido acético 5% v/v, essa solução permanece por 20 minutos em um agitador magnético em agitação para obtenção de uma solução viscosa incolor.

(3) FORMAÇÃO DAS ESFERAS

No béquer contendo o gel, foram adicionados 150 μL ácido nítrico e 1,5 g dióxido de titânio, e a solução viscosa foi adicionada aos poucos até obter um volume final de 30 ml. Em seguida, preparou-se uma solução 50% v/v de hidróxido de amônio e água, esta solução será responsável pela coagulação das esferas.

As esferas foram preparadas a partir da mistura compósita de TiO_2 /Alumina e gotejada em uma solução coagulante bifásica que permite o amortecimento da gota e em seguida coagulação para formação da esfera. A solução bifásica compreende uma mistura heterogênea de duas fases: uma fina camada de cicloexano, que promove o amortecimento das esferas, e a fase de coagulação formada por 300 ml de uma solução 50% v/v de hidróxido de amônio.

O gotejamento é realizado por uma bomba peristáltica, com uma mangueira siliconada de 1,1 mm de diâmetro. Após gotejamento da mistura compósita de Alumina/TiO₂, as esferas são recolhidas através de uma peneira, colocadas em placas de Petri, e levadas para estufa a 100° C por 24hs, depois do tempo de secagem, são colocadas na mufla onde são calcinadas a 700°C com taxa de aquecimento de 5°C durante 2 horas com taxa de resfriamento de 30°C min⁻¹, as esferas possuem diâmetro 2 mm após a calcinação.

4.5 Validação do método

Os métodos utilizados nesse trabalho foram adaptados da *British Pharmacopeia*, 2009, que recomenda o uso da cromatografia líquida de alta eficiência para validar o método de determinação da Ivermectina.

Para a validação do método foi utilizado um Cromatógrafo Líquido de Alta Eficiência - UHPLC 3000 - da marca Thermo Scientific, acoplado a um Espectrômetro de Massas - LCQ Fleet, para definir a proporção de constituintes na fase móvel e as concentrações inicial e final de Ivermectina após o processo fotocatalítico.

O documento DOQCGCRE - 008, 2011, do INMETRO descreve que a curva de calibração deve conter de seis a oito níveis de calibração. Inicialmente, foi preparado uma solução padrão de Ivermectina na concentração de 10 mg/L em água para ser utilizado no cromatógrafo líquido a partir da solução estoque preparada em metanol . A partir desta solução, diluições foram feitas a fim de se obter as seguintes concentrações: 100, 250, 500, 750, 1000, 2000 e 3000 µg/L.

Foram otimizados os parâmetros de operação do espectrômetro de massa e, em seguida, do cromatógrafo. Na tabela 2 são apresentados os parâmetros utilizados na análise e determinação de Ivermectina antes e após os ensaios de degradação.

Tabela 2- Parâmetros de operação do Espectrômetro de Massas e do Cromatógrafo.

Espectrômetro de Massas e Cromatógrafo	
Polarização	ESI +
Voltagem do spray	5000 V
Temperatura do vaporizador	378°C
Temperatura do capilar	350°C
Comprimento de onda da lâmpada	254 nm
Coluna cromatográfica	Fase reversa C18, 150 x 2.1 mm, 3 µm
Modo de eluição	Isocrático
Fase móvel	30% de H ₂ O/ 70%Metanol
Vazão do eluente	0,2 mL/min
Volume de injeção	50 µL
Temperatura da coluna	50°C
Temperatura do amostrador	30°C
Gases utilizados	Nitrogênio e Hélio

Fonte: Autor, 2018.

A definição do método de análise da Ivermectina, nas condições analíticas encontradas, foi executada nas seguintes etapas:

4.5.1 Curva de Calibração

Foram preparados sete padrões nas concentrações 100, 250, 500, 750, 1000, 2000 e 3000 µg/L, diluídos em água Mili-Q e realizada à curva de calibração. A otimização da metodologia permitiu avaliar os seguintes parâmetros: temperatura do forno, a temperatura da célula do detector, composição e fluxo da fase móvel e comprimento de onda.

4.5.2 Otimização dos parâmetros do espectrômetro de massas

Para otimizar as condições no espectrômetro de massas foram feitas infusões, ou seja, injeção direta no espectrômetro de massas com solução analítica padrão individual de 1,0 mg/L da Ivermectina. A partir das infusões, foram definidos: o modo de ionização da fonte (eletrospray positivo ou eletrospray negativo), a voltagem do cone e a energia de colisão, a temperatura da fonte, a temperatura e a vazão do gás de dessolvatação para secagem do solvente e a voltagem do capilar e do cone extrator. Após a definição destas condições, foram selecionados os íons a serem monitorados para quantificação da ivermectina. Uma vez definidas as melhores condições foi feita a validação do método. Neste trabalho, os parâmetros utilizados para a validação dos métodos analíticos foram: curva analítica, linearidade, limite de detecção, limite de quantificação, exatidão (recuperação) e precisão (repetitividade e precisão intermediária) (BRASIL, 2003; RIBANI *et al.*, 2004; INMETRO, 2003).

A validação foi realizada com base na Resolução ANVISA RE nº 899, de 29/05/2003. É uma exigência na prática de análises químicas, e tem como objetivo demonstrar que o método é apropriado para a finalidade pretendida, ou seja, garantir, através de estudos experimentais, que o método atenda às exigências das aplicações analíticas, assegurando a confiabilidade dos resultados (EURACHEM, 1998; BRASIL, 2003).

4.6 Ensaio de Degradação

Para a realização dos ensaios, foi preparada uma solução de 100 mg/L com a Ivermectina (dihidroavermectina B_{1a} + 22,23-dihidroavermectina B_{1b}), marca Sigma-Aldrich®, 90% pureza, CAS: 70288-86-7. A solução de Ivermectina foi diluída em metanol HPLC grau gradiente marca MERCK, pureza 99.9 %, armazenada em frasco âmbar e estocada no refrigerador (T = 4 °C).

Para cada ensaio foi necessária a preparação de 2 litros da água de estudo contaminada com 1 mg/L de Ivermectina, ou seja, adicionou-se uma fração do volume 1500 mL de água destilada em um balão de 2000 mL e 20 mL da solução estoque (100 mg/L), por fim completou-se e aferiu-se o balão. Para ajustar o pH=9 foram utilizadas o Ácido Clorídrico 1N e o Hidróxido de Sódio 1N.

O ensaio com o peróxido de hidrogênio foi realizado para efeito de comparação, e utilizou o peróxido de hidrogênio na concentração de 5mM na presença de radiação ultravioleta, nas mesmas condições do ensaio realizado com as esferas.

Em todos os ensaios de degradação do fármaco, as lâmpadas UV eram ligadas com antecedência até atingirem o comprimento de 254 nm. Após 30 minutos, as lâmpadas eram desligadas para que as esferas fossem colocadas dentro do tubo de quartzo e, posteriormente, ligadas para que o ensaio fosse iniciado.

As amostras eram coletadas em tempos pré-determinados, a saber: 10, 20, 30, 40, 60, 80, 100, 140 e 180 minutos. Ao final do tempo de degradação desejado media-se o pH do meio, a condutividade e o potencial redox, e cada amostra coletada era filtrada com microfiltro de fibra de vidro (Schleicher & Schuell GF 52-C, de 0,45 μm) de porosidade, para remoção da maior parte de TiO_2 da solução. As amostras foram condicionadas em vials (2 ml) e submetidas à análise cromatográfica.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Validação do Método

A validação deve garantir, por meio de estudos experimentais que o método analítico desenvolvido atenda aos seus propósitos em conformidade com as exigências das aplicações analíticas, assegurando a confiabilidade dos resultados (ANVISA, 2003).

Os parâmetros encontrados para a validação do método foram: especificidade - seletividade, linearidade, precisão, limite de detecção, limite de quantificação, intervalo e exatidão, que a seguir serão apresentados.

5.1.1. Especificidade-seletividade:

É a capacidade que o método possui de detectar e discriminar o analito de interesse na presença de outros componentes da matriz tais como impurezas, produtos de degradação e componentes da matriz. Além disso, se a seletividade não for verificada, outros parâmetros, como a linearidade, a exatidão e a precisão, podem ser comprometidos (INMETRO, 2011; RIBANI et al., 2004).

O modo de varredura utilizado foi o Select Ion Monitoring (SIM), o que permite o íon ser previamente selecionado pelo operador tornando o método seletivo. O método foi considerado seletivo, pois obedece às recomendações da Resolução - RE nº 899, de 29 de maio de 2003 da ANVISA, que considera a seletividade através da coleta do composto de interesse por técnica cromatográfica.

5.1.2. Linearidade:

É a capacidade de um método analítico de demonstrar que os resultados obtidos são diretamente proporcionais à concentração do analito na amostra, dentro de um intervalo especificado, são necessários no mínimo 5 de concentração para construí-lo. A regressão linear dos pontos nesse gráfico nos fornece a curva analítica (INMETRO, 2011).

