

ESCOLA POLITÉCNICA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

JULIANA MENDONÇA SILVA DE JESUS

**Progestogênios como contaminantes de preocupação emergente:
persistência fotoquímica ambiental e alternativas de tratamento de
efluentes farmacêuticos contaminados**

**SÃO PAULO
2023**

JULIANA MENDONÇA SILVA DE JESUS

**Progestogênios como contaminantes de preocupação emergente:
persistência fotoquímica ambiental e alternativas de tratamento de
efluentes farmacêuticos contaminados**

VERSÃO REVISADA

Tese apresentada à Escola Politécnica da Universidade de
São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Engenharia Química

Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos Silva Costa Teixeira

**SÃO PAULO
2023**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Este exemplar foi revisado e corrigido em relação à versão original, sob responsabilidade única do autor e com a anuência de seu orientador.

São Paulo, 09 de abril de 2023

Assinatura do autor: _____



Assinatura do orientador: _____

Antonio C. Teixeira

Catálogo-na-publicação

Jesus, Juliana Mendonça Silva de

Progestogênios como contaminantes de preocupação emergente: persistência fotoquímica ambiental e alternativas de tratamento de efluentes farmacêuticos contaminados / J. M. S. Jesus -- versão corr. -- São Paulo, 2023.

222 p.

Tese (Doutorado) - Escola Politécnica da Universidade de São Paulo. Departamento de Engenharia Química.

1.Progestogênios 2.Persistência Fotoquímica Ambiental 3.Efluentes Farmacêuticos 4.Radiólise 5.Eletrólise I.Universidade de São Paulo. Escola Politécnica. Departamento de Engenharia Química II.t.

A minha família e a todos que lutam por seus sonhos.

AGRADECIMENTOS

O que dizer deste momento em que pela fé, por amor e com paz de Deus enfrentei a ansiedade, a depressão, a pandemia do COVID-19 e muitos outros desafios que me trouxeram até aqui. É com muita gratidão a Deus que venho compartilhar meus sentimentos aos familiares e amigos.

Ao Prof. Dr. Antonio Carlos S. C. Teixeira, pela oportunidade, compreensão, ensinamentos e “puxões de orelha”, os quais contribuíram para meu crescimento pessoal e profissional ao longo dos últimos cinco anos.

Aos meus pais, Orlando Feliciano da Silva e minha mãe Josefa Julia de Mendonça Silva, que mesmo nos momentos mais árduos da minha vida nunca me deixaram desamparada. Meu irmão caçula, Humberto Feliciano da Silva, meu “chaveirinho”.

Aos meus avós paternos, Maria de Lourdes Ferreira dos Santos e José Feliciano da Silva Irmão que sempre me desejam o melhor e fazem de tudo por mim.

Ao meu marido Reginaldo Zacarias de Jesus que tem suportado esta vida com muita paciência.

A Amora, meu anjo de quatro patas.

Aos meus colegas de laboratório Arlen Mabel Lastre-Costa, Ádila de Oliveira Sampaio Dantas, Bruno Ramos, Carolina de Araújo Gusmão, Carolina Mendes Rocha, Geovânia Cordeiro de Assis, Natalia Klanovicz, Raissa Antonelli, Syed Sikandar Shah e Priscila Hasse Palharim. Em especial a Larissa Pinheiro de Souza e Isadora Luiza Clímaco Cunha, que me acolheram em suas residências e em suas vidas durante a pandemia para que eu pudesse de forma segura e confortável dar continuidade aos meus experimentos.

A Prof^ª. Dr.^a Solange Kazumi Sakata pela “amizade à primeira vista” e confiança.

A Raynara Maria Silva Jacovone pelo companheirismo e otimismo, pois sempre teve palavras de ânimo em momentos que eu não tinha mais força.

A minha querida acupunturista Carolina Nazatto Zambon que há quase um ano me acompanha e auxilia nesta trajetória chamada vida, por meio de muito diálogo, compreensão e “agulhinhas”.

Às colaborações que tanto incrementaram este trabalho, nomeadamente ao grupo da Prof^a. Dr.^a Sueli Ivone Borrelly do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN), que junto ao Dr. Flávio Kiyoshi Tominaga, me auxiliaram nos ensaios de ecotoxicidade aguda com *Daphnia similis*. Também do IPEN, o grupo do Prof. Dr. Daniel Perez Vieira, que junto à M.Sc. Ana Cristina Gomes Nascimento, me receberam de portas abertas em seu laboratório e auxiliaram na execução dos ensaios de citotoxicidade com as células NIH 3T3-L1.

Não poderia faltar o imenso agradecimento ao grupo da Prof^a. Dr.^a Daniele Maia Bila da Universidade Estadual do Rio de Janeiro, que me recebeu em seu laboratório para acompanhar a realização dos ensaios de atividade estrogênica via *Yeast Strogen Screen* (YES), com apoio do M.Sc. Allan dos Santos Argolo.

À Coordenadoria de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo suporte financeiro durante o doutorado.

"Nothing in life is to be feared; it is only to be understood."

Marie Curie

RESUMO

JESUS, Juliana Mendonça Silva de. Progestogênios como contaminantes de preocupação emergente: persistência fotoquímica ambiental e alternativas de tratamento de efluentes farmacêuticos contaminados. Tese (doutorado) – Engenharia Química, Escola Politécnica da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

Nesta Tese, foram investigadas as vias de entrada no meio ambiente que colaboram para a persistência fotoquímica ambiental dos progestogênios levonorgestrel (LNG) e gestodeno (GES) e foram apresentadas alternativas de remediação da fonte primária. Para tanto, inicialmente buscou-se avaliar a degradação fotoquímica do LNG e o GES sob luz solar simulada de forma direta e promovida por espécies reativas fotoinduzidas, empregando-se modelos cinéticos para estimativa do tempo de meia-vida dos hormônios na água do Reservatório Guarapiranga. Dada a comprovação do caráter persistente dos progestogênios ($t_{1/2(LNG)} = 3,4 \pm 0,4$ dias; $t_{1/2(GES)} = 11,3 \pm 0,9$ dias), na sequência avaliou-se o emprego de fontes ionizantes (feixe de elétrons e radiação gama gerada a partir de radioisótopo de ^{60}Co) para a geração de espécies reativas oxidativas (HO^\bullet) e redutivas (H^\bullet e e_{aq}^-) para degradação dos progestogênios em soluções sintéticas e no efluente farmacêutico residual do processo de produção de contraceptivos, onde LNG e GES foram identificados e quantificados ($4,00 \pm 0,3$ e $0,66 \pm 0,6$ mg L⁻¹, respectivamente). Também se avaliaram processos oxidativos avançados eletroquímicos anódicos para degradação dos hormônios, empregando-se delineamento composto central para determinar as condições operacionais em que dois tipos de ânodos: DSA (do inglês “*dimensionally stable anodes*”) e BDD (também do inglês “*boron doped Diamond*”) resultassem no menor consumo energético específico ($\sim 2,0$ kWh g⁻¹). Finalmente, a partir das elevadas remoções obtidas pelos processos radiolítico ($\geq 90\%$) e eletroquímicos ($\geq 70\%$), foram empregados ensaios de toxicidade aguda (*Daphnia similis*), atividade estrogênica (YES) e citotóxicos (células NIH 3T3-L1) para confirmar a eficácia dos processos propostos como forma de remediação de matrizes aquosas contendo os progestogênios.

Palavras-chave: Progestogênios; Persistência Fotoquímica Ambiental; Efluentes Farmacêuticos; Processos Oxidativos Avançados; Radiólise; Eletrólise.

ABSTRACT

JESUS, Juliana Mendonça Silva de. Progestins as contaminants of emerging concern: environmental photochemical persistence and treatment alternatives for contaminated pharmaceutical effluents. Tese (doutorado) – Engenharia Química, Escola Politécnica da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

In this Thesis, the pathways of entry into the environment that contribute to the environmental photochemical persistence of the progestogens levonorgestrel (LNG) and gestodene (GES) were investigated and alternatives for remediation of the primary source were presented. For this purpose, firstly the photochemical degradation of LNG and GES under simulated direct sunlight and promoted by photoinduced reactive species was evaluated, using kinetic models to estimate the half-life of hormones in the Guarapiranga Reservoir water. Given the evidence of the persistent nature of progestogens ($t_{1/2(LNG)} = 3.4 \pm 0.4$ days; $t_{1/2(GES)} = 11.3 \pm 0.9$ days), in the sequence the use of ionizing sources (electron beam and gamma radiation generated from a radioisotope of ^{60}Co) was evaluated for the generation of reactive oxidative ($\text{HO}\cdot$) and reducing (H^\cdot and e_{aq}^-) species for the degradation of progestogens in synthetic solutions and in the residual pharmaceutical effluent from the contraceptive production process, where LNG and GES were identified and quantified (4.00 ± 0.31 and 0.66 ± 0.63 mg L⁻¹, respectively). Advanced anodic electrochemical oxidative processes for hormone degradation were also investigated, using a central composite design to determine the operating conditions under which two types of anodes (dimensionally stable anode-DSA and boron-doped diamond-BDD) would result in the lowest specific energy consumption. (~ 2.0 kWh g⁻¹). Finally, from the high removals obtained by radiolytic ($\geq 90\%$) and electrochemical ($\geq 70\%$) processes, acute toxicity (*Daphnia similis*), estrogenic activity (YES) and cytotoxic (NIH 3T3-L1 cells) assays were used to confirm the effectiveness of the proposed processes as a form of remediation of aqueous matrices containing progestogens.

Keywords: Progestins, Environmental Photochemical Persistence, Pharmaceutical Wastewater, Advanced Oxidation Process, Radiolysis, Electrolysis.

LISTAS DE FIGURAS

Figura 1.1 – Representação dos principais tópicos abordados na Tese de Doutorado...	28
Figura 2.1 – Fórmulas estruturais do levonorgestrel (a) e gestodeno (b).....	31
Figura 2.2 – Representação esquemática das principais etapas decorrentes da determinação da atividade estrogênica a partir do bioensaio YES (Adaptado de CUNHA <i>et al.</i> , 2021).....	41
Figura 2.3 – Estudos realizados entre 2017-2022 relacionados à aplicação de POA para degradação de estrogênios e progestogênios em matrizes aquosas. (Pesquisa realizada em setembro de 2022).	45
Figura 3.1 – Represa de Guarapiranga (Google Earth, 2022, https://earth.google.com/web).	56
Figura 3.2 – Aparato experimental empregado nos ensaios de fotodegradação sob luz solar simulada. (a) fonte radiante: simulador solar Peccell PEC-L01; (b) Representação esquemática da disposição das amostras nos experimentos de fotólise direta (Adaptado de ROCHA <i>et al.</i> , 2022).	59
Figura 3.3 – Aparato experimental empregado nos ensaios de fotodegradação. (a) sistema I contendo (i) refletor parabólico (Spotlux Co.), (ii) béquer encamisado e (iii) banho termostático. (b) Representação esquemática da disposição das amostras nos ensaios de competição cinética com o refletor.....	61
Figura 3.4 – Dados radio métricos (a) e pluviométricos (b) da estação meteorológica automática (INMET A771) nas proximidades do reservatório Guarapiranga (2021). Os dados originais são fornecidos como irradiação horizontal global total por hora. Os dados foram integrados ao longo das horas para avaliar a irradiância total diária (INMET, 2021).	64
Figura 3.5 – Representação esquemática das alterações realizadas no APEX, referente aos códigos e dados de entrada.	64
Figura 3.6 – Localização geográfica da estação meteorológica INMET A771 - ponto de medição automática de radiação solar (marcador azul) e do ponto de coleta de amostras de água GUAR00100 (marcador amarelo).	65
Figura 3.7 – Absorção molar espectral (ϵ) dos progestogênios em pH 7 em meio aquoso (eixo vertical esquerdo) e irradiação espectral do simulador solar e do refletor parabólico (eixo vertical direito).	67
Figura 3.8 – Predições dos tempos de meia-vida do LNG e do GES no reservatório Guarapiranga em diferentes meses do ano, com base em diferentes modelos cinéticos de persistência fotoquímica.	70
Figura 4.1 – Efeito do pH e do valor-G na formação de radicais na radiólise da água (TROJANOWICZ <i>et al.</i> , 2018).	75
Figura 4.2 – Registro do momento da coleta do efluente residual do processo de produção de contraceptivos (ERC) (a) e amostra do ERC (b).	87
Figura 4.3 – (a) acelerador de elétrons Dynamitron [®] (IPEN, 2022). (b) Parte interna da câmara de irradiação do irradiador multipropósito de ⁶⁰ Co.	88

Figura 4.4 – Representação esquemática das principais etapas realizadas no ensaio ecotoxicológico agudo com <i>D. similis</i>	90
Figura 4.5 – Representação esquemática das principais etapas do ensaio de citotoxicidade <i>in vitro</i>	91
Figura 4.6 – Concentração relativa de LNG e GES em função da dose absorvida para as radiólises gama (^{60}Co) e EBI. Condições: $[\text{LNG}]_0 = 0,50 \pm 0,01 \text{ mg L}^{-1}$ e $[\text{GES}]_0 = 0,60 \pm 0,03 \text{ mg L}^{-1}$; taxa de dose: 10 kGy h^{-1} (γ -radiólise) e $2,23\text{-}10 \text{ kGy s}^{-1}$ (EBI). Barras de erro correspondem a $n = 3$ repetições.....	93
Figura 4.7 – Concentração relativa de LNG e ajuste de pseudo-primeira ordem em função da dose absorvida, gerada via γ -radiólise, para as taxas de doses: (a) $2,5 \text{ kGy h}^{-1}$ (b) 10 kGy h^{-1} . Condições: $[\text{LNG}]_0 = 0,080 \pm 0,001 \text{ mg L}^{-1}$ (\square), $0,50 \pm 0,01 \text{ mg L}^{-1}$ (\circ) e $1,70 \pm 0,08 \text{ mg L}^{-1}$ (Δ). Experimentos realizados em triplicata.....	98
Figura 4.8 – Concentração relativa de GES e ajuste de pseudo-primeira ordem em função da dose absorvida gerada via γ -radiólise, para as taxas de doses: (a) $2,5 \text{ kGy h}^{-1}$ (b) 10 kGy h^{-1} . Condições: $[\text{GES}]_0 = 0,60 \pm 0,03 \text{ mg L}^{-1}$ (\blacklozenge), $2,460 \pm 0,002 \text{ mg L}^{-1}$ (\blacksquare), $4,54 \pm 0,01 \text{ mg L}^{-1}$ (\bullet) e $8,06 \pm 0,04 \text{ mg L}^{-1}$ (\blacktriangle). Experimentos realizados em triplicata.	99
Figura 4.9 – Remoção percentual dos progestogênios estudados em diferentes matrizes, submetidas à radiólise γ com taxa de dose de 10 kGy h^{-1} e doses diferentes ($n = 3$). (a) LNG e (b) GES. MIX: solução aquosa contendo $[\text{LNG}]_0 = 1,70 \pm 0,08 \text{ mg L}^{-1}$ e $[\text{GES}]_0 = 0,52 \pm 0,03 \text{ mg L}^{-1}$. ERC: efluente residual do processo farmacêutico de produção de contraceptivos $[\text{LNG}]_{0, \text{ERC}} = 4,0 \pm 0,3 \text{ mg L}^{-1}$ e $[\text{GES}]_{0, \text{ERC}} = 0,66 \pm 0,63 \text{ mg L}^{-1}$, além de outros constituintes desconhecidos.....	103
Figura 4.10 – Resultados de toxicidade aguda em unidade tóxica ($\text{UT} = 100/\text{CE}50\%$) para <i>D. similis</i> antes e após a radiólise gama de soluções de progestogênios irradiadas a 5, 10, 60 e 100 kGy , à taxa de dose de 10 kGy h^{-1} . (a) $[\text{LNG}]_0 = 1,70 \pm 0,08 \text{ mg L}^{-1}$; (b) $[\text{GES}]_0 = 8,06 \pm 0,01 \text{ mg L}^{-1}$. Medidas realizadas com soluções LNG I e GES I. Os valores correspondem a uma média de dez repetições.....	105
Figura 4.11 – Efeito das concentrações de LNG (a) e GES (b) quanto à viabilidade de células NIH-3T3-L1, expressa como a porcentagem de sobrevivência de células em comparação com o controle não irradiado (viabilidade celular = 100%). Os valores correspondem a uma média de oito repetições.....	106
Figura 4.12 – Viabilidade das células NIH-3T3-L1 expostas às soluções LNG I (a), GES I (b) e ERC (c) irradiadas com 0, 5, 10, 60 e 100 kGy , a uma taxa de dose de 10 kGy h^{-1} . Valores expressos como a porcentagem de sobrevivência de células em comparação com o controle (CC) não irradiado (viabilidade celular = 100%). Os valores correspondem a uma média de oito repetições.	107
Figura 4.13 – Curva dose-resposta para o LNG (a) e o GES (b). Faixas de concentração: $[\text{LNG}] = 1,48\text{-}2,48 \times 10^7 \text{ ng L}^{-1}$; $[\text{GES}] = 1,48\text{-}2,48 \times 10^7 \text{ ng L}^{-1}$. Dados ajustados conforme a função logística simétrica no cálculo de equivalentes de estradiol (E2-EQ).	109
Figura 5.1 – Representação esquemática dos tipos de POAE aplicados à remediação de águas residuais.....	115
Figura 5.2 – Diagrama de especiação para o sistema cloro-água calculado para a eletrólise de $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ de NaCl a $25 \text{ }^\circ\text{C}$ (Adaptado de Martínez-Huitle <i>et al.</i> , 2015).	118

Figura 5.3 – Principais fatores que influenciam a oxidação anódica (adaptado de NABGAN <i>et al.</i> , 2022).....	120
Figura 5.4 – Principais vias reacionais de ativação eletroquímica do persulfato (PS) e degradação de contaminantes orgânicos em ânodos BDD.....	122
Figura 5.5 – (I) Imagem do aparato eletroquímico utilizado para degradação dos progestogênios via oxidação anódica. (1) reservatório; (2) bomba peristáltica; (3) célula eletroquímica; (4) fonte de alimentação; (5) multímetro. (II) Representação esquemática do aparato eletroquímico, com (III) destaque para a célula eletroquímica aberta.....	133
Figura 5.6 – Evolução das concentrações relativas de LNG (a) e GES (b) em função do tempo de tratamento (sistema DSA-Cl ₂) e ajustes cinéticos de pseudo-primeira ordem da degradação dos progestogênios em 6 min de experimento. Condições: [LNG] ₀ = 1,05 ± 0,03 mg L ⁻¹ e [GES] ₀ = 1,10 ± 0,17 mg L ⁻¹ ; densidade de corrente: 32,5 mA cm ⁻² e [NaCl] ₀ = 0,07 mol L ⁻¹ ; pH ₀ = 7,8 ± 0,5; pH ₂₀ = 10,8 ± 0,2.....	137
Figura 5.7 – Gráfico de Pareto dos efeitos padronizados.....	145
Figura 5.8 – Valores preditos vs. valores observados (a) e resíduos vs. valores preditos (b) para o consumo energético específico (CEE – kWh g ⁻¹).....	146
Figura 5.9 – Evolução das concentrações relativas de LNG (a) e GES (b) no efluente residual do processo de produção de contraceptivos (ERC) em função do tempo de tratamento (sistema DSA-Cl ₂) e ajustes cinéticos de pseudo-primeira ordem da degradação dos progestogênios em 6 min de experimento. Condições: [LNG] _{0,ERC} = 1,02 ± 0,05 mg L ⁻¹ e [GES] _{0,ERC} = 1,05 ± 0,05 mg L ⁻¹ ; densidade de corrente: 32,5 mA cm ⁻² e condutividade 6,88 mS. Barras de erro correspondem a n = 2.....	148
Figura 5.10 – Superfície de resposta do consumo energético específico (CEE) em função das variáveis independentes [GES] ₀ (X ₁), [LNG] ₀ (X ₂), j (X ₃) e [NaCl] ₀ (X ₄). Condições: a) X ₂ = X ₁ = 0; b) X ₃ = X ₄ = 0.....	149
Figura 5.11 – Resistência elétrica do sistema e condutividade final dos ensaios em função da concentração de NaCl aplicadas no sistema DSA-Cl ₂	150
Figura 5.12 – Remoção da atividade estrogênica (E2-EQ) após 20 min de oxidação anódica mediada por espécies ativas de cloro (sistema DSA-Cl ₂) em solução contendo LNG e GES, realizada em duplicata nas condições do ponto central ([LNG] ₀ = [GES] ₀ = 1,0 mg L ⁻¹ , j = 32,5 mA cm ⁻² e [NaCl] ₀ = 0,07 mol L ⁻¹).....	152
Figura 5.13 – Resultados dos ensaios de toxicidade aguda (em unidades de toxicidade, UT = 100/CE50%) para <i>D. similis</i> antes e após o tratamento por meio do sistema DSA-Cl ₂ para as amostras: (A) MIX 0' (sem NaCl), (B) MIX 0' (com NaCl), (C) NaCl (sem eletrólise), (D) NaCl (com eletrólise, 20 min) e (E) MIX 20' (com NaCl). [LNG] ₀ = 1,0 mg L ⁻¹ ; [GES] ₀ = 1,0 mg L ⁻¹ ; j = 32,5 mA cm ⁻² ; [NaCl] ₀ = 0,07 mol L ⁻¹ . Os valores correspondem a uma média de oito repetições das medidas de toxicidade.....	154
Figura 5.14 – Concentrações relativas de LNG (a) e GES (b) em função do tempo de tratamento (sistema BDD-PS) e ajustes cinéticos de pseudo-primeira ordem da degradação dos progestogênios em 6 min de experimento. Condições: [LNG] ₀ = 0,97 ± 0,14 mg L ⁻¹ e [GES] ₀ = 1,06 ± 0,30 mg L ⁻¹ ; densidade de corrente: 37,5 mA cm ⁻² , pH ₀ = 6,75 ± 0,24 e [PS] ₀ = 0,07 mol L ⁻¹	158
Figura 5.15 – Gráfico de Pareto dos efeitos padronizados.....	162
Figura 5.16 – Valores preditos vs. valores observados (a) e resíduos vs. valores preditos (b) para o consumo energético específico (CEE – kWh g ⁻¹).....	164

Figura 5.17 – Evolução das concentrações relativas de LNG (a) e GES (b) no efluente residual do processo de produção de contraceptivos (ERC) em função do tempo de tratamento (sistema BDD-PS) e ajustes cinéticos de pseudo-primeira ordem da degradação dos progestogênicos. Condições: $[\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8]_0 = 0,07 \text{ mol L}^{-1}$; $[\text{LNG}]_{0,\text{ERC}} = 1,02 \pm 0,05 \text{ mg L}^{-1}$ e $[\text{GES}]_{0,\text{ERC}} = 1,05 \pm 0,05 \text{ mg L}^{-1}$; $j = 37,5 \text{ mA cm}^{-2}$; $\text{pH} = 6,75$ e condutividade $15,88 \text{ mS}$. Barras de erro correspondem a $n=2$	165
Figura 5.18 – Superfície de resposta para o consumo energético específico (CEE) em função das variáveis independentes X_1 ($[\text{PS}]_0$), X_2 (j) e X_3 (pH).	167
Figura 5.19 – Remoção da atividade estrogênica (E2-EQ) após 30 min de oxidação anódica mediada por radicais hidroxila e sulfato (sistema BDD-PS) em solução contendo LNG e GES, de acordo com as condições do ponto central ($\text{pH}_0 = 6,75 \pm 0,24$, $[\text{PS}]_0 = 0,07 \text{ mol L}^{-1}$ e $j = 37,5 \text{ mA cm}^{-2}$). Ensaio YES realizado em duplicata.	170
Figura 5.20 – Resultados dos ensaios de toxicidade aguda (em unidades de toxicidade, $\text{UT} = 100/\text{CE}50\%$) para <i>D. similis</i> antes e após tratamento eletroquímico por meio do sistema BDD-PS para as amostras: (A) MIX 0' (sem PS), (B) MIX 0' (com PS), (C) PS (sem eletrólise); (D) PS (com eletrólise), (E) MIX 30' (com PS). Condições: $[\text{LNG}]_0 = 0,97 \pm 0,14 \text{ mg L}^{-1}$; $[\text{GES}]_0 = 1,06 \pm 0,30 \text{ mg L}^{-1}$; $j = 37,5 \text{ mA cm}^{-2}$; $[\text{PS}]_0 = 0,07 \text{ mol L}^{-1}$. Os valores correspondem a uma média de oito repetições dos ensaios de toxicidade.	171

LISTAS DE TABELAS

Tabela 2.1 – Exemplos de contraceptivos combinados (CC) e de emergência (CE) comercializados no Brasil, princípios ativos e teores.....	31
Tabela 2.2 – Concentrações de hormônios naturais e sintéticos (ng L^{-1}) encontradas em matrizes aquosas.	34
Tabela 2.3 – POA aplicados à remoção de levonorgestrel (LNG) e gestodeno (GES) em matrizes aquosas: oportunidades de contribuição.	46

Tabela 3.1 – Concentrações iniciais de RPS, compostos de referência (REF) e progestogênios utilizadas nos experimentos de competição cinética.....	61
Tabela 3.2 – Condições das análises cromatográficas aplicadas para detecção de LNG, GES, <i>p</i> CBA, FFA e TMP.	63
Tabela 3.3 – Variáveis utilizadas nas simulações matemáticas da persistência fotoquímica dos progestogênios (LNG e GES) com base em amostras de água coletadas no Reservatório Guarapiranga em junho e setembro de 2021 (Adaptado de SOUZA <i>et al.</i> , 2022).....	66
Tabela 3.4 – Constantes cinéticas de pseudo-primeira ordem da fotólise direta do LNG e GES obtidos experimentalmente no simulador solar, rendimentos quânticos e constantes estimados para a fotólise no refletor parabólico. Condições: 6 horas de irradiação.	67
Tabela 3.5 – Constantes de segunda ordem das reações entre os progestogênios e as espécies reativas fotoinduzidas ($^1\text{O}_2$, HO^\bullet , $^3\text{CBBP}^*$) em água pura e pH 7. O $^3\text{CBBP}^*$ foi utilizado como modelo da matéria orgânica no estado tripleto.	68

Tabela 4.1 – Estudos reportados entre 2012 e 2022 acerca da degradação radiolítica de fármacos em solução aquosa (água Milli-Q [®]) via ^{60}Co e EBI.	78
Tabela 4.2 – Estudos reportados entre 2012 e 2022 acerca da degradação radiolítica de fármacos em matrizes reais via ^{60}Co e EBI.	82
Tabela 4.3 – Concentrações iniciais de levonorgestrel (LNG) e gestodeno (GES) e fontes ionizantes aplicadas a cada matriz em estudo.	86
Tabela 4.4 – Comparação da remoção do LNG e GES para as radiólises via ^{60}Co e EBI. Taxa de dose: 10 kGy h^{-1} (γ -radiólise) e $2.23\text{-}10 \text{ kGy s}^{-1}$ (EBI); $[\text{LNG}]_0 = 0,50 \pm 0,01 \text{ mg L}^{-1}$; $[\text{GES}]_0 = 0,60 \pm 0,03 \text{ mg L}^{-1}$. Experimentos realizados em triplicata.	96
Tabela 4.5 – Efeito de sequestradores durante a γ -radiólise do LNG e GES II. Parâmetros observados: k_{obs} , valor G e eficiência de remoção. Condições experimentais: $[\text{LNG}]_0 = 1,70 \pm 0,08 \text{ mg L}^{-1}$; $[\text{GES}]_0 = 8,06 \pm 0,04 \text{ mg L}^{-1}$; $[\text{MeOH}]_0 = 10,0 \text{ mol L}^{-1}$; $[\text{t-BuOH}]_0 = 6,0 \text{ mol L}^{-1}$; $[\text{fenol}]_0 = 1,0 \text{ mol L}^{-1}$. Taxa de dose: 10 kGy h^{-1} ; dose absorvida: 5 kGy .100	
Tabela 4.6 – Resultados da atividade estrogênica (E2-EQ) antes e após γ -radiólise de soluções de progestogênios irradiadas a 0,5, 5 e 10 kGy, a uma taxa de dose de 10 kGy h^{-1} . $[\text{LNG}]_0 = 1,70 \pm 0,08 \text{ mg L}^{-1}$; $[\text{GES}]_0 = 8,06 \pm 0,01 \text{ mg L}^{-1}$; $[\text{LNG}]_{0,\text{ERC}} = 4,00 \pm 0,31 \text{ mg L}^{-1}$ e $[\text{GES}]_{0,\text{ERC}} = 0,66 \pm 0,63 \text{ mg L}^{-1}$	110

Tabela 5.1 – Classificação dos materiais utilizados como ânodos em POAE segundo seus valores de sobretensão de evolução de O_2 e potenciais de oxidação (CIEŒCIWA; FOTI; COMNINELLIS, 2010).....	117
---	-----

Tabela 5.2 – Exemplos de estudos conduzidos com ânodos dimensionalmente estáveis (DSA) para degradação de fármacos.	125
Tabela 5.3 – Estudos conduzidos com o eletrodo BDD para degradação de hormônios.	129
Tabela 5.4 – Níveis dos fatores avaliados no planejamento DCC 2 ⁴ para o estudo da degradação dos progestogênios levonorgestrel (LNG) e gestodeno (GES) em mistura por meio do processo de oxidação anódica DSA-Cl ₂	135
Tabela 5.5 – Matriz de ensaios do delineamento DCC 2 ⁴ para o estudo da oxidação anódica de levonorgestrel (LNG) e gestodeno (GES) em mistura, por meio do processo DSA-Cl ₂ . Tempo de tratamento: 6 min.	140
Tabela 5.6 – Consumo de cloreto após 20 min de oxidação anódica do levonorgestrel (LNG) e do gestodeno (GES) por meio do sistema DSA-Cl ₂	142
Tabela 5.7– Efeitos das variáveis estudadas e coeficientes com as respectivas significâncias (valor <i>p</i>) para o projeto CCD 2 ⁴ com 5 repetições no ponto central.	143
Tabela 5.8 – Análise de variância (ANOVA) para o modelo proposto.....	145
Tabela 5.9 – Valores obtidos como ponto ótimo, codificados e reais, e ponto central.	147
Tabela 5.10 – Níveis dos fatores avaliados no planejamento DCC 2 ³ para o estudo da degradação da mistura dos progestogênios levonorgestrel (LNG) e gestodeno (GES) por meio do processo de oxidação anódica BDD-PS.	157
Tabela 5.11 – Matriz de ensaios do delineamento DCC 2 ⁴ para o estudo da oxidação anódica de levonorgestrel (LNG) e gestodeno (GES) em mistura, por meio do processo BDD-PS. Tempo de tratamento: 10 min.	160
Tabela 5.12 – Efeitos das variáveis estudadas e coeficientes com as respectivas significâncias (valor <i>p</i>) para o projeto CCD 2 ⁴ com 6 repetições no ponto central.	161
Tabela 5.13 – Análise de variância (ANOVA) para o modelo proposto.....	163
Tabela 5.14 – Valores obtidos como ponto ótimo, codificados e reais.	164
Tabela 5.15 – Resumo dos resultados de degradação dos progestogênios levonorgestrel (LNG) e gestodeno (GES). Efluente residual da produção de contraceptivos (ERC): [LNG] _{ERC,0} = 1,02 ± 0,05 mg L ⁻¹ e [GES] _{ERC,0} = 1,05 ± 0,05 mg L ⁻¹	173

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
BDD	Boron Doped Diamond
CBBP	4-Carboxibenzofenona
*CDOM	Estado Excitado Triplete da Matéria Orgânica Cromofórica Dissolvida
CEE	Consumo Energético Específico
CVD	Deposição Química de Vapor
COT	Carbono Orgânico Total
DBO	Demanda Bioquímica de Oxigênio
DQO	Demanda Química de Oxigênio
DSA	Dimensionally Stable Anode
E1	Estrona
E2	Estradiol
E3	Estriol
EE2	Etinilestradiol
ERC	Efluente Farmacêutico Residual do Processo de Produção de Contraceptivos
Orais	
EPH	Eletrodo Padrão de Hidrogênio
FFA	Álcool Furfurílico
GES	Gestodeno
HPHT	Alta Pressão e Alta Temperatura
LD	Limite de Detecção
LNG	Levonorgestrel
LQ	Limite de Quantificação
MeOH	Metanol
pCBA	Ácido p-Clorobenzóico
POA	Processos Oxidativos Avançados
POAE	Processos Oxidativos Avançados Eletroquímicos
PS	Persulfato
RPS	Espécies Reativas Fotoinduzidas
StArt	State of the Art through Systematic Review
TMP	2,4,6-Trimetilfenol
UFLC	Ultra Fast Liquid Chromatography
UNT	Unidade Nefelométrica de Turbidez
USEPA	U.S. Environment Protection Agency
YES	Yeast Estrogen Screen

SUMÁRIO

CAPÍTULO I	21
1. INTRODUÇÃO	22
1.1 CONTRIBUIÇÕES	25
1.1.1 Perspectiva científica.....	25
1.1.1 Perspectivas tecnológicas	26
1.1.2 Estrutura da Tese	27
CAPÍTULO II.....	29
2. REVISÃO DA LITERATURA	30
2.1 Hormônios sexuais.....	30
2.1.1 Contexto histórico – métodos contraceptivos.....	30
2.2 Fontes de contaminação de hormônios ao meio ambiente.....	32
2.3 Ecotoxicologia aplicada aos hormônios sexuais.....	38
2.3.1 Atividade estrogênica	40
2.4 Degradação de hormônios – Processos Oxidativos Avançados (POA).....	43
CAPÍTULO III	48
3. PERSISTÊNCIA FOTOQUÍMICA AMBIENTAL.....	49
3.1 Hormônios como poluentes-alvo	53
3.2 Reservatório Guarapiranga.....	55
3.3 OBJETIVOS	57
3.4 METODOLOGIA.....	58
3.4.1 Reagentes.....	58
3.4.2 Determinação dos coeficientes de absorção molar	58
3.4.3 Ensaio de fotodegradação	59
3.4.3.1 Fotólise direta sob luz solar simulada	59
3.4.3.2 Ensaio de competição cinética	60
3.4.4 Métodos analíticos.....	62
3.4.5 Simulações matemáticas da persistência ambiental fotoquímica dos progesterógenos.....	63
3.4.5.1 Alterações do modelo APEX + INMET	63

3.4.5.2	Simulação matemática – tempo de meia-vida	65
3.5	Resultados e discussão.....	66
3.5.1	Determinação do rendimento quântico e constante da fotólise direta	66
3.5.2	O papel das RPS na fotodegradação dos progestogênios	68
3.5.3	Modelagem matemática da persistência ambiental fotoquímica dos progestogênios	69
3.6	CONCLUSÕES.....	72
CAPÍTULO IV.....		73
4.	RADIÓLISE.....	74
4.1	Fontes ionizantes.....	76
4.2	Degradação radiolítica de fármacos	77
4.3	OBJETIVOS	85
4.4	METODOLOGIA.....	86
4.4.1	Reagentes.....	86
4.4.2	Matrizes aquosas	86
4.4.3	Irradiação via fontes ionizantes	88
4.5	Métodos analíticos	89
4.5.1	Identificação e quantificação dos progestogênios	89
4.6	Avaliação ecotoxicológica dos progestogênios	90
4.6.1	Ensaio de inibição aguda - <i>Daphnia similis</i>	90
4.6.2	Ensaio de citotoxicidade <i>in vitro</i> com células NIH-3T3	91
4.6.3	Atividade estrogênica – <i>yeast estrogen screen</i> (YES).....	92
4.7	RESULTADOS E DISCUSSÃO	93
4.7.1	Degradação radiolítica dos progestogênios	93
4.7.1.1	Efeito da fonte ionizante.....	93
4.7.1.2	γ radiólise – efeito da concentração e taxa de dose	97
4.7.1.3	γ radiólise – papel das espécies HO^\bullet , e_{aq}^- , H^\bullet na degradação dos progestogênios	99
4.7.1.4	Efeito da matriz	103
4.7.2	Alterações ecotóxicológicas nas matrizes tratadas via radiólise	104
4.7.2.1	Efeito ecotoxicológico agudo	104
4.7.2.2	Efeito citotóxico sobre células NIH-3T3-L1	106
4.7.2.3	Atividade estrogênica	108
4.8	CONCLUSÕES.....	112
CAPÍTULO V		114

5. PROCESSOS OXIDATIVOS AVANÇADOS ELETROQUÍMICOS	115
5.1 Oxidação anódica.....	116
5.1.1 Ativação eletroquímica do persulfato.....	120
5.2 Ânodos dimensionalmente estáveis – DSA	123
5.3 Eletrodo de diamante dopado com boro – BDD	127
5.4 OBJETIVOS	131
5.5 Sistema DSA-Cl₂	132
5.5.1 Materiais e métodos.....	132
5.5.1.1 Soluções sintéticas e sistema eletroquímico.....	132
5.5.1.2 Ensaio ecotoxicológico.....	134
5.5.1.3 Delineamento experimental.....	134
5.5.2 Resultados e discussão	136
5.5.2.1 Oxidação anódica dos progestogênicos LNG e GES	136
5.5.2.2 Objetivo e avaliação do DCC	138
5.5.2.3 Efeito das variáveis independentes quanto à degradação dos progestogênicos	148
5.5.2.4 Remoção da atividade estrogênica	151
5.5.2.5 Efeito sobre a mobilidade do organismo-teste D. similis.....	153
5.5.3 Conclusões parciais	155
5.6 SISTEMA BDD-PERSULFATO	156
5.6.1 Materiais e métodos.....	156
5.6.1.1 Reagentes e sistema eletroquímico.....	156
5.6.1.2 Delineamento experimental.....	156
5.6.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO	157
5.6.2.1 Degradação dos progestogênicos no sistema BDD-PS.....	157
5.6.2.2 Análise estatística	159
5.6.2.4 Remoção da atividade estrogênica	169
5.6.2.5 Efeito sobre a mobilidade do organismo-teste D. similis.....	170
5.7 Comparação: sistemas DSA-Cl₂ versus BDD-PS	173
5.7.1 Conclusões parciais	176
CONCLUSÕES GERAIS	177
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	181
ANEXO A.....	202
ANEXO B.....	203
APÊNDICE A	204

CAPÍTULO I

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Apesar da evolução nos últimos dez anos no que diz respeito aos estudos dos processos de tratamento de matrizes aquosas impactadas por disruptores endócrinos, a sociedade enfrenta muitos desafios referentes à qualidade e disponibilidade da água. Em 2017, a crise humanitária global foi resultado de graves secas que atingiram 20 milhões de pessoas na África e no Oriente Médio (MILNE, 2021). A situação brasileira não é diferente e, apesar de contarem com 12% da água doce mundial em seus domínios, os brasileiros têm enfrentado escassez de água com qualidade para consumo e para geração de energia hidrelétrica em algumas regiões do país, incluindo regiões metropolitanas. Além da dificuldade no setor energético, a escassez da água vem sendo prejudicada pela ausência de sistemas eficientes e universalizada de coleta e tratamento de esgoto.

Dados públicos de 2020 mostram que 49,1% dos brasileiros não têm acesso a um sistema de coleta e tratamento de esgoto, o que contribui para o aumento da contaminação das matrizes ambientais. Ademais, somente 50,8% do esgoto é coletado e tratado por meio de processos convencionais (coagulação, floculação, decantação, filtração e desinfecção) (BRASIL, 2020), na maior parte das vezes ineficazes na remoção de várias classes de poluentes, nomeadamente disruptores endócrinos, como hormônios (MÉNDEZ *et al.*, 2017; VARTICOVSKI *et al.*, 2022).

Andrógenos, estrogênios e progestogênios compõem a classe dos hormônios sexuais com a finalidade de regular o sistema endócrino e sexual de diversos organismos vivos. Com procedência natural e sintética, estes hormônios e seus metabólitos vêm sendo encontrados em matrizes ambientais, mesmo em concentrações da ordem de $ng\ L^{-1}$ (FENT, 2015; MÉNDEZ *et al.*, 2017; VARTICOVSKI *et al.*, 2022).

O consumo de fármacos sempre é um fator relevante, do ponto de vista da geração de resíduos, o que depende da dosagem, prescrição e metabolismo. Neste caso específico, a aplicação dos hormônios em métodos contraceptivos é de extrema importância. Comercialmente, as pílulas contraceptivas estão disponíveis nas seguintes formulações: (i) contraceptivos combinados (CC) – estrogênio + progestogênio, e (ii) contraceptivos de emergência (CE) – progestogênio. Para a primeira categoria, a dose hormonal varia de 0,03 a 3 mg de estrogênio e 0,075 a 2,0 mg de progestogênio, enquanto para os CE a dose de progestogênio máxima é de 1,50 mg. Em geral, são utilizados etinilestradiol (EE2) como estrogênio e levonorgestrel (LNG) e/ou gestodeno (GES) como progestogênios. O CE, conhecido também como “pílula do dia seguinte” é

composto unicamente pelo LNG (LIU *et al.*, 2011; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013; KING *et al.*, 2016). Dado ao alto consumo de contraceptivos orais no país (29,7 milhões de unidades, segundo estimativas da ONU, 2019) e das taxas de excreção via urina (EE2: ~53%; LNG: ~77%; e GES: ~10%) (KING *et al.*, 2016; BESSE e GARRIC, 2009), espera-se que o levonorgestrel e gestodeno sejam encontrados em matrizes aquosas brasileiras (MACHADO *et al.*, 2016), tal como na Austrália (KING *et al.*, 2016), China (YU *et al.*, 2019) e França (VULLIET *et al.*, 2008).

Apesar do uso dos progestogênios LNG e GES em pílulas contraceptivas, em concentrações superiores comparadas às do EE2, estes não se encontram na “*Contaminant Candidate List 4*” (CCL 4) da Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos da América (USEPA) e nem em outras legislações ambientais. Esse fato motiva o estudo de sua persistência ambiental e formas de degradação dessas moléculas quando presentes em matrizes aquosas, devido a seu caráter recalcitrante e quanto à disfunção endócrina (FENT, 2015; EPA, 2016).

Nesse sentido, a pergunta norteadora considerada nesta Tese de Doutorado foi: “o hormônio EE2, presente em pílulas contraceptivas, é de fato um disruptor endócrino de preocupação emergente e amplamente abordado na literatura. No entanto, o que se sabe acerca do levonorgestrel (LNG) e do gestodeno (GES)?”. A partir deste questionamento, foi dado início ao estudo dos progestogênios LNG e GES como contaminantes de preocupação emergente. Nesse contexto, a avaliação da persistência fotoquímica ambiental destes compostos, pela primeira vez conduzida por meio deste trabalho, se dá a partir das seguintes perguntas-científicas: (i) qual a interação luz vs. hormônios? (ii) como a luz solar pode impactar na fotodegradação direta e indireta destes hormônios em matrizes aquosas ambientais? (iii) quais espécies reativas atuam efetivamente na degradação fotoquímica dos progestogênios em matrizes ambientais? (iv) quais fatores são relevantes para o processo de fotodegradação dos progestogênios em reservatórios metropolitanos impactados, como o sistema Guarapiranga? (v) qual o tempo de meia-vida destes compostos e seus impactos? São questionamentos em relação aos quais esta Tese pretende trazer contribuições.

Baseado nos efeitos adversos dos progestogênios LNG e GES ao meio ambiente (SÄFHOLM *et al.*, 2012; RUNNALL *et al.*, 2015; HOFFMANN e KLOAS, 2017; FRANKEL *et al.*, 2018), e na ocorrência destes hormônios em águas residuais (PAL *et al.*, 2010; FENT, 2015; GOLOVKO *et al.*, 2018; YU *et al.*, 2019), a aplicação de processos oxidativos avançados (POA) como tratamento terciário é uma das alternativas

à remediação pontual deste desafio ambiental. Para tanto, o emprego de um efluente farmacêutico residual do processo de produção de contraceptivos foi considerado neste trabalho, a fim de inicialmente lançar luz quanto aos seguintes questionamentos: (i) qual a concentração de LNG e GES no respectivo efluente? (ii) qual o impacto da presença de demais componentes no efluente farmacêutico no processo de degradação do LNG e GES? No que diz respeito a alternativas de tratamento dessas matrizes, consideram-se os processos radiolítico e eletroquímico, em relação aos quais também se buscaram contribuições ao estado da arte da literatura.

A radiólise da água frente aos demais processos oxidativos avançados se destaca pela dispensável adição de reagentes químicos para geração de espécies reativas e, com base neste aspecto, as seguintes perguntas foram consideradas: (i) qual a melhor fonte ionizante (^{60}Co ou feixe de elétrons) para a remoção do LNG e GES, em soluções de baixas concentrações (cerca de $0,5 \text{ mg L}^{-1}$ progestogênio)? (ii) qual o efeito da taxa de dose e da concentração inicial dos progestogênios quanto à degradação radiolítica? (iii) qual o papel das principais espécies reativas na degradação radiolítica dos hormônios? (iv) a degradação radiolítica dos progestogênios é impactada por efeitos da matriz? (v) quais os efeitos ecotoxicológicos e citotóxicos dos subprodutos da radiólise dos progestogênios?

Por sua vez, a oxidação eletroquímica anódica estudada neste trabalho, por meio da aplicação de DSA ou BDD, que visa à eletrogeração de espécies ativas de cloro de a partir de cloreto de sódio (sistema DSA- Cl_2) ou oxissulfuradas geradas a partir de persulfato-PS (sistema BDD-PS), respectivamente. Ambos os sistemas foram aplicados em célula de fluxo, a fim de determinar o menor consumo energético específico (CEE) e máxima remoção de progestogênios, a partir da degradação dos contaminantes-alvo em mistura (LNG+GES). Nesta parte do estudo, foram consideradas as seguintes perguntas científicas: (i) quais as variáveis do processo eletroquímico que apresentam maior efeito sobre o CEE? (ii) quais as condições experimentais mais promissoras para a operação dos sistemas eletroquímicos estudados? (iii) quais os efeitos ecotoxicológicos dos subprodutos da oxidação anódica dos progestogênios? (iv) qual sistema resulta em menor custo específico e melhor desempenho?

1.1 CONTRIBUIÇÕES

1.1.1 Perspectiva científica

Nesse contexto, os POA têm sido investigados como forma de tratamento complementar de águas residuais desde os anos 1980 (DENG e ZHAO, 2015). A capacidade de geração de espécies ativas radicalares em fase aquosa, como os radicais hidroxila (HO^\bullet), é um diferencial em relação aos processos convencionais de tratamento. Além disso, espécies ativas distintas podem ser geradas em função da fonte de energia aplicada e dos reagentes empregados. Como exemplo, pode-se mencionar o uso de fontes ionizantes para radiólise da água, o que promove a geração tanto de espécies oxidantes (radicais HO^\bullet) como de radicais hidrogênio (H^\bullet) e elétrons solvatados (e^-_{aq}), que são espécies redutoras (KANAKARAJU *et al.*, 2018; OTURAN e AARON, 2014; OPPENLÄNDER, 2003).

Entretanto, para alcançar máximo desempenho de remoção de contaminantes por meio de POA, é necessário identificar os principais fatores que afetam esses processos, tais como a concentração inicial do composto-alvo, a concentração de oxidantes, o teor de catalisadores, o comprimento de onda e a intensidade da luz, e a taxa de dose da fonte. Todos estes parâmetros citados são modificados em função do processo estudado e das matrizes (KHAN *et al.*, 2019).

Além disso, a melhor condição operacional deve não apenas alcançar altos índices de remoção, mais sim, baixo consumo energético e pequena geração de subprodutos tóxicos. Para isso, estudos de POA geralmente são realizados juntamente com ensaios ecotoxicológicos, citotóxicos e de atividade estrogênica. Tais propostas experimentais contribuem para motivar o uso dos POA e, em algumas condições, o processo combinado oxidativo/redutivo atinge o potencial de mineralização do poluente e remoção da toxicidade (JAEGER *et al.*, 2015; CHAVES *et al.*, 2020; TOMINAGA *et al.*, 2021). Dessa forma, a motivação consiste na futura implantação de processos avançados de tratamento de águas residuárias em estações de tratamento de esgoto (ETE). Além disso, a aplicação dessas tecnologias em outras fontes pontuais, como no tratamento de efluentes hospitalares (KHAN *et al.*, 2020), efluentes farmacêuticos (PATEL *et al.*, 2020) e efluentes agroindustriais (AMOR *et al.*, 2021) pode ser vista como uma oportunidade para reduzir os impactos provocados por contaminantes orgânicos de preocupação emergente.

Nesse contexto, o estudo da persistência destes contaminantes em matrizes ambientais, otimização de processos e a aplicação de ensaios biológicos como ferramentas que contribuem para avaliação da eficiência dos processos em estudo são exemplos de contribuições científicas que esta Tese de Doutorado apresenta.

1.1.1 Perspectivas tecnológicas

O delineamento de experimentos é uma ferramenta que possibilita diminuir o número de ensaios experimentais em estudos contendo múltiplas variáveis independentes, e que podem afetar as respostas (variáveis dependentes). Além disso, o projeto de experimentos permite a identificação de condições de operação em que a resposta pode ser máxima ou mínima. Modelos polinomiais de superfície de resposta, sendo estatisticamente validados, auxiliam na interpretação dos efeitos das variáveis de processo e identificação de pontos ótimos (BEZERRA *et al.*, 2008).

Para atender às exigências de tecnologia sustentável e prática, os POA devem apresentar viabilidade técnica e econômica. Entretanto, poucos artigos retratam o consumo energético específico, considerando a energia elétrica utilizada para reduzir a concentração do(s) composto(s)-alvo(s), carbono orgânico total (COT) ou demanda química de oxigênio (DQO) (MONTEIL *et al.*, 2019; CHANGOTRA *et al.*, 2020; OLMEZ-HANCI *et al.*, 2020). A determinação de parâmetros de consumo energético específico auxilia na comparação entre diferentes POA aplicados para remover um contaminante-alvo ou tratar águas residuais. Por outro lado, para investigar o custo global de um processo oxidativo é necessário também realizar a avaliação do ciclo de vida, que inclui energia, matérias-primas, transporte, descarte e dados de inventário (SBARDELLA *et al.*, 2020). Dessa forma, nesta Tese aplicam-se delineamentos experimentais do tipo composto central para a análise dos efeitos das principais variáveis pertinentes aos dois processos eletroquímicos anódicos estudados (DSA-Cl₂ e BDD-PS), tendo como resposta o consumo energético específico.

1.1.2 Estrutura da Tese

A Figura 1.1 apresenta os principais tópicos tratados nesta Tese e suas conexões que levaram ao desenvolvimento do presente estudo. O questionamento central baseia-se na grande atenção dada na literatura de POA ao estrogênio EE2, e a contrastante escassez de informações sobre os progestogênios LNG e GES, tanto no âmbito da persistência ambiental, quanto nas propostas de tratamento de matrizes aquosas impactadas por esses disruptores endócrinos. São estas as lacunas às quais que esta Tese de Doutorado busca contribuir. A construção desse conhecimento se divide em quatro capítulos: o Capítulo I apresenta uma breve revisão da literatura sobre os hormônios no contexto ambiental, fontes de geração, levantamento dos principais POA aplicados à remediação dos progestogênios LNG e GES e ensaios ecotoxicológicos. O Capítulo II visa ao estudo da persistência ambiental dos progestogênios, enquanto no Capítulo III busca-se elucidar a aplicação da radiólise da água para remediação de efluentes gerados na produção de contraceptivos. Na sequência, a avaliação de dois sistemas eletroquímicos, ambos fundamentados na oxidação anódica, é tratada no Capítulo IV. Por fim, apresentam-se as conclusões gerais da Tese de Doutorado no Capítulo V, no qual as principais respostas às questões levantadas nesta Introdução e contribuições são sumariadas, buscando-se apontar igualmente oportunidades de contribuições futuras.

PERGUNTA NORTEADORA: O hormônio etinilestradiol (EE2), presente em pílulas contraceptivas, é de fato um disruptor endócrino de preocupação emergente e amplamente abordado na literatura. No entanto, o que se diz acerca do levonorgestrel (LNG) e do gestodeno (GES)?

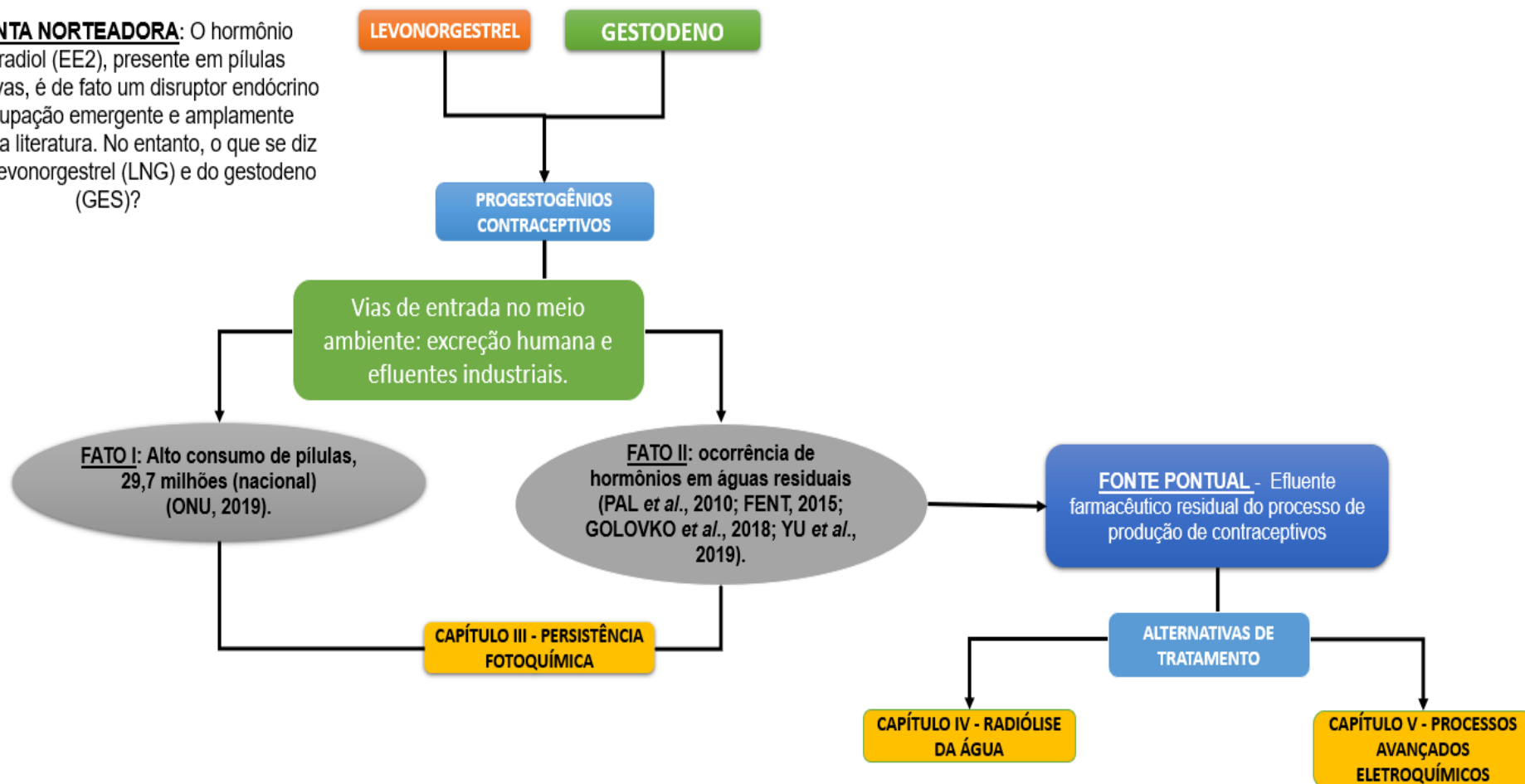


Figura 1.1 – Representação dos principais tópicos abordados na Tese de Doutorado.

CAPÍTULO II

REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Hormônios sexuais

A presença de hormônios provenientes do consumo e produção de contraceptivos sintéticos, como os progestogênios sexuais, tem contribuído para a poluição de corpos d'água por disruptores endócrinos. Em função das baixas concentrações desses contaminantes, da ordem de nanogramas por litro, a avaliação ambiental de matrizes aquosas depara-se com novos desafios para monitorar, remediar e conter a liberação desses compostos ao meio ambiente. Este capítulo traz os mais recentes registros relacionados ao impacto ambiental de hormônios contraceptivos, à ocorrência dos progestogênios no meio ambiente, a seus efeitos ecotoxicológicos e aos principais POA aplicados para remediação de matrizes aquosas contendo esses contaminantes.

2.1.1 Contexto histórico – métodos contraceptivos

O desenvolvimento da ciência garantiu às mulheres o direito de usar métodos contraceptivos, em que hormônios sintéticos são empregados para modular o ciclo menstrual. A primeira pílula anticoncepcional foi liberada para venda em 1960 pela *Food and Drug Administration* (FDA, EUA) que aprovou o uso do Enovid, uma pílula formulada com 9,65 mg de noretrindona e 0,10 mg de mestranol (GOLDIN *et al.*, 2000; COSTA, 2011).

Ao longo de dos anos, a composição e quantidade de hormônios foram modificadas em três gerações de contraceptivos, devido a efeitos colaterais prejudiciais à mulher, como a ocorrência de trombose venosa (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). A primeira geração era constituída de altas doses de estrogênio (75 a 150 µg), enquanto a segunda geração continha 35-30 µg de estrogênio mais a associação de progestogênios, como o levonorgestrel ou norgestrel, sendo estes contraceptivos combinados (CC). A terceira geração é composta por ≤ 30 µg de estrogênio e estão associados com desogestrel, gestodeno ou norgestimato, também classificados como CC (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013; FARIAS *et al.*, 2016; BRANDT *et al.*, 2018).

Os contraceptivos contendo apenas progestogênios, conhecidos como contraceptivos de emergência (CE) e as minipílulas, não são classificados em gerações e contêm doses de 0,03-0,5 mg de progestogênios, tais como o levonorgestrel, desogestrel, linesterol e o acetato de

noretisterona. Este método pode ser utilizado por puérperas e em casos específicos onde a paciente apresente contraindicação aos estrogênios. A chamada “pílula do dia seguinte”, um contraceptivo de emergência, é composto especificamente por levonorgestrel, na dose de 1,5 mg (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013; FARIAS *et al.*, 2016; BRANDT *et al.*, 2018). É importante observar que atualmente há mais de 20 marcas de pílulas contraceptivas, disponíveis comercialmente, com distintas formulações de estrogênios e progestogênios (Tabela 2.1).

Tabela 2.1 – Exemplos de contraceptivos combinados (CC) e de emergência (CE) comercializados no Brasil, princípios ativos e teores.

Nome Comercial	Hierarquia	Classificação	Princípios Ativos	Teor (mg)
Ciclofemme	2ª geração	CC	Levonorgestrel	0,15
			Etinilestradiol	0,03
Gynera	3ª geração	CC	Gestodeno	0,075
			Etinilestradiol	0,03
Diane 35	2ª geração	CC	Acetato de ciproterona	2,0
			Etinilestradiol	0,035
Microvlar	2ª geração	CC	Levonorgestrel	0,15
			Etinilestradiol	0,03
Yasmin	2ª geração	CC	Etinilestradiol	3,0
			Drospirenona	0,03
Poslov	N. C.*	CE	Levonorgestrel	1,50

N. C.* - não classificado.

O uso de progestogênios como o levonorgestrel (LNG) e o gestodeno (GES) em formulações contraceptivas se faz necessária tendo em vista a rápida metabolização do hormônio natural progesterona (P4) em mamíferos (BESSE; GARRIC, 2009; LIU *et al.*, 2011). Em geral, hormônios como LNG e GES são metabolizados no fígado, via redução e hidroxilação; a redução dos compostos ocorre principalmente em sua ligação dupla do anel aromático ou na função cetona do carbono três (Figura 2.1) (BESSE; GARRIC, 2009), formando metabólitos ativos ou não.

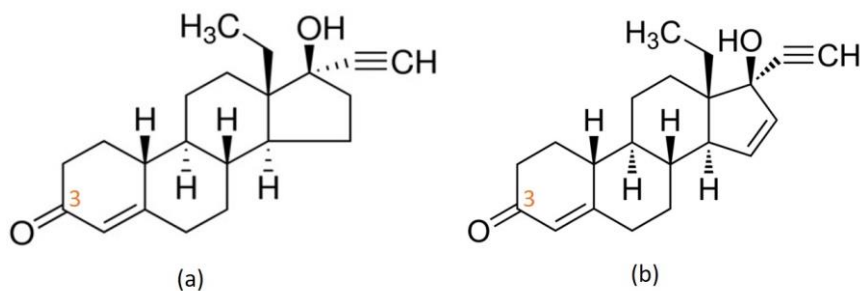


Figura 2.1 – Fórmulas estruturais do levonorgestrel (a) e gestodeno (b).

Faria *et al.* (2016) realizaram um estudo sobre o uso e acesso à anticoncepcionais no Brasil, distribuído nas cinco regiões do país, por meio de dados coletados em entrevistas com 12.364 mulheres entre 15 e 49 anos. Os autores observaram que o método oral de maior adesão foi o contraceptivo combinado monofásico, formulado com o estrogênio etinilestradiol e o progestogênio levonorgestrel.

Um fato relevante ao panorama de consumo de contraceptivos orais e principalmente os CE no Brasil foi a manifestação do Zika vírus. Em fevereiro de 2016, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a ocorrência da doença no país como estado de emergência de saúde pública e preocupação internacional. Após esse anúncio, a OMS recomendou o uso da pílula do dia seguinte, classificada como CE na prevenção do aparecimento de novos casos de microcefalia, doença resultante da manifestação do vírus durante o período gestacional (TAVARES e FOSTER, 2016). Por sua vez, no estudo conduzido por Bahamondes *et al.* (2017) foi avaliado o efeito da propagação do Zika vírus em um possível aumento do consumo de anticoncepcionais no Brasil. O estudo relata que em 2017 foram comercializadas cerca de 15,2 milhões de pílulas contraceptivas, incluindo 1,8 milhões de contraceptivos de emergência.

Em 2019, mais de 150 milhões de mulheres no mundo tinham escolhido a pílula como método contraceptivo, entre as quais 29,7 milhões eram brasileiras (NAÇÕES UNIDAS, 2019). Tendo em vista a preferência brasileira por tal método contraceptivo, os dados de consumo e comercialização motivam a investigação do risco em potencial desses hormônios.

2.2 Fontes de contaminação de hormônios ao meio ambiente

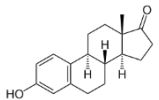
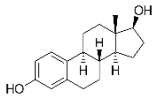
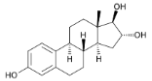
Classificados como disruptores endócrinos, os hormônios sintéticos, como os progestogênios, possuem como principais vias de entrada para o meio ambiente a excreção de materiais biológicos, presentes em esgoto não tratados; os efluentes de estações de tratamento de esgoto municipais (ETE); os efluentes hospitalares; e os efluentes gerados pela indústria farmacêutica na produção dos medicamentos. Como exemplo do impacto da primeira via, cabe mencionar que após o consumo, os princípios ativos dos contraceptivos orais não são completamente metabolizados, resultando em aproximadamente 53%, 77% e 10% do EE2, LNG e GES ingeridos eliminados em sua forma ativa na urina, respectivamente (KING *et al.*, 2016; BESSE e GARRIC 2009). Por sua vez, as instalações para fabricação/formulação de medicamentos são consideradas uma importante fonte de resíduos farmacêuticos. Estes são

classificados como “categoria vermelha”, devido à alta carga de produtos farmacêuticos e compostos químicos, o que contribui para geração de águas residuais complexas e tóxicas (GADIPELLY *et al.*, 2014).

King *et al.* (2016) estimaram a concentração de EE2 e LNG liberados pela população feminina australiana, considerando os seguintes dados de 2010: a quantidade de pílulas anticoncepcionais vendidas no mesmo ano, o percentual de hormônios excretados na urina e o percentual de hormônios removidos pelo tratamento de água por carvão ativado. Com base nesses dados, os autores estimaram que em 2010 foram excretados cerca de 0,02 a 0,1 μg pessoa⁻¹ dia⁻¹ de EE2 e 0,04 a 0,1 μg pessoa⁻¹ dia⁻¹ de LNG naquele país.

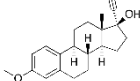
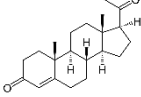
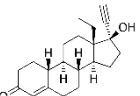
A capacidade de detecção dos disruptores endócrinos nas matrizes ambientais tem se ampliado devido ao desenvolvimento de técnicas analíticas, fato que contribui para a confirmação da ocorrência destes contaminantes no meio ambiente (SODRÉ e SAMPAIO, 2020). A Tabela 2.2, apresenta um panorama mundial das concentrações dos hormônios naturais (produzidos pelo sistema endócrino humano) e sintéticos, ambos detectados e quantificados em águas residuais (estudos primários). A relevância científica e social desses estudos é fato inquestionável. Como exemplo, o estudo conduzido por Sabino *et al.* (2021), na qual amostras de água do Rio João Mendes, pertencente ao sistema lagunar Piratininga/Itaipu (RJ), foram submetidas a análises cromatográficas, ensaios de ecotoxicidade crônica e atividade estrogênica. Cabe lembrar que a matriz ambiental em questão recebe esgoto não tratado da população que ocupa uma bacia hidrográfica sem infraestrutura de coleta de esgoto e saneamento adequada, fato que sugere a ocorrência de disruptores endócrinos, como os hormônios. A resposta positiva referente à identificação do hormônio etinilestradiol (EE2 - 16,1 a 32,2 $\mu\text{g L}^{-1}$), bem como dos micropoluentes ibuprofeno (IBP - 1,3 a 10,7 $\mu\text{g L}^{-1}$), trimetoprim (TMP - 0,01 a 0,06 $\mu\text{g L}^{-1}$), sulfametoxazol (SMZ - 0,04 a 2,42 $\mu\text{g L}^{-1}$) e bisfenol A (BPA - 0,03 a 1,16 $\mu\text{g L}^{-1}$) permitiu a avaliação de risco ecotoxicológico. A partir dos resultados, os autores puderam concluir que o rio investigado está sob risco ecológico extremo (índice de risco $\sim 1,0$), justificado pela alta concentração de EE2 e de SMZ.

Tabela 2.2 – Concentrações de hormônios naturais e sintéticos (ng L⁻¹) encontradas em matrizes aquosas.

Hormônio	Fórmula Estrutural	Fórmula molecular	Propriedades físicas e químicas				Concentração (ng L ⁻¹)		Referências
			Solubilidade em água (mg L ⁻¹)	pK _a	Log K _{ow}	Efluente Industrial	Água superficial	Água de estação de tratamento (ETE) afl./efl. ^a	
Estrona (E1)		C ₁₈ H ₂₂ O ₂	13,0	10,20	3,43	N.D.*	França: 0,3; América do Norte: 0 – 38,0; Europa: 0,4 – 33,0; Brasil: 5,3.	Filadélfia (EUA): 65/48; Canadá: 47,7 – 233,6/ América do Norte (efl.): 1 – 54,0; Europa (efl.): 12,4 – 197,7; Coreia: 47,0/6,0.	(VULLIET <i>et al.</i> , 2008; PAL <i>et al.</i> , 2010; BEHERA <i>et al.</i> , 2011; ANDALURI e SURI, 2017; KOSTICH <i>et al.</i> , 2017; YARAHMADI <i>et al.</i> , 2018; ZHANG e FENT, 2018; SODRÉ e SAMPAIO, 2020)
Estradiol (E2)		C ₁₈ H ₂₄ O ₂	13,0	10,27	4,94	N.D.*	França: <0,01; Brasil: 3,7 - 13,45.	Filadélfia (EUA): 70/17; Canadá: 46,3 – 273,9/16,5 – 156,6; Coreia: 4,0/zero.	(VULLIET <i>et al.</i> , 2008; BEHERA <i>et al.</i> , 2011; ANDALURI e SURI, 2017; KOSTICH <i>et al.</i> , 2017; YARAHMADI <i>et al.</i> , 2018; ZHANG e FENT, 2018; CUNHA <i>et al.</i> , 2021; SODRÉ e SAMPAIO, 2020)
Estriol (E3)		C ₁₈ H ₂₄ O ₃	13,0	10,25	2,81	N.D.*	América do Norte: 12,0; Ásia e Austrália: 1,0; Brasil: 5,6.	Filadélfia (EUA): 239/102; Canadá: 249,5 – 495,3; Ásia e Austrália: 8,9 – 25,0; Coreia: 415,0/zero.	(VULLIET <i>et al.</i> , 2008; BEHERA <i>et al.</i> , 2011; ANDALURI e SURI, 2017; KOSTICH <i>et al.</i> , 2017; YARAHMADI <i>et al.</i> , 2018; ZHANG e FENT, 2018; SODRÉ e SAMPAIO, 2020)

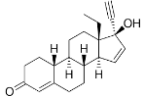
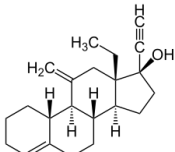
^a afl. – afluente / efl. – efluente; N.D.* – não detectado.

