



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS I - CAMPINA GRANDE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA AMBIENTAL
MESTRADO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA AMBIENTAL**

DEYSE KAROLINE RODRIGUES DOS SANTOS

**ANÁLISE DE DEGRADAÇÃO DA IVERMECTINA UTILIZANDO PEROXIDAÇÃO
ASSISTIDA POR RADIAÇÃO ULTRAVIOLETA (H₂O₂/UV)**

**CAMPINA GRANDE- PB
2022**

DEYSE KAROLINE RODRIGUES DOS SANTOS

**ANÁLISE DE DEGRADAÇÃO DA IVERMECTINA UTILIZANDO PEROXIDAÇÃO
ASSISTIDA POR RADIAÇÃO ULTRAVIOLETA (H₂O₂/UV)**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia Ambiental - PPGCTA, em cumprimento às exigências para obtenção do título de Mestre em Ciência e Tecnologia Ambiental.

Linha de pesquisa: Tratamento de Águas Residuárias e Resíduos Sólidos

Orientadora: Profa. Dra. Geralda Gilvania Cavalcante de Lima

Coorientadora: Profa. Dra. Neyliane Costa de Souza

**CAMPINA GRANDE- PB
2022**

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.

S237a Santos, Deyse Karoline Rodrigues dos.
Análise de degradação de ivermectina utilizando peroxidação assistida por radiação ultravioleta (H₂O₂/UV) [manuscrito] / Deyse Karoline Rodrigues dos Santos. - 2022.
67 p. : il. colorido.

Digitado.

Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia Ambiental) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências e Tecnologia, 2022.

"Orientação : Profa. Dra. Geralda Gilvania Cavalcante de Lima, Coordenação do Curso de Engenharia Sanitária e Ambiental - CCT."

"Coorientação: Profa. Dra. Neyliane Costa de Souza, Coordenação do Curso de Engenharia Sanitária e Ambiental - CCT."

1. Ivermectina. 2. Processo oxidativo avançado. 3. Validação método analítico. 4. Espectrofotometria-UV. I. Título

21 ed. CDD 615

DEYSE KAROLINE RODRIGUES DOS SANTOS

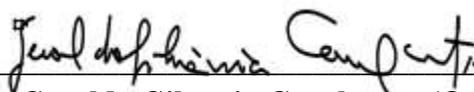
**ANÁLISE DE DEGRADAÇÃO DA IVERMECTINA UTILIZANDO PEROXIDAÇÃO
ASSISTIDA POR RADIAÇÃO ULTRAVIOLETA (H₂O₂/UV)**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia Ambiental - PPGCTA, em cumprimento às exigências para obtenção do título de Mestre em Ciência e Tecnologia Ambiental.

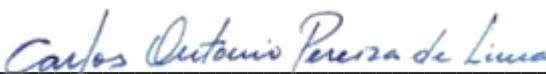
Linha de pesquisa: Tratamento de Águas Residuárias e Resíduos Sólidos

Aprovado em 24/08/2022

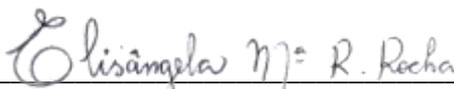
BANCA EXAMINADORA



Prof. Dra. Geralda Gilvania Cavalcante (Orientador)
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Prof. Dr. Carlos Antônio Pereira de Lima
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Prof. Dra. Elisângela Maria R. Rocha
Universidade Federal da Paraíba (UFPB)



Prof. Dr. Fernando Fernandes Vieira
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

Dedico este trabalho

Aos meus pais, por todo apoio e compreensão

Ao meu avô, o qual tenho tanto orgulho e admiração

E a minha irmã, que sempre acreditou em mim e não me deixou desanimar

Amo-os incondicionalmente.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus pela força que me concedeu para chegar até aqui, me assistindo em todas as áreas da minha vida, me trazendo uma paz incondicional e renovando minhas esperanças dia a dia.

Aos meus pilares: meus pais, Monica e Nildo, por todo apoio, carinho e paciência. Obrigada por tanto cuidado comigo e por sempre fazerem me sentir bem. Vocês são a melhor parte de mim.

Ao meu maior amor: minha irmã, Dayany, que sempre me apoiou em tudo e sempre acreditou em mim. Obrigada por sempre procurar me entender e por cada palavra de conforto. Vivo pra te dizer que somos “irmãs por acaso, amigas por opção”.

Ao meu maior exemplo: meu avô, Daniel, que é minha inspiração. A melhor parte dos meus dias era, e ainda é, sentar à mesa com o senhor, tomar café e conversar sobre a vida e sobre o dia. Obrigada por tanto apoio, sabedoria e amor.

A toda a minha família, em especial minhas tias, Sanmara, Jeane e Maria José, e meu primo, Arthur, por tanto amor e carinho. Sei que posso sempre contar com vocês.

A minha amiga, e pessoa preferida nesse mundo, Otaciana, por tanto apoio e companheirismo. A melhor coisa da graduação foi ter conhecido você e termos seguido com essa amizade. Obrigada por tudo e por tanto.

A meu amigo de infância, Neto, que sempre esteve na torcida por cada conquista minha. Obrigada por sempre ter entendido os “não posso sair hoje” e pelos vários cafés e fofocas. Amo a nossa amizade.

Aos meus amigos, Junior, Sanmara e Najla, por tanto carinho e pelas palavras de incentivo. Obrigada pelos momentos de risadas e descontração no meio de tanto apherreio.

Agradeço a Laise, por estar comigo desde o início dessa caminhada e pelo incentivo. Obrigada por ter feito parte de tudo isso e pelas palavras de conforto e segurança. Você faz parte disso aqui. Jamais esquecerei de tudo o que fez por mim.

As meninas do laboratório, Ketyla, Adna, Otaciana e Amanda, por todo conhecimento compartilhado, pelas risadas e conversas. Vocês melhoravam meus dias no laboratório.

Obrigada por me acalmarem, quando as coisas davam errado. Quero levar vocês comigo sempre.

A minha orientadora, professora Gilvania, pelo conhecimento compartilhado e pela paciência em todo esse tempo. Obrigada por não deixar eu desistir e por sempre ter acreditado em mim. Tenho grande admiração pela senhora.

A minha coorientadora, professora Neyliane, pela colaboração e pelas correções essenciais nesse trabalho. Muito obrigada!

Aos técnicos de laboratório e funcionários, em especial ao pessoal do LATERCA, pela disponibilidade e auxílio necessário. A ajuda de vocês foi essencial.

A CAPES, pela concessão da bolsa.

E por fim, a todos os colegas e familiares que contribuíram para o desenvolvimento desse trabalho.

“A cultura não faz as pessoas.
As pessoas fazem a cultura.
Se uma humanidade inteira de mulheres não faz
parte da cultura,
Então temos que mudar nossa cultura.”

Chimamanda Ngozi Adichie

RESUMO

A Ivermectina (IVM) é um medicamento altamente eficaz, relativamente de baixo custo, que é amplamente utilizado na medicina veterinária e humana. A presença desse fármaco, e outros, em matrizes aquáticas, tem causado grande preocupação atualmente, visto que apresentam um grande potencial para causar efeitos adversos em animais e humanos. Dessa forma, se faz necessário a aplicação de métodos eficientes para remoção desse tipo de poluente em solução aquosa. Os Processos Oxidativos Avançados (POAs) vem sendo bastante utilizados na degradação desses compostos. Diante disso, o presente trabalho objetiva analisar a degradação de Ivermectina por meio do processo H_2O_2/UV . O fotorreator utilizado foi construído a partir de um reservatório de alumínio com capacidade para 1L de solução, contendo chicanas para a sua homogeneização equipado, com 1 lâmpada germicida de 95W, que emite radiação em comprimento de onda, $\lambda_{m\acute{a}x} = 254$ nm e uma bomba para recirculação. Foi desenvolvida uma validação para o método analítico de quantificação da ivermectina, empregando a técnica de espectrofotometria-UV. A linearidade, limites analíticos, precisão e parâmetros de precisão foram avaliados de acordo com as diretrizes recomendadas pela ANVISA e pelo INMETRO. O método analítico mostrou linearidade na gama de 5 - 50mg.L⁻¹ e $R^2 = 0,998$. O limite de quantificação foi de 10,95 mg.L⁻¹ e o limite de detecção igual a 3,61 mg.L⁻¹. Para a precisão foi verificada uma percentagem média de recuperação igual a 102,48% e um coeficiente de variação inferior a 5%. A repetibilidade e a precisão intermédia mostraram um coeficiente de variação inferior a 5% e não houve diferença significativa entre as médias das concentrações de ivermectina analisadas. A partir da análise do planejamento experimental feito foi visto que o tempo de reação, a concentração de H_2O_2 e a interação do pH-concentração de H_2O_2 foram as variáveis que mais influenciaram no processo de degradação, para nível de 95% de confiança. A melhor condição resultou em uma concentração de 150mg.L⁻¹ de H_2O_2 , pH 9 e 180 minutos de reação, degradando mais que 80% da ivermectina presente na solução, obtendo uma concentração final de 3,7mg.L⁻¹. Foi possível identificar uma modificação na estrutura da molécula, de acordo com os espectros de absorção, evidenciando a degradação da ivermectina. O método analítico proposto é suficientemente exato, preciso, reprodutível e sensível na determinação e quantificação da ivermectina em solução aquosa. O fotorreator construído se mostrou eficiente e ainda de baixo custo. Em condições alcalinas e em baixas concentrações de oxidante foi obtido uma remoção de 81% para 180 minutos de reação.

Palavras-chave: ivermectina; processo oxidativo avançado; H₂O₂/UV; Validação método analítico; Espectrofotometria-UV.

ABSTRACT

Ivermectin (IVM) is a drug highly effective, relatively low-cost that is widely used in veterinary and human medicine. The presence of this drug, and others, in aquatic matrices has caused great concern today, since they have a great potential to cause adverse effects in animals and humans. Therefore, the application of efficient methods to remove this type of pollutant in aqueous solution is necessary. The Advanced Oxidative Processes (AOPs) have been widely used in the degradation of these compounds. Therefore, the present work aims to analyze the degradation of Ivermectin through the H₂O₂/UV process. The photoreactor used was built from an aluminum reservoir with capacity for 1L of solution, containing whips for its homogenization equipped with 1 germicid lamp of 95W, which emits radiation at wavelength of $\lambda_{\max} = 254$ nm, and a pump for recirculation. A validation of the analytical method was developed for the quantification of ivermectin, using the spectrophotometry-UV technique. Linearity, analytical limits, precision and accuracy parameters were evaluated according to ANVISA and INMETRO recommended guidelines. The method showed linearity in the range of 5 - 50 mg.L⁻¹ and R² = 0.998. The limit of quantification was 10.95 mg.L⁻¹ and the limit of detection equal to 3.61 mg.L⁻¹. For precision, an average percentage recovery equal to 102.48% and a coefficient of variation of less than 5% was verified. The repeatability and intermediate precision showed a coefficient of variation less than 5% and there was no significant difference between the average of the ivermectin concentrations analyzed. From the experimental planning analysis made, it was seen that reaction time, H₂O₂ concentration and pH-concentration H₂O₂ interaction were the variables that most influenced the degradation process, to 95% confidence level. The best condition resulted in a concentration of 150 mg.L⁻¹ H₂O₂, pH 9 and 180 minutes of reaction, degrading more than 80% of ivermectin present in the solution, obtaining a final concentration of 3.7 mg.L⁻¹. It was possible to identify a modification in the molecule structure, according to the absorption spectra, evidencing the degradation of ivermectin. The proposed analytical method is sufficiently accurate, precise, reproducible and sensitive in the determination and quantification of ivermectin in aqueous solution. The built photoreactor showed to be efficient and low cost. In alkaline conditions and at low oxidant concentrations a removal of 81% was obtained for 180 minutes of reaction.

Keywords: ivermectin; advanced oxidative process; H₂O₂/UV; analytical method validation; spectrophotometry-UV.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fontes e possíveis rotas de fármacos no meio ambiente.....	20
Figura 2: Número de substâncias farmacêuticas detectadas em águas superficiais, subterrâneas e nas águas de consumo humano (água potável).	21
Figura 3: Estruturas químicas da Ivermectina.	22
Figura 4: Feixe de radiação sofrendo redução de potência quando este passa por uma solução absorvente de espessura b e de determinada concentração c . A transmitância T é a fração (%) da radiação incidente transmitida pela solução e a absorbância A está relacionada com a transmitância de forma logarítmica.	25
Figura 5: Composto orgânico insaturado gerando radical orgânico - adição eletrolítica.....	31
Figura 6: Esquema do sistema fotocatalítico com radiação UV artificial.	40
Figura 7: Espectro de absorção de IVM em Metanol, Etanol e Etanol + água destilada.	44
Figura 8: Espectro de absorção da IVM em diferentes concentrações ($\lambda_{\text{máx}} = 246 \text{ nm}$).	45
Figura 9: Curva padrão analítica para análise de IVM.	46
Figura 10: Reator de Chicanas utilizado na degradação da IVM.	50
Figura 11: Diagrama de Pareto referente a dados do planejamento experimental fatorial da degradação de IVM, utilizando processo oxidativo $\text{H}_2\text{O}_2/\text{UV}$, para a variável resposta $D\%$	52
Figura 12: a) Gráfico do modelo de regressão linear do valor predito versus valor observado e b) Distribuição dos resíduos.....	54
Figura 13: Superfície resposta $D\%$ a) para aumento da concentração de H_2O_2 e tempo de reação; b) para aumento da concentração de H_2O_2 e pH; c) para aumento do tempo de reação e pH.	56
Figura 14: Perfil da degradação da IVM através do processo $\text{H}_2\text{O}_2/\text{UV}$, para 20mg.L^{-1} de IVM, 150mg.L^{-1} de H_2O_2 e $\text{pH} = 9$	57
Figura 15: Espectros de absorção da ivermectina nos diferentes intervalos de tempo de reação quando submetida o processo $\text{H}_2\text{O}_2/\text{UV}$, para 150 mg.L^{-1} de H_2O_2 e $\text{pH} = 9$	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Potencial padrão de Oxidação de algumas espécies químicas.	28
Tabela 2: Sistemas de Processos Oxidativos Avançados mais estudados.	29
Tabela 3: Concentrações padrão de ivermectina para construção da curva de calibração.	36
Tabela 4: Planejamento fatorial para o processo H ₂ O ₂ /UV.	41
Tabela 5: Matriz de planejamento com níveis codificados para avaliar degradação de ivermectina.	42
Tabela 6: Curva analítica padrão para análise de IVM.	46
Tabela 7: Análise de Variância (ANOVA), através do teste F, da curva analítica obtida.	47
Tabela 8: Análise de Variância (ANOVA), através do teste t student, da curva analítica obtida.	47
Tabela 9: Resultados para determinação da exatidão para três níveis de Concentrações diferentes de IVM.	48
Tabela 10: Resultados para determinação da precisão do método analítico.	49
Tabela 11: Dados do planejamento experimental fatorial referente a degradação (D%) da ivermectina.	51
Tabela 12: Valores codificados dos efeitos estimados e coeficientes para D%.	53
Tabela 13: ANOVA dos dados de degradação de IVM através do processo H ₂ O ₂ /UV.	54

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Abs	Absorbância
ANVISA	Agência Nacional de vigilância Sanitária
D%	Degradação de ivermectina
DPR	Desvio Padrão Relativo
ETA	Estação de tratamento de água
ETE	Estação de tratamento de esgoto
eV	Elétron-volt
HPLC	Cromatografia líquida de alta eficiência
HPLC-MS	Cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a espectrometria de massa.
H₂O₂/UV	Processo combinado de fotólise e Peroxido de Hidrogênio
INMETRO	Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia
IVM	Ivermectina
LD	Limite de detecção
LMR	Limite máximo de resíduos
LQ	Limite de Quantificação
MAPA	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento
MR	Limite máximo de resíduos
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAMvet	Programa de Análise de Resíduos de Medicamentos Veterinários
PNCRC	Plano de Controle de Resíduos e Contaminantes
POAs	Processos Oxidativos Avançados
pH	Potencial hidrogeniônico
PVC	Policloreto de Vinila

R²	Coefficiente de determinação
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
SPE	Extração em fase sólida
UV	ultravioleta
UV-Vis	ultravioleta – visível
VMP	Valores máximos permissíveis
X₁	Tempo de reação
X₂	Concentração de Peróxido de Hidrogênio
X₃	pH

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 OBJETIVOS	17
2.1 Objetivo geral	17
2.2 Objetivos específicos	17
3 REFERENCIAL TEÓRICO	18
3.1 Os fármacos e o meio ambiente	18
3.2 Ivermectina	21
3.2.1 Técnicas para determinação de ivermectina	23
3.2.2 Validação método analítico	24
3.3 Métodos Convencionais no tratamento de água	26
3.4 Processos oxidativos avançados - POAs	27
3.4.1 Fotólise com Peróxido de Hidrogênio – H₂O₂/UV	32
4 METODOLOGIA	35
4.1 Espectros de absorção da Ivermectina	35
4.2 Preparação de soluções	36
4.3 Validação do método analítico para Espectrofotometria/UV	37
4.4 Elaboração do Fotorreator	39
4.5 Ensaio de degradação	40
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	44
5.1. Espectro de absorção – varredura	44
5. 2 Validação do método analítico	45
5.2.1 Linearidade	45
5.2.2 Limite de Detecção (LD) e Limite de Quantificação (LQ)	47
5.2.3 Exatidão	48
5.2.4 Precisão	48
5.3 Ensaio em branco	49
5.4 Ensaio de degradação – H₂O₂/UV	50
6 CONCLUSÃO	59
7 SUGESTÕES DE TRABALHOS FUTUROS	60
REFERÊNCIAS	61

1 INTRODUÇÃO

Foi em Estocolmo, em 1972, na conferência das Nações Unidas sobre o desenvolvimento e meio ambiente humano, que a comunidade científica discutiu sobre as preocupações referentes aos problemas ambientais, tratando sobre o esgotamento dos recursos naturais. Esse cenário está diretamente ligado ao acelerado crescimento populacional e conseqüentemente a expansão da indústria, que busca atender as demandas dessa sociedade, garantido sua qualidade de vida (PINO, 2005; FIOREZE; DOS SANTOS; SCHMACHTENBERG, 2014).