Para construção da curva de calibração, foram preparados 7 padrões a partir de uma solução estoque de 10 mg/L com água purificada obtida em sistema Milli-Q,

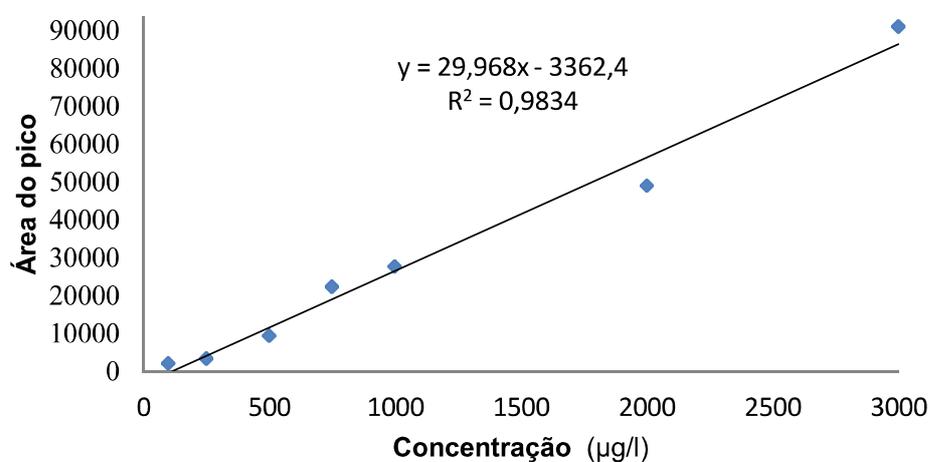
após esta etapa foram feitas seis injeções no HPLC-MS para cada padrão de diferentes concentrações. A Tabela 2 a seguir apresenta as concentrações e a média das injeções para cada padrão.

Tabela 3 - Concentrações dos padrões e a média das injeções

Concentração (µg/L)	Média para as 6 injeções
100	1859
250	3236
500	9327
750	22268
1000	27626
2000	49555
3000	90914

A linearidade foi avaliada tomando como referência o R^2 da curva de calibração que foi 0,9834, atendendo ao critério de validação da ANVISA ($R^2 \geq 0,99$) (ANVISA 2012), indicando uma menor dispersão dos dados experimentais e consequentemente uma boa linearidade. A curva de calibração foi construída utilizando a área média das injeções de cada concentração em função da concentração teórica. A equação da reta obtida foi de $y = 29,968x - 3362,4$.

Figura 5- Curva de calibração para a Ivermectina para HPLC



5.1.3. Precisão

A precisão é a medida que avalia a concordância entre os valores experimentais obtidos pela execução repetida do procedimento em uma mesma amostra em condições definidas. Para obtenção deste parâmetro procedeu-se com o método da Repetitividade (precisão intra-corrida) com 6 repetições de cada concentração descrita na Resolução n° 833 de 2003 da ANVISA.

A precisão de um método analítico pode ser expressa como o desvio padrão ou desvio padrão relativo (coeficiente de variação) de uma série de medidas.

Assim temos:

$$DPR = \frac{DP}{CMd} \times 100\%$$

Em que, DP é o desvio padrão e CMd a concentração média determinada.

Tabela 4- Valores de concentração, área, média de injeções, desvio padrão e coeficiente de variação.

Área									
Conc. (µg/l)	1°	2°	3°	4°	5°	6°	Média	Desvio padrão	CV%
100	1501	1604	1873	1923	2431	1822	1859	324,36	17,45
250	3098	2746	29,07	3685	3481	3496	3236	373,28	11,54
500	9351	8716	9722	9479	9719	8974	9327	407,78	4,37
750	24510	22862	21909	19332	22150	22845	22268	1.701,60	7,64
1000	31653	26282	27924	24649	27093	28155	27626	2.346,74	8,49
2000	48300	49610	49575	49502	48007	49105	49555	624,13	1,26
3000	80867	89848	89303	84578	114045	86847	90914	11.801,61	12,98

Verificou-se a concordância dos dados frente à análise de amostras submetidas às mesmas condições de análise: analista, equipamento, mesmo laboratório, estando dentro das normas estabelecidas pela ANVISA (2003), pois é aceitável uma precisão de até 20% para matrizes complexas, sendo assim, o método apresenta boa precisão, pois a precisão ficou na faixa de 1,26 a 17,45%.

5.1.4. Exatidão

A exatidão de um método analítico é a proximidade dos resultados obtidos pelo método em estudo em relação ao valor verdadeiro. Esse parâmetro deve ser verificado a partir de, no mínimo, 9 (nove) determinações contemplando o intervalo linear do procedimento, ou seja, 3 (três) concentrações, baixa, média e alta, com 3 (três) réplicas cada. A exatidão é expressa pela relação entre a concentração média determinada experimentalmente e a concentração teórica correspondente.

Assim temos:

$$Exatidão = \frac{\text{Concentração média experimental}}{\text{Concentração teórica}} \times 100\%$$

Tabela 5- Valores área do pico, concentração do analito e exatidão

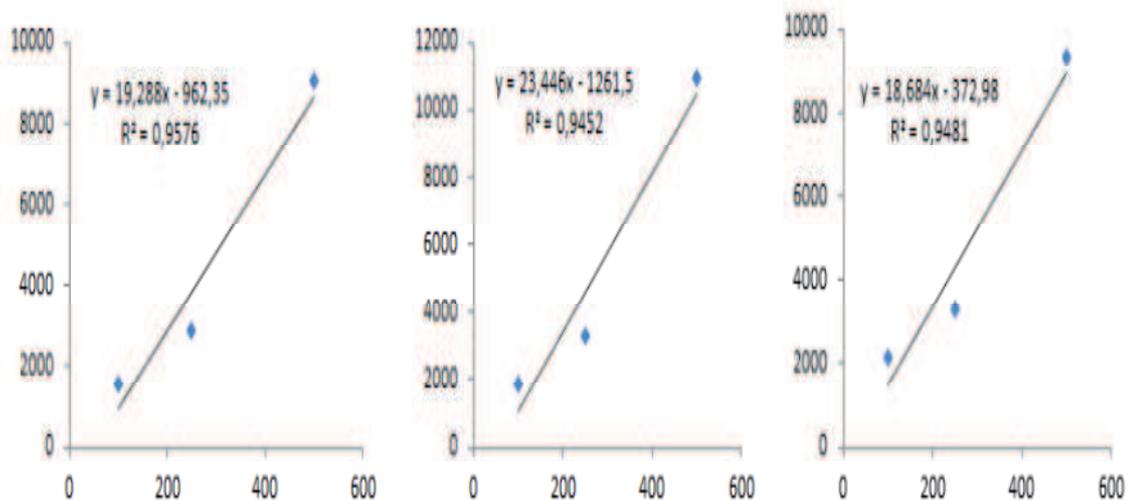
Exatidão								
Conc. Teórica (µg/L)	Conc. 1	Conc.2	Conc.3	Conc.4	Conc.5	Conc.6	Média	Exatidão
250	175,516	203,448	205,233	234,358	260,547	195,223	212,39	84,95
1000	1154,888	978,106	1032,146	924,361	1004,822	1039,750	1022,345	102,23
3000	2741,844	3070,347	3611,958	2896,884	3866,776	2971,580	3193,231	106,44

Adotou-se como critério de aceitação o intervalo de exatidão de 80-120%, conforme foi estabelecido pela ANVISA (2003).

5.1.5. Limite de Detecção

É a menor quantidade do analito presente em uma amostra que pode ser detectada, porém não necessariamente quantificada, sob as condições experimentais estabelecidas. O limite de detecção é estabelecido por meio da análise de soluções de concentrações conhecidas e decrescentes do analito, até o menor nível detectável. Desta forma foram desenvolvidas três curvas de calibração com os padrões de 100, 250 e 500 µg/L, e em seguida obtidas de cada curva uma equação da reta, como apresentado na Figura 7.

Figura 6- Curvas para obtenção do limite de detecção



Fonte: Autor, 2018

Emprega-se agora na formula as equações das retas obtidas para calcular o limite de detecção

$$LD = \frac{DPa}{IC} \times 3$$

Em que, DPa é o desvio padrão do intercepto com o eixo do Y de no mínimo 3 curvas de calibração construídas contendo concentrações próximas ao suposto limite de quantificação, IC é a inclinação da curva de calibração.

Tabela 6- Dados para o cálculo do limite de detecção

Parâmetro	Valor
Coef. Linear curva A	962,35
Coef. Linear curva B	1261,5
Coef. Linear curva C	372,98
Desvio padrão entre Coef. Linear das curvas A, B e C.	452,09
Coef. Angular da curva de Calibração	29,983

Fonte: Autor, 2018

Segue:

$$LD = \frac{452,09}{29,983} \times 3$$

$$LD = 45,23 \mu g/L$$

Desta forma 45,23 $\mu g/L$ é a menor quantidade detectável de Ivermectina para este método. Os dados usados para determinar o limite de quantificação são os mesmos que o do limite de detecção.

5.1.6. Limite de Quantificação

É a menor quantidade do analito em uma amostra que pode ser determinada com precisão e exatidão aceitáveis sob as condições experimentais estabelecidas, é um parâmetro determinado, principalmente, para ensaios quantitativos de impurezas, produtos de degradação em fármacos e produtos de degradação em formas farmacêuticas e é expresso como concentração do analito (por exemplo, porcentagem p/p ou p/V, partes por milhão) na amostra.