Tabela 2.2 (cont.) – Concentrações de hormônios naturais e sintéticos (ng L⁻¹) encontradas em matrizes aquosas.

Hormônio	Fórmula Estrutural	Fórmula Química	Propriedades físicas e químicas			Concentração (ng L ⁻¹)			Referências
			Solubilidade em água (mg L ⁻¹)	pK _a	Log K _{ow}	Efluente Industrial	Água superficial	Água de estação de tratamento (ETE) afl./efl. ^a	
Etinilestradiol (EE2)		C ₂₀ H ₂₄ O ₂	11,3	10,24	4,25	0,1-1,0 ×10 ⁶ ; 1,3 ×10 ⁴	França: 0,20; Brasil: 4,51-32000	Canada: 19,2 – 131,6/ 13,2 – 47,6;	(VULLIET <i>et al.</i> , 2008; SÖRENSEN <i>et al.</i> , 2015; ANDALURI e SURI, 2017; KOSTICH <i>et al.</i> , 2017; SIRINUKULWATANA <i>et al.</i> , 2017; ZHANG e FENT, 2018; YARAHMANDI <i>et al.</i> , 2018; SODRÉ e SAMPAIO, 2020; SABINO <i>et al.</i> , 2021)
Progesterona (PGT)		C ₂₁ H ₃₀ O ₂	8,81	pK _{a1} = -4,8 pK _{a2} = 18,99	3,80	N.D.*	França: 1,7 – 3,5; América do Norte: 14,0 – 27,0; República Tcheca: 1,1	Canada: 4,5 – 26,6; China: 35,0/2,85; República Tcheca: 110,0/0,95	(VULLIET <i>et al.</i> , 2008; PAL <i>et al.</i> , 2010; YARAHMANDI <i>et al.</i> , 2018; KOSTICH <i>et al.</i> , 2017; ZHANG e FENT, 2018; GOLOVKO <i>et al.</i> , 2018; YU <i>et al.</i> , 2019)
Levonorgestrel (LNG)		C ₂₁ H ₂₈ O ₂	2,00	13,09	3,48	0,8 - 5×10 ⁶ ; 0,4×10 ⁶ ; 0,3×10 ⁴	França: 5,3 – 7,0; República Tcheca: <0,08	Canada: 21,8 – 38,4/ 4,5 – 41,9; China: 2,81/1,37; República Tcheca: 0,64/0,29	(VULLIET <i>et al.</i> , 2008; NASUHOGLU <i>et al.</i> , 2012; YARAHMANDI <i>et al.</i> , 2018; SIRINUKULWATANA <i>et al.</i> , 2017; GOLOVKO <i>et al.</i> , 2018; YU <i>et al.</i> (2019); DE JESUS <i>et al.</i> , 2022)

^a afl. - afluente / efl. - efluente; N.D.* – não detectado.

Tabela 2.2 (cont.) – Concentrações de hormônios naturais e sintéticos (ng L⁻¹) encontradas em matrizes aquosas.

Hormônio	Fórmula Estrutural	Fórmula Química	Propriedades físicas e químicas			Concentração (ng L ⁻¹)			Referências
			Solubilidade em água (mg L ⁻¹)	pK _a	Log K _{ow}	Efluente Industrial	Água superficial	Água de estação de tratamento (ETE) afl./efl. ^a	
Gestodene (GES)		C ₂₁ H ₂₆ O ₂	8,11	12,16	3,26	0,06×10 ⁶ ; 0,3×10 ⁴	República Tcheca: <0,05	República Tcheca: 7,7/0,71	(SIRINUKULWATANA <i>et al.</i> , 2017; GOLOVKO <i>et al.</i> , 2018; DE JESUS <i>et al.</i> , 2022)
Desogestrel (DSG)		C ₂₂ H ₃₀ O	0.27	13.04	5.65	0.12 × 10 ⁵ ; 0.3 × 10 ⁴	N.D.*	N.D.*	(ZHANG e FENT, 2018; SIRINUKULWATANA <i>et al.</i> , 2017; RIBEIRO <i>et al.</i> , 2021)

^a afl. – afluente / efl. – efluente; N.D.* – não detectado.

Como apresentado na Tabela 2.2, o efluente da indústria farmacêutica foi a matriz que apresentou maiores concentrações de hormônios sintéticos devido à alta carga de matéria-prima utilizada na manufatura dos contraceptivos. Além disso, a água residual farmacêutica em questão possuía composição peculiar, tal como altos índices de demanda química de oxigênio (DQO) (2000-6000 ppm), demanda bioquímica de oxigênio (DBO) (900-400 ppm), pH (1,5 a 6,0), sólidos suspensos totais (500-2000 ppm) e sólidos dissolvidos totais (1350-7250 ppm) (GADIPELY *et al.*, 2014; PAL, 2018).

Pal (2018) destaca em seu estudo que há uma abordagem errada ao manusear águas residuais farmacêuticas e misturá-las com água de esgoto ou até mesmo com resíduos descarregados de diferentes operações industriais. No estudo de GADIPELY *et al.* (2014) pode-se observar que a manufatura de fármacos ocorre em três diferentes linhas produtivas: síntese química, fermentação e/ou extração natural. Cada processo gera um tipo específico de resíduo, líquido, sólido e gasoso. Conforme indicado pelo autor, a mistura das águas residuais torna o processo de tratamento de efluentes mais complexo, caro e pouco eficiente. Ambos os autores (GADIPELY *et al.*, 2014; PAL, 2018) citam a tendência e oportunidade que a indústria farmacêutica busca em recuperar os princípios ativos do resíduo, no entanto, a recuperação de insumos a baixo custo, rendimento e pureza necessária torna-se impraticável. Faz-se, pois, necessário o tratamento adequado de águas residuárias para mitigar os efeitos adversos causados pela presença dos hormônios e demais disruptores endócrinos neste tipo de efluente.

No âmbito legal, órgãos ambientais da União Europeia e a Agência de Proteção Ambiental dos EUA (USEPA) ainda avaliam a possibilidade de inclusão do EE2 como substância prioritária. A União Europeia tinha como meta incluir o EE2 na política da qualidade de águas até 2021; neste caso, este micropoluinte teria como concentração limite valores de 0,035 ng L⁻¹, porém tal informação ainda não foi validada (USEPA, 2016; CUNHA *et al.*, 2016; MONTAGNE; VIDAL; ACAYABA, 2017). Por sua vez, a USEPA possui uma lista de candidatos a contaminantes que considera como contaminantes emergentes compostos que atendam aos seguintes aspectos: ocorrência em corpos d'água, métodos analíticos disponíveis e efeitos adversos à saúde humana. O estrogênio EE2 foi incluído na lista CCL3. Sua última versão, CCL5, foi atualizada em 19 de julho de 2021 e reúne 66 compostos químicos e 12 agentes microbianos. Nessa listagem se encontra apenas o hormônio sexual estrogênio 17 α -etinilestradiol (EE2). Em sua versão anterior, CCL4 de 2016 a lista continha 97 compostos químicos, incluindo cinco hormônios sexuais: 17 α -estradiol, 17 β -estradiol (E2), estrona (E1), estriol (E3) e

noretrindona (USEPA, 2016; CUNHA *et al.*, 2016; MONTAGNE; VIDAL; ACAYABA, 2017).

Por outro lado, no Brasil não há legislação que descreva os limites de emissão de desreguladores endócrinos como os hormônios. De fato, este é um desafio nacional devido à necessidade de alternativas econômicas para aprimorar e estabelecer sistemas de coleta e tratamento de esgoto e efluentes (MONTAGNER; VIDAL; ACAYABA, 2017).

Frente a este desafio ambiental, diversas tecnologias de tratamento avançado têm sido avaliadas para remediar matrizes aquosas contendo hormônios em concentrações próximas a de efluente da indústria farmacêutica e/ou de águas residuais de estações de tratamento, tais como microfiltração, nanofiltração e ultrafiltração (SNYDER *et al.*, 2007; YOON *et al.*, 2007) e os POA.

2.3 Ecotoxicologia aplicada aos hormônios sexuais

A ocorrência dos hormônios sexuais em matrizes ambientais, principalmente em corpos d'água, pode causar efeitos negativos, direta ou indiretamente, à saúde e ao comportamento da biota. Esses efeitos incluem a feminização, desregulação dos processos naturais relacionados à reprodução, deterioração da condição geral dos organismos, perturbações na regulação dos processos apoptóticos (morte celular) (AMENYOGBE *et al.*, 2020), ou mesmo a promoção de processos que levam à carcinogênese (BOHRA e BHATEJA, 2015; FORD e LEBRANC, 2020).

Ensaio ecotoxicológicos têm sido aplicados como forma de avaliação da qualidade da água, bem como para a verificação do efeito tóxico agudo (48 h de exposição) ou crônico (superior a 72 h) de uma substância ou mistura sobre o organismo-teste. Como exemplo, tem-se o uso de microcrustáceos planctônicos, *Daphnia similis* Claus - 1876, e/ou *Daphnia magna* Straus - 1820 (*Crustacea, Cladocera*), que se reproduzem assexualmente. A *D. similis* ao apresentar de 7 a 14 dias de idade possui cerca de 3,5 mm, enquanto, a *D. magna* possui cerca de 5 a 6 mm de comprimento. Estes microcrustáceos se alimentam a partir da filtração de materiais orgânicos dispersos no meio, participando como consumidor primário na cadeia alimentar aquática. Além disso, ambas as espécies são naturalmente encontradas em águas naturais do hemisfério norte. Neste contexto, este organismo possui características relevantes à aplicação de

bioensaios, como: biodisponibilidade, associação à cadeia alimentar do meio de interesse e sensibilidade às substâncias-alvo, incluindo hormônios (ABNT, 2016; SVIGRUHA *et al.*, 2021).

Clubbs e Brooks (2007) realizaram bioensaios com *D. magna* a fim de avaliar os efeitos crônicos do estrogênio etinilestradiol (EE2) e do fulvestrant (F- Faslodex®) em concentrações de 62,5 a 1000 µg L⁻¹. Além disso, o estudo em questão examinou diferentes “*endpoints*”, por exemplo, mortalidade, crescimento como peso seco, fecundidade, uma vez que se tratava de uma avaliação entre gerações. Entre os resultados observados, os autores concluíram que o EE2 e o composto F promoveram impactos subletais, ou seja, sem a ocorrência do efeito deletério e transgeracionais aos organismos, bem como a aparente e redução da sensibilidade a esses compostos.

Em um estudo mais recente, Dietrich *et al.* (2010) conduziram experimentações com *D. magna* e cinco princípios ativos farmacêuticos, entre os quais o estrogênio etinilestradiol (EE2) na concentração de 0,01 ng L⁻¹. O estudo visava avaliar: (i) se os efeitos dos fármacos diferem de geração para geração, resultando em maior toxicidade ou resistência nas gerações seguintes; e (ii) se a mistura dos compostos induz efeitos mais fortes sobre os organismos-teste do que apenas os medicamentos individuais. Como resposta, os autores observaram que os microcrustáceos expostos à mistura de compostos apresentaram redução de tamanho em comparação com aqueles que foram expostos apenas às soluções simples. Além disso, foi observada redução de descendentes entre as gerações, o que foi justificado pela alteração no tamanho do corpo e quantidade de ovos produzidos.

Outros ensaios ecotoxicológicos têm sido aplicados como ferramenta importante na avaliação de risco de produtos farmacêuticos em águas residuais. Desbiolles *et al.* (2018) realizaram um inventário com cerca de 43 compostos farmacêuticos e seus riscos ecotoxicológicos, especificamente, ao ambiente aquático do mar Mediterrâneo. Entre os fármacos encontrados, os hormônios EE2 e 17β-estradiol foram considerados os mais tóxicos para as espécies de peixe *Oryzias latipes* e *Danio rerio*. Além disso, o estudo destaca que nos últimos 25 anos, até 2018, apenas 18 artigos foram publicados com o objetivo de investigar a ecotoxicidade dos hormônios. Como conclusão do estudo os autores ressaltam a escassez dos dados para representar o risco geral dos fármacos na região de estudo, destacando também a necessidade de processos terciários de tratamento de efluentes e a importância da atualização da legislação associada ao lançamento de disruptores endócrinos em corpos d'água.

Recentemente, Svigruha *et al.* (2021) investigaram os efeitos subletais da exposição crônica a progestogênios no desenvolvimento, reprodução e mudanças na expressão e atividade da glutathione S-transferase (GST), relacionada à desintoxicação celular dos organismos *D. magna*. O estudo foi conduzido com neonatos com idade menor que 24 h para a exposição crônica aos progestogênios: progesterona, levonorgestrel, gestodeno e drospirenona. Soluções e misturas desses hormônios foram aplicadas em concentrações ambientalmente relevantes (1-1000 ng L⁻¹). Durante todo o período de 21 dias nenhum efeito deletério foi observado, em qualquer das condições avaliadas. Além disso, mudanças corporais dos organismos-teste se mostraram ausentes durante o desenvolvimento do ensaio. Os autores destacam, porém, que o tempo para a produção de ovos foi inferior durante a exposição a 10 ng L⁻¹ de progestogênio, em comparação com o controle, bem como a taxa de crescimento dos ovos, como resultado da exposição aos hormônios. A verificação da atividade GST relacionada à desintoxicação celular também foi avaliada por Svigruha *et al.* (2021), a fim de identificar o potencial de estresse oxidativo dos progestogênios sobre os organismos-teste. Como resultado, foi observado que concentrações médias ambientais mais altas afetaram a expressão (1, 10, 100 e 500 ng L⁻¹) e a atividade (10, 100 e 500 ng L⁻¹) da enzima GST e, portanto, analogamente aos estrogênios, os progestogênios também podem contribuir na indução das respostas ao estresse oxidativo.

2.3.1 Atividade estrogênica

A avaliação ecotoxicológica de um disruptor endócrino se inicia a partir da identificação de suas propriedades físico-químicas, estrutura química, concentração, possíveis metabólitos e seleção do organismo-teste usado na experimentação. Como exemplo, dada a presença do grupo fenólico em sua molécula, o hormônio EE2 possui alta atividade estrogênica, o que contribui para seu impacto em matrizes ambientais (HAUSE-DAVIS; PARENTE, 2021).

Especificamente, o ensaio “*yeast estrogenic screen*” (YES) é um método *in vitro* que utiliza a levedura *Saccharomyces cerevisiae* geneticamente modificada, com a sequência de DNA do receptor de estrogênio humano (REh) no seu genoma (Figura 2.2) (ROUTLEDGE; SUMPTER, 1996).

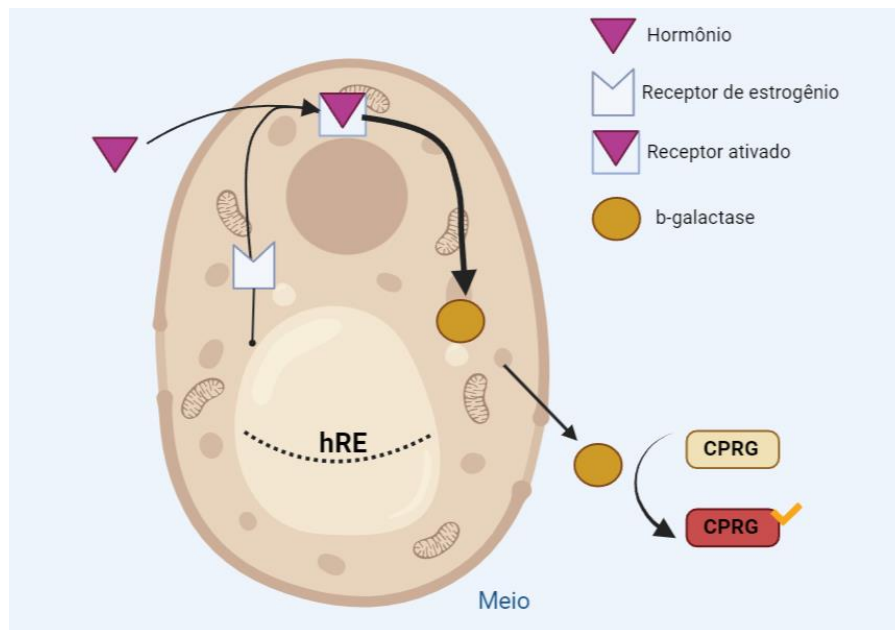


Figura 2.2 – Representação esquemática das principais etapas decorrentes da determinação da atividade estrogênica a partir do bioensaio YES (Adaptado de CUNHA *et al.*, 2021).

Na presença de substâncias estrogênicas, como o EE2, a levedura interage com o receptor, o que promove a expressão do gene receptor Lac-Z, e a produção da enzima β -galactosidase. Após a excreção da enzima, o substrato cromogênico (*chlorophenol red- β -D-galactopyranoside-CPRG*) é metabolizado resultando na alteração da cor do meio, o que é vista a olho nu. No entanto, para fins quantitativos, a resposta colorimétrica do bioensaio é determinada rigorosamente por espectrofotometria UV-vis (CUNHA *et al.*, 2021, ARGOLO *et al.*, 2021).

Martini (2018) realizou durante dois anos (2015-2016), a determinação da atividade estrogênica de hormônios em águas superficiais do estado de São Paulo. Cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas foi utilizada para detectar contaminantes emergentes, como: estrona, estradiol e estriol, bem como o hormônio sintético etinilestradiol. Com relação às concentrações máximas desses compostos, foram encontrados 224,38 ng L⁻¹ de estriol e 67,61 ng L⁻¹ de etinilestradiol. Outros desreguladores endócrinos de interesse emergente também foram identificados, tais como surfactantes e agrotóxicos. A atividade estrogênica das matrizes aquosas investigadas pela autora atingiu valores de 0,61 a 63,77 ng L⁻¹ E2-EQ, sendo o hormônio estradiol utilizado como composto de referência no bioensaio BLYES (do inglês - *Bioluminescent Yeast Estrogen*). Tal metodologia baseia-se no uso de leveduras *Saccharomyces cerevisiae* geneticamente modificadas para a produção do receptor de estrogênio humano

(hER) e um plasmídeo bioluminescente. Dessa forma, a estrogenicidade da amostra é determinada a partir do aumento da bioluminescência em função da concentração de contaminantes que contribuam com a atividade estrogênica.

O estudo realizado por Martini (2018) também propõe a categorização da atividade estrogênica, ou seja, a relação entre as respostas observadas no teste *in vitro* para o ambiente *in vivo*. Neste sentido, a autora estabeleceu valores estrogênicos equivalentes seguros em relação aos estrogênios (EEQ-SSE), avaliados para diferentes bioensaios *in vitro* em estações de tratamento de efluentes domésticos. A classificação resultante sugere que valores de $EEQ-SSE \leq 1,0$ não indicam estrogenicidade e risco; para valores entre 1,0 e 4,0 de EEQ-SSE há a recomendação do uso e ensaios *in vivo* para a investigação da matriz com maiores detalhes; e, no caso extremo, $EEQ-SSE \geq$ recomenda-se que as agências ambientais locais tomem as devidas ações de investigação e remediação para redução desta atividade estrogênica excedente.

Apesar de não terem sido detectados os progestogênios LNG e GES no estudo realizado por Martini (2018), Runnalls *et al.* (2013) conduziram a investigação acerca dos progestogênios sintéticos e seus efeitos negativos sobre peixes (*Pimephales promelas*), incluindo atividade estrogênica. Entre os poluentes-alvo encontram-se os progestogênios LNG, GES, desogestrel, noretindrona, medroxiprogesterona e drospirenona, aplicados na concentração nominal de 100 ng L^{-1} . Como resultado ao ensaio YES, os autores constataram que todos os progestogênios sintéticos testados tiveram muito pouca (se alguma) estrogenicidade. Entre os hormônios avaliados destaca-se a ordem de potencial estrogênico: noretindrona > gestodeno > desogestrel > levonorgestrel > medroxiprogesterona > drospirenona. A atividade observada pelos autores, em concentrações de relevância ambiental, foi justificada devido à falta de especificidade dos progestogênios mais antigos (1ª e 2ª geração de progestogênios contraceptivos), como a noretindrona, o GES e o LNG. Além disso, os autores destacam a necessidade de avaliar os progestogênios em mistura, visto que no meio aquático estarão presentes hormônios sintéticos e naturais, tornando a matriz mais complexa, e possivelmente, mais prejudicial à biota.

2.4 Degradação de hormônios – Processos Oxidativos Avançados (POA)

Os processos oxidativos avançados (POA) são considerados uma alternativa para a degradação de hormônios sexuais em água e efluentes, devido à sua capacidade de gerar espécies altamente reativas, principalmente (mas não exclusivamente) os radicais hidroxila (HO^\bullet). Como exemplos, tem-se:

- a) Ozonização (O_3): o uso do ozônio se dá pelo seu forte caráter oxidante, sendo seu potencial padrão de redução de 2,07 V (EPH). Em meio alcalino, o ozônio pode promover a geração de radicais HO^\bullet . A ozonização pode ser potencializada por meio de irradiação UV e H_2O_2 (DENG e ZHAO, 2015). Rokhina *et al.* (2012) avaliaram a eficiência da ozonização na degradação da mistura de estrogênios e progestogênios, incluindo LNG e GES, em concentrações de $100 \mu\text{g L}^{-1}$, em água de torneira e deionizada. A dose de 5 mg L^{-1} de ozônio promoveu remoções de 90% (LNG) e de 99,7% (GES), em ambas as matrizes avaliadas. Em um estudo mais recente (YARAHMAD *et al.*, 2019), a ozonização foi conduzida para degradar os hormônios sexuais testosterona, progesterona, LNG, noretrindona medroxiprogesterona. Além disso, o estudo visou avaliar o efeito da temperatura (5 a 35°C) e de diferentes matrizes aquosas, tais como água ultrapura (Milli-Q), efluente de ETE após tratamento convencional e efluente de lagoas aeradas. Experimentos para determinação da constante de segunda-ordem da reação com ozônio foram realizados a partir da adição de tert-butanol e ácido para-clorobenzóico (*p*CBA) as soluções de trabalho. Entre os resultados, observou-se que o efeito da temperatura promoveu um aumento na remoção logarítmica dos hormônios de 3 a 5,5 vezes (5 a 35°C). Entre os progestogênios avaliados, o LNG e o noretrindona foram os menos sensíveis à alteração de temperatura, com remoções de 99% e 96%, respectivamente;
- b) Processo Fenton: é baseado na oxidação de Fe^{2+} a Fe^{3+} mediada por H_2O_2 , gerando radicais HO^\bullet . Passível de operação à pressão e temperatura ambiente, esse processo possui como vantagem o baixo custo de seus insumos e a possibilidade de se utilizar o ferro em concentrações já presentes em algumas matrizes ambientais. Em contrapartida, o principal fator limitante da sua aplicação é a necessidade de controle do pH em valores de 2,5 a 3,0, como prevenção da precipitação do ferro (OPPENLÄNDER, 2003). Naimi e Bellakhal (2012) investigaram a eletrogeração de

radicais ativos via processo eletro-Fenton para remoção do hormônio 17 β -estradiol (E2). A partir da aplicação dessa variável do processo Fenton, foi possível remover 100% do E2 em 120 min de tratamento;

- c) Cavitação acústica: a geração de espécies ativas como resultado da sonólise da água gerando radicais HO \cdot , a partir da aplicação de ultrassom, é baseada na formação, crescimento e colapso de microbolhas no meio aquoso. A liberação de energia térmica é um dos principais efeitos do processo, atingindo temperaturas e pressões nas microbolhas superiores a 1000 °C e 1000 atm. Tais condições operacionais podem promover a decomposição térmica de poluentes orgânicos voláteis, enquanto poluentes orgânicos não voláteis são degradados pela oxidação via radicais HO \cdot , gerados a partir da homólise de moléculas de água. Andaluri e Suri (2017) apresentam o estudo da sonólise da água para remoção da mistura de seis estrogênios, tais como E2 e EE2, em concentrações iniciais de 10 $\mu\text{g L}^{-1}$. A sonólise dos hormônios promoveu remoções de 80% a 90%, em condições otimizadas e na presença de íons persulfato.

A fim de verificar a amplitude deste tema, foi realizada uma busca nas plataformas *Web of Science* e *Scopus* com as seguintes palavras-chaves: (i) “*estrogens*” AND “*advanced oxidation process*”; (ii) “*progestin*” AND “*advanced oxidation process*”; (iii) “*progestin*” AND “*degradation*”. A partir da pesquisa realizada, destacando o período de 2017 a 2022, foram encontrados 45, 35; zero, 1; 11, 35 artigos, respectivamente. O software StArt foi utilizado para armazenar, organizar, selecionar e classificar os 125 artigos encontrados em aceito, rejeitado e/ou duplicado, segundo o critério: aplicação e avaliação de processos oxidativos avançados para degradação de hormônios (APÊNDICE A – Tabela A1). Dessa forma, 31 artigos foram utilizados na elaboração da Figura 2.3. Os 92 artigos restantes foram divididos em rejeitados (30 estudos), duplicados (12 estudos) e desclassificados (51 estudos).

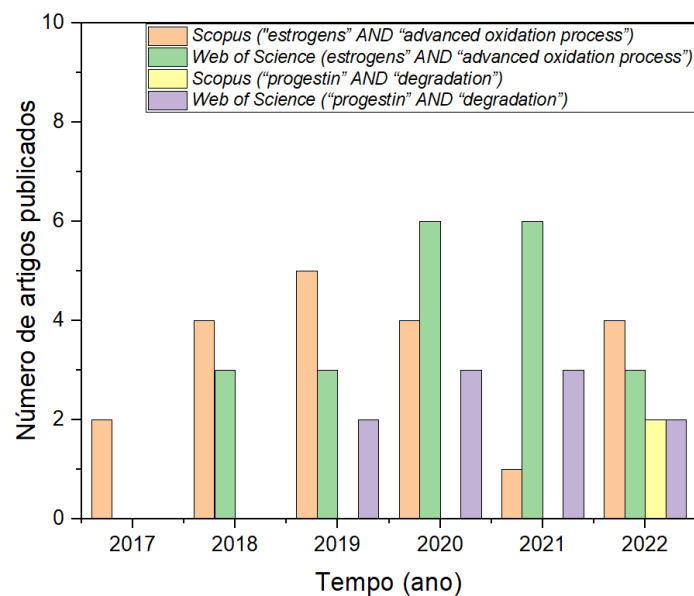


Figura 2.3 – Estudos realizados entre 2017-2022 relacionados à aplicação de POA para degradação de estrogênios e progestogênios em matrizes aquosas. (Pesquisa realizada em setembro de 2022).

A Figura 2.3 evidencia a lacuna existente na literatura no âmbito da aplicação de POA na degradação de estrogênios e progestogênios. Além dos exemplos apresentados (APÊNDICE A – Tabela A.1), a Tabela 2.3 apresenta todos os estudos, conduzidos entre 2007 e 2022, que objetivaram especificamente degradar LNG e/ou GES via POA em diferentes matrizes aquosas.

Tabela 2.3 – POA aplicados à remoção de levonorgestrel (LNG) e gestodeno (GES) em matrizes aquosas: oportunidades de contribuição.

Estudo	POA	Ano	Matriz real	Matriz sintética	[Hormônios]	Identificação de intermediários	Avaliação da atividade estrogênica residual	Referências
1	Fotólise e fotocatalise/UVC*	2012	SIM	SIM	EE2: 5 mg L ⁻¹ e LNG: 50 mg L ⁻¹	NÃO	NÃO	Nasuhoglu <i>et al.</i> (2012)
2	Eletroquímico	2021	NÃO	SIM	LNG: 5 e 10 mg L ⁻¹	NÃO	NÃO	Mussa <i>et al.</i> (2021)
3	Eletroquímico	2018	NÃO	SIM	LNG: 2,5 mg L ⁻¹	SIM	NÃO	AlQaim <i>et al.</i> (2018)
4	Eletroquímico	2016	NÃO	SIM	GES: 625 µg L ⁻¹	NÃO	NÃO	Nájera-Águila <i>et al.</i> (2016)
5	Fotocatalise/Persulfato	2019	NÃO	SIM	LNG: 3 mg L ⁻¹	SIM	NÃO	Narváez <i>et al.</i> (2019)
6	Ultrassom	2007	NÃO	SIM	LNG: 500 µg L ⁻¹	NÃO	NÃO	Fu <i>et al.</i> (2007)
7	Fotólise via UV*	2012	SIM	SIM	LNG: 0,16 mg L ⁻¹	NÃO	NÃO	Eckert <i>et al.</i> (2012)
8	Permanganato de potássio	2013	SIM	SIM	LNG: 200 mg L ⁻¹	NÃO	NÃO	Fayad <i>et al.</i> (2013)
9	Oxidação úmida com peróxido de hidrogênio*	2017	SIM	SIM	LNG: 25 mg L ⁻¹	NÃO	NÃO	Sirinukulwatana <i>et al.</i> (2017)
10	Ozônio	2019	SIM	SIM	LNG: 1 mg L ⁻¹	NÃO	NÃO	Yarahmadi <i>et al.</i> (2019)
11	Ozônio	2012	NÃO	SIM	LNG: 100 µg L ⁻¹	NÃO	SIM	Rokhina <i>et al.</i> (2012)
12	Ozônio	2009	SIM	SIM	LNG: 2344 ± 180 ng L ⁻¹	NÃO	NÃO	Broséus <i>et al.</i> (2009)
13	Radiólise com EBI e ⁶⁰ Co*	2022	SIM	SIM	GES: 0,60 a 8,06 mg L ⁻¹ e LNG: 0,08 a 4,0 mg L ⁻¹	NÃO	SIM	De Jesus <i>et al.</i> (2022)

*Estudos que utilizaram efluentes da indústria farmacêutica.

A Tabela 2.3 apresenta os treze trabalhos encontrados na literatura até o presente momento, envolvendo processos oxidativos avançados para degradação dos progestogênios LNG e/ou GES. Entre os trabalhos citados, destacam-se os que utilizaram efluentes provenientes da indústria farmacêutica (estudos 1, 7, 9 e 13), e os que utilizaram águas residuais da estação de tratamento como matrizes reais (estudos 8, 10 e 12). Outra informação relevante observada está na quase total ausência de informações sobre a atividade estrogênica das amostras contendo hormônios antes e após os tratamentos, o que se deu apenas após a aplicação da ozonização (BRÓSEUS *et al.*, 2009) e radiólise dos progestogênios (DE JESUS *et al.*, 2022).

Recentemente, Marson *et al.* (2022) conduziram uma revisão em relação aos contaminantes de preocupação emergente no Brasil, destacando a ocorrência, impacto e a degradação por POA em matrizes aquáticas. Nesse trabalho, os autores destacam a produção científica brasileira voltada para a mitigação dos micropoluentes, entre eles, os hormônios. A busca nas plataformas “*Web of Science*” e “*Science direct*” a partir das palavras-chaves: “*advanced oxidation processes*”, “*degradation*”, e “*Brazil*” permitiram ao grupo de Marson *et al.* (2022) identificar 375 estudos, sendo que apenas 10 abordavam os hormônios como poluentes-alvo. Além disso, foi possível verificar os POA mais frequentemente empregados para essa finalidade nos últimos cinco anos: processos Fenton > fotocatalise heterogênea > eletroquímicos > foto-peroxidação > ozônio.

O estudo de Marson *et al.* (2022) também destaca a predominância de estudos que empregaram matrizes aquosas sintéticas pelos pesquisadores brasileiros, distintas, pois, das condições de efluente reais. No entanto, estes estudos contribuíram com outras observações que apenas podem ser verificadas em condições controladas, tais como mecanismos de degradação, identificação de subprodutos e avaliação de toxicidade aguda. O uso de matrizes reais, sejam industriais ou provenientes de estações de tratamento, torna as conclusões dos estudos mais abrangentes, o que também é um desafio. Neste contexto, alguns dos aspectos mais escassamente abordados na literatura são considerados nesta Tese de Doutorado.

CAPÍTULO III

PERSISTÊNCIA FOTOQUÍMICA AMBIENTAL DOS
PROGESTOGÊNIOS SINTÉTICOS: ESTUDO CINÉTICO
E SIMULAÇÕES MATEMÁTICAS

3. PERSISTÊNCIA FOTOQUÍMICA AMBIENTAL

Ao se tratar da ocorrência de processos fotoquímicos em águas naturais, a luz solar é a principal fonte radiante. O sol emite fótons em comprimentos de onda da região do UV ($\lambda \sim 120$ nm) à região do infravermelho ($\lambda \sim 3000$ nm) e, conforme a equação de Planck, a luz na região UV do espectro solar possui maior energia do que no visível (SPEIGHT, 2018).

Em matrizes aquáticas ambientais, os processos fotoquímicos envolvendo contaminantes orgânicos dissolvidos são decorrentes da fotólise direta e indireta. Segundo os princípios da fotoquímica, para a ocorrência de uma reação fotoinduzida a molécula deve absorver luz (primeira lei da fotoquímica Grotthus-Draper) e cada fóton de luz absorvido deve resultar na geração de um estado excitado (segunda lei da fotoquímica-tarck-Einstein) (PARSONS, 2004; SPEIGHT, 2018). No caso da fotólise, o passo inicial consiste na absorção da radiação UV e/ou visível pelas moléculas do contaminante RX, formando um estado excitado RX* (Equação 3.1), que pode ser desativado a partir de diferentes processos fotofísicos (tais como fluorescência e fosforescência) e fotoquímicos (PARSONS, 2004):



O estado excitado RX* pode sofrer cisão homolítica (Equação 3.2), o caminho químico preferencial, baseado na quebra da ligação covalente do RX*, produzindo radicais. Além disso, há possibilidade da ocorrência de recombinação entre os radicais iniciais contidos no invólucro (*cage*) de solvente (Equação 3.3), e que explica os baixos rendimentos quânticos da fotólise direta observados com compostos orgânicos em fases distintas à fase gasosa. Por outro lado, em meio aquoso, cisões heterolíticas via transferência de elétrons intramolecular (Equação 3.4) são observadas principalmente no

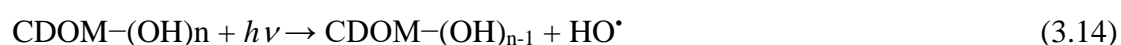
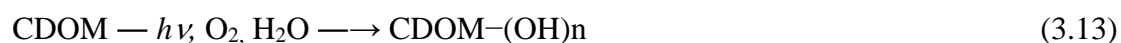
caso de compostos halogenados e aromáticos (PARSONS, 2004). Reações entre o estado excitado RX^* e oxigênio também podem ocorrer, com formação de radicais superóxido (Equação 3.5) e oxigênio singlete (Equação 3.6) (PARSONS, 2004).

Para determinar a eficiência de um processo fotoquímico, tal como da fotólise, utiliza-se o rendimento quântico (Φ), definido como a razão entre o número total de mols da molécula de M que sofre a reação fotoquímica e o número total de mols de fótons absorvidos por M (Equação 3.7):

$$\Phi_{(\lambda)} = \frac{\text{mols de } M}{\text{mols de fóton absorvido por } M} \quad (3.7)$$

O rendimento quântico define-se para radiação monocromática, sendo influenciado pelo comprimento de onda dos fótons absorvidos, pH, concentração da molécula-alvo, temperatura, solvente e concentração de oxigênio dissolvido (PARSONS, 2004).

Por sua vez, a *fotólise indireta* resulta de reações entre o substrato RX com espécies reativas fotoinduzidas (RPS) (oxigênio singlete, 1O_2 ; radicais hidroxila, HO^\bullet ; e estados triplete da matéria orgânica cromofórica dissolvida, $^3CDOM^*$). As RPS são formadas a partir da interação da luz solar com espécies presentes em águas superficiais (nitrito, nitrito e matéria orgânica cromofórica dissolvida-CDOM) (VIONE, 2020). Por exemplo, CDOM absorve fortemente fótons na região do UV-visível, gerando estados excitados singlete ($^1CDOM^*$), convertidos a $^3CDOM^*$ por meio do mecanismo de cruzamento entre sistemas de multiplicidades diferentes (ISC, do inglês *intersystems crossing*) (Equação 3.8). Por sua vez, radicais HO^\bullet são formados a partir da absorção de radiação UVA por íons NO_3^- e NO_2^- (Equações 3.9-3.11) (VIONE, 2020), bem como a partir de CDOM por diferentes rotas (BACILIERI *et al.*, 2022), entre as quais a oxidação da água por $^3CDOM^*$ (Equação 3.12). Além da fotólise de intermediários CDOM polihidroxilados (Equações 3.13 e 3.14), outra rota de formação de radicais HO^\bullet inicia-se pela geração de ânions radicais superóxido ($O_2^{\bullet-}$) a partir de $CDOM^{+/-}$ (Equações 3.15 e 3.16), seguida de desproporcionamento para H_2O_2 (Equação 3.17) (FOOTE *et al.*, 1995), que pode sofrer fotólise (Equação 3.18) e/ou reação de Fenton com cátions de ferro (II) presentes no meio (Equação 3.19). Finalmente, oxigênio singlete é formado a partir de um processo de transferência de energia com $^3CDOM^*$ (Equação 3.20).



Entre as RPS, o radical hidroxila é o mais reativo em águas naturais, com concentrações no estado estacionário 10^{-17} a 10^{-15} mol L⁻¹. No entanto, estados triplete da matéria orgânica cromofórica dissolvida (³CDOM*) ($E^0 = 1,36-1,95$ V vs. EPH), em concentrações de 10^{-15} a 10^{-13} mol L⁻¹, também exercem papel fundamental nos processos fotoquímicos em águas naturais, seja por reações diretas com os contaminantes-alvo, seja como precursor da geração de oxigênio singlete, ¹O₂ (Equação 3.19) (VIONE, 2020). O oxigênio singlete está presente em águas superfícies em concentrações de 10^{-14} a 10^{-12} mol L⁻¹. Diferentemente do radical HO[•], o ¹O₂ possui maior seletividade referente à degradação de compostos orgânicos fenólicos, sulfurados, contendo anéis heterocíclicos e alcenos (MOSTAFA; ROSARIO-ORTIZ, 2013; MILLER; WADLEY; WAITE, 2018).

A avaliação do papel dessas espécies em águas naturais pode ser realizada a partir de resultados de ensaios laboratoriais e modelos fotoquímicos, que ao serem combinados permitem a predição da persistência fotoquímica de poluentes de preocupação emergente (BODRATO e VIONE, 2014). No primeiro caso, a abordagem experimental comum para a determinação da persistência fotoquímica de compostos orgânicos se dá por meio da exposição de soluções modelo, ou seja, soluções sintéticas contendo o poluente-alvo, a uma fonte radiante, com características próximas à da luz solar. Nessas condições, a concentração do poluente em estudo será avaliada em função do tempo de exposição, a fim de se ter um perfil de decaimento e obter a taxa de

degradação de pseudo-primeira ordem da fotólise direta (SILVA *et al.*, 2015, LASTRE-COSTA *et al.*, 2020, ROCHA *et al.*, 2022). Além disso, para se observar o impacto das RPS sobre o processo fotoquímico de decomposição, realizam-se ensaios de competição cinética, em que são empregados o poluente-alvo, um reagente provedor de RPS e um composto de referência sequestrador de RPS, com as quais reage com constante cinética conhecida e disponível na literatura. A partir desses dados, será obtida a taxa de degradação fotolítica de segunda-ordem do poluente em estudo, a qual indicará o papel de cada RPS no processo fotolítico indireto do contaminante em águas naturais (SILVA *et al.*, 2015, LASTRE-COSTA *et al.*, 2020, ROCHA *et al.*, 2022).

A simulação vem como forma complementar no estudo de persistência fotoquímica, em que o software APEX (*Aqueous Photochemistry of Environmentally Occurring Xenobiotics*) (BODRATO e VIONE, 2014; VIONE, 2020) visa à predição do comportamento fotoquímico do poluente alvo em comparação com os dados obtidos nos experimentos cinéticos de foto transformação. Em resumo, o modelo apresenta como resposta o tempo de meia-vida do poluente-alvo em águas superficiais, ou seja, nesta etapa do estudo, não se trata mais de uma matriz sintética. Parâmetros como composição da matriz aquosa utilizada, profundidade do corpo d'água, irradiância solar e rendimento quântico da fotólise direta do poluente são imprescindíveis. Além disso, esse modelo considera a energia de 22 W m^{-2} chegando à Terra em um dia ensolarado de verão, o que corresponde a 10 horas contínuas de irradiação. Como exemplos do emprego do modelo APEX para a avaliação da persistência fotoquímica ambiental de contaminantes de interesse emergentes têm-se: diclofenaco, naproxeno e ácido clofíbrico (AVETTA *et al.*, 2016), carbamazepina (DE LAURENTIIS *et al.*, 2012), atrazina (MARCHETTI *et al.*, 2013), sertralina (GORNIK *et al.*, 2020), paroxetina (GORNIK *et al.*, 2021), ametrina e imidacloprido (ROCHA *et al.*, 2022), picloram (SANCHES-NETO *et al.*, 2022) e fluoxetina (SOUZA *et al.*, 2022).

Recentemente, Souza *et al.* (2022) avaliaram a persistência fotoquímica do antidepressivo venlafaxina no reservatório Billings na Região Metropolitana de São Paulo. Os pesquisadores realizaram a determinação experimental das constantes de pseudo-primeira ordem e segunda ordem, para a fotólise direta e para os sistemas de competição pelas RPS. Além disso, foi realizada a simulação da persistência do antidepressivo, predições de subprodutos, bem como a avaliação de risco ambiental e toxicidade por meio do software ECOSAR. Entre os resultados, destacam-se a comparação entre os modelos APEX e suas modificações, que permitiram incluir

parâmetros ligados à insolação e efeitos sazonais, que impactaram no aumento do tempo de meia-vida da venlafaxina, de cerca de 10 dias (APEX) para 65 dias (APEX modificado). Além disso, a predição teórica dos subprodutos permitiu determinar a constante de segunda-ordem com radicais hidroxila, estimar a toxicidade do metabolito o-desmetilvenlafaxina (tóxico) e a avaliação do risco, determinado como moderado ($0,1 < RQ^1 < 1$).

3.1 Hormônios como poluentes-alvo

A avaliação da persistência fotoquímica ambiental para compostos farmacêuticos, nos últimos cinco anos, encontra-se em ascendência, sendo que em tal período um total de 197 artigos foi publicado quanto a esse tema. No entanto, entre estes estudos os hormônios sintéticos apresentam escassez de dados, o que foi confirmado a partir da busca realizada nas plataformas *Web of Science* e *Scopus* com as seguintes palavras-chaves: “*photochemical*” AND “*persistence*” AND “*hormones*”; e “*photochemical*” AND “*transformation*” AND “*hormones*”. Neste caso em específico, apenas a segunda combinação apresentou resultados positivos, com sete artigos no período 2017-2022. Analogamente, o software StArt foi utilizado para armazenar, organizar, selecionar e classificar os sete artigos encontrados em aceito, rejeitado e/ou duplicado, segundo o critério: avaliação da persistência fotoquímica ambiental de hormônios sintéticos. Desta forma, a Tabela A.2 apresenta os sete estudos encontrados com a aplicação das palavras-chaves previamente citadas e que atenderam o critério de seleção. Entre estes, apenas os estudos realizados com levotiroxina (PARIZI *et al.*, 2019), 17β -estradiol (LIU *et al.*, 2017; PERONDI *et al.*, 2020b; LIAN *et al.*, 2021) e estriol (PERONDI *et al.*, 2020a) foram ao encontro do critério de busca.

No estudo de Liu *et al.* (2017) investigou-se a fotodegradação do E2 em diferentes matrizes aquosas. Soluções de $10 \mu\text{g L}^{-1}$ do hormônio foram utilizadas nos ensaios de fotólise direta e nos experimentos de competição cinética com álcool butílico terciário (TBA) (2 mmol L^{-1}) como sequestrador de radicais HO^\bullet e NaN_3 ($0,5 \text{ mmol L}^{-1}$) como sequestrador de $^1\text{O}_2$. Os ensaios de fotodegradação foram conduzidos empregando uma lâmpada de xenônio de 300 W durante 2,5 h, o que permitiu a determinação da

¹ RQ – “*risk quotient*” = fator de risco.

constante de fotólise direta e tempo de meia-vida do E2, 0,1304 h⁻¹ e 5,32 h, respectivamente. Estes resultados vêm ao encontro do rendimento quântico de fotólise direta do E2 ($2,9 \times 10^{-3}$ mol Einstein⁻¹), determinado experimentalmente pelos autores, sinalizando a pequena contribuição da fotólise direta para a degradação do hormônio sob irradiação natural. Desta forma, como constatado pelos autores, a oxidação fotoquímica do E2 resultou da ação dos radicais HO[•] (62,4%) e ¹O₂ (20,2%). Além disso, os autores destacam que fatores como concentrações de oxigênio dissolvido, íons cloreto e Fe³⁺ são fatores que podem afetar o processo nas matrizes ambientais. Além disso, não se constatou a formação de subprodutos com atividade estrogênica.

Parizi *et al.* (2019) avaliaram a persistência fotoquímica ambiental do hormônio sintético levotiroxina (LTX = 50 mg L⁻¹). A metodologia aplicada pelos autores baseou-se na irradiação das amostras sob luz solar simulada (simulador Oriel 91160 com lâmpada de Xe de 450 W), empregando irradiância de 68 W m⁻² para comprimentos de onda de 290 a 800 nm. Os ensaios de fotólise direta e indireta foram conduzidos durante 5 horas, o que permitiu a determinação das constantes cinéticas de segunda ordem das reações entre o hormônio e as RPS, sendo a principal via de degradação do LTX em corpos d'água mediado pelo radical HO[•], para a qual $k_{LTX} = (1,5 \pm 0,01) \times 10^{10}$ mol L⁻¹ s⁻¹. Além disso, os autores realizaram as simulações por meio do software APEX, permitindo determinar o tempo de meia-vida da LTX (~80 dias) em função da concentração de carbono orgânico dissolvido (COD), concentração de nitrito e profundidade da coluna d'água. Como resultado, observou-se que o tamanho da coluna d'água foi a variável de maior efeito sobre o tempo de meia-vida, visto que impacta diretamente na quantidade de luz a ser absorvida pela matriz aquosa, contribuindo para persistência do hormônio.

Recentemente, Lian *et al.* (2021) realizaram a reavaliação das RPS na transformação fotoquímica do 17β-estradiol (E2) em água residual (esgoto). Para isto, foi utilizado um simulador solar, com lâmpada de xenônio que proporcionou irradiância de 40 W m⁻² entre 290 e 400 nm ($1,36 \times 10^{-8}$ Einstein s⁻¹ cm⁻²). Soluções de E2 foram preparadas com água deionizada e na água residual nas concentrações de 0,2 mg L⁻¹ e 5,0 mg C L⁻¹, cujos valores de pH foram ajustados para 8 e 10, respectivamente. Entre os resultados obtidos, os autores destacam o efeito do pH sobre a fotólise indireta do E2 na matriz ambiental, visto que a taxa de degradação fotolítica aumenta em função do pH. Como justificativa, foram considerados os seguintes fatores: (i) o E2 é um ácido monoprótico, quando desprotonado (pK_a = 10,27) em condições alcalinas degradou mais facilmente com as RPS do que no meio neutro; (ii) as concentrações de estado

estacionário das RPS $^1\text{O}_2$ e $\text{CO}_3^{\bullet-}$ aumentaram em função do pH, o que contribui para o aumento da degradação fotolítica do E2 em tais condições. Além disso, os produtos de transformação gerados a partir do E2 em pH 6,0, 8,0 e 10,0 não apresentaram atividade estrogênica.

Com relação aos progestogênios, apenas o estudo de Méité *et al.* (2016) reporta a determinação dos fotoprodutos de degradação da progesterona e testosterona, após 25 min de fotólise direta empregando uma lâmpada de mercúrio de 6 W. No entanto, os autores não apresentam as constantes de pseudo-primeira ordem ou estudos cinéticos, apenas a identificação dos fotoprodutos da fotólise direta.

Por fim, observa-se a variabilidade de metodologias e objetivos de cada estudo para contribuir no campo da persistência de contaminantes emergentes, como é o caso dos hormônios. Com isso, esta Tese de Doutorado visa preencher algumas destas lacunas no âmbito dos progestogênios sintéticos, a partir do estudo cinético e de simulações com a extensão do código APEX para prever os tempos de meia-vida e concentrações estáveis de RPS em um reservatório de água relevante para a Região Metropolitana de São Paulo – o Reservatório Guarapiranga, com base em resultados experimentais e medições locais de insolação e propriedades da água.

3.2 Reservatório Guarapiranga

O sistema Guarapiranga compõe o sistema integrado de abastecimento de água da Região Metropolitana São Paulo (RMSP) (Figura 3.1), sendo responsável pelo fornecimento de água para 3,7 milhões de pessoas, distribuídas entre os municípios de Cotia, Embu, Embu-Guaçu, Itapeverica da Serra, Juquitiba, São Lourenço da Serra e São Paulo (SÃO PAULO, 2008). Com uma área de drenagem de 639 km² e uma capacidade de armazenamento de 171 bilhões de litros, o reservatório Guarapiranga recebe três principais afluentes (rios Embu Guaçu, Embu Mirim e Parelheiros), bem como as águas transferidas das represas Billings e do rio Capivari por meio de estações elevatórias. A Estação de Tratamento de Água localizada no Alto da Boa Vista é responsável pelo abastecimento público da RSMSP com uma produção de 15 mil L⁻¹ s⁻¹ (SABESP, 2022).

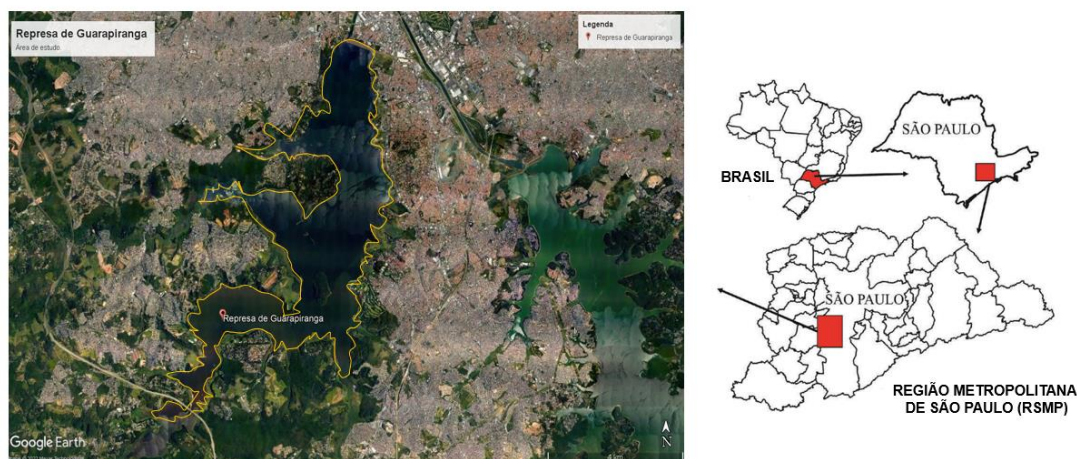


Figura 3.1 – Represa de Guarapiranga (Google Earth, 2022, <https://earth.google.com/> web).

Brito *et al.* (2018) destacam o potencial das estratégias de gestão sustentável relacionadas à bacia hidrográfica do Reservatório Guarapiranga, realizado a partir do método de avaliação de custos evitados, baseado na avaliação dos impactos das mudanças no uso do solo da bacia hidrográfica e na qualidade da água bruta, e nos custos de tratamento do abastecimento público de água. O estudo de Brito *et al.* (2018) enfatiza o impacto do aumento populacional ao redor do Reservatório Guarapiranga, reduzindo a área verde e aumentando assim a poluição das águas ali contidas, o que reflete no aumento do custo associado aos produtos químicos usados para tratamento da água captada para abastecimento. Novamente, os autores destacam que a gestão dos reservatórios metropolitanos deve considerar não somente o fator econômico, mas sim, a política estatal para que reforcem a conservação da água.

Neste sentido, o Reservatório Guarapiranga foi selecionado neste trabalho como estudo de caso para avaliar a persistência fotoquímica dos progestogênicos. Fatores que nortearam esta escolha foram também o elevado consumo de água e a presença de contaminantes emergentes nas águas do reservatório (SHIHOMATSU *et al.*, 2017), como resultado da ocupação populacional em seu entorno e das atividades antropogênicas aí existentes.

3.3 OBJETIVOS

Este capítulo tem como objetivo estudar as vias de fotodegradação direta e indireta dos progestogênios levonorgestrel (LNG) e gestodeno (GES) em soluções sintéticas preparadas em água pura (Milli-Q), sob luz solar simulada. Para isso, busca-se:

1. Determinar os coeficientes de absorção molar e rendimentos quânticos de fotólise direta do LNG e GES no intervalo de comprimentos de onda 290-800 nm;
2. Avaliar o papel das RPS (HO^* , $^1\text{O}_2$ e $^3\text{CDOM}^*$) na degradação fotooxidativa do LNG e GES;
3. Aplicar a extensão do código APEX para prever os tempos de meia vida do LNG e GES em um reservatório de água relevante da Região Metropolitana São Paulo Brasil (Reservatório Guarapiranga), com base em resultados experimentais e medições locais de insolação, condições climáticas sazonais e parâmetros de qualidade da água.

3.4 METODOLOGIA

3.4.1 Reagentes

Os progestogênios LNG ($C_{21}H_{28}O_2$, $\geq 98,0\%$, CAS 797-63-7) e GES ($C_{21}H_{26}O_2$, $\geq 98,0$, CAS 60282-87-3) foram adquiridos da Sigma-Aldrich, e utilizados no preparo das soluções. Metanol de grau HPLC (CH_3OH) e ácido acético (CH_3CO_2H) foram obtidos da Sigma-Aldrich, tal como os compostos de referência: ácido *p*-clorobenzóico (*p*CBA), álcool furfurílico (FFA), e 2,4,6-trimetilfenol (TMP). Peróxido de hidrogênio (H_2O_2 , 30% v/v, Labsynth) e azul de metileno (Labsynth) foram usados como fontes de HO^\bullet e 1O_2 , respectivamente; 4-carboxibenzofenona (CBBP) foi utilizada como modelo para $^3CDOM^*$. O pH inicial das soluções foi ajustado para 7,0, mas não foi controlado ao longo do tempo devido às restrições experimentais. Todas as soluções foram preparadas utilizando água ultrapura (18,2 $M\Omega$ cm) obtida a partir de um sistema Milli-Q[®] (Millipore).

3.4.2 Determinação dos coeficientes de absorção molar

Os coeficientes de absorção molar (ϵ_λ , $L\ mol^{-1}\ cm^{-1}$) dos progestogênios em função do comprimento de onda (λ) foram determinados a partir dos espectros de absorção das soluções de LNG e GES em água Milli-Q[®]. Soluções de concentrações e 0,5, 1,5, 3,0, 6,0 e 9,0 $mg\ L^{-1}$ de cada hormônio foram analisadas separadamente, em um espectrofotômetro Varian Cary 50 equipado com cubeta de quartzo com caminho óptico igual a 1 cm. Os valores de ϵ_λ foram obtidos por meio dos coeficientes angulares das curvas de absorção em função da concentração para cada comprimento de onda, segundo a lei de Lambert-Beer (OPPENLÄNDER, 2003). Em seguida, obteve-se a taxa específica de absorção de luz ($k_a(\lambda)$) ($Einstein\ mol^{-1}\ s^{-1}\ nm^{-1}$) (Equação 3.20).

$$k_a = \frac{w(\lambda) \epsilon_\lambda (1 - 10^{-aA(\lambda)})}{-aA(\lambda)} \quad (3.20)$$

Em que $W(\lambda)$ e $A(\lambda)$ referem-se à taxa de irradiação espectral ($Einstein\ cm^{-2}\ s^{-1}\ nm^{-1}$) e a absorvância no comprimento de onda λ , respectivamente. O rendimento quântico, para

cada progestogênio, foi então calculado pela Equação 3.21 (SCHWARZENBACH, 2003).

$$\Phi_{\text{progestogênio}} = \frac{k_p(\lambda)}{\sum k_a(\lambda)} \quad (3.21)$$

Sendo que k_p corresponde à constante cinética de pseudo-primeira ordem obtida experimentalmente no ensaio de fotodegradação dos hormônios, conduzidas em pH natural.

3.4.3 Ensaio de fotodegradação

3.4.3.1 Fotólise direta sob luz solar simulada

Ensaio para determinação da constante cinética de pseudo-primeira ordem da fotólise direta dos progestogênios LNG e GES em solução aquosa sob luz solar simulada foram realizados utilizando o simulador solar Peccell PEC-L01, equipado com lâmpada de xenônio e filtro AM 1.5, fornecendo 43 mW cm^{-2} (290-800 nm) (Figura 3.2).

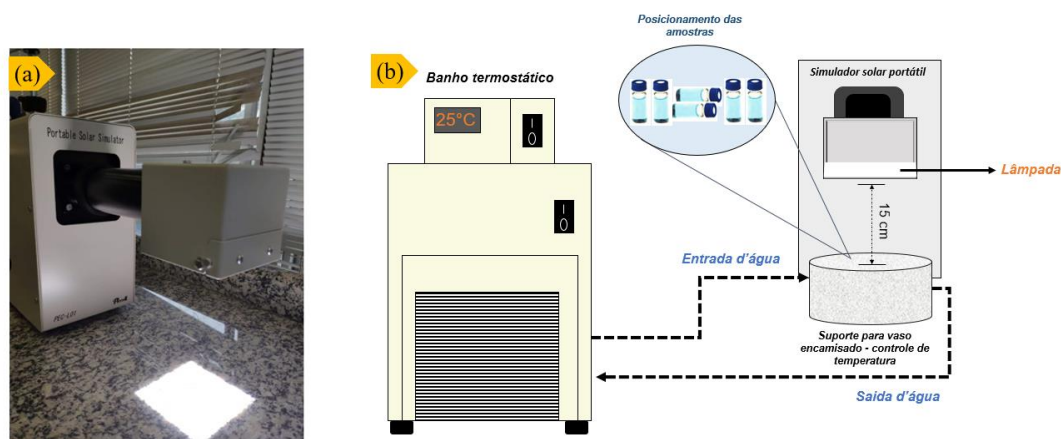


Figura 3.2 – Aparato experimental empregado nos ensaios de fotodegradação sob luz solar simulada. (a) fonte radiante: simulador solar Peccell PEC-L01; (b) Representação esquemática da disposição das amostras nos experimentos de fotólise direta (Adaptado de ROCHA *et al.*, 2022).

Para a realização dos ensaios de fotólise direta, as amostras foram envasadas em frascos de vidro borossilicato Pyrex® de 2 mL (cheios e sem bolhas) e colocados em um

béquer termostatzado (25 °C). A fonte radiante foi posicionada perpendicularmente acima dos frascos a uma distância de 15 cm; o comprimento do percurso irradiado dentro dos frascos era de 10 mm e todos os experimentos foram conduzidos em duplicata.

A concentração inicial dos progestogênios foi estabelecida em $[LNG]_0 = 1 \text{ mg L}^{-1}$ (0,0032 mmol L⁻¹) e $[GES]_0 = 1,0 \text{ mg L}^{-1}$ (0,00322 mmol L⁻¹), concentrações aplicáveis para os experimentos cinéticos de competição, garantindo a quantificação imediata por cromatografia líquida ultrarrápida (UFLC, do inglês *ultra fast liquid chromatography*) sem a necessidade de etapas de pré-concentração (APÊNDICE B - Tabela B2), e abaixo do limite de solubilidade de ambos os hormônios (Tabela 2.2). Os ensaios foram conduzidos durante 6 horas (0, 30, 60, 90, 120, 180, 240 e 360 min); ao final de cada intervalo as amostras foram diretamente analisadas.

3.4.3.2 Ensaio de competição cinética

Ensaio de fotodegradação para determinação da constante cinética de segunda ordem dos progestogênios LNG e GES foram realizados utilizando o refletor parabólico (Spotlux Co.) equipado com uma lâmpada de iodeto de mercúrio (Master HPI-T Plus, Philips). A irradiação total a 15 cm de distância foi medida com um espectro radiômetro (Luzchem Research, modelo SPR-02), resultando em 43 mW cm⁻² (290-800 nm) (Figura 3.3). O preparo das amostras e seu posicionamento sob a fonte radiante foi análoga ao relatado na Seção 3.4.3.1, tal como o tempo de ensaio.

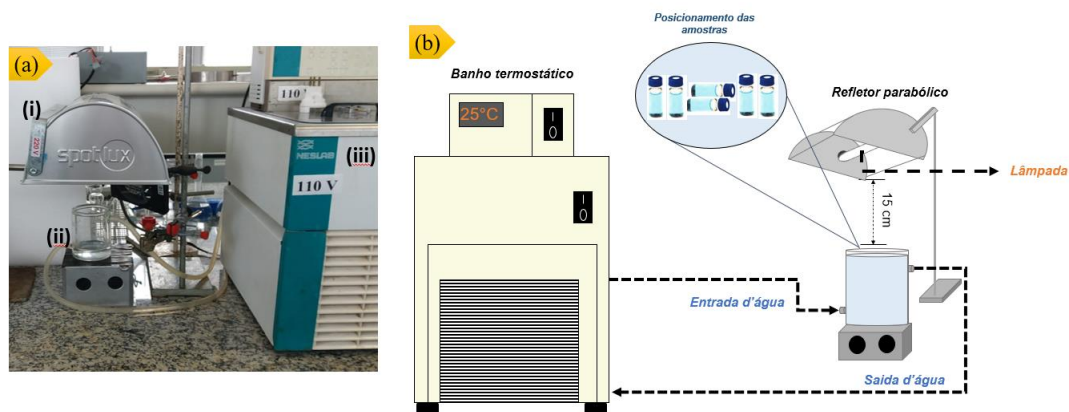


Figura 3.3 – Aparato experimental empregado nos ensaios de fotodegradação. (a) sistema I contendo (i) refletor parabólico (Spotlux Co.), (ii) béquer encamisado e (iii) banho termostático. (b) Representação esquemática da disposição das amostras nos ensaios de competição cinética com o refletor.

As constantes de velocidade de reação de segunda ordem dos progestogênios (LNG e GES) com $^1\text{O}_2$, HO^\bullet e $^3\text{CDOM}^*$ foram determinadas pelo método de competição cinética (SHEMER *et al.*, 2006). Em cada caso, o hormônio-alvo compete pela RPS, juntamente com um composto de referência (FFA, *p*CBA ou TMP), cuja reatividade é conhecida.

Um volume de 100 μL de metanol ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$) foi adicionado ao conteúdo dos frascos logo após a amostragem para reagir com os radicais HO^\bullet restantes, quando necessário (sistema de competição II, Tabela 3.1). As concentrações apresentadas na Tabela 3.1 foram otimizadas em estudos anteriores (SILVA *et al.*, 2015, LASTRE-COSTA *et al.*, 2020, ROCHA *et al.*, 2022).

Tabela 3.1 – Concentrações iniciais de RPS, compostos de referência (REF) e progestogênios utilizadas nos experimentos de competição cinética.

Sistema de competição	RPS	Fonte de RPS	REF	[REF] ₀ (mg L ⁻¹)	[LNG] ₀	[GES] ₀
I	HO^\bullet	H_2O_2 ($50,0 \text{ mmol L}^{-1}$)	<i>p</i> CBA			
II	$^1\text{O}_2$	Azul de metileno ($31,3 \mu\text{mol L}^{-1}$)	FFA	$2,0 \text{ mg L}^{-1}$	$1,0 \text{ mg L}^{-1}$	
II	$^3\text{CDOM}^*$	Carboxibenzofenona (CBBP) ($44,3 \mu\text{mol L}^{-1}$)	TMP			

As constantes de velocidade de reação entre as RPS e os contaminantes foram calculadas a partir da Equação 3.22:

$$k_{\text{progestogênio,RPS}} = \frac{(k_{\text{progestogênio(ops)}} - k_{\text{progestogênio (fotólise direta)})}{(k_{\text{ref (ops)}} - k_{\text{ref (fotólise direta)})} \times k_{\text{ref,RPS}} \quad (3.22)$$

Em que $k_{\text{progestogênio,RPS}}$ representa a constante cinética de segunda-ordem da reação entre o hormônio-alvo e a RPS ($^1\text{O}_2$, HO^\bullet , $^3\text{CDOM}^*$); $k_{\text{progestogênio(ops)}}$ e $k_{\text{ref(ops)}}$ são as taxas de degradação de primeira-ordem medidas experimentalmente para o LNG ou GES e composto de referência; $k_{\text{ref,RPS}}$ refere-se à constante cinética de segunda-ordem da reação entre a RPS ($^1\text{O}_2$, HO^\bullet , $^3\text{CDOM}^*$) e o composto de referência, disponíveis na literatura ($k_{\text{FFA,}^1\text{O}_2} = 1,2 \times 10^8 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (MOSTAFA; ROSARIO-ORTIZ, 2013), $k_{p\text{CBA, HO}^\bullet} = 5 \times 10^9 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (ELOVITZ; VON GUNTEN, 1999) e $k_{\text{TMP, }^3\text{CDOM}^*} = 3 \times 10^9 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (AL HOUSARI *et al.*, 2010). Por fim, $k_{\text{progestogênio (fotólise direta)}}$ e $k_{\text{ref (fotólise direta)}}$ representam a constante de taxa de pseudo-primeira ordem da fotólise direta dos progestogênios e compostos de referência, respectivamente, ambos obtidos experimentalmente com o refletor parabólico. Dada a reatividade de compostos fenólicos com $^3\text{CDOM}^*$, o trimetilfenol (TMP, $k_{\text{TMP, }^3\text{CDOM}^*} = 3 \times 10^9 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (AL HOUSARI *et al.*, 2010) tem sido aplicado como composto de referência na avaliação da persistência de contaminantes emergentes (LASTRE-COSTA *et al.*, 2020; ROCHA *et al.*, 2022).

3.4.4 Métodos analíticos

As concentrações de LNG, GES, $p\text{CBA}$, FFA e TMP foram determinadas por meio por cromatografia líquida ultrarrápida usando o equipamento Shimadzu (SPD 10 AV) equipado com um detector UV-visível (SPD 20A) e colunas (a) C18 (ACE, 250 mm \times 4,60 mm, 5 μm) e (b) Wakosil[®] C18 (250 mm \times 4,6 mm; 5 μm), adquiridas da SGE. As análises consistiram em eluições isocráticas de MeOH (A) e solução aquosa de ácido acético a 1% (v/v) (B), nas proporções e vazões indicadas na Tabela 3.2.

Tabela 3.2 – Condições das análises cromatográficas aplicadas para detecção de LNG, GES, pCBA, FFA e TMP.