A água é um recurso natural e finito que vem sendo exposto à diversos contaminantes promovidos por atividades antropicas. Nos últimos anos aumentaram as preocupações com a presença de compostos farmacêuticos em ambientes aquáticos, que mesmo em concentrações baixas, podem se apresentar como substâncias potencialmente prejudiciais para o meio ambiente e para a saúde humana.

A Ivermectina é um fármaco bastante utilizada no tratamento contra parasitoses e tem sua aplicação tanto em medicamentos de uso humano quanto veterinário. A ivermectina é mais amplamente utilizado na medicina veterinária, atuando contra endo e ectoparasitas quando administrada baixas doses do fármaco, além de apresentar um baixo custo de consumo. Em 2020, durante a pandemia e COVID-19, o uso da ivermectina foi potencializada após ter sido proposto como potencial agente antiviral, juntamente com outros medicamentos, e testado para o tratamento de COVID-19. Mesmo sem comprovação de eficácia no tratamento da doença, houve um aumento em mais de 800% nas vendas de ivermectina neste ano, de acordo com Melo *et al* (2021).

Os produtos farmacêuticos são produzidos com uma alta estabilidade para atender a um propósito terapêutico e por isso são bastante persistentes. Após metabolizados pelo organismo, os fármacos são excretados e introduzidos ao meio ambiente, contaminando o solo e as águas. Essa contaminação também pode ser ocasionada pelo descarte incorreto de resíduos produzidos pelas indústrias farmacêuticas, resíduos hospitalares e domiciliares. A ivermectina, assim como os demais fármacos, apresentam uma baixa remoção em solução aquosa quando submetida a processos convencionais de tratamento, uma vez que em Estações de Tratamento é ainda possível a constatação do composto na água ao final do seu tratamento.

Nesse contexto, os Processos Oxidativos Avançados (POAs) surgem como uma alternativa eficiente na degradação desse tipo de contaminante, de maneira a formar produtos

que não apresentam efeitos adversos ao meio ambiente, como gás Carbônico (CO_2) e água (H_2O). Os POAs têm se destacado como um método eficaz na degradação de fármacos em água, mesmo quando em pequenas concentrações (NASCIMENTO *et al.*, 2017). Se baseiam na geração de radicais hidroxilas (OH^\bullet) que apresentam um potencial de oxidação superior ao Peróxido de Hidrogênio (H_2O_2) e o Cloro (Cl_2), além de apresentarem uma elevada reatividade e baixa seletividade, quando comparados com outros oxidantes usados na indústria. (ANDREOZZI *et al.*, 1999).

Para uma melhor degradação do composto, se faz necessário observar alguns parâmetros operacionais (pH, concentração de oxidante, concentração inicial do fármaco, intensidade de radiação, tempo de fotoreação, entre outros) juntamente com uma configuração adequada do fotorreator. O desenvolvimento de fotorreatores de baixo custo e fácil manuseio propicia a utilização viável em massa deste tipo de tecnologia na remoção de fármacos.

Dentre os diversos POAs existentes, têm-se a fotólise do Peróxido de Hidrogênio, $\text{H}_2\text{O}_2/\text{UV}$, bastante utilizado e eficiente na remoção de diversos contaminantes presentes em água e efluentes. Até o momento, pouquíssimos trabalhos foram realizados utilizando o processo $\text{H}_2\text{O}_2/\text{UV}$ na degradação da ivermectina, verificando a importância de desenvolver mais estudos na área.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Analisar a degradação da Ivermectina por meio do processo oxidativo avançado homogêneo, utilizando a fotólise do Peróxido de Hidrogênio por radiação ultravioleta (H₂O₂/UV).

2.2 Objetivos específicos

- i. Realizar a validação do método analítico para determinação e quantificação da ivermectina em solução aquosa utilizando-se a técnica de espectrofotometria na região do UV;
- ii. Verificar o desempenho do fotorreator de chicanas com radiação UV artificial na degradação de ivermectina através do processo H₂O₂/UV;
- iii. Avaliar a influencia dos parâmetros: tempo de reação; concentração do oxidante e pH do meio, através do planejamento experimental do tipo fatorial 2³.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Os fármacos e o meio ambiente

Os fármacos consistem de substâncias químicas que incluem compostos bioativos para fins medicinais em humanos, animais e plantas. Esses compostos químicos, podendo ser inorgânicos ou orgânicos, apresentam moderada solubilidade em água e bastante facilidade de dissolver-se em lipídios (lipofilicidade). Os fármacos são caracterizados por apresentarem resistência à biotransformação e, dessa maneira, podem ser eliminados do organismo, após o metabolismo, de forma ainda ativa (IKEHATA; NAGHASHKAR; EL-DIN, 2006; LIMA *et al*, 2017)

Não é de hoje que temos conhecimento da grande importância dos fármacos para a sociedade, uma vez que garantem uma melhoria da qualidade de vida e diversos benefícios à saúde humana. Uma grande quantidade de compostos farmacêuticos é consumida anualmente no mundo todo, tais como analgésicos, antibióticos, antidepressivos, antiparasitários, entre outros. Entretanto, o aumento da demanda de fármacos e a facilidade de acesso a alguns medicamentos vem apresentando graves problemas ao meio ambiente e à saúde pública, no que diz respeito ao seu elevado volume descartado e sua permanência no ambiente por longos períodos, já que são produzidos com uma estabilidade suficientemente alta. E isso ocorre, principalmente, porque tanto o ser humano quanto os animais não absorvem completamente esses compostos, sendo os resíduos excretados nos esgotos domésticos e resistentes aos processos convencionais de tratamento de águas, tornando esse efluente uma fonte de contaminação de seus corpos receptores (DE SOUZA; FALQUETO, 2015; NASCIMENTO *et al.*, 2017; BISOGNIN; WOLFF; CARISSIMI, 2018).

A indústria de fármacos veterinários é responsável pela saúde e produtividade de diversos rebanhos no mundo inteiro, de forma a garantir a segurança e a abundância do alimento que produzem em larga escala (OMOTE; SLUSZZ, 2013). Porém, a constante aplicação de carrapaticidas, antibióticos/antimicrobianos e antiparasitários em animais vem aumentando a introdução desses micros contaminantes em matrizes ambientais através da eliminação desses produtos do organismo. Vale destacar que o Brasil é o segundo maior produtor mundial de carne bovina liderando nas exportações, e o quarto maior produtor mundial e exportador de carne suína, tornando bastante elevado o consumo de fármacos veterinários neste setor (MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO, 2018). De acordo

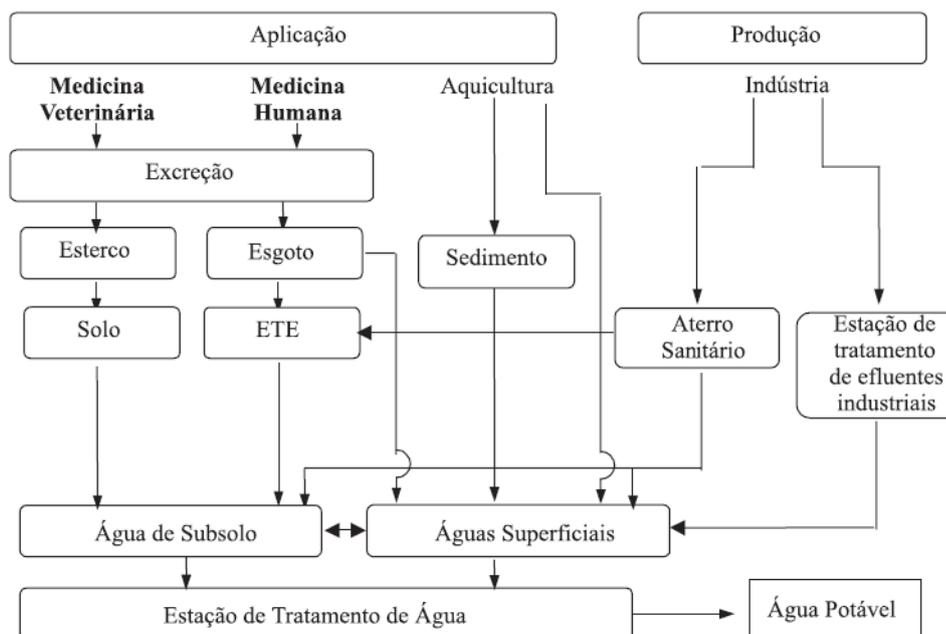
com suas propriedades físico-químicas, ainda podem trazer riscos relacionados à existência de resíduos nos alimentos com valores superiores aos limites máximos de resíduos permitidos (LMR), ocasionando uma ameaça à saúde dos consumidores de produtos que são derivados desses animais (RATH; MARTÍNEZ-MEJIA; SCHRÖDER, 2015).

No Brasil existem dois programas de fiscalização que objetiva controlar o uso de fármacos veterinários, são eles: o Plano de Controle de Resíduos e Contaminantes (PNCRC), coordenado pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento – MAPA, que é aplicado às carnes, leite, mel, ovos e pescados; e o Programa de Análise de Resíduos de Medicamentos Veterinários (PAMvet), este coordenado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, que é aplicado ao leite em pó e pasteurizado (TARTARINE *et al*, 2018).

Os compostos fármacos são comumente denominados como contaminantes emergentes, termo utilizado para qualquer produto químico ou qualquer micro-organismo que não são monitorados no meio ambiente e logo associados à inexistência de uma legislação pertinente. Contudo, esses compostos apresentam um grande potencial para causar efeitos adversos ao ecossistema, os quais são conferidos à exposição dessas substâncias em concentrações baixas (ng.L^{-1} ; $\mu\text{g.L}^{-1}$) e, conseqüentemente, havendo a necessidade de uma análise mais complexa para avaliar o risco nos corpos hídricos (Da SILVA *et al* (2011; MONTAGNER; VIDAL; ACAYABA, 2017; TARTARINE *et al*, 2018).

Quando absorvidos, metabolizados e excretados pelos organismos, os fármacos não são completamente degradados e logo atingem o meio aquático através de possíveis rotas. A introdução de fármacos em corpos d'água são, principalmente, provenientes das Estações de Tratamento de Esgoto (ETEs), onde em diversos estudos tem-se verificado frequentemente a presença destes, na forma de traços, em águas naturais (BISOGNIN; WOLFF; CARISSIMI 2018; ESCHER *et al*, 2019). Em estudo realizado por Lapworth *et al* (2012) e Chaturvedi *et al* (2021), é apontado que o esterco utilizado como fertilizantes, os quais contêm os fármacos administrados em animais, torna-se uma rota de acesso aos ambientes aquáticos, contaminando não só o solo bem como fontes de águas subterrâneas. A Fig.1 traz um esquema das principais fontes e possíveis rotas desses compostos farmacológicos.

Figura 1: Fontes e possíveis rotas de fármacos no meio ambiente.



Fonte: BILA E DEZOTTI, 2003.

Mesmo após o tratamento da água nas ETAs, ainda é possível encontrar esses compostos farmacêuticos em águas tratadas, que podem vir a ser utilizadas para o abastecimento público. Em estudo, Lima *et al* (2017) observaram que a concentração de compostos detectados na água tratada apresenta a mesma ordem de grandeza daquelas encontradas em afluentes de Estação de Tratamento de Água (ETA), evidenciando a ineficácia dos processos convencionais na remoção desse tipo de micro contaminante.

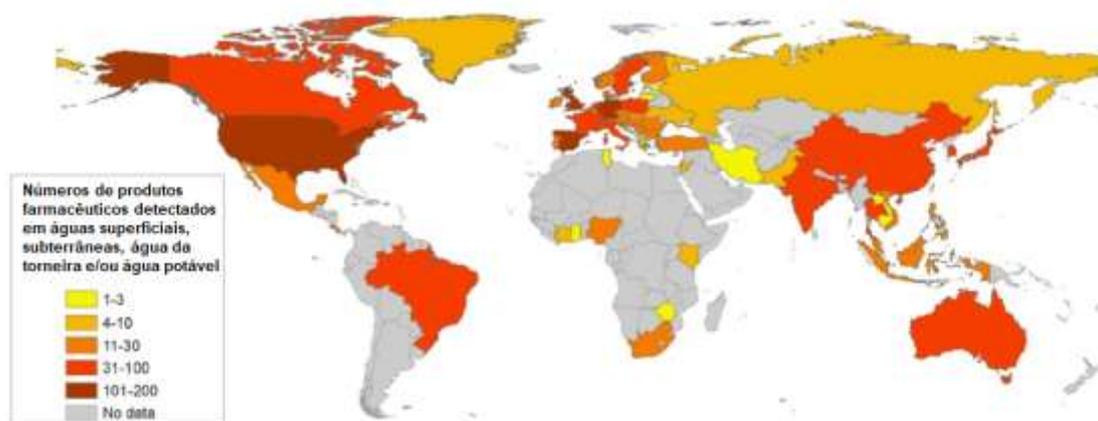
No que diz respeito aos valores máximos permissíveis (VMP) de compostos fármacos presentes na água de consumo, a Portaria GM/MS de nº 888/2021 do Ministério da Saúde (BRASIL, 2021), o qual dispõe sobre o controle e vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade, não contempla essas substâncias, com exceção dos agrotóxicos. Isso é justificado pela ausência de dados de toxicidade, que por sua vez é consequência da insuficiência de estudos e métodos analíticos para detecção e quantificação dessas concentrações-limites (LIMA *et al*, 2017).

A preocupação no meio científico quanto ao elevado crescimento do consumo de fármacos e, conseqüentemente, um aumento do descarte dos mesmos em matrizes ambientais, vem impulsionando diversos estudos concernentes a presença desses compostos farmacêuticos em diversas matrizes aquosas. No Brasil, pesquisas tem mostrado a ocorrência das mais variadas classes de compostos farmacêuticos inseridos em matrizes aquosas do país, destacando

a região Sudeste como a mais numerosa em termos de estudos realizados sobre o tema referente. Isso diz muito sobre a contaminação de corpos hídricos está diretamente ligada ao aumento populacional e o elevado índice de industrialização (LIMA *et al*, 2017; MONTAGNER; VIDAL; ACAYABA, 2017).

O número de substâncias farmacêuticas (humanas e veterinárias) já detectados em matrizes aquosas no mundo todo, foi estudado por Beek *et al* (2016), onde encontraram 631 dessas substâncias no ambiente e resíduos de 16 fármacos nas águas superficiais, subterrâneas e água potável. Observa-se que já foram detectados de 31 a 100 compostos fármacos no território brasileiro, conforme pode ser observado na Fig. 2.

Figura 2: Número de Fármacos detectados em águas superficiais, subterrâneas e nas águas de consumo humano.



Fonte: BEEK *et al*, 2016.

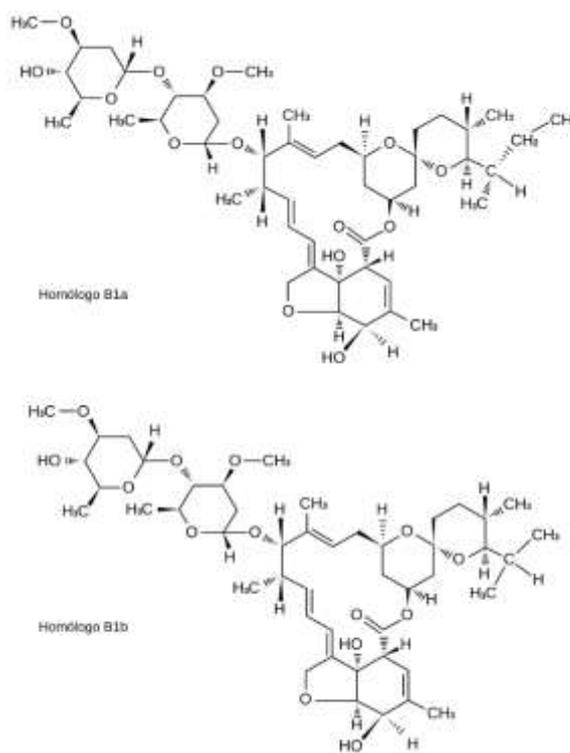
3.2 Ivermectina

O grupo das Avermectinas, descoberta em 1975, é produzido por meio da fermentação do fungo *Streptomyces avermitilis*, o qual é produzido naturalmente no solo, e constituído pela Ivermectina, Abamectina, Doramectina, Eprinomectina e Selamectina. Esses produtos são amplamente utilizados na medicina veterinária por suas propriedades antiparasitárias. Essas substâncias apresentam uma elevada eficácia e custos relativamente baixos, o que explica seu elevado uso, principalmente, por produtores de carne (ELGART; MEINKING, 2003; COSTA; NETTO, 2012; TARTARINE *et al*, 2018).