O limite de quantificação é estabelecido por meio da análise de soluções contendo concentrações decrescentes do fármaco até o menor nível determinável com precisão e exatidão aceitáveis. Pode ser expresso pela equação 1.

$$LQ = \frac{DP \times 10}{IC} \quad \text{Equação 1}$$

Em que, DP é o desvio padrão do intercepto com o eixo do Y de, no mínimo, 3 curvas de calibração construídas contendo concentrações do analito próximas ao suposto limite de quantificação, IC é a inclinação da curva de calibração.

Segue:

$$LQ = \frac{452,09}{29,983} \times 10$$

$$LQ = 150,78 \mu\text{g/L}$$

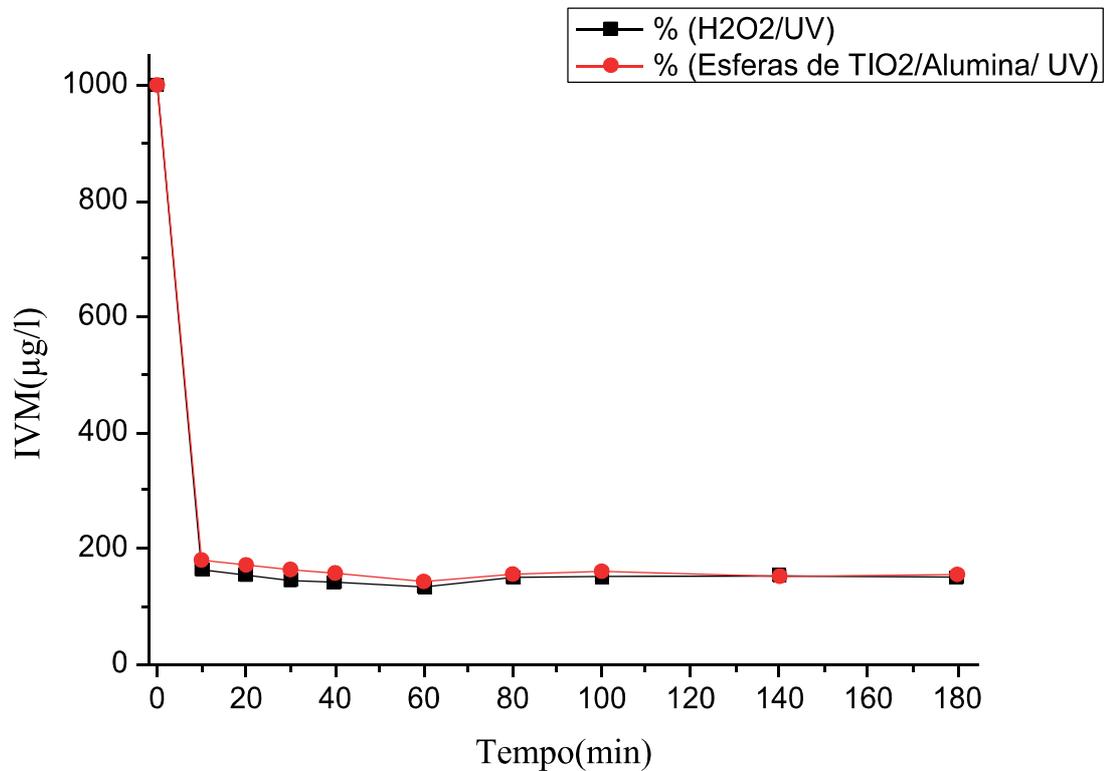
Observa-se então, que 150,78 $\mu\text{g/L}$ correspondem à quantidade mínima de Ivermectina que pode ser quantificado por este método com exatidão e precisão.

5.2 ENSAIO DE DEGRADAÇÃO

O ensaio de degradação foi realizado em um reator fotocatalítico, foram tratados 2 litros da solução contendo o fármaco na concentração de 1 mg/L e pH =9 que foi escolhido após o teste de otimização de parâmetros, cada amostra foi coletada em diferentes tempos, o reator possui 4 lâmpadas de radiação UV com emissão de 254 nm, um tubo de quartzo no seu interior. Foram realizados dois ensaios um com esferas de TiO_2 /Alumina e o outro UV/ H_2O_2 , todos nas mesmas condições, o experimento com UV/ H_2O_2 foi realizado para efeito comparativo e não obteve resultados muito diferente do com as esferas.

No primeiro ensaio utilizou 15 gramas de esferas e o pH da água de estudo contaminada com Ivermectina foi de pH= 9, que foi ajustado com soluções diluídas de HCl e NaOH. O segundo ensaio foi realizado nas mesmas condições do primeiro, utilizando o peróxido de hidrogênio na concentração de 5mMol. A figura 7 mostra a comparação dos dois experimentos.

Figura 7- Degradação de ivermectina por fotocatalise com esferas de TiO_2 /Alumina e peróxido de hidrogênio



Observa-se que a degradação em ambos os ensaios foi elevada nos primeiros 10 minutos de reação, apresentando uma queda a partir de 20 minutos mantendo-se constante. A eficiência de degradação com as esferas de TiO_2 /Alumina foi elevada ultrapassando 70% na oxidação do composto.

De acordo com Dal Bosco (2012) que utilizou o TiO_2 suspenso obteve uma taxa de degradação elevada no início da reação, apresentando uma queda a partir de 60 s. É possível que isso ocorra devido à formação de subprodutos que passam a competir com as moléculas de ivermectina pelos radicais hidroxila.

Na degradação de ivermectina por meio do processo de peroxidação assistida por radiação ultravioleta ($\text{UV}/\text{H}_2\text{O}_2$), a degradação de ivermectina ocorreu também nos primeiros 10 minutos de reação degradaram-se mais de 65% de ivermectina, após esse período, a taxa de reação tornou-se constante e muito baixa. Resultados semelhantes foram obtidos por Elmolla e Chaudhuri (2009), que avaliaram a degradação dos antibióticos beta-lactâmicos amoxicilina, ampicilina e cloxacilina em solução aquosa pelo processo de peroxidação e observaram que a máxima degradação dos fármacos ocorreu nos primeiros minutos de reação.

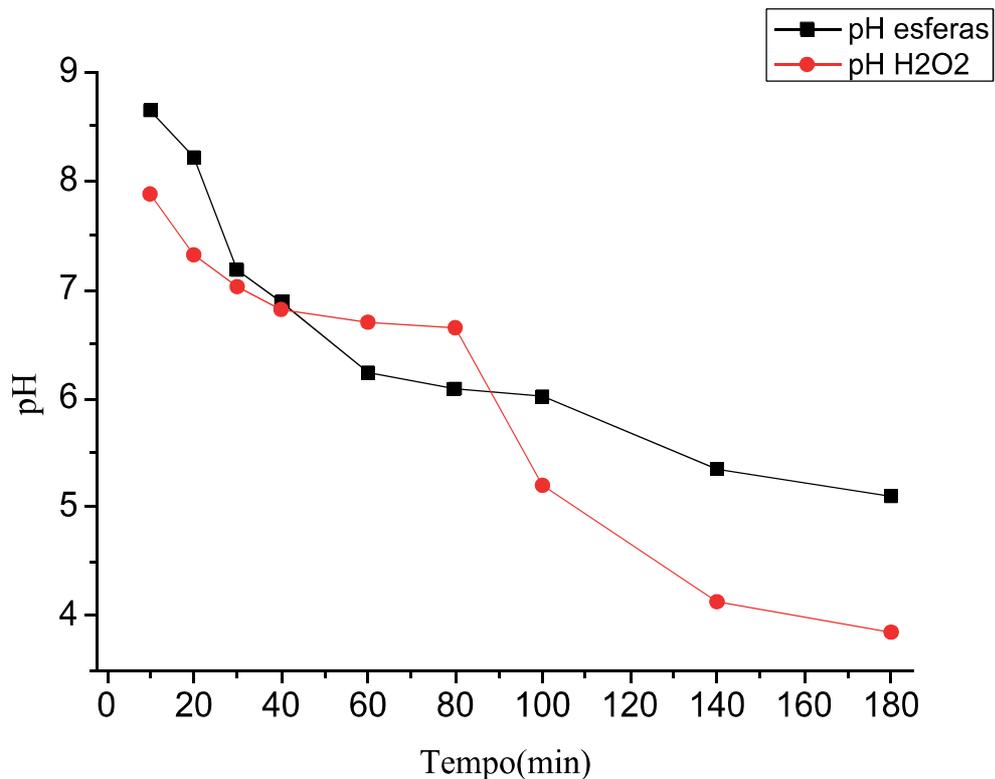
De acordo com Dal Bosco (2012) com a concentração de 5 mM de H_2O_2 as remoções foram superiores a 65%, no início da reação.

5.3 PARÂMETROS MONITORADOS NO PROCESSO DE DEGRADAÇÃO

5.3.1 Potencial Hidrogeniônico (pH)

Conforme observado na Figura 8, houve uma variação significativa do pH em função do tempo. Após 40 minutos de oxidação para o ensaio com as esferas e com (UV/ H_2O_2) no reator fotocatalítico se obteve pH ácido. Então com o aumento do tempo de oxidação no reator houve uma redução do pH, essa redução do pH pode ser explicado de acordo com o princípio de ativação da molécula do semiconductor, onde ocorre a quebra da molécula da água gerando radicais hidroxilas e liberando íons H^+ acidificando o meio.