Analito	Método*	Tempo de retenção	Referência
LNG e GES	0-15 min; 70% (A) 30% (B); 40 °C; 0,2 mL min ⁻¹ ; 20 µL; λ = 244 nm	GES: 8,0 min LNG: 10,0 min	Sun <i>et al.</i> (2009)
pCBA	0-15 min; 50% (A) 50% (B); 40 °C; 1,0 mL min ⁻¹ ; 50 µL; λ = 234 nm	4,0 min	Fabbri <i>et al.</i> (2015)
TMP	0-15 min; 30% (A) 70% (B); 40 °C; 1,0 mL min ⁻¹ ; 50 µL; λ = 219 nm	5,0 min	Parizi <i>et al.</i> (2019)
FFA	0-15 min; 30% (A) 70% (B); 40 °C; 1,0 mL min ⁻¹ ; 50 µL; λ = 220 nm	5,0 min	Mostafa e Rosario (2013)

* tempo de análise; composição da fase móvel; temperatura do forno; vazão de eluição; volume de injeção; comprimento de onda de detecção.

As curvas de calibração foram obtidas, bem como os seguintes parâmetros de validação, em que LD e LQ se referem aos limites de detecção e quantificação, respectivamente (APÊNDICE B - Tabela B2).

3.4.5 Simulações matemáticas da persistência ambiental fotoquímica dos progestogênios

3.4.5.1 Alterações do modelo APEX + INMET

A simulação matemática da degradação fotoquímica dos progestogênios LNG e GES no reservatório Guarapiranga foi realizada empregando o software APEX (*Aqueous Photochemistry of Environmentally Occurring Xenobiotics*) modificado. Entre as alterações está a integração do código APEX com o modelo SMARTS (*Simple Model of the Atmospheric Radiative Transfer of Sunshine*) (GUEYMARD, 1995). O SMARTS calcula a distribuição espectral em função de parâmetros como: a data, o horário e a localização (JUNIOR, 2020).

A radiação solar que atinge a superfície terrestre diariamente distingue-se daquela emitida pelo sol, devido à presença de gases atmosféricos, nuvens e materiais particulados, o que também depende das condições climáticas. Dessa forma, foram utilizados dados de irradiância solar da base de dados do INMET, disponibilizados em kJ m⁻² e convertidos para kW m⁻² (JUNIOR, 2020).

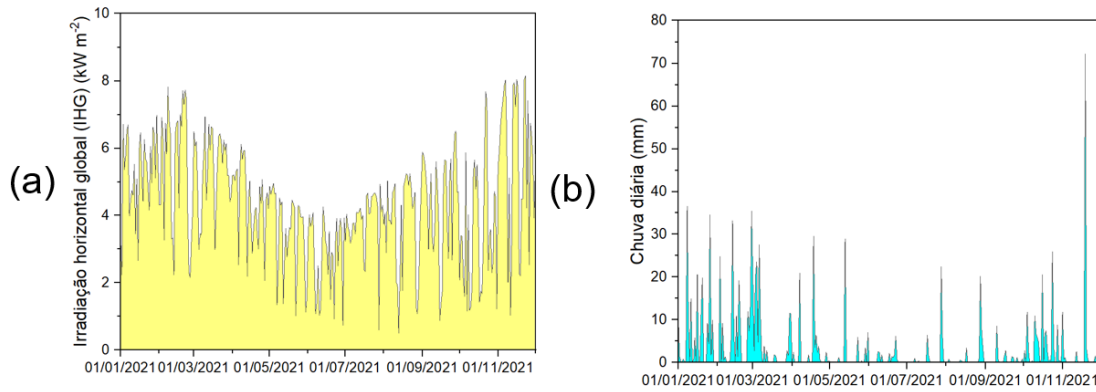


Figura 3.4 – Dados radio métricos (a) e pluviométricos (b) da estação meteorológica automática (INMET A771) nas proximidades do reservatório Guarapiranga (2021). Os dados originais são fornecidos como irradiação horizontal global total por hora. Os dados foram integrados ao longo das horas para avaliar a irradiância total diária (INMET, 2021).

Além da variação da irradiância, o nível de água do reservatório em estudo depende das condições climáticas e estação do ano, o que também interfere diretamente na persistência dos hormônios. Este fator também foi considerado no estudo a partir da observação dos dados pluviométricos da estação meteorológica INMET A771 (Figura 3.4b). Por fim, a concentração de cloreto no corpo d'água também é uma das modificações implementadas no modelo APEX + INMET, a fim de investigar o efeito dessa espécie sobre o processo de fotodegradação (MAGAZINOVIC *et al.*, 2004).

A Figura 3.5 apresenta esquematicamente as principais alterações do programa APEX considerando o modelo SMARTS, bem como a inclusão de parâmetros físicos da matriz aquosa (Tabela 3.3).

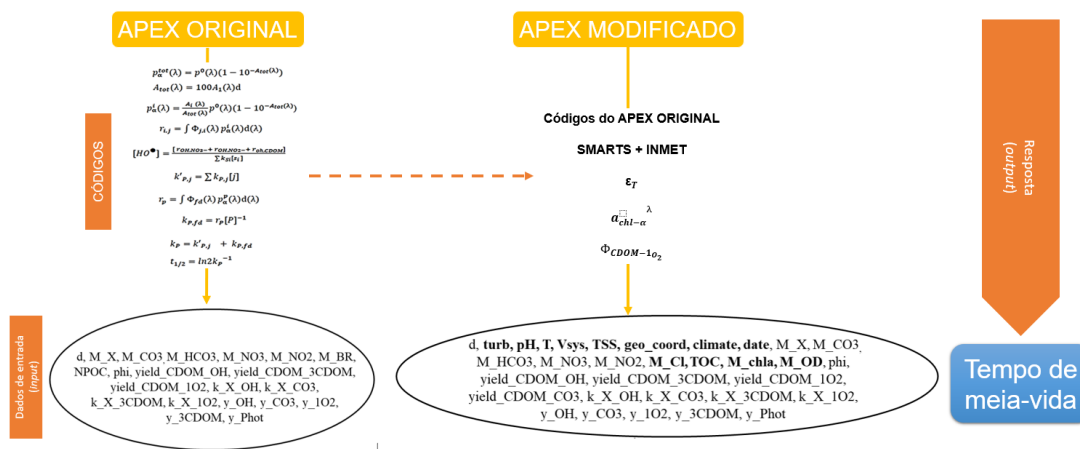


Figura 3.5 – Representação esquemática das alterações realizadas no APEX, referente aos códigos e dados de entrada.

3.4.5.2 Simulação matemática – tempo de meia-vida

Neste estudo, as variações climáticas e dados meteorológicos observados no ano de 2021, medidos *in loco*, foram considerados no modelo SMARTS. Os dados de irradiação local foram coletados pela estação automática de monitoramento meteorológico de Interlagos (23°43'12" S, 46°40'48" L), do Instituto Nacional de Meteorologia do Brasil (INMET, 2021) (Figura 3.6). Esta estação foi selecionada por possuir uma quantidade satisfatória de medidas de irradiação para a realização das simulações matemáticas, o que não foi encontrado para as demais estações próximas à área de estudo.



Figura 3.6 – Localização geográfica da estação meteorológica INMET A771 - ponto de medição automática de radiação solar (marcador azul) e do ponto de coleta de amostras de água GUAR00100 (marcador amarelo).

As simulações foram realizadas utilizando informações da qualidade da água (Tabela 3.3), coletadas pela Companhia Ambiental do Estado de São Paulo (CETESB) no ponto GUAR00100 (23°45'15" S, 46°43'37" L) (Figura 3.6) do corpo principal do Reservatório Guarapiranga, próximo ao entorno urbano. Além disso, a concentração ambientalmente relevante para o LNG e GES aplicada nas simulações foi de $1,98 \times 10^{-14}$ mol L⁻¹, com base em valores detectados em águas naturais (VULLIET *et al.*, 2008).

Tabela 3.3 – Variáveis utilizadas nas simulações matemáticas da persistência fotoquímica dos progestogênios (LNG e GES) com base em amostras de água coletadas no Reservatório Guarapiranga em junho e setembro de 2021 (Adaptado de SOUZA *et al.*, 2022).

Parâmetro	Junho	Setembro	Unidade
Profundidade média	5,7	5,7	m ²
pH	6,5	6,8	-
Turbidez	5,2	11,0	UNT*
Sólidos suspensos totais	100	100	SST
Temperatura	18,5	23,4	C°
Dureza	43,1	41,2	mg CaCO ₃
Nitrato	0,32	0,72	mg L ⁻¹
Nitrito	0,12	0,11	mg L ⁻¹
Cloro total	16,0	19,7	mg L ⁻¹
Clorofila <i>a</i>	61,4	74,8	µg L ⁻¹
COT	5,28	6,51	mgC L ⁻¹
Oxigênio dissolvido	6,47	6,7	mg L ⁻¹

UNT – Unidade nefelométrica de turbidez.

3.5 Resultados e discussão

3.5.1 Determinação do rendimento quântico e constante da fotólise direta

A Figura 3.7 apresenta os espectros de absorção UV-vis para os hormônios LNG e GES. Como se pode observar, ambos os progestogênios possuem baixos valores de coeficientes de absorção molar em comprimentos de onda acima de 290 nm, isto é, inferiores a $\epsilon_{290} = 2,45 \times 10^2 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (LNG) e $\epsilon_{290} = 3,24 \times 10^2 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (GES). Estes resultados sugerem que as principais vias de degradação dos hormônios em águas naturais devem ocorrer mediante a fotólise indireta (WANG; RODDICK; FAN, 2017).

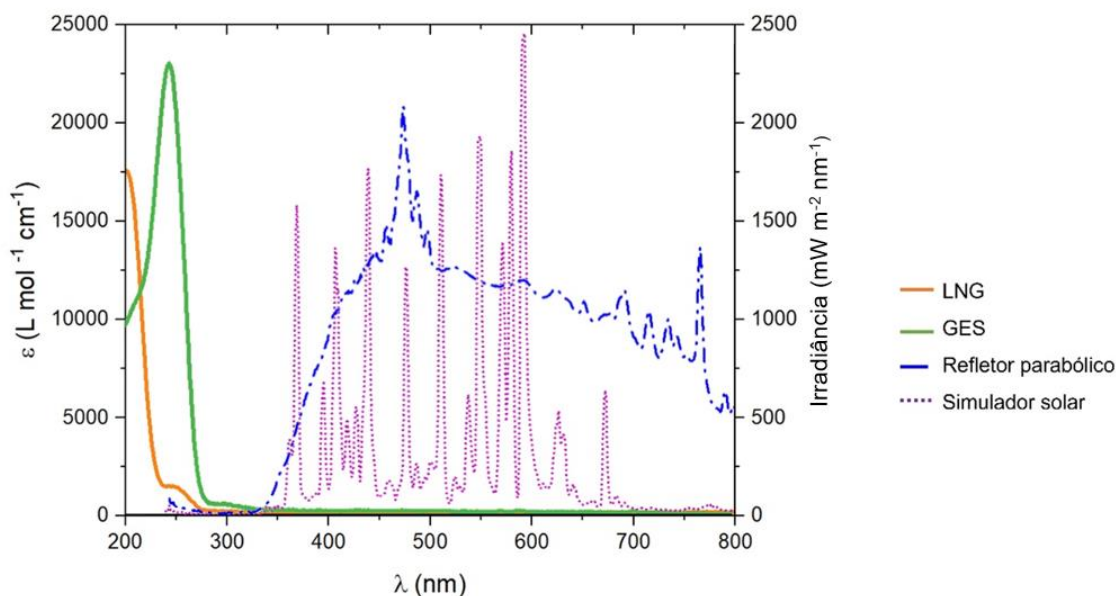


Figura 3.7 – Absorção molar espectral (ϵ) dos progestogênios em pH 7 em meio aquoso (eixo vertical esquerdo) e irradiação espectral do simulador solar e do refletor parabólico (eixo vertical direito).

A Tabela 3.4 apresenta as taxas específicas de pseudo-primeira ordem para o LNG e o GES, obtidos experimentalmente no simulador solar e estimadas a partir do produto entre o rendimento quântico médio (intervalo 290-800 nm) e a taxa de absorção de fótons pelos hormônios (k_a) (Equação 3.21) considerando o espectro do refletor parabólico (Figura 3.7), no mesmo intervalo de comprimentos de onda. As taxas específicas de pseudo-primeira ordem da fotólise direta estimadas para o LNG e o GES foram utilizadas para a determinação das constantes de segunda-ordem dos hormônios nos sistemas de competição. Observa-se que os rendimentos quânticos da fotólise direta dos progestogênios estudados, sob luz solar, podem ser considerados similares, considerando os valores de desvio-padrão obtidos em cada caso.

Tabela 3.4 – Constantes cinéticas de pseudo-primeira ordem da fotólise direta do LNG e GES obtidos experimentalmente no simulador solar, rendimentos quânticos e constantes estimados para a fotólise no refletor parabólico. Condições: 6 horas de irradiação.

Progestogênios	k fotólise direta (10^{-3} min^{-1})	Φ ($10^{-3} \text{ mol Einstein}^{-1}$)
LNG	$5,50 \pm 0,007$ (simulador solar)	$0,86 \pm 0,01$
	1,32 (refletor parabólico)	(simulador solar)
GES	$0,85 \pm 0,50$ (simulador solar)	$0,96 \pm 0,58$
	0,28 (refletor parabólico)	(simulador solar)

Grzybowski e Szydlowski (2014) avaliam o impacto da matéria orgânica cromofórica no processo de fotodegradação do hormônio 17 α -etinilestradiol (EE2) em águas superficiais. Para tanto, 300 ng L⁻¹ de EE2 foram adicionada às matrizes água destilada, água marinha (Mar Báltico) e de um rio (Rio Vístula), subsequentemente irradiadas em simulador solar. Os autores determinaram as constantes de fotólise direta para as três matrizes citadas, 6,6 $\times 10^{-4}$ min⁻¹, 1,0 $\times 10^{-3}$ min⁻¹ e 1,8 $\times 10^{-3}$ min⁻¹, respectivamente. Frente às taxas específicas de degradação fotolítica dos progestogênios em estudo pode-se observar que: EE2<LNG e GES=EE2. Os autores não estimarem o tempo de meia-vida do EE2 a partir de modelos cinéticos detalhados como os utilizados nesta Tese, mas somente o fizeram a partir dos valores da constante de pseudo-primeira ordem da fotólise direta, obtendo 7 h, 12 h e 6 h para os experimentos realizados em água destilada, água marinha e do rio.

Liu *et al.* (2017) determinaram o rendimento quântico e constante da fotólise direta do E2 após ensaios de fotodegradação conduzidos por 150 min. Os valores obtidos foram 2,2 $\times 10^{-3}$ min⁻¹ e 2,9 $\times 10^{-3}$ mol Einstein⁻¹, similares aos determinados no presente estudo. Tal como no estudo realizado por Liu *et al.* (2017), estes valores indicam pequena contribuição da fotólise direta como principal rota na fotodegradação em águas superficiais.

3.5.2 O papel das RPS na fotodegradação dos progestogênios

Uma série de experimentos foi realizada para investigar a fotodegradação de LNG e GES na presença de RPS, em pH 7,0. Para determinar o papel das RPS na foto transformação dos progestogênios foram realizados experimentos de competição cinética e calculadas as constantes cinéticas de segunda-ordem correspondentes. A Tabela 3.5 apresenta as constantes cinéticas de segunda-ordem das RPS com os progestogênios LNG e GES.

Tabela 3.5 – Constantes de segunda ordem das reações entre os progestogênios e as espécies reativas fotoinduzidas (¹O₂, HO[•], ³CBBP*) em água pura e pH 7. O ³CBBP* foi utilizado como modelo da matéria orgânica no estado triplete.

Progestogênios	$k_{\text{progestogênio}, ^1\text{O}_2}$ (10 ⁷ L mol ⁻¹ s ⁻¹)	$k_{\text{progestogênio}, \text{HO}^\bullet}$ (10 ⁹ L mol ⁻¹ s ⁻¹)	$k_{\text{progestogênio}, ^3\text{CBBP}^*}$ (10 ⁹ L mol ⁻¹ s ⁻¹)
LNG	0,17 \pm 0,36	1,76 \pm 0,007	2,63 \pm 0,10
GES	2,25 \pm 0,11	6,35 \pm 0,41	6,44 \pm 0,13

A partir da Tabela 3.5 pode-se constatar que a contribuição das RPS no processo na fotólise indireta do LNG segue a ordem ${}^3\text{CBBP}^* > \text{HO}^\bullet > {}^1\text{O}_2$, enquanto para o GES a ordem de reatividade das espécies frente ao processo segue: $\text{HO}^\bullet \approx {}^3\text{CBBP}^* > {}^1\text{O}_2$. A partir desses resultados, espera-se que tanto a matéria orgânica no estado triplete como radical hidroxila, sejam as espécies principais pela degradação dos hormônios estudados em águas naturais expostas à luz solar.

Parazi *et al.* (2019) investigaram a persistência fotoquímica do hormônio levotiroxina (LTX) a partir do estudo cinético e simulações matemáticas. Os ensaios de competição cinética, tais como o realizado no presente estudo, permitiram que Parazi *et al.* (2019) identificassem as principais vias reacionais de degradação do hormônio em matrizes ambientais. Como exemplo, soluções de LTX, 50 mg L^{-1} , foram submetidas à fonte radiante (simulador solar) durante 300 min, em água Milli-Q® e em combinação com os compostos de referência (ácido *p*-clorobenzóico, *p*CBA; álcool furfurílico, FFA; e 2,4,6-trimetilfenol, TMP) e os precursores das RPS: H_2O_2 e azul de metileno. O monitoramento subsequente da concentração de LTX e dos compostos de referência permitiu determinar as constantes de segunda ordem para $k_{\text{LTX,HO}^\bullet} = (1,50 \pm 0,01) \times 10^{10} \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ e $k_{\text{LNG,}^1\text{O}_2} = (1,47 \pm 0,66) \times 10^8 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$. Devido à magnitude da constante de segunda ordem do radical hidroxila, esta foi a via considerada como dominante no processo fotolítico de degradação do LTX em matrizes ambientais.

3.5.3 Modelagem matemática da persistência ambiental fotoquímica dos progestogênios

A Figura 3.8 compara as estimativas dos tempos de meia-vida para os progestogênios em estudo com base nos resultados obtidos experimentalmente para a degradação via fotólise direta e indireta (Tabelas 3.4 e 3.5, respectivamente), na composição da água da Represa Guarapiranga (Tabela 3.3) e nos dados meteorológicos e de irradiância (Figura 3.5). Foram utilizados dois modelos de persistência fotoquímica, o código APEX original (VIONE, 2020) e o APEX + INMET, com modificações (JUNIOR, 2020).

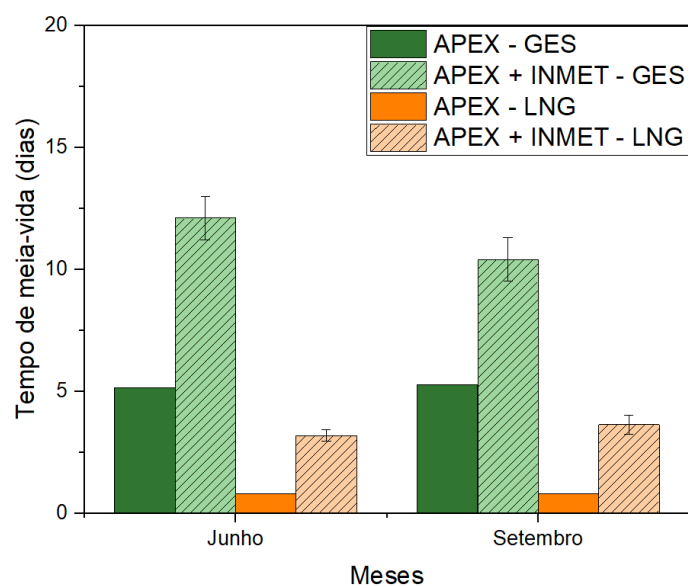


Figura 3.8 – Predições dos tempos de meia-vida do LNG e do GES no reservatório Guarapiranga em diferentes meses do ano, com base em diferentes modelos cinéticos de persistência fotoquímica.

Os valores do tempo de meia-vida preditos pelo modelo APEX para o LNG e GES, nos meses de junho e setembro, mostram-se subestimados em comparação às predições do modelo APEX + INMET, para ambos os hormônios, o que é esperado. De fato, as diferenças observadas são devido aos parâmetros meteorológicos do reservatório em cada época do ano, que foram incluídos no segundo modelo (Seção 3.4.5), sendo que o modelo APEX considera um valor médio de irradiância igual a 22 W m^{-2} (290-400 nm) em 10 horas de insolação diária. Assim, os resultados indicam que os tempos de meia-vida preditos pelo APEX + INMET para o LNG e GES em um corpo de água podem ser até 4,5 e 2,0 vezes maiores, respectivamente, do que aqueles obtidos com o modelo simplificado de irradiação. Embora não haja estudos na literatura sobre a persistência fotoquímica ambiental dos progestogênios, ZENG e ARNOLD (2013) avaliaram o efeito da luz solar simulada e natural para a degradação de 16 pesticidas. Como resultado os autores destacam que o processo fotolítico ocorreu cerca de 60% mais lentamente sob luz natural do que sob luz simulada. Tais resultados se assemelham aos obtidos no presente trabalho, o que evidencia a necessidade de se considerarem as variações locais de irradiância para estimativa correta da meia-vida de contaminantes emergentes. Por outro lado, para os dois modelos, as simulações sugerem maior persistência fotoquímica do LNG.

A diferença de comportamento entre os hormônios nos meses de junho e setembro não se deve apenas ao modelo aplicado, mas também aos parâmetros de qualidade da água (Tabela 3.3) e da irradiância (Figura 3.5a) observados nos respectivos períodos. Conforme apresentado na Tabela 3.3, há uma diferença significativa entre a turbidez da água no reservatório, sendo que em setembro foi registrado o dobro de tal parâmetro (11 NTU), o que promoveu um aumento de 1,1 vezes no tempo de meia-vida do LNG, sendo este o hormônio mais propício à fotólise direta.

Outra observação a respeito do LNG é que apesar da importância da matéria orgânica cromofórica em sua fotólise indireta, este não foi degradado mais intensamente no mês de setembro, mesmo para condições favoráveis da matriz. De fato, a presença de clorofila- α ($74,8 \mu\text{g L}^{-1}$) e, portanto, do cátion estrófico, em combinação com ácidos húmicos e a maior concentração de OD ($6,7 \text{ mg L}^{-1}$), poderiam ter contribuído para a degradação do LNG a partir de espécies geradas pela CDOM. Em contrapartida, para o GES os resultados sugerem maior persistência em junho, devido à menor exposição à radiação solar neste período e à menor concentração de TOC no Reservatório Guarapiranga ($5,28 \text{ mg L}^{-1}$).

Souza *et al.* (2022b) avaliaram a persistência fotoquímica da fluoxetina no Reservatório Guarapiranga em 2021 durante os meses de junho e setembro, experimentalmente e a partir de modelos matemáticos. De modo similar, os autores obtiveram tempos de meia-vida preditos maiores a partir do modelo APEX modificado, além de identificarem efeitos dos parâmetros da qualidade da água e condições meteorológicas quanto à degradação do fármaco.

3.6 CONCLUSÕES

A combinação da abordagem experimental com modelagem cinética resultou em informações importantes para compreender a persistência fotoquímica ambiental dos progestogênios levonorgestrel (LNG) e gestodeno (GES). Primeiramente, observaram-se diferenças de comportamento entre os hormônios, sendo o LNG mais sujeito à fotólise direta do que o GES, mesmo para baixos valores de rendimento quântico e absorção molar.

Os sistemas de competição cinética empregados permitiram a avaliação do papel das RPS quanto à degradação dos progestogênios. No caso do LNG, o papel das espécies reativas segue a ordem ${}^3\text{CBBP}^* > \text{HO}^\bullet > {}^1\text{O}_2$, enquanto a degradação do GES pode ser atribuída igualmente às reações com HO^\bullet e ${}^3\text{CDOM}^*$ e, em menor grau, ao oxigênio singlete.

O Reservatório Guarapiranga foi selecionado para avaliar a persistência fotoquímica ambiental do LNG e GES. O estudo teve como base informações radiométricas e meteorológicas locais fornecidas pelo INMET e parâmetros de qualidade de água obtidos da CETESB. Os resultados das simulações matemáticas indicaram que a época do ano foi um fator importante na persistência de ambos os hormônios. Como resultado, a meia-vida do GES diminuiu em setembro, sendo sua degradação impulsionada pela fotólise direta e pela qualidade da matriz, que favoreceu a formação de radicais HO^\bullet e ${}^3\text{CDOM}^*$.

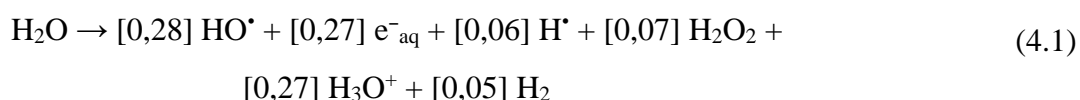
Por sua vez, o modelo APEX não modificado apresentou resultados significativamente menores de tempos de meia-vida dos progestogênios. Dessa forma, o uso de parâmetros reais referentes ao ponto geográfico em estudo permite previsões mais realistas da persistência dos contaminantes. Por fim, os valores médios dos tempos de meia-vida obtidos pelo modelo modificado ($3,4 \pm 0,4$ dias e $11,3 \pm 0,9$ dias para o LNG e GES, respectivamente) ressaltam a importância de se prevenir a liberação destes perturbadores endócrinos em corpos d'água, considerando os possíveis impactos destes compostos à biota aquática e particularmente à saúde humana, tendo em vista o uso da água do reservatório para abastecimento público.

CAPÍTULO IV

PROCESSO OXIDATIVO/REDUTIVO APLICADO À
DEGRADAÇÃO DE PROGESTOGÊNIOS: RADIÓLISE DA
ÁGUA

4. RADIÓLISE²

A radiólise da água baseia-se, principalmente, na formação de radicais oxidantes, como o radical hidroxila (HO[•]), além de espécies redutoras, como átomos de hidrogênio (H[•]) e elétron hidratados (e⁻_{aq}) (Equação 4.1). Inicialmente, na radiólise há absorção de energia, seguida por processos rápidos de relaxamento, o que leva à formação de moléculas de água ionizada (H₂O⁺), moléculas de água excitadas (H₂O^{*}) e elétrons de sub-excitação (e⁻). De forma geral, o tempo reacional total é de 10⁻⁷ s (TANG, 2004; MILLER; WADLEY; WAITE, 2018; TROJANOWICZ *et al.*, 2018; KHAN *et al.*, 2019).



A Equação 4.1 apresenta os rendimentos (valor-G) em colchetes que representam as quantidades máximas de cada espécie formada (em μmol) por 1 J de energia de elétrons absorvida em água pura, geralmente referidos como valores em Gray (Gy). Tal medida auxilia na compreensão do processo radiolítico, e pode ser calculada a partir da Equação 4.2 (TANG, 2004; MILLER; WADLEY; WAITE, 2018; TROJANOWICZ *et al.*, 2018; KHAN *et al.*, 2019).

$$G = \frac{\Delta R N_A}{6,24 \times 10^{22} D} \quad (4.2)$$

Em que ΔR representa a variação da concentração do composto antes e após a radiólise em mol L⁻¹ para uma dose específica D dada em Gy; N_A é a constante de Avogadro e o valor 6,24×10²² refere-se ao fator de conversão de kGy para 100 eV L⁻¹ (ABDEL DAIEM *et al.*, 2013; SHAH *et al.*, 2014; LIU *et al.*, 2016). O valor de G depende da composição da solução, tal como o pH (Figura 4.1), além da presença de gases dissolvidos e de outros sequestrantes (metanol e/ou fenol, por exemplo) (TROJANOWICZ *et al.*, 2018).

² Capítulo baseado no manuscrito publicado no periódico *Process Safety and Environmental Protection*, v. 162, 520-530, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.psep.2022.04.021>. Com a permissão da revista (Anexo A).

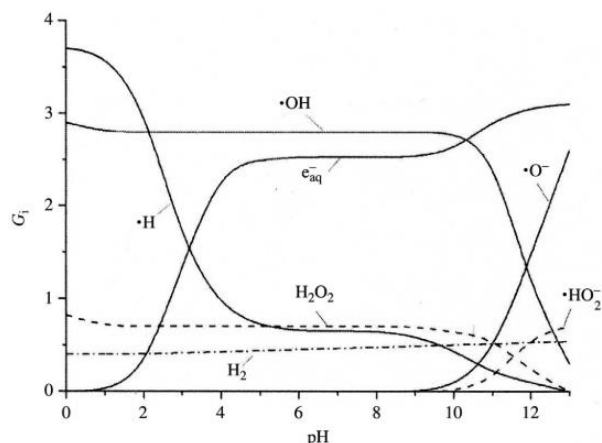
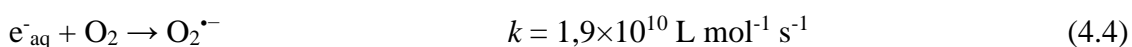
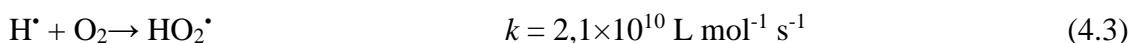


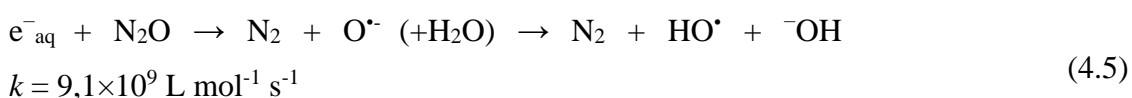
Figura 4.1 – Efeito do pH e do valor-G na formação de radicais na radiólise da água (TROJANOWICZ *et al.*, 2018).

Entre os radicais gerados, o HO• possui o maior potencial padrão de redução (E^0 HO•/H₂O = 2,72 V EPH), enquanto, entre as espécies redutoras, o e⁻_{aq} (E^0 H₂O/e⁻_{aq} = -2,87 V EPH) destaca-se frente ao H• (E^0 H•/H⁺ = -2,31 V EPH). No geral, e⁻_{aq} atuam como nucleófilos nas reações radiolíticas, enquanto, os radicais HO• participam em reações de transferência de elétrons, abstração de hidrogênio e adição eletrofílica a anéis aromáticos e a ligações como C=C, C=N e S=O (MILLER; WADLEY; WAITE, 2018; TROJANOWICZ *et al.*, 2018; TROJANOWICZ, 2020).

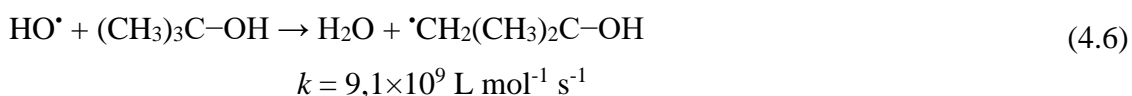
A presença ou ausência de gases dissolvidos e sequestradores irá modificar a rota da reação. Como exemplo, em soluções saturadas com oxigênio, ambas as espécies redutoras reagem com oxigênio molecular (Equações 4.3 e 4.4).



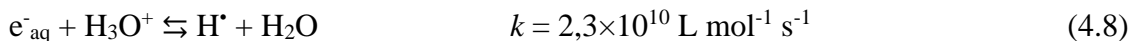
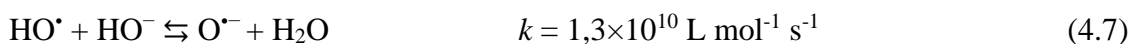
Além disso, para se eliminar a contribuição dos e⁻_{aq} a solução é saturada com óxido nitroso (N₂O), que é convertido em HO•, intensificando a ação do radical oxidante (Equação 4.5).



Em valores de $\text{pH} \leq 4,0$ a reação de formação de e^-_{aq} é controlada pela difusão, reduzindo o rendimento químico por radiação (valor-G) do e^-_{aq} e aumentando o do H^\bullet . Outra maneira de se avaliar a ação de e^-_{aq} no processo radiolítico se dá a partir da saturação da solução com N_2 e adição de concentração superior a $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ de 2-metil-2-propanol (tert-butanol), que promove o “sequestro” dos radicais HO^\bullet (Equação 4.6). A formação de $^\bullet\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2\text{C}-\text{OH}$, não reativo, permite que a solução residual apresente apenas as espécies redutoras e^-_{aq} e H^\bullet , com valor-G de $0,28$ e $0,062 \mu\text{mol J}^{-1}$, respectivamente.



Para avaliação do efeito do radical H^\bullet de forma isolada, se faz necessária a adição de tert-butanol em concentrações superiores a $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ e em meio ácido, para que os radicais HO^\bullet sejam removidos e os e^-_{aq} convertidos em H^\bullet (Equações 4.7 e 4.8).



4.1 Fontes ionizantes

A radiólise da água se dá a partir da exposição da solução a ser tratada com as fontes ionizantes, tais como feixe de elétrons (EBI, do inglês *electron beam irradiation*) ou radioisótopos como ^{60}Co e ^{137}Ce ; ambas as alternativas são as mais avaliadas para fins de tratamento de efluentes (TROJANOWICZ, 2020).

Ao se escolher uma fonte ionizante, alguns fatores devem ser considerados, como: propriedades de cada fonte, disponibilidade, razões econômicas e de segurança das instalações em aplicações rotineiras. Como exemplo, o radioisótopo de ^{60}Co possui 1925 dias de meia-vida, e emite uma energia entre $1,17$ e $1,33 \text{ MeV}$, e regularmente é empregado em sistemas de irradiação em batelada. O EBI se destaca frente ao ^{60}Co , quando se trata de aplicações industriais, dada a operação em sistema contínuo e a radiólise ocorrer em segundos, pois a dose absorvida está relacionada com a profundidade de penetração do feixe de elétrons na matriz aquosa.

Hashimoto e Kawakawi (1979) foram os primeiros a avaliar o uso do ^{60}Co em uma instalação piloto operada no modo contínuo, para a degradação de fenol. Apesar do registro centenário destacado anteriormente, também há avanços contemporâneos na modernização das fontes ionizantes, principalmente no Brasil. Dantas (2021) destaca a finalização da unidade móvel de EBI, com capacidade para tratar de 20 a 1000 $\text{m}^3 \text{dia}^{-1}$ a um custo de 0,02 US\$ m^{-3} . O projeto desenvolvido pelo Centro de Tecnologia das Irradiações (CTR) do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN) em colaboração com a Agência Internacional de Energia Atômica (AIEA) visa motivar o uso da radiólise no tratamento de efluentes industriais, tratando-os *on-site*.

Panomarev e Ershov (2020) destacam em seu artigo de revisão a eficiência do EBI para o tratamento de águas residuais, em doses de 0,5 a 1 kGy, e com um custo de 0,05 a 0,11 US\$ m^{-3} . Tal consumo específico, segundo os autores, é inferior quando comparado ao do tratamento convencional (biológico, coagulação), sendo um atrativo para tal tecnologia no tratamento de efluentes.

4.2 Degradação radiolítica de fármacos

O uso da radiólise para descontaminação de efluentes tem sido uma alternativa frente ao desafio representado pelos contaminantes de preocupação emergente, entre eles os fármacos. A fim de verificar a amplitude deste tema, foi realizada uma busca nas plataformas *Web of Science* e *Scopus* com as seguintes palavras-chaves: “*radiolysis**”, AND “*pharmaceuticals degradation**”; “*radiolysis**”, AND “*hormones degradation**”. Foram encontrados 77 e 1; 46 e 4 artigos, respectivamente, no período 2012-2022. O *software* StArt foi utilizado para armazenar, organizar, selecionar e classificar os 128 artigos encontrados em aceite, rejeitado e/ou duplicado, segundo o critério: (i) aplicação e avaliação de fontes ionizantes para degradação de fármacos e hormônios. Dessa forma, 47 artigos foram de encontro ao critério (APÊNDICE A – Tabela A2). Entre eles, foram selecionados 22 trabalhos que destacam a degradação radiolítica de fármacos em soluções-modelo (água pura Milli-Q[®]) (Tabela 4.1); nesta, foram avaliadas cinco classes de fármacos: antibióticos, anti-inflamatórios, antidepressivos, antiepiléticos e hormônios. Entre estes, apenas estrogênios constam como poluentes-alvo (17 β -estradiol, 17 α -etinilestradiol e estrona). Além das diferentes classes de fármacos estudadas nos últimos 18 anos notam-se que o radioisótopo ^{60}Co foi a fonte mais aplicada.

Tabela 4.1 – Estudos reportados entre 2012 e 2022 acerca da degradação radiolítica de fármacos em solução aquosa (água Milli-Q®) via ⁶⁰Co e EBI.

Fármaco	CAS	Classe	Concentração (ng L ⁻¹)	Fonte ionizante	Dose/taxa de dose	Estudo de sequestradores	Referência
Atenolol	29122-68-7	Bloqueadores	0,5-1,25 × 10 ⁷	EBI	0,5 a 10 kGy	O ₂ , N ₂ , N ₂ O, tert-butanol	Huo <i>et al.</i> (2021)
Diclofenaco	15307-86-5	Anti-inflamatório	1,2-8,0 × 10 ⁶	⁶⁰ Co	0,1 a 1 kGy/ 0,3 kGy h ⁻¹	O ₂ , N ₂ , N ₂ O, tert-butanol e isopropanol	(YU <i>et al.</i> , 2013; NISAR <i>et al.</i> , 2016; ZHUAN; WANG, 2020)
Fluoxetina	54910-89-3	Antidepressivo	0,2-1,9 × 10 ⁶	EBI	0,5 a 7,5 kGy	N.A.*	(SILVA <i>et al.</i> , 2016; TOMINAGA <i>et al.</i> , 2021)
Ácido acetilsalicílico	50-78-2	Anti-inflamatório	1,0 × 10 ⁶	EBI	1,0, 2,5 e 5,0 kGy	N.A.*	Tominaga <i>et al.</i> (2021)
17b-estradiol (E2)	50-28-2	Hormônio	0,1-1,0 × 10 ⁶	EBI/ ⁶⁰ Co	0,5 a 50 kGy (EBI)/ 1 a 100 Gy (⁶⁰ Co)	He, N ₂ O, O ₂ e N ₂	(KIMURA <i>et al.</i> , 2004; REN <i>et al.</i> , 2011)
17α-etinilestradiol (EE2)	57-63-6	Hormônio	22,05	⁶⁰ Co	1,0, 5,0 e 10,0 kGy	N.A.*	Ahn <i>et al.</i> (2012)
Estrona (E1)	53-16-7	Hormônio	5,99	⁶⁰ Co	1,0, 5,0 e 10,0 kGy	N.A.*	Ahn <i>et al.</i> (2012)
Ofloxacina	82419-36-1	Antibiótico	0,1 a 1,0 × 10 ⁶	⁶⁰ Co/EBI	0,25 a 3,0 kGy/0,75 kGy h ⁻¹ / 2,5 × 10 ⁶ Gy s ⁻¹	Tert-butanol/Ar ou O ₂	(ESPÓSITO <i>et al.</i> , 2017; CHANGOTRA <i>et al.</i> , 2018)
Ornidazol	16773-42-5	Antibiótico	0,25 a 1,0 × 10 ⁷	EBI	0,5 a 3,0 kGy/1 kGy min ⁻¹	Isopropanol	Changotra <i>et al.</i> (2020)
Norfloxacina	70458-96-7	Antibiótico	0,34 a 1,6 × 10 ⁶	⁶⁰ Co	145 a 870 kGy/ 290 kGy h ⁻¹	Isopropanol, N ₂ O, O ₂ , N ₂ e tert-butanol	Sayed <i>et al.</i> (2016)
Cefalosporina C	61-24-5	Antibiótico	0,8 a 4,1 × 10 ⁷	⁶⁰ Co	0,2 a 10 kGy/1,85 kGy h ⁻¹	O ₂ , N ₂ e tert-butanol	Chen <i>et al.</i> (2019)

N.A.* – não avaliado.

Tabela 4.1 (cont.) – Estudos reportados entre 2012 e 2022 acerca da degradação radiolítica de fármacos em solução aquosa (água Milli-Q®) via ⁶⁰Co e EBI.

Fármaco	CAS	Classe	Concentração (ng L ⁻¹)	Fonte ionizante	Dose/taxa de dose	Estudo de sequestradores	Referência
Cefalosporina	53994-73-3	Antibiótico	3,0 × 10 ⁶	⁶⁰ Co	0,1 a 1 kGy/6,3 a 14,3 kGy h ⁻¹	N ₂ O, O ₂ e N ₂	Yu <i>et al.</i> (2008)
Cloranfenicol	56-75-7	Antibiótico	3,2 × 10 ⁵	⁶⁰ Co	0,5 a 12 kGy/5,5 kGy h ⁻¹	N ₂ O, O ₂ , N ₂ e tert-butanol	Csay <i>et al.</i> (2012)
Sulfametoxazol	723-46-6	Antibiótico	1,0 × 10 ⁵	⁶⁰ Co	0,1 a 5 kGy/1,0 kGy h ⁻¹	N.A.*	Kim <i>et al.</i> (2017)
Carbamazepina	298-46-4	Antiepiléptico	1,7 × 10 ⁶	⁶⁰ Co	0,1 a 0,8 kGy/0,1 kGy h ⁻¹	N.A.*	Wang; Wang (2019)
Hidroxicloroquina	118-42-3	Anti-inflamatório	2,0 × 10 ⁶	⁶⁰ Co	0,05 a 3,0 kGy/0,028 kGy h ⁻¹	N.A.*	Boujelbane <i>et al.</i> (2022)
Tramadol	27203-92-5	Analgésico	0,5-5,0 × 10 ⁶	⁶⁰ Co	0,05 a 5,0 kGy/0,046 kGy h ⁻¹	N.A.*	Ghazouani <i>et al.</i> (2022)
Ibuprofeno	15687-27-1	Analgésico	0,2 × 10 ⁶	⁶⁰ Co	10 a 80 kGy/1,3 kGy h ⁻¹	N.A.*	Paul <i>et al.</i> (2014)
Levonorgestrel	17489-40-6	Hormônio	0,08 a 4,0 × 10 ⁶	⁶⁰ Co/EBI	0,5 a 100 kGy/2,5 a 10 kGy h ⁻¹	O ₂ , N ₂ , tert-butanol (pH = 3,0) e metanol	De Jesus <i>et al.</i> (2022)
Gestodeno	60282-87-3	Hormônio	0,60 a 8,0 × 10 ⁶	⁶⁰ Co/EBI	0,5 a 100 kGy/2,5 a 10 kGy h ⁻¹	O ₂ , N ₂ , tert-butanol (pH = 3,0) e metanol	De Jesus <i>et al.</i> (2022)

N.A.* – não avaliado.

A avaliação de processos de tratamento por meio da radiólise da água baseia-se em diferentes fatores, como a concentração inicial do poluente na matriz, valor-G, taxa da dose aplicada e adição de sequestradores. O efeito da concentração inicial sobre o processo radiolítico se observa inversamente proporcional à remoção, visto que quanto maior a quantidade de poluente menor a efetividade do processo (KHAN *et al.*, 2019).

Changotra *et al.* (2018) investigaram o efeito da concentração da ofloxacina (OFX) na radiólise mediada por raios gama. Os autores submeteram soluções de $[OFX]_0 = 1$ a 10 mg L^{-1} a doses de 0,25 a 3,0 kGy, e observaram que a mínima remoção de OFX (80,6% a 3,0 kGy) foi obtida para a concentração de 10 mg L^{-1} . A justificativa considerada foi que em concentrações maiores há um maior número de moléculas para competir com as espécies reativas geradas. Outro parâmetro que suporta esta evidência, também verificada pelos autores, é o valor-G, que decaiu em função da dose absorvida enquanto as remoções de OFX aumentaram; o que novamente os levou à constatação da ocorrência de reações de competição entre a OFX e as espécies reativas da radiólise (HO^\bullet , H^\bullet e e^-_{aq}), reduzindo a eficiência do processo.

A taxa de dose dos processos radiolíticos é um parâmetro operacional importante, pois afeta a capacidade de remoção dos poluentes, uma vez que está ligada à velocidade da recombinação dos radicais oxidantes e redutores (KHAN *et al.*, 2019). Na prática, a taxa de dose é determinada com base no tempo de exposição das soluções à fonte ionizante.

Sayed *et al.* (2016) investigaram a degradação da norfloxacina em diferentes taxas de dose via radiação gama. Ao se aplicar uma dose fixa de 435 Gy e duas taxas de dose, 290 e 97 Gy h^{-1} , a degradação da norfloxacina aumentou de 89,1% para 98,6%, respectivamente. Este resultado mostra que com o uso de taxas de doses mais altas, ocorre recombinação de espécies reativas, reduzindo a eficiência do processo e do rendimento químico por radiação, levando a maiores valores de k_{obs} e menores valores de G (KHAN *et al.*, 2015; SAYED *et al.*, 2016).

A compreensão do papel dos radicais formados na radiólise com os fármacos em estudo se dá pela adição de sequestradores ao meio reacional. (ZHUAN; WANG, 2020) investigaram a predominância de cada radical na degradação de diclofenaco (DFC) à concentração inicial de 30 mg L^{-1} . Para isso, foram adicionados ao meio reacional “*quencher*”, direcionando a radiólise para um caminho específico; como exemplo, o t-butanol em meio saturado com N_2 sequestra radicais HO^\bullet , predominando e^-_{aq} e H^\bullet . O DFC foi removido em todas as condições empregadas, no entanto, o papel do HO^\bullet se mostrou

predominante, como pode ser observado pela sequência: $O_2 + \text{tert-butanol} < N_2 + \text{tert-butanol} < \text{controle} < O_2 < N_2$.

Além da avaliação do efeito de sequestradores sobre o processo radiolítico, estudos têm avaliado a presença de íons inorgânicos, tais como carbonatos, nitrito e nitrato (SAYED *et al.*, 2016; CHANGOTRA *et al.*, 2018, 2019a; HUO *et al.*, 2021). Tais componentes também reduzem a eficiência da radiólise, dada a competição entre os radicais gerados e os fármacos-alvo. O objetivo da avaliação desses sequestrantes se deve à necessidade de compreender a radiólise em condições próximas as das matrizes reais, como águas residuais industriais e domésticas que podem apresentar concentrações elevadas desses íons (CO_3^{2-} , HCO_3^- , Cl^- , NO_2^- , NO_3^-), bem como efluentes gerados na produção de fármacos e produtos de cuidado pessoal, que podem conter tioureia (SAYED *et al.*, 2016; CHANGOTRA *et al.*, 2018, 2019a; HUO *et al.*, 2021).

Dentre os 46 artigos avaliados, apenas seis estudos apresentaram a avaliação da radiólise em matrizes reais, como águas residuais industriais ou domésticas (Tabela 4.2). Em geral, a avaliação de tratamentos dessas matrizes via radiólise se dá a partir do monitoramento de parâmetros globais, tais como carbono orgânico total (COT), demanda química de oxigênio (DQO) e demanda bioquímica de oxigênio (DBO) (BURAL *et al.*, 2019; CHANGOTRA *et al.*, 2019a, 2020).

No estudo conduzido por Chu *et al.* (2021a) utilizou-se um efluente residual da produção de antibióticos como matriz para avaliação do potencial de descontaminação via radiólise. Os autores identificaram eritromicina, sulfametazolol e tetraciclina na matriz (Tabela 4.2). Os resultados apontaram que a radiólise, quando aplicada a uma mesma dose e taxa de dose, promove a seguinte ordem de decomposição: genes de resistência microbiana (GRMs) > antibióticos > atividade microbiana > DQO. Como se pode observar, o parâmetro DQO foi o mais resiliente frente ao processo, com apenas 10,3% de remoção ao se aplicar 50 kGy. Com isso, os autores se valeram da adição do peroximonosulfato (PMS) a fim de promover o aumento no abatimento da DQO e dos antibióticos, além de reduzir a dose aplicada. O objetivo foi atingido com sucesso, de modo que a adição de PMS possibilitou aumento de 21,7% na remoção do DQO, em comparação com o processo sem o uso do agente oxidante, aplicando-se metade da dose (25kGy).

Tabela 4.2 – Estudos reportados entre 2012 e 2022 acerca da degradação radiolítica de fármacos em matrizes reais via ^{60}Co e EBI.

Matriz	Fonte ionizante	Dose/ Taxa de dose	Fármacos (ng L ⁻¹) ^a	Parâmetros monitorados (mg L ⁻¹)			Combinação/intensificação de processos	Referência
				COT	DBO	DQO		
Água residual industrial (classe: antibióticos)	^{60}Co	5 a 50 kGy/ 11,8 kGy h ⁻¹	ERY = (2,5 ± 1,5) × 10 ⁶ SMX = (3,3 ± 4,3) × 10 ³ TC = (1,4 ± 4,3) × 10 ³	N.A.*	N.A.*	3200 ± 100	[PMS] ₀ = 10 e 50 mmol L ⁻¹	Chu <i>et al.</i> (2021a)
Água residual industrial	^{60}Co	2,5 a 100 kGy/ 10,9 kGy h ⁻¹	N.A.*	AR _{bco} – 2927 ± 102 AR _{aco} – 11840 ± 176	AR _{bco} – 6550 ± 180 AR _{aco} – 27010 ± 230	AR _{bco} – 12480 ± 235 AR _{aco} – 50933 ± 290	Coagulação/ radiólise/ tratamento biológico [H ₂ O ₂] ₀ = 0,01 a 0,75 mol L ⁻¹ [PS] ₀ = 0,05 a 0,20 mol L ⁻¹	Changotra <i>et al.</i> (2019)
Água residual industrial (classe: opioides)	^{60}Co	40 a 140 kGy/ 2,23 kGy h ⁻¹	N.A.*	N.A.*	16625 a 23670	30000 a 43078	Biológico + radiólise	Bural <i>et al.</i> (2010)
Água residual industrial (classe: antibióticos)	^{60}Co	5,10, 25 e 50 kGy/ 0,021 e 0,078 kGy h ⁻¹	ERY = 789,0 SMX = 67,0 TC = 600	N.A.*	N.A.*	290 ± 10	[PMS] ₀ = 10 mmol L ⁻¹ [H ₂ O ₂] ₀ = 10 mmol L ⁻¹	Chu <i>et al.</i> (2021b)

^a Compostos identificados na matriz estudada, não fortificadas com os compostos; AR_{bco} – água residual com baixa carga orgânica; AR_{aco} – água residual com alta carga orgânica; N.A.* – não avaliada; ERY = eritromicina; SMX = sulfametoxazol; TC = tetraciclina; CAF = cafeína; AIDNS = Anti-inflamatórios não esteroides; CBZ = carbamazepina; PMS = peroximonosulfato; PS = persulfato.

Tabela 4.2 (cont.) – Estudos reportados entre 2012 e 2022 acerca da degradação radiolítica de fármacos em matrizes reais via ^{60}Co e EBI.

Matriz	Fonte ionizante	Dose/ Taxa de dose	Fármacos (ng L ⁻¹) ^a	Parâmetros monitorados (mg L ⁻¹)			Combinação/intensificação de processos	Referência
				COT	DBO	DQO		
Água residual industrial	EBI	25 a 100 kGy/25 kGy h ⁻¹	N.A.*	AR _{bco} –	AR _{bco} –	AR _{bco} –	Coagulação/radiólise/tratamento biológico	Changotra <i>et al.</i> (2020a)
				2898 ±	6180 ±	11940 ±		
Afluentes – Estação de tratamento	EBI/ ^{60}Co	0,5 a 25 kGy/1200 e 600 kGy h ⁻¹ (EBI) 22,5 e 37,5 kGy h ⁻¹ (^{60}Co)	CAF = 800 ACE = 1000 AIDNS = 130 CBZ = 50 SMX = 35	AR _{aco} –	AR _{aco} –	AR _{aco} –	[H ₂ O ₂] ₀ = 0,01 a 0,75 mol L ⁻¹ [PS] ₀ = 0,05 a 0,20 mol L ⁻¹	Reinholds <i>et al.</i> (2017)
				12440 ±	25650 ±	52856 ±		
Água residual industrial (classe: hormônios contraceptivos)	^{60}Co	0,5 a 100 kGy/10,0 kGy h ⁻¹	LNG = 4,0 ± 0,31 GES = 0,66 ± 0,63	146	245	365	N.A.*	De Jesus <i>et al.</i> (2022)

^a Compostos identificados na matriz estudada, não fortificadas com os compostos; AR_{bco} – água residual com baixa carga orgânica; AR_{aco} – água residual com alta carga orgânica; N.A.* – não avaliada; ERY = eritromicina; SMX = sulfametoxazol; TC = tetraciclina; CAF = cafeína; AIDNS = Anti-inflamatórios não esteroides; CBZ = carbamazepina; PMS = peroximonosulfato; PS = persulfato.

A combinação e intensificação de processos é uma busca recente, a fim de complementar as lacunas de cada tecnologia e obter efluentes tratados com melhor qualidade. Changotra *et al.* (2020a) realizaram um estudo técnico e econômico da combinação dos processos de coagulação, radiólise e tratamento biológico aplicados a um efluente proveniente de uma indústria farmacêutica. Parâmetros como pH, dose absorvida, adição de agentes oxidantes (H_2O_2 e $Na_2S_2O_8$), TOC e COD foram monitorados no processo de radiólise via EBI. Além disso, ensaios de citotoxicidade e análise de custo foram realizadas a fim de verificar a aplicabilidade das possíveis combinações entre os processos químicos, radiólise e biológico. Entre os resultados observados, destacam-se a não formação de produtos tóxicos aos microrganismos avaliados (*Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*) e a estimativa de 0,67 USD m^{-3} para a aplicação do processo combinado (visando redução de 50% de DQO).

De fato, a degradação de contaminantes emergentes via radiólise da água mostra-se como uma alternativa promissora. No entanto, a avaliação do seu potencial de remoção para progestogênios, como o levonorgestrel (LNG) e gestodeno (GES), em diferentes matrizes, apenas foi discutida por De Jesus *et al.* (2022).

4.3 OBJETIVOS

Este capítulo tem como objetivo avaliar a radiólise da água mediada pelas fontes ionizantes ^{60}Co e EBI, quanto à degradação dos progestogênios levonorgestrel (LNG) e gestodeno (GES) em matrizes aquosas. Para isso, busca-se:

- a) Identificar e quantificar os progestogênios selecionados em uma amostra de efluente real, proveniente do processo de formulação de pílulas de contraceptivos, a fim de se determinar a concentração de trabalho;
- b) Avaliar o efeito das fontes ionizantes sobre a degradação do LNG e do GES;
- c) Investigar o papel das espécies (e^-_{aq} , H^\bullet e HO^\bullet) na remoção dos progestogênios;
- d) Estudar os impactos da degradação radiolítica dos progestogênios frente a ensaios ecotoxicológicos (*Daphnia similis*), citotoxicológicos (NIH-3T3) e atividade estrogênica *in-vitro* YES (*yeast estrogen screen* – *Saccharomyces cerevisiae*);

4.4 METODOLOGIA

4.4.1 Reagentes

Levonorgestrel (LNG, $C_{21}H_{28}O_2$, $\geq 98,0\%$) e gestodeno (GES, $C_{21}H_{26}O_2$, $\geq 98,0$) foram adquiridos da Zhejiang Xianju Pharmaceutical Co. Ltd. LNG e GES foram utilizados como padrões na análise cromatográfica e em todos os experimentos. Metanol de grau HPLC (MeOH), tert-butanol (t-BuOH) ($\geq 99,0\%$), fenol (C_6H_5OH) ($\geq 99,0\%$), ácido perclórico ($HClO_4$) (70%) e ácido acético (CH_3CO_2H) foram adquiridos da Sigma-Aldrich e utilizados sem purificação adicional. Foi utilizado oxigênio (O_2) com pureza de 99,5%. Água ultrapura com uma resistividade de $18,2 M\Omega cm^{-1}$, gerada em um sistema Milli-Q® (Millipore), foi utilizada para preparar as soluções sintéticas.

4.4.2 Matrizes aquosas

Para a degradação radiolítica dos progestogênios-alvo, foram preparadas quatro matrizes: (i) soluções aquosas dos contaminantes puros (LNG I e GES I); (ii) soluções aquosas dos contaminantes puros na presença de sequestradores (LNG II e GES II); (iii) soluções aquosas contendo ambos LNG e GES (MIX); (iv) efluente farmacêutico residual do processo de produção de contraceptivos orais (ERC). As concentrações iniciais e as fontes ionizantes aplicadas às matrizes são apresentadas na Tabela 4.3.

Tabela 4.3 – Concentrações iniciais de levonorgestrel (LNG) e gestodeno (GES) e fontes ionizantes aplicadas a cada matriz em estudo.

Matriz	[progestogênio] ₀ mg L ⁻¹	Fonte ionizante
LNG I	$0,080 \pm 0,001$	⁶⁰ Co
	$0,50 \pm 0,01$	⁶⁰ Co e EBI
	$1,70 \pm 0,08$	⁶⁰ Co
	$0,60 \pm 0,03$	⁶⁰ Co e EBI
GES I	$2,460 \pm 0,002$	⁶⁰ Co
	$4,54 \pm 0,01$	⁶⁰ Co
	$8,06 \pm 0,01$	⁶⁰ Co
LNG II	$1,70 \pm 0,08$	⁶⁰ Co
GES II	$8,02 \pm 0,04$	⁶⁰ Co
MIX	LNG = $1,70 \pm 0,01$ GES = $0,52 \pm 0,01$	⁶⁰ Co
ERC	LNG = $4,00 \pm 0,31$ GES = $0,66 \pm 0,63$	⁶⁰ Co

Todas as soluções sintéticas apresentadas na Tabela 4.3 tiveram como base o limite de solubilidade dos progestogênios e a concentração encontrada no efluente real. Os sistemas LNG I ($0,50 \text{ mg L}^{-1}$) e GES I ($0,60 \text{ mg L}^{-1}$), foram submetidos a ambas as fontes ionizantes, a fim de avaliar a eficiência dos processos de tratamento quanto à remoção dos compostos em estudo. As demais concentrações das soluções LNG I e GES I foram avaliadas frente ao tratamento selecionado, para verificar o efeito da variável concentração sobre a degradação radiolítica.

Os sistemas LNG II e GES II foram selecionados para investigar o papel das espécies reativas (e^-_{aq} , H^\bullet e HO^\bullet) a partir da adição de metanol, O_2 , tert-butanol e fenol às soluções (SHAH *et al.*, 2014; NISAR *et al.*, 2016), a fim de eliminar os radicais redutores (MILLER; WADLEY; WAITE, 2018; TROJANOWICZ *et al.*, 2018; TROJANOWICZ, 2020). Os sequestradores foram adicionados às soluções nas seguintes concentrações: $[MeOH] = 10,0 \text{ mol L}^{-1}$; $[t-BuOH] = 6 \text{ mol L}^{-1}$ (pH = 3,0, corrigido com solução 5 mol L^{-1} de $HClO_4$); $[fenol] = 1,0 \text{ mol L}^{-1}$.

O efluente residual do processo de produção de contraceptivos (ERC) foi amostrado em uma indústria farmacêutica localizada em Goiânia (Brasil), antes do tratamento biológico. A amostra foi coletada, armazenada em bombona de plástico e mantida a 20° C para posterior análise (Figura 4.2; APÊNDICE B – Tabela B1).



Figura 4.2 – Registro do momento da coleta do efluente residual do processo de produção de contraceptivos (ERC) (a) e amostra do ERC (b).

Observações visuais indicaram que a amostra ERC continha uma quantidade considerável de material em suspensão (Figura 4.2); assim, LNG e GES podem ser encontrados em solução e associados aos sólidos em suspensão, devido à baixa

solubilidade desses compostos em água (LNG = 8,12 mg L⁻¹, GES = 2,05 mg L⁻¹). As concentrações totais de LNG e de GES foram determinadas pela análise UFLC, para a qual as amostras de ERC foram previamente filtradas por seringa com membranas de 0,22 µm e concentradas de acordo com o protocolo SPE descrito na Seção 4.5.1.

4.4.3 Irradiação via fontes ionizantes

Os ensaios foram realizados em batelada usando duas fontes ionizantes, um acelerador de feixe de elétrons Dynamitron® a 37,5 kW e 1,4 MeV e uma fonte de alto nível ⁶⁰Co (irradiador multipropósito Cobalto-60) (Figura 4.3). Ambas as fontes estão localizadas no Centro de Tecnologia das Radiações (Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares - IPEN-CNEN/SP, São Paulo, Brasil).

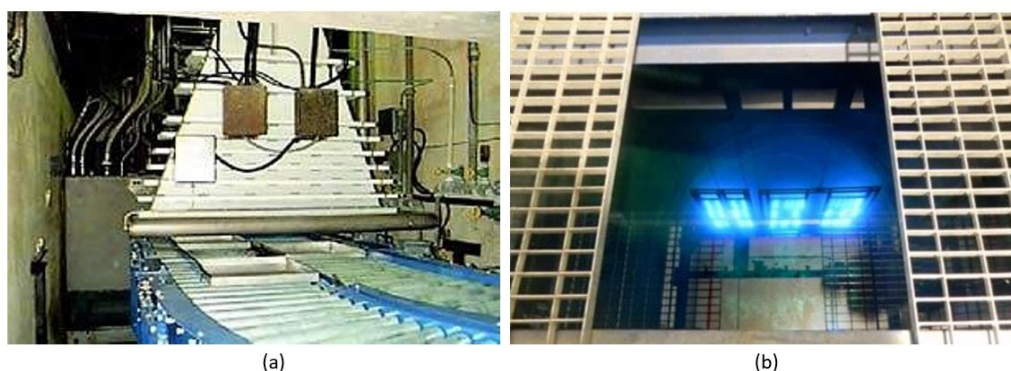


Figura 4.3 – (a) acelerador de elétrons Dynamitron® (IPEN, 2022). (b) Parte interna da câmara de irradiação do irradiador multipropósito de ⁶⁰Co.

As doses absorvidas foram medidas usando um dosímetro *Perspex Harwell Red Batch KZ-4034* com menos de 5% de variação. Para γ -radiólise, as soluções de progestogênios foram colocadas em frascos de vidro de 40 mL em triplicata e irradiadas em doses de 0,5 a 100 kGy, e taxas de dose de 2,5 e 10 kGy h⁻¹ (tempo de irradiação: 5-10 horas). Para os experimentos de irradiação por feixe de elétrons (EBI), as soluções foram colocadas em placas de Petri; foram utilizados 50 mL de amostra, com uma camada de líquido de máximo 4 mm de espessura. Destaca-se que o pH das amostras não foi ajustado, sendo que o pH inicial foi de $6,3 \pm 0,3$ para as soluções de ambos os progestogênios.

4.5 Métodos analíticos

4.5.1 Identificação e quantificação dos progestogênios

Para a identificação dos progestogênios na matriz real (ERC) se fez necessário o uso do espectrômetro de massas do tipo tempo de voo (LC-TOF-MS/MS). Para tal, a amostra foi nebulizada e ionizada à pressão atmosférica com sonda de eletropulverização (ESI) em modo positivo e negativo, operada a 4,5 kV. A interface da linha curva de dissolução (CDL) foi operada a 200 °C. A fragmentação das moléculas em modo de massa em *tandem* (MS/MS) foi realizada por dissociação induzida por colisão com N₂ (> 99,99%), com energia de dissociação induzida por colisão (CID) de 50%. Os cromatogramas e espectros de massas referentes à identificação dos hormônios LNG e GES no ERC são apresentados no APÊNDICE B – Figura B1.

As concentrações de GES e LNG foram monitoradas por cromatografia líquida ultra-rápida (UFLC) usando equipamento Shimadzu (LC 20AD) equipado com detector visível por UV (SPD 20A) e coluna C18 (ACE, 250 mm × 4,60 mm, 5 µm); apenas para a identificação dos hormônios no efluente farmacêutico residual do processo de produção de contraceptivos (ERC), foi necessário uso da espectrometria de massas (LC-TOF-MS/MS). O método isocrático, foi aplicado utilizando como fase móvel 70% de metanol e 30% de água contendo 1% v/v de ácido acético (SHEN *et al.*, 2018). Ambos os hormônios foram detectados a 244 nm. O volume de injeção da amostra, a temperatura do forno e a vazão foram de 20 µL, 40 °C e 1,0 mL min⁻¹, respectivamente. Sob estas condições, o tempo de retenção do GES e LNG foram de 8,0 e 10,0 min, respectivamente. Devido à baixa solubilidade do LNG (8,12 mg L⁻¹ em H₂O), soluções estoque (10 mg L⁻¹) foram preparadas em metanol e utilizadas no preparo de padrões. Duas curvas de calibração foram obtidas pela diluição das soluções estoque para obter os padrões de LNG e GES de 0,05-10,0 mg L⁻¹. O APÊNDICE B –Tabela B2 apresenta os parâmetros de validação das curvas de calibração.

As amostras sintéticas direcionadas aos ensaios de atividade estrogênica e o efluente farmacêutico residual do processo de produção de contraceptivos foram concentradas utilizando o cartucho C18 (SPE Strata 200 mg/3 mL). O protocolo SPE consistiu nas seguintes etapas: (i) acondicionamento dos cartuchos com 10 mL de metanol e 10 mL de água pura; (ii) percolação de 10 mL das amostras de progestogênios a 4 mL min⁻¹; (iii) limpeza com 10 mL de uma solução aquosa de metanol (2% v/v); e (iv) eluição

dos analitos com 2 mL de metanol. As recuperações da extração do LNG e GES foram $(91,60 \pm 0,04)\%$ e $(84,90 \pm 2,47)\%$, respectivamente (APÊNDICE B –Tabela B2).

4.6 Avaliação ecotoxicológica dos progestogênios

4.6.1 Ensaio de inibição aguda - *Daphnia similis*

Os ensaios foram realizados em colaboração com a equipe do Laboratório de Ensaio Biológicos e Ambientais do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN/CNEN-SP), com coordenação da Prof^a. Dr^a. Sueli Ivone Borrelly. A norma ABNT NBR 12713 (ABNT, 2016) apresenta a metodologia detalhada para a realização dos ensaios de toxicidade aguda utilizando organismos-teste do gênero *Daphnia*. O ensaio baseou-se na avaliação do efeito das soluções dos progestogênios LNG I e GES I, antes e após tratamento via radiólise. Para tal, foram utilizados neonatos entre 6 h e 24 h de idade, sendo esses expostos às soluções de progestogênio em concentrações de 6,25%, 12,5%, 25%, 50%, 75% e 100%, diluídas em água de cultivo (Figura 4.4). Após o período de adaptação na incubadora, foram adicionados cinco organismos-teste em cada tubo de ensaio. A exposição total foi de 48 h e o ensaio teve caráter estático, ou seja, sem alimentação aos microcrustáceos. A resposta foi obtida visualmente em função da mobilidade dos organismos-teste.

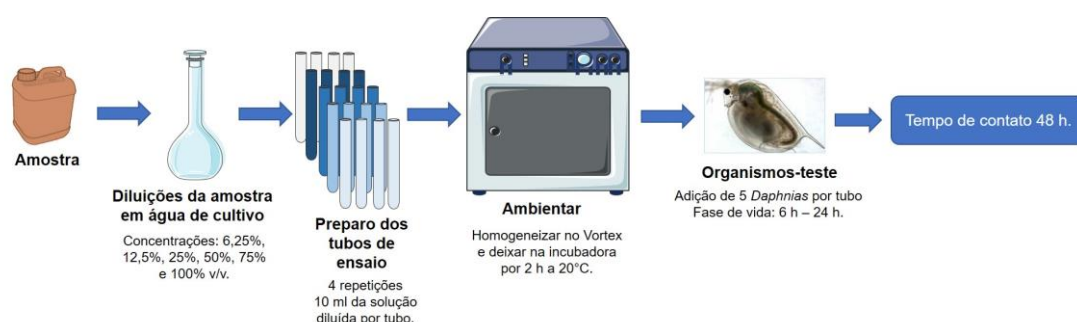


Figura 4.4 – Representação esquemática das principais etapas realizadas no ensaio ecotoxicológico agudo com *D. similis*.