A Ivermectina é composta de duas moléculas ativas, a B1a (5-O-dimetil-22,23-dihidroivermectina A1a), sendo cerca de 80%, com fórmula molecular $C_{48}H_{74}O_{14}$ e a B1b (5-O-

dimetil-25-(1-metilpropil)-22,23-di-hidro-25-(1-metil-etil) avermectina A1a), sendo 20%, e com fórmula molecular $C_{47}H_{72}O_{14}$, Fig. 1. Este composto se apresenta na forma de um pó branco-amarelado, com baixa solubilidade em água e solúvel em metanol, etanol, acetona, clorofórmio e dimetilformamida (DEVELOUX, 2004).

Figura 3: Estruturas químicas da Ivermectina.



Fonte: COSTA e NETTO, 2012.

A ivermectina é bastante utilizada pela maioria dos produtores de carne por causa de sua considerável eficácia no controle de parasitas internos e externos. Em 2000, a Organização Mundial de Saúde (OMS) confirmou o impacto da ivermectina sobre produtos de origem animal, uma vez que é possível encontrar resíduos da substância em produtos e subprodutos tratados, e sobre o meio ambiente, que se dá através da excreção da substância, principalmente, nas fezes e urina, onde a maior parte da dose administrada é eliminada inalterada (sofre pouco metabolismo). Essa substância possui características lipofílicas, e por causa disso tende a se acumular principalmente no tecido adiposo, no fígado, e em menor quantidade, no tecido cerebral (CANGA, 2009; MANUEL *et al*, 2011).

Os autores Tarterine *et al* (2018) analisaram a quantidade presente de ivermectina em amostras de tecido hepático bovino em um frigorífico no estado de Minas Gerais. Sabendo-se que o limite máximo de resíduo (LMR) permitido é de $100 \mu\text{g.kg}^{-1}$ para uma única amostra, foi considerado o LMR permitido de $33,33 \mu\text{g.kg}^{-1}$ ($100/3 = 33,33$) para os pools contendo três amostragens. Já para aqueles com cinco amostras analisadas, o LMR permitido é $20 \mu\text{g.kg}^{-1}$ ($100/5 = 20$). Verificou-se que, aproximadamente, entre 18% - 26% dos lotes analisados apresentaram concentrações de ivermectina acima do LMR permitido, com valores entre $72,72 \mu\text{g.kg}^{-1}$ a $67,29 \mu\text{g.kg}^{-1}$.

Estudos de toxicidade mostraram os riscos de algumas espécies de organismos do solo e organismos aquáticos quando expostos à ivermectina, porém ainda se faz necessário mais estudos abrangentes de toxicidade usando outros compostos da família das avermectinas em espécies-alvo (KROGH *et al*, 2008; MANUEL *et al*, 2011; BAI; OGBOURNE, 2016; BISOGNIN; WOLFF; CARISSIMI, 2018).

3.2.1 Técnicas para determinação de ivermectina

Diversas técnicas de determinação de ivermectina vem sendo estudadas em tecidos biológicos (alimentos, fígados, plasma, entre outros) e solos, porém ainda existe uma carência de métodos analíticos aplicados a matrizes ambientais aquosas (KROGH *et al*, 2008). Diante disso, o desenvolvimento de mais pesquisas é necessário a fim de determinar o composto ivermectina em águas e que seja eficiente no monitoramento desses microcontaminantes nesse tipo de compartimento.

Em um método analítico desenvolvido por Krogh *et al* (2008), buscou-se determinar e quantificar sete compostos do grupo avermectinas (abamectina, doramectina, ivermectina, benzoato de emamectina, eprinomectina, moxidectina e selamectina) em amostras de águas superficiais, em sedimentos e no solo. As amostras de águas superficiais foram coletadas no Rio Reno, na cidade de Koblenz – Alemanha. Para a extração do soluto foi utilizado o método de extração em fase sólida (SPE). Os compostos foram medidos através da cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a espectrometria de massa (HPLC-MS). Foi obtido uma recuperação de 38% de ivermectina para a amostra de água do Reno, com um limite de quantificação (LOQ) de $13,6 \text{ ng.L}^{-1}$.

Rath *et al* (2015) avaliaram a degradação fotocatalítica da ivermectina em solução aquosa. A solução contendo ivermectina à uma concentração de $500 \mu\text{g.L}^{-1}$, após tratamento para remoção de uma parte do fotocatalisador, foi submetida a uma concentração utilizando

extração em fase sólida (SPE) e quantificado através da cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). A recuperação variou entre 80% a 98% para amostras contendo 25 a 500 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$.

Já os autores, Madhan, Kavitha e Lakshmi (2018), desenvolveram um estudo fazendo uso da técnica de calibração multivariada para quantificação de ivermectina em formulação farmacêutica utilizando o método de espectrofotometria. Foi obtido um $\lambda_{\text{máx}}$ de 245 nm, empregando o etanol como o solvente.

Em estudo, Chomwal e Goyal (2013), com o objetivo de desenvolver soluções simples, sensíveis, rápidas e precisas, estimaram de maneira simultânea a ivermectina e o albendazol em formulação farmacêutica através do método de espectrofotometria, obtendo-se um $\lambda_{\text{máx}}$ de 314,4 nm quando empregado o metanol como o solvente.

Como visto, as técnicas analíticas mais empregadas na determinação e quantificação da ivermectina em solução aquosa é a cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), que pode vir acoplada a um detector de espectrometria de massa (HPLC-MS), e a espectrofotometria UV-Vis, porém, para essa última tecnologia ainda existe poucos artigos na literatura que a aplicam, apesar dessa técnica ser de baixo custo, rápida, de fácil manuseio e elevada confiabilidade dos resultados, quando comparada com a HPLC (MADHAN; KAVITHA; LAKSHMI, 2018).

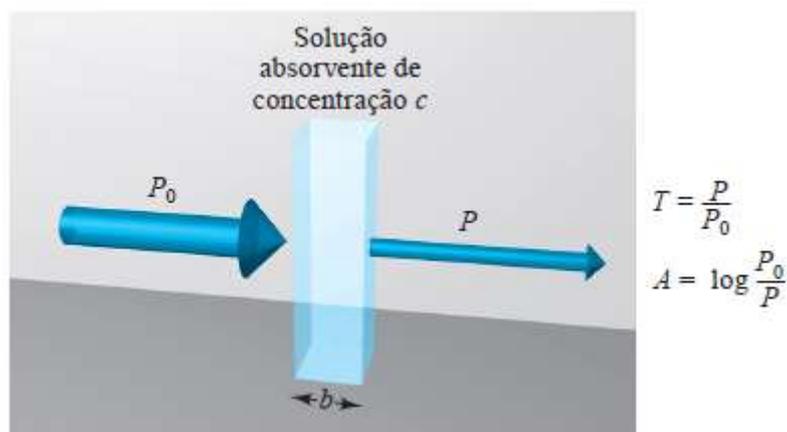
3.2.2 Validação método analítico

A validação analítica consiste na avaliação de um método, através de ensaios laboratoriais, que possa garantir que os requisitos especificados para uma determinada finalidade sejam atendidas, como definido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA (2017) e o Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia - INMETRO (2022). Dessa forma, a validação de um método analítico busca garantir que os dados obtidos em análises demonstrem confiabilidade, qualidade e seja reprodutível.

A linearidade diz respeito a habilidade de um método analítico em produzir respostas analíticas diretamente proporcionais à concentração de um analito na amostra, para um dado intervalo estabelecido (Figura 4). Essa relação foi descrita por Lambert-Beer, o qual observaram que a absorvância é diretamente proporcional à concentração da espécie absorvente, conforme a equação 1, de forma que a transmitância T é a fração (%) da radiação incidente transmitida pela solução e a absorvância A está relacionada com a transmitância de forma logarítmica. Dessa forma, empregando uma série de soluções do analito, a partir de concentrações já conhecidas, é possível obter uma equação linear por regressão ou uma curva padrão de

calibração, de absorvância *versus* concentração da espécie absorvente (SKOOG *et al*, 2015; ANVISA, 2017; MANTELE; DINIZ, 2017; INMETRO, 2020).

Figura 4: Feixe de radiação sofrendo redução de potência quando esta passa por uma solução absorvente de espessura b e de determinada concentração c .



Fonte: SKOOG *et al*, 2015.

$$A = \log \frac{P_0}{P} = \epsilon bc \quad \text{Equação (1)}$$

Onde:

A = absorvância;

P_0 = Potência do feixe de radiação inicial;

P = Potência do feixe de radiação final;

ϵ = absorvidade molar ($\text{L.mols}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) – constante de proporcionalidade;

b = caminho óptico (cm);

c = Concentração da espécie absorvente (mols.L^{-1}).

O limite de detecção (LD) consiste na menor quantidade do analito presente na amostra que pode ser identificado, porém, não necessariamente quantificado, sob condições experimentais submetidas. O limite de quantificação (LQ) é definida como o menor nível que pode ser determinado com precisão e exatidão sob condições experimentais estabelecidas (ANVISA, 2017; INMETRO, 2020).

A exatidão de um processo analítico que diz respeito ao grau de concordância entre resultados individuais do método proposto em relação a um valor aceito como verdadeiro, de tal forma que é possível expressar através da recuperação analítica, relacionando a concentração

média determinada experimentalmente e a concentração teórica do analito na amostra (ANVISA, 2017; INMETRO, 2020).

A precisão é o parâmetro que avalia a proximidade entre os resultados que foram obtidos por meio de ensaios independentes de uma mesma amostra em condições definidas. A precisão pode ser avaliada de três formas: Repetibilidade (mesmo analista, mesma instrumentação, mesmas condições de operação, mesmo local, repetição em curto espaço de tempo), Precisão intermediária (diferentes analistas e diferentes dias) ou Reprodutibilidade (variando laboratórios, operadores ou equipamentos), de forma a demonstrar a dispersão dos resultados das medições realizadas por meio do desvio padrão relativo (DPR), conforme expresso pela equação 2 (ANVISA, 2017; INMETRO, 2020).

$$DPR (\%) = (DP / CMD) \times 100 \quad (2)$$

Em que: DPR = Desvio padrão relativo ou Coeficiente de variação; DP = Desvio padrão das medidas espectrofotométricas; CMD = Concentração média determinada.

3.3 Métodos Convencionais no tratamento de água

A qualidade físico-química e biológica das águas é afetada pelos microcontaminantes, quando estes são introduzidos no meio aquoso. Isso reforça a importância de monitoramento da qualidade das águas antes de qualquer destinação final, seja ela para o consumo humano ou lançamento em corpos hídricos receptores, a fim de atender aos padrões de qualidade estabelecidos. Quando não atendido a esses padrões, é necessário o tratamento dessas águas objetivando a remoção de substâncias indesejáveis e de elevada toxicidade.

Os métodos de tratamento, de forma geral, podem ser físicos, químicos, biológicos ou uma combinação desses. Os principais processos químicos utilizados no tratamento de soluções aquosas são: coagulação, precipitação, oxidação, fotólise, neutralização e adsorção química. Esses processos são caracterizados pelo controle de pH, remoção de compostos orgânicos, íons e metais pesados, destruição de micro-organismos, entre outros. A utilização desse tipo de tratamento, geralmente, não atinge a degradação total dos contaminantes, havendo a formação de diversos subprodutos de degradação, podendo ser mais tóxicos que o contaminante inicial. Nos processos físicos, os mais comumente utilizados são floculação, sedimentação, flotação,

filtração por membranas e adsorção física, caracterizados pela transferência de fase do contaminante, sem que esteja tenha sido degradado ou não. Os processos biológicos, os quais são compostos pelas técnicas de tratamento que fazem uso de micro-organismos, objetivam transformar constituintes biodegradáveis dissolvidos em produtos finais inócuos, capturar sólidos suspensos e coloidais não sedimentáveis em um floco biológico e ainda, remover compostos orgânicos na forma de traços, em casos específicos. É importante pontuar que, os processos biológicos apresentam um baixo custo e elevada eficiência na remoção da matéria orgânica, quando comparado com os demais processos de tratamento (MELO *et al*, 2009; METCALF; EDDY, 2016).

Entretanto, devido a uma complexidade de algumas substâncias farmacêuticas, os processos de tratamento convencionais ainda são ineficazes na degradação dos mesmos, promovendo dessa forma, uma grande busca por novos métodos capazes de degradar essas substâncias com baixa degradabilidade, persistentes e de elevada estabilidade. Diante disso, os processos oxidativos avançados (POAs) tem se tornado uma técnica mais apropriada na remoção de fármacos presentes em soluções aquosas, apresentando uma mineralização mais completa do poluente e uma reação rápida de oxidação, evitando um maior acúmulo desses compostos e seus metabólitos (KANAKARAJU; GLASS; OELGEMOLLER, 2014; HAVLÍKOVÁ; SATÍNSKÝ; SOLICH, 2016; LEYVA *et al*, 2018; GIL; GALEANO; VICENTE, 2019).

3.4 Processos oxidativos avançados - POAs

O princípio básico do processo oxidativo compreende as reações de óxido-redução (*Redox*), o qual envolve o fenômeno de transferência de cargas. As reações redox objetivam analisar a habilidade que uma substância tem ao reagir quando receber ou doar elétrons. A oxidação pode ser conceituada como um processo que resulta na perda de um ou mais elétrons pelas substâncias, seja ela átomos, íons ou moléculas, em que seu estado de oxidação é alterado para valores mais positivos. Já no caso da reação de redução, o processo irá resultar em ganho de um ou mais elétrons pelas substâncias, de maneira que seu estado de oxidação é reduzido. Dessa forma, o reagente que aceita elétrons é denominado de “Agente Oxidante” e o reagente que doa elétrons é denominado de “Agente Redutor” (TUNAY *et al*, 2010).

Esses mesmos autores, Tunay *et al* (2010), ainda pontuam que as reações redox em compostos orgânicos se apresentam como um mecanismo mais complexo quando comparado

com os compostos inorgânico. Na oxidação de compostos orgânicos, com base na regra expressa por Pauling, a reação ocorre pela substituição de um dos elétrons que compõem a ligação covalente entre dois átomos, de maneira que um dos átomos dessa ligação é substituído por um terceiro átomo e assim, inverter a ordem de eletronegatividade dos átomos.

Tabela 1: Potencial padrão de Oxidação de algumas espécies químicas.

Espécies Oxidantes	Potencial de Oxidação (eV)
Flúor	3,03
Radical hidroxila (OH•)	2,80
Ozônio O ₃	2,07
Peróxido de Hidrogênio (H ₂ O ₂)	1,78
Radical hidroperoxilo	1,70
Dióxido de Cloro	1,57
Cloro	1,36

Fonte: Adaptado de DOMENECH, JARDIM e LITTER, 2001.

Diante do princípio exposto anteriormente, os Processos Oxidativos Avançados (POAs) consistem na geração de radicais hidroxilas (OH•), uma espécie química altamente reativa, pouco seletiva e de vida curta, que apresenta um potencial de oxidação de 2,8V, ficando atrás somente do íon Fluoreto, como mostra a Tabela 1. A principal característica do radical é a presença de um único elétron na sua última camada de valência, de modo que esse elétron fique desemparelhado e venha reagir com diversos átomos a fim de se estabilizar. Ainda podem envolver diferentes espécies reativas capazes de transformar a estrutura dos compostos fármacos. De forma geral, os radicais livres são formados através de reações de óxido-redução, de maneira que irão ceder o elétron solitário (oxidação) ou receber outro (redução), sendo capazes também de provocar esse tipo de reação e desencadear diversas outras. Estes radicais podem reagir com inúmeras classes de compostos promovendo sua total mineralização para compostos inofensivos, tais com CO₂, H₂O e sais inorgânicos (NOGUEIRA; JARDIM, 1998; ARAUJO *et al*, 2016; GIL *et al*, 2019).

Os POAs podem ser agrupados em duas classes, no que diz respeito à utilização de catalisadores. A primeira classe consiste no processo homogêneo, quando não há fotocatalisadores sólidos presentes na solução. E a segunda classe formada pelo processo heterogêneo, quando ocorre a formação de duas ou mais fases devido a presença de fotocatalisadores sólidos na solução contendo o contaminante. Nos dois processos podem ter a

ocorrência de radiação ultravioleta ou não (NASCIMENTO *et al*, 2017; AMETA; AMETA, 2017; MACHADO; YOKOYAMA, 2020). A tabela 2 traz os processos oxidativos avançados mais estudados na literatura.

Tabela 2: Sistemas de Processos Oxidativos Avançados mais estudados.

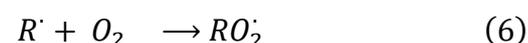
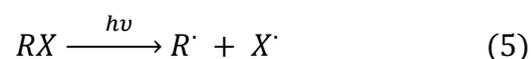
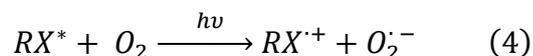
Processos	Homogêneo	Heterogêneo
Com irradiação	O ₃ /UV	Fotocatálise heterogênea (TiO ₂ / O ₂ /UV)
	H ₂ O ₂ /UV	
	O ₃ / H ₂ O ₂ /UV	
	Foto-Fenton	
Sem irradiação	O ₃ /HO [•]	O ₃ /Catalisador
	O ₃ /H ₂ O ₂	
	Reativo de Fenton	

Fonte: MACHADO e YOKOYAMA, 2020.