Figura 8- Variação do pH em função do tempo utilizando as esferas de $TiO_2/Alumina$ e (UV/ H_2O_2) em um reator fotocatalítico



Para os dois ensaios os resultados iniciou-se com pH 9 e em 30 minutos de ensaio apresentam pH 7 para ambos, após nota-se para o teste com UV/ H_2O_2 uma diminuição do pH até 3,8, já para as esferas o menor valor fica entre 5,0 e 5,5. A

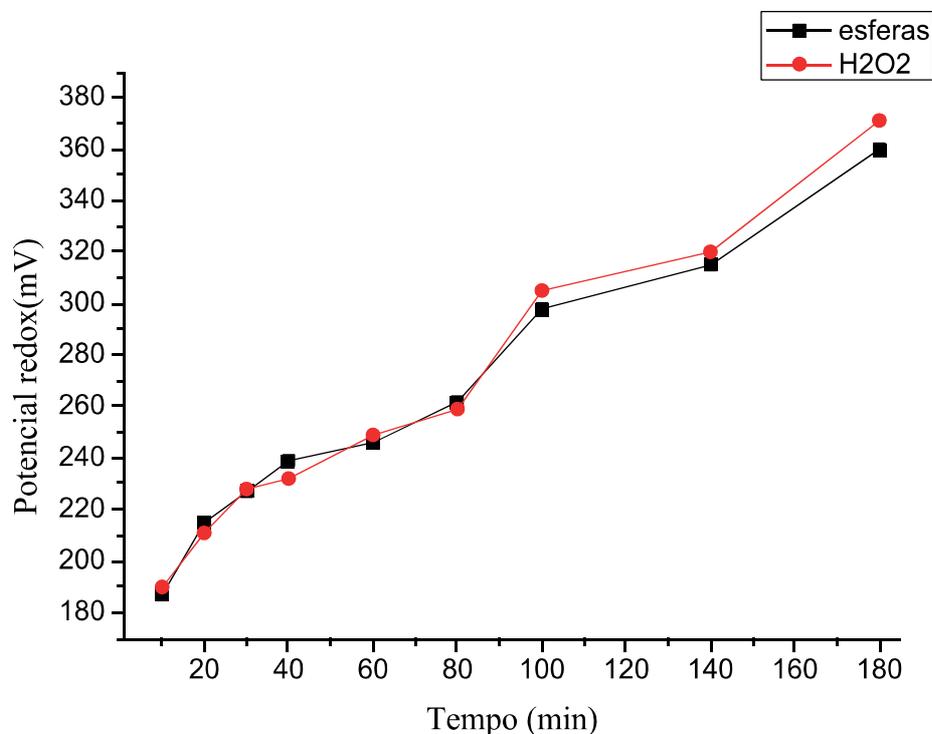
taxa de fotólise do H_2O_2 pode ser influenciada pelo pH, sendo mais efetiva em pH alcalino que foi o que apresentou maior capacidade de degradação ao longo dos 10 minutos de oxidação, após esse tempo manteve-se constante a degradação isso é explicado pois em meio neutro ou básico, segundo Silva (2012), radicais hidroxila $\text{OH}\cdot$ são gerados facilmente devido a maior presença de íons hidróxido.

Segundo Miranda (2016) é de se esperar uma baixa degradação da Ivermectina em pH ácido utilizando o processo oxidativo UV/ H_2O_2 pois para que a fotodegradação de compostos orgânicos é necessário um meio básico para que as etapas de hidroxilação, desidrogenação e rupturas das ligações sejam favorecidas.

5.3.2 Potencial Redox (mV)

É um importante parâmetro para reações de oxidação, pois indica a tendência de uma espécie química adquirir elétrons e, desse modo, ser reduzida. Conforme observado na Figura 9.

Figura 9- Variação do potencial redox em função do tempo utilizando as esferas de $\text{TiO}_2/\text{Alumina}$ e (UV/ H_2O_2) em um reator fotocatalítico



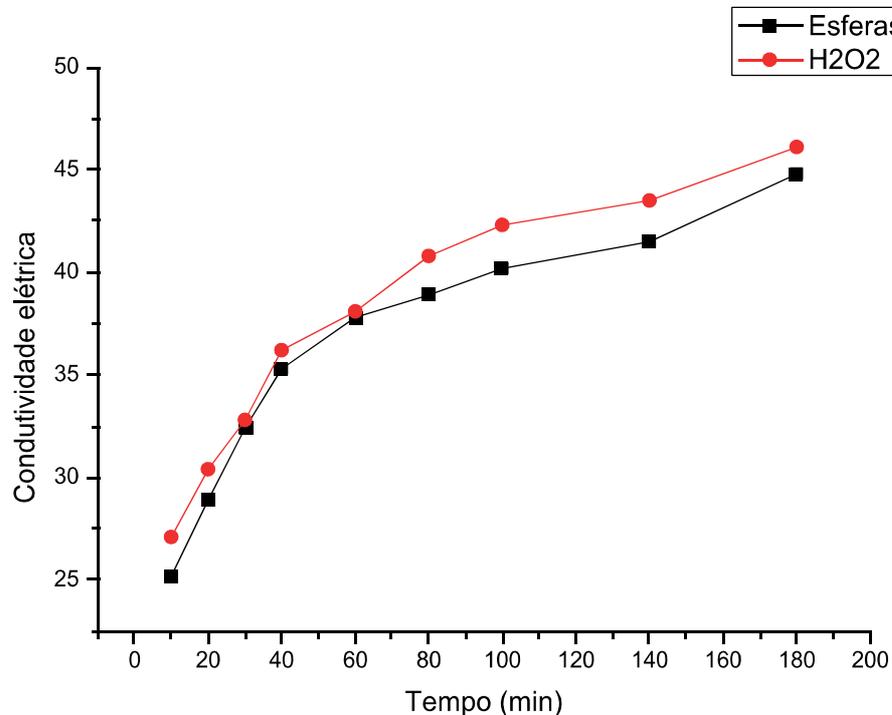
Os potenciais redox iniciais das águas de estudo foram de 128 e 145 mV. Foi observado para ambos os ensaios que quando o pH diminuía se tornando ácido, apresentou um potencial redox com valor máximo de 360 mV com as esferas

enquanto para 5mM de H_2O_2 371 mV. Sousa (2010) descreve que quanto maior o potencial, maior será a capacidade desse meio para oxidação da matéria orgânica. O fato do pontencial redox aumentar em pH básico se explica pelo decaimento gradual do pH.

5.3.3 Condutividade elétrica

A condutividade elétrica (CE) é a capacidade que a água tem de conduzir corrente elétrica e está associada à presença de íons. O parâmetro condutividade elétrica não determina, especificamente, quais os íons que estão presentes em determinada amostra de água, mas pode ser um indicador importante de possíveis fontes poluidoras (ZUIN, IORIATTI e MATHEUS, 2009). Segundo Andrade Júnior et al. (2006), águas que apresentam condutividade maior que $300 \mu\text{S}/\text{cm}$ têm seu uso restrito para a irrigação.

Figura 10- Variação da condutividade elétrica em função do tempo utilizando as esferas de $\text{TiO}_2/\text{Alumina}$ e $(\text{UV}/\text{H}_2\text{O}_2)$ em um reator fotocatalítico