O efeito das soluções avaliadas sobre a mobilidades dos organismos-teste foi expresso a partir da unidade tóxica (UT) (Equação 4.9). Os valores de CE_{50} foram obtidos pelo método Trimmed Spearman-Kärber, que representa a condição que proporcionou efeitos agudos em 50% dos organismos expostos (ABNT, 2016):

$$UT = \frac{100}{CE50} \quad (4.9)$$

4.6.2 Ensaio de citotoxicidade *in vitro* com células NIH-3T3

O ensaio de citotoxicidade *in vitro* baseia-se na avaliação da viabilidade celular após a exposição de substâncias como radiofármacos e nanopartículas (STEPNIK *et al.*, 2012; PANDURANGAN; VEERANGAN; KIM, 2014; OCAMPO *et al.*, 2015). Foram realizados em colaboração com a equipe do Laboratório de Cultura de Células/Radiobiologia do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares - IPEN/CNEN-SP, com coordenação do Prof. Dr. Daniel Perez Vieira. Os fibroblastos murinos NIH-3T3 (#CRL-1658) foram mantidos em meio RPMI-1640 (Gibco/BRL), suplementado com 10% de soro fetal bovino inativado por calor (Gibco nº 10106-169, lote nº 41F3271F), 100 U mL⁻¹ de penicilina e 100 µg mL⁻¹ de estreptomicina (Sigma-Aldrich Co).

As células foram semeadas em microplacas de 96 poços após 24 h ($1,0 \times 10^4$ células/poço). Em seguida, foram incubadas a 37 °C e 5% CO₂; o meio residual foi retirado e alíquotas de 100 µL das amostras dos progestogênios foram diluídas no meio RPMI e adicionados aos poços. A placa foi novamente incubada por mais 24 h, nas mesmas condições. Após o período de contato (24 h), os poços foram lavados com solução tampão PBS e preenchidos com 100 µL/poço da solução de CellTiter 96[®] Aqueous MTS (Promega). A placa foi incubada por 2 h e submetida a análise espectrofotométrica (Multiskan EX[®] - *Thermo Fisher Cientific*), no comprimento de onda 490 nm (Figura 4.5).

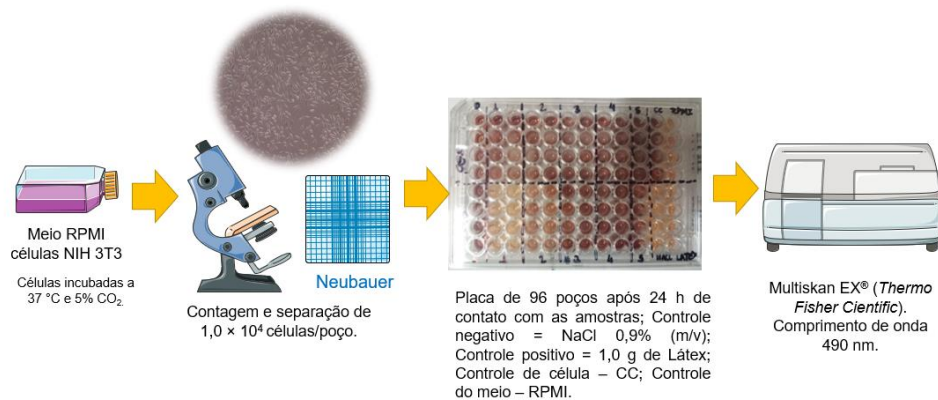


Figura 4.5 – Representação esquemática das principais etapas do ensaio de citotoxicidade *in vitro*.

4.6.3 Atividade estrogênica – *yeast estrogen screen* (YES)

O método *Yeast Estrogen Screen* (YES) com modificações (ARGOLO; GOMES; BILA, 2021) foi aplicado a fim de avaliar a estrogenicidade das soluções de LNG e GES, antes e após a radiólise. O YES, criado por Routledge e Sumpter (1996), baseia-se na aplicação da *Saccharomyces cerevisiae* modificada geneticamente com um receptor de estrógeno humano (hER). Os ensaios foram realizados em colaboração com a equipe do Laboratório de Engenharia Sanitária (LES) da Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ) com coordenação da Prof^a. Dr^a. Daniele Maia Bila.

Previamente ao ensaio, as amostras foram concentradas em cartuchos C18 (SPE Strata 200 mg/3 mL), seguindo o procedimento descrito na Seção 4.5.1. O bioensaio foi realizado em microplacas de 96 poços com a diluição dos extratos em etanol, obtendo-se assim padrões. O hormônio 17 β -estradiol (E2) foi usado como controle positivo para obter uma curva padrão na faixa de 1,33 a 2724 ng L⁻¹, enquanto o etanol foi usado como controle negativo (CN).

Na placa de teste foram adicionados 10 μ L de cada padrão de progestogênio, e evaporados; 200 μ L do meio de cultura contendo levedura e substrato cromogênico CPRG (do inglês *clorophenol red- β -D-galactopyranoside*). Após 72 h de incubação a 30 °C, a placa foi analisada no VersaMax (Molecular Devices[®]) em comprimentos de onda de 575 nm (para cor) e 620 nm (para turbidez).

Para a obtenção das curvas dose-resposta do E2 e das amostras, os valores de absorbância foram corrigidos a fim de descontar o efeito da turbidez causado pela presença da levedura, utilizando-se o software *Origin 2020* (Equação 4.10).

$$\begin{aligned} Abs_{corrigida} (amostra) \\ = Abs_{575} (amostra) - (Abs_{620} (amostra) - Abs_{620} (CN)) \end{aligned} \quad (4.10)$$

Outro parâmetro obtido a partir das curvas dose-resposta de estrogenicidade foi a concentração de efeito dos hormônios, ou seja, a concentração que permitiu 50% da resposta de CPRG, isto é, o índice CE₅₀.

4.7 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.7.1 Degradação radiolítica dos progestogênios

4.7.1.1 Efeito da fonte ionizante

As soluções de progestogênio (LNG I e GES I - Figura 4.6) foram submetidas à radiólise via EBI e irradiação gama (^{60}Co), com o intuito de verificar o efeito de cada fonte sobre os contaminantes, com relação a: (i) maior remoção e (ii) tempo de exposição.

A Figura 4.6 apresenta o decaimento das concentrações das soluções de progestogênios submetidas ao processo de degradação radiolítica via ^{60}Co e EBI, em doses de 1 a 10 kGy. Remoções de 65,4% e 96,0% de LNG e GES foram observadas, respectivamente, para dose de 1,0 kGy de irradiação gama. O LNG mostrou-se recalcitrante, com remoção máxima de 84% a 10 kGy e taxa de dose de 10 kGy h^{-1} . Por outro lado, maiores remoções dos progestogênios foram obtidas por EBI (94% e 98% para LNG e GES, respectivamente) para a mesma dose, devido à alta energia fornecida por esta fonte e condições operacionais, como a maior taxa de dose ($2,23 \text{ kGy s}^{-1} = 8028 \text{ kGy h}^{-1}$); além disso, o EBI também permite a realização de irradiações em tempos menores (0,5 s) (REINHOLDS *et al.*, 2017).

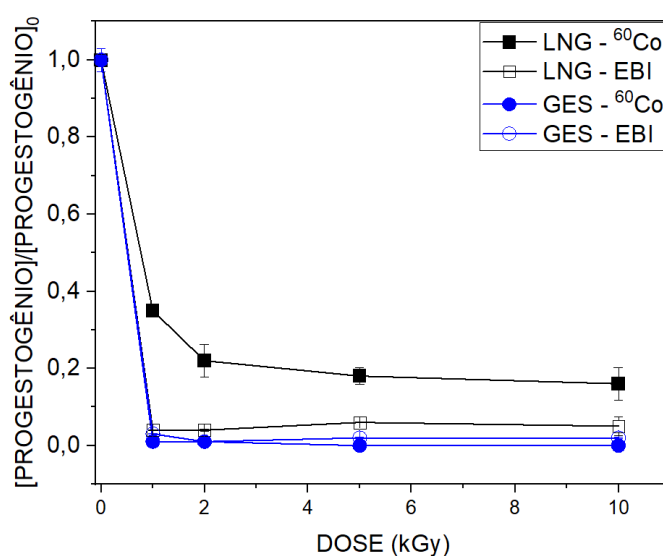


Figura 4.6 – Concentração relativa de LNG e GES em função da dose absorvida para as radiólises gama (^{60}Co) e EBI. Condições: $[\text{LNG}]_0 = 0,50 \pm 0,01 \text{ mg L}^{-1}$ e $[\text{GES}]_0 = 0,60 \pm 0,03 \text{ mg L}^{-1}$; taxa de dose: 10 kGy h^{-1} (γ -radiólise) e $2,23\text{-}10 \text{ kGy s}^{-1}$ (EBI). Barras de erro correspondem a $n = 3$ repetições.

Independentemente da fonte ionizante, a degradação radiolítica dos progestogênios mostrou relação direta entre o aumento da dose absorvida (1,0-2,0 kGy) e a eficiência de remoção.

A fim de elucidar o efeito distinto das fontes ionizantes sobre as soluções de progestogênios, foram calculados os rendimentos químicos por radiação (valores G), que indicam a eficiência da degradação radiolítica em diferentes condições. A Tabela 4.4 apresenta a relação entre eficiência de remoção, rendimento químico de radiação e constante de dose de pseudo-primeira ordem (k_{obs}) para LNG e GES. Além disso, observar-se que a remoção dos progestogênios LNG e GES, para ambas as fontes, foram crescentes em função do incremento de dose absorvida. Por outro lado, o rendimento químico de radiação foi decrescente, tendo em vista o aumento das doses, uma vez que o aumento da dose absorvida promove maior geração de radicais, resultando em maior percentual de remoção. Paralelamente, contudo, há aumento da competição entre as espécies reativas geradas, poluente-alvo e os subprodutos de degradação. Além disso, ocorre recombinação de espécies reativas, o que inibe o rendimento do processo apesar dos altos índices de remoção.

Sánchez-Polo *et al.* (2009) investigaram o uso de raios gama na mineralização de três antibióticos da classe dos compostos nitroimidazólicos em águas naturais. Os autores observaram aumento na porcentagem de remoção dos compostos-alvo e uma diminuição nos valores G em função do aumento da doses absorvidas, indicando que a eficiência do processo radiolítico diminuiu com o aumento do tempo de exposição. Estes resultados podem ser associados a duas hipóteses: (i) competição entre os compostos-alvo e radicais reativos; e (ii) competição entre os compostos-alvo e os subprodutos de degradação por espécies reativas

Wang e Wang (2021) avaliaram a degradação radiolítica do tiofeno, um contaminante refratário proveniente do processo de extração de carvão. Soluções de 5 mg L⁻¹ do poluente foram submetidas à radiólise gama via ⁶⁰Co para doses de 1 a 5 kGy. Os valores G obtidos também diminuíram em função do incremento da dose absorvida. As evidências obtidas a partir dos valores G por (HE; WANG; WANG, 2021) foram ao encontro do estudo de (SÁNCHEZ-POLO *et al.*, 2009), indicando a ocorrência de recombinação das espécies ativas, e assim, a redução dos valores de rendimento químico de radiação.

No presente estudo, o GES exibiu valores G e porcentagens de remoção superiores ao LNG (Tabela 4.4), cujo caráter recalcitrante, mesmo em altas doses (5-10 kGy), não foi afetada pela fonte ionizante. A constante de dose obtida para o GES, igual a $2,082 \text{ kGy}^{-1}$, é outro parâmetro que indica a facilidade de degradação radiolítica desse hormônio, valor duas vezes maior que o observada para o LNG ($0,473 \text{ kGy}^{-1}$).

Tabela 4.4 – Comparação da remoção do LNG e GES para as radiólises via ^{60}Co e EBI. Taxa de dose: 10 kGy h⁻¹ (γ -radiólise) e 2.23-10 kGy s⁻¹ (EBI); [LNG]₀ = 0,50 ± 0,01 mg L⁻¹; [GES]₀ = 0,60 ± 0,03 mg L⁻¹. Experimentos realizados em triplicata.

LNG								
FONTE IONIZANTE		^{60}Co			EBI			
Dose absorvida (kGy)	ER (%)	Valor G ($\mu\text{mol J}^{-1}$)	k_{obs} (kGy ⁻¹)	R^2	ER (%)	Valor G ($\mu\text{mol J}^{-1}$)	k_{obs} (kGy ⁻¹)	R^2
1,0	65,4 ± 0,1	0,010 ± 0,0001			96,0 ± 0,2	0,015 ± 0,0001		
2,0	77,7 ± 0,2	0,007 ± 0,0001	0,473 ± 0,010	0,994	95,8 ± 0,3	0,008 ± 0,0001	0,510 ± 0,030	0,646
5,0	81,7 ± 0,1	0,003 ± 0,0001			93,3 ± 0,2	0,003 ± 0,0001		
GES								
FONTE IONIZANTE		^{60}Co			EBI			
Dose absorvida (kGy)	ER (%)	Valor G ($\mu\text{mol J}^{-1}$)	k_{obs} (kGy ⁻¹)	R^2	ER (%)	Valor G ($\mu\text{mol J}^{-1}$)	k_{obs} (kGy ⁻¹)	R^2
1,0	99,4 ± 0,1	0,273 ± 0,0001			76,8 ± 0,1	0,064 ± 0,0000001		
2,0	98,7 ± 0,1	0,182 ± 0,0001	2,082 ± 0,109	0,964	78,7 ± 0,1	0,033 ± 0,0000001	1,036 ± 0,010	0,883
5,0	100,0*	0,074			94,1 ± 0,1	0,016 ± 0,0000001		

*Concentrações abaixo do LD (APÊNDICE B - Tabela B2). ER = Eficiência de remoção.

Como apresentado na Figura 4.6 e na Tabela 4.4, o uso de raios gama para induzir a degradação dos progestogênios via radiólise foi a alternativa mais eficaz em percentual de remoção. Por este motivo, o irradiador multipropósito de ^{60}Co foi selecionado como fonte ionizante padrão para investigar os efeitos da concentração inicial dos progestogênios, taxa de dose, ação de sequestradores, efeito da matriz e a na condução dos ensaios de toxicidade aguda, citotóxicos e atividade estrogênica.

4.7.1.2 γ radiólise – efeito da concentração e taxa de dose

Foi investigado o efeito da concentração inicial e da taxa de dose sobre a degradação radiolítica dos progestogênios, em soluções LNG I e GES I. A Figura 4.7 apresenta os perfis de degradação do LNG para diferentes concentrações iniciais (0,08, 0,5, e 1,70 mg L⁻¹). As soluções foram submetidas a duas taxas de dose, 2,5 kGy h⁻¹ (Figura4.7a) e 10,0 kGy h⁻¹ (Figura4.7b), e doses absorvidas de 0,5 a 100 kGy, sem aeração ou presença de sequestradores. A degradação radiolítica seguiu a cinética de pseudo-primeira ordem em relação à dose absorvida, como confirmado pelos gráficos de $-\ln([\text{LNG}]/[\text{LNG}]_0)$ vs. dose (Figura4.7).

Observa-se que a remoção radiolítica do sistema LNG I apresentou efeito decrescente frente ao incremento da dose absorvida. Como exemplo, ao aplicar 1,0 kGy a 2,5 kGy h⁻¹ para as soluções de 0,50 e 1,70 mg L⁻¹ de LNG, foram removidos 30,1% e 41,3%, respectivamente. Este comportamento é comum nos processos oxidativos e redutivos avançados, visto que na presença de maior concentração de compostos orgânicos, há a necessidade da formação de mais radicais ativos (KHAN *et al.*, 2019). Para a solução de 0,08 mg L⁻¹ (Figura 4.7) a concentração de LNG residual atingiu valores abaixo do limite de detecção (APÊNDICE B – Tabela B2), para todas as doses absorvidas e ambas as taxas de dose, considerando-se 100% de remoção do hormônio, nesta condição.

O sistema LNG I com concentração inicial de $0,50 \pm 0,01$ mg L⁻¹ resultou em constantes de dose de 0,8640 e 0,3907 kGy⁻¹ para 2,5 e 10,0 kGy h⁻¹, respectivamente. Por outro lado, para $[\text{LNG}]_0 = 1,70$ mg L⁻¹, foram obtidos valores de k_{obs} de 0,300 e 0,322 para 2,5 e 10,0 kGy h⁻¹, respectivamente. A Figura 4.7 também indica que para taxas de dose baixas, a remoção do LNG foi mais rápida; por exemplo, a aplicação de 10,0 kGy com 2,5 kGy h⁻¹ e 10,0 kGy h⁻¹ resultou em remoções de 98% e 86,5% do LNG, respectivamente. Khan *et al.* (2015) descreveram a influência positiva das baixas taxas

de dose nos processos ionizantes, promovendo redução nas reações de recombinação entre espécies reativas e o consequente aumento da remoção do poluente.

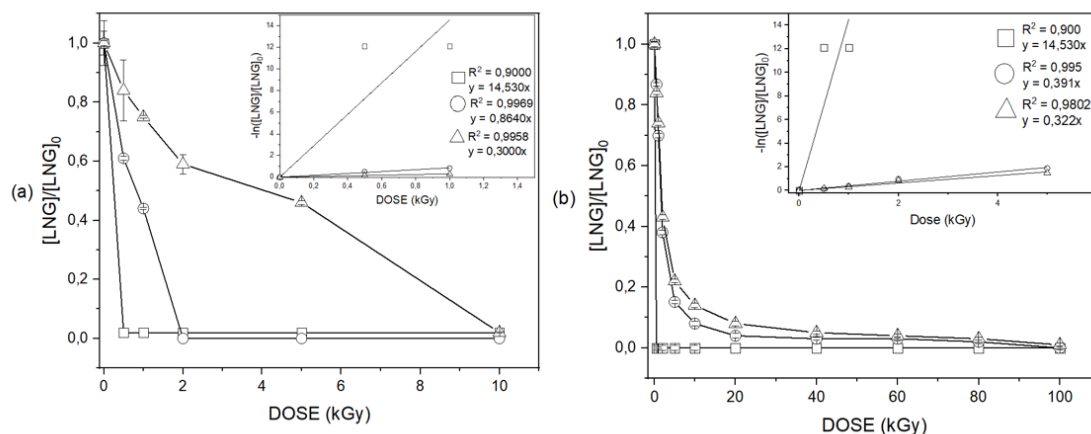


Figura 4.7 – Concentração relativa de LNG e ajuste de pseudo-primeira ordem em função da dose absorvida, gerada via γ -radiólise, para as taxas de doses: (a) 2,5 kGy h⁻¹ (b) 10 kGy h⁻¹. Condições: [LNG]₀ = 0,080 ± 0,001 mg L⁻¹ (□), 0,50 ± 0,01 mg L⁻¹ (○) e 1,70 ± 0,08 mg L⁻¹ (△). Experimentos realizados em triplicata.

Analogamente ao observado para a solução de LNG I, a eficiência de remoção para o GES diminuiu com o aumento da concentração inicial (Figura 4.8), devido à competição entre os radicais ativos, intermediários de degradação e o próprio hormônio (KHAN *et al.*, 2015). Considerando-se a solução de [GES]₀ = 2,46 mg L⁻¹, irradiada com 1,0 e 3,0 kGy, taxas de dose de 2,5 e 10,0 kGy h⁻¹, os valores de k_{obs} e as remoções percentuais obtidas foram de 2,206 e 2,022 kGy⁻¹, e 86,4% e 74,3%, respectivamente (Figura 4.8).

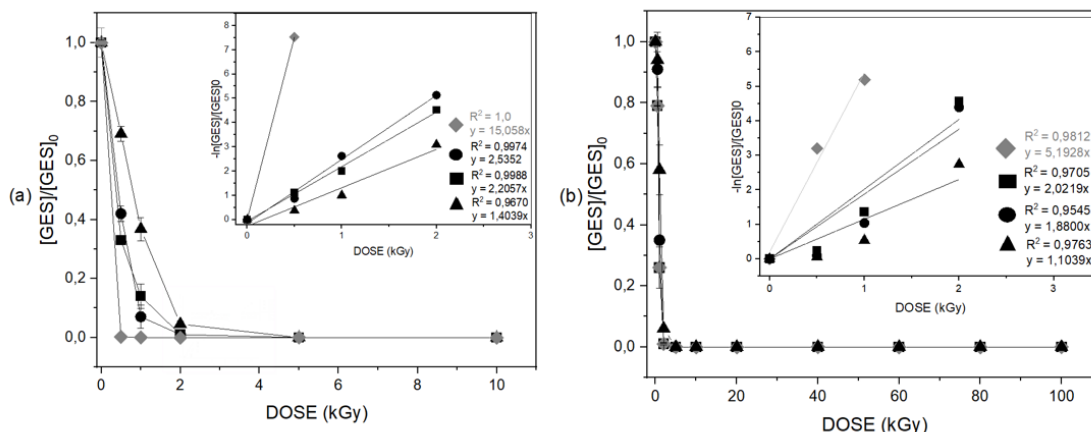


Figura 4.8 – Concentração relativa de GES e ajuste de pseudo-primeira ordem em função da dose absorvida gerada via γ -radiólise, para as taxas de doses: (a) 2,5 kGy h⁻¹ (b) 10 kGy h⁻¹. Condições: [GES]₀ = 0,60 ± 0,03 mg L⁻¹ (◆), 2,460 ± 0,002 mg L⁻¹ (■), 4,54 ± 0,01 mg L⁻¹ (●) e 8,06 ± 0,04 mg L⁻¹ (▲). Experimentos realizados em triplicata.

4.7.1.3 γ radiólise – papel das espécies HO[•], e_{aq}⁻, H[•] na degradação dos progestogênios

A radiólise das soluções LNG e GES II foi investigada na presença dos sequestrados MeOH, oxigênio, tert-BuOH e fenol, para direcionar a degradação dos progestogênios para as vias de redução ou oxidação. Como o uso da taxa de dose 2,5 kGy h⁻¹ resultou em constantes de dose mais altas (k_{obs}), 10 kGy h⁻¹ foi aplicada de forma padrão nesta etapa do estudo.

O papel de cada espécie foi avaliado frente ao percentual de remoção, ao valor G e ao k_{obs} (Tabela 4.5). O teste de Tukey foi aplicado aos dados da Tabela 4.5, usando o software *Origin 2020*, para identificar os sequestradores que promoveram efeitos estatisticamente significativos na degradação dos progestogênios com um nível de confiança de 95% (APÊNDICE B – Figura B2).

Tabela 4.5 – Efeito de sequestradores durante a γ -radiólise do LNG e GES II. Parâmetros observados: k_{obs} , valor G e eficiência de remoção. Condições experimentais: $[LNG]_0 = 1,70 \pm 0,08 \text{ mg L}^{-1}$; $[GES]_0 = 8,06 \pm 0,04 \text{ mg L}^{-1}$; $[MeOH]_0 = 10,0 \text{ mol L}^{-1}$; $[t\text{-BuOH}]_0 = 6,0 \text{ mol L}^{-1}$; $[fenol]_0 = 1,0 \text{ mol L}^{-1}$. Taxa de dose: 10 kGy h^{-1} ; dose absorvida: 5 kGy .

Sequestrador	Espécies consumidas	Espécies residuais	k_{obs} (kGy^{-1})		Eficiência de Remoção (%)		Valor G ($\mu\text{mol J}^{-1}$)	
			LNG	GES	LNG	GES	LNG	GES
Nenhum	Nenhuma	HO^\bullet , e_{aq}^- , H^\bullet	$0,322 \pm 0,040$	$1,104 \pm 0,070$	$77,8 \pm 0,5$	$99,5 \pm 0,2$	$0,0200 \pm 0,0010$	$0,2400 \pm 0,0001$
MeOH ^{a,b,c}	HO^\bullet e H^\bullet	e_{aq}^-	$0,793 \pm 0,050$	$0,558 \pm 0,020$	$97,7 \pm 0,6$	$92,2 \pm 0,2$	$0,0340 \pm 0,0002$	$0,0470 \pm 0,0003$
O ₂ ^{a,b,c}	e_{aq}^- e H^\bullet	HO^\bullet	$0,179 \pm 0,020$	$0,761 \pm 0,020$	$64,4 \pm 0,5$	$95,7 \pm 0,6$	$0,0090 \pm 0,0001$	$0,0480 \pm 0,0001$
t-BuOH ^{a,b,c} (pH 3)	HO^\bullet e e_{aq}^-	H^\bullet	$0,533 \pm 0,030$	$0,637 \pm 0,050$	$91,6 \pm 0,7$	$96,6 \pm 1,0$	$0,0130 \pm 0,0001$	$0,0480 \pm 0,0001$
Fenol ^{a,b,c}	HO^\bullet	e_{aq}^- , H^\bullet	$0,354 \pm 0,030$	$0,251 \pm 0,010$	$79,2 \pm 0,7$	$68,0 \pm 0,3$	$0,0110 \pm 0,0001$	$0,0340 \pm 0,0001$

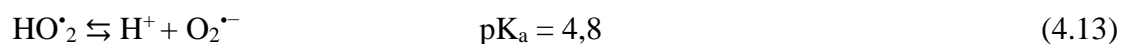
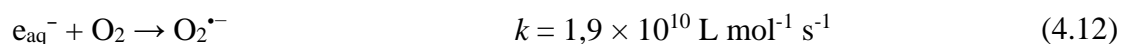
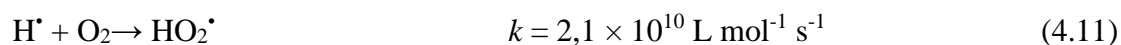
^{a,b,c} (KHAN *et al.*, 2015; NISAR *et al.*, 2016).

Como sugerido pelos resultados da Tabela 4.5, a degradação do LNG foi favorecida em condições de redução por reações com elétrons hidratados (e_{aq}^-) e átomos de hidrogênio (H^\bullet); de fato, a adição de MeOH e t-BuOH (pH 3) resultou em remoções de LNG iguais a $(97,7 \pm 0,6)\%$ e $(91,6 \pm 0,7)\%$, respectivamente, com constantes de dose, $(0,793 \pm 0,050) \text{ kGy}^{-1}$ e $(0,533 \pm 0,030) \text{ kGy}^{-1}$, respectivamente. O maior valor de G $(0,0340 \pm 0,0002 \text{ mol J}^{-1})$ também foi obtido usando 10 mol L^{-1} de MeOH como sequestrador; neste caso, e_{aq}^- ($E^\circ = -2,87 \text{ V EPH}$), gerados com um alto valor de G na radiólise da água ($0,27 \text{ mol J}^{-1}$, Equação 4.1), foi a única espécie redutora disponível. Esta espécie reage rapidamente por transferência de um elétron com substratos com potenciais de redução mais positivos, e também com radicais hidroxila e átomos de hidrogênio (OPPENLANDER, 2003).

Além disso, de acordo com Tang (2004) e Stefan (2017), MeOH consome tanto HO^\bullet como H^\bullet , com constantes de velocidade de segunda ordem de $9,7 \times 10^8 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ e $2,6 \times 10^6 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$, respectivamente. Por outro lado, os átomos de hidrogênio restantes no sistema contendo t-BuOH, que correspondem ao ácido conjugado de e_{aq}^- , apresentam potencial de redução ligeiramente menor ($E^\circ = -2,30 \text{ V EPH}$), reagem com substratos orgânicos por adição a ligações duplas ou por abstração de hidrogênio, produzindo radicais centrados no carbono (OPPENLANDER, 2003). Os valores de eficiência de remoção e de k_{obs} do LNG na presença de MeOH e t-BuOH são mais altos do que aqueles obtidos na ausência de sequestradores, ou seja, $(77,8 \pm 0,5)\%$ e $(0,322 \pm 0,040) \text{ kGy}^{-1}$, quando ambas as vias redutoras e oxidantes ocorrem de forma competitiva. A adição de fenol ao sistema reforça o papel desempenhado por e_{aq}^- e H^\bullet na degradação do LNG; entretanto, como a taxa de dose e a eficiência de remoção são estatisticamente iguais às aquelas obtidas na ausência de sequestradores (Figura B2), levanta-se a hipótese de que neste caso a concentração de sequestrador ($[\text{fenol}] = 1 \text{ mol L}^{-1}$) não foi alta o suficiente para suprimir completamente os radicais hidroxila gerados no meio de reação.

Na solução LNG II aerada, átomos de hidrogênio e elétrons hidratados são consumidos pelo oxigênio dissolvido, resultando no ânion radical superóxido ($O_2^{\bullet-}$) e seu ácido conjugado, o radical hidroperoxil (HO_2^\bullet) (Equações 4.11-4.13) que, juntamente com os radicais HO^\bullet restantes formados a partir da radiólise da água, podem atacar moléculas de LNG. Entretanto, como discutido anteriormente, esta via de reação, na presença de espécies oxidantes parece contribuir menos para a degradação do LNG,

resultando em baixa eficiência de remoção, constante de dose e valor G, ou seja, $(54,4 \pm 0,5)\%$, $(0,179 \pm 0,020) \text{ kGy}^{-1}$ e $(0,0090 \pm 0,0001) \text{ mol J}^{-1}$, respectivamente (Tabela 4.5).



Para o GES, os resultados da Tabela 4.5 indicam que a remoção mais eficaz foi obtida na ausência de sequestradores, resultando em constante de dose e valor G de $(1,104 \pm 0,070) \text{ kGy}^{-1}$ e $(0,2400 \pm 0,0001) \text{ mol J}^{-1}$, respectivamente; as maiores eficiências de remoção variaram de 92,2 a 99,5%, sendo estatisticamente equivalentes quando diferentes comparações são realizadas considerando os demais sequestradores estudados (APÊNDICE B – Figura B2).

Os menores valores de eficiência de remoção, constante de dose e valor G foram obtidos na presença de fenol, com $(68,0 \pm 0,3)\%$, $(0,251 \pm 0,010) \text{ kGy}^{-1}$ e $(0,0340 \pm 0,0001) \text{ mol J}^{-1}$, respectivamente. Neste caso, o fenol reage com HO^\bullet com uma alta taxa específica de reação bimolecular ($1,8 \times 10^{10} \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$), de modo que e_{aq}^- e H^\bullet são as principais espécies reativas remanescentes. Este resultado sugere que os radicais HO^\bullet exercem papel principal na degradação do GES, cujas moléculas apresentam uma dupla ligação adicional, favorecendo o ataque eletrofílico. Além disso, os valores de k_{obs} obtidos na presença de MeOH e t-BuOH, estatisticamente iguais com um nível de confiança de 95% (APÊNDICE B – Figura B2), também sugerem papel menos importante das espécies redutivas quanto à degradação do GES em comparação com o LNG. A mesma conclusão pode ser obtida considerando a constante de dose obtida para GES no sistema aerado, ou seja, $(0,761 \pm 0,020) \text{ kGy}^{-1}$ (Tabela 4.5). SHAH *et al.* (2014) também estudaram a adição de fenol na remoção do endossulfan por radiólise, resultando na remoção de 92%, enquanto que a remoção de contaminantes foi menor na presença do t-BuOH.

4.7.1.4 Efeito da matriz

A Figura 4.9 compara a degradação radiolítica do LNG e GES em diferentes matrizes de (soluções MIX e ERC), irradiadas a 10 kGy h^{-1} , com o objetivo de verificar o efeito da matriz sobre a eficiência da radiólise. Além disso, esta taxa de dose foi aplicada às soluções avaliadas nos ensaios de toxicidade aguda, atividade estrogênica e citotoxicidade.

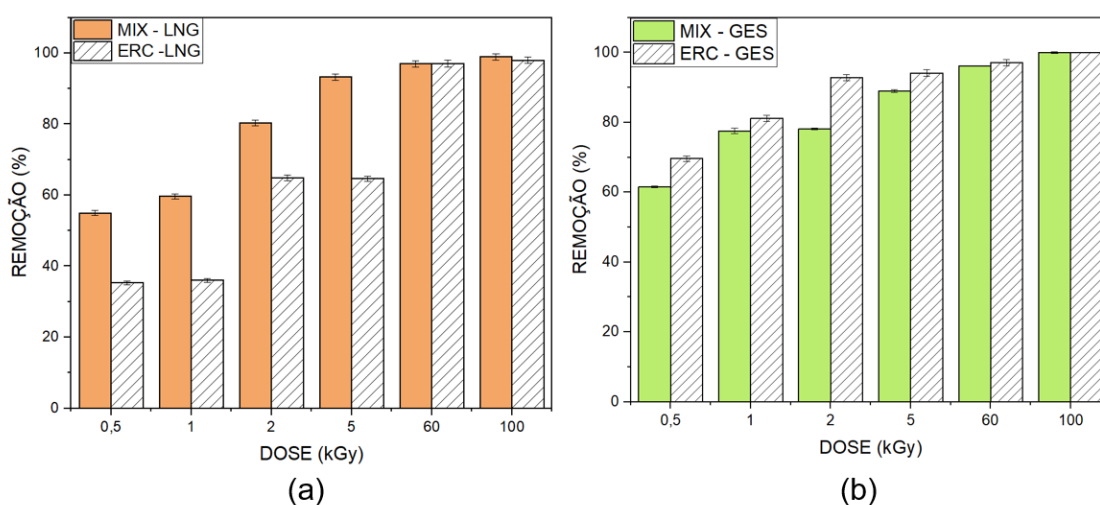


Figura 4.9 – Remoção percentual dos progestogênios estudados em diferentes matrizes, submetidas à radiólise γ com taxa de dose de 10 kGy h^{-1} e doses diferentes ($n = 3$). (a) LNG e (b) GES. MIX: solução aquosa contendo $[\text{LNG}]_0 = 1,70 \pm 0,08 \text{ mg L}^{-1}$ e $[\text{GES}]_0 = 0,52 \pm 0,03 \text{ mg L}^{-1}$. ERC: efluente residual do processo farmacêutico de produção de contraceptivos $[\text{LNG}]_{0, \text{ERC}} = 4,0 \pm 0,3 \text{ mg L}^{-1}$ e $[\text{GES}]_{0, \text{ERC}} = 0,66 \pm 0,63 \text{ mg L}^{-1}$, além de outros constituintes desconhecidos.

Como apresentado na Figura 4.9a, as máximas remoções de LNG foram alcançadas utilizando altas doses (60 e 100 kGy), para ambas as matrizes, ou seja, 98% (MIX) e 99% (ERC). Vale destacar que para as doses de 0,5 e 2,0 kGy obtiveram-se remoções de 55,0% e 80,3%, respectivamente. Novamente, o LNG apresentou uma maior recalcitrância frente ao processo de degradação para ambas as matrizes, comparado com o GES, principalmente em baixas doses (0,5-5,0 kGy), o que pode ser explicado pela complexidade das matrizes, em que a competição entre espécies reativas é maior do que a existente em soluções modelo. Por outro lado, na Figura 4.9b observa-se que as remoções de GES nas matrizes-alvo foram superiores a 60%, mesmo para baixas doses.

Nasuhoglu *et al.* (2012) avaliaram a remoção de LNG em diferentes matrizes (água pura, efluente farmacêutico real e efluente simulado), obtendo remoções máximas de 55% e 76% no efluente real por processos fotocatalíticos e fotolíticos, respectivamente. Por outro lado, Olmez-Hanci *et al.* (2020) investigaram a viabilidade de ozônio e ozônio combinados com H₂O₂ (peroxone) para o tratamento de quatro efluentes diferentes, incluindo efluentes farmacêuticos, alcançando remoções de GES iguais a 100% e 80%, respectivamente, mesmo em uma matriz complexa contendo mais de 17 compostos endócrinos. Tais resultados corroboram os resultados do presente trabalho quanto ao fato do LNG apresentar caráter mais recalcitrante que o GES, mesmo quando diferentes processos de oxidação avançada são empregados.

4.7.2 Alterações ecotóxicológicas nas matrizes tratadas via radiólise

4.7.2.1 Efeito ecotoxicológico agudo

As soluções LNG I e GES I foram submetidas à avaliação ecotoxicológica aguda para o organismo de teste *D. similis*, cuja mobilidade foi avaliada após exposição de 48 h dos organismos às amostras. Os resultados são expressos a partir do parâmetro UT em função da dose absorvida (Figura 4.10), para as soluções antes e após a radiólise gama. De acordo com a classificação proposta por Persoone *et al.* (2003) as soluções não irradiadas de LNG e GES mostraram toxicidade aguda ($1 < UT < 10$) para o organismo de teste, com valores de UT iguais a $5,6 \pm 1,7$ e $2,9 \pm 1,8$, respectivamente; os valores de CE₅₀ (%) correspondentes para as soluções LNG I e GES I não irradiadas foram $(17,9 \pm 1,7)\%$ v/v e $(35,0 \pm 1,8)\%$ v/v, respectivamente.

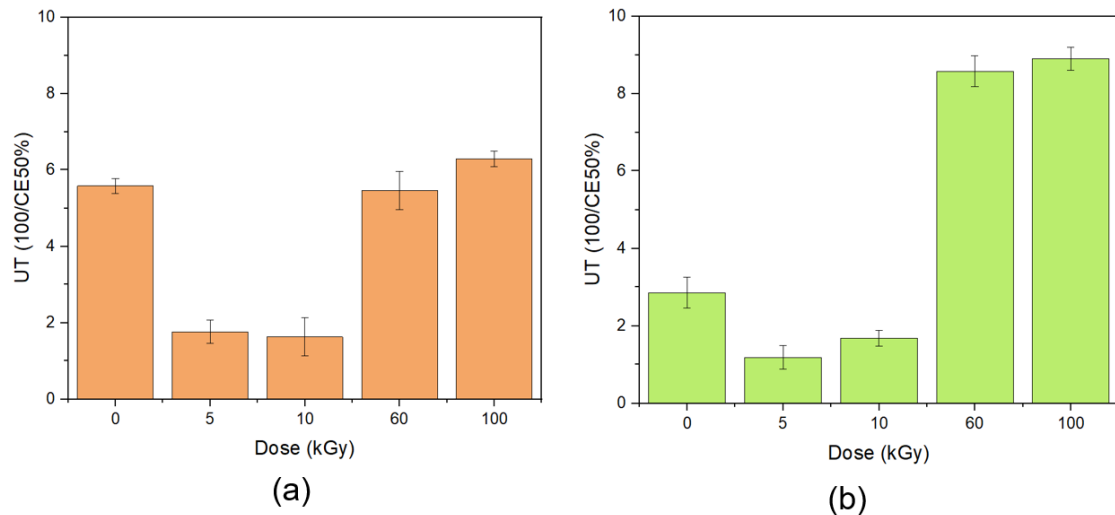


Figura 4.10 – Resultados de toxicidade aguda em unidade tóxica ($UT = 100/CE_{50\%}$) para *D. similis* antes e após a radiólise gama de soluções de progestogênios irradiadas a 5, 10, 60 e 100 kGy, à taxa de dose de 10 kGy h⁻¹. (a) $[LNG]_0 = 1,70 \pm 0,08 \text{ mg L}^{-1}$; (b) $[GES]_0 = 8,06 \pm 0,01 \text{ mg L}^{-1}$. Medidas realizadas com soluções LNG I e GES I. Os valores correspondem a uma média de dez repetições.

De acordo com a Figura 4.10, observa-se que a degradação radiolítica do LNG em baixas doses (5 e 10 kGy) promoveu uma diminuição da toxicidade de cerca de 32% em comparação com a toxicidade inicial. Por outro lado, o uso de altas doses levou a toxicidade residual a atingir níveis próximos aos encontrados na solução não irradiada.

No caso do GES (Figura 4.10b), entretanto, a irradiação a 5 kGy atingiu 41,8% de remoção da toxicidade, enquanto que para 60 e 100 kGy foi observado um aumento de três vezes na toxicidade aguda ($8,6 \pm 1,7$ e $8,9 \pm 1,7$). Para ambos os progestogênios, o aumento nos valores de CE_{50} (% v/v) e UT para doses mais altas está relacionado à formação de subprodutos mais tóxicos que o composto inicial. Tais resultados são aqui observados pela primeira vez.

Tominaga *et al.* (2021) avaliaram o uso de EBI para degradar ácido acetilsalicílico e fluoxetina em soluções sintéticas de 10 mg L⁻¹. A irradiação foi conduzida em doses de 1,0, 2,5, e 5,0 kGy. A degradação radiolítica foi avaliada para soluções dos compostos puros e em mistura. Segundo os autores, a diminuição da toxicidade aguda para *D. similis* após irradiação das misturas, nas doses de 1,0 e 2,5 kGy, foi de cerca de 54,4% e 57,4%, respectivamente. Entretanto, o uso de 5 kGy resultou em aumento de duas vezes do valor de UT, sugerindo que o uso de altas doses pode levar à formação de subprodutos tóxicos, como também observado no presente estudo.

4.7.2.2 Efeito citotóxico sobre células NIH-3T3-L1

A citotoxicidade das soluções LNG e GES foi investigada antes da radiólise, dissolvendo os respectivos hormônios no meio RPMI para atingir as concentrações de 0,005 a 1,0 mg L⁻¹ (LNG) e de 0,002 a 8,0 mg L⁻¹ (GES). A partir da Figura 4.11 pode-se observar que a viabilidade da célula NIH-3T3-L1 em função da log([progestogênio]₀) foi distinta entre o LNG e o GES. A partir deste comportamento distinto, verificou-se que as concentrações de LNG causaram efeitos citotóxicos a 50% e 90% das células expostas foram iguais a 0,45 mg L⁻¹ (CI₅₀) e 0,24 mg L⁻¹ (CI₉₀), respectivamente. Por outro lado, nenhum efeito citotóxico foi identificado para as soluções contendo GES em relação às células NIH-3T3 (Figura 4.11b).

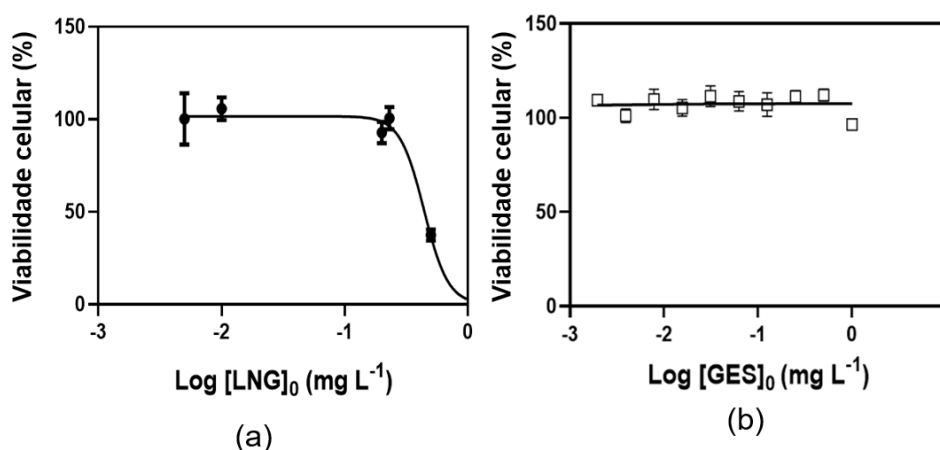


Figura 4.11 – Efeito das concentrações de LNG (a) e GES (b) quanto à viabilidade de células NIH-3T3-L1, expressa como a porcentagem de sobrevivência de células em comparação com controle não irradiado (viabilidade celular = 100%). Os valores correspondem a uma média de oito repetições.

Possíveis alterações nas células NIH-3T3-L1 decorrentes da degradação dos progestogênios via γ -radiólise, em soluções sintéticas e no efluente farmacêutico residual do processo de produção de contraceptivos (ERC), foram avaliados para as doses absorvidas de 5, 10, 60 e 100 kGy, a uma taxa de dose de 10 kGy h⁻¹. De acordo com a Figura 4.12a, a degradação radiolítica de soluções LNG I, em doses de 5 a 100 kGy, resultou em aproximadamente 100% de viabilidade celular, indicando a redução da citotoxicidade inicial e o potencial da irradiação em degradar o hormônio LNG em tais doses sem formação de subprodutos nocivos às células de teste. Além disso, para todas as doses avaliadas, as soluções de GES em ERC não resultaram na formação de

subprodutos citotóxicos, uma vez que a viabilidade celular permaneceu próxima de 100% (Figura 4.12).

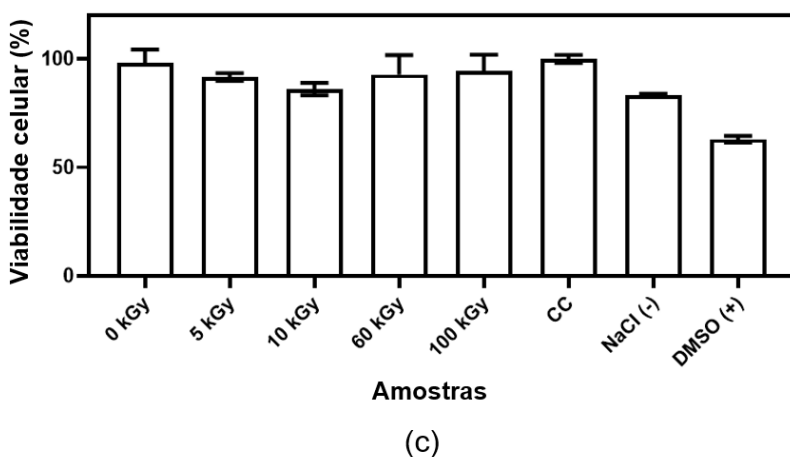
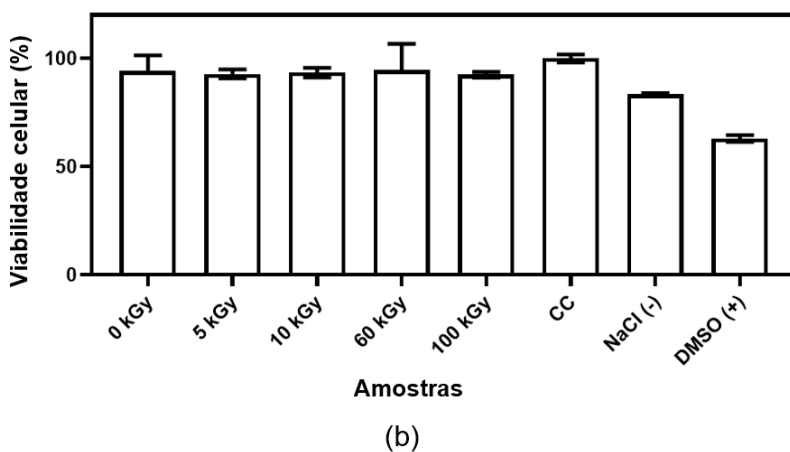
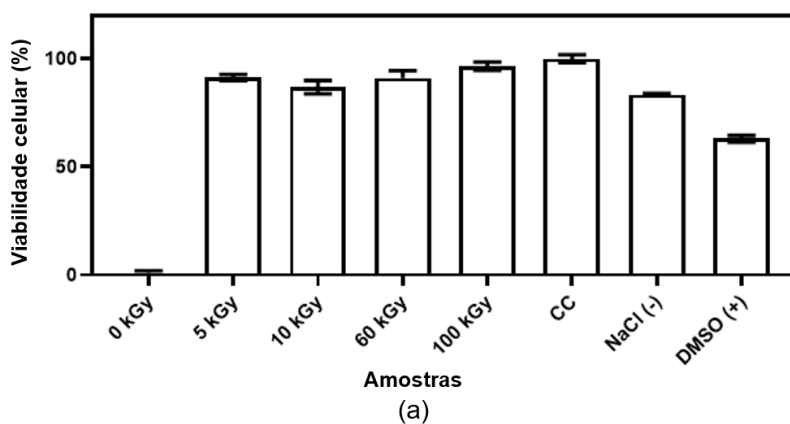


Figura 4.12 – Viabilidade das células NIH-3T3-L1 expostas às soluções LNG I (a), GES I (b) e ERC (c) irradiadas com 0, 5, 10, 60 e 100 kGy, a uma taxa de dose de 10 kGy h⁻¹. Valores expressos como a porcentagem de sobrevivência de células em comparação com o controle (CC) não irradiado (viabilidade celular = 100%). Os valores correspondem a uma média de oito repetições.

É importante observar que não há registros na literatura sobre o uso de células NIH-3T3-L1 para avaliar a citotoxicidade dos progestogênios em estudo.

Cavalcante *et al.* (2013) investigaram a atividade antineoplásica do cloridrato de mitoxantrona (MTX) usando células de fibroblastos de camundongos NIH-3T3-L1. Os autores avaliaram o uso de foto-Fenton e UV/H₂O₂ para remover MTX (0,07 mmol L⁻¹) de soluções sintéticas. O ensaio biológico permitiu avaliar o efeito do MTX quanto à inibição do crescimento das células-alvo, que se mostrou proporcional ao aumento da concentração do composto, com inibição de 87% a 250 µg mL⁻¹. A concentração inibitória (CI₅₀) foi de 3,29 µg mL⁻¹ para o MTX, demonstrando sua toxicidade para as células NIH-3T3-L1. Por outro lado, quando expostas às soluções tratadas, as células-alvo mostraram 100% de viabilidade, sugerindo a ausência de subprodutos citotóxicos.

4.7.2.3 Atividade estrogênica

Conforme descrito na Seção 4.6.3, o hormônio E2 foi utilizado como padrão para obter uma curva dose-resposta (APÊNDICE B - Figura 3B(a)). Este procedimento se faz necessário a fim de verificar a sensibilidade da levedura à substância padrão, o que permitiu também a determinação do valor de EC₅₀ correspondente (98,4 ng L⁻¹).

Para os progestogênios, foram obtidas curvas dose-resposta (Figura 4.13), a fim de identificar a concentração de efeito sobre 50% dos organismos-teste (CE₅₀), $7,52 \pm 0,69 \times 10^6$ ng L⁻¹ (LNG) e $1,08 \pm 0,59 \times 10^6$ ng L⁻¹ (GES). Comparando-se com o padrão estradiol, nota-se que os progestogênios possuem baixa atividade estrogênica, sendo os valores de EC₅₀ do LNG e do GES, 70000× e 10000× menores, respectivamente.

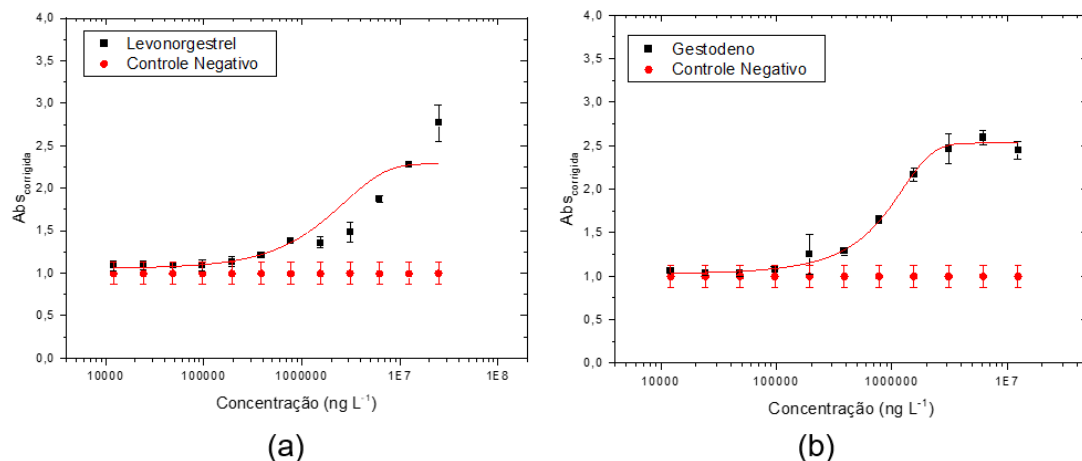


Figura 4.13 – Curva dose-resposta para o LNG (a) e o GES (b). Faixas de concentração: [LNG] = $1,48-2,48 \times 10^7$ ng L⁻¹; [GES] = $1,48-2,48 \times 10^7$ ng L⁻¹. Dados ajustados conforme a função logística simétrica no cálculo de equivalentes de estradiol (E2-EQ).

Runnalls *et al.* (2013) investigaram efeitos adversos dos progestogênios sintéticos, entre eles, o levonorgestrel e o gestodeno. Além da avaliação sobre os aspectos reprodutivos dos peixes *Fathead minnow* (*Pimephales promelas*) também foram realizados ensaios *in vitro* para verificação da atividade estrogênica, androgênica e progestogênica dos hormônios selecionados. O ensaio YES permitiu observar que a maioria dos progestogênios investigados possui baixa ou nenhuma atividade estrogênica, a exemplo da drospirenona. Para o LNG e o GES, os autores verificaram que a estrogenicidade inicial foi $5.000\times$ e $20.000\times$ menor que a observada para o estradiol, respectivamente.

A estrogenicidade das soluções tratadas via radiação gama também foi avaliada a partir do ensaio YES em função da dose absorvida (Tabela 4.6). No caso do LNG ($[LNG]_0 = 1,70 \pm 0,08$ mg L⁻¹), o tratamento com γ -radiólise utilizando 0,5 kGy e 2,0 kGy h⁻¹ resultou em um aumento de 1,3 e 2 vezes da resposta estrogênica, o que está associada aos produtos de transformação formados após 16% de degradação do hormônio. Por outro lado, o uso de doses mais altas, para as quais foram obtidas remoções de LNG de 77,5% (5 kGy) e 86,4% (10 kGy) (Figura 4.6), permitiu que a atividade estrogênica fosse removida a valores abaixo do limite de detecção do ensaio YES (1,2 a 4,7 ng L⁻¹ E2-EQ).

Tabela 4.6 – Resultados da atividade estrogênica (E2-EQ) antes e após γ -radiólise de soluções de progestogênios irradiadas a 0,5, 5 e 10 kGy, a uma taxa de dose de 10 kGy h⁻¹. [LNG]₀ = 1,70 ± 0,08 mg L⁻¹; [GES]₀ = 8,06 ± 0,01 mg L⁻¹; [LNG]_{0,ERC} = 4,00 ± 0,31 mg L⁻¹ e [GES]_{0,ERC} = 0,66 ± 0,63 mg L⁻¹.

Dose (kGy)	E2-EQ (ng L ⁻¹)		
	LNG	GES	ERC
0,0	163,0 ± 41,0	367,0 ± 166,0	190 ± 67,0
0,5	215,0 ± 2,0	2016 ± 11,0	< LD*
2,0	359,0 ± 10,0	< LD*	< LD*
5,0	< LD*	13191 ± 1980,0	433,0 ± 29,0
10,0	< LD*	776,0 ± 12,0	21905,0 ± 18079,0

*LD = 1,2 a 4,7 ng L⁻¹ E2-EQ. ERC = efluente residual do processo farmacêutico de produção de contraceptivos.

Por outro lado, foram obtidos aumentos de 5 e 28 vezes na estrogenicidade residual das soluções de GES em doses baixas como 0,5 e 5,0 kGy, respectivamente;. Nesses casos, foram obtidas remoções do hormônio de cerca de 6% e 99,5%, respectivamente, destacando-se assim o notável impacto dos subprodutos formados a partir de vias combinadas da degradação oxidativa e redutora quanto aos valores de E2-EQ. Os resultados sugerem ainda que esses produtos foram degradados a 10 kGy, resultando em cerca de 94% de redução na atividade estrogênica da solução; no entanto, seriam necessárias doses mais altas para atingir valores de E2-EQ abaixo do limite de detecção do ensaio. A estrogenicidade da solução GES II irradiada com 2 kGy apresentou valores abaixo do LD do ensaio YES, tendo em vista alta remoção (98,9%) e a ausência de formação de produtos estrogênicos, o que poderia indicar uma condição ideal de operação para tal solução.

Em contrapartida, para a matriz real (ERC), a atividade estrogênica inicial atingiu um valor de 190,0 ± 67,0 ng L⁻¹ E2-EQ, apesar de que em sua curva dose-resposta não foi possível permitiu determinar o EC₅₀ para tal amostra (APÊNDICE B- Figura B3b). Conforme apresentado na Tabela 4.6, após o processo radiolítico com doses de 5 e 10 kGy houve aumento da estrogenicidade para 433,0 ± 29,0 ng L⁻¹ e 21905,0 ± 18079,0 ng L⁻¹, respectivamente. Tal resultado confirma, novamente, que ainda que o emprego de até 10 kGy permita degradar substancialmente os poluentes existentes, com remoções de 82,6% (LNG) e 92,2% (GES), a qualidade da matriz tratada em termos de estrogenicidade residual é comprometida, devido à presença de demais contaminantes no ERC, como corantes (Figura 4.2). Todavia, deve-se destacar que o efluente avaliado neste trabalho não foi previamente tratado por quaisquer métodos convencionais, tais como coagulação

ou tratamento biológico (Changotra *et al.*, 2019), fato que impactou na atividade estrogênica, sendo uma matriz com alta carga orgânica (DQO 13082 mg_{O2} L⁻¹, COT 1691 ± 22 mg_C L⁻¹).

4.8 CONCLUSÕES

A identificação e quantificação dos hormônios progestogênicos levonorgestrel (LNG) e gestodeno (GES) no efluente farmacêutico residual do processo de produção dos contraceptivos permitiu a condução dos demais objetivos estabelecidos no início deste capítulo.

A radiação gama e a radiação por feixe de elétrons mostraram-se eficazes na degradação radiolítica de LNG e GES, em diferentes matrizes aquosas. A radiação gama provou ser a melhor fonte, com total remoção de LNG e GES, em função da concentração inicial, dose absorvida e taxa de dose.

A influência da dose absorvida foi conduzida a partir do monitoramento dos hormônios, em que doses de até 10 kGy promoveram remoções abaixo de seus respectivos limites de detecção segundo o método cromatográfico empregado (0,02 e 0,06 mg L⁻¹ para LNG e GES, respectivamente). A concentração inicial de hormônios impactou a eficiência de remoção, devido à competição por espécies reativas. O comportamento cinético da degradação radiolítica, para ambos os hormônios, corresponde ao perfil de pseudo-primeira ordem, que permitiu a determinação das constantes de dose.

A radiólise traz uma vantagem frente aos demais processos oxidativos avançados, visto que em uma mesma reação promove a geração de espécies oxidativas e redutivas. O estudo do papel de cada espécie foi realizado com a adição de agentes sequestradores, como o metanol (10 mol L⁻¹), que consome radicais hidroxila (HO[•]) em solução e assim permite avaliar a interação das espécies redutoras (H[•] e e_{aq}⁻) com os poluentes-alvo. Esta condição experimental, por exemplo, indicou que o LNG está mais sujeito a uma rota de degradação redutiva do que oxidativa. Por outro lado, no caso do GES ambas as rotas parecem ser operantes.

A partir dos resultados obtidos, observou-se que a degradação dos progestogênicos no ERC foi novamente superior para o GES; no entanto, ao se utilizarem 60 e 100 kGy, ambos os hormônios atingiram remoções acima de 98%.

Com relação à toxicidade aguda para *D. similis*, soluções não irradiadas de LNG e GES foram classificadas como agudamente tóxicas. Curiosamente, a toxicidade das soluções após γ -radiólise foi dependente da dose. Por exemplo, as soluções de GES mostraram uma diminuição de 41,8% na toxicidade a 5 kGy e um aumento de três vezes

a 60 kGy e 100 kGy, o que foi relacionado aos produtos de transformação formados em cada caso.

O caráter citotóxico inicial das células LNG para células NIH-3T3-L1 foi removido via radiólise da água, enquanto as soluções GES não irradiadas ou irradiadas não mostraram nenhum efeito citotóxico. Finalmente, a evolução da atividade estrogênica, avaliada pelo ensaio *Yeast Estrogen Screen* (YES), provou ser fortemente dependente do hormônio e da dose aplicada, que pode estar relacionada aos produtos de transformação gerados pelo caminho de degradação prevalente em cada caso.

CAPÍTULO V

PROCESSO ELETROQUÍMICO OXIDATIVO
AVANÇADO: OXIDAÇÃO ANÓDICA

5. PROCESSOS OXIDATIVOS AVANÇADOS ELETROQUÍMICOS³

Os processos oxidativos avançados eletroquímicos avançados (POAE) têm sido avaliados como alternativa para degradação de contaminantes orgânicos desde a década de 1970, em que ânodos de PbO₂ foram utilizados para decomposição de compostos fenólicos (NILSSON; RONLÁN; PARKER, 1973). Desde então os POAE têm sido estudados como alternativa de tratamento de águas residuais, uma vez que possuem diversas vantagens em relação a outros processos, tais como: remediação de distintas matrizes mediada por reações envolvendo elétrons, um “reagente limpo”; alta eficiência energética; facilidade de automação; fácil manuseio; segurança de operação (condições amenas de temperatura e pressão); versatilidade e flexibilidade, dada a facilidade de combinação de processos (SIRÉS *et al.*, 2014; GARCIA-SEGURA; OCON; CHONG, 2018; NABGAN *et al.*, 2022). Em geral, estes processos não requerem a adição de produtos químicos adicionais (ao se tratar de efluentes), o que pode impactar positivamente o custo e a baixa geração de resíduos (Figura 5.1).

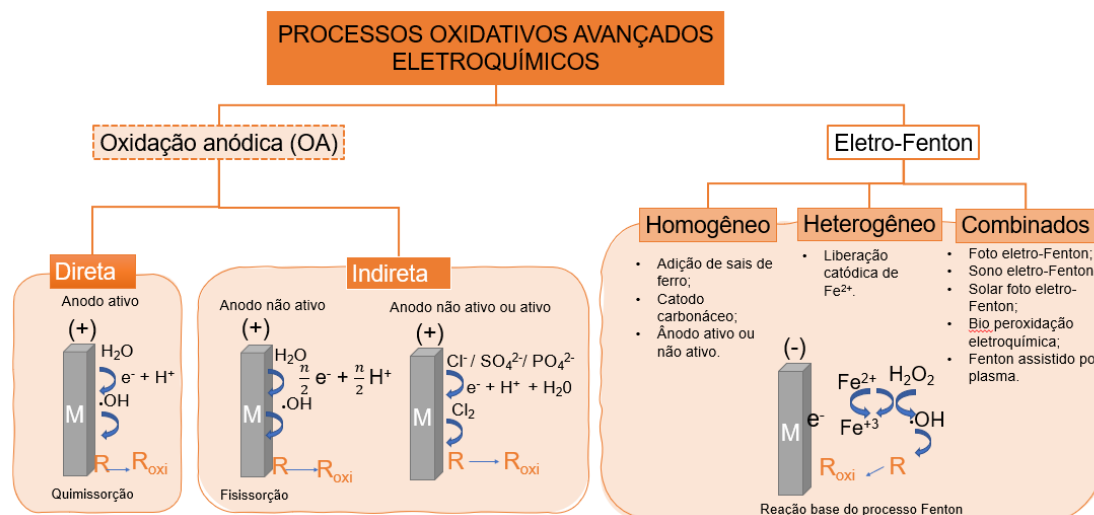


Figura 5.1 – Representação esquemática dos tipos de POAE aplicados à remediação de águas residuais.

Como se pode observar na Figura 5.1, o fator determinante dos POAE é o eletrodo, pois será a partir deste que a energia elétrica promoverá reações químicas. A classificação dos processos oxidativos eletroquímicos avançados se dá a partir do eletrodo e da composição do eletrólito, que permitirá a formação de agentes oxidantes específicos,

³ Capítulo baseado no manuscrito publicado no periódico *Water*, v. 15, 61, 2023. <https://doi.org/10.3390/w15010061> (Anexo B).

como espécies cloradas ou radicais sulfato (SIRÉS *et al.*, 2014; GARCIA-SEGURA; OCON; CHONG, 2018; NABGAN *et al.*, 2022).

5.1 Oxidação anódica

A eletrogeração de radicais HO[•] na oxidação anódica ocorre em duas vias: (i) ativação da água por adsorção dissociativa, (ii) descarga eletrolítica da água. A primeira condição reacional, quando realizada em meio ácido, dá-se pela adsorção e dissociação da água na superfície do eletrodo (M) (5.1), seguida pela descarga do hidrogênio (5.2) e por fim pela quimissorção do radical HO[•] no eletrodo (5.3) (CIEŹCIWA; FOTI; COMNINELLIS, 2010).



As Equações 5.1-5.3 se referem às reações que ocorrem em potenciais anódicos inferiores ao potencial de oxidação da água 1,23 V (EPH), denominados também como oxidação anódica direta. No entanto, deve-se destacar que esse processo reacional requer o uso de eletrodos classificados como “ativos”, a exemplo do eletrodo de Pt-Ru, no qual a ativação da água pode ser alcançada em 0,2-0,3 V (EPH) (Tabela 5.1) (CIEŹCIWA; FOTI; COMNINELLIS, 2010). A ocorrência da oxidação direta requer a adsorção do poluente na superfície do eletrodo, o que faz o processo ser, em geral, limitado pelo transporte de cargas, além de facilitar o envenenamento superficial do eletrodo (degradação incompleta e acúmulo de subprodutos) inibindo ainda mais o processo eletroquímico (GARCIA-SEGURA *et al.*, 2018).

Para os ânodos “não ativos”, em meio ácido, a água é descarregada produzindo radicais hidroxila (Equação 5.4) e oxigênio (Equação 5.5), denominada também como reação de evolução do oxigênio (REO). A reatividade do radical gerado neste processo se difere do observado na reação direta, pois neste caso, a interação radical-eletrodo ocorre via fisissorção. Isso permite que ocorra maior interação entre os radicais gerados e os poluentes em solução, facilitando sua mineralização (CIEŹCIWA; FOTI; COMNINELLIS, 2010).



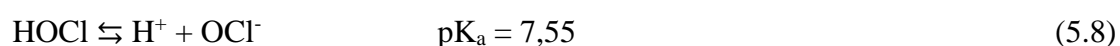
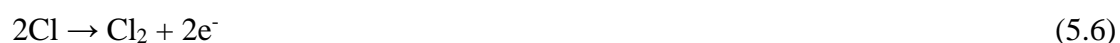
Tabela 5.1 – Classificação dos materiais utilizados como ânodos em POAE segundo seus valores de sobretensão de evolução de O₂ e potenciais de oxidação (CIECIWA; FOTI; COMNINELLIS, 2010).

Classificação	Material	Sobretensão para evolução de O ₂ (V/EPH ^b)	Potencial de oxidação (V/EPH)
Ativos	RuO ₂ - TiO ₂ (DSA-Cl ₂)	0,18	1,4-1,7
	IrO ₂ - Ta ₂ O ₅ (DSA- O ₂)	0,25	1,5-1,8
	Ti/Pt	0,3	1,7-1,9
Não ativos	Ti/PbO ₂	0,5	1,8-2,0
	Ti/SnO ₂ - Sb ₂ O ₅	0,7	1,9-2,2
	Si/BDD*	1,3	2,2-2,6

* boro depositado em placa de sílica. ^a. ^b Eletrodo padrão de hidrogênio.

Além da ocorrência da formação do radical HO[•] na superfície dos eletrodos “não ativos”, há a possibilidade de ocorrer processos indiretos por meio da eletrogeração *in situ* de espécies altamente oxidantes na superfície do eletrodo e no seio da solução, como de cloro ativo, persulfato, perfosfato e H₂O₂ (SIRÉS *et al.*, 2014; GARCIA-SEGURA; OCON; CHONG, 2018; NABGAN *et al.*, 2022).

As espécies de cloro ativo são os principais agentes oxidantes aplicados na oxidação anódica para o tratamento de águas residuais (GARCIA-SEGURA *et al.*, 2018). O processo de eletrogeração das espécies cloradas se dá a partir da oxidação direta de íons cloreto no ânodo, promovendo a evolução de cloro (Cl₂) que se difunde na solução (Equação 5.6), juntamente com o ácido hipocloroso (HClO) e Cl⁻ formados em equilíbrio ácido-base (Equação 5.7-5.8) (PANIZZA; CERISOLA, 2009; SCIALDONE *et al.*, 2009; MOREIRA *et al.*, 2017).