A radiação ultravioleta, utilizada geralmente em alguns processos oxidativos avançados, é uma forma de radiação eletromagnética que apresenta um comprimento de onda entre 100 e 400 nm e se divide em: UVA (315nm < λ < 400nm), UVB (280nm < λ < 315nm), UVC (200nm < λ < 280nm) e UV-vácuo (100nm < λ < 200nm). A faixa de radiação no UVC, que compreende a faixa de maior energia, é o mais utilizado na desinfecção de águas residuais. Essa radiação pode ser obtida tanto por fonte natural, através da energia solar, quanto por fonte artificial, por meio de lâmpadas ultravioleta. As lâmpadas mais utilizadas são as de vapor de mercúrio de baixa e média pressão que emitem luz com comprimento de onda até 254 nm, faixa eficiente para o processo de fotólise de Peróxido de Hidrogênio (H₂O₂), isso decorrente da energia ser suficiente para ativação desse oxidante (SIEVERS, 2011; NASCIMENTO, 2017).

Reações de foto-oxidação pode ocorrer quando o substrato orgânico presente na água é irradiado por meio de radiação ultravioleta (h ν) e se encontra em estado de excitação eletrônica. Essas reações são denominadas de fotólise direta e implicam, na maioria das vezes, em transferência eletrônica do substrato sob excitação eletrônica (RX^{*}) para uma molécula receptora, comumente o Oxigênio dissolvido (O₂), formando radicais catiônicos e aniônicos, conforme expresso pela equação 3 e 4. A formação desses radicais podem sofrer recombinação, impedindo reações futuras, ou ainda sofrer reações de hidrólise do radical catiônico e impedir a posterior oxidação. O substrato orgânico pode ainda ser dividido pela incidência da radiação (eq. 5) formando radicais e, conseqüentemente, venham a reagir com o Oxigênio molecular dissolvido (eq. 6), gerando radicais orgânicos peroxil (RO₂[•]) que são altamente reativos e que

podem levar a completa mineralização do substrato (MOURÃO *et al*, 2009; WANG; RODDICK; FAN, 2017; KANG; KIM; ZOH, 2018).



Entretanto, em determinados casos específicos a fotólise direta não consegue promover a fotodegradação completa do substrato e geralmente apenas modifica a sua estrutura, ou quando é possível a fotodegradação requer tratamentos de longo período de tempo. Portanto, uma forma mais eficiente para remoção de contaminantes é através de processos oxidativos avançados, no qual o radical hidroxila (OH^{\cdot}) pode oxidar compostos orgânicos, geralmente, pela remoção de Hidrogênio (Equação 7 e 8), gerando radicais orgânicos que pode reagir com o Oxigênio molecular e formar o radical peróxido, dando início as reações posteriores de degradação oxidativa. Também podem reagir por transferência de elétrons, como descrita na equação 9, e através da adição do radical a compostos orgânicos (Eq. 10) que contém ligações π , tais como os compostos insaturados, como está representado na Fig. 4, formando ao final da reação radicais orgânicos (MOURÃO *et al*, 2009; BRITO; SILVA, 2012; FIOREZE; SANTOS; SCHMACHTENBERG, 2014; LIMA *et al*, 2020).

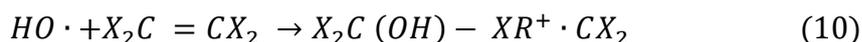
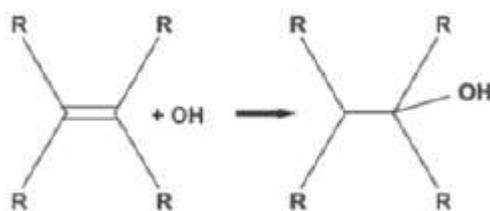


Figura 5: Composto orgânico insaturado gerando radical orgânico - adição eletrolítica.



Fonte: BRITO e SILVA, 2012.

Além das possíveis rotas de mecanismos pontuadas anteriormente, outras reações podem ocorrer, como foi mostrado por Brito e Silva (2012). Um possível mecanismo pode ser observado durante a reação de duas moléculas radicalares gerando peróxido de hidrogênio (H_2O_2), que posteriormente possa vir a reagir com os demais radicais hidroxilas (OH^\bullet), como mostra a Eq. 11 e 12. Entretanto, estas são reações indesejáveis no que diz respeito a oxidação de compostos orgânicos, visto que consomem os radicais OH^\bullet presentes na solução, afetando a eficiência do processo de fotodegradação. Ainda de acordo com os autores, a influência de determinada rota de mecanismo de reação dependerá de diversos fatores, podendo destacar o tipo de substrato orgânico, sua concentração e sua dificuldade de degradação (recalcitração).



Estudos vem sendo realizados objetivando analisar parâmetros operacionais em sistemas de fotodegradação de compostos farmacêuticos, como foi investigado em estudos desenvolvidos por Kanakaraju, Glass e Oelgemoller (2013). Os parâmetros estudados, geralmente incluem: concentração do oxidante, carga do fotocatalisador, concentração inicial, pH da solução, comprimento de onda, intensidade da luz, tempo de radiação e o tipo de fotocatalisador. A avaliação desses parâmetros visa a melhoria no desempenho da taxa de degradação de fármacos e assim garantir a eficácia e custo/benefício para a aplicações futuras de sistemas fotodegradativos para degradação de micropoluentes em águas contaminadas.

As principais vantagens no uso destes processos, como descrito por Nascimento (2017), consistem na alteração da estrutura química e não só na mudança de fase, na ausência da geração de lodo (evitando processos posteriores de disposição), bem como no tratamento de

contaminantes em baixas concentrações e na possível mineralização total de contaminantes. Em contrapartida, sugere algumas desvantagens referente aos subprodutos formados na reação, que podem ser, em alguns casos, tão tóxicos quanto as suas substâncias precursoras e ainda apresentar custos elevados quando comparados aos processos biológicos. Uma outra desvantagem é a necessidade, geralmente, de processos subseqüente para eliminar o oxidante residual.

3.4.1 Fotólise com Peróxido de Hidrogênio – H_2O_2/UV

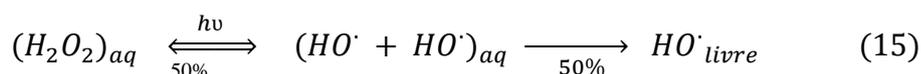
O peróxido de Hidrogênio (H_2O_2) é considerado um potente agente de atividade biocida, muito empregado nos setores de saúde e industrial. O H_2O_2 , com potencial de redução de 1,77 V, é usado como saneante desde 1891 e se decompõe formando produtos de baixa toxicidade, tais como H_2O e O_2 . Esse agente oxidante apresenta capacidade de formar radicais hidroxilas (OH^\cdot) e interagir facilmente com diversas substâncias, garantindo sua aplicação ampla na degradação de compostos orgânicos. (LIMA *et al*, 2020).

A peroxidação combinada com a fotólise UV, um dos POAs mais utilizados, corresponde a divisão da molécula H_2O_2 , sob radiação UV, produzindo dois radicais hidroxilas OH^\cdot (BOSCO, 2012), como mostra a Equação 13, onde posteriormente poderá reagir com diversos compostos. Isso ocorre em consequência da quebra da ligação O-O da molécula H_2O_2 , ocasionada pela absorção da radiação UV em comprimentos de onda variando entre 200 e 300 nm, irradiação no UVC, como discutido por Araujo *et al* (2016) e Sievers (2011).



Esses radicais da reação acima apresentam dois mecanismos de reação, de acordo com Tufail, Price e Hai (2020): ou irão se combinar, formando novamente Peróxido de Hidrogênio (eq. 14) ou poderão reagir com outras espécies químicas presentes no sistema. Os autores ainda verificaram que o processo combinado de H_2O_2/UV apresenta uma maior eficiência na degradação de compostos orgânicos presentes em águas do que uso de cada um deles de forma separada. Essa eficiência é o resultado de uma maior produção de radicais hidroxilas no processo de fotodegradação.

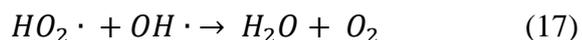
Através do cálculo estequiométrico da reação na equação 12, observa-se que a fotólise de 1 mol de H_2O_2 chega a produzir 2 mols de radicais hidroxilas OH^\bullet . Contudo, em solução aquosa essa relação não é mantida em decorrência do “efeito gaiola” das moléculas de água que segura os radicais OH^\bullet . Na reação descrita pela equação 15, apenas 50% dos radicais OH^\bullet conseguem escapar da “gaiola”, de modo que o rendimento quântico geral para a geração de mol de OH^\bullet a partir do processo H_2O_2/UV é igual a 1, ou seja, para cada fóton absorvido é possível produzir 1 mol de OH^\bullet (OPPENLANDER, 2003; LINDEN; MOHSENI, 2014).



Em temperatura ambiente o Peróxido de Hidrogênio é estável, contudo, pode sofrer instabilidades dependendo do pH e da temperatura. Em condições de elevadas temperaturas e em pH alcalino resulta na aceleração da decomposição do H_2O_2 (MATTOS *et al*, 2003). Em meio alcalino a dissociação do H_2O_2 ocorre com facilidade, de maneira a formar o ânion hidroperóxido (HO_2^-), que apresenta uma absorvidade molar ($\epsilon_{254} = 240 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$) maior que a do Peróxido de Hidrogênio ($\epsilon_{254} = 18,6 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$), quando submetido a uma radiação no comprimento de onda de 254 nm, segundo Andreozzi (1999), Domenech, Jardim e Litter (2001), Melo *et al* (2009) e Sievers (2011). O ânion Hidroperóxido (HO_2^-) é capaz de formar 2 mols de radicais hidroxilas OH^\bullet quando sofre o processo de fotólise, de acordo com a equação 16 (METOLINA; TEIXEIRA, 2021).



Além disso, o processo H_2O_2/UV apresenta fatores influentes que devem ser levados em consideração durante a fotodegradação de contaminantes. Um desses fatores consiste na concentração de H_2O_2 no processo, que quando em excesso produz elevadas quantidades de radicais hidroxilas OH^\bullet que posteriormente irão atacar as próprias moléculas de H_2O_2 gerando radicais hidroperoxila (HO_2^\bullet), como foi visto na equação 12, obtendo como resultado uma redução da eficiência na remoção do contaminante orgânico, uma vez que os radicais hidroperoxila são bem menos reativos e podem vir a competir com o contaminante, consumindo OH^\bullet , conforme equação 17 (DOMENECH; JARDIM; LITTER, 2001; ANDREOZZI, 1999; LEGRINI; OLIVEROS; BRAUN, 1993).



Até o momento, existe pouquíssimos trabalhos publicados sobre a degradação da ivermectina através de POAs, principalmente utilizando o processo H₂O₂/UV. Em estudo realizado pelos autores Albornoz *et al* (2021), foi verificado através de uma análise bibliométrica, que apenas dois artigos foram encontrados sobre a degradação de ivermectina por POAs. Para os dois artigos encontrados, foram estudados os processos de fotocatalise heterogênea (TiO₂/UV) e Fenton/Foto-Fenton na degradação do fármaco. É válido pontuar que existe uma grande necessidade na realização de estudos sobre a degradação da ivermectina em soluções aquosas através de processos eficientes, POAs, para o tratamento de águas e efluentes.

4 METODOLOGIA

O trabalho foi desenvolvido no Laboratório de Pesquisa em Ciências Ambientais (LAPECA) do Departamento de Engenharia Sanitária e Ambiental do Centro de Ciências e Tecnologia (CCT) da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB).

Em proposta, este trabalho foi dividido em três etapas: 1) Elaboração de validação do método analítico utilizado na determinação e quantificação de Ivermectina; 2) construção do reator a ser utilizado nos ensaios de degradação em solução aquosa; 3) Realização dos ensaios de degradação de ivermectina pelo processo proposto através do Peróxido de Hidrogênio assistido por radiação ultravioleta, H_2O_2/UV , a partir do planejamento experimental do tipo fatorial 2^3 .

4.1 Espectros de absorção da Ivermectina

Avaliou-se a solubilidade da IVM em diferentes solventes: Etanol (S_1), Metanol (S_2) e Etanol + água destilada (S_3). A ivermectina utilizada foi adquirida na HEBEI VEYONG ANIMAL (CHINA) com 98,8% de pureza. O Etanol (C_2H_5OH) e o Metanol (CH_3OH) foram adquiridos na Neon (BRASIL), ambos com um alto grau de pureza de 99,8%. Em todos, foi obtido uma fácil solubilização do composto sólido em temperatura ambiente. Foram preparadas três solução padrão estoque de IVM na concentração de 100 mg L^{-1} , o qual foi diluído 0,1 g de IVM, pesado em balança analítica de modelo Mark 210 A, da Tecnal (BRASIL), em 100 mL do S_1 e do S_2 , separadamente. Para diluição em S_3 foi utilizado uma razão de 1:9.

Para elaboração dos espectros de absorção e curvas de calibração da IVM foi utilizado o espectrofotômetro UV/VIS – modelo GTA 96 (GLOBAL ANALYZER, BRASIL), empregando cubetas de quartzo, com comprimento de onda na faixa de 190 nm a 1000 nm e acoplado a um computador. Foram preparadas soluções com concentrações conhecidas (Tabela 3), a partir da solução estoque padrão descritos acima.

Tabela 3: Concentrações padrão de ivermectina para construção do espectro de absorção da IVM.

Concentrações teóricas de Ivermectina (mg/L)						
A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7
5	10	15	20	25	40	50

Fonte: elaborada pelo próprio autor, 2022.

Os espectros de absorção foram registrados na região do UV-Visível, porém, apenas a região UV apresentou bandas de absorção. A análise das soluções com concentrações já conhecidas de ivermectina foram analisadas na faixa de comprimento de onda de 200 nm a 500 nm, com intervalo de 1 nm e utilizado o solvente de dissolução da IVM como referência (Branco), de maneira a minimizar os erros causados pela absorção de luz ocasionados pelo material da cubeta e a água.

4.2 Preparação de soluções

A solução padrão estoque de IVM foi preparada a partir da pesagem de 0,1g de ivermectina diluída em solvente selecionado na etapa anterior, obtendo uma concentração de 100mg L⁻¹. A solução estoque foi armazenada em um frasco âmbar à uma temperatura de 5 °C. A partir da solução estoque, foi preparada a solução trabalho com concentração de ivermectina de 20mg.L⁻¹. A solução trabalho era preparada antes do início de cada ensaio experimental.

A fim de sequestrar o Peróxido de hidrogênio (H₂O₂) residual, foi utilizado uma solução de Sulfito de Sódio (Na₂SO₃), adquirida na Neon (BRASIL), com teor de 99%, a uma concentração de 2g.L⁻¹, conforme estudos realizados pelos autores ANDRADE *et al*, 2016. O H₂O₂ residual, deixado após o tempo de reação fotocatalítica, pode interferir nos resultados de quantificação da degradação real da ivermectina pelo processo H₂O₂/UV, havendo a necessidade de parar a reação do oxidante com o contaminante com a adição do inibidor (WANG; LI; IRINI, 2013).

4.3 Validação do método analítico para Espectrofotometria/UV

A validação analítica do método proposto obedece a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC de nº 166, de 24 de julho de 2017 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2017), que regulamenta a validação de procedimentos analíticos no Brasil, e as orientações do Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial, através do DOQ-CGCRE-008 de 2020, revisão de nº 9 (INMETRO, 2020). Foram avaliados os parâmetros de validação linearidade, precisão, exatidão, limite de detecção e limite de quantificação, de acordo com os requisitos preconizados em normas.

A linearidade foi determinada através da média de três curvas de calibração padrão, obtidas em sete níveis de concentrações diferentes de IVM: 5, 10, 15, 20, 25, 40 e 50 mg.L⁻¹, a partir de diluições da solução padrão estoque de IVM (100 mg.L⁻¹). O parâmetro foi avaliado de acordo com a análise de regressão linear de y em x, utilizando-se do ajuste dos dados pelo método dos mínimos quadrados, sendo expresso pela equação 18 (FAVERO; BELFIORE, 2017). Foi utilizado a análise de Variância (ANOVA), com teste unilateral, para um nível de significância de 5%, a fim de verificar a capacidade do ajuste do modelo proposto, assim como a avaliação da associação linear entre as variáveis (absorbância *versus* concentração) por meio do coeficiente de correlação (r), que deve ser maior que 0,99.

$$Y_i = \alpha + \beta \times X_i \quad (18)$$

Onde, Y_i : Variável resposta dependente para cada observação i ; X_i : Variável explicativa independente para cada observação i ; α : parâmetro estimado de intersecção com o eixo y (coeficiente linear); β : parâmetro estimado da inclinação da curva (coeficiente angular).