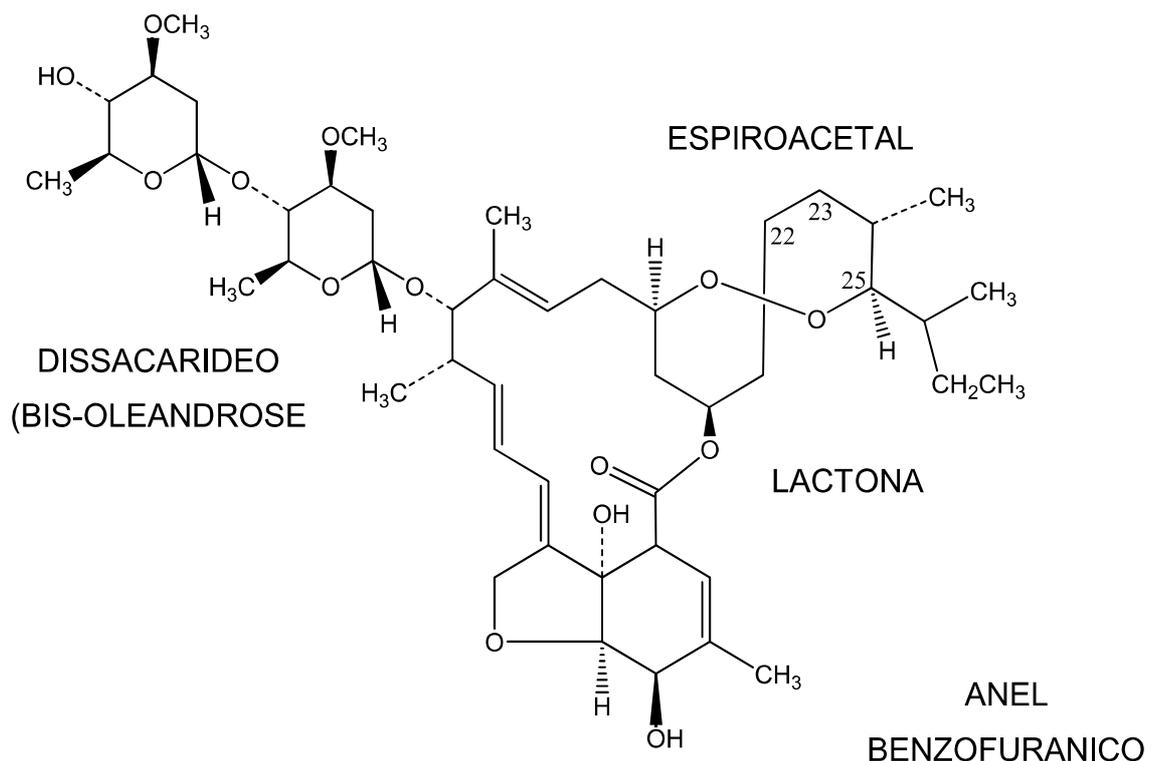


Observa-se que quando houve a diminuição dos valores de pH do meio a condutividade aumentou, isto pode ser devido ao fato do número médio das moléculas orgânicas dissolvidas ou carregadas eletricamente terem aumentado, provavelmente pela quebra das ligações (degradação) promovida pelos tratamentos.

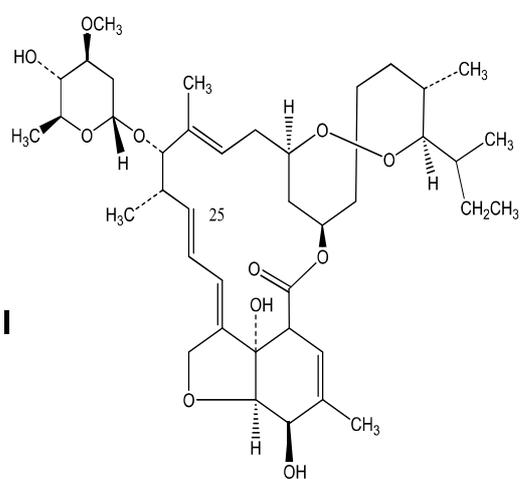
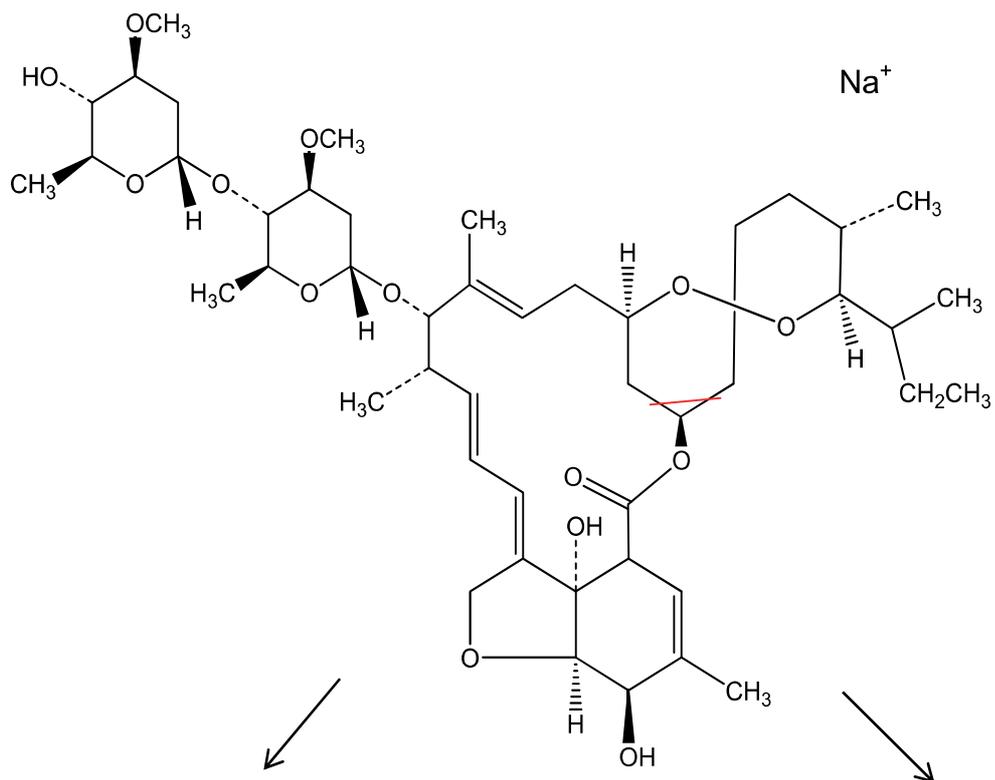
5.4 IDENTIFICAÇÃO DE SUBPRODUTOS

A ivermectina é uma mistura de homólogos e contém 80% de 5-O-dimetil-22,23-dihidro-avermectina A1a e 20% de 5-O-dimetil-25-di (1-metilpropil)-22,23-dihidro-25-(1-metiletil) avermectina A1a que é o componente secundário. Possuem como fórmulas e peso moleculares $C_{48}H_{74}O_{14}$ = 875g/mol e $C_{47}H_{72}O_{14}$ =861g/mol. A molécula da ivermectina ao chegar ao espectrômetro, é fragmentada em íons menores (íons filhos), para detectar esses fragmentos gerados utilizou um espectrômetro de massa no modo positivo por ter características levemente básicas, na faixa de massa de 100 a 1000 m/z.

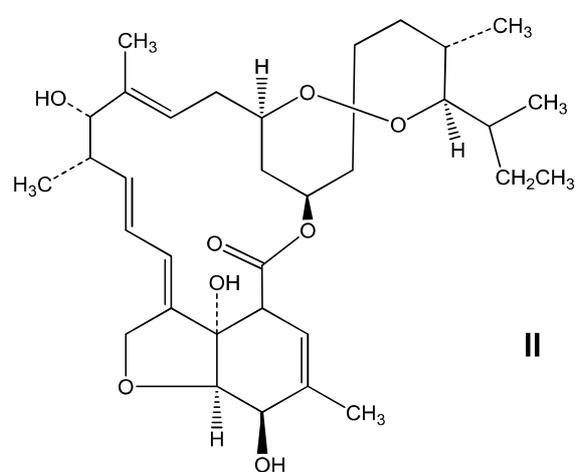
Figura 11- Estrutura Ivermectina



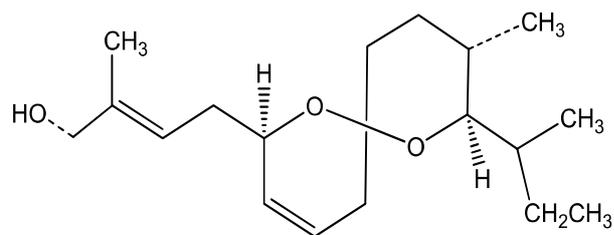
Fonte: MOREIRA, 2014.



Chemical Formula: $\text{C}_{40}\text{H}_{62}\text{O}_{11}$
Exact Mass: 718,43



Chemical Formula: $\text{C}_{33}\text{H}_{50}\text{O}_8$
Exact Mass: 574,35



Chemical Formula: $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_3$
Exact Mass: 296,24