Em relação ao efeito do pH sobre a distribuição das espécies reativas de cloro, sabe-se que entre o pH 1-3 a espécie predominante é Cl_2 , de pH 3-8 a espécie dominante é HClO e para $\text{pH} \geq 8$ o ânion ClO^- prevalece (MOREIRA *et al.*, 2017). Conforme apresentado na Figura 5.2, espera-se que a degradação de produtos orgânicos mediada pelas espécies cloradas seja favorecida em meio ácido devido ao maior potencial das espécies, como: $\text{Cl}_{2(\text{aq})}$ ($E^0 = 1,36 \text{ V vs. EPH}$) e HClO ($E^0 = 1,49 \text{ V vs EPH}$). Por outro lado, a degradação em meio alcalino favorece a oxidação da água em relação ao cloreto, contribuindo para a oxidação do poluente-alvo via HO^\bullet . Além disso, durante o processo eletroquímico o pH não se mantém exatamente constante na célula eletroquímica, visto que as reações de evolução do oxigênio (REO) no ânodo e de evolução de hidrogênio no cátodo envolvem significativa geração e consumo de prótons, respectivamente, o que contribui para diferentes pH locais na estrutura porosa dos eletrodos, nas camadas de difusão e no seio da solução.

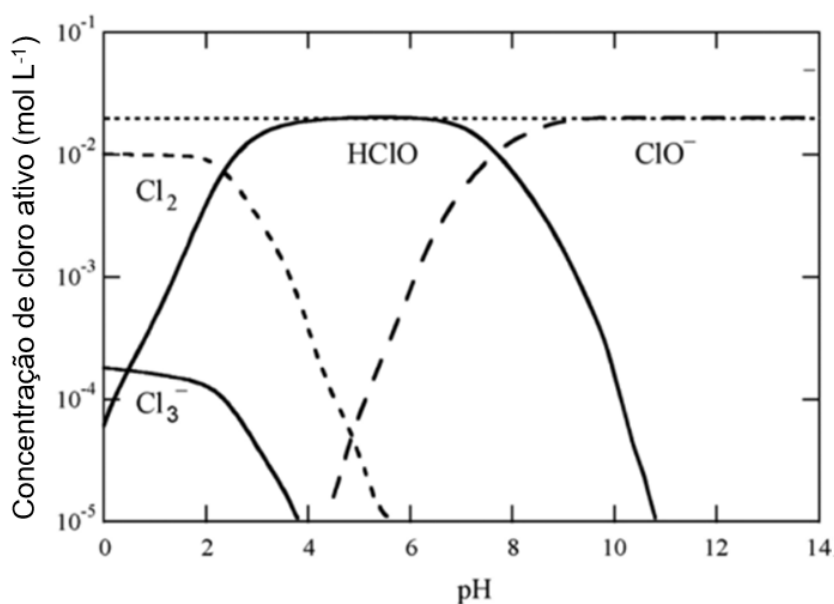
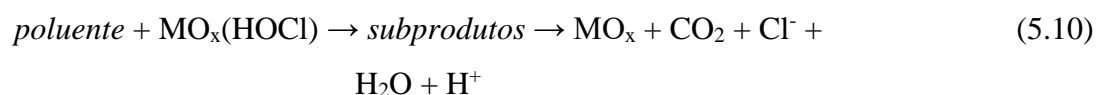


Figura 5.2 – Diagrama de especiação para o sistema cloro-água calculado para a eletrólise de $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ de NaCl a $25 \text{ }^\circ\text{C}$ (Adaptado de Martínez-Huitle *et al.*, 2015).

Além das reações indiretas (Equações 5.6-5.8), há formação de cloro adsorvido ($\text{MO}_x(\text{ClOH})^\bullet$; Equação 5.9) e de radicais oxiclora ($\text{MO}_x(\text{HOCl})$) sobre a superfície do eletrodo (MO) (SCIALDONE *et al.*, 2009; Martínez-Huitle *et al.*, 2015), que reagem com o poluente conforme a Equação 5.10.



Em resumo, quando o poluente-alvo é oxidado pelo cloro ativo e o processo não é limitado pelo transporte de massa (Equação 5.10), a taxa de mineralização do poluente aumenta em função do incremento da densidade de corrente, para muitos sistemas. Por outro lado, se o processo de degradação do poluente é limitado pelo transporte de massa, ou seja, processos “diretos”, a eficiência de remoção deve diminuir com o aumento da densidade de corrente ou da vazão.

Scialdone *et al.* (2009) avaliaram o uso de NaCl como eletrólito de suporte na oxidação anódica do ácido oxálico. Eletrodos BDD (do inglês “*Boron doped diamond anodes*”) e DSA (do inglês “*dimensionally stable anodes*”) foram utilizados para fins comparativos e as concentrações de NaCl variaram de 0-40 g L⁻¹; ademais, o pH das soluções foi de 2, 9 ou 12. Entre os resultados obtidos, os autores destacam o efeito da presença e ausência do NaCl no processo, como exemplo, na ausência de cloretos, foi obtida 99,0% de remoção de ácido oxálico para o sistema-BDD, além do uso de menores densidades de corrente (17 mA cm⁻²) e altas vazões (1,2 L min⁻¹). Por outro lado, na presença de altas concentrações de NaCl (0,17 mol L⁻¹), uma maior eficiência de corrente foi obtida com o aumento da densidade de corrente (39 mA cm⁻²) e redução da vazão (0,2 L min⁻¹); nesta condição, o processo foi considerado regido pela transferência de massa.

A literatura (NABGAN *et al.*, 2022) destaca os principais fatores que influenciam a oxidação anódica de poluentes, como exemplo: tipo de reator eletroquímico (divisão da célula, distância entre eletrodos); natureza do ânodo; temperatura; pH; corrente ou potencial aplicado; vazão; a natureza e concentração dos poluentes orgânicos. Conforme observado anteriormente, a coexistência de várias rotas de degradação leva a um sistema complexo, dificultando assim a previsão do papel dos parâmetros operacionais (Figura 5.3) (MARTÍNEZ-HUITLE *et al.*, 2015; NABGAN *et al.*, 2022).

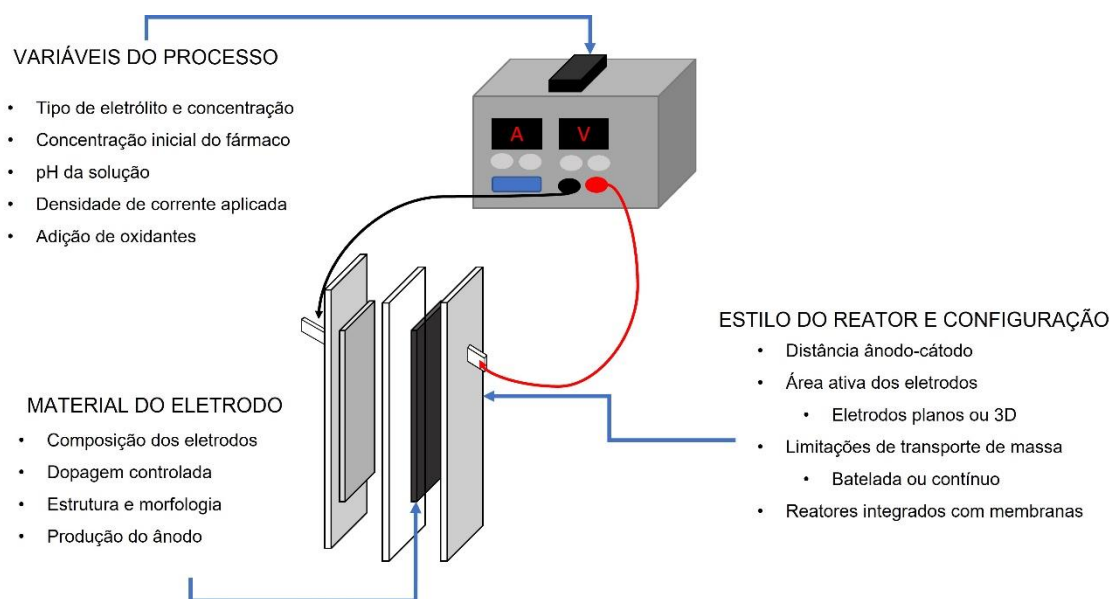
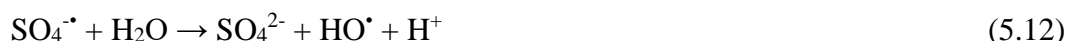
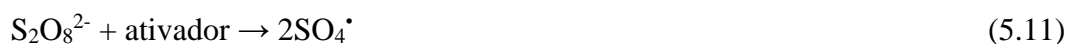


Figura 5.3 – Principais fatores que influenciam a oxidação anódica (adaptado de NABGAN *et al.*, 2022).

Devido à complexidade dos sistemas eletroquímicos, a otimização dos POAE não se conduz facilmente, cabendo mencionar também a aparente discrepância entre os dados da literatura quanto ao efeito dos diversos parâmetros operacionais (MARTÍNEZ-HUITLE *et al.*, 2015).

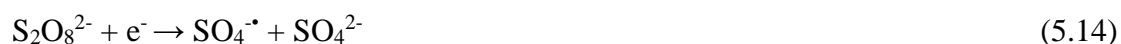
5.1.1 Ativação eletroquímica do persulfato

A ativação de persulfato ($S_2O_8^{2-}$) (PS) permite a quebra da ligação covalente dos átomos de oxigênio presentes no ânion (Equação 5.11), gerando radicais sulfato e hidroxila (Equações 5.12 e 5.13) (MARZEK; CARTER, 2016, DING *et al.*, 2020). O radical sulfato, assim como o radical hidroxila, possui a capacidade de degradar compostos orgânicos, devido seu alto potencial padrão de redução ($E^0 = 2,5-3,1$ V EPH).

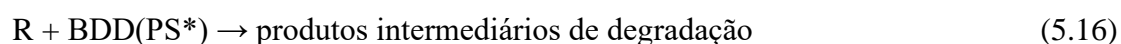


Dentre as vantagens do uso do radical sulfato, em comparação com o radical hidroxila, estão: alta seletividade, meia-vida de 30-40 μs (para o HO^{\bullet} , 20 ns) e flexibilidade de operação em ampla faixa de pH. Para sua ativação, destaca-se o uso de energia térmica (AIMER; BENALI; GROENEN SERRANO, 2019), UV e cátions de

metais de transição (GRAÇA *et al.*, 2018). Além das formas citadas, a ativação do PS pode ocorrer eletroquimicamente. Segundo Matzek e Carter (2016) a formação do radical sulfato pode ocorrer a partir da transferência direta de elétrons, no ânodo (Equação 5.13) ou no cátodo (Equação 5.14).



Uma vez adsorvido na superfície do eletrodo BDD, PS pode ser convertido por meio de descarga anódica ao estado de transição PS*, altamente reativo. Nesse processo, o carbono grafítico sp^2 do ânodo BDD atua como sítio ativo (C–O) para a ativação eletroquímica de moléculas de PS adsorvidas a PS* (Equação 5.15), que por sua vez pode oxidar moléculas dos contaminantes orgânicos por rota não radicalar. Neste processo, A instabilidade destas espécies permite que ocorram processos oxidativos não radicalares envolvendo o poluente-alvo, gerando produtos intermediários de degradação (Equação 5.16), além de facilitar a reação de dissociação da água na superfície do BDD (DING *et al.*, 2020; ZHI *et al.*, 2020; DIVYAPRIYA; NIDHEESH, 2021).



Nesse caso, as possíveis vias de oxidação de contaminantes orgânicos na superfície do ânodo BDD baseiam-se na ocorrência de múltiplas reações: (i) reações de transferência eletrônica direta; (ii) oxidação não radicalar a partir de espécies em estado de transição excitado; (iii) produção de HO* na superfície do ânodo BDD; e (iv) decomposição do persulfato (Figura 5.3) (DING *et al.*, 2020; ZHI *et al.*, 2020; DIVYAPRIYA; NIDHEESH, 2021).

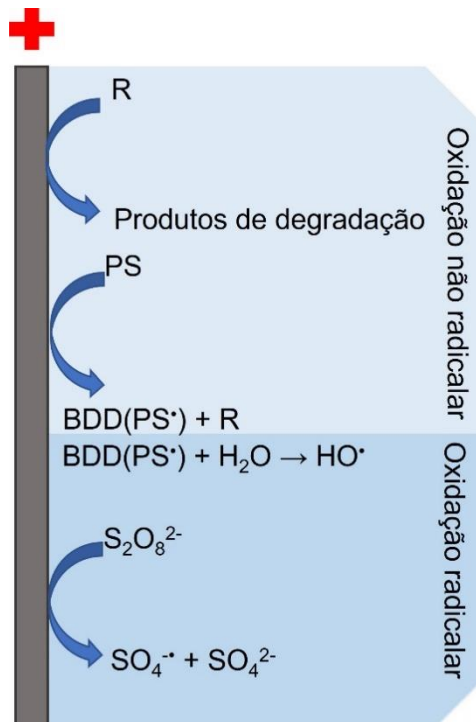


Figura 5.4 – Principais vias reacionais de ativação eletroquímica do persulfato (PS) e degradação de contaminantes orgânicos em ânodos BDD.

Especificamente, a ativação do PS em eletrodos BDD é considerada uma das rotas mais eficientes, versátil e menos poluidora, além da eletrogeração sinérgica do radical HO• (ZHI *et al.*, 2021). Todavia há estudos que avaliam o processo em outros eletrodos, Ti/RuO₂-IrO₂ (DSA) (CAI *et al.*, 2018), Ti/Pt (SONG *et al.*, 2018b) e ânodo de carbono (SONG *et al.*, 2018a).

Ding *et al.* (2020) investigaram a ativação do persulfato para degradação do bisfenol A (BPA), nos sistemas eletroquímicos DSA e aço inox, além de BDD e aço inox. Os autores avaliaram o uso de diferentes eletrólitos de suporte (NaClO, NaCl e Na₂SO₄) em solução sintética e em águas residuais, obtida de efluentes da ETE local (Harbin, China). O processo eletrolítico foi conduzido em uma célula eletroquímica dividida por uma membrana catiônica, na qual a densidade de corrente de 6 mA cm⁻² foi aplicada constantemente durante 30 min. Entre os principais resultados obtidos pelos autores destacam-se: (i) a degradação do BPA nos sistemas BDD/PS e BDD variou conforme o eletrólito na seguinte ordem: Cl⁻ > ClO₄⁻ > SO₄²⁻; (ii) a ordem de degradação do BPA nos sistemas DSA/PS e DSA seguiu: Cl⁻ > SO₄²⁻ > ClO₄. Neste contexto, constatou-se que os sistemas contendo cloretos mostraram-se dominantes na degradação do BPA, mesmo na presença de outros agentes oxidantes, atingindo remoções de 85% e 60% nos sistemas BDD-PS e DSA-PS, respectivamente. Os ensaios de competição cinética realizados

comprovaram o papel dos radicais HO[•] e SO₄^{•-} no mecanismo de degradação do poluente, além de evidenciar que a presença de cloretos aumentou a capacidade de gradação de ambos os sistemas via degradação direta (evolução de cloro) e por meio da eletrogeração de espécies reativas contendo cloro. A detecção de subprodutos de degradação auxiliou aos autores na verificação de que o sistema BDD/PS apresentou maior tendência na formação de produtos de transformação aromáticos, em comparação com o sistema contendo cloreto.

Grilla *et al.* (2021) avaliaram a degradação da dexametasona (DEX) no processo combinando oxidação anódica, ativação do PS e emprego de luz solar simulada a fim de otimizar o processo de degradação. O sistema eletroquímico foi composto por um ânodo BDD e um cátodo de aço inox, em que densidades de corrente de 20 a 200 mA cm⁻² foram aplicadas. Como eletrólito de suporte foram utilizados 0,1 mol L⁻¹ Na₂SO₄ no sistema de oxidação anódica, e 50 mg L⁻¹ de Na₂S₂O₈. Os autores aplicaram oxidação anódica e ativação eletroquímica do PS em diferentes matrizes, entre elas, água pura (Milli-Q) e água residual de estação de tratamento, ambas contendo DEX a 0,5 mg L⁻¹. Para os ensaios de fotólise, um simulador solar (Oriel, modelo LCS-100) foi utilizado. Foi possível observar: (i) a oxidação anódica promoveu 90% de remoção de DEX em 45 min ao se aplicar 200 mA cm⁻²; (ii) foi observado efeito da matriz, segundo o qual a presença de cloreto nas soluções avaliadas, cerca de 50-250 mg L⁻¹, promoveu aumento de 1,5 vezes na taxa de degradação do DEX; (iii) a ativação eletroquímica do PS promoveu 85% de remoção do DEX em 15 min; (iv) o processo fotolítico não promoveu a otimização da decomposição do corticosteroide.

5.2 Ânodos dimensionalmente estáveis – DSA

O DSA consiste em um metal à base de titânio coberto por uma fina camada condutora, resultante da mistura de óxidos metálicos, tais como RuO₂, IrO₂ e TiO₂. Além das aplicações na indústria cloro-álcali, atualmente, estes eletrodos são utilizados em vários processos galvânicos (KRSTIĆ; PEŠOVSKI, 2019; SILLANPÄÄ, 2020; JIANG *et al.*, 2021).

Krstić e Pešovski (2019) revisaram a pesquisa sobre os eletrodos DSA baseados em titânio, destacando principais características e aplicações. Entre os estudos mencionados na revisão, há o destaque da patente de Beer e Magnetochemie (1970), na qual a essência deste material eletrocatalítico está na presença titânio e suas ligas, além

da mistura de óxidos formada sob sua superfície. O processo de síntese aplicado por Beer e Magnetochemie (1970), foi baseado no uso de cloreto de titânio (III) (TiCl_3) e cloreto de rutênio (III) (RuCl_3), revestindo-se a superfície do Ti a partir da técnica de jateamento, evaporação de solvente e tratamento térmico em diferentes temperaturas.

Krstića e Pešovski (2019) destacam também os principais fatores que influenciam a vida útil dos eletrodos DSA: a composição dos óxidos metálicos, o tamanho das partículas, a espessura da camada de óxido e a temperatura de calcinação. Entre as vantagens do uso destes eletrodos estão: o baixo consumo energético, a alta eficiência de corrente.

O desenvolvimento de novos eletrodos DSA e suas características (baixo custo, alta estabilidade química e excelente atividade eletrocatalítica) ampliou os estudos para a degradação de contaminantes orgânicos como ácido oxálico (SCIALDONE *et al.*, 2009), tetraciclina (WU *et al.*, 2012), etinilestradiol (VIEIRA *et al.*, 2013), lindano (DOMINGUEZ *et al.*, 2018), diclofenaco (IHOS *et al.*, 2016), fenoburcabe (LE *et al.*, 2019) e corantes (SANTOS *et al.*, 2020), entre outros.

Para avaliar os últimos avanços do tema, foi realizada uma busca nas plataformas on-line *Web of Science* e *Scopus* com as seguintes palavras-chave: “*dimensionally stable anodes*”, AND “*hormones degradation; dimensionally stable anodes*”, AND “*pharmaceuticals degradation*”. Foram encontrados zero, 11 e 9 artigos, respectivamente, no período de 2007 a 2022. O software StArt foi utilizado para armazenar, organizar, selecionar e classificar os 18 artigos encontrados em aceito, rejeitado e/ou duplicado, segundo o critério: (i) aplicação do sistema eletroquímico DSA (anodo)/aço inox (cátodo) para degradação de fármacos (APÊNDICE A – TABELA A2). Entre os 18 artigos, apenas quatro estavam de acordo com o critério e apresentaram o uso específico do eletrodo DSA para degradação dos compostos-alvo (Tabela 5.2).

Tabela 5.2 – Exemplos de estudos conduzidos com ânodos dimensionalmente estáveis (DSA) para degradação de fármacos.

Artigos	Fármaco	Eletrodos	Matriz	Concentrações (mg L ⁻¹)	Eletrólito de Suporte	Densidade de corrente (mA cm ⁻²)	Referência
1	Cloridrato de fenazopiridina (analgésico)	IrO ₂ -Ta ₂ O ₅ (ânodo)/ aço inox (cátodo)	Água Milli-Q®	20-100	0,1 mol L ⁻¹ Na ₂ SO ₄	100-500	Babaei <i>et al.</i> (2020)
2 e 3	Diclofenaco (antiinflamatório)	Ti/RuO ₂ /SnO ₂ -Sb ₂ O ₅ - RuO ₂ (ânodo)/ aço inox (cátodo)	Água Milli-Q® / efluente de estação de tratamento enriquecida	0,14-0,47	0,1 mol L ⁻¹ Na ₂ SO ₄	1000-3000	(IHOS; IANCU; PETRE, 2014; IHOS <i>et al.</i> , 2016)
4	Naproxeno (analgésico)	Ti/IrO ₂ (ânodo)/ aço inox (cátodo)	Água Milli-Q®/urina	10-60	0,01, 0,025 e 0,05 mol L ⁻¹ NaCl	1,25, 3,13 e 5,0	Serna-Gavis <i>et al.</i> (2021)

Os trabalhos apresentados na Tabela 5.2 mostram uma lacuna com relação ao sistema eletroquímico DSA/aço para remediação de fármacos e indicam oportunidades de contribuição, tais como as apresentadas a seguir, em que novas configurações experimentais são avaliadas.

Kaur, Kushwaha e Singh (2019) avaliaram o uso do DSA em ambos os polos, a fim de promover a evolução de hidrogênio no cátodo e de oxigênio no ânodo e verificar a efetividade dos processos na remoção de amoxicilina (AMX) em soluções aquosas. Uma célula de compartimento único, operada em batelada, continha quatro eletrodos de Ti/RuO₂ dispostos em paralelo, sendo a área efetiva de cada eletrodo de 85 cm². Foram utilizadas um litro de solução sintética contendo 50 mg L⁻¹ de AMX e 2 mg L⁻¹ de NaCl como eletrólito de suporte. Os valores de corrente elétrica foram de 0,25 a 1,25 A e tempo de retenção de 15 a 195 min. Um delineamento composto central (DCC) 2⁴ apontou que na melhor condição operacional ($I = 0,7$ A e tempo de retenção de 175,6 min) obteve-se remoção de 51,6% de AMX, abatimento de 37,8% do carbono orgânico total e um consumo específico de 0,408 kWh g_{COT}⁻¹. Além disso, os autores identificaram os principais produtos de degradação da AMX, destacando o papel do cloro ativo e do radical hidroxila na degradação do antibiótico.

Vieira *et al.* (2013) obtiveram remoções de 90% do hormônio EE2, conduzindo a eletrólise utilizando o ânodo de Ti/RuO₂ e aço inoxidável como cátodo, ambos com área de 14 cm². Para se atingir a concentração de hormônio desejada (100 mg L⁻¹), a solução foi preparada em uma porcentagem volumétrica de 70% de água e 30% de metanol, devido à baixa solubilidade do hormônio EE2 (11,3 mg L⁻¹). O NaCl, à concentração de 250 mg L⁻¹ (4,3 mmol L⁻¹) foi aplicado ao sistema, e a densidade de corrente foi mantida em 40 mA cm⁻² durante 120 min. Os autores observaram o efeito das espécies cloradas sobre a remoção percentual do composto. A adição do sal promoveu uma máxima remoção do EE2 (90%) em 60 min, enquanto, na ausência do eletrólito e no mesmo tempo a remoção máxima foi de 30%. Além disso, o uso de cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-MS/MS) e uso de técnicas de concentração permitiram confirmar a inexistência de subprodutos clorados, evidências que apontaram para a mineralização do EE2.

Duarte *et al.* (2019) investigaram a efetividade do sistema eletroquímico baseado em eletrodos DSA aplicados como ânodo e cátodo, para a degradação do hormônio metil testosterona. Os ensaios foram conduzidos em batelada, a partir da aplicação do planejamento fatorial completo 2³. As variáveis estudadas foram: eletrólito de suporte

(Na₂SO₄ ou NaClO₄), pH (3,0 e 7,0) e densidade de corrente (15, 30 e 45 mA cm⁻²). Os autores destacam que o uso do Na₂SO₄ em meio ácido permitiu 100% de remoção do composto em apenas 40 min de eletrólise. Mineralização total foi considerada, dada a remoção de 100% de DQO. A respeito dos eletrólitos de suporte utilizados, todas as respostas utilizadas na avaliação estatística dos resultados (remoção, DQO e consumo energético) indicaram o uso de Na₂SO₄. Além disso, as soluções tratadas eletroquimicamente foram submetidas a ensaios toxicológicos com sementes de alface (*Lactuca sativa*), e nenhuma das soluções tratadas nas condições avaliadas, seja com Na₂SO₄ ou NaClO₄, demonstraram efeitos nocivos ao organismo-teste.

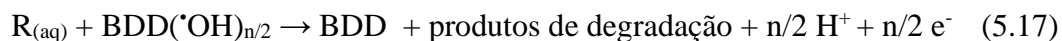
Além dos estudos realizados por Kaur, Kushwaha e Singh (2019), Vieira *et al.* (2013) e Duarte *et al.* (2019) não há registro da aplicação do uso dos eletrodos DSA para a degradação de progestogênios, tais como o levonorgestrel e gestodeno, o que é investigado em detalhes, além de ser um dos principais contributos nesta Tese.

5.3 Eletrodo de diamante dopado com boro –BDD

Do inglês, “*boron doped diamond – BDD*”, o eletrodo de diamante dopado com boro, classificado como “não ativo”, possui características que o tornaram destaque nas últimas décadas, tais como: estabilidade à corrosão em meios agressivos (ácido fluorídrico), superfície inerte e baixa capacidade de adsorção, o que permite longos períodos de uso. As principais técnicas adotadas para a produção de filmes de diamante dopado são: alta pressão e a alta temperatura (HPHT) e deposição química de vapor (CVD) (NIDHEESH *et al.*, 2019). As propriedades eletrocatalíticas do BDD dependem do teor de boro (razão boro/carbono de 1000 a 10000 ppm), que impacta a condutividade elétrica do eletrodo, de modo que este pode comportar-se como semi-condutor ($\sim 10^{17}$ átomos cm⁻³) ou exibir condutividade semi-metálica ($\sim 10^{20}$ átomos cm⁻³); da natureza dos materiais do substrato; da razão entre carbonos sp^3/sp^2 ; presença de impurezas; fatores morfológicos e orientação cristalográfica. Para aplicações eletroquímicas, o método CVD é o mais usual, visto que é um processo rentável em escala industrial (NIDHEESH *et al.*, 2019).

Além disso, o eletrodo em questão possui alto potencial de oxidação (1,3 V EPH), o que está relacionado com a tênue interação BDD-radical hidroxila (radicais HO[•]

fisissorvidos). Ademais, há a formação H_2O_2 junto à superfície do eletrodo. Tais eventos permitem que os radicais eletrogerados contribuam para a mineralização de poluentes orgânicos (Equação 5.18) (CIEŃCIWA; FOTI; COMNINELLIS, 2010).



O BDD, tal como o DSA, tem sido aplicado para degradação de compostos farmacêuticos, entre eles os hormônios. As bases de dados on-line “*Scopus*” e “*Web of Science*” foram utilizadas juntamente ao *software* Start para filtrar as últimas publicações (2006 a 2022) que visaram o uso do BDD na degradação de hormônios (APÊNDICE A – Tabela A2). Desta forma, as palavras-chave utilizadas na busca foram: “*boron doped diamond*” AND “*hormones degradation*”. Como resultado, foram encontrados 8 artigos na plataforma “*Web of Science*” e 7 na “*Scopus*”, um total de 15 estudos, dos quais apenas 6 atenderam ao critério: aplicação da oxidação anódica com eletrodo BDD para a degradação de hormônios (Tabela 5.3).

Calzadilla *et al.* (2021) conduziram um estudo em que eletrodos de BDD e aço inox, com 5 cm^2 cada, foram aplicados em uma célula de compartimento único, no intuito de remediar água residual proveniente da estação de tratamento, enriquecida com 30 compostos farmacêuticos, entre os quais três hormônios (estradiol, etinilestradiol e progesterona). Dada a complexidade da matriz, o monitoramento do processo foi realizado via decaimento da concentração de carbono orgânico total (COT), sendo a concentração inicial de $72,6 \pm 0,2 \text{ mg L}^{-1}$ COT. Os autores observaram aumento da remoção de COT em função do incremento da corrente elétrica, obtendo 90,6% de remoção de COT após aplicarem 40 mA cm^{-2} , durante 300 min. O efeito do eletrólito de suporte foi avaliado, sendo a degradação mediada por espécies cloradas favorecida em comparação com o uso de Na_2SO_4 como eletrólito. Outro parâmetro avaliado foi o consumo energético e o custo estimado, de modo que para se obterem 85% de mineralização do efluente, com cloreto, estimou-se um gasto energético de $18,95 \text{ kWh m}^{-3}$ (US\$ 2,90 m^{-3}). Ademais, o estudo conta com a identificação dos principais subprodutos do processo eletrolítico, tais como ácido maleico, ácido fórmico, ácido oxâmico e ácido acético.

Tabela 5.3 – Estudos conduzidos com o eletrodo BDD para degradação de hormônios.

Estudos	Hormônio	Concentração	Matriz	Eletrodos	Eletrólito de suporte	Densidade de corrente	Referências
1	Progesterona	0,1-100 mg L ⁻¹	Água Milli-Q®	BDD (ânodo)/AI (cátodo)	0,035 mol L ⁻¹ Na ₂ SO ₄ ou NaCl	15-100 mA	Mártini de Vidales <i>et al.</i> (2012)
2	Estrona (E1)	230, 410 e 570 µg L ⁻¹	Água Milli-Q®	BDD (ânodo)/AI (cátodo)	0,36 mol L ⁻¹ NaCl	5, 10 e 25 mA cm ⁻²	Brocenschi <i>et al.</i> (2016)
3	Estradiol (E2) e Etinilestradiol (EE2)	1 mg L ⁻¹	Água Milli-Q® / Efluente de estação de tratamento enriquecida	BDD (ânodo)/zircônio (cátodo)	0,1 mol L ⁻¹ Na ₂ SO ₄ ou NaCl	0.9-2,6 mA cm ⁻²	Frontistis <i>et al.</i> (2011)
4	Gestodeno (GES) e Etinilestradiol (EE2)	625 µg L ⁻¹ de GES e 250 µg L ⁻¹ L de EE2	Água Milli-Q®	BDD como cátodo e ânodo	0,02, 0,05 e 0,1 mol L ⁻¹ Na ₂ SO ₄	12, 32 e 48 mA cm ⁻²	Nájera-Águilar <i>et al.</i> (2016)
5	Estradiol (E2)	250-750 µg dm ⁻³	Água Milli-Q®	BDD - ET Hg/Hg ₂ Cl ₂ ·KCl (sat.) (SCE) - ER Pt - EC	0,1 mol L ⁻¹ Na ₂ SO ₄ , NaNO ₃ e NaCl	25 mA cm ⁻²	Muruganatha <i>et al.</i> (2007)
6	Progesterona, estradiol (E2) e Etinilestradiol (EE2)	72,62 ± 0,2 mg L ⁻¹ COT	Efluente de estação de tratamento enriquecida	BDD (ânodo)/AI (cátodo)	0,05 mol L ⁻¹ Na ₂ SO ₄ e NaCl	6, 20 e 40 mA cm ⁻²	Calzadilla <i>et al.</i> (2021)

AI = aço inox, ET = eletrodo de trabalho, ER = eletrodo de referência, EC = contra eletrodo.

Entre os estudos da Tabela 5.3, destaca-se o estudo 5 (MURUGANANTHAN *et al.*, 2007), na qual há a aplicação do BDD em um sistema eletroquímico de três eletrodos (eletrodo de trabalho, eletrodo de referência e contra eletrodo) para degradação do hormônio 17 β -estradiol (E2). A célula eletroquímica com três eletrodos foi aplicada para estudos voltamétricos e para a degradação do E2 em modo galvanostático, ou seja, aplica-se corrente elétrica e monitora-se o potencial elétrico, sendo que este também foi mantido constante durante os experimentos, fator que indica estabilidade do eletrodo. O estudo cinético mostrou que a degradação de E2 é controlada principalmente pela densidade de corrente e não pelo processo de difusão do poluente, além do decaimento da concentração de E2 seguir o comportamento cinético de pseudo-primeira ordem. O efeito do pH sobre a eletro oxidação do hormônio também foi avaliado, sendo que o pH 10 mostrou-se como ótimo, já que nesta condição o E2 é facilmente oxidado pois se encontra na forma ionizada ($pK_a = 10,27$), facilitando o ataque eletrofílico mediado pelos radicais HO \cdot . Este estudo discute ainda o efeito do eletrólito de suporte, com eficiência de degradação do E2 seguindo a ordem: NaCl > Na₂SO₄ > NaNO₃. A partir dos resultados voltamétricos e galvanostáticos alguns subprodutos de degradação foram sugeridos, tais como: ácido maleico, ácido oxálico e ácido fumárico.

5.4 OBJETIVOS

Este capítulo tem como objetivo avaliar a eficiência da oxidação anódica utilizando dois sistemas eletroquímicos, DSA-Cl₂ e BDD-PS, para degradação dos progestogênios levonorgestrel (LNG) e gestodeno (GES) em água pura e em efluente residual do processo farmacêutico de produção de contraceptivos (ERC). Para isso, busca-se:

- SISTEMA DSA-Cl₂
 - a) Avaliar o efeito das variáveis independentes ([LNG]₀, [GES]₀, densidade de corrente j e [NaCl]) para degradação de progestogênios em meio aquoso a partir do delineamento composto central (DCC) sobre a resposta consumo energético específico (CEE);
 - b) Avaliar o desempenho do tratamento eletroquímico das matrizes contendo progestogênios por meio de ensaios ecotoxicológicos (*Daphnia similis*) e atividade estrogênica in-vitro YES (*Yeast Estrogen Screen – Saccharomyces cerevisiae*).

- SISTEMA BDD-PS
 - a) Avaliar o efeito das variáveis independentes ([PS], densidade de corrente j e pH) no sistema BDD-PS para degradação de progestogênios em meio aquoso a partir do delineamento composto central (DCC) sobre a resposta consumo energético específico (CEE);
 - b) Avaliar o desempenho do tratamento eletroquímico das matrizes contendo progestogênios por meio de ensaios ecotoxicológicos (*Daphnia similis*) e atividade estrogênica in-vitro YES (*Yeast Estrogen Screen – Saccharomyces cerevisiae*).

Além disso, buscou-se estimar e comparar o custo dos dois sistemas eletroquímicos aplicados para tratamento das matrizes aquosas contendo os progestogênios LNG e GES.

5.5 Sistema DSA-Cl₂

5.5.1 Materiais e métodos

5.5.1.1 Soluções sintéticas e sistema eletroquímico

Os hormônios LNG e GES (Seção 4.4.1) foram utilizados no preparo das soluções sintéticas para avaliação do processo de oxidação anódica. Os experimentos foram conduzidos em uma célula eletroquímica de compartimento único, contendo um ânodo DSA (Ti/Ru_{0,3}Ti_{0,7}O₂, De Nora do Brasil Ltda.) e um cátodo de aço inoxidável (Figura 5.5). Ambos os eletrodos possuem 28 cm² da área ativa e foram separados a 13 mm por um separador de acrílico, paralelamente dispostos.

A fonte de alimentação (30 V/5 A MPS 300-5B MINIPA) foi utilizada como fonte de corrente elétrica contínua. Cloreto de sódio (NaCl, ≥ 99.0%, Vetec Ltda.) foi usado como eletrólito de suporte nos experimentos com o ânodo DSA.

As soluções contendo ambos os progestogênios, MIX (LNG + GES) ou as soluções puras (contendo apenas um dos hormônios), em um volume de 300 mL, foram recirculadas a partir de um reservatório Pyrex[®] para a célula eletroquímica com o auxílio de uma bomba peristáltica (DM 500) à vazão de 0,75 mL s⁻¹ (vazão selecionada a fim de se ter o maior tempo de residência possível) (Figura 5.5). O volume interno da célula eletroquímica era de 36,4 mL e todos os experimentos foram realizados a um tempo espacial de 16 s por passagem.

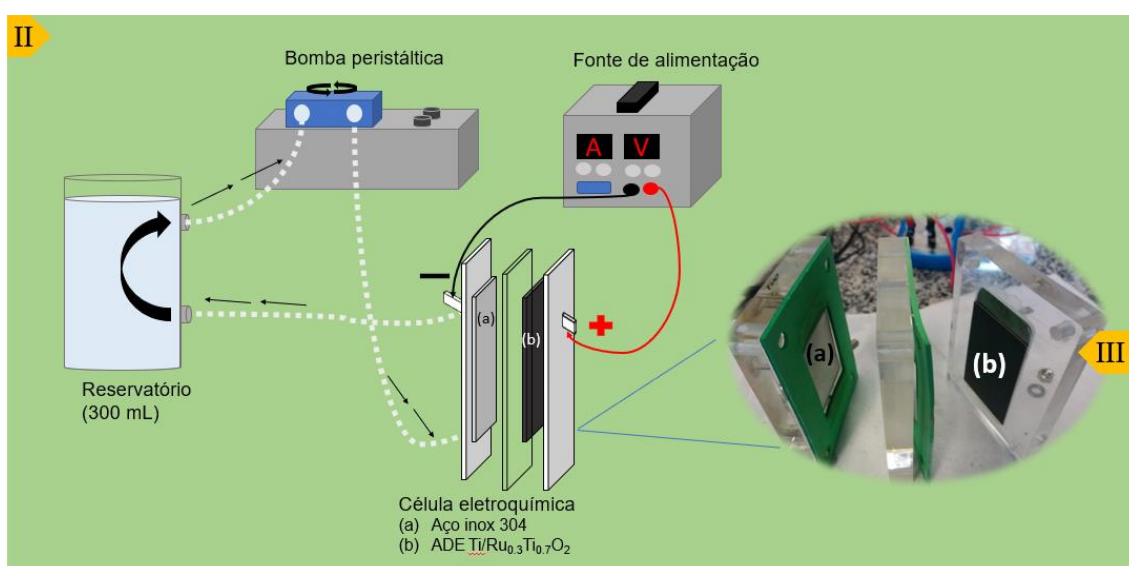


Figura 5.5 – (I) Imagem do aparato eletroquímico utilizado para degradação dos progestogênios via oxidação anódica. (1) reservatório; (2) bomba peristáltica; (3) célula eletroquímica; (4) fonte de alimentação; (5) multímetro. (II) Representação esquemática do aparato eletroquímico, com (III) destaque para a célula eletroquímica aberta.

No decorrer dos ensaios, as soluções foram amostradas no reservatório em 0, 2, 4, 6, 8, 10, 15 e 20 min e analisadas via UFLC (Seção 4.5.1). Para garantir o sequestro de quaisquer espécies cloradas residuais, 900 μL de amostra foram coletados e 100 μL de solução de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 g L^{-1}) foram adicionados (LI *et al.*, 2016).

A concentração do íon cloreto nas soluções de progestogênios, antes e após a eletrólise no sistema DSA- Cl_2 , foi determinada por cromatografia iônica (Metrohm), empregando um detector de condutividade (850 IC 1 Profissional) e coluna Metrosep A Supp 5 - 150/4. As fases móveis aplicadas no método cromatográfico foram: 3,2 mmol

L⁻¹ de carbonato de sódio e 1,0 mmol L⁻¹ de bicarbonato de sódio. O LD e LQ para a concentração de cloreto obtidos foram 0,094 mg L⁻¹ e 0,283 mg L⁻¹, respectivamente.

O percentual de íon cloreto (Cl⁻) consumido após os ensaios eletroquímicos (com duração de 20 min) foi determinado a partir da Equação 5.19.

$$\text{Cl}^- (\%) = \left(\frac{[\text{Cl}^-]_0 - [\text{Cl}^-]_{20}}{[\text{Cl}^-]_0} \right) \times 100 \quad (5.18)$$

Em que [Cl⁻]₀ e [Cl⁻]₂₀ correspondem às concentrações de íons cloreto (mg L⁻¹), antes da eletrólise e após 20 min de eletrólise, respectivamente.

5.5.1.2 Ensaios ecotoxicológicos

Ensaios ecotoxicológicos com *D. similis* (Seção 4.6.1) e atividade estrogênica (Seção 4.6.3) foram aplicados para as soluções tratadas via oxidação anódica.

5.5.1.3 Delineamento experimental

O delineamento composto central (DCC) baseia-se em pontos fatoriais, pontos axiais e pontos centrais. Os pontos fatoriais auxiliam na estimativa dos efeitos principais e seus respectivos pesos sobre a resposta. Os pontos axiais permitem a determinação dos termos quadráticos do modelo. E, por fim, o ponto central tem como função a determinação do erro puro, aumentando o número de graus de liberdade e a robustez do modelo matemático obtido (BEZERRA *et al.*, 2008).

Com isso, um projeto DCC 2⁴ foi aplicado para avaliar o efeito de quatro variáveis independentes: concentração inicial de NaCl (mol L⁻¹), densidade de corrente *j* (mA cm⁻²) e concentrações iniciais de LNG e GES (mg L⁻¹) (Tabela 5.4). As variáveis independentes foram convertidas em valores codificados, em 5 níveis (-2, -1, 0, +1 e +2). Os níveis da variável [GES]₀ e [LNG]₀ foram selecionados com base na solubilidade dos progestogênios, 8,12 mg L⁻¹ e 2,05 mg L⁻¹, respectivamente (De Jesus *et al.*, 2023). Além disso, foram consideradas como referência as concentrações de cada hormônio presentes no efluente residual do processo farmacêutico de produção de contraceptivos (ERC), [LNG]₀ = 4,00 ± 0,3 mg L⁻¹ e [GES]₀ = 0,66 ± 0,6 mg L⁻¹ (De Jesus *et al.*, 2023). As

variáveis X_3 e X_4 , ou seja, densidade de corrente e concentração de NaCl, foram estimadas com base no estudo realizado por Vieira *et al.* (2013).

Tabela 5.4 – Níveis dos fatores avaliados no planejamento DCC 2⁴ para o estudo da degradação dos progestogênios levonorgestrel (LNG) e gestodeno (GES) em mistura por meio do processo de oxidação anódica DSA-Cl₂.

Variáveis independentes	Símbolo	Valores codificados				
		-2	-1	0	+1	+2
		Valores reais				
[GES] ₀ (mg L ⁻¹)	X ₁	-	0,5	1,0	1,5	2,0
[LNG] ₀ (mg L ⁻¹)	X ₂	-	0,5	1,0	1,5	2,0
<i>j</i> (mA cm ⁻²)	X ₃	7,5	20,0	32,5	45,0	57,5
[NaCl] ₀ (mol L ⁻¹)	X ₄	0,01	0,04	0,07	0,10	0,13

O consumo energético específico (CEE, kWh g⁻¹), definido como a quantidade de energia aplicada em kWh para degradar 1 g de carga orgânica de um poluente presente no efluente tratado via POAE (neste caso, os progestogênios) foi calculado pela Equação 5.20:

$$CEE \text{ (kWh g}^{-1}\text{)} = \left(\frac{UIt}{\Delta[\text{progestogênio}]V} \right) \quad (5.19)$$

Em que U é o potencial médio da célula eletroquímica (V), t é o tempo de eletrólise (h), I é a corrente elétrica média registrada pela fonte de alimentação durante a eletrólise (A), $\Delta[\text{progestogênio}]$ corresponde à variação das concentrações de LNG e GES (g L⁻¹) e V é o volume da solução tratada (L). O CEE foi a resposta selecionada para avaliar o processo eletroquímico, pois permite determinar o rendimento global do processo, o que se faz necessário quando se trata do uso de misturas.

O *software* Statistica[®] foi utilizado para regressão e análise dos dados obtidos. A ANOVA permitiu a avaliação do modelo por meio da metodologia de superfície de resposta (RSM, *response surface methodology*) a um nível de confiança de 95%. A RSM foi aplicada para determinar um modelo matemático que possa representar de forma significativa a resposta, em função das variáveis independentes e de suas interações (Equação 5.20).

$$CEE \text{ (kWh g}^{-1}\text{)} = \beta_0 + \sum_{j=1}^n \beta_j X_j + \sum_{ij=1}^n \beta_{ij} X_j + \sum_{j=1}^n \beta_{jj} X_j^2 + \varepsilon \quad (5.20)$$

Em que CEE (consumo energético específico) é a variável resposta, β_0 é a média; β_j , β_{ij} e β_{jj} correspondem aos coeficientes dos efeitos lineares, das interações de primeira ordem e dos efeitos quadráticos, respectivamente; ε é o termo residual e n representa o número de variáveis.

5.5.2 Resultados e discussão

5.5.2.1 Oxidação anódica dos progestogênios LNG e GES

Os resultados de degradação dos progestogênios na solução MIX são apresentados para LNG (Figura 5.6) e GES (Figura 5.6b), após a eletrólise conduzida no sistema DSA-Cl₂. As condições experimentais aplicadas nos ensaios 25-31 referem-se ao ponto central do DCC-RSM e apresentam desvios relativos de 8,6% e 11,3% para os percentuais de remoções do LNG e GES, respectivamente, valores que remetem à boa reprodutibilidade das medidas. Os ensaios foram realizados nas seguintes condições: [LNG]₀ = 1,05 ± 0,03 mg L⁻¹ e [GES]₀ = 1,10 ± 0,17 mg L⁻¹; densidade de corrente: 32,5 mA cm⁻² e [NaCl]₀ = 0,07 mol L⁻¹. Pode-se observar que em menos de 20 min de eletrólise, os hormônios LNG e GES atingiram concentrações abaixo do LD e LQ (APÊNDICE B – Tabela B2) e remoções médias de 81,9 ± 7,1% e 74,9 ± 8,5%, respectivamente. Com relação às taxas específicas de remoção, pode-se observar que o decaimento das concentrações de ambos os hormônios segue comportamento de pseudo-primeira ordem, durante 6 min de reação, com valores de k_{obs} de 0,270 ± 0,050 min⁻¹ para LNG e 0,242 ± 0,070 min⁻¹ para GES (Figura 5.6).

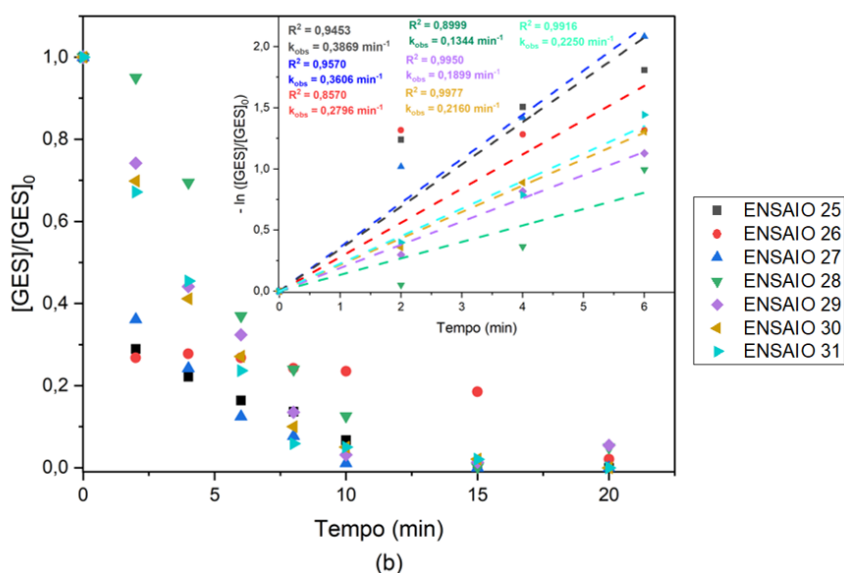
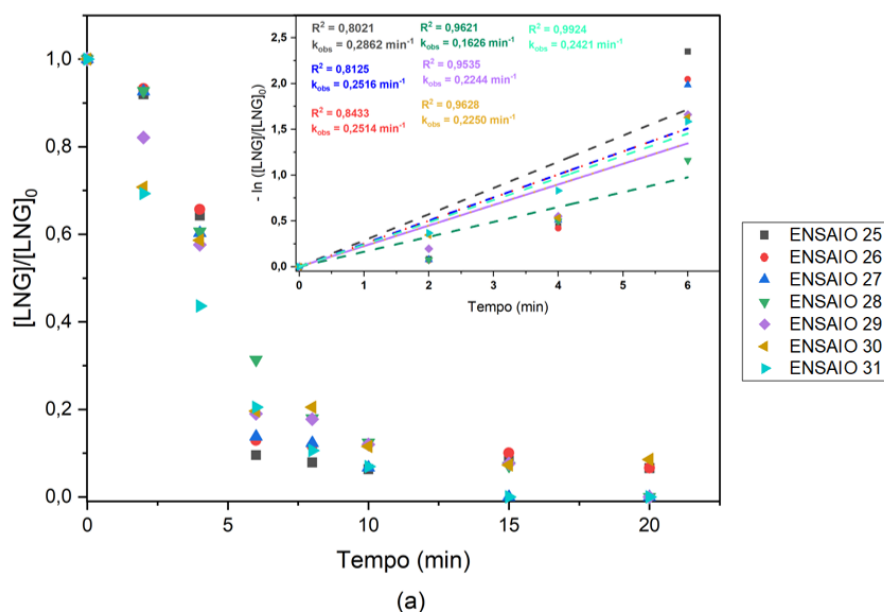
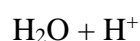
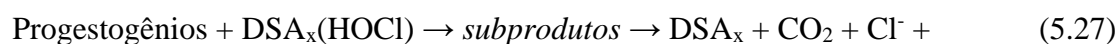
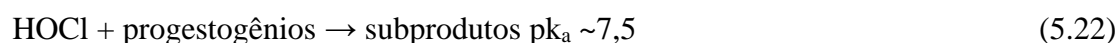


Figura 5.6 – Evolução das concentrações relativas de LNG (a) e GES (b) em função do tempo de tratamento (sistema DSA-Cl₂) e ajustes cinéticos de pseudo-primeira ordem da degradação dos progestogênicos em 6 min de experimento. Condições: [LNG]₀ = 1,05 ± 0,03 mg L⁻¹ e [GES]₀ = 1,10 ± 0,17 mg L⁻¹; densidade de corrente: 32,5 mA cm⁻² e [NaCl]₀ = 0,07 mol L⁻¹; pH₀ = 7,8 ± 0,5; pH₂₀ = 10,8 ± 0,2.

Do ponto de vista reacional, a oxidação dos progestogênicos LNG e GES pode ocorrer a partir da: (i) eletrogeração de espécies cloradas na solução a partir do eletrodo DSA via oxidação indireta (Equações 5.21-5.23) e (ii) via descarga elétrica na superfície do eletrodo promovendo a oxidação dos hormônios, sem o envolvimento de espécies reativas (Equação 5.24) (BONFATTI *et al.*, 2000; FLORES-TERRENOS *et al.*, 2020).



Além dos processos reacionais citados, deve-se considerar a mudança na reação de evolução do oxigênio (REO) (Equação 5.25), em que o Cl^- irá competir com HO^\cdot pela formação do radical oxiclora $\text{DSA}_x(\text{HOCl})$ quimissorvido na superfície do DSA (Equação 5.26), dificultando a ocorrência da mineralização dos progestogênios (Equação 5.27).

Com base nestas considerações, a ocorrência simultânea das reações propostas (Equações 5.22-5.26) como rotas na oxidação anódica dos progestogênios na presença de cloretos não pode ser descartada. Desta forma, a oxidação do LNG e GES pelo sistema DSA- Cl_2 pode coexistir com a oxidação direta na superfície do eletrodo, bem como com a reação com radicais hidroxila, cloro e radicais oxiclora.

5.5.2.2 Objetivo e avaliação do DCC

O DCC-RSM foi aplicado como uma ferramenta para identificar os efeitos das quatro principais variáveis-alvo sobre a oxidação anódica do LNG e GES em mistura, por meio do sistema DSA- Cl_2 , e visa atingir o seguinte objetivo: (i) determinar a região experimental em que há menor CEE e remoções $\geq 70\%$.

A Tabela 5.5 apresenta os 31 experimentos realizados na ordem padrão do DCC, a resposta CEE, as remoções percentuais e as taxas específicas de remoção obtidas para o LNG e GES com seus respectivos coeficientes de correlação, obtidos em 6 min do processo eletroquímico.

Entre as 31 condições experimentais consideradas para avaliar a efetividade do sistema DSA- Cl_2 na remoção conjunta dos progestogênios, os ensaios 19 e 17 trazem a remoção e determinação do consumo energético específico para o tratamento de soluções contendo apenas o LNG ou o GES, respectivamente. Como resultado, obteve-se o menor

CEE de todo o delineamento experimental ($0,4 \text{ kWh g}^{-1}$) no ensaio 19, quando o sistema eletroquímico foi aplicado para tratamento da solução contendo $1,0 \text{ mg L}^{-1}$ de GES com $[\text{NaCl}]_0 = 0,07 \text{ mol L}^{-1}$ e densidade de corrente de $32,5 \text{ mA cm}^{-2}$. Além do mínimo CEE, foram removidos 96,4% de GES, com taxa específica de degradação igual a $0,4931 \text{ min}^{-1}$. Por outro lado, no ensaio 17, realizado somente com LNG nessas mesmas condições experimentais, obteve-se um valor de CEE onze vezes maior do que o observado para a solução de GES ($4,5 \text{ kWh g}^{-1}$). Além disso, a remoção e o k_{obs} para o LNG foram de 78,1% e $0,2124 \text{ min}^{-1}$, respectivamente; dessa forma, estes resultados indicam comportamentos diferentes entre os hormônios frente ao processo eletroquímico anódico avaliado.

Tabela 5.5 – Matriz de ensaios do delineamento DCC 2⁴ para o estudo da oxidação anódica de levonorgestrel (LNG) e gestodeno (GES) em mistura, por meio do processo DSA-Cl₂. Tempo de tratamento: 6 min.

Ensaio	Variáveis codificadas				Variáveis reais				Função resposta	Eficiência de remoção (%)		<i>k</i> _{obs} (min ⁻¹)			
	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	[GES] ₀ (mg L ⁻¹)	[LNG] ₀ (mg L ⁻¹)	<i>j</i> (mA cm ⁻²)	[NaCl] ₀ (mol L ⁻¹)	CEE (kWh g ⁻¹)	LNG	GES	LNG	R ²	GES	R ²
1	-1	-1	-1	-1	0,5	0,5	20	0,04	1,3	84,2	100,0	0,267	0,943	0,737	0,840
2	+1	-1	-1	-1	1,5	0,5	20	0,04	2,1	47,6	86,4	0,087	0,912	0,285	0,936
3	-1	+1	-1	-1	0,5	1,5	20	0,04	10,1	41,1	80,2	0,076	0,891	0,271	0,999
4	+1	+1	-1	-1	1,5	1,5	20	0,04	6,4	35,2	34,3	0,074	0,993	0,067	0,996
5	-1	-1	+1	-1	0,5	0,5	45	0,04	1,8	46,9	79,9	0,124	0,944	0,242	0,979
6	+1	-1	+1	-1	1,5	0,5	45	0,04	0,9	56,1	81,1	0,121	0,970	0,299	0,927
7	-1	+1	+1	-1	0,5	1,5	45	0,04	4,4	73,5	100,0	0,219	0,999	0,179	0,992
8	+1	+1	+1	-1	1,5	1,5	45	0,04	6,2	83,6	36,7	0,185	0,938	0,059	0,861
9	-1	-1	-1	+1	0,5	0,5	20	0,10	0,9	58,5	50,3	0,268	0,972	0,096	0,903
10	+1	-1	-1	+1	1,5	0,5	20	0,10	0,9	60,6	76,1	0,175	0,884	0,199	0,934
11	-1	+1	-1	+1	0,5	1,5	20	0,10	3,8	79,8	96,6	0,320	0,960	0,538	0,969
12	+1	+1	-1	+1	1,5	1,5	20	0,10	2,9	47,5	39,5	0,120	0,977	0,071	0,942
13	-1	-1	+1	+1	0,5	0,5	45	0,10	2,2	79,2	69,6	0,218	0,924	0,177	0,965
14	+1	-1	+1	+1	1,5	0,5	45	0,10	1,0	55,3	91,5	0,144	0,989	0,421	0,966
15	-1	+1	+1	+1	0,5	1,5	45	0,10	5,1	29,0	90,8	0,054	0,981	0,358	0,969
16	+1	+1	+1	+1	1,5	1,5	45	0,10	2,7	54,4	55,3	0,110	0,932	0,161	0,937
17	-2	0	0	0	-	1,0	32,5	0,07	4,5	78,1	-	0,212	0,938	0,000	0,000
18	+2	0	0	0	2,0	1,0	32,5	0,07	1,9	75,0	50,3	0,268	0,967	0,094	0,905
19	0	-2	0	0	1,0	-	32,5	0,07	0,4	-	96,4	0,000	0,000	0,493	0,936
20	0	+2	0	0	1,0	2,0	32,5	0,07	7,0	45,4	87,7	0,101	0,996	0,332	0,983
21	0	0	-2	0	1,0	1,0	7,5	0,07	5,8	39,4	42,5	0,080	0,997	0,089	0,998
22	0	0	+2	0	1,0	1,0	57,5	0,07	1,9	37,7	89,5	0,077	0,998	0,422	0,997
23	0	0	0	-2	1,0	1,0	32,5	0,01	7,5	51,7	66,6	0,104	0,769	0,129	0,766
24	0	0	0	+2	1,0	1,0	32,5	0,13	2,7	42,6	49,9	0,089	0,997	0,113	0,998

Tabela 5.5 (cont.) – Matriz de ensaios do delineamento DCC 2⁴ para o estudo da oxidação anódica de levonorgestrel (LNG) e gestodeno (GES) em mistura, por meio do processo DSA-Cl₂. Tempo de tratamento: 6 min.

Ensaio	Variáveis codificadas				Variáveis reais				Função resposta	Eficiência de remoção (%)		<i>k</i> _{obs} (min ⁻¹)			
	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	[GES] ₀ (mg L ⁻¹)	[LNG] ₀ (mg L ⁻¹)	<i>j</i> (mA cm ⁻²)	[NaCl] ₀ (mol L ⁻¹)	CEE (kWh g ⁻¹)	LNG	GES	LNG	R ²	GES	R ²
25	0	0	0	0	1,0	1,0	32,5	0,07	2,06	90,4	83,6	0,345	0,945	0,286	0,802
26	0	0	0	0	1,0	1,0	32,5	0,07	2,19	87,1	73,2	0,251	0,812	0,279	0,857
27	0	0	0	0	1,0	1,0	32,5	0,07	2,09	86,2	87,5	0,345	0,925	0,360	0,987
28	0	0	0	0	1,0	1,0	32,5	0,07	2,71	68,6	63,0	0,256	0,947	0,134	0,900
29	0	0	0	0	1,0	1,0	32,5	0,07	2,17	81,0	67,6	0,224	0,909	0,189	0,995
30	0	0	0	0	1,0	1,0	32,5	0,07	2,09	80,4	72,9	0,225	0,927	0,216	0,997
31	0	0	0	0	1,0	1,0	32,5	0,07	2,03	79,5	76,4	0,242	0,984	0,225	0,991

Ademais, para os ensaios 17 e 19 a concentração de Cl^- foi determinada antes e após a eletrólise, para auxiliar na compreensão das espécies cloradas no sistema DSA- Cl_2 . Como resultado, no ensaio 17 (realizado somente com LNG) foram obtidos $1,0 \times 10^{-2}$ e $5,0 \times 10^{-3}$ mol $\text{Cl}^- \text{L}^{-1}$ no tempo zero e após 20 min, respectivamente; para o ensaio 19 (realizado somente com GES), obtiveram-se $5,0 \times 10^{-2}$ e $6,0 \times 10^{-1}$ mol $\text{Cl}^- \text{L}^{-1}$, em 0 e 20 min, respectivamente. Estes dados indicam um consumo do íon cloreto durante o processo eletrolítico, mais especificamente, 49,4% e 19,6%, para os ensaios 17 e 19, respectivamente. Tais resultados mostram que: (i) para o ensaio com maior eficiência de degradação e menor CEE (ensaio 19) o consumo de cloreto foi inferior, o que pode ser justificado pela alta eficiência do processo ($k_{obs} = 0,493 \text{ min}^{-1}$), confirmando a facilidade de degradação do GES; (ii) o caráter recalcitrante do LNG promoveu menor remoção e taxa de degradação, além disso, um alto CEE e consumo de cloreto.

Santos *et al.* (2020) destacam a importância de realizar a especiação nos processos envolvendo cloro em processos eletroquímicos e fotoquímicos. Os autores determinaram a concentração dos íons Cl^- , ClO^- , ClO_3^- , ClO_4^- via cromatografia iônica durante a aplicação de ambos os processos oxidativos. Para os ensaios eletroquímicos foram utilizados o eletrodo BDD e um DSA, para fins comparativos. Como resultado, os autores observaram que o DSA apresentou um baixo sobre potencial de 1,1 V *vs.* Ag/AgCl para a reação de evolução do cloro, o que explica as maiores concentrações de hipoclorito em comparação àquelas obtidas com o ânodo BDD. Além disso, as análises de cromatografia iônica apontaram para uma maior formação de cloratos.

A Tabela 5.6 apresenta o consumo percentual do íon cloreto após a realização da eletrólise dos progestogênios durante 20 min. Como se pode observar, os ensaios conduzidos com 7,5, 32,5 e 57,5 mA cm^{-2} (21, 28 e 22, respectivamente) promoveram um consumo crescente de íon cloreto, 6,5, 20,6 e 100,0%, respectivamente. Contudo, o consumo energético determinado nessas condições experimentais foi de 5,8, 2,7 e 1,8 kWh g^{-1} , respectivamente, ou seja, não foi somente o efeito da interação entre as variáveis densidade de corrente e $[\text{NaCl}]$ que impactam a resposta.

Tabela 5.6 – Consumo de cloreto após 20 min de oxidação anódica do levonorgestrel (LNG) e do gestodeno (GES) por meio do sistema DSA- Cl_2 .

Ensaio	j (mA cm^{-2})	$[\text{NaCl}]_0$ (mol L^{-1})	Consumo Cl^- (%)	CEE (kWh g^{-1})
21	7,5	0,07	6,5	5,8
22	57,5	0,07	100,0	1,8
28	32,5	0,07	20,6	2,7

Apesar do pH não ter sido aplicado como variável independente no presente estudo, o pH inicial e final dos ensaios foram medidos, sendo $pH_0 = 7,8 \pm 0,5$ e $pH_{20} = 10,8 \pm 0,2$, sugerindo condições iniciais favoráveis para formação de HOCl (Figura 5.2). O HOCl formado se dissocia ao íon hipocloroso (OCl^-), que promove o aumento da degradação de compostos orgânicos (SCIALDONE *et al.*, 2009).

Os demais experimentos também tiveram seus percentuais de remoção e taxas de degradação determinados (Tabela 5.5 e APÊNDICE B – Figura B4). Por exemplo, as taxas específicas de degradação para o LNG e GES foram $0,054-0,345 \text{ min}^{-1}$ e $0,059-0,737 \text{ min}^{-1}$, respectivamente; bem como, os respectivos coeficientes de determinação R^2 de $0,766-0,999$ e $0,769-0,999$, respectivamente, indicando que a degradação de ambos os progestogênios segue um comportamento de pseudo-primeira ordem.

Neste contexto, a análise estatística dos dados experimentais foi realizada por meio do software Statistica[®] permitindo a obtenção das seguintes informações:

- a) Tabela de efeitos estimados;
- b) Gráfico de Pareto;
- c) Tabela ANOVA;
- d) Representação gráfica dos valores observados *vs.* preditos.

A Tabela 5.7 apresenta os efeitos significativos com valores $p \leq 0,05$ e os coeficientes do modelo quadrático de superfície de resposta.

Tabela 5.7– Efeitos das variáveis estudadas e coeficientes com as respectivas significâncias (valor p) para o projeto CCD 2^4 com 5 repetições no ponto central.

Termo	Efeito	Coefficiente	Erro puro do coeficiente	Valor p
Média	2,1916	2,1916	0,0892	0,0000
X_1 ([GES] ₀)	- 0,9553	- 0,4777	0,0482	0,0001
X_2 ([LNG] ₀)	3,6507	1,8254	0,0482	0,0000
X_3 (j)	-1,0088	- 0,5044	0,0482	0,0000
X_4 ([NaCl] ₀)	-1,9603	- 0,9801	0,0482	0,0000
X_1^2 ([GES] ₀ ²)	0,2797	0,1399	0,0441	0,0193
X_2^2 ([LNG] ₀ ²)	0,5402	0,2701	0,0441	0,0009
X_3^2 (j^2)	0,6032	0,3016	0,0441	0,0005
X_4^2 ([NaCl] ₀ ²)	1,2212	0,6106	0,0441	0,0000
X_1X_2 ([GES] ₀ ×[LNG] ₀)	- 0,4814	- 0,2407	0,0590	0,0065
X_1X_3 ([GES] ₀ × j)	0,1267	0,0634	0,0590	0,3242
X_1X_4 ([GES] ₀ ×[NaCl] ₀)	- 0,3269	- 0,1635	0,0590	0,0324
X_2X_3 ([LNG] ₀ × j)	- 0,6658	- 0,3329	0,0590	0,0013

Tabela 5.7 (cont.) – Efeitos das variáveis estudadas e coeficientes com as respectivas significâncias (valor p) para o projeto CCD 2⁴ com 5 repetições no ponto central.

Termo	Efeito	Coefficiente	Erro puro do coeficiente	Valor p
X_2X_4 ([LNG] ₀ ×[NaCl] ₀)	-1,4340	-0,7170	0,0590	0,0000
X_3X_4 (j ×[NaCl] ₀)	1,1255	0,5627	0,0590	0,0001

O modelo quadrático, composto pelos coeficientes das variáveis independentes e de suas interações que apresentaram efeitos significativos sobre a resposta (CEE), ou seja, valor de $p \leq 0,05$, é dado pela Equação 5.28. Desta forma, está ausente na Equação 5.28 apenas o efeito de interação [GES]₀× j , que apresentou valor $p = 0,3242$, um efeito não significativo.

$$\begin{aligned}
 CEE \text{ (kWh g}^{-1}\text{)} &= 2,1916 - 0,4777X_1 + 1,8254X_2 - 0,5044X_3 - 0,9801X_4 \\
 &+ 0,1399X_1^2 + 0,2701X_2^2 + 0,3016X_3^2 + 0,6106X_4^2 \\
 &- 0,2407X_1X_2 - 0,1635X_1X_4 - 0,3329X_2X_3 - 0,7170X_2X_4 \\
 &+ 0,5627X_3X_4
 \end{aligned} \tag{5.28}$$

O gráfico de Pareto (Figura 5.7) ressalta a significância de cada efeito. A principal observação acerca da equação do modelo (Equação 5.28) e do gráfico de Pareto (Figura 5.7) associa-se à variável X_2 ([LNG]₀), dada a significância dos efeitos de primeira ordem, de segunda ordem e interações. Nos dois primeiros casos, os efeitos foram positivos, ou seja, o aumento da concentração de LNG contribui para o aumento do consumo energético, visto que para sua remoção há necessidade de um consumo energético específico superior. Contudo, as interações entre X_3 (j) e X_4 ([NaCl]), e entre X_2 ([LNG]₀) e X_1 ([GES]₀) apresentam efeitos negativos, devendo estas variáveis serem usadas em seu menor nível. O contexto fenomenológico dos efeitos observados no modelo matemático será discutido em detalhes na Seção 5.5.2.3.

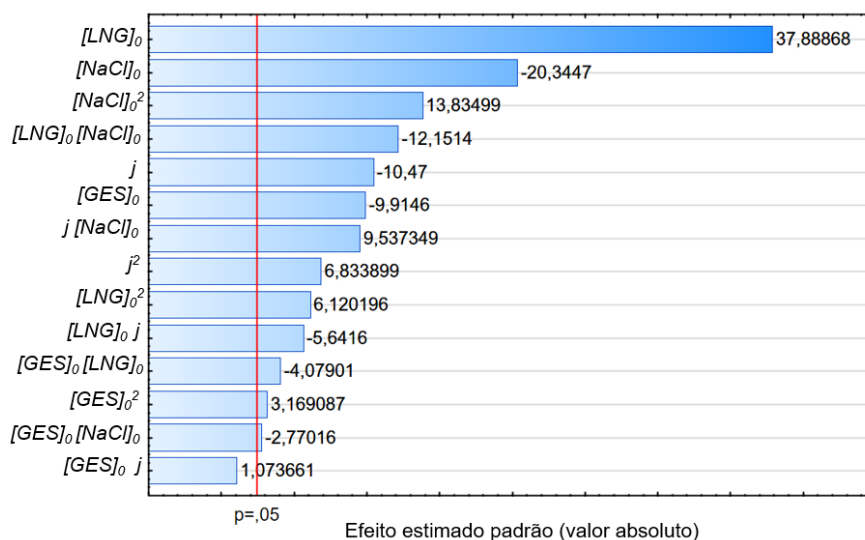


Figura 5.7 – Gráfico de Pareto dos efeitos padronizados.