O teste F da ANOVA deve mostrar se os valores do eixo y (Concentração de IVM) realmente variam em função de x (absorbância) (FAVERO; BELFIORE, 2017). Logo, será considerado as seguintes hipóteses:

$$H_0: \text{Coeficiente angular } (\beta) = 0$$

$$H_1: \text{Coeficiente angular } (\beta) \neq 0$$

O teste t *student* da ANOVA é recomendado para verificar se o modelo proposto foi ajustado, analisando o coeficiente linear da curva de calibração (KONIECZKA; NAMIESNIK, 2009). As hipóteses consideradas são:

$$H_0: \text{Coeficiente linear } (\alpha) = 0$$

$$H_1: \text{Coeficiente linear } (\alpha) \neq 0$$

O limite de detecção (LD) e o limite de quantificação (LQ) foram estimados a partir da relação do desvio padrão (S) e o coeficiente angular (CA) da curva de calibração das análises em triplicata, através de relação matemática expressa em 19 e 20.

$$LD = (S/CA) \times 3,3 \quad (19)$$

$$LQ = (S/CA) \times 10 \quad (20)$$

A exatidão foi verificada a partir de 9 (nove) determinações, obedecendo um intervalo de 3 (três) concentrações conhecidas de IVM: 5, 10, 15 mg.L⁻¹, em triplicatas para cada nível, compreendendo o intervalo linear do método analítico. A relação entre as concentrações, teórica e experimental, será expressa pela equação 21:

$$Exatidão = \left(\frac{Conc.média\ experimental}{Conc.teórica} \right) \times 100 \quad (21)$$

A precisão de repetibilidade foi avaliada através de medições espectrofotométricas de soluções de IVM em 3 (três) níveis de concentrações diferentes, 5, 10 e 15 mg.L⁻¹, em triplicatas cada, de maneira a observar a faixa linear do método. A repetibilidade foi realizada sob mesmas condições operacionais, no mesmo dia e pelo mesmo analista. A precisão intermediária foi avaliada de forma semelhante à repetibilidade, porém, as medições das soluções foram realizadas em dias distintos e analista diferente. Os valores obtidos por meio da verificação da Desvio Padrão Relativo - DPR (%) para cada precisão proposta, foram comparados com o valor máximo aceitável exposto nas normas (ANVISA, 2003). Utilizou-se o teste t de *Student* (teste unilateral, $\alpha = 5\%$) a fim de verificar a existência de diferenças estatisticamente significativa entre as médias das concentrações de ivermectina obtidas durante ensaios, realizados em dias diferentes e com analistas diferentes.

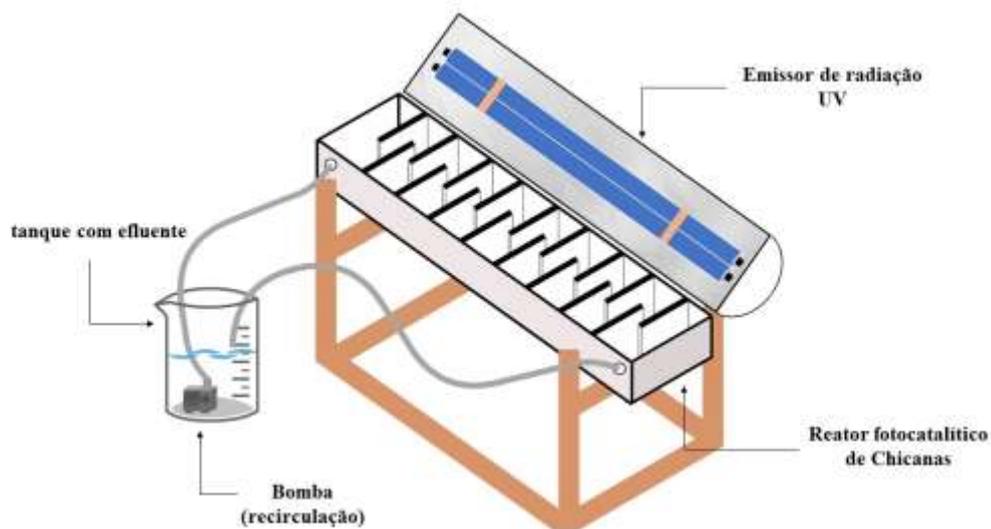
A análise estatística dos dados obtidos foi realizada através do software Statistica®, versão 12.0 (STATSOFT, 2021) por meio da análise de variância - ANOVA, de fator único, testes t e F, considerando um nível de confiança de 95%.

4.4 Elaboração do Fotorreator

O sistema operacional em escala de bancada a ser utilizado nos ensaios de degradação da Ivermectina em solução aquosa, a fim de avaliar o processo fotocatalítico homogêneo H_2O_2/UV , consiste de um reator retangular de alumínio com capacidade de aproximadamente 1L, contendo no seu interior chicanas de 1,6 cm de altura, com espaçamento médio de 2,20 cm entre elas, e ainda, acoplado a uma tampa de Policloreto de Vinila (PVC), revestido com papel alumínio em seu interior, equipado com 1 lâmpada de 95W, de 53,5 cm de comprimento, 4 pinos, com comprimento de onda máximo de 254 nm e intensidade de radiação de $144,1 \text{ mW.cm}^{-1}$, o qual foi medido utilizando um radiômetro 9811 da Cole Parmer (EUA), calibrado em 254 nm.

A Lâmpada fica a uma distância de 3,5 cm da solução de ivermectina. O Sistema ainda consiste de um béquer com capacidade de 2L de solução efluente o qual alimentará o reator e assim dando início ao processo de degradação. Para que ocorra a recirculação do efluente é necessário o auxílio de uma bomba SP-500 (JAD, CHINA), submersa, 5cm x 4,3cm (Comprimento x altura), vazão mínima de 60 l.h^{-1} , como está esquematizado na fig. 6.

Figura 6: Esquema do sistema fotocatalítico com radiação UV artificial.



Fonte: elaborada pelo próprio autor, 2022.

4.5 Ensaio de degradação

4.5.1 Ensaio em branco

Após a construção do reator, foi realizado ensaio em branco objetivando verificar possíveis perdas de ivermectina no reator. Dessa forma, foi preparada 1L de solução trabalho com concentração de $20\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ de ivermectina e introduzida ao reator por 180 minutos, sem radiação ultravioleta e sem o oxidante H_2O_2 . Ao final do processo, foi analisada a concentração de IVM na solução, através do espectrofotômetro UV/Vis.

4.5.2 Planejamento experimental

Inicialmente, foram realizados ensaios preliminares com a finalidade de definir condições experimentais ótimas para degradação da IVM através do processo $\text{H}_2\text{O}_2/\text{UV}$. Para os ensaios testes, foram utilizado um reator do tipo tanque, o qual era constituído de uma câmara de madeira com 42cm de comprimento, 70cm de largura e 45cm de altura, equipado com 3 lâmpadas de radiação UV no comprimento de onda 254 nm, 15W cada e intensidade de radiação $5,24\text{ mW}\cdot\text{cm}^{-2}$. No interior da câmara havia dois agitadores magnéticos, modelo 78HW-1

(BIOMIXER, BRASIL), para homogeneização da solução, o qual apoiavam dois béqueres de 500mL contendo a solução trabalho de ivermectina.

A fim de proporcionar o máximo de informações possíveis sobre o sistema, com um número mínimo de ensaios experimentais, foi utilizada a técnica do planejamento experimental do tipo fatorial completo. Para o processo H_2O_2/UV , foi proposto avaliar a influência de três fatores: Concentração de H_2O_2 , pH e tempo de reação, sendo estes as variáveis independentes. Após os ensaios preliminares, ficaram definidos os valores dos níveis experimentais, conforme apresentados na tabela 4, para cada variável proposta.

Para analisar o processo de degradação da ivermectina, foi utilizado o planejamento experimental completo 2^3 , de maneira que as variáveis foram estudadas em dois níveis, sendo um valor mínimo (-1) e um valor máximo (+1), com três pontos centrais e realizado em triplicata, com a finalidade de diminuir erros inerentes aos experimentos. Assim, conforme descrito na tabela 5, o planejamento resultou em 8 ensaios (em triplicata) e mais 3 ensaios no nível central, obtendo um total de 27 ensaios.

Tabela 4: Planejamento fatorial para o processo H_2O_2/UV .

Variáveis Independentes	Nível (-1)	Nível (0)	Nível (1)
pH	5,0	7,0	9,0
Concentração de H_2O_2 (mg/L)	150	200	250
Tempo de reação (min)	30	105	180

Fonte: elaborada pelo próprio autor, 2022.

Tabela 5: Matriz de planejamento com níveis codificados para avaliar degradação de ivermectina.

Nº de ensaios experimentais	Tempo de reação (min)	pH	Concentração de H ₂ O ₂ (mg.L ⁻¹)
1	-1	-1	-1
2	-1	1	-1
3	-1	-1	1
4	-1	1	1
5	1	-1	-1
6	1	1	-1
7	1	-1	1
8	1	1	1
9 (C)	0	0	0
10 (C)	0	0	0
11 (C)	0	0	0

Fonte: elaborada pelo próprio autor, 2022.

Após definido as condições experimentais para avaliação da degradação de Ivermectina, foi preparada uma solução trabalho de 1000mL contendo o fármaco a uma concentração de 20mg.L⁻¹ e transferido para um béquer de 2000mL, no qual foi adicionado o Peróxido de Hidrogênio (H₂O₂), na concentração de 35%, adquirido da NEON (Brasil), com o auxílio de uma micropipeta monocalal BioPet, conforme padrões DIN12650 e ISO 8655. Para a adição de H₂O₂ em 150mg.L⁻¹, 200mg.L⁻¹ e 250 mg.L⁻¹ foi adicionado 380µl, 200µl e 250 µl, respectivamente. Em seguida, ajustado o pH do meio reacional, através da adição do Hidróxido de Sódio (NaOH) ou Ácido Clorídrico (HCl), ambos a 0,1M. Posteriormente, é inserido a bomba de recirculação no interior do béquer. De acordo com os tempos estabelecidos no planejamento fatorial, foram retiradas alíquotas, com o auxílio de uma pipeta de Pasteur, e adicionado o Sulfito de Sódio (Na₂SO₃), para inibir a reação do H₂O₂. Após alguns minutos, era feito a leitura no espectrofotômetro. Anteriormente ao ensaio de degradação, a lâmpada era ligada durante 15 minutos.

A degradação de Ivermectina, quando submetida ao processo H₂O₂/UV, foi calculada conforme a equação 22, a qual representa a variável resposta do experimento, medida através da remoção de ivermectina na solução aquosa.

$$D\% = \frac{c_i - c_f}{c_i} \times 100 \quad (22)$$

Onde,

$D\%$ = Degradação da Ivermectina (%);

C_i = Concentração inicial de Ivermectina (mg.L^{-1});

C_f = Concentração final de Ivermectina (mg.L^{-1});

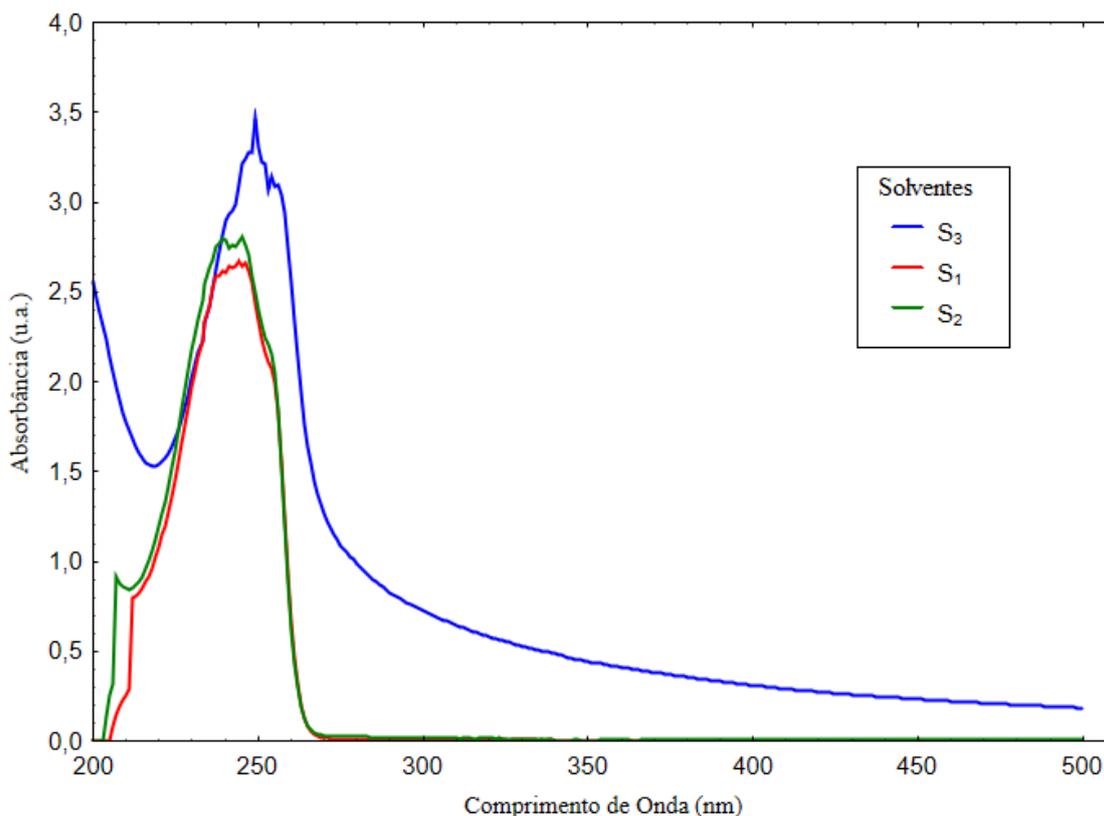
A avaliação da influência dos parâmetros operacionais sobre a variável resposta, a taxa de degradação da ivermectina, foi realizada através do software Statistica®, versão 12.0 (STATSOFT, 2021), por meio de análises estatísticas, como a análise de variância (ANOVA), diagrama de Pareto e gráfico de contorno.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Espectro de absorção – varredura

Quando utilizado o solvente etanol, metanol, ou etanol + água destilada em solução de IVM (100mg.L^{-1}) foi verificado que os espectros de absorção foram praticamente similares, conforme a Figura 7, apresentando comprimento de onda de máxima absorção na faixa entre 239 nm a 254 nm. Essa faixa de comprimento de onda obtida também é observada por Costa e Netto (2012), Madhan, Kavitha e Lakshmi (2019) e Bosco (2012). Foi selecionado o solvente Etanol + água destilada no desenvolvimento deste trabalho, tendo em vista um menor gasto de reagente e disponibilidade do mesmo no momento do estudo.

Figura 7: Espectro de absorção de IVM em Metanol, Etanol e Etanol + água destilada.

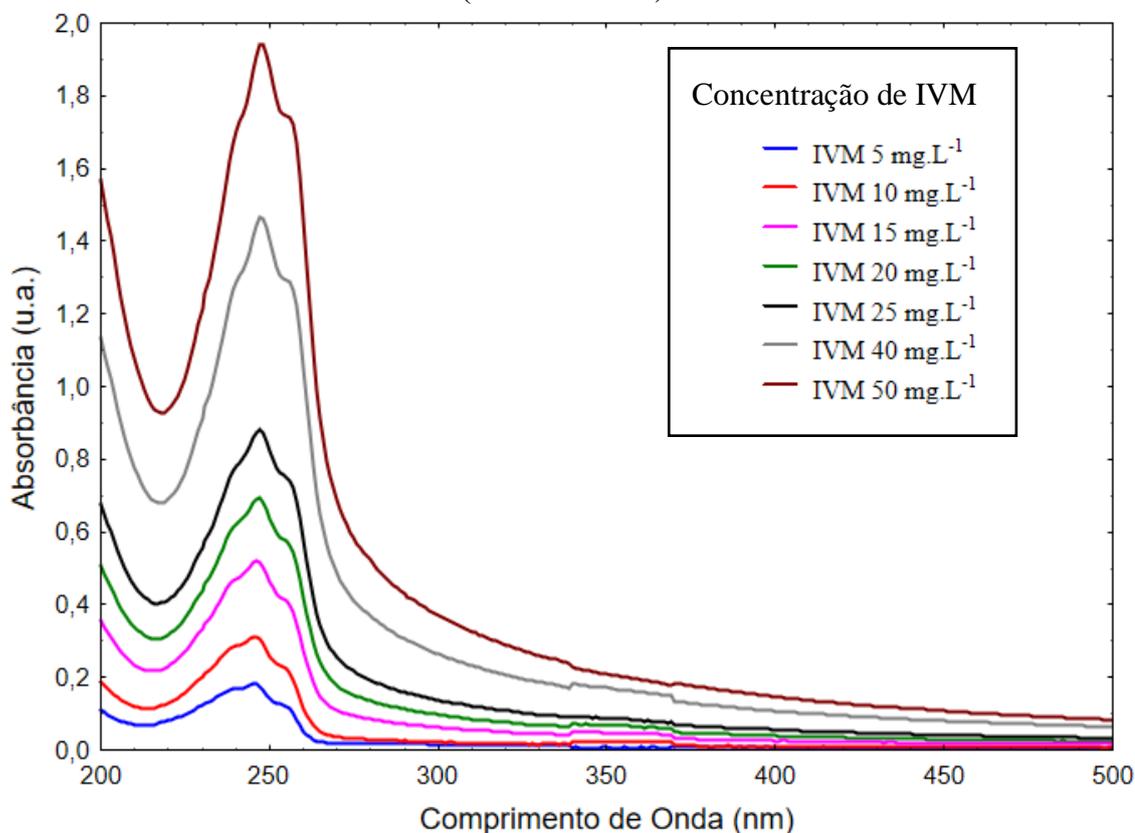


Fonte: elaborada pelo próprio autor, 2022.

Para diferentes concentrações de IVM, os espectros sobrepostos registrados mostraram que não houve um deslocamento dos picos na faixa de maior detecção da ivermectina (Figura

8), observando uma banda de máxima absorção em 246 nm ($\lambda_{\text{máx}}$), o qual foi escolhido para a determinação espectrofotométrica por apresentar maior absorbância da IVM.