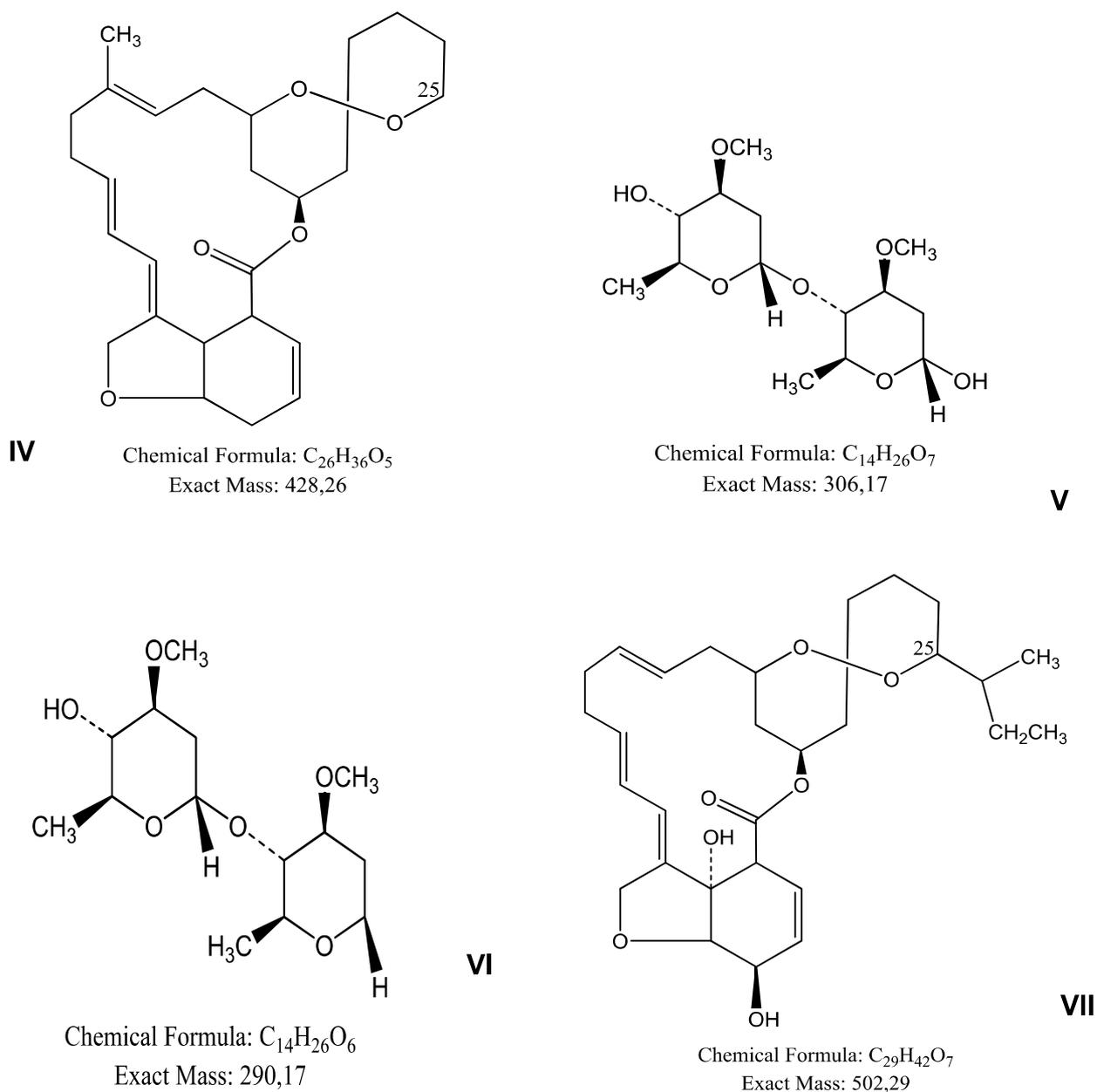


Figura 12- Fragmentos de ivermectina (homologo H_2B_{1a}).

Após a ionização forma um aduto de sódio precursor ($M + Na^+$ $m/z = 898$) correspondente a fórmula molecular $C_{48}H_{74}O_{14}Na$. Os principais fragmentos da ivermectina ocorrem à perda de uma unidade monossacarídica e a perda de uma unidade dissacarídica que estão representados nos fragmentos I e II com massas molares 718,43 e 574,35 respectivamente. O resumo da fragmentação da ivermectina com os dois tipos de processos oxidativos usados durante os ensaios está representado na Figura 12 e abaixo na tabela 2 estão os nomes dos respectivos fragmentos. As fórmulas moleculares dos fragmentos estão em concordância com

trabalhos publicados (Escalada et al., 2008; Jesus 2007; Raich-Montiu et al., 2008; Prasse et al., 2009; Miranda 2016).

A perda da porção dissacarídica produz o aglicona, que sofre um rearranjo do tipo McLafferty para produzir um $m/z=296,24$. O rearranjo de McLafferty fragmentação importante dos ésteres que tem como resultado o pico (mais significativo de ésteres metílicos de cadeia linear na faixa de C6 a C26, éster de metila de ocorre na quebra da ligação em relação ao grupo carbonila).

Tabela 7- Fragmentos da Ivermectina

Formula molecular	Massa Molar	Nome IUPAC
C₄₃H₆₆O₁₄	806,45	(2aE,2a1S,4E,6S,7S,8E,11R,15S,19R,24R,24aR)-2a1,24-dihydroxy-7-(((2R,4S,5S,6S)-5-(((2S,4S,5S,6S)-5-hydroxy-4-methoxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-4-methoxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-6,8,15,23-tetramethyl-2a1,6,7,10,11,14,15,16,17,18,19,21a,24,24a-tetradecahydro-2H,21H-11,19-methano[1,2,9]trioxacyclodocosino[13,12,11benzofuran-21-one
C₂₆H₃₆O₅	428,26	(2aZ,4E,8E,19R)-8-methyl-2a1,6,7,10,11,14,15,16,17,18,19,21a,24,24a-tetradecahydro-2H,21H-11,19-methano[1,2,9]trioxacyclodocosino[13,12,11-benzofuran-21-one
C₁₄H₂₆O₇	306,17	(2R,4S,5S,6S)-5-(((2S,4S,5S,6S)-5-hydroxy-4-methoxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-4-methoxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-ol
C₃₃H₅₀O₈	574,35	(2aE,2a1S,4E,6S,7S,8E,11R,14R,15S,19R,24R,24aR)-14-(sec-butyl)-2a1,7,24-trihydroxy-6,8,15,23-tetramethyl-2a1,6,7,10,11,14,15,16,17,18,19,21a,24,24a-tetradecahydro-2H,21H-11,19-methano[1,2,9]trioxacyclodocosino[13,12,11-benzofuran-21-one

C₁₄H₂₆O₆	290,17	(2S,3S,4S,6S)-4-methoxy-6-(((2S,3S,4S)-4-methoxy-2-methyltetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)-2-methyltetrahydro-2H-pyran-3-ol
C₂₉H₄₂O₇	502,29	(2aE,2a1S,4E,8E,19R,24R)-14-(sec-butyl)-2a1,24-dihydroxy-2a1,6,7,10,11,14,15,16,17,18,19,21a,24,24a-tetradecahydro-2H,21H-11,19-methano[1,2,9]trioxacyclodocosino[13,12,11-benzofuran-21-one

6 CONCLUSÃO

- O método analítico foi validado e demonstrou seletividade, linearidade, precisão e exatidão aceitáveis de acordo com os critérios estabelecidos pela RE nº 899, de 29 de maio de 2003 e encontra-se dentro de uma variação permitida para a aplicação pretendida, assegurando assim a confiabilidade dos resultados.
- Construiu-se um reator fotocatalítico contínuo com recirculação, e durante os experimentos o reator mostrou-se eficiente na degradação da ivermectina além de ter baixo custo, fácil manuseio e manutenção.
- O processo de peroxidação apresentou 65% de degradação do fármaco. Já em relação às esferas obteve uma maior degradação acima de 70% comprovando a eficiência da mesma indicando que as moléculas de ivermectina são extremamente sensíveis à radiação ultravioleta (UVC-254 nm).
- A análise dos subprodutos formados permitiu constatar que os tratamentos estudados possibilitaram a degradação da molécula da ivermectina em moléculas mais simples. Mas são necessários testes de toxicidade para avaliar a toxicidade do efluente tratado.

REFERÊNCIAS

ABNT, Associação Brasileira de Normas Técnicas. **Ecotoxicologia Aquática - Toxicidade aguda - Método de Ensaio com *Daphnia* spp (Cladocera, Crustácea)**, NBR 12713, 2015.

Alves, N. E. (2014). Otimização e validação de metodologia para determinação de Ivermectina em amostras de leite. Dissertação de mestrado, Universidade de Brasília, Brasília, 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.

ANDREOZZI, R.; Caprio, V.; Insola, A. & Martota, R. (1999). **Advanced oxidation proceses (AOP) for water purification and recovery**. *Catalysis Today* 53, 51-59. ISSN 0920- 5861.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA), **Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos**. Diário Oficial da República Federativa do Brasil., Resolução RE nº 899 de 29/05/2003, Brasília (DF), 2003.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. República Federativa do Brasil. **Logística Reversa para o descarte de medicamentos**. Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial, Brasília, 2013. 138p.

APHA, AWWA. WPCF. **Standard methods for the examination of water and wastewater**. 17 ed. Washington, DC. American Public Health Association. American Water Works Association, Water Pollution control Federation, 2012.

ANDRADE JÚNIOR, A. S.; SILVA, E.; BASTOS, E.; MELO, F.; LEAL, C. *Uso e qualidade da água subterrânea para irrigação no Semi-Árido piauiense*. *Revista Brasileira de Engenharia Agrícola e Ambiental*. Campina Grande, v. 10, n. 4, p. 873 – 880, 2006.

ARANTES, J.F.M. **Desenvolvimento e validação de métodos para quantificação de ivermectina em medicamentos veterinários**. 2011. 162f. Dissertação de mestrado- Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, 2011.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS—ABNT. NBR ISO/IEC 17025: **Requisitos gerais para competência de laboratórios de ensaio e calibração**. Brasil, 2001.

BARRAGRY T.B. 1994. **Clinical pharmacology of endoparasiticides**, p.104- 110. In: *Ibid.* (ed.) *Veterinary Drug Therapy*. Lea & Febiger, Philadelphia.