A avaliação do modelo para a remoção dos progestogênios por meio do sistema DSA-Cl₂ foi verificada pelo coeficiente de determinação (R^2), erros residuais preditos e valores F e p . Para tanto, a ANOVA (Tabela 5.8) foi construída para determinar a significância e adequação do método estatístico (Equação 5.28), sendo que o coeficiente de determinação obtido indica que 89,5% dos dados se ajustaram ao modelo. A significância e nível de 95% de confiança do modelo foram confirmados a partir dos altos valores de F e valores de $p \leq 0,05$.

Tabela 5.8 – Análise de variância (ANOVA) para o modelo proposto.

Fonte	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Média dos quadrados	Valor F	Valor p
Regressão	146,99	14	10,50	188,493	0,004 ^a
Efeitos de primeira ordem	114,60	4	28,65	2057,37	0,0001 ^a
Efeitos de segunda ordem	15,90	4	3,97	285,60	0,0207 ^a
Resíduos	16,93	16	1,05		
Interações					
[GES] ₀ ×[LNG] ₀	0,92	1	0,92	16,63	0,006 ^a
[GES] ₀ ×[NaCl] ₀	0,42	1	0,42	7,674	0,032 ^a
[LNG] ₀ × <i>j</i>	1,77	1	1,77	31,82	0,0013 ^a
[LNG] ₀ ×[NaCl] ₀	8,22	1	8,22	147,65	0,00001 ^a
Falta de ajuste	16,59	10	1,66	29,78	0,0002 ^a
Erro puro	0,33	6	0,055		
Total	163,92	30			

$R^2 = 0,8951$; ^aSignificância ao nível de 95% de confiança.

Taheri (2022) avaliou o processo de eletrocoagulação para três corantes comerciais aplicando o DCC com quatro variáveis independentes (pH, concentração de corante, corrente elétrica aplicada e tempo de reação). Como respostas selecionaram-se: o percentual de remoção de cada corante e os custos operacionais. Após a realização dos 31 experimentos foi realizado o tratamento estatístico, com base no qual os autores obtiveram uma equação polinomial quadrática para cada resposta. Para todos os modelos estatísticos obtidos a análise de variância ANOVA destacou a presença de falta de ajuste com valores significativos (altos valores de F). Taheri (2022) considerou tal evidência proveniente da precisão dos pontos centrais, visto que esses ensaios foram realizados no mesmo dia, além de possíveis erros oriundos dos pontos axiais. Apesar disso, a falta de ajuste encontrada no estudo de Taheri (2022) foi inferior a 5%.

No presente estudo, a falta de ajuste significativa é resultante da precisão dos valores do ponto central, o que trouxe ao modelo um baixo erro (erro puro = 0,055). Como consequência, os valores obtidos nos demais pontos (fatoriais e axiais) deveriam estar o mais próximo dos preditos, para reduzir a falta de ajuste. Todavia, destaca-se que o modelo tem a finalidade de avaliar os principais efeitos das variáveis experimentais específicas ao reator eletroquímico empregado. Além disso, os dados obtidos e tratados apenas se aplicam ao domínio experimental avaliado, sem capacidade de predição para outras condições, como “*scale-up*” e outros processos.

Neste contexto, a avaliação da qualidade da regressão também foi feita usando gráficos apropriados. A Figura 5.8a indica uma forte correlação entre os valores preditos pelo modelo e os resultados experimentais. Com relação aos resíduos brutos (Figura 5.8b), a distribuição simétrica e a tendência de agrupamento próximo ao erro zero confirmam a qualidade do modelo obtido. Além disso, o “resíduo” é resultado da parcela entre a falta de ajuste e o erro puro.

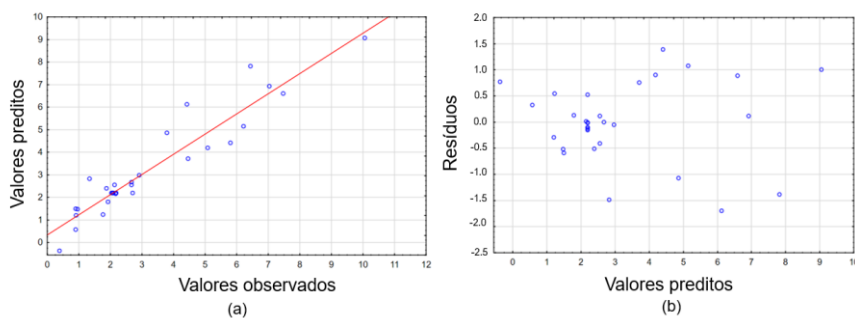


Figura 5.8 – Valores preditos vs. valores observados (a) e resíduos vs. valores preditos (b) para o consumo energético específico (CEE – kWh g⁻¹).

Com base neste conjunto de evidências foi possível determinar o ponto ótimo do delineamento experimental (Tabela 5.9). Contudo, para a concentração de GES e NaCl os pontos sugeridos como ótimos encontram-se fora do domínio experimental, ou seja, apesar da possibilidade prática destas condições, o resultado a ser obtido estará fora do intervalo de confiança estatística de 95%, considerado em toda a análise. Além disso, a aplicação do ponto ótimo codificado prevê a obtenção de um CEE de 1,0245 kWh g⁻¹ como resposta.

Tabela 5.9 – Valores obtidos como ponto ótimo, codificados e reais, e ponto central.

Variáveis	Ponto ótimo codificado	Ponto ótimo real	Ponto central
[GES] ₀ (mg L ⁻¹)	3,9442 ^a	2,9721	1,0
[LNG] ₀ (mg L ⁻¹)	0,6226	1,3113	1,0
<i>j</i> (mA cm ⁻²)	-1,4323	14,5954	32,5
[NaCl] ₀ (mol L ⁻¹)	2,3560 ^a	0,1406	0,07

^a valores fora do domínio experimental.

Neste contexto, foi escolhido como ponto ótimo prático o ponto central, pois esta condição resultou em CEE de 2,2 ± 0,2 kWh g⁻¹ e eficiências de remoções de 82,0 ± 0,7% para o LNG e de 75,0 ± 0,5 % para o GES (Tabela 5.5). Assim, considerando o preço médio de R\$ 0,67 por kWh no Brasil (DUARTE *et al.*, 2019), o custo estimado para tratamento das soluções contendo de LNG e GES, nas condições do ponto central (Tabela 5.9), equivale a R\$ 1,34 m⁻³ (US\$ 0,25 m⁻³).

Além disso, o efluente residual do processo de produção de contraceptivos (ERC) foi submetido ao tratamento eletrolítico via sistema DSA-Cl₂, nas condições do ponto central (Tabela 5.9), a fim de verificar a reprodutibilidade e eficiência do ponto ótimo. As soluções sintéticas (ensaios 25-31) possuíam uma condutividade inicial média de 7,70 ± 0,3 mS referente a 0,07 mol L⁻¹ de NaCl, com isso, mesmo após a diluição do ERC para o ajuste da concentração do LNG (1,0 mg L⁻¹), não foi necessária adição de NaCl, pois a condutividade inicial foi de 6,88 mS. A concentração de GES também foi ajustada para 1,0 mg L⁻¹ a partir da adição do hormônio em solução.

A Figura 5.9 apresenta o decaimento das concentrações de LNG e GES após a eletrólise do ERC conduzida conforme o ponto central (Tabela 5.9). A partir do resultado apresentado, observa-se que a taxa de degradação específica para ambos os hormônios foi semelhante à obtida nos ensaios 25-31. A capacidade de remoção do sistema DSA-Cl₂ para o ERC mostrou-se dentro das expectativas, sendo que em 6 min de tratamento foram removidos 83,1 ± 0,9% de LNG e 75,1 ± 2,8% de GES. Além disso, a continuidade do

processo (20 min) permitiu que concentrações abaixo do LD fossem alcançadas para ambos os hormônios (APÊNDICE B – Tabela B2).

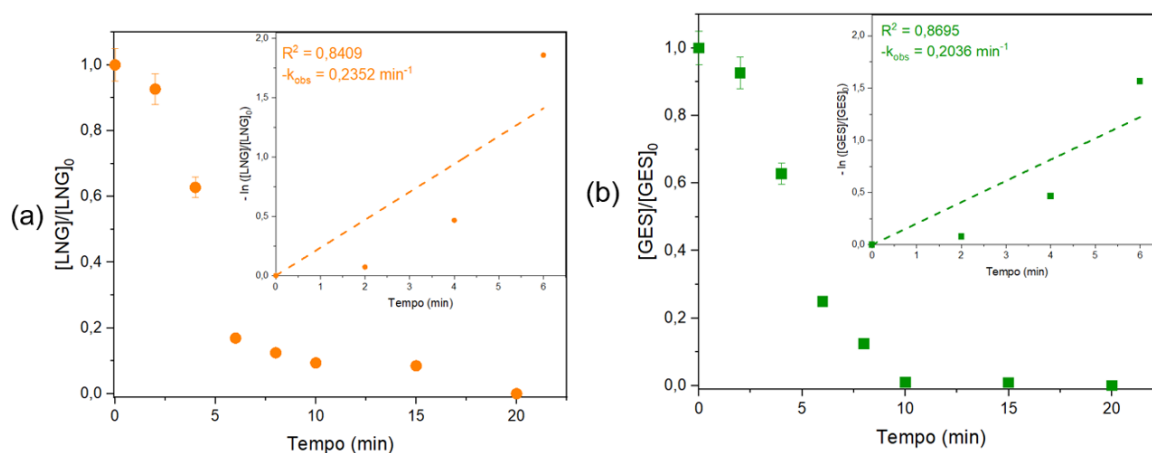


Figura 5.9 – Evolução das concentrações relativas de LNG (a) e GES (b) no efluente residual do processo de produção de contraceptivos (ERC) em função do tempo de tratamento (sistema DSA-Cl₂) e ajustes cinéticos de pseudo-primeira ordem da degradação dos progestogênios em 6 min de experimento. Condições: [LNG]_{0,ERC} = 1,02 ± 0,05 mg L⁻¹ e [GES]_{0,ERC} = 1,05 ± 0,05 mg L⁻¹; densidade de corrente: 32,5 mA cm⁻² e condutividade 6,88 mS. Barras de erro correspondem a n = 2.

O CEE predito foi verificado a partir da eletrólise conduzida com o ERC nas condições do ponto central, o que resultou em 2,32 ± 0,03 kWh g⁻¹ e que confirma o valor predito e o ajuste do modelo utilizado.

5.5.2.3 Efeito das variáveis independentes quanto à degradação dos progestogênios

A Figura 5.10a destaca uma região de mínimo, na qual também se encontra o ponto central, também escolhido como ponto ótimo. Pode-se observar que o efeito das variáveis X₃ (densidade de corrente, j) e X₄ ([NaCl]₀), avaliado nos níveis centrais (zero) de [GES]₀ (X₁) e [LNG]₀ (X₂), se encontra majoritariamente dentro de valores mínimos de CEE, entre 2 e 4 kWh g⁻¹. Além disso, Figura 5.10 a indica que o deslocamento das variáveis X₃ e X₄ para níveis negativos pode prejudicar o consumo energético específico, pois irá impactar no aumento da resistência elétrica (razão entre potencial elétrico e corrente elétrica) do sistema eletroquímico. Contudo, o aumento da densidade de corrente juntamente com a concentração

de sal promove um efeito positivo ($+0,56X_3X_4$) sobre o CEE, conforme observado na equação do modelo (Equação 5.27).

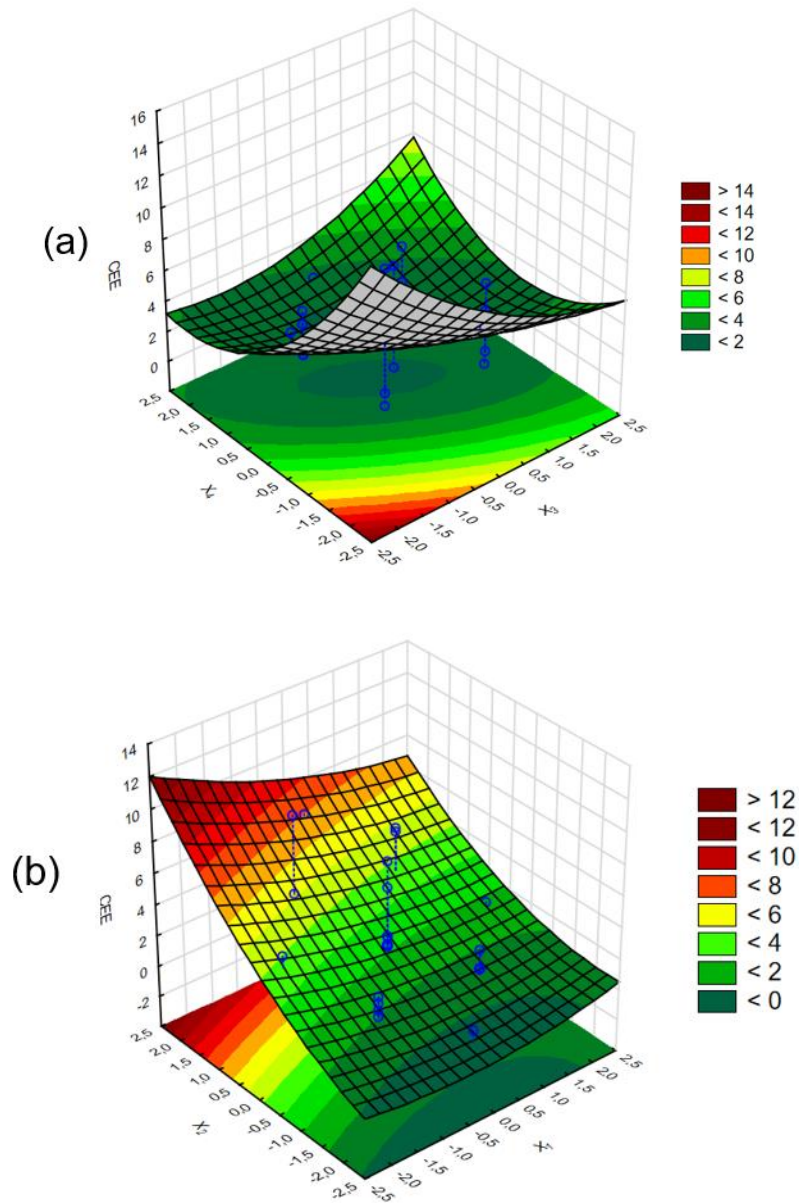


Figura 5.10 – Superfície de resposta do consumo energético específico (CEE) em função das variáveis independentes $[GES]_0 (X_1)$, $[LNG]_0 (X_2)$, $j (X_3)$ e $[NaCl]_0 (X_4)$. Condições: a) $X_2 = X_1 = 0$; b) $X_3 = X_4 = 0$.

Durante a realização dos ensaios eletroquímicos, a condutividade do sistema foi monitorada. A Figura 5.11 apresenta a relação entre resistência elétrica e condutividade em função das concentrações de sal aplicado nos ensaios do CCD. Como se pode observar, a realização do ensaio com baixa concentração de NaCl ($0,01 \text{ mol L}^{-1}$) e alta resistência, ou

seja, alta densidade de corrente (ensaio 23, $j = 32,5 \text{ mA cm}^{-2}$), promoveu um alto consumo de íons e redução da condutividade da solução. A condutividade residual das misturas de progestogênios aumenta em função da concentração de sal (0,01, 0,04, 0,07, 0,1 e 0,13 mol L⁻¹) indicando um excesso de íons, o que permitiu atingir valores menores de resistência elétrica. Apesar disso, como representado na Figura 5.10a, tem-se o ensaio 22 que foi conduzido no nível máximo de densidade de corrente ($j = 57,5 \text{ mA cm}^{-2}$) e com concentração de NaCl correspondente ao ponto central (0,07 mol L⁻¹); tais condições permitiram que o ensaio atingisse uma resistência de 11 Ω, uma condutividade final de 8 mS e um CEE de 1,9 kWh g⁻¹.

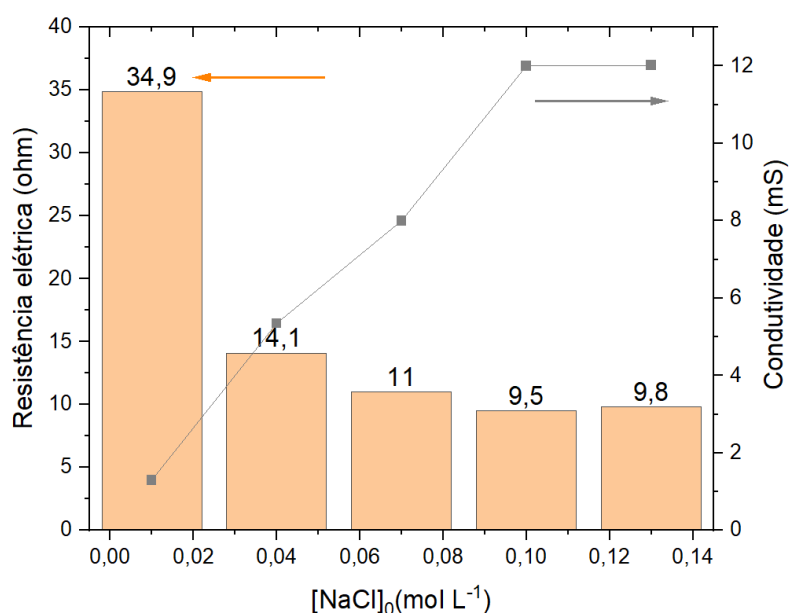


Figura 5.11 – Resistência elétrica do sistema e condutividade final dos ensaios em função da concentração de NaCl aplicadas no sistema DSA-Cl₂.

A Figura 5.10, obtida para os níveis centrais de j (X_3) e $[\text{NaCl}]$ (X_4), apresenta a variação do CEE em função das concentrações iniciais de LNG e GES. A partir desta representação, destaca-se o efeito positivo da variável X_2 ($[\text{LNG}]_0$), observada na equação do modelo, como o efeito principal significativo (Equação 5.28). Além disso, a superfície de resposta obtida (Figura 5.10) confirma a tendência para baixos valores de CEE ($\leq 4,0 \text{ kWh g}^{-1}$) quando os dois progestogênios possuem concentrações em níveis negativos, ou seja, inferiores a 1,0 mg L⁻¹.

Le *et al.* (2019) avaliaram o efeito de quatro variáveis na degradação do pesticida fenoburcabe via oxidação anódica mediada por espécies cloradas. Neste estudo, os autores destacam o efeito das concentrações de NaCl e da densidade de corrente sobre a influência

direta na formação de cloro ativo. Os coeficientes da equação do modelo obtido mostraram que a porcentagem de contribuição de cada variável na geração do cloro foi de 37,2%, 31,0%, 18,3% e 22,0% para fluxo, concentração de NaCl, densidade de corrente e pH, respectivamente. Com base na contribuição de cada variável ao processo de degradação, os autores verificaram que grande parte do cloro ativo eletro gerado foi responsável pela degradação do poluente, enquanto a densidade de corrente contribuiu quatro vezes mais para a degradação do pesticida. Esses resultados levaram à conclusão de que a oxidação anódica do fenoburcabe ocorreu via processos diretos, na superfície do eletrodo (DSA), e via processos indiretos (espécies cloradas).

5.5.2.4 Remoção da atividade estrogênica

Os efeitos da oxidação anódica sobre os progestogênios foram investigados também a partir de ensaios de atividade estrogênica *in vitro*, como descrito na Seção 4.6.3. O hormônio 17 β -estradiol (E2) foi utilizado como padrão para obter uma curva dose-resposta (APÊNDICE B – Figura B3).

A estrogenicidade inicial da mistura de progestogênios atingiu um valor médio de 924 ± 25 E2-EQ ng L⁻¹ (Figura 5.12). Este valor foi 19 vezes maior que o EC50 obtido para o E2, 49,5 ng L⁻¹. Conforme discutido na Seção 5.5.2.3, o ponto ótimo escolhido dentro do delineamento experimental CCD foi o ponto central; com isso, a solução obtida após oxidação anódica conduzida no sistema DSA-Cl₂ nessas condições foi avaliada via YES. O tempo final de reação para os ensaios biológicos foi de 20 min a fim de garantir remoções de ambos os progestogênios em concentrações abaixo do LD (APÊNDICE B – Tabela B2).

O processo eletrolítico promoveu a redução da atividade estrogênica da amostra em 87,3% (117 ± 12 E2-EQ ng L⁻¹) (Figura 5.9). Este resultado indica que os subprodutos da oxidação promovida por espécies cloradas não contribuíram para o aumento da atividade estrogênica das amostras.

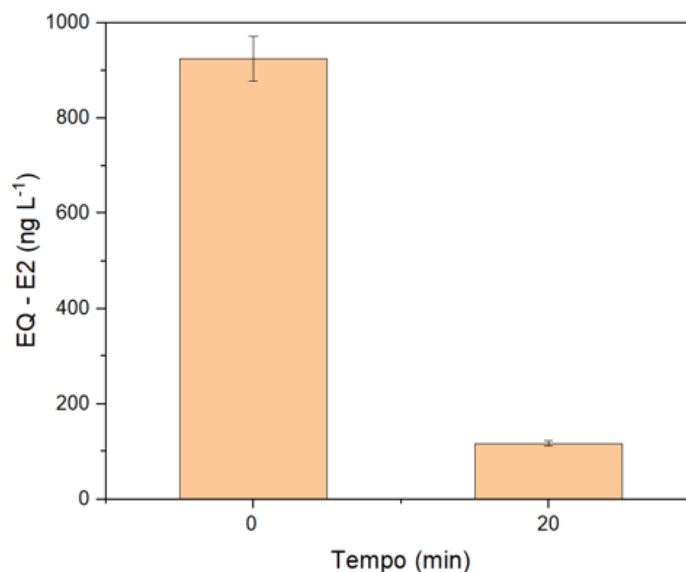


Figura 5.12 – Remoção da atividade estrogênica (E2-EQ) após 20 min de oxidação anódica mediada por espécies ativas de cloro (sistema DSA-Cl₂) em solução contendo LNG e GES, realizada em duplicata nas condições do ponto central ([LNG]₀ = [GES]₀ = 1,0 mg L⁻¹, $j = 32,5 \text{ mA cm}^{-2}$ e [NaCl]₀ = 0,07 mol L⁻¹).

Saggiaro *et al.* (2019) investigaram o uso do processo oxidativo UV/cloro para degradar bisfenol A (BPA), um disruptor endócrino conhecido por seus efeitos estrogênicos. A solução inicial ([BPA]₀ = 100 μg L⁻¹) apresentou estrogenicidade de 265,0 μg L⁻¹ EQ-E2. A melhor condição experimental (2 mg L⁻¹ de cloro e irradiação UVC) foi selecionada para examinar o efeito estrogênico residual. Após 2 e 5 min de tratamento as amostras alcançaram atividades estrogênicas abaixo do LQ do ensaio, 26,0 ± 12,0 ng L⁻¹ E2-EQ, respectivamente. Além disso, Saggiaro *et al.* (2019) evidenciaram que o processo oxidativo aplicado, nas condições estudadas, não produziram subprodutos estrogênicos e citotóxicos à levedura *S. cerevisiae*.

Cunha *et al.* (2019) avaliaram a viabilidade do filtro eletroquímico de nanotubos de carbono para degradar 17β-estradiol (E2) e etinilestradiol (EE2). Como ferramenta de avaliação de estrogenicidade os autores aplicaram o ensaio YES. O sistema eletroquímico era composto de um cátodo de titânio e um do filtro eletroquímico de nanotubos de carbono anódico. Sulfato de sódio (10 mmol L⁻¹) foi utilizado como eletrólito de suporte e o potencial elétrico variou de 0 a 2,5 V, sendo aplicado durante 300 min da eletrólise. Nessas condições, o ensaio YES permite afirmar que o processo proposto reduziu eficientemente (> 99,9%) a atividade estrogênica inicial dos hormônios alvo (2,467 ± 0,001 ng L⁻¹ E2-EQ) em função

do aumento do potencial elétrico. No entanto, mesmo em condições ideais (2,5 V), a mineralização não foi atingida.

5.5.2.5 Efeito sobre a mobilidade do organismo-teste *D. similis*

O efeito da mobilidade como resposta no ensaio ecotoxicológico com *D. similis* foi aplicado para as soluções de progestogênio e NaCl, antes e após o processo eletrolítico no sistema DSA-Cl₂ (Figura 5.13). As condições experimentais avaliadas referem-se ao ponto central, tal como realizado para o ensaio de atividade estrogênica.

A Figura 5.13 apresenta o resultado de mobilidade obtido para as amostras: (A) mistura de progestogênios (LNG+GES) sem o tratamento eletrolítico e na ausência de NaCl; (B) mistura de progestogênios (LNG+GES) sem o tratamento eletrolítico na presença de NaCl; (C) solução de NaCl sem o tratamento eletrolítico; (D) solução de NaCl com o tratamento eletrolítico; e (E) mistura de progestogênios (LNG+GES) com o tratamento eletrolítico na presença de NaCl. As amostras A, B, C e D foram aplicadas ao ensaio como controles, para investigar o efeito das espécies eletro geradas, antes e após o processo eletrolítico, além de verificar se o efeito na ecotoxicidade aguda sobre o organismo-teste resulta dos hormônios, das espécies cloradas ou da presença combinada de ambos. Pode-se observar que as três condições mencionadas apresentaram valores de UT semelhantes ($UT = 100/CE50\% \sim 3,0$), o que sugere que a presença do sal na mistura de LNG e GES não interfere no efeito tóxico atribuído aos hormônios, antes da eletrólise.

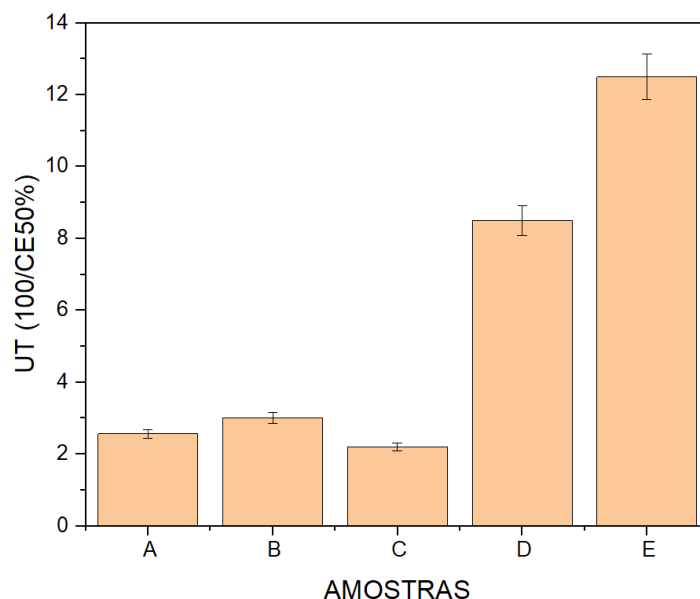


Figura 5.13 – Resultados dos ensaios de toxicidade aguda (em unidades de toxicidade, $UT = 100/CE_{50\%}$) para *D. similis* antes e após o tratamento por meio do sistema DSA- Cl_2 para as amostras: (A) MIX 0' (sem NaCl), (B) MIX 0' (com NaCl), (C) NaCl (sem eletrólise), (D) NaCl (com eletrólise, 20 min) e (E) MIX 20' (com NaCl). $[LNG]_0 = 1,0 \text{ mg L}^{-1}$; $[GES]_0 = 1,0 \text{ mg L}^{-1}$; $j = 32,5 \text{ mA cm}^{-2}$; $[NaCl]_0 = 0,07 \text{ mol L}^{-1}$. Os valores correspondem a uma média de oito repetições das medidas de toxicidade.

Após o processo de oxidação por meio do sistema DSA- Cl_2 , a solução salina (amostra D) apresentou um aumento de UT de cerca de três vezes, quando comparado ao observado para a solução não tratada (amostra C). Já a amostra E indicou um aumento ainda maior, cerca de quatro vezes o observado para a amostra B. Neste último caso, o efeito agudo sobre o organismo-teste é resultado combinado da presença de espécies cloradas e produtos de transformação originados da degradação dos progestogênicos.

Lin *et al.* (2014) utilizaram o bioensaio com *Daphnia magna* para monitorar a degradação do corante laranja II via eletro-Fenton (EF). Os autores observaram que o uso do processo eletroquímico proporcionou 100% de imobilização nos organismos-teste em 5 min. Entretanto, após 60 min do processo de degradação, nenhuma imobilização foi observada, o que foi relacionado à viabilidade do EF em remover a toxicidade aguda inicial das soluções estudadas.

5.5.3 Conclusões parciais

A aplicação do delineamento CCD-RSM 2⁴ ao sistema DSA-Cl₂ para degradação dos progestogênio via oxidação anódica permitiu atingir os objetivos estabelecidos. O sistema DSA-Cl₂ mostrou-se eficaz quanto ao tratamento eletrolítico da mistura de progestogênios, bem como das soluções contendo apenas LNG (ensaio 17) e GES (ensaio 19), além do efluente residual da produção de contraceptivos (ERC), com remoções superiores a 70% em menos de 20 min de exposição.

A análise estatística dos resultados permitiu identificar os principais efeitos de primeira ordem, segunda ordem e de interação das variáveis independentes ([LNG]₀, [GES]₀, *j* e [NaCl]₀). O modelo quadrático de superfície de resposta permitiu determinar a significância das variáveis (concentração de LNG > concentração de NaCl > densidade de corrente > concentração de GES). Além disso, o modelo apresentou um coeficiente de correlação de 89,5% indicando um bom ajuste aos dados, bem como valores *F* e *p* significativos, permitindo a estimativa do ponto ótimo. Contudo, para a concentração de GES e NaCl os pontos sugeridos como ótimos encontraram-se fora do domínio experimental, ou seja, apesar da possibilidade prática destas condições, o resultado a ser obtido estará fora do intervalo de confiança estatística de 95%, considerado em toda a análise. Além disso, um CEE de 1,0245 kWh g⁻¹ a partir do ponto ótimo estimado.

A fim de obter um CEE mínimo e remoções superiores a 70,0%, o ponto ótimo prático escolhido foi o ponto central do planejamento ([LNG]₀ = 1,05 ± 0,03 mg L⁻¹ e [GES]₀ = 1,10 ± 0,17 mg L⁻¹; densidade de corrente: 32,5 mA cm⁻² e [NaCl]₀ = 0,07 mol L⁻¹). Estas condições foram aplicadas à matriz ERC, resultando em CEE de 2,2 ± 0,2 kWh g⁻¹ e eficiências de remoções de 82,0 ± 0,7% para o LNG e de 75,0 ± 0,5 % para o GES. Nessas condições, o custo de tratamento do ERC contendo os hormônios é de R\$ 1,34 m⁻³ (US\$ 0,25 m⁻³).

Com relação à atividade estrogênica, a condução dos testes nas condições do ponto central permitiu reduzir a estrogenicidade em 74,6%, após 20 min de eletrólise. Finalmente, a evolução da toxicidade aguda, avaliada com *D. similis*, provou ser fortemente dependente da presença de espécies cloradas, contudo, a continuidade da eletrólise pode vir a reduzir a ecotoxicidade, tal como reportado na literatura.

5.6 SISTEMA BDD-PERSULFATO

5.6.1 Materiais e métodos

5.6.1.1 Reagentes e sistema eletroquímico

Os hormônios LNG e GES foram utilizados no preparo das misturas sintéticas (Seção 4.4.1) para o estudo do processo de oxidação anódica. Os experimentos foram conduzidos na célula eletroquímica de compartimento único (Figura 5.5), contendo um ânodo de diamante dopado com boro (BDD, *boron doped diamond*) (Hunan Boromond EPT Co. Ltd.) e um cátodo de aço inoxidável. Ambos os eletrodos possuem 20 cm² da área ativa e foram separados a 13 mm por um separador de acrílico, paralelamente dispostos. No demais, a configuração experimental foi análoga à utilizada no sistema DSA-Cl₂ (Seção 5.5.1.1).

5.6.1.2 Delineamento experimental

Na Tabela 5.10, a ordem padrão do DCC foi aplicada para avaliar o efeito de três variáveis independentes: concentração inicial de Na₂S₂O₈ (PS) (mol L⁻¹), densidade de corrente j (mA cm⁻²) e pH. As variáveis independentes foram convertidas em valores codificados, em 5 níveis (-1,68, -1, 0, +1 e +1,68). Os níveis de valores da variável [Na₂S₂O₈]₀ foram selecionados com base em estudos anteriores (GABET *et al.*, 2021).

Para o pH, foram aplicados dois níveis correspondentes a meio ácido (2,97 e 4,5), um nível neutro (6,75) e dois níveis correspondente ao meio alcalino (9,0 e 10,53). Os valores de pH apresentados na Tabela 5.10 foram inicialmente ajustados com solução 0,01 mol L⁻¹ de NaOH e/ou H₂SO₄, e verificados ao término de cada ensaio. O pH apresenta-se como um importante parâmetro de operação, pois em condições alcalinas há aumento da decomposição do persulfato e menor remoção do poluente alvo. No entanto, em meio ácido há maior formação de radicais HO[•] o que, em alguns casos, facilita maiores remoções do poluente-alvo (MATZEK; CARTER, 2016).

A concentração inicial de LNG e GES não foi avaliada como variável independente, visto que no sistema DSA-Cl₂ o menor consumo energético específico (~2,0 kWh g⁻¹) e remoções ≥ 70% foram obtidas, quando os hormônios foram empregados em concentrações iguais (~1,0 mg L⁻¹). Desta forma, para o estudo do sistema BDD-PS, as concentrações iniciais dos progestogênios foram [LNG]₀ = 0,97 ± 0,14 mg L⁻¹ e [GES]₀ = 1,06 ± 0,30 mg

L⁻¹. Analogamente, o parâmetro CEE (kWh g⁻¹) foi a resposta escolhida para avaliar o processo eletroquímico (Seção 5.5.1.3 e Equação 5.20).

Tabela 5.10 – Níveis dos fatores avaliados no planejamento DCC 2³ para o estudo da degradação da mistura dos progestogênios levonorgestrel (LNG) e gestodeno (GES) por meio do processo de oxidação anódica BDD-PS.

Variáveis independentes	Símbolo	Valores codificados				
		-1,68	-1	0	+1	+1,68
		Valores reais				
[Na ₂ S ₂ O ₈] ₀ (mol L ⁻¹)	X ₁	0,02	0,04	0,07	0,10	0,12
j (mA cm ⁻²)	X ₂	16,5	25,0	37,5	50,0	58,5
pH	X ₃	2,97	4,5	6,75	9,0	10,53

5.6.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.6.2.1 Degradação dos progestogênios no sistema BDD-PS

Os resultados de degradação dos progestogênios na solução MIX (LNG+GES) são apresentados para LNG (Figura 5.14a) e GES (Figura 5.14b), após a eletrólise conduzida no sistema BDD-PS. As condições experimentais aplicadas nos experimentos 15-20 referem-se ao ponto central do DCC-RSM, apresentando desvio relativo de 11,3% e 17,0% para as percentuais de remoções do LNG e GES, respectivamente, valores que indicam a reprodutibilidade das medidas. Os ensaios foram realizados nas seguintes condições: [LNG]₀ = 0,97 ± 0,14 mg L⁻¹ e [GES]₀ = 1,06 ± 0,30 mg L⁻¹; densidade de corrente: 37,5 mA cm⁻², pH₀ = 6,75 ± 0,24 e [PS]₀ = 0,07 mol L⁻¹. Nos ensaios 15-20 os valores de pH inicial foram ajustados para 6,75 e após 30 min de eletrólise o pH médio foi de 2,68 ± 0,38.

A Figura 5.14 apresenta os resultados dos ensaios 15 a 20 realizados nas condições do ponto central do planejamento CCD. A partir desses resultados observa-se que os progestogênios em mistura foram degradados em cerca de 30 min de eletrólise, ambos atingindo concentrações abaixo dos seus respectivos LD e LQ (APÊNDICE B –Tabela B2). Os ensaios 15 a 20 alcançaram remoções médias, em 10 min de eletrólise, de (77,3 ± 8,7)% e (87,5 ± 14,0)% para LNG e GES, respectivamente. Para as taxas específicas de remoção, pode-se observar que o decaimento das concentrações de ambos os hormônios segue comportamento de pseudo-primeira ordem, durante 10 min de reação; com valores de k_{obs} de 0,133 ± 0,040 min⁻¹ para o LNG e 0,299 ± 0,100 min⁻¹ para o GES (Figura 5.14).

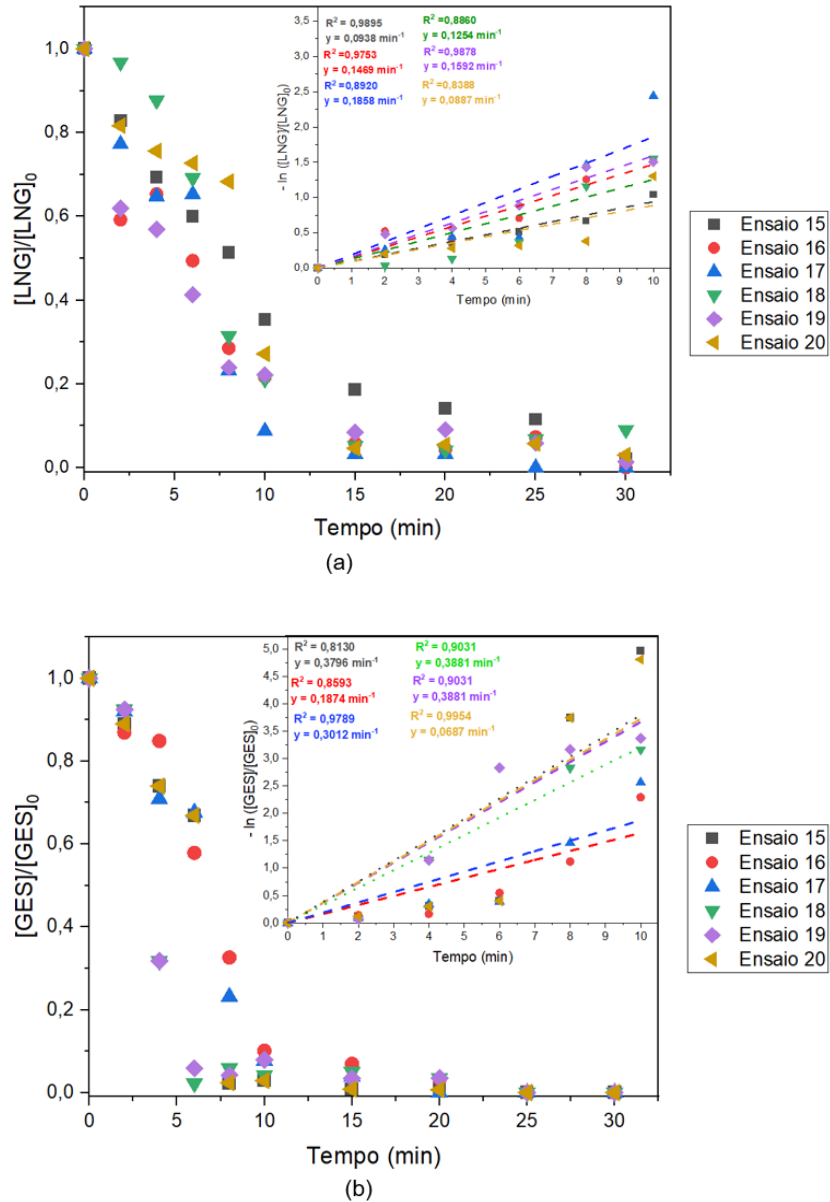
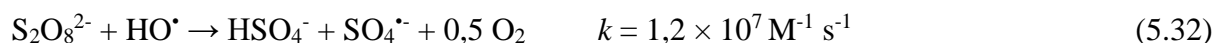
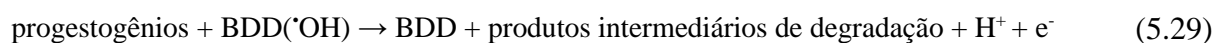


Figura 5.14 – Concentrações relativas de LNG (a) e GES (b) em função do tempo de tratamento (sistema BDD-PS) e ajustes cinéticos de pseudo-primeira ordem da degradação dos progestogênios em 6 min de experimento. Condições: $[LNG]_0 = 0,97 \pm 0,14 \text{ mg L}^{-1}$ e $[GES]_0 = 1,06 \pm 0,30 \text{ mg L}^{-1}$; densidade de corrente: $37,5 \text{ mA cm}^{-2}$, $\text{pH}_0 = 6,75 \pm 0,24$ e $[PS]_0 = 0,07 \text{ mol L}^{-1}$

No sistema BDD-PS, a degradação via oxidação anódica dos progestogênio podem ocorrer via: (i) oxidação direta a partir dos radicais HO^\bullet fiissorvidos na superfície do BDD (Equação 5.29); (ii) oxidação indireta mediada pela ativação do persulfato na superfície do ânodo BDD (Equações 5.30-5.31); (iii) radicais sulfato adicionais produzidos pela reação do persulfato com radicais HO^\bullet na superfície do ânodo (Equação 5.32) (BU; ZHU; ZHOU, 2018; DIVYAPRIYA; NIDHEESH, 2021; NASHAT *et al.*, 2022).



As Equações 5.29-5.32 são reações comuns ao processo de ativação eletroquímica em um sistema BDD-PS (BU; ZHU; ZHOU, 2018; DIVYAPRIYA; NIDHEESH, 2021; NASHAT *et al.*, 2022), utilizadas para representar as principais interações entre os progestogênios em estudo.

5.6.2.2 Análise estatística

O objetivo principal do DCC-RSM para o sistema BDD-PS consistiu em avaliar o efeito das variáveis independentes ($[\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8]_0$, j (mA cm^{-2}) e pH) quanto ao consumo energético específico do tratamento, bem como apontar as condições experimentais que correspondem a um mínimo CEE e máximas remoções.

A Tabela 5.11 apresenta a matriz dos resultados dos ensaios aplicada na análise estatística, incluindo a função resposta CEE e os percentuais de remoção para ambos os progestogênios. Deve-se destacar que a eficiência de remoção e taxa de degradação específica do LNG e GES também foram avaliadas; no entanto, as variáveis independentes e suas interações não apresentaram efeitos estatisticamente significativos para estas respostas.

As taxas específicas de degradação para o LNG e GES variaram nos intervalos 0,017-0,2988 e 0,031-0,0379 min^{-1} , respectivamente, sendo os respectivos coeficientes de determinação R^2 obtidos nos intervalos 0,781-0,989 e 0,813-0,995, respectivamente, indicando que a degradação de ambos os progestogênios seguiu comportamento de pseudo-primeira ordem. Além disso, nota-se que o consumo energético específico observado para o sistema BDD-PS atingiu valores de 1,9 kWh g^{-1} (experimento 1) a 21,8 kWh g^{-1} (experimento 4).

Tabela 5.11 – Matriz de ensaios do delineamento DCC 2⁴ para o estudo da oxidação anódica de levonorgestrel (LNG) e gestodeno (GES) em mistura, por meio do processo BDD-PS. Tempo de tratamento: 10 min.

Ensaio	Variável codificada			Variável real				pH ₃₀	Resposta	Eficiência de remoção (%)			<i>k</i> _{obs} (min ⁻¹)		
	X ₁	X ₂	X ₃	[Na ₂ S ₂ O ₈] ₀ (mol L ⁻¹)	<i>j</i> (mA cm ⁻²)	pH ₀	CEE (kWh g ⁻¹)		LNG	GES	LNG	R ²	GES	R ²	
1	-1	-1	-1	0,04	25,0	4,5	3,5	1,9	76,1	85,1	0,137	0,935	0,159	0,946	
2	+1	-1	-1	0,10	25,0	4,5	2,4	3,4	42,4	41,9	0,078	0,837	0,074	0,883	
3	-1	+1	-1	0,04	50,0	4,5	2,6	16,2	24,2	33,9	0,026	0,987	0,033	0,931	
4	+1	+1	-1	0,10	50,0	4,5	2,0	21,8	22,8	35,4	0,029	0,965	0,046	0,972	
5	-1	-1	+1	0,04	25,0	9,0	3,7	2,3	22,9	100,0	0,033	0,853	0,292	0,987	
6	+1	-1	+1	0,01	25,0	9,0	2,9	15,1	14,4	19,8	0,022	0,846	0,031	0,883	
7	-1	+1	+1	0,04	50,0	9,0	2,7	2,3	94,5	92,3	0,298	0,839	0,254	0,947	
8	+1	+1	+1	0,10	50,0	9,0	3,0	7,7	64,6	49,4	0,122	0,931	0,062	0,933	
9	-1,68	0	0	0,02	37,5	6,75	2,8	5,9	30,5	48,3	0,064	0,969	0,073	0,926	
10	+1,68	0	0	0,12	37,5	6,75	2,1	18,5	24,2	10,1	0,029	0,918	0,033	0,925	
11	0	-1,68	0	0,07	16,48	6,75	2,6	3,6	22,4	34,5	0,032	0,979	0,039	0,972	
12	0	+1,68	0	0,07	58,53	6,75	2,2	20,4	10,1	37,7	0,017	0,780	0,083	0,989	
13	0	0	-1,68	0,07	37,5	2,97	2,3	7,1	15,4	24,3	0,072	0,984	0,042	0,945	
14	0	0	+1,68	0,07	37,5	10,53	2,6	6,9	33,2	51,5	0,059	0,951	0,078	0,995	
15	0	0	0	0,07	37,5	6,75	2,4	4,9	64,5	57,7	0,093	0,989	0,379	0,813	
16	0	0	0	0,07	37,5	6,75	2,5	3,7	78,3	89,9	0,146	0,975	0,164	0,863	
17	0	0	0	0,07	37,5	6,75	2,9	2,8	91,3	92,3	0,185	0,892	0,187	0,859	
18	0	0	0	0,07	37,5	6,75	3,2	3,4	78,9	95,8	0,125	0,886	0,320	0,978	
19	0	0	0	0,07	37,5	6,75	2,9	3,9	77,8	92,1	0,159	0,987	0,367	0,965	
20	0	0	0	0,07	37,5	6,75	2,2	2,7	72,8	97,1	0,088	0,838	0,372	0,814	

A partir da Tabela 5.12 obteve-se a equação quadrática (Equação 5.32), composta pelos coeficientes das variáveis independentes que apresentaram efeitos significativos sobre a resposta (CEE), ou seja, valor de $p \leq 0,05$. Desta forma, está ausente na Equação 58 apenas o efeito de interação $[\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8]_0 \times j$, que apresentou valor de $p = 0,3242$, um efeito não significativo.

Tabela 5.12 – Efeitos das variáveis estudadas e coeficientes com as respectivas significâncias (valor p) para o projeto CCD 2^4 com 6 repetições no ponto central.

Termo	Efeito	Coefficiente	Erro puro do coeficiente	Valor p
Média	3,6458	3,6457	0,3258	0,000100
X_1 ($[\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8]_0$)	6,8084	3,4042	0,2162	0,000010
X_2 (j)	7,8428	3,9214	0,2162	0,000009
X_3 (pH_0)	-2,3778	-1,1888	0,2162	0,002718
X_1^2 ($[\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8]_0^2$)	5,2599	2,6299	0,2104	0,000058
X_2^2 (j^2)	5,1184	2,5592	0,2104	0,000067
X_3^2 (pH_0^2)	1,5829	0,7914	0,2104	0,013154
X_1X_2 ($[\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8]_0 \times j$)	-0,8250	-0,4125	0,2824	0,204064
X_1X_3 ($[\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8]_0 \times \text{pH}_0$)	2,7750	1,3875	0,2824	0,004430
X_2X_3 ($j \times \text{pH}_0$)	-10,0250	-5,0125	0,2824	0,000010

$$\text{CEE (kWh g}^{-1}\text{)} = 3,6457 + 3,4042X_1 + 3,9214X_2 - 1,1888X_3 + 2,6299X_1^2 + 2,5592X_2^2 + 0,7914X_3^2 + 1,3875X_1X_3 - 5,0125X_2X_3 \quad (5.33)$$

O gráfico de Pareto ressalta a significância de cada efeito e é apresentado na Figura 5.15. A principal observação acerca da equação do modelo (Equação 5.32) e do Gráfico de Pareto (Figura 5.15) deve-se à variável X_2 (j), dada a significância para os efeitos de primeira ordem, de segunda ordem e de interação ($j \times \text{pH}$). Nos dois primeiros casos, os efeitos positivos indicam que o uso de densidade de corrente em níveis superiores a 50 mA cm^{-2} contribui para o aumento da CEE (experimentos 3, 4 e 12). Todavia, tal condição não favorece a remoção dos hormônios, variável resposta que depende da interação de outro fator, tal como pH.

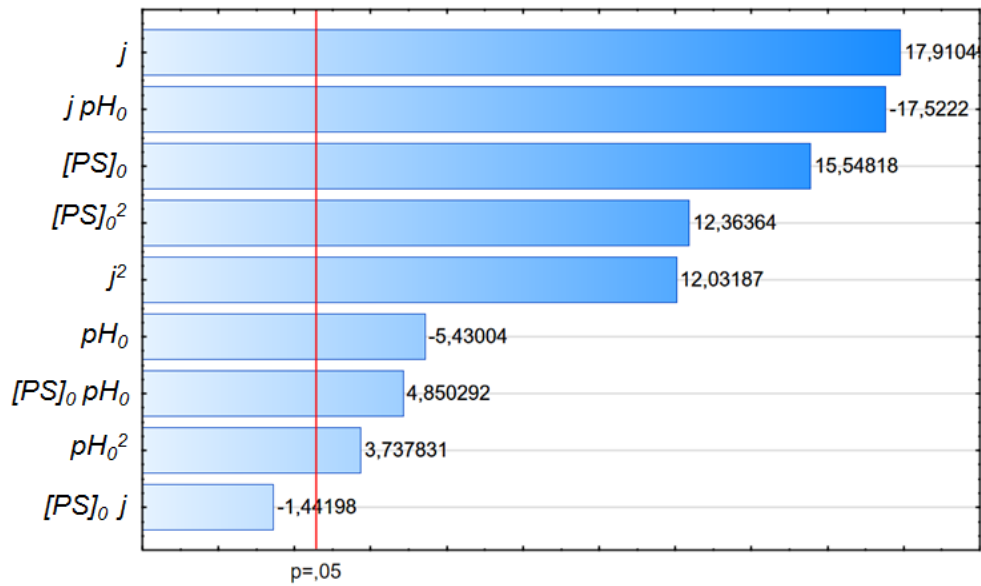


Figura 5.15 – Gráfico de Pareto dos efeitos padronizados.

A avaliação do modelo para a remoção dos progestogênios por meio do sistema BDD-PS foi verificada pelo coeficiente de determinação (R^2), erros residuais preditos, e valores F e p . Para tanto, a ANOVA (Tabela 5.13) foi construída para determinar a significância e adequação do método estatístico (Equação 5.32), sendo que o coeficiente de determinação obtido indica que 93,24% dos dados se ajustaram ao modelo. A significância e nível de 95% de confiança do modelo são confirmados a partir dos altos valores de F e valores de $p \leq 0,05$.

Tabela 5.13 – Análise de variância (ANOVA) para o modelo proposto.

Fonte	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Média dos quadrados	Valor <i>F</i>	Valor <i>p</i>
Regressão	783,4088	9	87,0454	1266,2748	0,020465 ^a
Efeitos de primeira ordem	387,5737	3	129,1912	607,072	0,002746 ^a
Efeitos de segunda ordem	203,0917	3	67,6972	318,111	0,013279 ^a
Resíduos	56,76	10	5,67		
Interações					
[Na ₂ S ₂ O ₈] ₀ × <i>j</i>	1,36	1	1,36	2,13	0,2044 ^a
[Na ₂ S ₂ O ₈] ₀ ×pH ₀	15,40	1	15,40	24,12	0,0044 ^a
<i>j</i> ×pH ₀	201,00	1	201,00	314,84	0,00001 ^a
Falta de ajuste	53,57	5	10,71	16,78	0,004 ^a
Erro puro	3,19	5	0,64		
Total	840,17	19			

$R^2 = 0,9324$; ^a Significância a nível de 95% de confiança.

Neste contexto, a avaliação da regressão também foi realizada a partir da Figura 5.16. A Figura 5.16a indica forte correlação entre as previsões do modelo e os resultados experimentais, como indicado pela proximidade dos dados com a linha de tendência (linha vermelha). Com relação aos resíduos (Figura 5.16b), a distribuição simétrica e a tendência de agrupamento próximo ao erro zero confirmam a qualidade do modelo obtido. Além disso, o “resíduo” é resultado da parcela entre a falta de ajuste e o erro puro.

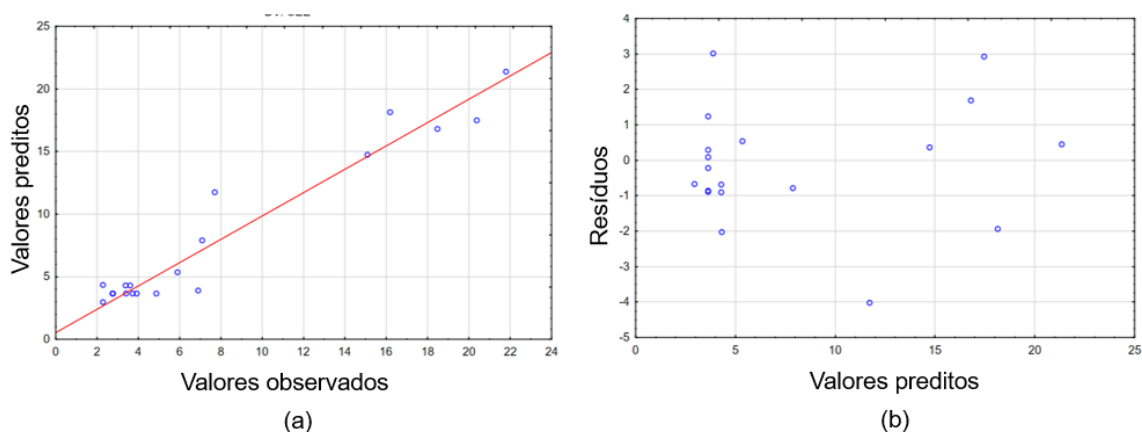


Figura 5.16 – Valores preditos vs. valores observados (a) e resíduos vs. valores preditos (b) para o consumo energético específico (CEE – kWh g⁻¹).

Com base neste conjunto de evidências foi possível determinar o ponto ótimo do delineamento experimental, o qual apresenta valores críticos dentro do domínio experimental (Tabela 5.14). Além disso, como resposta, estima-se um CEE de 1,3521 kWh g⁻¹ na condição ótima.

Tabela 5.14 – Valores obtidos como ponto ótimo, codificados e reais.

Variáveis	Valores codificados	Valores reais
[Na ₂ S ₂ O ₈] ₀ (mg L ⁻¹)	-0,8149	0,04
<i>j</i> (mA cm ⁻²)	-0,2846	33,9
pH	0,5570	8,0

No entanto, para fins comparativos entre o sistema DSA-Cl₂ e BDD-PS, foram escolhidas como ponto ótimo as condições do ponto central, devido à similaridade dos valores das variáveis independentes (densidade de corrente e concentração de eletrólito de suporte). Desta forma, o efluente residual do processo de produção de contraceptivos (ERC) foi submetido ao sistema de oxidação anódica com eletrodo BDD-PS.

A Figura 5.17 apresenta o decaimento da concentração dos progestogênios LNG (Figura 5.17a) e GES (Figura 5.17b) na matriz ERC, após 30 min de eletrólise no sistema BDD-PS, além do perfil cinético de pseudo-primeira ordem. O processo eletrolítico mediado por radicais sulfato e HO[•] promoveu remoções de (58,6 ± 0,5)% e (80,3 ± 0,7)% de LNG e GES no ERC, respectivamente, após 10 min de tratamento. A continuidade do processo permitiu que concentrações de GES abaixo do LD fossem atingidas (≤ 0,06 mg L⁻¹). Por outro lado, ao atingir 30 min de ensaio, a concentração residual de LNG foi de 0,08 mg L⁻¹, o que corresponde à remoção de 92,7% do progestogênio.

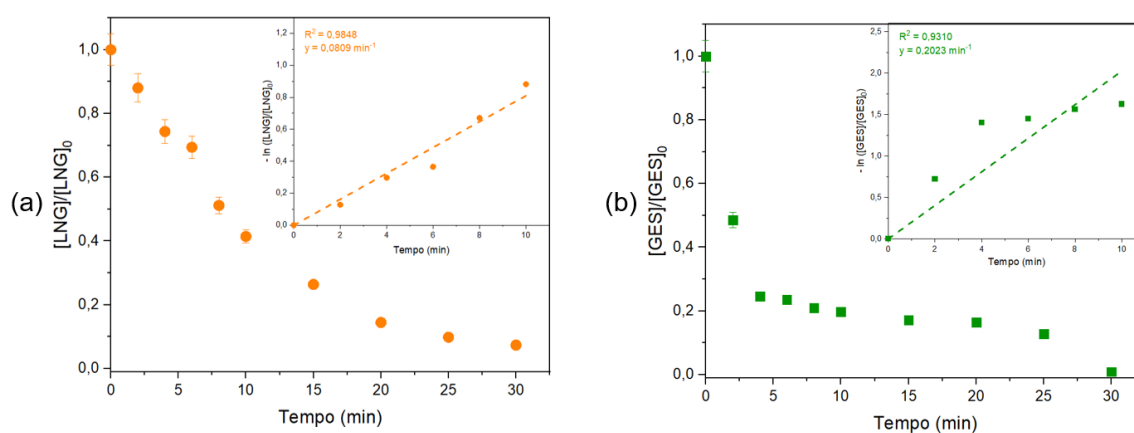


Figura 5.17 – Evolução das concentrações relativas de LNG (a) e GES (b) no efluente residual do processo de produção de contraceptivos (ERC) em função do tempo de tratamento (sistema BDD-PS) e ajustes cinéticos de pseudo-primeira ordem da degradação dos progestogênios. Condições: $[\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8]_0 = 0,07 \text{ mol L}^{-1}$; $[\text{LNG}]_{0,\text{ERC}} = 1,02 \pm 0,05 \text{ mg L}^{-1}$ e $[\text{GES}]_{0,\text{ERC}} = 1,05 \pm 0,05 \text{ mg L}^{-1}$; $j = 37,5 \text{ mA cm}^{-2}$; $\text{pH} = 6,75$ e condutividade $15,88 \text{ mS}$. Barras de erro correspondem a $n=2$.

Os progestogênios LNG e GES apresentaram taxas de degradação eletrolítica de pseudo-primeira ordem, em matriz real e sintética. Para o LNG, o k_{obs} na mistura foi $0,133 \pm 0,200 \text{ min}^{-1}$, enquanto, no efluente farmacêutico o k_{obs} foi de $0,081 \pm 0,300 \text{ min}^{-1}$, ou seja, 1,6 vezes menor. Por outro lado, o GES apresentou k_{obs} igual a $0,299 \pm 0,100 \text{ min}^{-1}$ na solução sintética e $0,202 \pm 0,100 \text{ min}^{-1}$ no ERC, o que representa redução de 1,4 vezes em sua taxa de degradação, quando degradado na matriz real. Apesar do aumento observado nas constantes cinéticas dos progestogênios após o tratamento via BDD-PS no ERC, a remoção percentual foi inferior à observada nas soluções sintéticas, o que pode ser justificado pela presença de outros substratos no ERC, limitando a eficiência de remoção dos progestogênios.

De Jesus *et al.* (2022) investigaram o efeito da radiólise na degradação dos progestogênio LNG e GES em matrizes sintéticas e em um efluente proveniente da produção de contraceptivos. Os autores observaram que em ambas matrizes o LNG apresenta maior resistência à remoção em comparação ao GES. Tais resultados corroboram o fato do LNG apresentar caráter mais recalcitrante que o GES, mesmo quando diferentes processos de oxidação avançada são empregados.

Ao se comparar o consumo energético específico obtido para as soluções sintéticas de progestogênios (experimentos 14-20 – $CEE_{\text{médio}} = 3,6 \pm 0,8 \text{ kWh g}^{-1}$) com os valores obtidos empregando ERC ($2,4 \pm 0,2 \text{ kWh g}^{-1}$), nota-se que em ambos os casos os resultados foram próximos. Esta evidência indica uma reprodutibilidade satisfatória do sistema BDD-PS e enfatiza a aplicabilidade do processo para tratamento de uma matriz real.

Tal como realizado para o sistema DSA-Cl₂, foi considerado o preço médio de R\$ 0,67 por kWh no Brasil (DUARTE *et al.*, 2019). Desta forma, o custo estimado para tratamento das soluções contendo de LNG e GES a partir do sistema BDD-PS, nas condições do ponto central (Tabela 5.11), equivale a R\$ 1,61 m⁻³ (US\$ 0,31 m⁻³).

5.6.2.3 Efeito das variáveis independentes quanto à degradação dos progestogênios

A Figura 5.18a apresenta a superfície de resposta para o consumo energético específico (CEE) em função das variáveis X_1 ([PS]₀) e X_2 (j). Destaca-se a existência de um ponto de mínimo, em que valores de $CEE < 6,0 \text{ kWh g}^{-1}$ são obtidos. Nesta região, encontra-se o ponto ótimo estimado pelo modelo (Tabela 5.11).

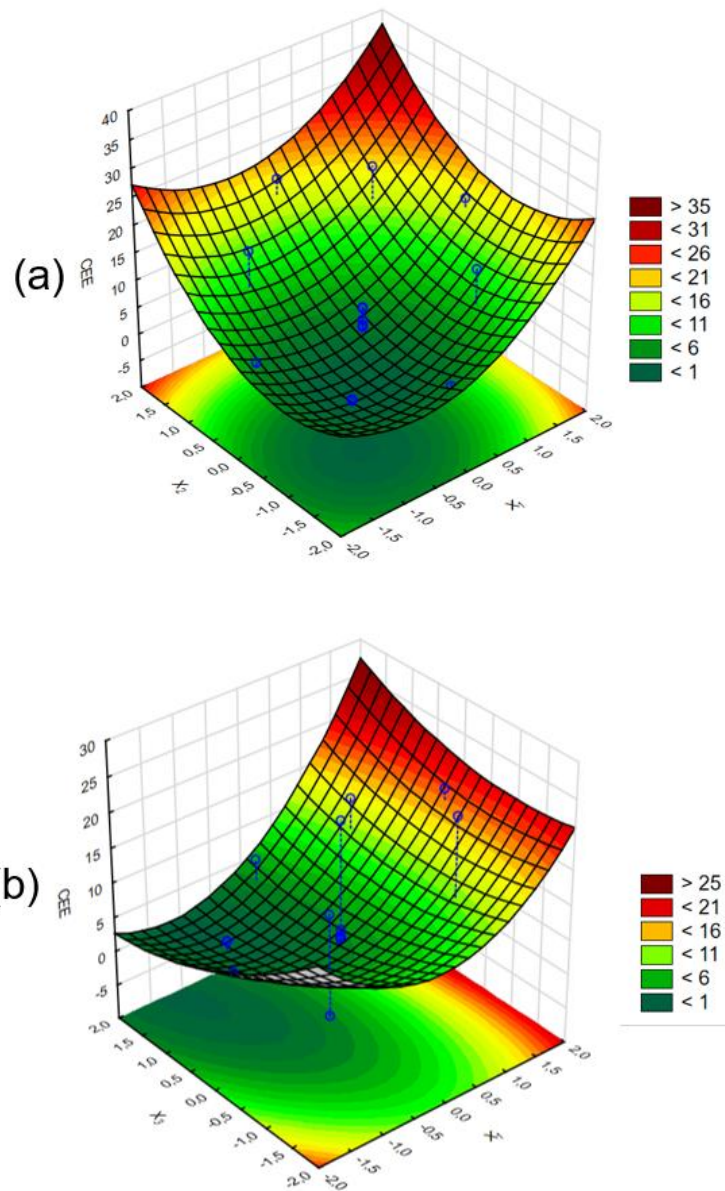


Figura 5.18 – Superfície de resposta para o consumo energético específico (CEE) em função das variáveis independentes X_1 ($[PS]_0$), X_2 (j) e X_3 (pH).

A Figura 5.18b apresenta um perfil de sela (*saddle point*) para a variação do consumo energético específico em função das variáveis X_1 ($[PS]_0$) e X_3 (pH). Na superfície de resposta obtida destaca-se a região de menor consumo energético onde se encontra o ponto de ótimo estimado pelo modelo (Tabela 5.14), assim como o ponto central $CEE < 4,0 \text{ kWh g}^{-1}$.

Entre os parâmetros de operação avaliados, a densidade de corrente apresentou maior efeito sobre a resposta, de forma que o aumento de j contribuiu para o aumento do CEE.

Todavia, esta variável não afetou o percentual de remoção dos progestogênio, tal como observado por Nashat *et al.* (2022).

No estudo de Nashat *et al.* (2022), os autores avaliam a eficiência do sistema BDD-PS quanto à degradação da sulfadimidina (SMD) a partir do uso de um delineamento experimental CCD, aplicando as variáveis X_1 (pH), X_2 ($[PS]_0$) e X_3 (j) em cinco níveis. O modelo matemático obtido permitiu determinar a importância das variáveis (concentração de PS > densidade de corrente > pH). Em relação ao efeito da densidade de corrente, os autores também identificaram que o aumento de tal parâmetro não contribuiu para a eficiência de remoção, apesar do aumento da geração de espécies oxidativas de interesse. Contudo, o incremento da densidade de corrente contribuiu para reações paralelas, tais como a reação de transferência eletroquímica de oxigênio, sendo esta a principal via limitadora da geração de radicais na superfície do eletrodo. Além disso, Nashat *et al.* (2022) constataram que a máxima eficiência de remoção da SMD se dá aplicando-se baixos valores de densidade de corrente (21,43 mA cm⁻²) e de pH (4,0).

No sistema BDD-PS, o pH foi uma das variáveis avaliadas, e com isso, a medição de tal parâmetro foi realizado após cada ensaio (Tabela 5.11). A partir dos dados obtidos, nota-se que em todas as condições avaliadas, o pH final (em 30 min de eletrólise) corresponde a meio ácido (2,0-3,5). Com relação ao pH inicial, observa-se que a degradação dos progestogênios aumentou em pH neutro. Em (pH < 4,5) ou (pH > 9,0), as remoções médias de LNG e GES foram de 44,1% e 62,5%, respectivamente. Por outro lado, a eficiência da degradação em pH neutra foi superior a 70%. Em condições básicas, favorece-se o ataque eletrofílico dos radicais hidroxila (ZHANG *et al.*, 2013), cuja geração também é promovida pelo aumento da concentração de ânions hidróxido, a partir da reação destes com radicais sulfato. O excesso de íons hidroxila contribuiu para a formação de radicais HO[•] a partir da reação com radicais SO₄^{•-} (Equação 5.34) (NASHAT *et al.*, 2022).



Contudo, como foi observado que independentemente do pH inicial, o pH ácido foi dominante no término dos experimentos; espera-se que a principal condição reacional seja decorrente da reação de evolução do oxigênio (Equação 5.5) e da geração de radicais sulfato a partir da catálise ácida (Equações 5.35-5.36) (LIU *et al.*, 2018; NASHAT *et al.*, 2022).