Figura 8: Espectro de absorção da IVM em diferentes concentrações utilizando o solvente S₃ ($\lambda_{\text{máx}} = 246$ nm).



Fonte: elaborada pelo próprio autor, 2022.

5.2 Validação do método analítico

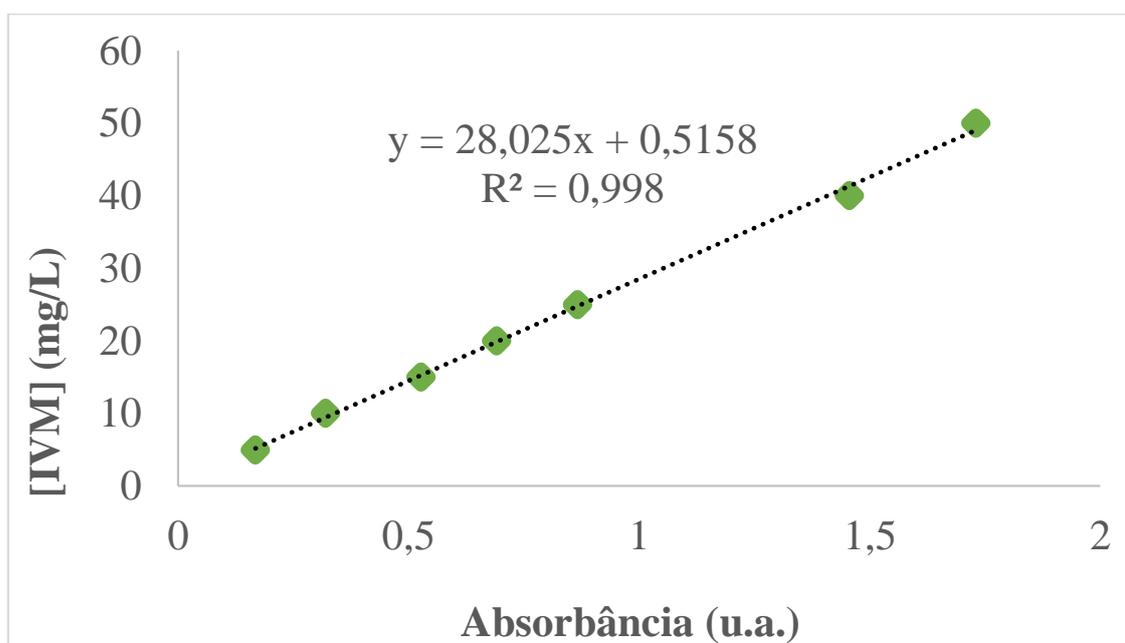
5.2.1 Linearidade

Foi obtida uma curva de calibração para a IVM a partir da média de três curvas padrão (Tabela 6), de forma que os dados observados foram ajustados a partir da análise de regressão linear, cuja equação da reta apresentada foi: $[\text{IVM}] (\text{mg.L}^{-1}) = 28,025 \times \text{Abs} + 0,5158$, conforme Figura 9. O coeficiente de correlação foi de 0,998, o que implica que 99,8% dos valores da concentração de IVM podem ser explicados pela variação nos valores da absorbância consideradas no modelo, com um erro (resíduo) de 0,2%.

Tabela 6: Curva analítica padrão para análise de IVM.

Conc. IVM (mg.L ⁻¹)	Absorbância (246 nm)			Absorbância Média	Desvio Padrão
	1º	2º	3º		
5,00	0,1492	0,1812	0,1714	0,1673	0,013
10,00	0,3077	0,3126	0,3393	0,3199	0,014
15,00	0,5374	0,5217	0,5232	0,5274	0,007
20,00	0,6658	0,6919	0,7151	0,6909	0,020
25,00	0,8507	0,8741	0,8739	0,8662	0,011
40,00	1,4207	1,4434	1,5046	1,4562	0,035
50,00	1,4321	1,9100	1,8505	1,7309	0,213
Média					0,039

Fonte: elaborada pelo próprio autor, 2022.

Figura 9: Curva padrão analítica para análise de IVM.

Fonte: elaborada pelo próprio autor, 2022.

Através da ANOVA, observou-se que a curva padrão analítica é estatisticamente significativa (Tabela 7). No teste F, verificou-se que a linearidade da curva é válida, uma vez que o $F_{\text{calculado}}$ (2,498) é muito maior que o F_{tabelado} (6,608), assim como, o F de significação é

menor que o nível de significância de 0,05 (5%), rejeitando-se a hipótese nula de que β seja estatisticamente igual a zero, a um nível de confiança de 95%.

No teste t de *Student*, conforme apresentado na Tabela 8, verificou-se que não houve falta de ajuste, visto que o $t_{\text{calculado}}$ (0,9366) é menor que o t_{tabelado} (2,5706), assim como o p-valor é maior que o nível de significância (0,05), aceitando-se a hipótese nula, coeficiente linear igual a zero.

A significância dos coeficientes da curva de calibração deve ser determinada a fim de provar sua linearidade, onde a inclinação deve ser estatisticamente diferente de zero e o intercepto não pode ser estatisticamente e significativamente diferente de zero (KONIECZKA; NAMIESNIK, 2009).

Tabela 7: Análise de Variância (ANOVA), através do teste F, da curva analítica obtida.

Fonte de variação	GL	SQ	MQ	F _{calculado}	F de significação	F _{tabelado}
Regressão	1	1582,5	1582,5	2498,38	0,00000006	6,608
Resíduo	5	3,16	0,63			
Total	6	1585,7				

Fonte: elaborada pelo próprio autor, 2022.

SQ = Soma Quadrática; GL = Grau de Liberdade; MQ = Média Quadrática.

Tabela 8: Análise de Variância (ANOVA), através do teste t student, da curva analítica obtida

Fonte de variação	Estimativa	Erro Padrão	t _{calculado}	p-valor	t _{tabelado}
Interseção (α)	0,5158	0,55	0,9366	0,392	2,5706
Inclinação da curva (β)	28,025	0,56			

Fonte: elaborada pelo próprio autor, 2022.

5.2.2 Limite de Detecção (LD) e Limite de Quantificação (LQ)

De acordo com a Tabela 6, o desvio padrão médio obtido foi de 0,039 e coeficiente angular de 28,025, conforme a curva analítica resultante. Os limites analíticos foram calculados

segundo a equação 19 e 20, obtendo um limite de detecção igual a $3,6152 \text{ mg.L}^{-1}$ e um limite de quantificação igual a $10,95 \text{ mg.L}^{-1}$.

5.2.3 Exatidão

Os dados obtidos experimentalmente mostraram uma recuperação média para os três níveis diferentes de IVM igual a $102,48\% \pm 1,31$ e um desvio padrão relativo (coeficiente de variação) menor do que 5%, como sintetizado na Tabela 9. Os limites de recuperação apresentados são aceitáveis, e estão de acordo com a ANVISA (2003), o qual implica que o método proposto apresenta uma boa exatidão.

Tabela 9: Resultados para determinação da exatidão para três níveis de Concentrações diferentes de IVM.

Concentração Teórica (mg.L^{-1})	Absorbância			Média	Concentração Experimental (mg.L^{-1})	Desvio Padrão Relativo (%)	Exatidão ou Recuperação (%)
	1º	2º	3º				
5	0,175	0,176	0,175	0,175	5,394	0,25	107,88
10	0,333	0,332	0,358	0,341	10,048	3,36	100,48
15	0,514	0,510	0,513	0,512	14,860	0,32	99,07

Fonte: elaborada pelo próprio autor, 2022.

5.2.4 Precisão

As análises da precisão de repetibilidade revelaram um desvio padrão relativo (DPR) de 2,48% para as 9 determinações, assim como uma DPR de 2,01% referente a precisão intermediária, como mostra a Tabela 10. Para os dois métodos verificou-se valores de DPR menor do que o limite máximo exigido de 5%, como estabelecido pela RE 899/2003 da ANVISA. Para dias diferentes, foi obtido um DPR de 2,24%.

Por meio do teste t de *Student*, foi verificada que não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias das concentrações obtidas, uma vez que o valor $t_{\text{calculado}}$ (0,163) é menor que o valor t_{tabelado} (1,75) ou ainda, um p-valor de 0,44 maior que o nível de significância.

Tabela 10: Resultados para determinação da precisão do método analítico.

Precisão	Absorbância	Concentração (mg.L ⁻¹)	Concentração (%)	Média ± DPR (%), n=9
Repetibilidade	0,152	4,74	94,78	94,49 ± 2,48
	0,146	4,57	91,40	
	0,139	4,37	87,47	
	0,335	9,88	98,79	
	0,316	9,35	93,46	
	0,33	9,74	97,39	
	0,495	14,37	95,82	
	0,473	13,76	91,70	
	0,48	13,95	93,01	
Intermediária	0,167	5,16	103,20	97,42 ± 2,01
	0,151	4,71	94,21	
	0,160	4,96	99,27	
	0,362	10,64	106,38	
	0,344	10,13	101,32	
	0,347	10,22	102,16	
	0,479	13,92	92,83	
	0,478	13,90	92,64	
	0,477	13,87	92,45	
Média ± DPR (%), n=18				95,95 ± 2,24

Fonte: elaborada pelo próprio autor, 2022.

5.3 Ensaio em branco

Através dos ensaios em branco, foi possível verificar uma perda de 4% de ivermectina no reator (Fig. 10), sendo este o erro do nosso sistema operacional. É possível que parte da ivermectina presente na solução tenha sido adsorvida pelas paredes do reator e das chicanas ou ainda, tenha aderido à sua mangueira.

Figura 10: Reator de Chicanas utilizado na degradação da IVM.



Fonte: elaborada pelo próprio autor, 2022.

5.4 Ensaio de degradação – H₂O₂/UV

Para os tempos propostos, foi verificado uma degradação de ivermectina variando entre 37% e 81%, como pode ser visto na tabela 12. É possível observar que para os primeiros 30 minutos, foi obtido uma degradação de IVM (%) média de 50%. A medida que o tempo de reação aumenta é verificado uma maior eficiência de remoção, chegando a uma média de 72%.

Tabela 11: Dados do planejamento experimental fatorial referente a degradação da ivermectina.

Ensaio	Tempo de reação (min)	pH	[H ₂ O ₂] (mg.L ⁻¹)	D (%)
1				47,51
2	30	5	150	55,8
3				53,41
4				55,66
5	30	9	150	55,24
6				66,76
7				41,05
8	30	5	250	53,83
9				47,09
10				37,68
11	30	9	250	47,65
12				37,12
13				72,09
14	180	5	150	75,74
15				77,85
16				73,92
17	180	9	150	78,41
18				81,5
19				68,3
20	180	5	250	78,83
21				77,57
22				68,3
23	180	9	250	77,43
24				67,6
25 (C)				63,53
26 (C)	105	7	200	59,31
27 (C)				60,72

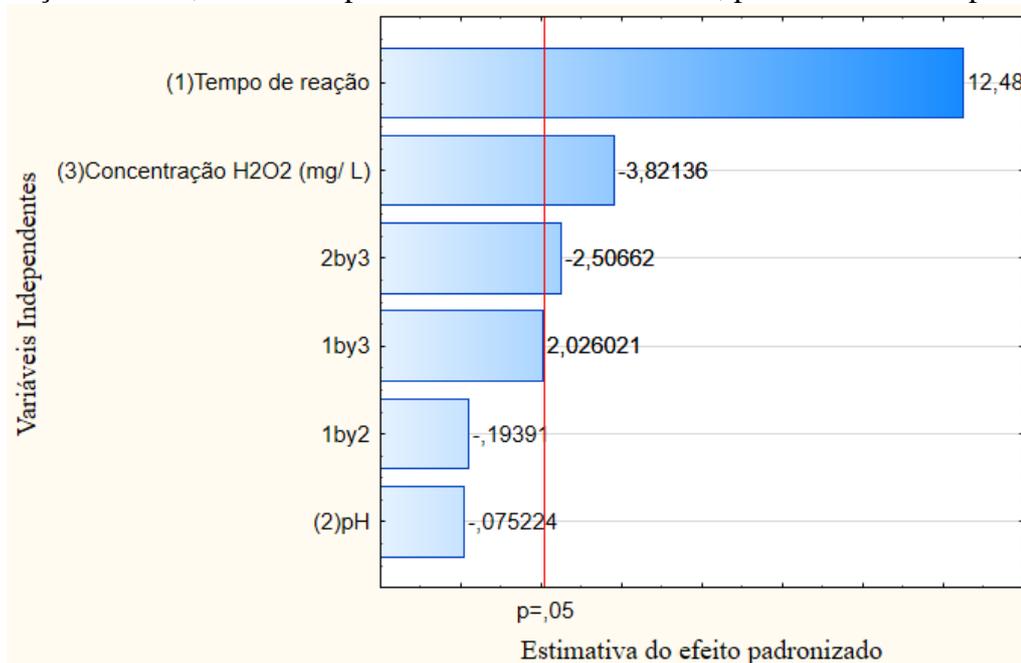
Fonte: elaborada pelo próprio autor, 2022..

D%: Degradação de IVM; [H₂O₂]: Concentração de Peróxido de Hidrogênio.

A análise estatística dos dados da Tabela 12 consistiu em avaliar a influência das variáveis independentes (Tempo de reação, concentração de Peróxido de Hidrogênio e pH) sobre a variável dependente, ou variável resposta, D% de ivermectina (Fig. 11). Através do diagrama de Pareto, apresentado na Figura 11, é possível verificar essa influência para a variável D% quando utilizado o processo H₂O₂/UV na degradação de Ivermectina, de forma

que X1, X2 e X3 corresponde as variáveis Tempo de reação, concentração de H₂O₂ e pH, respectivamente.

Figura 11: Diagrama de Pareto referente a dados do planejamento experimental fatorial da degradação de IVM, utilizando processo oxidativo H₂O₂/UV, para a variável resposta D%.



Fonte: elaborada pelo próprio autor, 2022.

A partir do diagrama de Pareto observamos que, a variável tempo de reação foi a que mais influenciou no processo de degradação da ivermectina, uma vez que se mostrou estatisticamente significativa ao modelo proposto a um nível de 95% de confiança. As variáveis independentes, concentração de H₂O₂, e a interação da concentração de H₂O₂ – pH, também resultaram em efeitos estatisticamente significativo com 95% de confiança, porém atuaram de forma menos expressiva.

Além disso, é possível observar, ainda na Figura 11, que o tempo de reação exerceu efeito positivo e a concentração de H₂O₂ efeito negativo, indicando que, quando o processo foi submetido a um maior tempo de reação e em uma menor concentração de H₂O₂, foi possível obter uma maior degradação do fármaco.

O aumento na degradação de ivermectina no decorrer do tempo de reação, utilizando o processo H₂O₂/UV, também foi observado por Dal Bosco (2012), de forma que, quando o tempo de fotoreação aumenta, maior é a dose de radiação aplicada, visto que a dose de radiação UV é o produto da intensidade e tempo de exposição. Contudo, em um determinado tempo, a taxa de degradação do fármaco irá se manter constante.

No que diz respeito a concentração do H_2O_2 , é esperado que com o aumento da concentração do oxidante haja um aumento significativo na degradação do fármaco, conforme proposto o mecanismo de reação do processo (equação 13 e 15) e de acordo com os autores Tufail, Price e Hai (2020), isto, porque promove um aumento na geração de OH^\bullet . Porém, o aumento da concentração do H_2O_2 , além de ocorrer a recombinação do radical hidroxila, reações de captura podem acontecer, produzindo reações de competição com o fármaco, de maneira a gerar radicais hidroperoxila (HO_2^\bullet), que é menos reativo, afetando a eficiência do processo.

A partir dos valores da estimativa dos efeitos de cada fator envolvido no processo H_2O_2/UV e suas interações (Tabela 12), foi possível determinar um modelo matemático linear, considerando apenas os fatores significativos, como é mostrado na equação 22. Os fatores significativos são os que apresentam um p-valor menor que o nível de significância ($\alpha = 0,05$). Os coeficientes do modelo matemático são os valores dos efeitos dividido por dois.

$$D\% = 62,22 + 12,44750X_1 - 3,81X_3 - 2,49917X_2X_3 \quad (22)$$

Tabela 12: Valores codificados dos efeitos estimados e coeficientes para D%.

Fatores e Interações	Efeito	p-valor	Coefficiente
Média		6,63x10-25	62,22
X1	24,895	6,73x10-11	12,4475
X2	-0,15	0,94	-0,075
X3	-7,62	0,001	-3,81
X1*X2	-0,38667	0,84	-0,1933
X1*X3	4,04	0,056	2,02
X2*X3	-4,99833	0,02	-2,4992

Fonte: elaborada pelo próprio autor, 2022.

De acordo com a Figura 12 (a), os dados obtidos experimentalmente da degradação de ivermectina através do processo H_2O_2/UV , obtiveram uma boa correlação, de forma que 90% (R^2) da variação total em torno da média podem ser explicados pela regressão. O bom ajuste dos dados também pode ser verificado na distribuição dos resíduos, como pode ser visto na Figura 12 (b), onde é possível observar uma aleatoriedade dos resíduos estatísticos, indicado um efeito não linear.