- BILA, M. D; DEZOTTI, M. **Fármacos no meio ambiente**. Química Nova, v. 26, n. 4, p.523-530, 2003.
- BRANDT, E. MF. Avaliação da remoção de fármacos e desreguladores endócrinos em sistemas simplificados de tratamento de esgoto(reatores UASB seguidos de pós-tratamento) [dissertação]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2012.
- BILL, R. **Pharmacology for veterinary technicians**. California: A&Chnicians, 1993.
- BRASIL. Ministério do Meio Ambiente, Conselho Nacional do Meio Ambiente – CONAMA.2005. **Resolução N°357, de 16 março de 2005. Dispõe sobre a classificação dos corpos de água e diretrizes ambientais para o seu enquadramento, bem como estabelece as condições e padrões de lançamento de efluentes e dá outras providências**. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 18 de março de 2005.
- BRASIL. Resolução RE nº 899, de 29 de maio de 2003. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), 2003.
- BRITISH PHARMACOPOEIA. Monographs: **Medicinal and Pharmaceutical Substances: Ph Eur Monograph 1336**, I & II: 3298-3304, 2009.
- BRITO, N. N. De.; SILVA, V. B. M. **Processos Oxidativos Avançados e sua aplicação ambiental**. Revista Eletrônica de Engenharia Civil, n.3, v.1, p.36-47, 2012.
- BURG, R.W., MILLER B.M., BAKER E.E., BIRNBAUM J., CURRIE S.A., HARTMAN R., Kong Y.L., MONAGHAN R.L., OLSON G., PUTTER I., TUNAC J.B., WALLICK H., STAPLEY E.O., OIWA R. & Omura S. 1979. **Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: producing organism and fermentation. Antimicrob Agents Chemother.** 15:361-367.
- BUTH, D.F. Degradação fotocatalítica da tetraciclina em solução aquosa empregando TiO₂ suportado. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2009.
- CANGA, A.G.; PRIETO, A.M.S.; LIÉBANA, J.D.; MARTÍNEZ, N.F.; VEGA, M.S.; VIEITEZ, J.G. **The pharmacokinetics and metabolism of ivermectin in domestic animal species**. *The Veterinary Journal*, 179: 25-37, 2009.
- CHABALA J.C., MROZIK H., TOLMAN R.L. ESKOLA P., LUSI A., Peterson L.H., WOODS M. F. & Fisher M.H. 1980. **Ivermectin, a new broad-spectrum antiparasitic agent**. *J. Med. Chemist.* 23:1134-1336.
- CHITTRAKARN, S.; JANCHAWEE, B.; RUANGRUT, P.; KANSENALAK, S.; CHETHANOND, U.; KOBASA, T.; THAMMAPALO, S. **Pharmacokinetics of ivermectin in cats receiving a single subcutaneous dose**. *Research in Veterinary Science*, v. 86, pp. 503-507, 2009.

CORDEIRO, A. C. S.; LEITE, S. G. F.; DEZOTTI, M. Inativação por oxidação fotocatalítica de *Escherichia coli* e *Pseudomonas* sp. **Química Nova**, Vol. 27, No. 5, 689-694, 2004.

DAL BOSCO, S. M. **Degradação de ivermectina por processos oxidativos avançados**. Tese (Doutorado em Engenharia Civil). Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2012.

DALLEGRAVE, A. **Determinação de hormônios estrógenos e progestágenos em amostras ambientais por GC-MS**. 112f. Dissertação (Mestrado em Química) Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, 2012.

DANAHER, M.; HOLWELLS, L.C.; CROOKS, S.R.H.; CERKVENIK-FLAJS, V.; O'KEEFFE M. Review of methodology for the determination of macrocyclic lactone residues in biological matrices. **Journal of Chromatography B**, 844:175-203, 2006.

DÍAZ-CRUZ, M. S.; de Alda, J. L.; Barceló, D. **Environmental behavior and analysis of veterinary and human drugs in soils, sediments and sludge**. Trends in Analytical Chemistry, **2003**, 22, 340-351.

DURIGAN, M. A. B.; VAZ, S. R.; PERALTA-ZAMORA, P. Degradação de poluentes emergentes por processos Fenton e foto-Fenton. *Química Nova*, v. 35, p. 1381-1387 2012. ISSN 0100-4042. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010040422012000700018&nr=iso>.

DURSO, L. M.; Cook, K. L. **Impacts of antibiotic use in agriculture: what are the benefits and risks**. *Current Opinion in Microbiology*, **2014**, 19, 37-44. em <<http://www.sindan.org.br>> acesso em 05/04/2017.

EUROPEAN, Pharmacopoeia. 6. ed. Strasbourg: Council of Europe, 2007. FARMACOPÉIA BRASILEIRA, ANVISA. Disponível em: (<http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeia/index.htm>). Acesso em: Março de 2017.

FAIRBAIRN, D. J.; KARPUZCU, M. E.; ARNOLD, W. A.; BARBER, B. L.; KAUFENBERG, E. F.; KOSKINEN, W. C.; NOVAK, P. J.; RICE, P. J.; SWACKHAMER, D. L. "Sources and transport of contaminants of emerging concern: A two-year study of occurrence and spatiotemporal variation in a mixed land use watershed." *Science of the Total Environment*, 551–552: 605– 613, 2016.

FERREIRA, R. G.; Spisso, B.F.; Hora, I. M. C. da; Monteiro, M. A.; Pereira, M. U.; Costa, R. P. da; Carlos, B. de S.; *Revista Segurança Alimentar Nutricional* **2012**, 19, 30.

GAO, Y.; Li, X.; Guo, J.; Sun, X.; Sun, Z. **Reproductive responses of the earthworm (*Eiseniafetida*) to antiparasitic albendazole exposure**. *Chemosphere*, **2015**, 120, 1-7.

GEARY, T. G. **Ivermectin 20 years on: maturation of awonder Drug**. Rends in Parasitology, v.21, n. 11, pp. 530-532, 2005.

IGLESIAS, L. E.; SAUMELL, C. A.; FERNANDEZ, A. S.; FUSE, L. A.; LIFSCHITZ, A. L.; RODRIGUEZ, E. M.; STEFFAN, P. E.; FIEL, C. A. Environmental impact of ivermectin excreted by cattle treated in autumn on dung fauna and degradation of faeces on pasture. Parasitology Research, v. 100, pp. 93-102, 2006.

INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGIA, NORMALIZAÇÃO E QUALIDADE INDUSTRIAL (INMETRO). **Orientação sobre validação de métodos de ensaios químicos**. Documento orientativo, DOQCGCRE- 008. 35 p, 2011.

JESUS, D. A. (2007). Determinação de resíduos de avermectinas no leite por CLAE-EM/ EM, 130f. Dissertação (Mestrado). Curitiba: Universidade Federal do Paraná.

KITZMAN, D.; WEI, S-Y.; FLECKENSTEIN, L. **Liquid chromatographic assay of ivermectin in human plasma for application to clinical pharmacokinetic studies**. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, v. 40, pp. 1013-1020, 2006.

KLAVARIOTI, M.; Mantzavinos, D.; Kassinos, D. Review article - **Removal of residual pharmaceuticals from aqueous systems by advanced oxidation processes**. Environment International 35 (2009) 402–417.

KÜMMERER K. Resistance in the Environment. J. Antimicrob. Chemother., v. 54, n.2, p.311–320, 2009.

KUMMERER, K. **Emerging Contaminants**. Treatise on Water Science. PETER, W. Oxford: Elsevier: 69-87 p. 2011.

LANKAS G.R., CARTWRIGHT M.E. & Umbenhauer D. 1997. **P-glicoprotein deficiency in a subpopulação of CF-1 mice enhances avermectin-induced neurotoxicity**. Toxicol. Appl. Pharmacol. 143:357-365.

LEITE, G. S., AFONSO, R. J. C. F & AQUINO, S. F. **Caracterização de contaminantes presentes em sistemas de tratamento de esgotos, por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas tandem em alta resolução**. Química nova, v. 33, n. 3, p. 734-738, 2010.

LIMA, E. L. **Produção e caracterização de esferas de TiO₂/Alumina para utilização em fotocatalise heterogênea**. Campina grande. Universidade Estadual da Paraíba. 2018. 66 f. Dissertação (Mestrado em química). Campina Grande, 2018.

LOURENCAO, Bruna C. et al. **Amperometric flow-injection determination of the anthelmintic drugs ivermectin and levamisole using electrochemically pretreated boron-doped diamond electrodes**. Sensors and Actuators B: Chemical, v. 222, p. 181-189, 2016.

LYNN, R. C. Antiparasitic drugs. In: BOWMAN, D. D. **Parasitology for veterinarians**. 7.ed. W. B. Saunders, 1999. p. 235-274.

MAGALHÃES, H. M.; BOELTER, R.; SILVA, A. R. **Elementos de Farmacologia Veterinária**. Terceira edição. Porto Alegre: Editora Sulina, 1985. p. 169, 173-176. MAPA. **Instrução Normativa nº 13 de 29 de Maio de 2014**. Publicada no Diário Oficial da União de 30 de Maio de 2014, Seção 1, Página 55. Acesso em: 10 de Março de 2017.

McCALL, J. W.; LINDEMANN, B. A.; PORTER, C. A. **Evaluation of ivermectin and milbemycin oxime efficacy against *Dirofilaria immitis* infections of three and four months' duration in dogs**. American journal of veterinary research, v.57, n.8, p.1189-1196, 1996.

MILLER, T. W., CHAIET, L., COLE, D. J., et al. **Avermectins, New Family of Potent Anthelmintic Agents: Isolation and Chromatographic Properties**. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, v. 15, n. 3, p. 638-641, 1979.

MIRANDA, A. C. Degradação de microcontaminantes emergentes e inativação de *E. coli* resistentes a antibióticos por processos oxidativos avançados. **2016**. 148f.