5.6.2.4 Remoção da atividade estrogênica

Os efeitos da oxidação anódica conduzida no sistema BDD-PS sobre os progestogênios foram investigados a partir de ensaios de atividade estrogênica *in vitro*, como descrito na Seção 4.6.3. O hormônio 17 β -estradiol (E2) foi utilizado como padrão para obter uma curva dose-resposta (APÊNDICE B – Figura B3).

Conforme discutido na Seção 5.6.2.2, o ponto ótimo escolhido dentro do delineamento experimental CCD foi o ponto central, com isso, a solução obtida após oxidação anódica conduzida no sistema BDD-PS foi avaliada via YES. O tempo de tratamento eletroquímico para os ensaios biológicos foi de 30 min, a fim de garantir máximas remoções de ambos os progestogênios.

A estrogenicidade inicial da mistura de progestogênios apresentou valor médio de $267,0 \pm 13,5$ E2-EQ ng L⁻¹. Este valor foi cinco vezes maior que o EC50 do E2 (49,5 ng L⁻¹). Distintamente do observado para o sistema DSA-Cl₂, o processo BDD-PS promoveu remoção total da atividade estrogênica da amostra (\leq LD 5,9-2,34 E2-EQ ng L⁻¹) após a eletrólise da mistura de LNG e GES, durante 30 min (Figura 5.19). Este resultado sugere que as reações eletrolíticas discutidas nas Seções 5.6.2.1-5.6.2.3 não promoveram a formação de subprodutos com caráter estrogênico.

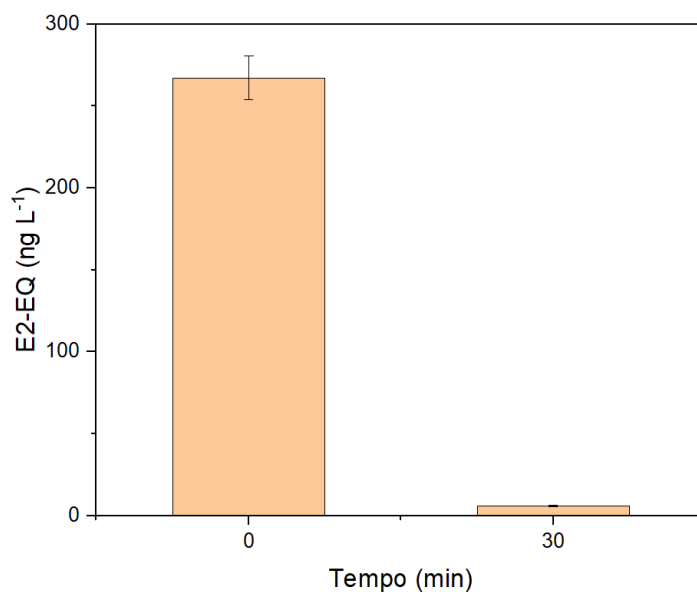


Figura 5.19 – Remoção da atividade estrogênica (E2-EQ) após 30 min de oxidação anódica mediada por radicais hidroxila e sulfato (sistema BDD-PS) em solução contendo LNG e GES, de acordo com as condições do ponto central ($\text{pH}_0 = 6,75 \pm 0,24$, $[\text{PS}]_0 = 0,07 \text{ mol L}^{-1}$ e $j = 37,5 \text{ mA cm}^{-2}$). Ensaio YES realizado em duplicata.

Gabet *et al.* (2021) investigaram a ativação do PS e H_2O_2 via radiação UVA e UVB, a fim de degradar os estrogênios estradiol (E2), estrona (E1) e etinilestradiol (EE2). Além disso, os autores realizaram ensaios de atividade estrogênica baseados na levedura *Arxula adenivorans* (A-YES) para verificar o potencial dos processos quanto à redução da estrogenicidade residual. Entre os processos fotolíticos avaliados, o emprego de radiação UVB, para ambos os agentes oxidantes, resultou na remoção de 90% dos hormônios. Observaram-se ainda, no caso do sistema UVB- H_2O_2 para os três hormônios, remoções de 20%, 30% e 80% da atividade estrogênica após 1, 3 e 6 h de ensaio, respectivamente. Contudo, o sistema UVB-PS resultou em remoção de 90% da atividade estrogênica em apenas 1 h.

5.6.2.5 Efeito sobre a mobilidade do organismo-teste *D. similis*

O ensaio ecotoxicológico baseado na mobilidade do organismo *D. similis* foi aplicado para a mistura de progestogênios e PS, antes e após o processo eletroquímico de tratamento por meio do sistema BDD-PS (Figura 5.20). As condições experimentais avaliadas referem-se ao ponto central.

A Figura 5.20 apresenta o resultado de mobilidade obtido para as amostras: (A) mistura de progestogênios (LNG+GES) sem o processamento eletrolítico e na ausência de

Na₂S₂O₈; (B) mistura de progestogênios (LNG+GES) sem o processamento eletrolítico na presença de Na₂S₂O₈; (C) solução de Na₂S₂O₈ sem o processamento eletrolítico; (D) solução de Na₂S₂O₈ com o processamento eletrolítico e (E) a mistura de progestogênios (LNG+GES) com o processamento eletrolítico na presença de Na₂S₂O₈.

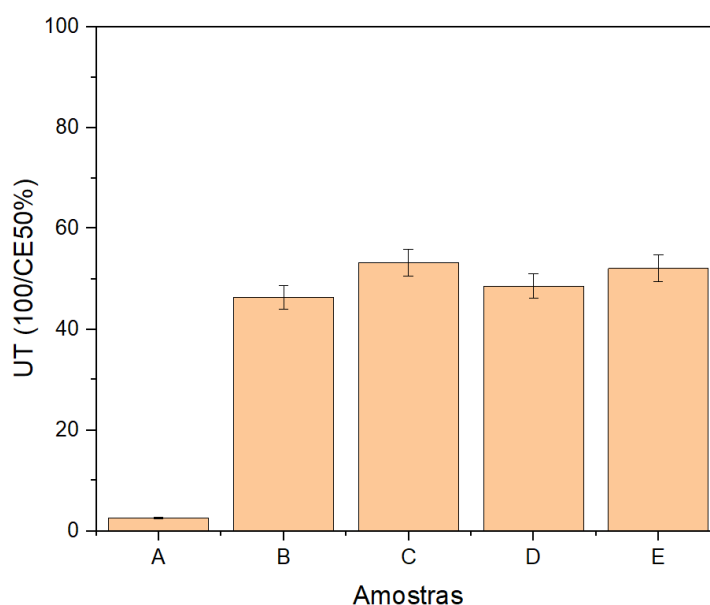


Figura 5.20 – Resultados dos ensaios de toxicidade aguda (em unidades de toxicidade, UT = 100/CE50%) para *D. similis* antes e após tratamento eletroquímico por meio do sistema BDD-PS para as amostras: (A) MIX 0' (sem PS), (B) MIX 0' (com PS), (C) PS (sem eletrólise); (D) PS (com eletrólise), (E) MIX 30' (com PS). Condições: [LNG]₀ = 0,97 ± 0,14 mg L⁻¹; [GES]₀ = 1,06 ± 0,30 mg L⁻¹; j = 37,5 mA cm⁻²; [PS]₀ = 0,07 mol L⁻¹. Os valores correspondem a uma média de oito repetições dos ensaios de toxicidade.

A partir desses resultados nota-se que o efeito dominante sobre a ecotoxicidade das amostras deve-se à presença do persulfato (amostra B), visto que após a adição do eletrólito houve aumento de 18 vezes na unidade tóxica em comparação à amostra A. De fato, o valor médio UT = 53,2 ± 2,6 foi mantido nas demais condições estudadas (amostras D e E), sugerindo que a oxidação anódica mediada por espécies oxisulfuradas não contribui para o aumento da toxicidade aguda, classificada como alta (amostra B) (UT = 46,3 ± 2,3) (PERSOONE *et al.*, 2003).

Boudriche *et al.* (2019) aplicaram o ensaio ecotoxicológico com *D. magna* para soluções de sulfaquinoxalina (10 mg L⁻¹) após o tratamento oxidativo baseado na ativação do PS com UVC. Entre as condições experimentais aplicadas estão: radiação UVC (λ = 250 nm), tempo de irradiação de 300 min, pH 3, 6 e 9, e Na₂S₂O₈ (20-240 mg L⁻¹). A avaliação

do processo permitiu determinar a melhor concentração de PS (200 mg L^{-1}), em meio ácido, permitindo maior remoção do poluente. No entanto, com relação à avaliação ecotoxicológica o processo não se mostrou eficaz, sendo que em 24 h e 48 h de monitoramento, os efeitos sobre os organismos-teste foram agudos. Os autores constataram que mesmo após a diluição da solução de sulfaquinoxalina (10 mg L^{-1}) em 10% e 30% v/v, antes e após o tratamento oxidativo, os efeitos agudos aos organismos foram mantidos, o que foi relacionado ao caráter eco tóxico do fármaco e dos subprodutos de degradação.

5.7 Comparação: sistemas DSA-Cl₂ versus BDD-PS

O delineamento estatístico aplicado aos sistemas DSA-Cl₂ e BDD-PS permitiu identificar pontos ótimos de operação. No primeiro caso, contudo, os valores de duas variáveis operacionais estavam fora do domínio experimental, o que fez determinante a escolha do ponto central como condição ótima, visando principalmente mínimo CEE e remoções de ambos os progestogênios superiores a 70%. Para o sistema BDD-PS, o ponto crítico estimado a partir do modelo estava de acordo com o domínio experimental, todavia, para fins comparativos entre os sistemas de eletro-oxidação o ponto central foi aplicado ao efluente residual da produção de contraceptivos (ERC). Desta forma, a Tabela 5.15 traz o resumo dos resultados obtidos para os dois sistemas eletroquímicos avaliados, ambos avaliados nas condições do ponto central dos delineamentos experimentais utilizados, bem como para a mistura sintética dos progestogênios e para a matriz real.

Tabela 5.15 – Resumo dos resultados de degradação dos progestogênios levonorgestrel (LNG) e gestodeno (GES). Efluente residual da produção de contraceptivos (ERC): [LNG]_{ERC,0} = 1,02 ± 0,05 mg L⁻¹ e [GES]_{ERC,0} = 1,05 ± 0,05 mg L⁻¹.

	DSA-Cl ₂	BDD-PS
Variáveis experimentais	[LNG] ₀ = 1,05 ± 0,03 mg L ⁻¹ e [GES] ₀ = 1,10 ± 0,17 mg L ⁻¹ <i>j</i> = 32,5 mA cm ⁻² [NaCl] ₀ = 0,07 mol L ⁻¹	[LNG] ₀ = 0,97 ± 0,14 mg L ⁻¹ e [GES] ₀ = 1,06 ± 0,30 mg L ⁻¹ [Na ₂ S ₂ O ₈] ₀ = 0,07 mol L ⁻¹ <i>j</i> = 37,5 mA cm ⁻² pH ₀ = 6,75
Soluções sintéticas - MIX		
Eficiência de remoção	LNG: 81,9 ± 7,1% GES: 74,9 ± 8,5%	LNG: 77,3 ± 8,7%, GES: 87,5 ± 14,0%
CEE (kWh g⁻¹)	2,2 ± 0,2 (6 min)	3,6 ± 0,8 (10 min)
<i>k</i>_{obs} (min⁻¹)	LNG: 0,2701 GES: 0,2417	LNG: 0,1333 GES: 0,2986
Ecotoxicidade aguda (<i>D. similis</i>)	UT _{0'} = 2,5 ± 0,4 100/CE50% UT _{20'} = 12,6 ± 1,5 100/CE50%	UT _{0'} = 2,6 ± 0,1 100/CE50% UT _{30'} = 52,1 ± 2,6 100/CE50%
Atividade estrogênica (YES)	74,6% (234 ± 12 E2-EQ ng L ⁻¹)	100% (≤ LD 5,9-2,34 E2-EQ ng L ⁻¹)
Matriz real		
Eficiência de remoção	LNG: 83,1 ± 0,9% GES: 75,1 ± 2,8%	LNG: 58,6 ± 0,5% GES: 80,3 ± 0,7%
<i>k</i>_{obs} (min⁻¹)	LNG: 0,2352 GES: 0,2036	LNG: 0,0809 GES: 0,2023
CEE (kWh g⁻¹)	2,32 ± 0,03 (6 min)	2,4 ± 0,2 (10 min)
Custo	1,34 R\$ m ⁻³ US\$ 0,25 m ⁻³	1,61 R\$ m ⁻³ US\$ 0,31 m ⁻³

Pode-se observar que o sistema BDD-PS apresentou remoções análogas ao sistema DSA-Cl₂ para soluções sintéticas; contudo, foi necessário um acréscimo de 10 min na eletrólise do sistema BDD-PS para obter concentrações abaixo do limite de detecção para o LNG e o GES. Com isso, houve um aumento de 1,6 vezes no CEE ao se utilizar o sistema BDD-PS, o que pode indicar a ocorrência de reações de competição entre os hormônios, as espécies reativas e os demais componentes da matriz. Ding *et al.* (2020) avaliaram a ativação eletroquímica do persulfato nos ânodos BDD e DSA para a degradação do bisfenol A. No caso de matrizes reais, os autores observaram redução na eficiência de degradação do BPA e aumento do CEE, em comparação com as soluções sintéticas. Como justificativa foi considerada a presença de altas concentrações de matéria orgânica e a ação não seletiva dos radicais.

Apesar da similaridade de eficiência de remoção e consumo, os sistemas DSA-Cl₂ e BDD-PS apresentaram comportamentos distintos frente à avaliação ecotoxicológica. Primeiramente, ambos apresentaram altos índices de remoção da atividade estrogênica, destacando-se o sistema persulfato, o qual resultou em concentrações dos hormônios abaixo do limite de detecção do ensaio YES. Por outro lado, ambos os processos resultaram em aumento da toxicidade aguda para o organismo *D. similis* após os tratamentos, principalmente o sistema BDD-PS. Desta forma, os bioensaios foram as ferramentas que permitiram destacar o sistema DSA-Cl₂ frente ao sistema BDD-PS para a degradação do LNG e GES em mistura.

Olmez-Hanci *et al.* (2014) investigaram a toxicidade dos oxidantes mais utilizados em POA e seus agentes sequestrantes, entre eles o persulfato e peroximonosulfato. Para tanto, três classes de organismos-testes foram aplicadas: *Vibrio fischeri*, *D. magna* e *Raphidocelis subcapitata*. Os autores avaliaram o efeito das concentrações e tempo de exposição, sendo que o persulfato (2,5-50 mmol L⁻¹) promoveu 85% de redução da mobilidade do organismo *D. magna* durante duas horas de exposição, sendo considerado o mais tóxico entre os agentes oxidantes avaliados.

O sistema BDD-PS apresentou custo associado ao consumo energético específico 24% maior que o sistema DSA-Cl₂. Apesar disso, os custos de ambos os processos vão ao encontro de valores da literatura. Por exemplo, Nashat *et al.* (2022) chegaram a um custo estimado de US\$ 0,55 m⁻³ para tratar soluções de sulfametazina por meio do sistema BDD-PS, durante 30 min. Ding *et al.* (2020) estimaram um custo de US\$ 0,17 m⁻³ para tratar soluções de BPA pelo mesmo sistema, durante 15 min. Por sua vez, Duarte *et al.* (2019) realizaram a estimativa do custo para a degradação do hormônio metil testosterona via

oxidação anódica com eletrodo DSA com os eletrólitos de suporte NaClO_4 e Na_2SO_4 , obtendo US\$ 10,81 m^{-3} e US\$ 11,44 m^{-3} , respectivamente.

5.7.1 Conclusões parciais

A aplicação do delineamento CCD-RSM 2³ ao sistema DSA-PS para degradação dos progestogênios via oxidação anódica permitiu atingir os objetivos estabelecidos no início deste capítulo. O sistema BDD-PS mostrou-se eficaz quanto à degradação eletrolítica dos progestogênios em mistura e para o efluente residual da produção de contraceptivos (ERC), com remoções superiores a 70% em menos de 30 min.

A análise estatística dos resultados permitiu identificar os principais efeitos de primeira ordem, segunda ordem e das interações entre as variáveis independentes ([PS]₀, *j* e pH). O modelo matemático obtido permitiu determinar a importância das variáveis (densidade de corrente > concentração de PS > pH). Além disso, o modelo quadrático obtido apresentou coeficiente de determinação de 93,2% indicando um bom ajuste dos dados, além de altos valores de valores *F* e *p* significativos, permitindo a estimativa do ponto ótimo. Contudo, para fins comparativos entre o sistema DSA-Cl₂ e BDD-PS, as condições do ponto central foram escolhidas como ponto ótimo, devido à similaridade de valores das variáveis independentes (densidade de corrente e concentração de eletrólito de suporte).

O tratamento da matriz real (ERC) nas condições do ponto central (*j* = 37,5 mA cm⁻², pH₀ = 6,75 ± 0,24 e [PS]₀ = 0,07 mol L⁻¹) resultou em CEE de 2,4 ± 0,2 kWh g⁻¹ e eficiências de remoção de (58,6 ± 0,5)% para o LNG e de (80,3 ± 0,7)% para o GES. Nessas condições, foi possível também remover totalmente a atividade estrogênica da matriz, após 30 min de eletrólise. Finalmente, a toxicidade aguda, avaliada com *D. similis*, mostrou-se fortemente dependente da presença do eletrólito de suporte, fator que contribuiu para o aumento da toxicidade aguda observada inicialmente na mistura de progestogênios.

Por fim, a estimativa de custos mostrou que o tratamento de ERC contendo os progestogênios é de aproximadamente R\$ 1,61 m⁻³ (US\$ 0,31 m⁻³).

CONCLUSÕES GERAIS

Os estudos descritos no Capítulo III desta Tese permitiram concluir que os progestogênios levonorgestrel (LNG) e gestodeno (GES) são contaminantes de interesse emergentes. As constantes de pseudo-primeira ordem da fotólise direta evidenciaram degradação fotolítica mais rápida do LNG em comparação ao GES, impactando os respectivos tempos de meia-vida estimados por meio do modelo cinético modificado APEX+INMET. Comparado a esse modelo, o APEX convencional claramente subestima a persistência fotoquímica dos hormônios em duas épocas do ano diferentes. Dessa forma, o uso de dados de irradiância e meteorológicos reais, em conjunto com os dados de qualidade da água do Reservatório Guarapiranga, ponto escolhido para estudo, permitiu a obtenção de tempos de meia-vida mais realistas ($t_{1/2(LNG)} = 3,4 \pm 0,4$ dias; $t_{1/2(GES)} = 11,3 \pm 0,9$ dias), resultados inéditos na literatura. Tais resultados têm particular importância, quando se consideram os possíveis impactos dos hormônios à biota aquática e particularmente à saúde humana, tendo em vista o uso da água do reservatório para abastecimento público. No âmbito dos estudos de persistência fotoquímica ambiental, são sugeridos como trabalhos futuros: (i) a determinação experimental da constante cinética de segunda ordem das reações entre LNG e GES com o radical carbonato; (ii) a avaliação das contribuições da adsorção e biodegradação sobre o tempo de meia-vida; (iii) o estudo da influência de microplásticos na veiculação e degradação fotoquímica dos progestogênios; e (iv) monitoramento do poluente em águas superficiais ao longo do tempo para comparação com as previsões do modelo matemático.

Visto que de fato os progestogênios são persistentes em corpos d'água, sugere-se que haja o tratamento prévio de fontes poluidoras pontuais contendo esses compostos em concentrações da ordem de mg L^{-1} , como os efluentes de processos farmacêuticos de produção de contraceptivos. Nesse sentido, no Capítulo IV da Tese buscou-se avaliar o desempenho da radiólise da água como alternativa de remoção desses contaminantes no em soluções sintéticas e no efluente residual da produção de contraceptivos. Este último foi coletado em uma indústria farmacêutica localizada em Goiânia (GO), o que permitiu a identificação e quantificação dos progestogênios ($\text{LNG} = 4,00 \pm 0,31 \text{ mg L}^{-1}$ e $\text{GES} = 0,66 \pm 0,6 \text{ mg L}^{-1}$) via cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas (LC-TOF-MS/MS). Esta valiosa informação foi utilizada ao longo da presente Tese, principalmente no Capítulo IV, para seleção das concentrações iniciais dos progestogênios em soluções sintéticas. Outro destaque refere-se ao estudo do efeito das fontes ionizantes para promoção da radiólise da água (feixe de elétrons e o radioisótopo ^{60}Co), em que a radiação gama provou ser a melhor fonte para

total remoção dos progestogênios, em função da concentração inicial, dose absorvida e taxa de dose. A busca pela compreensão quanto ao papel das espécies oxidativas e redutivas geradas no processo radiolítico frente à degradação dos hormônios permitiu elucidar o comportamento distinto de degradação entre o LNG e o GES. A degradação radiolítica do LNG foi favorecida em condições redutivas por reações com elétrons hidratados (e_{aq}^-) e átomos de hidrogênio (H^*); de fato, a adição de MeOH e t-BuOH (pH 3) resultou em remoções de LNG iguais a $(97,7 \pm 0,6)\%$ e $(91,6 \pm 0,7)\%$, respectivamente, com constantes de dose iguais a $(0,793 \pm 0,050) \text{ kGy}^{-1}$ e $(0,533 \pm 0,030) \text{ kGy}^{-1}$, respectivamente. Por outro lado, para o GES, os resultados indicaram constante de dose e valor G de $(1,104 \pm 0,070) \text{ kGy}^{-1}$ e $(0,2400 \pm 0,0001) \text{ mol J}^{-1}$, respectivamente. Adicionalmente, o ensaio de ecotoxicidade aguda empregando o organismo-teste *D. similis* e avaliação da atividade estrogênica permitiram verificar as melhores condições do processo, evidenciando a possibilidade de se usarem doses baixas, evitando assim a formação de subprodutos radiolíticos tóxicos. Outra ferramenta utilizada de forma inovadora neste trabalho foram os testes de citotoxicidade frente a células NIH-3T3, o que permitiu determinar as concentrações de LNG que resultam em efeitos citotóxicos a 50% e 90% das células expostas iguais a $0,45 \text{ mg L}^{-1}$ (CI_{50}) e $0,24 \text{ mg L}^{-1}$ (CI_{90}), respectivamente. Em suma, conclui-se que o processo radiolítico foi capaz de degradar o LNG e o GES em soluções sintéticas e em efluente farmacêutico real, além de reduzir seus índices tóxicos, estrogênicos e citotóxicos iniciais. Nesse contexto, destaca-se a contribuição do uso do YES e das células NIH-3T3 pela primeira vez para tal finalidade. Para trabalhos futuros, sugerem-se: (i) o estudo da combinação dos processos radiolíticos com outros POA; (ii) identificação de subprodutos do processo radiolítico; e (iii) monitoramento do TOC ao longo do tempo, a fim de se avaliar a mineralização dos poluentes.

Os processos oxidativos avançados eletroquímicos foram também estudados para degradação dos hormônios. Desta forma, no Capítulo V apresentou-se a otimização de dois processos anódicos, via delineamento composto central (CCD) de experimentos, para degradação dos progestogênios em mistura, utilizando-se uma célula de fluxo, por meio de espécies cloradas e oxissulfuradas. No primeiro caso, o sistema DSA-Cl₂ resultou na determinação de uma condição ótima de operação, com enfoque em menor consumo energético específico e remoções de LNG e GES superiores a 70%. Para isso, foram selecionadas quatro variáveis independentes: $[GES]_0$, $[LNG]_0$, densidade de corrente (j) e $[NaCl]_0$. A partir dos 31 experimentos realizados foi possível identificar o efeito da mistura

dos hormônios e de cada hormônio em separado sobre o processo, sendo que a solução contendo apenas GES foi a condição experimental de menor consumo energético ($0,4 \text{ kWh g}^{-1}$). Por outro lado, nas mesmas condições, para remoção do LNG foi necessário um consumo energético 11 vezes maior ($4,5 \text{ kWh g}^{-1}$). No conjunto, a análise dos resultados permitiu selecionar o ponto central ($[\text{LNG}]_0 = 1,05 \pm 0,03 \text{ mg L}^{-1}$ e $[\text{GES}]_0 = 1,10 \pm 0,17 \text{ mg L}^{-1}$; densidade de corrente: $32,5 \text{ mA cm}^{-2}$ e $[\text{NaCl}]_0 = 0,07 \text{ mol L}^{-1}$) como condição mais adequada para tratamento. Estas condições foram aplicadas ao efluente residual da produção de contraceptivos, resultando em CEE de $2,2 \pm 0,2 \text{ kWh g}^{-1}$ e eficiências de remoções de $82,0 \pm 0,7\%$ para o LNG e de $75,0 \pm 0,5\%$ para o GES. Nessas condições, o custo estimado de tratamento do ERC contendo os progestogênios é de R\$ $1,34 \text{ m}^{-3}$ (US\$ $0,25 \text{ m}^{-3}$).

O segundo sistema, avaliado com diferentes variáveis ($[\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8]_0$, j e pH), objetivou alcançar o mesmo resultado do DSA- Cl_2 , o que permitiu a comparação entre os sistemas, tanto em matrizes sintéticas como reais. Quando comparados frente ao parâmetro consumo energético, ambos foram equivalentes, todavia, o uso dos ensaios de ecotoxicidade aguda com *D. similis* e a avaliação da atividade estrogênica foram os meios que permitiram identificar o processo mediado por espécies cloradas como mais indicado para a degradação dos progestogênios. Por fim, no caso dos processos eletroquímicos, sugerem-se como trabalhos futuros: (i) avaliação do papel das espécies ativas de cada sistema eletroquímico por meio de ensaios de competição cinética; (ii) identificação de subprodutos; e (iii) monitoramento do TOC ao longo do tempo, a fim de se avaliar a mineralização dos hormônios.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDEL DAIEM, M. M.; RIVERA-UTRILLA, J.; OCAMPO-PÉREZ, R.; SÁNCHEZ-POLO, M.; LÓPEZ-PENALVER, J. J. Treatment of water contaminated with diphenolic acid by gamma radiation in the presence of different compounds. **Chemical Engineering Journal**, v. 2-9, p. 371-379, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cej.2012.12.069>>.

AHN, B. Y.; KANG, S. W.; YOO, J.; KIM, W. K.; BAE, P. H.; JUNG, J. Identification of estrogenic activity change in sewage, industrial and livestock effluents by gamma-irradiation. **Radiation Physics and Chemistry**, v. 81, n. 11, p. 1757-1762, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.radphyschem.2012.06.012>>.

AIMER, Y.; BENALI, O.; GROENEN SERRANO, K. Study of the degradation of an organophosphorus pesticide using electrogenerated hydroxyl radicals or heat-activated persulfate. **Separation and Purification Technology**, v. 208, p. 27-33, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.seppur.2018.05.066>>.

AL HOUSARI, F.; VIONE, D.; CHIRON, S.; BARBATI, S. Reactive photoinduced species in estuarine waters. Characterization of hydroxyl radical, singlet oxygen and dissolved organic matter triplet state in natural oxidation processes. **Photochemical and Photobiological Sciences**, v. 9, n. 1, p. 78-86, 2010.

Alexander V. Ponomarev and Boris G. Ershov. The Green Method in Water Management: Electron Beam Treatment. **Environmental Science & Technology**. 2020 54 (9), 5331-5344.

ALQAIM, FOUAD FADHIL; MUSSA, ZAINAB HAIDER; YUZIR, ALI; LATIP, JALIFAH; OTHMAN, M. R. The fate of prazosin and levonorgestrel after electrochemical degradation process: monitoring by-products using LC-TOF/MS. **Journal of Environmental Sciences**, p. 21, 2018.

AMENYOGBE, E.; CHEN, G.; WANG, Z.; LU, X.; LIN, M.; LIN, A. Y. A Review on Sex Steroid Hormone Estrogen Receptors in Mammals and Fish. **International Journal of Endocrinology**, v. 2020, 2020.

AMOR, C.; FERNANDES, J. R.; LUCAS, M. S.; PERES, J. A. Hydroxyl and sulfate radical advanced oxidation processes: Application to an agro-industrial wastewater. **Environmental Technology and Innovation**, v. 21, p. 101183, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.eti.2020.101183>>.

ANDALURI, G.; SURI, R. P. S. Oxidative Sonication of Estrogen Hormones in Water and Municipal Wastewater. **Research Journal of Environmental Sciences**, v. 11, n. 2, p. 71-81, 2017. Disponível em: <<http://www.scialert.net/abstract/?doi=rjes.2017.71.81>>.

ANDALURI, G.; SURI, R. P. S.; GRAHAM, K. Steroid hormones in environmental matrices: extraction method comparison. **Environmental Monitoring and Assessment**, v. 189, n. 12, p. 626, 2017. Disponível em: <<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs10661-017-6345-0.pdf%0Ahttp://link.springer.com/10.1007/s10661-017-6345-0>>.

ARGOLO, A. dos S.; GOMES, G.; BILA, D. M. Insights into total estrogenic activity in a sewage-impacted urban stream assessed via ER transcriptional activation assay: Distribution between particulate and dissolved phases. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 208, p. 111574, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111574>>.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. (2012). Ecotoxicologia aquática - toxicidade aguda - método de ensaio com *Daphnia* spp (crustacea, Cladocera).

ABNT-NBR 12713. Brasil, 2012.

AVETTA, P.; FABBRI, D.; MINELLA, M.; BRIGANTE, M.; MAURINO, V.; MINERO, C.; PAZZI, M.; VIONE, D. Assessing the phototransformation of diclofenac, clofibrac acid and naproxen in surface waters: Model predictions and comparison with field data. **Water Research**, v. 105, p. 383–394, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.watres.2016.08.058>>.

BABAEI, T.; ZAREI, M.; HOSSEINI, M. G.; HOSSEINI, M. M. Electrochemical advanced oxidation process of Phenazopyridine drug waste using different Ti-based IrO₂-Ta₂O₅ anodes. **Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers**, v. 117, p. 103–111, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jtice.2020.12.004>>.

BACILIERI, F.; VÄHÄTALO, A. V.; CARENA, L.; WANG, M.; GAO, P.; MINELLA, M.; VIONE, D. Wavelength trends of photoproduction of reactive transient species by chromophoric dissolved organic matter (CDOM), under steady-state polychromatic irradiation. **Chemosphere**, v. 306, n. July, 2022.

BAHAMONDES, L.; ALI, M.; MONTEIRO, I.; FERNANDES, A. Stagnant contraceptive sales after the Zika epidemic in Brazil. **European Journal of Contraception and Reproductive Health Care**, v. 22, n. 5, p. 381–383, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/13625187.2017.1397623>>.

BEER, H.B., MAGNETOCHEMIE, N.V., 1970. **British Patent** 1. 195. pp. 871.

BEHERA, S. K.; KIM, H. W.; OH, J. E.; PARK, H. S. Occurrence and removal of antibiotics, hormones and several other pharmaceuticals in wastewater treatment plants of the largest industrial city of Korea. **Science of the Total Environment**, v. 409, n. 20, p. 4351–4360, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2011.07.015>>.

BESSE, J. P.; GARRIC, J. Progestagens for human use, exposure and hazard assessment for the aquatic environment. **Environmental Pollution**, v. 157, n. 12, p. 3485–3494, 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.envpol.2009.06.012>>.

BEZERRA, M. A.; SANTELLI, R. E.; OLIVEIRA, E. P.; VILLAR, L. S.; ESCALEIRA, L. A. Response surface methodology (RSM) as a tool for optimization in analytical chemistry. **Talanta**, v. 76, n. 5, p. 965–977, 2008.

BODRATO, M.; VIONE, D., APEX (Aqueous Photochemistry of Environmentally Occurring Xenobiotics): a free software tool to predict the kinetics of photochemical processes in surface waters. **Environ. Sci. Process. Impacts** 16, 732–740. <https://doi.org/10.1039/c3em00541k>.

BONFATTI, F.; FERRO, S.; LAVEZZO, F.; MALACARNE, M.; LODI, G.; DE BATTISTI, A. Electrochemical Incineration of Glucose as a Model Organic Substrate. II. Role of Active Chlorine Mediation. **Journal of The Electrochemical Society**, v. 147, n. 2, p. 592, 2000.

BOUDRICHE, L.; SAFAEI, Z.; RAMASAMY, D.; SILLANPÄÄ, M.; BOUDJEMAA, A. Sulfaquinoxaline oxidation by UV-C activated sodium persulfate: Degradation kinetics and toxicological evaluation. **Water Environment Research**, v. 91, n. 11, p. 1412–1419, 28 nov. 2019. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/wer.1136>>.

BOUJELBANE, F.; NASR, K.; SADAoui, H.; BUI, H. M.; GANTRI, F.; MZOUGH, N. Decomposition mechanism of hydroxychloroquine in aqueous solution by gamma

irradiation. **Chemical Papers**, v. 76, n. 3, p. 1777–1787, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s11696-021-01969-1>>.

BRANDT, G. P.; RODRIGUES DE OLIVEIRA, A. P.; BURCI, L. M. **Hormonal contraceptives today: a new paradigm for family planning**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<http://www.herrero.com.br/files/revista/fileffb43b6252282b433e193bacf91d43f7.pdf>>.

BRASIL. Ministério do Desenvolvimento Regional. Secretaria Nacional de Saneamento SNS. Sistema Nacional de Informações sobre Saneamento: 25º Diagnóstico dos Serviços de Água e Esgotos 2019. Brasília: SNS/MDR, 2020. 183.

BROCENSKI, R. F.; ROCHA-FILHO, R. C.; BOCCHI, N.; BIAGGIO, S. R. Electrochemical degradation of estrone using a boron-doped diamond anode in a filter-press reactor. **Electrochimica Acta**, v. 197, p. 186–193, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.electacta.2015.09.170>>.

BROSÉUS, R.; VINCENT, S.; ABOULFADL, K.; DANESHVAR, A.; SAUVÉ, S.; BARBEAU, B.; PRÉVOST, M. Ozone oxidation of pharmaceuticals, endocrine disruptors and pesticides during drinking water treatment. **Water Research**, v. 43, n. 18, p. 4707–4717, 2009.

BU, L.; ZHU, S.; ZHOU, S. Degradation of atrazine by electrochemically activated persulfate using BDD anode: Role of radicals and influencing factors. **Chemosphere**, v. 195, p. 236–244, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.12.088>>.

BURAL, C. B.; DEMIRER, G. N.; KANTOGLU, O.; DILEK, F. B. Treatment of opium alkaloid containing wastewater in sequencing batch reactor (SBR)-Effect of gamma irradiation. **Radiation Physics and Chemistry**, v. 79, n. 4, p. 519–526, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.radphyschem.2009.09.013>>.

CAI, J.; ZHOU, M.; LIU, Y.; SAVALL, A.; GROENEN SERRANO, K. Indirect electrochemical oxidation of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid using electrochemically-generated persulfate. **Chemosphere**, v. 204, p. 163–169, 2018.

CALZADILLA, W.; ESPINOZA, L. C.; DIAZ-CRUZ, M. S.; SUNYER, A.; ARANDA, M.; PEÑA-FARFAL, C.; SALAZAR, R. Simultaneous degradation of 30 pharmaceuticals by anodic oxidation: Main intermediaries and by-products. **Chemosphere**, v. 269, 2021.

CAVALCANTE, R. P.; DA ROCHA SANDIM, L.; BOGO, D.; BARBOSA, A. M. J.; OSUGI, M. E.; BLANCO, M.; DE OLIVEIRA, S. C.; DE FATIMA CEPA MATOS, M.; MACHULEK, A.; FERREIRA, V. S. Application of Fenton, photo-Fenton, solar photo-Fenton, and UV/H₂O₂ to degradation of the antineoplastic agent mitoxantrone and toxicological evaluation. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 20, n. 4, p. 2352–2361, 2013.

CHANGOTRA, R.; GUIN, J. P.; KHADER, S. A.; DHIR, A. Radiolytic degradation of ornidazole in aqueous solutions by electron beam irradiation: Implications to parameters, kinetics, toxicity and cost evaluation. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, v. 8, n. 5, p. 104423, 2020a. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jece.2020.104423>>.

CHANGOTRA, R.; GUIN, J. P.; VARSHNEY, L.; DHIR, A. Assessment of reaction intermediates of gamma radiation-induced degradation of ofloxacin in aqueous solution. **Chemosphere**, v. 208, p. 606–613, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.06.003>>.

CHANGOTRA, R.; RAJPUT, H.; GUIN, J. P.; KHADER, S. A.; DHIR, A. Techno-economical evaluation of coupling ionizing radiation and biological treatment process for the remediation of real pharmaceutical wastewater. **Journal of Cleaner Production**, v. 242, p. 118544, 2020b. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2019.118544>>.

CHANGOTRA, R.; RAJPUT, H.; PAUL GUIN, J.; VARSHNEY, L.; DHIR, A. Hybrid coagulation, gamma irradiation and biological treatment of real pharmaceutical wastewater. **Chemical Engineering Journal**, v. 370, n. November 2018, p. 595–605, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.cej.2019.03.256>>.

CHAVES, F. P.; GOMES, G.; DELLA-FLORA, A.; DALLEGRAVE, A.; SIRTORI, C.; SAGGIORO, E. M.; BILA, D. M. Comparative endocrine disrupting compound removal from real wastewater by UV/Cl and UV/H₂O₂: Effect of pH, estrogenic activity, transformation products and toxicity. **Science of The Total Environment**, p. 141041, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.141041>>.

CHEN, D.; CHU, L.; WANG, J.; YANG, Z.; YANG, Q.; SHEN, Y. Degradation of antibiotic cephalosporin C in aqueous solution and elimination of antimicrobial activity by gamma irradiation. **Chemical Engineering Journal**, v. 374, n. March, p. 1102–1108, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.cej.2019.06.021>>.

CHU, L.; WANG, J.; CHEN, C.; HE, S.; WOJNÁROVITS, L.; TAKÁCS, E. Advanced treatment of antibiotic wastewater by ionizing radiation combined with peroxymonosulfate/H₂O₂ oxidation. **Journal of Cleaner Production**, v. 321, n. August, 2021a.

CHU, L.; WANG, J.; HE, S.; CHEN, C.; WOJNÁROVITS, L.; TAKÁCS, E. Treatment of pharmaceutical wastewater by ionizing radiation: Removal of antibiotics, antimicrobial resistance genes and antimicrobial activity. **Journal of Hazardous Materials**, v. 415, n. February, 2021b.

CIEŹCIWA, A.; FOTI, G.; COMNINELLIS, C. **Basic Principles of the Electrochemical Mineralization of Organic Pollutants for Wastewater Treatment**. [s.l.: s.n.]26 p.

CLUBBS, R. L.; BROOKS, B. W. Daphnia magna responses to a vertebrate estrogen receptor agonist and an antagonist: A multigenerational study. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 67, n. 3, p. 385–398, 2007.

Contraceptive Use by Method 2019. **Contraceptive Use by Method 2019**, 2019.

COSTA, C. S. P. **Contraceptivos orais**. 2011. Universidade do Algarve, 2011.

CSAY, T.; RÁCZ, G.; TAKÁCS, E.; WOJNÁROVITS, L. Radiation induced degradation of pharmaceutical residues in water: Chloramphenicol. **Radiation Physics and Chemistry**, v. 81, n. 9, p. 1489–1494, 2012.

CUNHA, D. L. da; MUYLAERT, S.; NASCIMENTO, M. T. L. do; SILVA, G. G. M. da; FONSECA, E. M. da; BILA, D. M.; SARCINELLI, P. de N.; LARENTIS, A. L. Atividade estrogênica de desreguladores endócrinos em águas superficiais do município de Santa Maria Madalena, Sudeste do Brasil. **Engenharia Sanitaria e Ambiental**, v. 26, n. 1, p. 21–28, 2021.

CUNHA, D. L. da; SILVA, S. M. C. da; BILA, D. M.; OLIVEIRA, J. L. da M.; SARCINELLI, P. de N.; LARENTIS, A. L. Regulation of the synthetic estrogen 17 alpha-ethinylestradiol in water bodies in Europe, the United States, and Brazil. **Cadernos De**

Saude Publica, v. 32, n. 3, p. e00056715, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/0102-311X00056715>>.

CUNHA, G. dos S.; SOUZA-CHAVES, B. M. de; BILA, D. M.; BASSIN, J. P.; VECITIS, C. D.; DEZOTTI, M. Insights into estrogenic activity removal using carbon nanotube electrochemical filter. **Science of the Total Environment**, v. 678, p. 448–456, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.04.342>>.

DANTAS, V. Águas mais limpas. **Revista Brasil Nuclear**, p. 1-5, 2021. Disponível em: <https://drive.google.com/file/d/187N7mWnJu7upr5rKEQSc6q_8Gt0Pxb2O/view>.

DE BRITO, F. M.; MIRAGLIA, S. G. E. K.; SEMENSATTO, D. Ecosystem services of the Guarapiranga Reservoir watershed (São Paulo, Brazil): value of water supply and implications for management strategies. **International Journal of Urban Sustainable Development**, v. 10, n. 1, p. 49–59, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/19463138.2018.1442336>>.

DE JESUS, J. M. S.; TOMINAGA, F. K.; DOS SANTOS ARGOLO, A.; NASCIMENTO, A. C. G.; BORRELY, S. I.; VIEIRA, D. P.; BILA, D. M.; COSTA TEIXEIRA, A. C. S. Radiolytic Degradation of Levonorgestrel and Gestodene: Performance and Bioassays. **Process Safety and Environmental Protection**, v. 162, p. 520–530, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.psep.2022.04.021>>.

DE JESUS, J.M.S.; ARGOLO, A.D.S.; TOMINAGA, F.K.; TAQUEDA, M.E.; BILA, D.M.; BORRELY, S.I.; TEIXEIRA, A.C.S.C. Experimental Design and Bioassays as Tools to Investigate the Impact of Anodic Oxidation on Progestins Degradation. **Water**, 15, 61, 2023. <https://doi.org/10.3390/w15010061>.

DE LAURENTIIS, E.; CHIRON, S.; KOURAS-HADEF, S.; RICHARD, C.; MINELLA, M.; MAURINO, V.; MINERO, C.; VIONE, D. Photochemical fate of carbamazepine in surface freshwaters: Laboratory measures and modeling. **Environmental Science and Technology**, v. 46, n. 15, p. 8164–8173, 2012.

DENG, Y.; ZHAO, R. Advanced Oxidation Processes (AOPs) in Wastewater Treatment. **Current Pollution Reports**, v. 1, n. 3, p. 167–176, 2015.

DESBIOLLES, F.; MALLERET, L.; TILIACOS, C.; WONG-WAH-CHUNG, P.; LAFFONT-SCHWOB, I. **Occurrence and ecotoxicological assessment of pharmaceuticals: Is there a risk for the Mediterranean aquatic environment?** [s.l.: s.n.].v. 6391334–1348 p.

DIETRICH, S.; PLOESSL, F.; BRACHER, F.; LAFORSCH, C. Single and combined toxicity of pharmaceuticals at environmentally relevant concentrations in *Daphnia magna* - A multigenerational study. **Chemosphere**, v. 79, n. 1, p. 60–66, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2009.12.069>>.

DING, J.; BU, L.; ZHAO, Q.; KABUTEY, F. T.; WEI, L.; DIONYSIOU, D. D. Electrochemical activation of persulfate on BDD and DSA anodes: Electrolyte influence, kinetics and mechanisms in the degradation of bisphenol A. **Journal of Hazardous Materials**, v. 388, n. June 2019, p. 121789, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2019.121789>>.

DIVYAPRIYA, G.; NIDHEESH, P. V. Electrochemically generated sulfate radicals by boron doped diamond and its environmental applications. **Current Opinion in Solid State and Materials Science**, v. 25, n. 3, p. 100921, 2021. Disponível em:

<<https://doi.org/10.1016/j.cossms.2021.100921>>.

DOMINGUEZ, C. M.; OTURAN, N.; ROMERO, A.; SANTOS, A.; OTURAN, M. A. Lindane degradation by electrooxidation process: Effect of electrode materials on oxidation and mineralization kinetics. **Water Research**, v. 135, p. 220–230, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.watres.2018.02.037>>.

DUARTE, J. L. S.; MEILI, L.; GOMES, L. M.; MELO, J. M. O.; FERRO, A. B.; TAVARES, M. G.; TONHOLO, J.; ZANTA, C. L. P. S. Electrochemical degradation of 17- α -Methyltestosterone over DSA® electrodes. **Chemical Engineering and Processing - Process Intensification**, v. 142, n. May, p. 107548, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.cep.2019.107548>>.

ECKERT, V.; BENSMANN, H.; ZEGENHAGEN, F.; WECKENMANN, J.; SÖRENSEN, M. Elimination of hormones in pharmaceutical waste water. **Pharmazeutische Industrie**, v. 74, n. 3, p. 487–492, 2012.

ELOVITZ, M. S.; VON GUNTEN, U. Hydroxyl radical/ozone ratios during ozonation processes. I. The R(ct) concept. **Ozone: Science and Engineering**, v. 21, n. 3, p. 239–260, 1999.

ESPOSITO, B. R.; CAPOBIANCO, M. L.; MARTELLI, A.; NAVACCHIA, M. L.; PRETALI, L.; SARACINO, M.; ZANELLI, A.; EMMI, S. S. Advanced water remediation from ofloxacin by ionizing radiation. **Radiation Physics and Chemistry**, v. 141, n. June, p. 118–124, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.radphyschem.2017.06.011>>.

FABBRI, D.; MINELLA, M.; MAURINO, V.; MINERO, C.; VIONE, D. A model assessment of the importance of direct photolysis in the photo-fate of cephalosporins in surface waters: Possible formation of toxic intermediates. **Chemosphere**, v. 134, p. 452–458, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.04.102>>.

FABBRI, S.; SILVA, C.; HERNANDES, E.; OCTAVIANO, F.; DI THOMMAZO, A.; BELGAMO, A. Improvements in the StArt tool to better support the systematic review process. **ACM International Conference Proceeding Series**, v. 01-03-June, 2016.

FARIAS, M. R.; LEITE, S. N.; TAVARES, N. U. L.; OLIVEIRA, M. A.; ARRAIS, P. S. D.; BERTOLDI, A. D.; PIZZOL, T. da S. D.; LUIZA, V. L.; RAMOS, L. R.; MENGUE, S. S. Use of and access to oral and injectable contraceptives in Brazil. **Revista de Saude Publica**, v. 50, n. supl 2, 2016.

FAYAD, P. B.; ZAMYADI, A.; BROSEUS, R.; PRÉVOST, M.; SAUVÉ, S. Degradation of progestagens by oxidation with potassium permanganate in wastewater effluents. **Chemistry Central Journal**, v. 7, n. 1, p. 1–11, 2013.

FENT, K. Progestins as endocrine disrupters in aquatic ecosystems: Concentrations, effects and risk assessment. **Environment International**, v. 84, p. 115–130, 2015.

FLORES-TERREROS, R. R.; SERNA-GALVIS, E. A.; NAVARRO-LABOULAIS, J.; TORRES-PALMA, R. A.; NIETO-JUÁREZ, J. I. An alternative approach to the kinetic modeling of pharmaceuticals degradation in high saline water by electrogenerated active chlorine species. **Journal of Environmental Management**, v. 315, n. August, 2022.

FOOTE, C.S.; VALENTINE, J.S.; GREENBERG, A.; LIEBMAN, J.F. **Active Oxygen in Chemistry**, 1st ed.; Blackie Academic and Professional; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 1995.

FORD, A. T.; LEBLANC, G. A. Endocrine Disruption in Invertebrates: A Survey of Research Progress. **Environmental Science and Technology**, v. 54, n. 21, p. 13365–13369, 2020.

FRANKEL, T.; YONKOS, L.; AMPY, F.; FRANKEL, J. Exposure to levonorgestrel increases nest acquisition success and decreases sperm motility in the male fathead minnow (*Pimephales promelas*). **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 37, n. 4, p. 1131–1137, 2018.

FRONTISTIS, Z.; BREBOU, C.; VENIERI, D.; MANTZAVINOS, D.; KATSAOUNIS, A. BDD anodic oxidation as tertiary wastewater treatment for the removal of emerging micro-pollutants, pathogens and organic matter. **Journal of Chemical Technology and Biotechnology**, v. 86, n. 10, p. 1233–1236, 2011.

FU, H.; SURI, R. P. S.; CHIMCHIRIAN, R. F.; HELMIG, E.; CONSTABLE, R. Ultrasound-induced destruction of low levels of estrogen hormones in aqueous solutions. **Environmental Science and Technology**, v. 41, n. 16, p. 5869–5874, 2007.

GABET, A.; MÉTIVIER, H.; DE BRAUER, C.; MAILHOT, G.; BRIGANTE, M. Hydrogen peroxide and persulfate activation using UVA-UVB radiation: Degradation of estrogenic compounds and application in sewage treatment plant waters. **Journal of Hazardous Materials**, v. 405, n. November 2020, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.124693>>.

GADIPELLY, C.; PÉREZ-GONZÁLEZ, A.; YADAV, G. D.; ORTIZ, I.; IBÁÑEZ, R.; RATHOD, V. K.; MARATHE, K. V. Pharmaceutical industry wastewater: Review of the technologies for water treatment and reuse. **Industrial and Engineering Chemistry Research**, v. 53, n. 29, p. 11571–11592, 2014.

GARCIA-SEGURA, S.; OCON, J. D.; CHONG, M. N. Electrochemical oxidation remediation of real wastewater effluents — A review. **Process Safety and Environmental Protection**, v. 113, p. 48–67, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.psep.2017.09.014>>.

GHAZOUANI, S.; BOUJELBANE, F.; ENNIGROU, D. J.; VAN DER BRUGGEN, B.; MZOUGH, N. Removal of tramadol hydrochloride, an emerging pollutant, from aqueous solution using gamma irradiation combined by nanofiltration. **Process Safety and Environmental Protection**, v. 159, p. 442–451, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.psep.2022.01.005>>.

GOLDIN, C.; KATZ, L. F. The Power of the Pill: Oral Contraceptives and Women's Career and Marriage Decisions. **Journal of Political Economy**, v. 110, n. 4, p. 730–770, 2000. Disponível em: <<http://www.journals.uchicago.edu/doi/10.1086/340778>>.

GOLOVKO, O.; ŠAUER, P.; FEDOROVA, G.; KROUPOVÁ, H. K.; GRABIC, R. Determination of progestogens in surface and waste water using SPE extraction and LC-APCI/APPI-HRPS. **Science of the Total Environment**, v. 621, p. 1066–1073, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.10.120>>.

GORNIK, T.; CARENA, L.; KOSJEK, T.; VIONE, D. Phototransformation study of the antidepressant paroxetine in surface waters. **Science of the Total Environment**, v. 774, p. 145380, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.145380>>.

GORNIK, T.; VOZIC, A.; HEATH, E.; TRONTELJ, J.; ROSKAR, R.; ZIGON, D.; VIONE, D.; KOSJEK, T. Determination and photodegradation of sertraline residues in aqueous

environment. **Environmental Pollution**, v. 256, p. 113431, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.113431>>.

GRAÇA, C. A. L.; FUGITA, L. T. N.; DE VELOSA, A. C.; TEIXEIRA, A. C. S. C. Amicarbazone degradation promoted by ZVI-activated persulfate: study of relevant variables for practical application. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 25, n. 6, p. 5474–5483, 2018.

GRILLA, E.; TAHERI, M. E.; MISERLI, K.; VENIERI, D.; KONSTANTINOU, I.; MANTZAVINOS, D. Degradation of dexamethasone in water using BDD anodic oxidation and persulfate: reaction kinetics and pathways. **Journal of Chemical Technology and Biotechnology**, v. 96, n. 9, p. 2451–2460, 2021.

GUEYMARD, C.A. SMARTS2: A Simple Model of the Atmospheric Radiative Transfer of Sunshine: Algorithms and Performance Assessment; Rep No. FSEC-PF-270-95; Florida Solar Energy Center: Cocoa, FL, USA, 1995; pp. 1–84.

HASHIMOTO, S.; KAWAKAMI, W. Application of Process Control Techniques to Radiation Treatment of Waste Water. **Industrial and Engineering Chemistry Process Design and Development**, v. 18, n. 2, p. 269–274, 1979.

HAUSER-DAVIS, RACHEL ANN; PARENTE, T. E. **ECOTOXICOLOGY PERSPECTIVES ON KEYS ISSUES**. [s.l.: s.n.]290 p.

HE, H.; WANG, S.; WANG, J. Radiolytic degradation of thiophene: Performance, pathway and toxicity evaluation. **Radiation Physics and Chemistry**, v. 189, n. June, p. 109738, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2021.109738>>.

HUO, Z.; WANG, S.; ZOU, Q.; SHAO, H.; XU, G. Radiolysis of cardiovascular drug atenolol in aqueous solution by electron beam: Effect of water components and persulfate addition. **Radiation Physics and Chemistry**, v. 184, n. January, p. 109458, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2021.109458>>.

IHOS, M.; BOGATU, C.; CRISTEA, I.; MANEA, F.; PODE, R. Custom-made dimensionally stable anodes for diclofenac electrochemical degradation. **Revista de Chimie**, v. 67, n. 8, p. 1462–1465, 2016.

INMET, 2021. **Banco de dados meteorológicos**. Instituto Nacional de Meteorologia: Brasília. Disponível em: <https://bdmep.inmet.gov.br/>. Acesso em: 01 de novembro de 2022.

JAEGER, N.; MORAES, J. P.; KLAUCK, C. R.; GEHLEN, G.; RODRIGUES, M. A. S.; ZIULKOSKI, A. L. Cytotoxicity assays to evaluate tannery effluents treated by photoelectrooxidation. **Brazilian Journal of Biology**, v. 75, n. 4 suppl 2, p. 53–61, 2015.

JIANG, Y.; ZHAO, H.; LIANG, J.; YUE, L.; LI, T.; LUO, Y.; LIU, Q.; LU, S.; ASIRI, A. M.; GONG, Z.; SUN, X. Anodic oxidation for the degradation of organic pollutants: Anode materials, operating conditions and mechanisms. A mini review. **Electrochemistry Communications**, v. 123, n. December 2020, p. 106912, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.elecom.2020.106912>>.

KANAKARAJU, D.; GLASS, B. D.; OELGEMÖLLER, M. Advanced oxidation process-mediated removal of pharmaceuticals from water: A review. **Journal of Environmental Management**, v. 219, p. 189–207, 2018.

KAUR, R.; KUSHWAHA, J. P.; SINGH, N. Electro-oxidation of amoxicillin trihydrate in

continuous reactor by Ti/RuO₂ anode. **Science of the Total Environment**, v. 677, p. 84–97, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.04.339>>.

KHAN, J. A.; SHAH, N. S.; NAWAZ, S.; ISMAIL, M.; REHMAN, F.; KHAN, H. M. Role of eaq, HO and H in radiolytic degradation of atrazine: a kinetic and mechanistic approach. **Journal of Hazardous Materials**, v. 288, p. 147–157, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhazmat.2014.11.026>>.

KHAN, S.; SAYED, M.; SOHAIL, M.; SHAH, L. A.; RAJA, M. A. **Advanced Oxidation and Reduction Processes**. [s.l.] Elsevier Inc., 2019. 135–164 p.

KIM, H. Y.; KIM, T. H.; CHA, S. M.; YU, S. Degradation of sulfamethoxazole by ionizing radiation: Identification and characterization of radiolytic products. **Chemical Engineering Journal**, v. 313, p. 556–566, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cej.2016.12.080>>.

KIMURA, A.; TAGUCHI, M.; ARAI, H.; HIRATSUKA, H.; NAMBA, H.; KOJIMA, T. Radiation-induced decomposition of trace amounts of 17 β -estradiol in water. **Radiation Physics and Chemistry**, v. 69, n. 4, p. 295–301, 2004.

KING, O. C.; VAN DE MERWE, J. P.; MCDONALD, J. A.; LEUSCH, F. D. L. Concentrations of levonorgestrel and ethinylestradiol in wastewater effluents: Is the progestin also cause for concern? **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 35, n. 6, p. 1378–1385, 2016.

KOSTICH, M. S.; FLICK, R. W.; BATT, A. L.; MASH, H. E.; BOONE, J. S.; FURLONG, E. T.; KOLPIN, D. W.; GLASSMEYER, S. T. Aquatic concentrations of chemical analytes compared to ecotoxicity estimates. **Science of the Total Environment**, v. 579, p. 1649–1657, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.06.234>>.

KRSTIĆ, V.; PEŠOVSKI, B. Reviews the research on some dimensionally stable anodes (DSA) based on titanium. **Hydrometallurgy**, v. 185, n. July 2018, p. 71–75, 2019.

LASTRE-ACOSTA, A. M.; CRISTOFOLI, B. S.; PARIZI, M. P. S.; DO NASCIMENTO, C. A. O.; TEIXEIRA, A. C. S. C. Photochemical persistence of sulfa drugs in aqueous medium: kinetic study and mathematical simulations. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 28, n. 19, p. 23887–23895, 2020.

LE, G. T.; TA, N. T.; PHAM, T. Q.; DAO, Y. H. Response surface analysis of fenobucarb removal by electrochemically generated chlorine. **Water (Switzerland)**, v. 11, n. 5, 899, 2019.

LIAN, L.; MIAO, C.; HAO, Z.; LIU, Q.; LIU, Y.; SONG, W.; YAN, S. Reevaluation of the contributions of reactive intermediates to the photochemical transformation of 17 β -estradiol in sewage effluent. **Water Research**, v. 189, p. 116633, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.watres.2020.116633>>.

LIN, H.; ZHANG, H.; WANG, X.; WANG, L.; WU, J. Electro-fenton removal of Orange II in a divided cell: Reaction mechanism, degradation pathway and toxicity evolution. **Separation and Purification Technology**, v. 122, p. 533–540, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.seppur.2013.12.010>>.

LIU, N.; LEI, Z. D.; WANG, T.; WANG, J. J.; ZHANG, X. D.; XU, G.; TANG, L. Radiolysis of carbamazepine aqueous solution using electron beam irradiation combining with hydrogen peroxide: Efficiency and mechanism. **Chemical Engineering Journal**, v.

295, p. 484–493, 2016.

LIU, Y.; SUN, H.; ZHANG, L.; FENG, L. Photodegradation behaviors of 17 β -estradiol in different water matrixes. **Process Safety and Environmental Protection**, v. 112, p. 335–341, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.psep.2017.08.044>>.

LIU, Z. hua; OGEJO, J. A.; PRUDEN, A.; KNOWLTON, K. F. Occurrence, fate and removal of synthetic oral contraceptives (SOCs) in the natural environment: A review. **Science of the Total Environment**, v. 409, n. 24, p. 5149–5161, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2011.08.047>>.

MAGAZINOVIC, R. S.; NICHOLSON, B. C.; MULCAHY, D. E.; DAVEY, D. E. Bromide levels in natural waters: Its relationship to levels of both chloride and total dissolved solids and the implications for water treatment. **Chemosphere**, v. 57, n. 4, p. 329–335, 2004.

MARCHETTI, G.; MINELLA, M.; MAURINO, V.; MINERO, C.; VIONE, D. Photochemical transformation of atrazine and formation of photointermediates under conditions relevant to sunlit surface waters: Laboratory measures and modelling. **Water Research**, v. 47, n. 16, p. 6211–6222, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.watres.2013.07.038>>.

MARSON, E. O.; PANIAGUA, C. E. S.; GOMES JÚNIOR, O.; GONÇALVES, B. R.; SILVA, V. M.; RICARDO, I. A.; MARIA, M. C.; AMORIM, C. C.; TROVÓ, A. G. A review toward contaminants of emerging concern in Brazil: Occurrence, impact and their degradation by advanced oxidation process in aquatic matrices. **Science of the Total Environment**, v. 836, n. April, 2022.

MARTÍN DE VIDALES, M. J.; SÁEZ, C.; CAÑIZARES, P.; RODRIGO, M. A. Electrolysis of progesterone with conductive-diamond electrodes. **Journal of Chemical Technology and Biotechnology**, v. 87, n. 8, p. 1173–1178, 2012.

MARTINI, G. D. A. **Investigação da atividade etrogênica e de interferentes endócrinos em águas superficiais do estado de são paulo**. 2018. 2018. Disponível em: <<http://weekly.cnbnews.com/news/article.html?no=124000>>.

MATZEK, L. W.; CARTER, K. E. Activated persulfate for organic chemical degradation: A review. **Chemosphere**, v. 151, p. 178–188, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.02.055>>.

MÉITÉ, L.; SORO, B. D.; ABOUA, N. K.; MAMBO, V.; TRAORÉ, K. S.; MAZELLIER, P.; DE LAAT, J. Qualitative Determination of Photodegradation Products of Progesterone and Testosterone in Aqueous Solution. **American Journal of Analytical Chemistry**, v. 07, n. 01, p. 22–33, 2016.

MÉNDEZ, E.; GONZÁLEZ-FUENTES M. A.; REBOLLAR-PEREZ, G.; MÉNDEZ-ALBORES, A.; TORRES, E. Emerging pollutant treatments in wastewater: Cases of antibiotics and hormones, **Journal of Environmental Science and Health, Part A**, 52:3, 235-253, 2017 DOI: 10.1080/10934529.2016.1253391

MÉNDEZ, E.; GONZÁLEZ-FUENTES, M. A.; REBOLLAR-PEREZ, G.; MÉNDEZ-ALBORES, A.; TORRES, E. Emerging pollutant treatments in wastewater: Cases of antibiotics and hormones. **Journal of Environmental Science and Health - Part A Toxic/Hazardous Substances and Environmental Engineering**, v. 52, n. 3, p. 235–253, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1080/10934529.2016.1253391>>.

MILLER, C. J.; WADLEY, S.; WAITE, T. D. **Advanced oxidation process for Water Treatment**. [s.l.: s.n.]v. 1297–332 p.

MILNE, S. Onde a escassez de água já provoca guerras no mundo (e quais as áreas sob risco iminente). BBC NEWS Brasil, 29 agosto de 2021. Disponível em: <https://www.bbc.com/portuguese/geral-58319129#:~:text=Em%202017%2C%20secas%20severas%20contribu%C3%ADram,conflitos%20envolvendo%20acesso%20a%20%C3%A1gua>. Acesso em 05 julho de 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Cadernos de Atenção Básica 26: saúde sexual e saúde reprodutiva**. – 1. ed., 1. reimpressão. – Brasília: Ministério da Saúde, 2013. 300 p.

MITSUYOSHI, G.; JUNIOR, Y. **Modelagem e simulação da persistência ambiental fotoquímica de poluentes em corpos hídricos**. 2020.

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, p. 1094–1110, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.20170091>>.

MONTEIL, H.; PÉCHAUD, Y.; OTURAN, N.; OTURAN, M. A. A review on efficiency and cost effectiveness of electro- and bio-electro-Fenton processes: Application to the treatment of pharmaceutical pollutants in water. **Chemical Engineering Journal**, v. 376, n. August 2018, p. 119577, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.cej.2018.07.179>>.

MOREIRA, F. C.; BOAVENTURA, R. A. R.; BRILLAS, E.; VILAR, V. J. P. Electrochemical advanced oxidation processes: A review on their application to synthetic and real wastewaters. **Applied Catalysis B: Environmental**, v. 202, p. 217–261, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.apcatb.2016.08.037>>.

MOSTAFA, S.; ROSARIO-ORTIZ, F. L. Singlet oxygen formation from wastewater organic matter. **Environmental Science and Technology**, v. 47, n. 15, p. 8179–8186, 2013.

MURUGANANTHAN, M.; YOSHIHARA, S.; RAKUMA, T.; UEHARA, N.; SHIRAKASHI, T. **Electrochemical degradation of 17 β -estradiol (E2) at boron-doped diamond (Si/BDD) thin film electrode** *Electrochimica Acta* 2007.

MUSSA, Z. H.; AL-QAIM, F. F.; ALQAIM, Z. H.; LATIP, J. Electrochemical Oxidation of Different Therapeutic Classes of Pharmaceuticals Using Graphite-PVC Composite Electrode. **Acta Chimica Slovenica**, v. 68, n. 4, p. 811–820, 2021.

NABGAN, W.; SAEED, M.; JALIL, A. A.; NABGAN, B.; GAMBO, Y.; ALI, M. W.; IKRAM, M.; FAUZI, A. A.; OWGI, A. H. K.; HUSSAIN, I.; THAHE, A. A.; HU, X.; HASSAN, N. S.; SHERRYNA, A.; KADIER, A.; MOHAMUD, M. Y. A state of the art review on electrochemical technique for the remediation of pharmaceuticals containing wastewater. **Environmental Research**, v. 210, n. February, p. 112975, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.112975>>.

NAIMI, I.; BELLAKHAL, N. Removal of 17 β -Estradiol by Electro-Fenton Process. **Materials Sciences and Applications**, v. 03, n. 12, p. 880–886, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.4236/msa.2012.312128>>.

NÁJERA-AGUILA, HUGI ALEHANDRO; GUTIÉRREZ-HERNÁNDEZ, RUBÉN FERNANDO; SANTOS, RÓCIO GONZÁLEZ DE LOS; GÁRCIA-LARA, CARLOS;

MÉNDEZ-NOVELO, ROGER; ROJAS-VALENCIA, M. N. Degradation of gestodene (GES) and 17 α -ethinylestradiol (EE2) by electrochemical oxidation. **Journal of Water and Health**, 2016.

NARVÁEZ, J. F.; GRANT, H.; GIL, V. C.; PORRAS, J.; BUENO SANCHEZ, J. C.; OCAMPO DUQUE, L. F.; SOSSA, R. R.; QUINTANA-CASTILLO, J. C. Assessment of endocrine disruptor effects of levonorgestrel and its photoproducts: Environmental implications of released fractions after their photocatalytic removal. **Journal of Hazardous Materials**, v. 371, n. October 2018, p. 273–279, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2019.02.095>>.

NASHAT, M.; MOSSAD, M.; EL-ETRIBY, H. K.; GAR ALALM, M. Optimization of electrochemical activation of persulfate by BDD electrodes for rapid removal of sulfamethazine. **Chemosphere**, v. 286, n. P1, p. 131579, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.131579>>.

NASUHOGLU, D.; BERK, D.; YARGEAU, V. Photocatalytic removal of 17- α -ethinylestradiol (EE2) and levonorgestrel (LNG) from contraceptive pill manufacturing plant wastewater under UVC radiation. **Chemical Engineering Journal**, v. 185–186, p. 52–60, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cej.2012.01.012>>.

NBR, A. **Ecotoxicologia aquática - toxicidade aguda- método de ensaio com Daphnia spp (crustacea, Cladocera)** Associação Brasileira de Normas Técnicas 2016.

NIDHEESH, P. V.; DIVYAPRIYA, G.; OTURAN, N.; TRELLU, C.; OTURAN, M. A. Environmental Applications of Boron-Doped Diamond Electrodes: 1. Applications in Water and Wastewater Treatment. **ChemElectroChem**, v. 6, n. 8, p. 2124–2142, 2019.

NILSSON, A.; RONLÁN, A.; PARKER, V. D. Anodic oxidation of phenolic compounds. Part III. Anodic hydroxylation of phenols. A simple general synthesis of 4-alkyl-4-hydroxycyclohexa-2,5-dienones from 4-alkylphenols. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, p. 2337–2345, 1973.

NISAR, J.; SAYED, M.; KHAN, F. U.; KHAN, H. M.; IQBAL, M.; KHAN, R. A.; ANAS, M. Gamma - Irradiation induced degradation of diclofenac in aqueous solution: Kinetics, role of reactive species and influence of natural water parameters. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, v. 4, n. 2, p. 2573-2584, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jece.2016.04.034>>.

OCAMPO, I. Z.; OKAZAKI, K.; PASSOS, P.; ESTEVES-PEDRO, N. M.; DIAS, A. P.; HIGA, O. Z.; SILVA, F. M.; VIEIRA, D. P. **IN VITRO CITOTOXICITY TESTING OF UBIQUICIDIN 29-41- 99m Tc** . p. 1-5, 2015.