A avaliação do modelo também pode ser verificada através da análise de variância (ANOVA), que está apresentada na Tabela 13. É possível verificar através do valor do teste F,

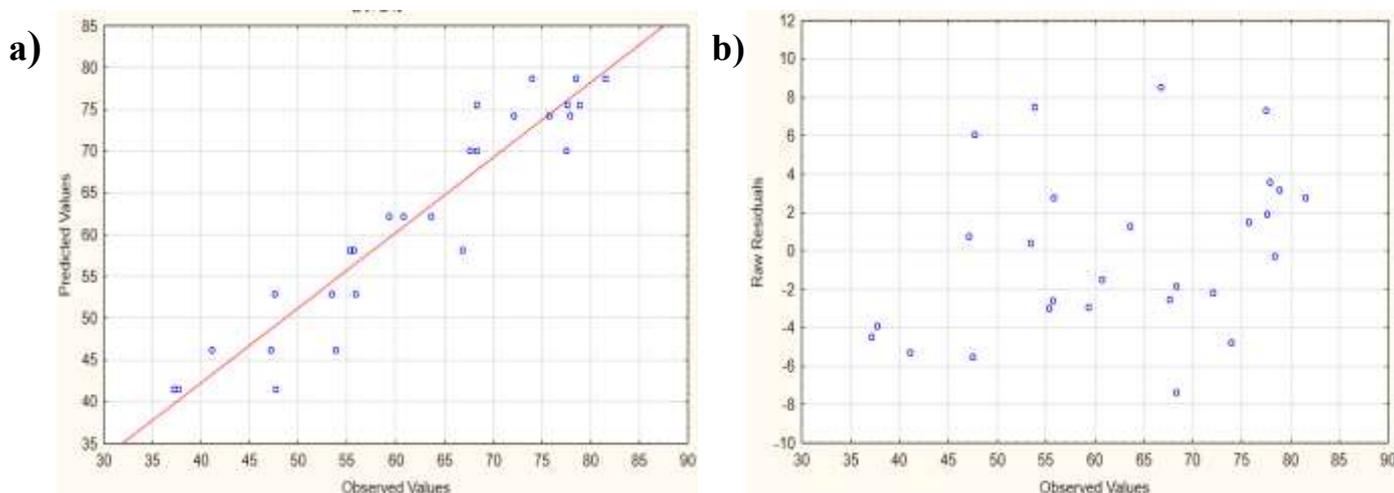
que o modelo proposto, para a variável resposta D%, é estatisticamente significativo ($F_{cal} > F_{tab}$) e ainda preditivo ($F_{cal} > 10 \times F_{tab}$), conforme dito por Barros Neto (2001), para um nível de confiança de 95%.

Tabela 13: ANOVA dos dados de degradação de IVM através do processo H_2O_2/UV .

Fator Variante	Soma Quadrática	Grau de Liberdade	Média Quadrática	Fcal	Ftab	Fcal > 10xFtab	R ²
Regressão	4216,85	5	843,37	37,09	2,685	Fcal > 26,85	90%
Resíduo	477,51	21	22,739				
Total	4694,36	26					

Fonte: elaborada pelo próprio autor, 2022.

Figura 12: a) Gráfico do modelo de regressão linear do valor predito versus valor observado e b) Distribuição dos resíduos.



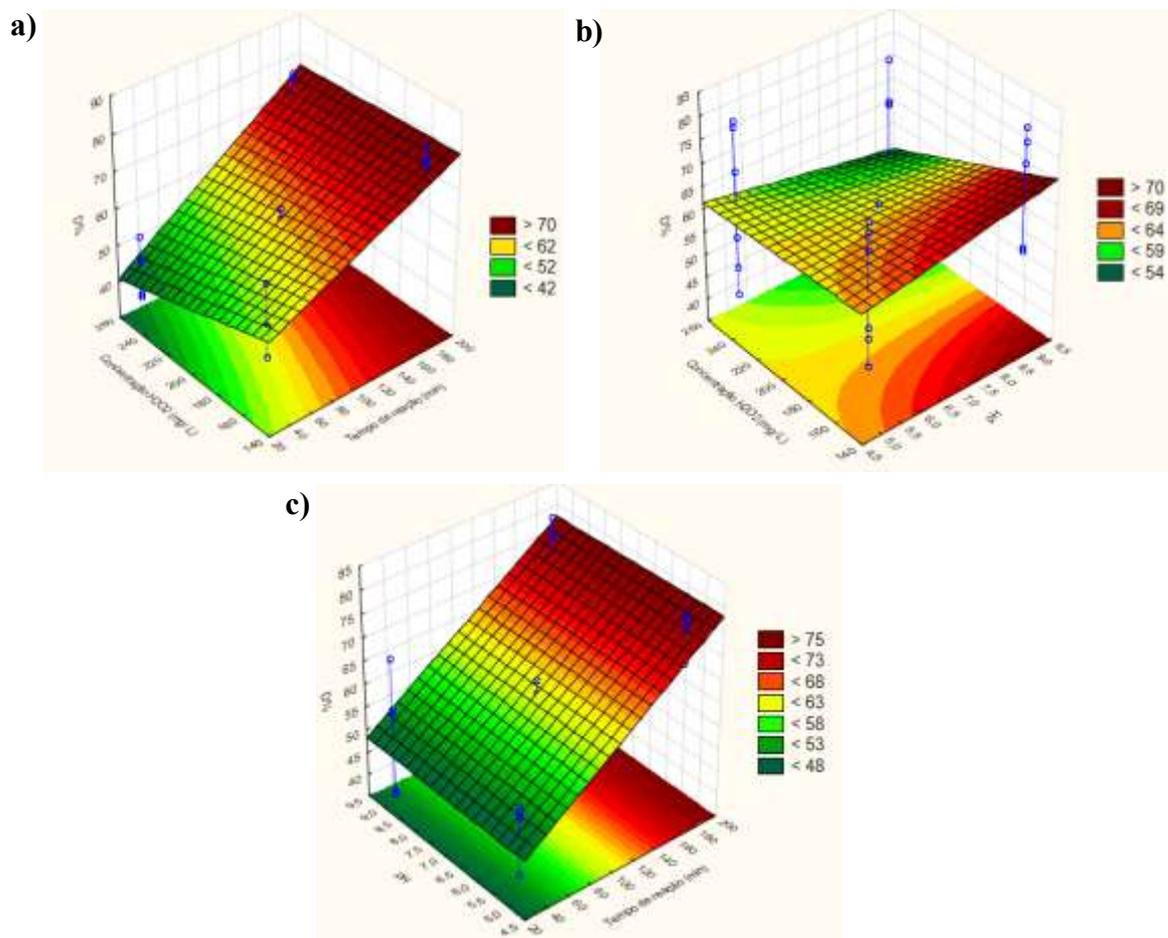
Fonte: elaborada pelo próprio autor, 2022.

O gráfico de contorno para a variável resposta D%, apresentado na Figura 13 (a), mostrou que a concentração de H_2O_2 afetou pouquíssimo na degradação da ivermectina, como pode ser evidenciado que o aumento da concentração de H_2O_2 para 250 mg.L^{-1} resultou em um aumento de apenas 3% na degradação da ivermectina. Esse mesmo resultado também foi encontrado por Dal Bosco (2012), onde verificou que quando variou a concentração de H_2O_2 ($0,25 \text{ mmol.L}^{-1}$, $5,0 \text{ mmol.L}^{-1}$ e $10,0 \text{ mmol.L}^{-1}$) não houve diferença na taxa de degradação da ivermectina na solução. Da mesma forma foi obtido pelos autores Guimarães *et al* (2014) quando avaliaram a degradação da Abamectina, onde verificaram que a variação da concentração de H_2O_2 não afetou na taxa de degradação do fármaco. Em estudo para verificar a fotodegradação de bacitracina de Zinco, Metolina e Teixeira (2021), também verificaram que

quando aumentava a concentração de H_2O_2 , não afetava de forma significativa na degradação do fármaco.

Já quando é verificado a concentração do H_2O_2 juntamente com o pH (fig. 13 b) é observado que em meio alcalino e em baixas concentrações de H_2O_2 obtém-se uma degradação mais eficiente no processo, lembrando que essa interação foi estatisticamente significativa. Na Figura 13 (b) pode ser visto um aumento na degradação da ivermectina de 17% quando a concentração de H_2O_2 vai para 150mg.L^{-1} . Em estudo realizado por Cano *et al* (2020), onde foi analisada a degradação do fármaco Azitromicina, foi verificada uma remoção maior que 90% em meio alcalino (pH = 9) e menor concentração de H_2O_2 (480mg.L^{-1}), para 120 min de reação. A Figura 13 (c) mostra a falta de influência do fator pH no sistema quando avaliado a interação entre tempo de reação e pH, visto que tanto em meio ácido quanto em meio básico a remoção é efetiva, resultando em uma interação estatisticamente não significativa, como foi visto anteriormente.

Figura 13: Superfície resposta D% a) para aumento da concentração de H₂O₂ e tempo de reação; b) para aumento da concentração de H₂O₂ e pH; c) para aumento do tempo de reação e pH.

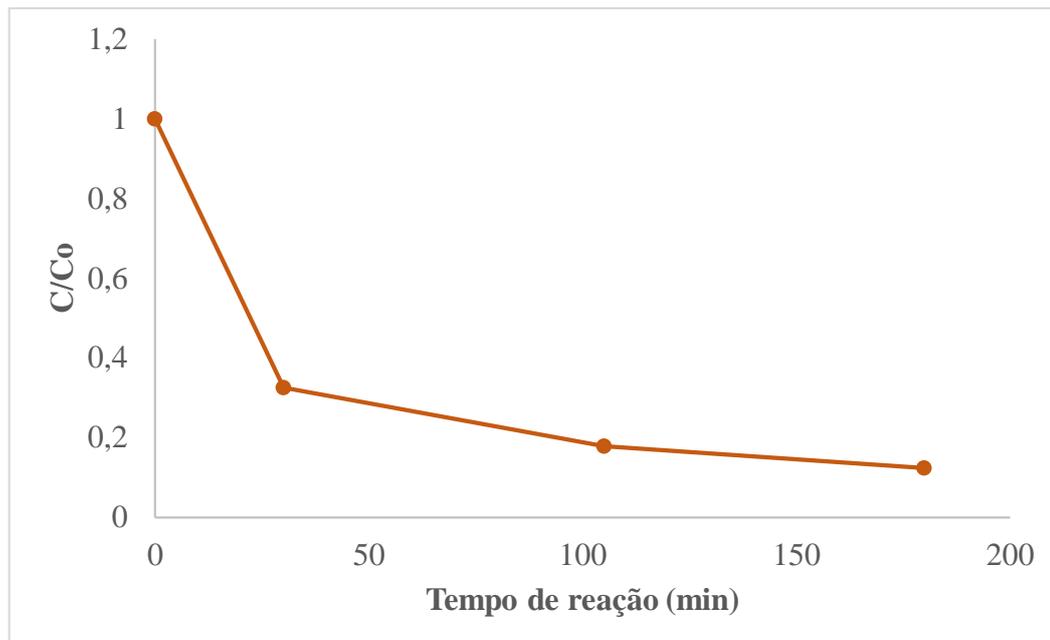


Fonte: elaborada pelo próprio autor, 2022.

A melhor condição obtida para a degradação da ivermectina foi verificada na concentração de 150mg.L⁻¹ de H₂O₂, pH = 9 em 180 minutos de reação. A máxima degradação da ivermectina em meio alcalino pode ser explicada pela formação favorável do íon HO₂⁻ que apresenta uma maior absorvidade molar quando comparado com o H₂O₂, no comprimento de onda da lâmpada utilizada no processo, produzindo mais radicais hidroxilas, conforme visto na equação 16. Nessa condição, a degradação foi superior a 80%, obtendo uma concentração final de 3,7mg.L⁻¹ de ivermectina .

A Figura 14 mostra o perfil de degradação na melhor condição obtida pelo planejamento experimental, onde é possível observar que nos primeiros 30 minutos a reação ocorreu mais rapidamente, chegando a atingir 67% de degradação da ivermectina. Após 60 minutos, a taxa de degradação se mantém constante até os 180 minutos.

Figura 14: Perfil da degradação da IVM através do processo $\text{H}_2\text{O}_2/\text{UV}$, para 20mg.L^{-1} de IVM, 150mg.L^{-1} de H_2O_2 e $\text{pH} = 9$.

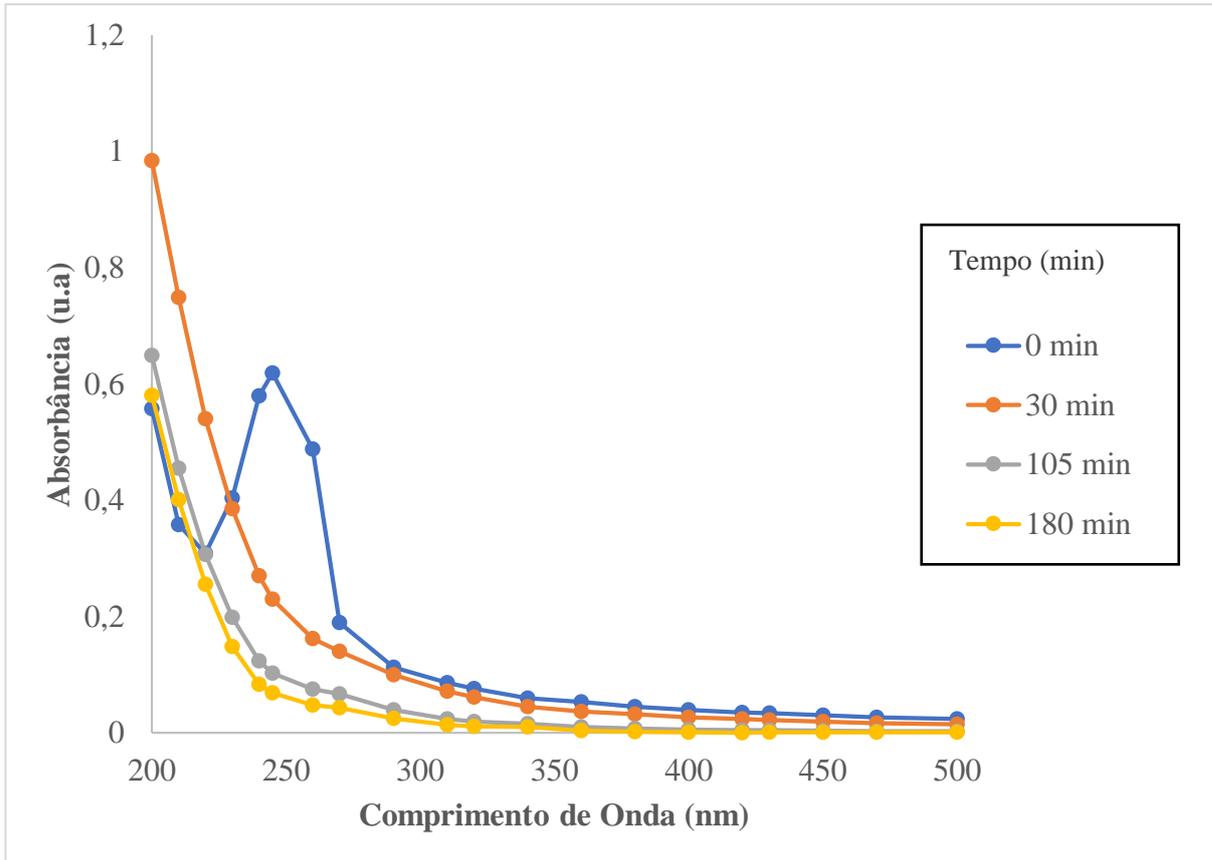


Fonte: elaborada pelo próprio autor, 2022.

A Figura 15 apresenta os espectros de varredura da solução aquosa contendo ivermectina, para amostra original e amostra tratada pelo processo $\text{H}_2\text{O}_2/\text{UV}$. É possível identificar uma modificação na estrutura da molécula, dado que sua banda de absorbância característica diminuiu significativamente ao decorrer do tempo de reação, evidenciada já a partir dos primeiros 30 minutos.

A alteração observada pode ser explicada por uma possível quebra de seus anéis aromáticos, que de acordo com Liu e Liu (2004) o anel possui uma absorção máxima na região do UV, em 288 nm. Verifica-se a ausência do pico no comprimento de onda de máxima absorção da IVM na água tratada, o que sugere a formação de subprodutos de degradação

Figura 15: Espectros de absorção da ivermectina nos diferentes intervalos de tempo de reação quando submetida o processo H_2O_2/UV , para 150 mg.L^{-1} de H_2O_2 e $pH = 9$.



Fonte: elaborada pelo próprio autor, 2022.