MOHAJERANI, M.; Mehrvar, M.; Ein-Mozaffari, F. **An Overview of the integration of Advanced Oxidation Technologies and other process for water and wastewater treatment**. International Journal of Engineering 3 (2) (2009) 120–146.

MONTAGNER, C. C., PASCHOALINO, M. P., JARDIM, W. F. **Aplicação da Fotocatálise Heterogênea na Desinfecção de Água e Ar**. Caderno Temático, Volume 4. Instituto de Química – UNICAMP, Campinas-SP, 2005.

MOZIA, Sylwia; TOMASZEWSKA, Maria; MORAWSKI, Antoni. **Decomposition of nonionic surfactant in a labyrinth flow photoreactor with immobilized TiO₂ bed**. Applied Catalysis B: Environmental, 59, p.155–160, 2005.

MUNTER, R. **Advanced oxidation processes – current status and prospects**. Proceedings of the Estonian Academy of Sciences. Chemistry, v.50, n.2, p.59-80, 2001.

NETTO DP, Lopes MO, Oliveira MCS, Nunes MP, Machinski Junior M, Bosquioli SL et al. Levantamento dos principais fármacos utilizados no rebanho leiteiro do Estado do Paraná. Acta Scientiarum. Animal Sciences. 2005;27(1):145-151.

NOGUEIRA, R. F. P.; JARDIM, W. A Fotocatálise Heterogênea e sua Aplicação Ambiental. Química Nova, v. 21, n. 5, p. 671-673, 1998.

NOSSOL, A.B.S. Preparo, **Caracterização E Aplicação de Nanocompósitos TiO₂/C Na Degradação De Poluentes Emergentes Por Fotocatálise Heterogênea**. Curitiba. Universidade Federal do Paraná. 2015. 108 f. Dissertação (Mestrado em química). Curitiba, 2015.

OLIVEIRA, V.M, OLIVEIRA,R.; AMORIM, M.; DOMINGUES, I.; SOARES, A. Os medicamentos veterinários no meio ambiente: aplicações e implicações. Toxicologia e química ambiental, volume 1 • número 2 • p 183-192, 2009.

ÕMURA, S., CRUMP, A. **The life and times of ivermectin - a success story.** *Microbiology. Nature Reviews Microbiology*, 2: 984-989, 2004.

OPPEL, J.; BROLL, G.; LOFFLER, D.; MELLER, M.; ROMBKE, J.; TERNES, T. Leaching behaviour of pharmaceuticals in soil-testing-systems: a part of an environmental risk assessment for groundwater protection. *Science of the Total Environment*, v. 328, pp 265-273, 2004.

PAL, A.; HE, Y.; JEKEL, M.; REINHARD, M.; GIN, K. Y. Emerging contaminants of public health significance as water quality indicator compounds in the urban water cycle Untreated water Sewer system. **Environment International**, v. 71, p. 46–62, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2014.05.025>>.

PASCOAL, S.A.; LIMA, C.P.; SOUSA, J.T.; LIMA, G.G.C. e VIERA, F.F. **Aplicação de radiação UV artificial e solar no tratamento fotocatalítico de efluentes de curtume.** *Quim. Nova*, v. 30, n. 5, p. 1082-1087, 2007.

PAZ, Y. **Preferential photodegradation – why and how?** *C.R. Chimie*. 9, p.774-787, 2006.

PRASSE, C., LOFFLER, D., TERNES, T.A., 2009. Environmental fate of the anthelmintic ivermectin in an aerobic sediment/water system. *Chemosphere* 77, 1321e1325.

PERES, F.; MOREIRA, J.C.; DUBOIS, G.S. **Agrotóxicos, saúde e ambiente: uma introdução ao tema. In: É veneno ou é remédio? Agrotóxicos, saúde e ambiente [online].** Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2003. p. 21-41.

PEREIRA, L. A.; et al. Occurrence, behavior and environmental impacts caused by the presence of veterinary antimicrobials in soils. *Química Nova*, v. 35, p. 159-169, 2012.

RAICH-MONTIU, J., KROGH, K.A., GRANADOS, M., JONSSON, J.A., HALLING-SORENSEN, B., 2008. Determination of ivermectin and transformation products in environmental waters using hollow fibre-supported liquid membrane extraction and liquid chromatography-mass spectrometry/mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1187, 275e280.

REEMTSMA, T.; QUINTANA, J. B.; RODIL, R.; GÁRCIA-LÓPEZ, M.; RODRÍGUEZ, I. **Organophosphorus flame retardants and plasticizers in water in air I.** Occurrence and fate. *Trends in Analytical Chemistry*, v.27(9), 2008.

REIS FILHO, Ricardo W.; et al. Fármacos, ETEs e corpos hídricos. *Ambiente e Água*, v. 2, n. 3, p. 54-61, 2007.

SALEIRO, G. T; CARDOSO, S. L.; TOLEDO, R.; HOLANDA, J. N. F. **Evaluation of the crystalline phases of supported titanium dioxide in red ceramic.** *Cerâmica*, v. 56, p. 162-167, 2010.

SANDERSON, H.; LAIRD, B.; POPE, L.; BRAIN, R.; WILSON, C.; JOHNSON, D.; BRYNING, G.; PEREGRINE, A. S.; BOXALL, A.; SOLOMON, K. Assessment of the Environmental Fate and Effects of Ivermectin in Aquatic Mesocosms. *Aquatic*

SANTOS, L. H. M. L. M.; ARAÚJO, A. N.; FACHINI, A.; PENA, A.; DELERUE-MATOS, C.; MONTENEGRO, M. C. B. S. M. Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. *Journal of Hazardous Materials*, v. 175, p. 45- 95, 2010. *Toxicology*, v. 85, pp. 229-240, 2007.

SANTOS, F.C.M dos. **ESTUDO DE PRÉ-FORMULAÇÃO DA IVERMECTINA: CARACTERIZAÇÃO E ESTABILIDADE DO FÁRMACO**. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2013.

SARMAH, A. K.; Meyer, M. T.; Boxall, A. B. A. **A Global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (Vas) in the environment**. *Chemosphere*, 2006, 65, 725-759.

SINDAN – **Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal**, disponível.

SOARES, Alexandra. F. S.; LEÃO, Mônica. M. D., Contaminação dos mananciais por micropoluentes e a precária remoção desses contaminantes nos tratamentos convencionais de água para potabilização. *Revista Jurídica De Júri*. ISSN 1809-8487, v. 14, n. 24, p. 36-85, jan./jun. 2015.

SOUZA, N.C. **Avaliação de micropoluentes emergentes em esgotos e águas superficiais**. 2011, 183f. Tese (Doutorado em Engenharia Civil-Saneamento Ambiental) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2011.

SOUZA, Carla P. F. A. de; FALQUETO Elda. Descarte de Medicamentos no Meio Ambiente no Brasil. **Revista Brasileira de Farmácia, Rio de Janeiro**, v. 96, n. 2, p. 1142-1158, 2015. Disponível em: <<http://www.rbfarma.org.br/files/630--Descarte-de-Medicamentos-no-Meio-Ambiente-no--Brasil---Formatado---1142-1158.pdf>>. Acesso em: 30 mai.2017.

STEEL J.W. 1993. **Pharmacokinetics and metabolism of avermectins in livestock**. *Vet. Parasitol.* 48:45-57.

STUMPF, M.; TERNES, T.A.; WILKEN, R.; RODRIGUES, S.V.; BAUMANN, W. (1999) Polar drug residues in sewage and natural waters in the state of Rio de Janeiro, Brazil. *The Science of the Total Environment*, v. 255, p. 135-141.

TAMBOSI, José Luiz. Remoção de fármacos e avaliação de seus produtos de degradação através de tecnologias avançadas de tratamento. Florianópolis, SC, 2008.

TARR, M.A. **Chemical degradation methods for wastes and pollutants - environmental and industrial applications**. New York: Marcel Dekker, 2003.

TEIXEIRA, C.P.A.B. e JARDIM, W.F. **Processos Oxidativos Avançados. Conceitos Teóricos.** Caderno Temático, v.3, Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química-IQ.Laboratório de Química Ambiental-LQA. Agosto de 2004.

TERNES, T.A.; GIGER, W.; JOSS, A. Introduction. In: TERNES, T. A.; JOSS, A. **Human Pharmaceuticals, Hormones and Fragrances: The challenge of micropollutants in urban water management.** London: IWA Publishing, 2006.

VIRKUTYTE, J.; VARMA, R. S.; JEGATHEESAN, V. (Eds.). Treatment of Micropollutants in Water and Wastewater. Londres: IWA Publishing, 2010. 483 p

ZHAO, J. e YANG, X. **Photocatalytic oxidation for indoor air purification: a literature review.** Building and Environment, pg. 645-654, 2003.

ZIOLLI, R. L.; JARDIM, W. F. **Mechanism reactions of photodegradation of organic compounds catalyzed by TiO_2 .** Química Nova. v. 21, n.3, p.319-325, 1998.

ZUIN, V. G.; IORIATTI, M. C.; MATHEUS, C. E. **O Emprego de Parâmetros Físicos e Químicos para a Avaliação da Qualidade de Águas Naturais.** Química Nova na Escola, v. 31 n. 1, 2009.