6 CONCLUSÃO

Para o estudo proposto de degradação da ivermectina utilizando o processo oxidativo avançado, H_2O_2/UV , foi possível estabelecer as seguintes conclusões:

- O método analítico de espectrofotometria - UV se apresentou suficientemente e confiavelmente exato, preciso, reprodutível e sensível na determinação e quantificação de ivermectina em solução aquosa, segundo recomendado pela ANVISA e o INMETRO, de maneira que pode ser desenvolvido para a aplicação aqui pretendida.
- O fotorreator construído se mostrou eficiente na degradação da ivermectina, com uma remoção superior a 80%, apresentando ainda um baixo custo de aplicação e fácil manuseio. As chicanas do reator propicia uma condição de fluxo turbulento de forma a homogeneizar a solução e garantir irradiação para toda coluna de água.
- O planejamento experimental do tipo fatorial 2^3 apresentou que, tanto a variável tempo de reação quanto a concentração de H_2O_2 influenciaram significativamente na degradação da ivermectina, conforme análise estatística a um nível de confiança de 95%.
- Através de análise estatística, o tempo de reação e a concentração de peróxido de hidrogênio influenciaram na remoção de IVM, de forma que, para um maior tempo de reação e menor concentração de H_2O_2 é verificado uma degradação mais eficiente da ivermectina.
- Foi obtida uma remoção superior a 80% de IVM quando submetida a uma condição de 150 mg.L^{-1} de H_2O_2 , em pH 9 e um tempo de fotodegradação de 180 minutos. A uma concentração final de ivermectina foi de $3,7 \text{ mg.L}^{-1}$.
- O espectro de absorção da ivermectina apresenta uma modificação na sua banda de absorção característica, evidenciando que o fármaco foi degradado, gerando subprodutos.

7 SUGESTÕES DE TRABALHOS FUTUROS

- Realizar estudos comparativos utilizando outros processos oxidativos avançados na degradação da ivermectina;
- Avaliar a influência de parâmetros, como, temperatura, vazão, intensidade de radiação e concentração de ivermectina;
- Estudar a cinética de degradação do fármaco utilizando o processo H_2O_2/UV ;
- Realizar um estudo de viabilidade econômica do processo proposto, visto que requer um considerável consumo de energia elétrica;
- Desenvolver um estudo de toxicidade a fim de avaliar o potencial tóxico dos intermediários de degradação.

REFERÊNCIAS

ALBORNOZ, L.L.; SOROKA, V.D.; SILVA, M.C.A. **Photo-mediated and advanced oxidative processes applied for the treatment of effluents with drugs used for the treatment of early COVID-19: Review.** Environmental Advances, v. 6, pp. 1-19, 2021.

AMETA, R.; AMETA, S.C. **Photocatalysis: Principles and Applications.** Editora CRC Press, Flórida, EUA, pp 9-20, 2017.

AN, T. *et al.* **Photocatalytic degradation kinetics and mechanism of antiviral drug-Lamivudine in TiO₂ dispersion.** J. Hazard. Mater. 197:229-236, 2011.

ANDRADE, M.M.A.; CAHINO, A.M.; ROCHA, E.M.R.; LUCENA, L.G.; JUNIOR, R.H.A. **Utilização de inibidores da reação de H₂O₂ para o tratamento de lixiviados de aterro sanitário através da fotocatalise solar homogênea por UV/H₂O₂.** VII Congresso Brasileiro de Gestão Ambiental, Campina Grande, 2017.

ANDREOZZI, R. *et al.* **Advanced Oxidation processes (AOP) for water purification and Recovery.** Catal Today 53(1): 51-59, 1999.

ANVISA (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos, RE nº 166, 2017, https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/19194581/do1-2017-07-25-resolucao-rdc-n-166-de-24-de-julho-de-2017-19194412, acessada em março de 2022.

ANVISA (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos, RE nº 899, 2003, https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2003/res0899_29_05_2003.html, acessada em março de 2022.

ARAUJO, K.S. *et al.* **Processos oxidativos avançados: uma revisão de fundamentos e aplicações no tratamento de águas residuais urbanas e efluentes industriais.** Revista Ambiental e Água - An Interdisciplinary Journal of Applied Science, v. 11, n. 2, pp. 387 – 401, 2016.

BAI, S.H.; OGBOURNE, S. **Eco-toxicological effects of the avermectin family with a focus on abamectin and ivermectin.** Chemosphere, Elsevier, v. 154, pp. 204-214, 2016.

BARROS NETO, B.; SCARMINIO, I. S.; BRUNS, R. E. **Como fazer experimentos: pesquisa e desenvolvimento na ciência e na indústria.** Unicamp, Campinas/SP, 401 p., 2001

BEEK, T.A.D. *et al.* **Pharmaceuticals in the environment – global occurrences and perspectives.** Environmental Toxicology and Chemistry, v. 35, n. 4, pp. 823-835, 2016

BEEK, T.A.D. et al. **Pharmaceuticals in the environment – global occurrences and perspectives.** *Environmental Toxicology and Chemistry*, v. 35, n. 4, pp. 823-835, 2016.
BILA, D.M.; DEZOTTI, M. **Fármacos no meio ambiente.** *Química Nova*, v.26, n.4, pp. 523-530, 2003.

BISOGNIN, R.P.; WOLFF, D.B.; CARISSIMI, E. **Revisão sobre fármacos no ambiente.** *Revista DAE*, v. 66, n. 210, pp. 78-95, 2018.

BRASIL, Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, Esplanada dos Ministérios, Bloco D, Edifício Sede, Brasília/DF, <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/politica-agricola/todas-publicacoes-de-politica-agricola/agropecuariabrasileira-em-numeros>, acessado em 04/06/20.

BRASIL. Conselho Nacional de Meio Ambiente – CONAMA. Resolução n.º 396, de 07 de abril de 2008. **Diário Oficial da União**, Brasília. Disponível em: <http://portalpnqa.ana.gov.br/Publicacao/RESOLU%C3%87%C3%83O%20CONAMA%20n%C2%BA%20396.pdf>. acessado em 19 de mar. 2021.

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.

CANGA, A. G. *et al.* **The pharmacokinetics and metabolism of ivermectin in domestic animal species.** *The Veterinary Journal*, v. 179, pp 25-37, 2009.

CHATURVEDI *et al.* **Prevalence and hazardous impact of pharmaceutical and personal care products and antibiotics in environment: A review on emerging contaminants.** *Environmental Research*, Elsevier, 194, pp. 1-17, 2021.

CHOMWAL, R.K.; GOYAL, A. **Simultaneous Spectrophotometric Estimation of Albendazole and Ivermectin in Pharmaceutical Formulation.** *Journal of Pharmaceutical Analysis*, Vol 3, pp. 11-14, 2014.

COSTA, F.M.; NETTO, A.D.P. **Desenvolvimento e Aplicação de Métodos para Determinação de Ivermectina em Medicamentos de uso Veterinário.** *Química Nova*, v. 35, n. 3, pp. 616-622, 2012.

DA SILVA, B.F. *et al.* **Occurrence and distribution of pharmaceuticals in surface water, suspended solids and sediments of the Ebro river basin, Spain.** Elsevier, *Chemosphere* (85), pp. 1331-1339, 2011.

DA SILVA, B.F. *et al.* **Occurrence and distribution of pharmaceuticals in surface water,**

DAL BOSCO, S.M. **Degradação de ivermectina por processos oxidativos avançados**. Tese (Doutorado em Engenharia Civil). Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, pp. 103, 2012.

DEVELOUX, M. **Ivermectine**. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, v. 131, pp. 561-570, 2004.

Domènech, X., Jardim, W. F.; Litter, M. I. **Processos avanzados de oxidación para la eliminación de contaminantes**. In: *Eliminación de Contaminantes por Fotocatálisis Heterogénea*, pp. 3-26, 2001. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/237764122>. Acesso em: 15 de mar de 2022.

ELGART, G. W.; MEINKING, T. L. **Ivermectin**. *Dermatologic Clinics*, 21, pp. 277–282, 2003.

ESCHER, M.A.S. *et al.* **A problemática ambiental da contaminação de recursos hídricos por fármacos**. *Revista RBCIAMB, Brazilian Journal of Environmental Science*, n.51, pp. 141-148, 2019.

FAVERO, L.P.; BELFIORE, P. **Manual de análises de dados: Estatística e Modelagem Multivariada com Excel®, SPSS® e Stata®**. Elsevier, Ed. 1, Rio de Janeiro, 2017.

FIGUREZE, M.; DOS SANTOS, E.P.; SCHMACHTENBERG, N. **Processos Oxidativos Avançados: fundamentos e aplicação ambiental**. *Revista Eletrônica em Gestão, Educação e Tecnologia Ambiental*, v.18, n.1, pp. 79-91, 2014.

GIL, A.; GALEANO, L.A.; VICENTE, M.A (Eds). **Applications of advanced oxidation processes (AOPs) in drinking water treatment**. *The Handbook of Environmental Chemistry*, v. 67, 2019.

GUIMARAES, J.R.; BARBOSA, I.M.; MANIERO, M.G.; RATH, S. **Abamectin Degradation by Advanced Oxidation Processes: Evaluation of Toxicity Reduction Using *Daphnia similis***. *Journal of Advanced Oxidation Technologies*, v. 17, n 1, pp. 82-92, 2014.

HAVLÍKOVÁ, L.; ŠATÍNSKÝ, D.; SOLICH, P. **Aspects of decontamination of ivermectin and praziquantel from environmental Waters using advanced oxidation technology**. *Chemosphere (Elsevier)*, 144, pp. 21-28, 2016.

IKEHATA K., NAGHASHKAR N.J., EL-DIN M.G. **Degradation of aqueous pharmaceuticals by ozonation and advanced oxidation processes: a review.** *Ozone: Sci. Technol.*, v.28, p.353-414, 2006.

INMETRO (INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGIA, NORMALIZAÇÃO E QUALIDADE INDUSTRIAL). Orientações sobre Validação de Métodos de Ensaios Químicos, DOQ-CGCRE-008, 2020, http://www.inmetro.gov.br/Sidoq/Arquivos/Cgcre/DOQ/DOQ-Cgcre-8_08.pdf, acessada em março de 2022.

KANAKARAJU, D.; GLASS, B. D.; OELGEMÖLLER, M. **Titanium dioxide photocatalysis for pharmaceutical wastewater treatment.** *Environmental Chemistry Letters*, 12, pp. 27–47, 2014.

KANG, Y.; KIM, M.; ZOH, K. **Effect of nitrate, carbonate/bicarbonate, humic acid, and H₂O₂ on the kinetics and degradation mechanism of Bisphenol-A during UV photolysis.** *Chemosphere* 204, pp. 148 – 155, 2018.

KONIECZKA, P.; NAMIESNIK, J. **Quality Assurance and Quality Control in the Analytical Chemical Laboratory: A practical Approach.** New York: CRC, 2009. 239 p.

KROGH, K.A. et al. **Development of an analytical method to determine avermectins in water, sediments and soils using liquid chromatography–tandem mass spectrometry.** *Journal of Chromatography A*, Elsevier, 1211, pp. 60 – 69, 2008.

LAPWORTH *et al.* **Emerging organic contaminants in groundwater: A review of sources fate and occurrence.** *Environmental Pollution*, Elsevier, 163, pp. 287-303, 2012.

LEGRINI, O.; OLIVEROS, E.; BRAUN, A.M. **Photochemical processes for water treatment.** *Chemical Reviews*, 93(2), pp.671–698, 1993.

LEYVA, E.; MOCTEZUMA, E.; BAINES, K.M.; NORIEGA, S.; ZARAZÚA, E. **A Review on Chemical Advanced Oxidation Processes for Pharmaceuticals with Paracetamol as a Model Compound. Reaction Conditions, Intermediates and Total Mechanism.** *Bentham Science*, Vol 22, nº 1, pp. 2-17, 2018.

LIMA, D.R.S. *et al.* **Fármacos e desreguladores endócrinos em águas brasileiras: Ocorrência e Técnicas de remoção.** *Engenharia Sanitária e Ambiental*, v.22, n.6, pp. 1043-1054, 2017.

LIMA, M.L.S.O. *et al.* **A Química dos Saneantes em tempos de COVID-19: Você sabe como isso funciona?** Química Nova, v.43, n.5, pp. 668-678, 2020.

LINDEN, K.G.; MOHSENI, M. **Advanced Oxidation Processes: Applications in Drinking Water Treatment**, Elsevier Ltd, pp. 149-172, 2014.

LIU, B; LIU, X. L. **Direct photolysis of estrogens in aqueous solutions.** Science of the Total Environment, v.74, pp. 269-320, 2004.

MACHADO, G. YOKOYAMA, L. **Estudo de tratamento de efluente de serviço de saúde para redução de custos econômicos e impactos ambientais.** RBCIAMB, v. 55, n. 1, p. 89-102, 2020.

MADHAN, S.; KAVITHA, J.; LAKSHIMI, K.S. **Multivariate calibration technique for the spectrophotometric quantification of ivermectin in pharmaceutical formulation.** Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, Vol. 12, no. 2, pp. 444-51, 2019.

MANTELE, W; DINIZ, E. **UV-Vis absorption spectroscopy: Lambert-Beer reloaded.** Elsevier, pp. 965-968, 2017.

MANUEL, A.M.J. *et al.* **Impacto de La Ivermectina sobre El Ambiente.** Revista La Calera, v. 11, n. 17, pp. 64-66, 2011.

MATTOS, I.L. *et al.* **Peróxido de hidrogênio: importância e determinação.** Química Nova, v. 26, n. 3, pp. 373-380, 2003.

MELO, S.A.S. *et al.* **Degradação de fármacos residuais por Processos Oxidativos Avançados.** Química Nova, v.32, n.1, pp. 188-197, 2009.

MELO, J.R.R. *et al.* **Automedicação e uso indiscriminado de medicamentos durante a pandemia da COVID-19.** Cadernos de Saúde Pública 37, e00053221, 2021.

METCALF, L. EDDY, H.P. **Tratamento de efluentes e recuperação de recursos.** Bookman Compainha, Ed. 5ª, 2016.

METOLINA, P.; TEXEIRA, A.C.S. **A comprehensive dynamic kinetic model for the UVC/H₂O₂ process: application to zinc bacitracin degradation in wastewater as a case study.** Environmental Science and Pollution Research, v. 28, pp. 24150-24166, 2021.

MONTAGNER, C.C.; VIDAL, C.; ACAYABA, R.D. **Contaminantes emergentes em matrizes aquáticas do Brasil: cenário atual e aspectos analíticos, ecotoxicológicos e regulatórios.** Química Nova, v. 40, n. 9, pp. 1094-1110, 2017.

MOURÃO, H.A.J.L. *et al.* **Nanoestrutura em fotocatalise: Uma revisão sobre estratégias de síntese de fotocatalisadores em escala nanométrica.** Química Nova, v. 32, n. 8, pp. 2181-2190, 2009.

NASCIMENTO, R.F. *et al.* **Processos Oxidativos Avançados: Fundamentos e aplicações em matrizes ambientais.** Fortaleza: Imprensa Universitaria, 2017, 280 p.

NOGUEIRA, R.F.P.; JARDIM, W.F. **A fotocatalise heterogênea e sua aplicação ambiental.** Química nova, 21(1), 1998.

OMOTE, H. S. G.; SLUSZZ, T.; **Prospecção de Mercado visando P&D para Medicamentos Veterinários para Bovinocultura no Brasil.** Anais SIMTEC – ISSN: 2318-3403, Aracaju, 2013, 1, 444.

OPPENLANDER, T. **Photochemical purification of water and air – Advanced oxidation processes (AOPs): principles, reaction mechanisms, reactor concepts.** Verlag: Wiley-VCH, 2003.

PINO, G.A.H. **Biossorção de Metais Pesados Utilizando Pó da Casca de Coco Verde (Cocos nucifera).** Dissertação de Mestrado - Departamento de Ciência dos Materiais e Metalurgia, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, pp. 113, 2005.

POLEZI, M. **Aplicação de processo oxidativo avançado (H₂O₂/UV) no efluente de uma ETE para fins de reúso.** Dissertação (Mestrado em Engenharia Civil) – Faculdade de Engenharia Civil, Universidade de Campinas, Campinas, 2003.

RATH, S. *et al.* **Fate of ivermectin in the terrestrial and aquatic environment: mobility, degradation, and toxicity towards Daphnia similis.** Environmental Science and Pollution Research, 23, pp. 5654 – 5666, 2015.

SIEVERS, M. **Advanced Oxidation Processes.** Treatise on Water Science, 1 ed. Elsevier Science, 2011, p. 377-408.

SKOOG, D. A. *et al.* **Fundamentos de química analítica.** Ed. Cengage Learning, 2015.
SOUZA, C.P.F.A.; FALQUETO, E. **Descarte de Medicamentos no Meio Ambiente no Brasil.** Revista Brasileira de Farmácia, v. 26, n.2, pp. 1143-1158, 2015.

Statistica®, version 12; Statsoft Inc.; Tulsa, USA, 2021.

TARTARINE, N.T. *et al.* **Avaliação de dois diferentes métodos de armazenagem e preparo de amostras de fígado bovino para análise quantitativa de Ivermectina, utilizados por um frigorífico do estado de Minas Gerais.** SaBios, Revista Saúde e biologia, v. 13, n.2, pp. 1-9, 2018.

TUFAIL, A.; PRICE, W.E.; HAI, F.I. **A critical review on advanced oxidation processes for the removal of trace organic contaminants: A voyage from individual to integrated processes.** Chrmosphere 260, pp. 1-28, 2020.

TUNAY, O. *et al.* **Chemical Oxidation Applications for Industrial Wasterwater.** In: _____. (org.). 1. ed. Londres: IWA Publishing, 2010, p. 1-25.

WANG, Y., RODDICK, F.A., FAN, L. **Direct and indirect photolysis of seven micropollutants in secondary effluent from a wastewater lagoon.** Chemosphere 185, pp. 297-308, 2017.

WANG, Y.; LI, W.; IRINI, A. **A novel and quick method to avoid H₂O₂ interference on COD measurement in Fenton system by Na₂SO₃ reduction and O₂ oxidation.** Water Science & Technology, v. 68, n.7, p. 1529-1535, 2013.