OLMEZ-HANCI, T.; DOGRUEL, S.; ALLAR EMEK, A. D.; EROPAK YILMAZER, C.; ÇINAR, S.; KIRAZ, O.; CITIL, E.; KOC ORHON, A.; SILTU, E.; GUCVER, S. M.; KARAHAN OZGUN, O.; TANIK, A.; YETIS, U. Performance of ozone and peroxone on the removal of endocrine disrupting chemicals (EDCs) coupled with cost analysis. **Water Science and Technology**, v. 82, n. 4, p. 640-650, 2020.

OPPENLANDER, T. **Photochemical Purification of Water and Air**. [s.l: s.n.]v. 425117–5117 p.

OTURAN, M. A.; AARON, J. J. Advanced oxidation processes in water/wastewater treatment: Principles and applications. A review. **Critical Reviews in Environmental Science and Technology**, v. 44, n. 23, p. 2577–2641, 2014.

PAL, A.; GIN, K. Y. H.; LIN, A. Y. C.; REINHARD, M. Impacts of emerging organic contaminants on freshwater resources: Review of recent occurrences, sources, fate and effects. **Science of the Total Environment**, v. 408, n. 24, p. 6062–6069, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2010.09.026>>.

PANDURANGAN, M.; VEERAPPAN, M.; KIM, D. H. Cytotoxicity of Zinc Oxide Nanoparticles on Antioxidant Enzyme Activities and mRNA Expression in the Cocultured C2C12 and 3T3-L1 Cells. **Applied Biochemistry and Biotechnology**, v. 175, n. 3, p. 1270–1280, 2014.

PARIZI, M. P. S.; LASTR, A. M.; ISHIE ACOSTAKI, H. M.; ROSSI, R. C.; MAFRA, R. C.; TEIXEIRA, A. C. S. C. Environmental photochemical fate and UVC degradation of sodium levothyroxine in aqueous medium. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 26, n. 5, p. 4393–4403, 2019.

PARSONS, S. **Advanced Oxidation Process**. [s.l.: s.n.]272–275 p.

PATEL, S.; MAJUMDER, S. K.; MONDAL, S.; DAS, P.; GHOSH, P. Treatment of a pharmaceutical industrial effluent by a hybrid process of advanced oxidation and adsorption. **ACS Omega**, v. 5, n. 50, p. 32305–32317, 2020.

PAUL, J.; NAIK, D. B.; BHARDWAJ, Y. K.; VARSHNEY, L. Studies on oxidative radiolysis of ibuprofen in presence of potassium persulfate. **Radiation Physics and Chemistry**, v. 100, p. 38–44, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.radphyschem.2014.03.016>>.

PERONDI, T.; MICHELON, W.; BASSO, A.; BOHRER, J. K.; VIANCELLI, A.; FONSECA, T. G.; TREICHEL, H.; MOREIRA, R. F. P. M.; PERALTA, R. A.; DÜSMAN, E.; POKRYWIECKI, T. S. Degradation of estriol (E3) and transformation pathways after applying photochemical removal processes in natural surface water. **Water Science and Technology**, v. 82, n. 7, p. 1445–1453, 2020a.

PERONDI, T.; MICHELON, W.; JUNIOR, P. R.; KNOBLAUCH, P. M.; CHIARELOTO, M.; DE FÁTIMA PERALTA MUNIZ MOREIRA, R.; PERALTA, R. A.; DÜSMAN, E.; POKRYWIECKI, T. S. Advanced oxidative processes in the degradation of 17 β -estradiol present on surface waters: kinetics, byproducts and ecotoxicity. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 27, n. 17, p. 21032–21039, 2020b.

PERSOONE, G.; MARSALEK, B.; BLINOVA, I.; TÖRÖKNE, A.; ZARINA, D.; MANUSADZIANAS, L.; NALECZ-JAWECKI, G.; TOFAN, L.; STEPANOVA, N.; TOTHOVA, L.; KOLAR, B. A practical and user-friendly toxicity classification system with microbiotests for natural waters and wastewaters. **Environmental Toxicology**, v. 18, n. 6, p. 395–402, 2003.

REINHOLDS, I.; PUGAJEVA, I.; PERKONS, I.; LUNDANES, E.; RUSKO, J.; KIZANE, G.; NIKOLAJEVA, V.; MUTERE, O.; PETRINA, Z.; BAUMANE, L.; BARTKEVICS, V. Decomposition of multi-class pharmaceutical residues in wastewater by exposure to ionizing radiation. **International Journal of Environmental Science and Technology**, v. 14, n. 9, p. 1969–1980, 2017.

RIBEIRO, T. S. S.; MOURÃO, L. C.; SOUZA, G. B. M.; DIAS, I. M.; ANDRADE, L. A.; SOUZA, P. L. M.; CARDOZO-FILHO, L.; OLIVEIRA, G. R.; OLIVEIRA, S. B.; ALONSO, C. G. Treatment of hormones in wastewater from the pharmaceutical industry by continuous flow supercritical water technology. **Journal of Environmental Chemical**

Engineering, v. 9, n. 5, 2021.

ROCHA, C. M.; LASTRE-ACOSTA, A. M.; PARIZI, M. P. S.; TEIXEIRA, A. C. S. C. Environmental photochemical fate of pesticides ametryn and imidacloprid in surface water (Parapanema River, São Paulo, Brazil). **Environmental Science and Pollution Research**, n. 0123456789, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s11356-021-17991-5>>.

ROKHINA, E. V.; VATTIKONDA, N. S.; JOHNSON, C.; SURI, R. P. S. Ozonation of a mixture of estrogens and progestins in aqueous solution: Interpretation of experimental results by computational methods. **Chemosphere**, v. 89, n. 11, p. 1323–1329, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2012.05.084>>.

ROUTLEDGE, E. J.; SUMPTER, J. P. Estrogenic activity of surfactants and some of their degradation products assessed using a recombinant yeast screen. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 15, n. 3, p. 241–248, 1996.

RUNNALLS, T. J.; BERESFORD, N.; KUGATHAS, S.; MARGIOTTA-CASALUCI, L.; SCHOLZE, M.; SCOTT, A. P.; SUMPTER, J. P. From single chemicals to mixtures- Reproductive effects of levonorgestrel and ethinylestradiol on the fathead minnow. **Aquatic Toxicology**, v. 169, p. 152–167, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.aquatox.2015.10.009>>.

RUNNALLS, T. J.; BERESFORD, N.; LOSTY, E.; SCOTT, A. P.; SUMPTER, J. P. Several synthetic progestins with different potencies adversely affect reproduction of fish. **Environmental Science and Technology**, v. 47, n. 4, p. 2077–2084, 2013.

SABESP, Companhia de Saneamento Básico do Estado de São Paulo. **Situação dos mananciais**. Disponível em: <https://mananciais.sabesp.com.br/Situacao>. Acesso em: 21 de outubro de 2022.

SABINO, J. A.; DE SÁ SALOMÃO, A. L.; DE OLIVEIRA MUNIZ CUNHA, P. M.; COUTINHO, R.; MARQUES, M. Occurrence of organic micropollutants in an urbanized sub-basin and ecological risk assessment. **Ecotoxicology**, v. 30, n. 1, p. 130–141, 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10646-020-02304-2>>.

SÄFHOLM, M.; NORDER, A.; FICK, J.; BERG, C. Disrupted Oogenesis in the Frog *Xenopus tropicalis* after Exposure to Environmental Progestin Concentrations. **Biology of Reproduction**, v. 86, n. 4, p. 1–7, 2012. Disponível em: <<https://academic.oup.com/biolreprod/article-lookup/doi/10.1095/biolreprod.111.097378>>.

SAGGIORO, E. M.; CHAVES, F. P.; FELIX, L. C.; GOMES, G.; BILA, D. M. Endocrine Disruptor Degradation by UV/Chlorine and the Impact of Their Removal on Estrogenic Activity and Toxicity. **International Journal of Photoenergy**, v. 2019, p. 1–9, 2019.

SANCHES-NETO, F. O.; RAMOS, B.; LASTRE-ACOSTA, A. M.; TEIXEIRA, A. C. S. C.; CARVALHO-SILVA, V. H. Aqueous picloram degradation by hydroxyl radicals: Unveiling mechanism, kinetics, and ecotoxicity through experimental and theoretical approaches. **Chemosphere**, v. 278, 2021.

SÁNCHEZ-POLO, M.; LÓPEZ-PEÑALVER, J.; PRADOS-JOYA, G.; FERRO-GARCÍA, M. A.; RIVERA-UTRILLA, J. Gamma irradiation of pharmaceutical compounds, nitroimidazoles, as a new alternative for water treatment. **Water Research**, v. 43, n. 16, p. 4028–4036, 2009.

SANTOS, D. H. S.; DUARTE, J. L. S.; TAVARES, M. G. R.; TAVARES, M. G.; FRIEDRICH, L. C.; MEILI, L.; PIMENTEL, W. R. O.; TONHOLO, J.; ZANTA, C. L. P. S. Electrochemical degradation and toxicity evaluation of reactive dyes mixture and real textile effluent over DSA® electrodes. **Chemical Engineering and Processing - Process Intensification**, v. 153, n. February, p. 107940, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.cep.2020.107940>>.

SÃO PAULO (Estado) Secretaria do Meio Ambiente. Coordenadoria de Educação Ambiental. **Caderno Ambiental Guarapiranga, Secretaria de Estado do Meio Ambiente. Coordenadoria de Educação Ambiental. São Paulo: SMA/CEA, 2008. 84p.**

SAYED, M.; KHAN, J. A.; SHAH, L. A.; SHAH, N. S.; KHAN, H. M.; REHMAN, F.; KHAN, A. R.; KHAN, A. M. Degradation of quinolone antibiotic, norfloxacin, in aqueous solution using gamma-ray irradiation. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 23, n. 13, p. 13155–13168, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11356-016-6475-x>>.

SBARDELLA, L.; GALA, I. V.; COMAS, J.; CARBONELL, S. M.; RODRÍGUEZ-RODA, I.; GERNJAK, W. Integrated assessment of sulfate-based AOPs for pharmaceutical active compound removal from wastewater. **Journal of Cleaner Production**, v. 260, p. 121014, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2020.121014>>.

SCIALDONE, O.; RANDAZZO, S.; GALIA, A.; SILVESTRI, G. Electrochemical oxidation of organics in water: Role of operative parameters in the absence and in the presence of NaCl. **Water Research**, v. 43, n. 8, p. 2260–2272, 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.watres.2009.02.014>>.

SERNA-GALVIS, E.A., PALMA-GOYES, R.E., RAMIREZ, J.E., TORRES-PALMA, R.A. Electrochemical degradation of naproxen (NPX) and diclofenac (DFC) through active chlorine species (Cl₂-active): considerations on structural aspects and degradation in urine. **ECS Trans.** 2021,100, 55–71. <https://doi.org/10.1149/10001.0055ecst>.

SHAH, N. S.; KHAN, J. A.; NAWAZ, S.; KHAN, H. M. Role of aqueous electron and hydroxyl radical in the removal of endosulfan from aqueous solution using gamma irradiation. **Journal of Hazardous Materials**, v. 278, p. 40–48, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhazmat.2014.05.073>>.

SHEMER, H.; SHARPLESS, C. M.; ELOVITZ, M. S.; LINDEN, K. G. Relative rate constants of contaminant candidate list pesticides with hydroxyl radicals. **Environmental Science and Technology**, v. 40, n. 14, p. 4460–4466, 2006.

SHEN, X.; CHANG, H.; SUN, D.; WANG, L.; WU, F. Trace analysis of 61 natural and synthetic progestins in river water and sewage effluents by ultra-high performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry. **Water Research**, v. 133, p. 142–152, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.watres.2018.01.030>>.

SHIHOMATSU, H. M.; MARTINS, E. A. J.; COTRIM, M. E. B.; LEBRE, D. T.; ORTIZ, N.; PIRES, M. A. F. Guarapiranga Reservoir—Pharmaceuticals and Historical Urban Occupation in a Water Source. **Journal of Geoscience and Environment Protection**, v. 05, n. 13, p. 1–17, 2017.

SILLANPÄÄ, M. **Advanced water treatment: Electrochemical methods.** [s.l.: s.n.]1–371 p.

SILVA, M. P.; MOSTAFA, S.; MCKAY, G.; ROSARIO-ORTIZ, F. L.; TEIXEIRA, A. C. S. C. Photochemical Fate of Amicarbazone in Aqueous Media: Laboratory Measurement and Simulations. **Environmental Engineering Science**, v. 32, n. 8, p. 730–740, 2015.

SIRÉS, I.; BRILLAS, E.; OTURAN, M. A.; RODRIGO, M. A.; PANIZZA, M. Electrochemical advanced oxidation processes: Today and tomorrow. A review. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 21, n. 14, p. 8336–8367, 2014.

SIRINUKULWATANA, P.; KUNPUNYA, P.; SUPANIVATIN, P.; FOSTER, K. W.; THIPAYARAT, A. Hydrogen Peroxide-Based Wet Oxidation to Eliminate Contraceptive Hormone Residues from Pharmaceutical Wastewater. **World Environmental and Water Resources Congress 2017: Water, Wastewater, and Stormwater; Urban Watershed Management; and Municipal Water Infrastructure**, p. 167–178, 2017.

SNYDER, S. A.; ADHAM, S.; REDDING, A. M.; CANNON, F. S.; DECAROLIS, J.; OPPENHEIMER, J.; WERT, E. C.; YOON, Y. Role of membranes and activated carbon in the removal of endocrine disruptors and pharmaceuticals. **Desalination**, v. 202, n. 1–3, p. 156–181, 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.desal.2005.12.052>>.

SODRÉ, F. F.; SAMPAIO, T. R. Development and application of a SPE-LC-QTOF method for the quantification of micropollutants of emerging concern in drinking waters from the Brazilian capital. **Emerging Contaminants**, v. 6, p. 72–81, 2020.

SONG, H.; YAN, L.; JIANG, J.; MA, J.; PANG, S.; ZHAI, X.; ZHANG, W.; LI, D. Enhanced degradation of antibiotic sulfamethoxazole by electrochemical activation of PDS using carbon anodes. **Chemical Engineering Journal**, v. 344, n. March, p. 12–20, 2018a. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.cej.2018.03.050>>.

SONG, H.; YAN, L.; JIANG, J.; MA, J.; ZHANG, Z.; ZHANG, J.; LIU, P.; YANG, T. Electrochemical activation of persulfates at BDD anode: Radical or nonradical oxidation? **Water Research**, v. 128, p. 393–401, 2018b. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.watres.2017.10.018>>.

SÖRENSEN, M.; ZEGENHAGEN, F.; WECKENMANN, J. State of the art wastewater treatment in pharmaceutical and chemical industry by advanced oxidation. **Pharmazeutische Industrie**, v. 77, n. 4, p. 594–607, 2015.

SOUZA, L. P.; CARNEIRO, G. M.; LASTRE-ACOSTA, A. M.; RAMOS, B.; TEIXEIRA, A. C. S. C. Environmental Persistence of the Antidepressant Fluoxetine and Its Pharmaceutical Alternative: Kinetics of Oxidation and Mathematical Simulations. **Water**, 3536, 2022.

SPEIGHT, J. G. **Redox Transformations**. [s.l: s.n.]231–267 p.

STEFAN, M. I. **Advanced Oxidation Processes for Water Treatment - Fundamentals and Applications**. [s.l: s.n.]v. 169781780407197 p.

STEPNIK, M.; ARKUSZ, J.; SMOK-PIENIAZEK, A.; BRATEK-SKICKI, A.; SALVATI, A.; LYNCH, I.; DAWSON, K. A.; GROMADZIŃSKA, J.; DE JONG, W. H.; RYDZYŃSKI, K. Cytotoxic effects in 3T3-L1 mouse and WI-38 human fibroblasts following 72hour and 7day exposures to commercial silica nanoparticles. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 263, n. 1, p. 89–101, 2012.

SUMIT BHATEJA, A. B. Carcinogenesis and Sex Hormones: A Review. **Endocrinology & Metabolic Syndrome**, v. 04, n. 01, p. 1–4, 2015.

SUN, L.; YONG, W.; CHU, X.; LIN, J. M. Simultaneous determination of 15 steroidal oral contraceptives in water using solid-phase disk extraction followed by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1216, n. 28, p. 5416–5423, 2009.

SVIGRUHA, R.; FODOR, I.; GYŐRI, J.; SCHMIDT, J.; PADISÁK, J.; PIRGER, Z. Effects of chronic sublethal progestogen exposure on development, reproduction, and detoxification system of water flea, *Daphnia magna*. **Science of the Total Environment**, v. 784, 2021.

TAHERI, M. Techno-economical aspects of electrocoagulation optimization in three acid azo dyes' removal comparison. **Cleaner Chemical Engineering**, v. 2, n. January, p. 100007, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.clce.2022.100007>>.

TANG, W. Z. **Physicochemical Treatment of Hazardous Wastes**. [s.l: s.n.]608 p.

TAVARES, M. P.; FOSTER, A. M. Emergency contraception in a public health emergency : exploring pharmacy availability in Brazil. **Contraception**. v. 94, p. 109–114, 2016.

TOMINAGA, F. K.; SILVA, T. T.; BOIANI, N. F.; DE JESUS, J. M. S.; TEIXEIRA, A. C. S. C.; BORRELY, S. I. Is ionizing radiation effective in removing pharmaceuticals from wastewater? **Environmental Science and Pollution Research**, 2021.

TROJANOWICZ, M. Removal of persistent organic pollutants (POPs) from waters and wastewaters by the use of ionizing radiation. **Science of the Total Environment**, v. 718, p. 134425, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.134425>>.

TROJANOWICZ, M.; BOJANOWSKA-CZAJKA, A.; BARTOSIEWICZ, I.; KULISA, K. Advanced Oxidation/Reduction Processes treatment for aqueous perfluorooctanoate (PFOA) and perfluorooctanesulfonate (PFOS) – A review of recent advances. **Chemical Engineering Journal**, v. 336, n. August 2017, p. 170–199, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.cej.2017.10.153>>.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS, Laboratório de Pesquisa em Engenharia de Software (LaPES), 26/09/2013. Disponível em: http://lapes.dc.ufscar.br/tools/start_tool. Acesso em: 15 de janeiro de 2020.

U.S. EPA. Chemical Contaminants - CCL 4. **Environmental Protection Agency**, n. Ccl, p. 1–11, 2016. Disponível em: <www.epa.gov/ccl/chemical-contaminants-ccl-4>.

VARTICOVSKI, L.; STAVREVA, D. A.; MCGOWAN, A.; RAZIUDDIN, R.; HAGER, G. L. Endocrine disruptors of sex hormone activities. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 539, n. July 2021, p. 111415, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.mce.2021.111415>>.

VIEIRA, K. M.; NASCENTES, C. C.; MOTHEO, A. J.; AUGUSTI, R. Electrochemical Oxidation of Ethinylestradiol on a Commercial Ti/Ru_{0.3}Ti_{0.7}O₂ DSA Electrode. **ISRN Environmental Chemistry**, v. 2013, n. 04, p. 1–7, 2 jul. 2013. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/isrn/2013/354848/>>.

VIONE, D. A critical view of the application of the APEX software (Aqueous Photochemistry of Environmentally-Occurring Xenobiotics) to predict photoreaction kinetics in surface freshwaters. **Molecules**, v. 25, n. 1, 2020.

VULLIET, E.; WIEST, L.; BAUDOT, R.; GRENIER-LOUSTALOT, M. F. Multi-residue analysis of steroids at sub-ng/L levels in surface and ground-waters using liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v.

1210, n. 1, p. 84–91, 2008.

WANG, S.; WANG, J. Oxidative removal of carbamazepine by peroxymonosulfate (PMS) combined to ionizing radiation: Degradation, mineralization and biological toxicity. **Science of the Total Environment**, v. 658, p. 1367–1374, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.12.304>>.

WANG, Y.; RODDICK, F. A.; FAN, L. Direct and indirect photolysis of seven micropollutants in secondary effluent from a wastewater lagoon. **Chemosphere**, v. 185, p. 297–308, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.06.122>>.

WU, J.; ZHANG, H.; OTURAN, N.; WANG, Y.; CHEN, L.; OTURAN, M. A. Application of response surface methodology to the removal of the antibiotic tetracycline by electrochemical process using carbon-felt cathode and DSA (Ti/RuO₂-IrO₂) anode. **Chemosphere**, v. 87, n. 6, p. 614–620, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2012.01.036>>.

YARAHMADI, H.; DUY, S. V.; HACHAD, M.; DORNER, S.; SAUVÉ, S.; PRÉVOST, M. **Seasonal variations of steroid hormones released by wastewater treatment plants to river water and sediments: Distribution between particulate and dissolved phases** *Science of the Total Environment* 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.03.370>>.

YARAHMADI, H.; VO DUY, S.; BARBEAU, B.; ZAMYADI, A.; SAUVÉ, S.; PRÉVOST, M. Effect of temperature on oxidation kinetics of testosterone and progestogens by ozone. **Journal of Water Process Engineering**, v. 31, n. May, 2019.

YOON, Y.; WESTERHOFF, P.; SNYDER, S. A.; WERT, E. C.; YOON, J. Removal of endocrine disrupting compounds and pharmaceuticals by nanofiltration and ultrafiltration membranes. **Desalination**, v. 202, n. 1–3, p. 16–23, 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.desal.2005.12.033>>.

YU, H.; NIE, E.; XU, J.; YAN, S.; COOPER, W. J.; SONG, W. Degradation of diclofenac by advanced oxidation and reduction processes: kinetic studies, degradation pathways and toxicity assessments. **Water Research**, v. 47, n. 5, p. 1909–1918, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.watres.2013.01.016>>.

YU, Q.; GENG, J.; ZONG, X.; ZHANG, Y.; XU, K.; HU, H.; DENG, Y.; ZHAO, F.; REN, H. Occurrence and removal of progestagens in municipal wastewater treatment plants from different regions in China. **Science of the Total Environment**, v. 668, n. 163, p. 1191–1199, 2019.

YU, S.; LEE, B.; LEE, M.; CHO, I. H.; CHANG, S. W. Decomposition and mineralization of cefaclor by ionizing radiation: Kinetics and effects of the radical scavengers. **Chemosphere**, v. 71, n. 11, p. 2106–2112, 2008.

ZHANG, K.; FENT, K. Determination of two progestin metabolites (17 α -hydroxypregnanolone and pregnanediol) and different classes of steroids (androgens, estrogens, corticosteroids, progestins) in rivers and wastewaters by high-performance liquid chromatography-tandem mass spe. **Science of the Total Environment**, v. 610–611, p. 1164–1172, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.08.114>>.

ZHI, D.; LIN, Y.; JIANG, L.; ZHOU, Y.; HUANG, A.; YANG, J.; LUO, L. Remediation of persistent organic pollutants in aqueous systems by electrochemical activation of persulfates: A review. **Journal of Environmental Management**, v. 260, n. January, p. 110125, 2020.


Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2020.110125>>.

ZHUAN, R.; WANG, J. Degradation of diclofenac in aqueous solution by ionizing radiation in the presence of humic acid. **Separation and Purification Technology**, v. 234, n. September 2019, p. 116079, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.seppur.2019.116079>>.

ZIKOVÁ, A.; LORENZ, C.; HOFFMANN, F.; KLEINER, W.; LUTZ, I.; STÖCK, M.; KLOAS, W. Endocrine disruption by environmental gestagens in amphibians – A short review supported by new in vitro data using gonads of *Xenopus laevis*. **Chemosphere**, v. 181, p. 74–82, 2017.

ANEXO A

Licenças de publicação do artigo “*Radiolytic degradation of levonorgestrel and gestodene: performance and bioassays (2022)*”.

 **Radiolytic degradation of levonorgestrel and gestodene: Performance and bioassays**

Author:
Juliana Mendonça Silva de Jesus, Flávio Kiyoshi Tominaga, Allan dos Santos Argolo, Ana Cristina Gomes Nascimento, Suelli Ivone Borrely, Daniel Perez Vieira, Daniele Maia Bila, Antonio Carlos Silva Costa Teixeira

Publication: Process Safety and Environmental Protection

Publisher: Elsevier

Date: June 2022

© 2022 Institution of Chemical Engineers. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Journal Author Rights

Please note that, as the author of this Elsevier article, you retain the right to include it in a thesis or dissertation, provided it is not published commercially. Permission is not required, but please ensure that you reference the journal as the original source. For more information on this and on your other retained rights, please visit: <https://www.elsevier.com/about/our-business/policies/copyright#Author-rights>

[BACK](#) [CLOSE WINDOW](#)

© 2023 Copyright - All Rights Reserved | [Copyright Clearance Center, Inc.](#) | [Privacy statement](#) | [Data Security and Privacy](#) | [For California Residents](#) | [Terms and Conditions](#)
Comments? We would like to hear from you. E-mail us at customer-care@copyright.com

ANEXO B

Acesso aberto - “*Experimental Design and Bioassays as Tools to Investigate the Impact of Anodic Oxidation on Progestins Degradation (2023)*”.

MDPI Open Access Information and Policy

All articles published by MDPI are made immediately available worldwide under an open access license. This means:

- everyone has free and unlimited access to the full-text of *all* articles published in MDPI journals;
- everyone is free to re-use the published material if proper accreditation/citation of the original publication is given;
- open access publication is supported by the authors' institutes or research funding agencies by payment of a comparatively low Article Processing Charge (APC) for accepted articles.

Permissions

No special permission is required to reuse all or part of article published by MDPI, including figures and tables. For articles published under an open access Creative Common CC BY license, any part of the article may be reused without permission provided that the original article is clearly cited. Reuse of an article does not imply endorsement by the authors or MDPI.

APÊNDICE A

O *software* StArt (do inglês “*State of the Art through Systematic Review*”), desenvolvido por Marshal e Brereton (2013) permite avaliação da frequência das palavras-chaves, refinando a cadeia de busca (FABBRI *et al.*, 2016). Sua última versão disponível on-line (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS, 2020) foi utilizada nesta Tese de Doutorado para armazenar, organizar, selecionar e classificar os artigos encontrados nas plataformas “*Web of Science*” e “*Scopus*” em aceite, rejeitado e/ou duplicado. Para cada capítulo foi utilizado um critério dentro do protocolo de busca, baseado nas palavras-chaves utilizadas. A ferramenta facilitou a revisão da literatura quanto ao tópico e período específico, destacando as lacunas existentes no assunto.

A Tabela A.1 apresenta os 31 artigos que condizem ao critério da pesquisa apresentada na Seção 2.4, que também foram aplicados na construção da Figura 2.3. Estes estudos ressaltam o “*gap*” acerca da aplicação de processos oxidativos avançados para degradação de hormônios.

Tabela A.1 – Estudos que tratam da aplicação de processos oxidativos avançados para a degradação de hormônios (2017-2022).

Artigo	Título	Autores	Ano	Classificação
1	Membrane bioreactor, reverse osmosis and UV/H ₂ O ₂ process integration for ethinylestradiol removal: A cost-benefit analysis	Mesquita, I.S.; Borges, C.P.; Fonseca, F.V.D.	2022	ACEITO
2	Application and ecotoxicological evaluation of UV-assisted peroxidation for degradation of 17 β -ethinylestradiol in aqueous media	Silveira, L.F.; Santos, J.L.F.; Prado, F.L.C.; de Azevedo, P.H.C. Santos, L.G.G.V.; Caldas, L.L.; da R. Alexandre, M.; Novelli, A.; Souza, B.S.	2022	ACEITO
3	Degradation of steroid estrogens by UV/peracetic acid: Influencing factors, free radical contribution, and toxicity analysis	Hu, J.; Li, T.; Zhang, X.; Ren, H.; Huang, H.	2022	ACEITO
4	Treatment of PPCPs and disinfection by-product formation in drinking water through advanced oxidation processes: Comparison of UV, UV/Chlorine, and UV/H ₂ O ₂	Pai, C.; Wang, G.	2022	ACEITO
5	UV-LED Combined with Small Bioreactor Platform (SBP) for Degradation of 17 α -ethinylestradiol (EE2) at Very Short Hydraulic Retention Time	Fradkin, O.; Mamane, H.; Kaplan, A.; Menashe, O.; Kurzbaum, E.; Betzalel, Y.; Avisar, D.	2021	ACEITO
6	Development of a novel high throughput photo-catalyst screening procedure: UV-A degradation of 17 α -ethinylestradiol with doped TiO ₂ -based photo-catalysts	Engelhardt, T.B.; Schmitz-Stöwe, S.; Schwarz, T.; Stöwe, K.	2020	ACEITO
7	Evaluation of a biological post-treatment after full-scale ozonation at a municipal wastewater treatment plant	Itzel, F.; Baetz, N.; Hohrenk, L.L.; Gehrmann, L.; Antakyali, D.; Schmidt, T.C.; Tuerk, J.	2020	ACEITO
8	Removal of estrogenic compounds from water via energy efficient sequential electrocoagulation-electrooxidation	Maher, E.K.; O'Malley, K.N.; Dollhopf, M.E., Mayer, B.K.; McNamara, P.J.	2020	ACEITO
9	Tamoxifen: Occurrence, fate, transformation products, and non-conventional treatment technologies	Escudero-Onãte, C.; Rodríguez-Mozaz, S.; Ferrando-Climent, L.	2020	ACEITO
10	Catalytic degradation of estrogen by persulfate activated with iron-doped graphitic biochar: Process variables effects and matrix effects	Zhang, P.; Tan, X.; Liu, S.; Liu, Y.; Zeng, G.; Ye, S.; Yin, Z.; Hu, X.; Liu, N.	2019	ACEITO
11	Removal Characteristics of Steroid Estrogen in the Mixed System through an Ozone-Based Advanced Oxidation Process	Sun, Q.; Zhu, G.; Wang, C.; Yang, Z.; Xue, Q.	2019	ACEITO
12	From micro to macro-contaminants: The impact of low-energy titanium dioxide photocatalysis followed by filtration on the mitigation of drinking water organics	Mayer, B.K.; Johnson, C.; Yang, Y.; Wallenstein, N.; Maher, E., McNamara, P.J.	2019	ACEITO
13	Treatment of 17 β -estradiol and its metabolites in wastewater	Bennett, J.L.; Mackie, A.L.; Park, Y.; Gagnon, G.A.	2019	ACEITO
14	Evolution of toxicity and estrogenic activity throughout AOP's surface and drinking water treatment	Tisler, T.; Pintar, A.	2019	ACEITO

Tabela A.1 (cont.) – Estudos que tratam da aplicação de processos oxidativos avançados para a degradação de hormônios (2017-2022).

Artigo	Título	Autores	Ano	Classificação
15	Potential use of solar photocatalytic oxidation in removing emerging pharmaceuticals from wastewater: A pilot plant study	Almomani, F.; Bhosale, R.; Kumar, A.; Khraisheh, M.	2018	ACEITO
16	Removal of emerging contaminants and estrogenic activity from wastewater treatment plant effluent with UV/chlorine and UV/H ₂ O ₂ advanced oxidation treatment at pilot scale	Rott, E.; Kuch, B.; Lange, C.; Richter, P.; Kugele, A.; Minke, R.	2018	ACEITO
17	Environmental sustainability of light-driven processes for wastewater treatment applications	Foteinis, S.; Borthwick, A.G.L.; Frontistis, Z.; Mantzavinos, D.; Chatzisyneon, E.	2018	ACEITO
18	Estrogenicity assessment of membrane concentrates from landfill leachate treated by the UV-Fenton process using a human breast carcinoma cell line	Hou, C.; Lu, G.; Zhao, L.; Yin, P.; Zhu, L.	2017	ACEITO
19	Photocatalytic Degradation of Natural and Synthetic Estrogens with Semiconducting Nanoparticles	Ramirez-Sanchez, I.M.; Méndez-Rojas, M.A.; Bandala, E.R.	2017	ACEITO
20	Advanced oxidation processes for treatment of 17 β -Estradiol and its metabolites in aquaculture wastewater	Bennett, J. L.; Mackie, A. L.; Park, Y.; Gagnon, G. A.	2018	ACEITO
21	Removal Characteristics of Steroid Estrogen in the Mixed System through an Ozone-Based Advanced Oxidation Process	Sun, Q.; Zhu, G.; Wang, C.; Yang, Z.; Xue, Q.	2019	ACEITO
22	Ethinylestradiol removal of membrane bioreactor effluent by reverse osmosis and UV/H ₂ O ₂ : A technical and economic assessment	Fonseca, M. J. da C.; da Silva, J. R. P.; Borges, C. P.; da Fonseca, F. V.	2021	ACEITO
23	Removal of 17 α -ethinylestradiol and caffeine from wastewater by UASB-Fenton coupled system	Lopez-Velazquez, K.; Villanueva-Rodriguez, M.; Mejia-Gonzalez, G.; Herrera-Lopez, D.	2021	ACEITO
24	17 β -Estradiol: Significant reduction of its toxicity in water treated by photocatalysis	Orozco-Hernandez, L.; Gomez-Olivan, L. M.; Elizalde-Velazquez, A.; Natividad, R.; Fabian-Castono, L.; Juan-Reyes, S.N.	2019	ACEITO
25	On the Degradation of 17 β -Estradiol Using Boron Doped Diamond Electrodes	Maldonado, S.; Rodrigo, M.; Cañizares, P.; Roa, G.; Barrera, C.; Ramirez, J.; Sáez, C.	2020	ACEITO
26	Degradation of estriol (E3) and transformation pathways after applying photochemical removal processes in natural surface water	Perondi, T.; Michelon, W.; Basso, A.; Bohrer, J.K.; Viancelli, A.; Fonseca, T.G.; Treichel, H.; Moreira, R.F.P.M.; Peralta, R.A.; Düsman, E.; Pokrywiecki, T.S.	2020	ACEITO
27	Occurrence, removal, and risk of organic micropollutants in wastewater treatment plants across China: Comparison of wastewater treatment processes	Ben, W.; Zhu, B.; Yuan, X.; Zhang, Y.; Yang, M.; Qiang, Z.	2018	ACEITO

Tabela A.1 (cont.) – Estudos que tratam da aplicação de processos oxidativos avançados para a degradação de hormônios (2017-2022).

Artigo	Título	Autores	Ano	Classificação
28	Removal of 17 β -Estradiol (E2) from Aqueous Solutions Using Potassium Permanganate Combined with Ultraviolet (KMnO ₄ /UV) Reduction of Energy Consumption Using a Sequential	Ataee, M.; Fadaei, A.; Mardani, G.; Sedehi, M.	2020	ACEITO
29	Electrocoagulation-Electrooxidation System for the Removal of Estrogenic Compounds from Water	Maher, E. K.; O'Malley, K. N.; Dollhopf, M. E.; Mayers, B. K.; McNamara, P.J.	2020	ACEITO
30	Exploiting the Potential of Supported Magnetic Nanomaterials as Fenton-Like Catalysts for Environmental Applications	Gonzalez-Rodriguez, J.; Gamallo, M.; Conde, J.J.; Vargas-Osorio, Z.; Vazquez-Vazquez, C.; Pineiro, Y.; Rivas, J.; Feijoo, G.; Teresa, M.M.	2021	ACEITO
31	Radiolytic degradation of levonorgestrel and gestodene: Performance and bioassays	de Jesus, J.M.S.; Tominaga, F.K.; Argolo, A. S.; Nascimento, A.C.G.; Borrely, S.I.; Vieira, D.P.; Bila, D.M.; Teixeira, A.C.S.C.	2022	ACEITO

De modo similar aos demais tópicos desta Tese, o Capítulo III apresenta o embasamento teórico acerca da persistência fotoquímica de compostos orgânicos. Desta forma, a Tabela A.2 apresenta os sete estudos encontrados com a aplicação das palavras-chaves: “*photochemical*” AND “*persistence*” AND “*hormones*”; e “*photochemical*” AND “*transformation*” AND “*hormones*”. Considerando-se o seguinte critério de seleção: avaliação da persistência fotoquímica ambiental de hormônios sintéticos, foi possível identificar cinco artigos como aceitos e dois como desclassificados.

Tabela A.2 – Estudos de persistência fotoquímica ambiental para hormônios (2017-2022).

Artigo	Título	Autores	Ano	Classificação
1	Environmental photochemical fate and UVC degradation of sodium levothyroxine in aqueous medium	Parizi, M. P.; Lastre-Costa, A. M.; Ishie, A.; Hamilton M.; R., R. C.; Mafra, R. C.; Teixeira, A. C. S. C.	2019	ACEITO
2	Photodegradation behaviors of 17 β -estradiol in different water matrixes	Liu, Yongze, Sun, Haowan Zhang, Liqiu Feng, Li	2017	ACEITO
3	Degradation of estriol (E3) and transformation pathways after applying photochemical removal processes in natural surface water.	Perondi, T.; Michelon, W.; Basso, A.; Bohrer, J.K.; Viancelli, A.; Fonseca, T.G.; Treichel, H.; Moreira, R.F.P.M.; Peralta, R.A.; Düsman, E.; Pokrywiecki, T.S.	2020	ACEITO
4	Advanced oxidative processes in the degradation of 17 β -estradiol present on surface waters: kinetics, byproducts and ecotoxicity	Perondi, T.; Michelon, W.; Junior, P. R.; P.M.; Knoblauch, M. C.; Moreira, R.F.P.M.; Peralta, R.A.; Düsman, E.; Pokrywiecki, T.S.	2020	ACEITO
5	Reevaluation of the contributions of reactive intermediates to the photochemical transformation of 17 β -estradiol in sewage effluent	Li, G.; Yan, J.; Chen, J.; Zhu, M.; Zhu, L.; Zhang, X.	2021	ACEITO
6	Fate and transport of pharmaceuticals in water systems: A processes review	Bavumiragira, J. P.; Ge, J.; Hailong, Y.	2022	DESCCLASSIFICADO
7	Effects of dissolved organic matter characteristics on the photosensitized degradation of pharmaceuticals in wastewater treatment wetlands	Sardana, A.; Weaver, L.; Aziz, T. N.	2022	DESCCLASSIFICADO

A Tabela A.3 apresenta os 18 estudos encontrados na busca referente à aplicação das palavras-chaves: “*dimensionally stable anodes*”, AND “*pharmaceuticals degradation*”. A partir desta, observa-se que cinco artigos foram aceitos, dois rejeitados, dois duplicados e dez desclassificados. Esta classificação foi realizada com base no seguinte critério: aplicação do sistema eletroquímico DSA (ânodo)/aço inox (cátodo) para degradação de fármacos, lembrando, novamente que para hormônios não foi encontrado nenhum artigo. Os artigos aceitos e apresentados no corpo da Tese são os estudos específicos que investigam a aplicação do DSA no ânodo e aço inox como cátodo para degradar fármacos (Tabela A.3 – estudos 1, 2, 11 e 12). Para os estudos rejeitados, observa-se que os artigos encontrados se referem a outros processos (estudos 4 e 15) ou compostos, como corantes (estudo 15). Os desclassificados são: artigo de congresso (estudo 5) ou artigos que abordam o uso do BDD e outros tipos de DSA (Ti/SnO₂) para a eletrooxidação do acetaminofeno (estudo 9). Por fim, os estudos duplicados (3-16 e 6-15) foram encontrados nas duas bases de buscas.

Tabela A.3 – Resultado da busca “*dimensionally stable anodes*”, AND “*pharmaceuticals degradation*” nas plataformas “*Web of Science*” e “*Scopus*” (2006 a 2022).

Artigo	Título	Autores	Ano	Classificação
1	Custom-made Dimensionally Stable Anodes for Diclofenac Electrochemical Degradation	Ihos, M.; Bogatu, C.; Cristea, I.; Manea, F.; Pode, R.	2016	ACEITO
2	Diclofenac Removal at Low Concentrations from Wastewaters by Electrochemical Oxidation	Ihos, M.; Iancu, V.; Petre, J.	2014	ACEITO
3	Combination of air-dispersion cathode with sacrificial iron anode generating Fe ²⁺ Fe ₂ ³⁺ O ₄ nanostructures to degrade paracetamol under ultrasonic irradiation	Reza, M.; Reza D. C. S.; Alireza, K.; Grzegorz B.	2019	DUPLICADO
4	Electrolytic Oxidation as a Sustainable Method to Transform Urine into Nutrients	Bensalah, N.; Dbira, S.; Bedoui, A.; Ahmad, M.I.	2020	REJEITADO
5	DSA electrodes for treating pharmaceutical effluents	Ihos, M.; Lazau, C.; Manea, F.	2013	DESCCLASSIFICADO
6	Ti/RuO ₂ -IrO ₂ -SnO ₂ anode for electrochemical degradation of pollutants in pharmaceutical wastewater: Optimization and degradation performances	Zhang, G.; Huang, X.; Ma, J.; Wu, F.; Zhou, T.	2021	DUPLICADO
7	Electro-Fenton treatment of real pharmaceutical wastewater paired with a BDD anode: Reaction mechanisms and respective contribution of homogeneous and heterogeneous center dot HO [•]	Olvera-Vargas, H.; Gore-Datar, N.; Garcia-Rodriguez, O.; Mutnuri, S.; Lefebvre, O.	2021	DESCCLASSIFICADO
8	Electrochemical comparative study of Ti/Ta ₂ O ₅ /Pt-RuO ₂ -IrO ₂ and Ti/Ta ₂ O ₅ /Pt anodes: Stability, service lifetime, and electrooxidation performance	Appia, F. T. A.; Pohan, L. A. G.; Berte, M.; Ouattara, L.	2021	DESCCLASSIFICADO
9	Electrochemical wastewater treatment: Electrooxidation of acetaminophen	Waterston, K.; Wang, J. W. J.; Bejan, D.; Bunce, N. J.	2006	DESCCLASSIFICADO
10	Effect of the anode materials on the efficiency of the electro-Fenton process for the mineralization of the antibiotic sulfamethazine	Sopaj, F.; Oturan, N.; Pinson, J.; Podvorica, F.; Oturan, M. A.	2016	DESCCLASSIFICADO
11	Electrochemical degradation of naproxen (NPX) and diclofenac (DFC) through active chlorine species (Cl ₂ -active): Considerations on structural aspects and degradation in urine	Serna-Galvis, E.A.; Palma-Goyes, R.E.; Ramírez, J.E.; Torres-Palma, R.A.	2021	ACEITO
12	Electrochemical advanced oxidation process of Phenazopyridine drug waste using different Ti-based IrO ₂ -Ta ₂ O ₅ anodes	Babaei, T.; Zarei, M.; Hosseini, M.G. Hosseini, M.M.	2020	ACEITO
13	Comparative study of 4-dimensional DSA on electrochemical treatability of a reactive dye	Saxena, P.; Ruparelia, J.; Saxena, P.	2022	REJEITADO

Tabela A.3 (cont.) – Resultado da busca “*dimensionally stable anodes*” AND “*pharmaceuticals degradation*” nas plataformas “*Web of Science*” e “*Scopus*” (2006 a 2022).

Artigo	Título	Autores	Ano	Classificação
14	Electro-Fenton treatment of real pharmaceutical wastewater paired with a BDD anode: Reaction mechanisms and respective contribution of homogeneous and heterogenous HO [•]	Olvera-Vargas, H.; Gore-Datar, N.; Garcia-Rodriguez, O.; Mutnuri, S.; Lefebvre, O.	2021	DESCLASSIFICADO
15	Ti/RuO ₂ -IrO ₂ -SnO ₂ anode for electrochemical degradation of pollutants in pharmaceutical wastewater: Optimization and degradation performances	Zhang, G.; Huang, X.; Ma, J.; Wu, F.; Zhou, T.	2021	DUPLICADO
16	Combination of air-dispersion cathode with sacrificial iron anode generating Fe ²⁺ Fe ³⁺ ₂ O ₄ nanostructures to degrade paracetamol under ultrasonic irradiation	Mirzaee, R.; Darvishi, C. S. R.; Khataee, A.; Boczkaj, G.	2019	DUPLICADO
17	Influence of the anode materials on the electrochemical oxidation efficiency. Application to oxidative degradation of the pharmaceutical amoxicillin	Sopaj, F.; Rodrigo, M.A.; Oturan, N.; Podvorica, F.I.; Pinson, J.; Oturan, M.A.	2015	DESCLASSIFICADO
18	Degradation of tetracycline by electrochemical oxidation using dimensionally stable anode	Li, G.; Yan, J.; Chen, J.; Zhu, M.; Zhu, L. Zhang, X.	2009	DESCLASSIFICADO

Analogamente à Seção 5.3, foi aplicado *software* Start para filtrar as últimas publicações (2006 a 2022) que abordaram o uso do BDD na degradação de hormônios. As palavras-chave utilizadas foram: “*boron doped diamond*” AND “*hormones degradation*”, para ambas as bases de dados on-line “*Scopus*” e “*Web of Science*”, para os anos de 2006 a 2022. A Tabela A.4 apresenta os 15 estudos em que o BDD é aplicado como eletrodo em sistemas eletroquímicos para degradação de hormônios, entre os quais seis estudos contemplaram o critério estipulado na Seção 5.3. No demais, estão estudos que aplicam o BDD para degradação de compostos que não são hormônios (estudos 3, 10 e 11). Em específico, o estudo conduzido por Maldonado *et al.* (2020) não foi incluído na pesquisa central (Seção 5.3), pois o trabalho se concentra na avaliação da degradação do 17 β -estradiol em uma mistura de urina sintética e metanol, aspectos que não foram compatíveis com a busca principal e meio reacional desenvolvido nesta Tese de Doutorado.

Tabela A.4 – Resultado da busca “boron doped diamond” AND “hormones degradation” nas plataformas “Web of Science” e “Scopus” (2006 a 2022).

Artigo	Título	Autores	Ano	Classificação
1	Simultaneous degradation of 30 pharmaceuticals by anodic oxidation: Main intermediaries and by-products	Calzadilla, W.; Espinoza, L. C.; Diaz-Cruz, M. S.; Sunyer, A.; Aranda, M.; Peña-Farfal, C.; Salazar, R.	2021	ACEITO
2	On the degradation of 17 β -estradiol using boron doped diamond electrodes	Maldonado, S.; Rodrigo, M.; Cañizares, P.; Roa, G.; Barrera, C.; Ramirez, J.; Sáez, C.	2020	DESCCLASSIFICADO
3	Comparison of the electrooxidation performance of three-dimensional RVC/PbO ₂ and boron-doped diamond electrodes	Farinos, R.; Ruotolo, L. A. M.	2017	DESCCLASSIFICADO
4	Use of WO _{2.72} Nanoparticles/Vulcan® XC ₇₂ GDE Electrocatalyst Combined with the Photo electro-Fenton Process for the Degradation of 17 β -Ethinylestradiol (EE2)	Machado, M.L.O.; Paz, E.C.; Pinheiro, V.S.; de Souza, R.A.S.; Neto, A.M.P.; Gaubeur, I.; dos Santos, M.C.	2022	DUPLICADO
5	Electrochemical degradation of a commercial formulation of the insecticide pyriproxyfen using boron-doped diamond anode	dos Santos, R.P.A.; Cruz, W.D.F.; Magalhães, K.F.; de Araújo, D.M.; Medeiros, M.C.; Martpinez-Huitle, C.A.; da Silva, F.F.M.; Castro, S.S.L.	2020	REJEITADO
6	Degradation of gestodene (GES) e 17 β -ethinylestradiol (EE2) mixture by electrochemical oxidation	Nájera-Aguila, Hugi Alejandro; Gutiérrez-Hernández, Rubén Fernando; Santos, Rocio González De Los; García-Lara, Carlos; Méndez-Novelo, Roger; Rojas-Valencia, M. N.	2016	ACEITO
7	Electrochemical degradation of 17 β -estradiol (E2) at boron-doped diamond (Si/BDD) thin film electrode	Muruganathan, M.; Yoshihara, S.; Rakuma, T.; Uehara, N.; Shirakashi, T.	2007	ACEITO
8	On the Degradation of 17- β Estradiol Using Boron Doped Diamond Electrodes	Maldonado, S.; Manuel, R.; Canizares, P.; Roa, G.; Barrera, C.; Ramirez, J.; Saez, C.	2020	DESCCLASSIFICADO
9	Use of WO _{2.72} Nanoparticles/Vulcan® XC ₇₂ GDE Electrocatalyst Combined with the Photo electro-Fenton Process for the Degradation of 17 β -Ethinylestradiol (EE2)	Machado, M.L.O.; Paz, E.C.; Pinheiro, V.S.; de Souza, R.A.S.; Neto, A.M.P.; Gaubeur, I.; dos Santos, M.C.	2022	DUPLICADO
10	Remediation of per- and polyfluoroalkyls (PFAS) via electrochemical methods	Sharma, S.; Shetti, N. P.; Basu, S.; Nadagouda, M. N.; Aminabhavi, T. M.	2022	REJEITADO
11	Oxidation of aqueous pharmaceuticals by pulsed corona discharge	Panorel, I.; Preis, S.; Kornev, I.; Hatakka, H.; Louhi-Kultanen, M.	2013	REJEITADO
12	Electrochemical Degradation of a Commercial Formulation of the Insecticide Pyriproxyfen Using Boron-Doped Diamond Anode	dos Santos, R.P.A.; Cruz, W.D.F.; Magalhães, K.F.; de Araújo, D.M.; Medeiros, M.C.; Martpinez-Huitle, C.A.; da Silva, F.F.M.; Castro, S.S.L.	2020	DUPLICADO

Tabela A4 (cont) – Resultado da busca “*boron doped diamond*” AND “*hormones degradation*” nas plataformas “*Web of Science*” e “*Scopus*”.

Artigo	Título	Autores	Ano	Classificação
13	BDD anodic oxidation as tertiary wastewater treatment for the removal of emerging micro-pollutants, pathogens, and organic matter	Frontistis, Z.; Brebou, C.; Venieri, D.; Mantzavinos, D.; Katsaounis, A.	2011	ACEITO
14	Electrochemical degradation of estrone using a boron-doped diamond anode in a filter-press reactor	Brocenschi, R. F.; Rocha-Filho, R.C.; Bocchi, N.; Biaggio, S. R.	2016	ACEITO
15	Electrolysis of progesterone with conductive-diamond electrodes	Martín De Vidales, M. J.; Sáez, C.; Cañizares, P.; Rodrigo, M. A	2012	ACEITO

APÊNDICE B

Os resultados obtidos após a caracterização do efluente farmacêutico residual do processo produtivo de contraceptivos (ERC), realizada pela empresa Aqualit Tecnologia de Saneamento Ltda., são apresentados na Tabela B1. Os métodos de referência utilizados são do *Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater* (BAIRD, R. B.; EATON, A. D.; RICE, E. W. **Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater**. 23. ed. American Public Health Association, 2017, 1546 p. ISBN-13 978-0875532875).

Tabela B1 – Resultados de caracterização do efluente farmacêutico residual do processo produtivo de contraceptivos.

Parâmetro	Resultado	Unidade	Método
pH	6,3	-	SMWW 4500 – H+B
Condutividade	171,3	$\mu\text{S cm}^{-1}$	SMWW 2510B
Cor aparente	779,4	mg-Pt-Co L^{-1}	SMWW 2120C
Cor verdadeira	651,3	mg-Pt-Co L^{-1}	SMWW 2120C
DBO	6600	$\text{mgO}_2 \text{ L}^{-1}$	SMWW 5210B
DQO	13082	$\text{mgO}_2 \text{ L}^{-1}$	SMWW 5210 D e F
Ferro total	6,79	$\text{mg}_{\text{Fe}} \text{ L}^{-1}$	SMWW 3500 Fe B
Turbidez	70,3	UNT	SMWW 2130B
COT	$1691,5 \pm 22,0$	$\text{mg}_\text{C} \text{ L}^{-1}$	Análise interna

UNT – Unidade nefelométrica de turbidez.

O uso da cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas (LC-TOF-MS/MS) permitiu a identificação e quantificação dos hormônios levonorgestrel (LNG) e gestodeno (GES) no ERC (Figura B1).

Tabela B2 – Parâmetros de validação das curvas de calibração do LNG e GES obtidas pela análise UFLC. LD: limite de detecção; LQ: limite de quantificação; RSD: desvio padrão relativo; CI: intervalo de confiança.

Progestogênio	LD ($\mu\text{g L}^{-1}$)	LQ ($\mu\text{g L}^{-1}$)	R^2	Recuperação (%)	RSD* (%)	CI**
LNG	2,0	7,0	0,9991	91,6 \pm 0,1	24,0	0,3 \pm 0,1
GES	6,0	20,0	0,9980	84,9 \pm 2,5	33,0	1,4 \pm 0,1

* O desvio relativo (DR) corresponde ao quociente entre o desvio-padrão (s) e o valor médio (x) de $n = 30$ medições independentes (réplicas) das concentrações de LNG e GES em solução, multiplicado por 100. ** O intervalo de confiança para a média é dado por $CI = \bar{x} \pm t_{n-1} \frac{s}{\sqrt{n}}$, em que t_{n-1} corresponde ao valor crítico da distribuição *t-Student* com $n-1$ graus de liberdade e nível de confiança de 95% (Ribani, M.; Bottoli, C. B. G.; Collins, C. H.; Jardim, I. C. S. F.; Melo, L. F. C. Validação em Métodos Cromatográficos e Eletroforéticos. *Química Nova* 2004, 27, 771–780, doi: 10.1590/S0100-40422004000500017).

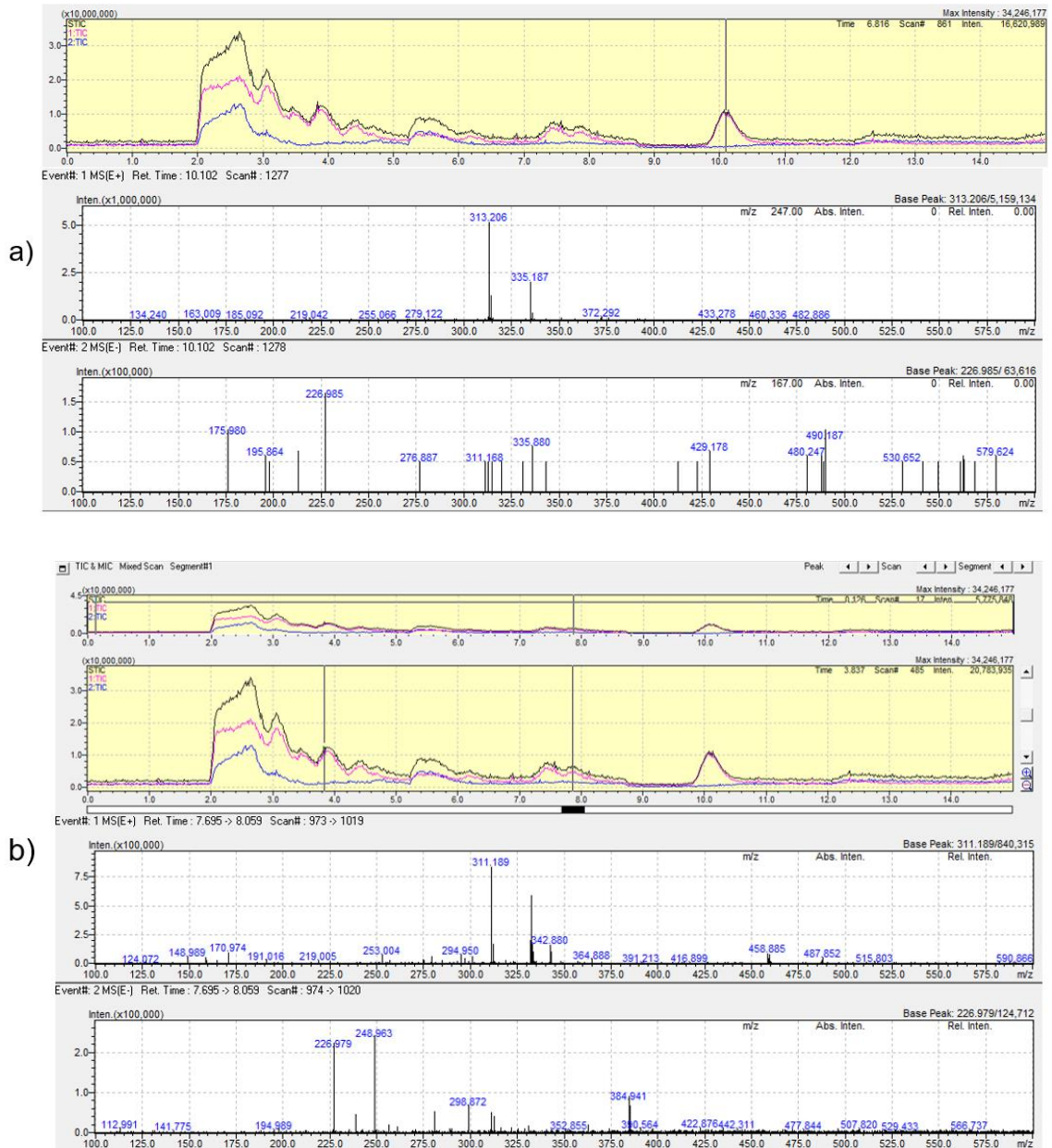


Figura B1 – Cromatogramas e espectros de massas dos progestogênios levonorgestrel (LNG) (a) e gestodeno (GES) (b) no efluente farmacêutico residual do processo produtivo de contraceptivos (ERC), obtidos via LC-TOF-MS/MS.

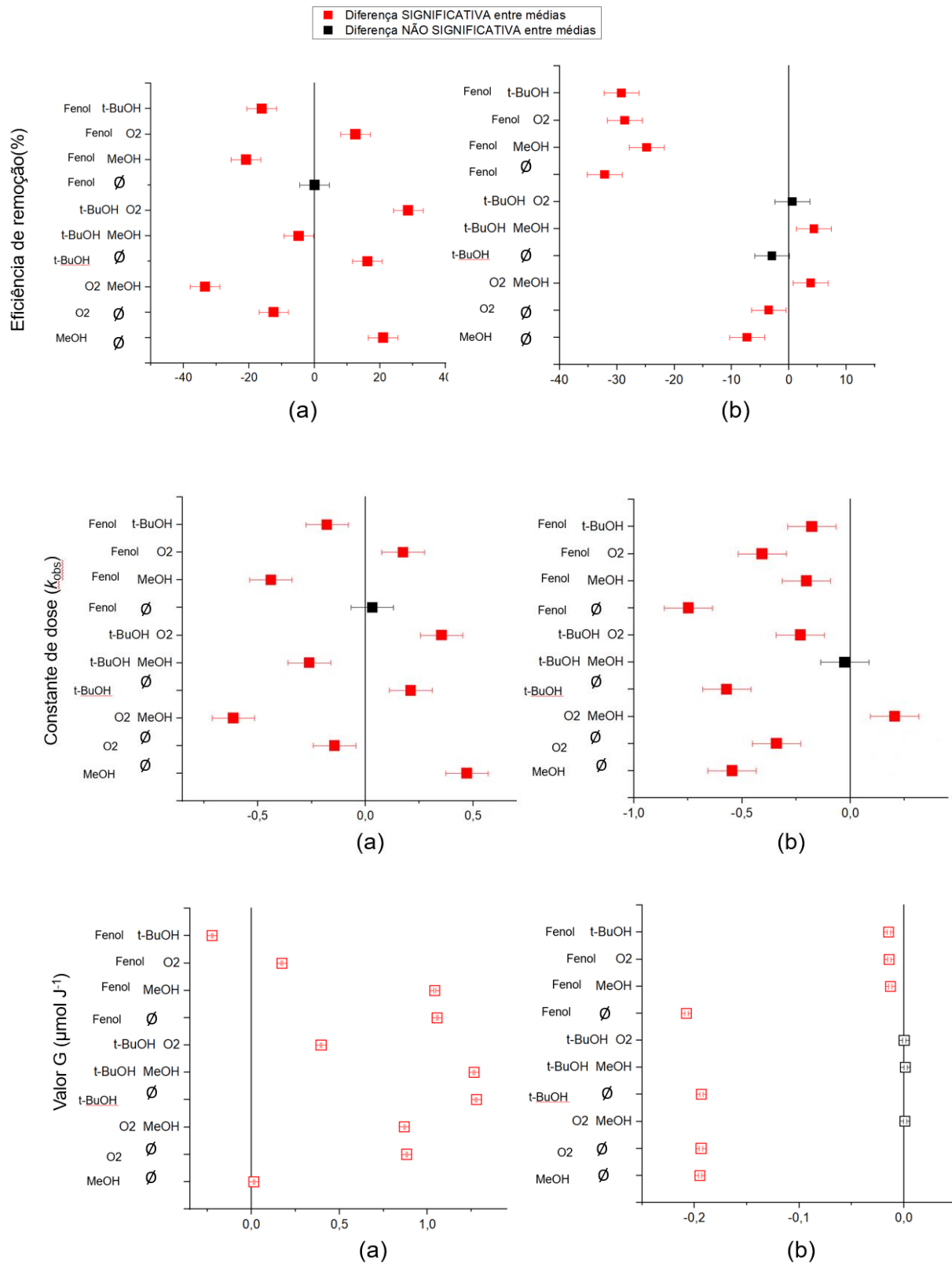
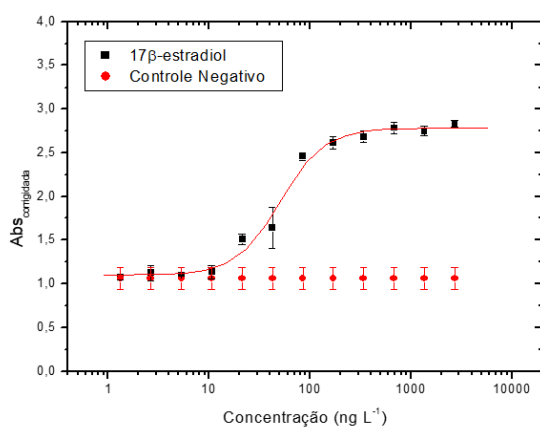
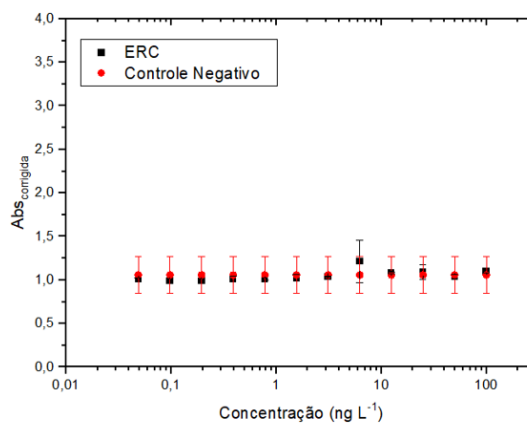


Figura B2 – Resultados dos testes de Tukey para identificação dos sequestradores que resultaram em efeitos estatisticamente significativos quanto à degradação do (a) levonorgestrel (LNG) e (b) gestodeno (GES) com um nível de confiança de 95%. Ø = para as soluções sem sequestrantes.



(a)



(b)

Figura B3 – Curva dose-resposta padrão do (a)17β-estradiol (E2) e (b) efluente farmacêutico residual do processo produtivo de contraceptivos (ERC) no ensaio YES, e a função logística simétrica ajustada utilizada no cálculo de equivalentes de estradiol (E2-EQ). $[E2] = 1,33-2724 \text{ ng L}^{-1}$; LD: $5,9-2,34 \text{ ng L}^{-1}$; LQ: $17,6-70,2 \text{ ng L}^{-1}$; EC_{50} : $98,4 \text{ ng L}^{-1}$.

A Figura B4 apresenta os decaimentos do LNG e GES obtidos pelo sistema DSA-Cl₂ durante 20 min de eletrólise; algumas condições experimentais, no entanto, atingiram remoções abaixo dos valores de LD e LQ (Tabela B2), considerando-se 100% de remoção antes do término do experimento - ensaios 1 e 7). Com isso, as determinações do CEE, da remoção percentual de cada progestogênio e da taxa específica de remoção foram baseadas em 6 min de tratamento, tempo para o qual a grande maioria dos ensaios apresentou concentrações superiores aos limites de detecção de cada hormônio (Tabela B2).

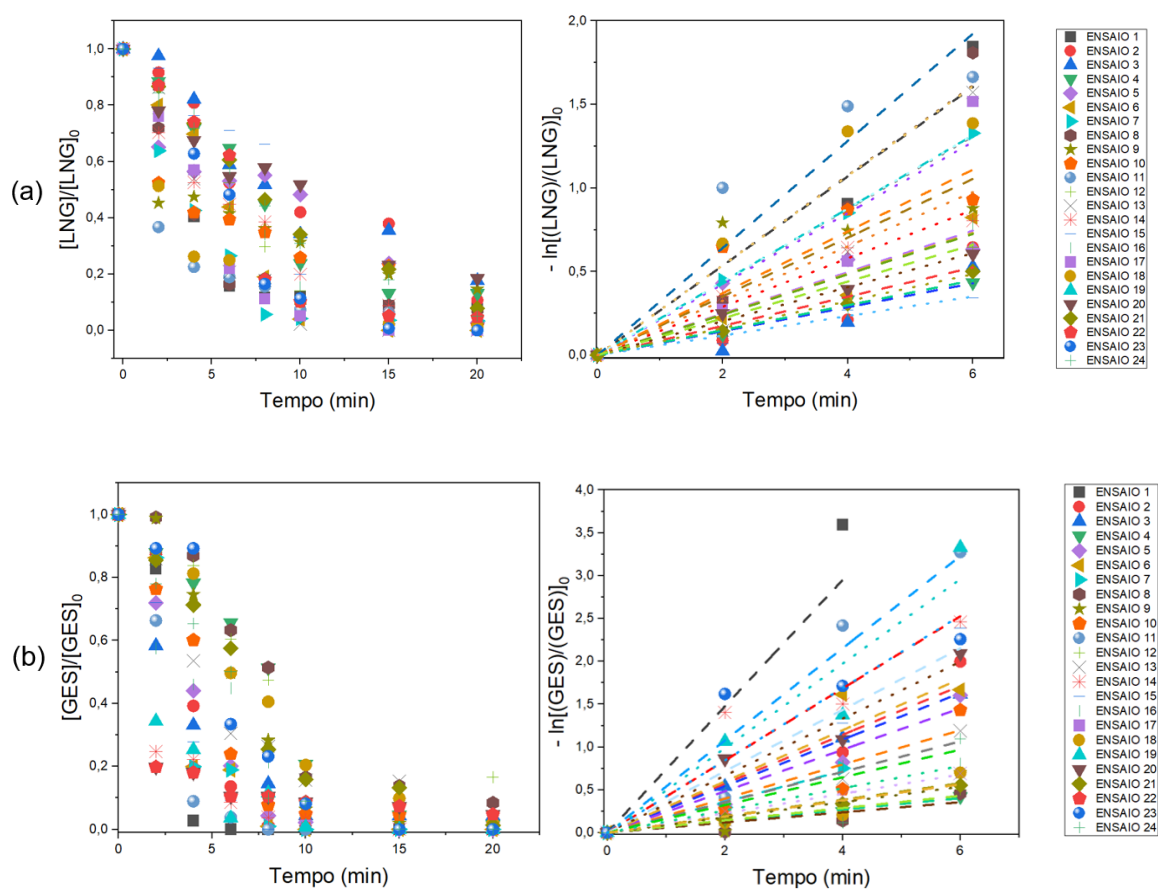


Figura B4 – Evolução das concentrações relativas de LNG (a) e GES (b) em função do tempo de tratamento (sistema DSA-Cl₂) e representação gráfica dos ajustes cinéticos de pseudo-primeira ordem da degradação dos progestogênios em 6 min de tratamento.

Analogamente, a Figura B5 apresenta os decaimentos do LNG e GES obtidos pelo sistema BDD-PS durante 30 min de eletrólise; algumas condições experimentais, no entanto, atingiram remoções abaixo dos valores de LD e LQ (Tabela B2), considerando-se 100% de remoção antes do término do experimento – ensaio 5). Com isso, as determinações do CEE, da remoção percentual de cada progestogênio e da taxa específica de remoção foram baseadas em 10 min de tratamento, tempo para o qual a grande maioria dos ensaios apresentou concentrações superiores aos limites de detecção de cada hormônio (Tabela B2).

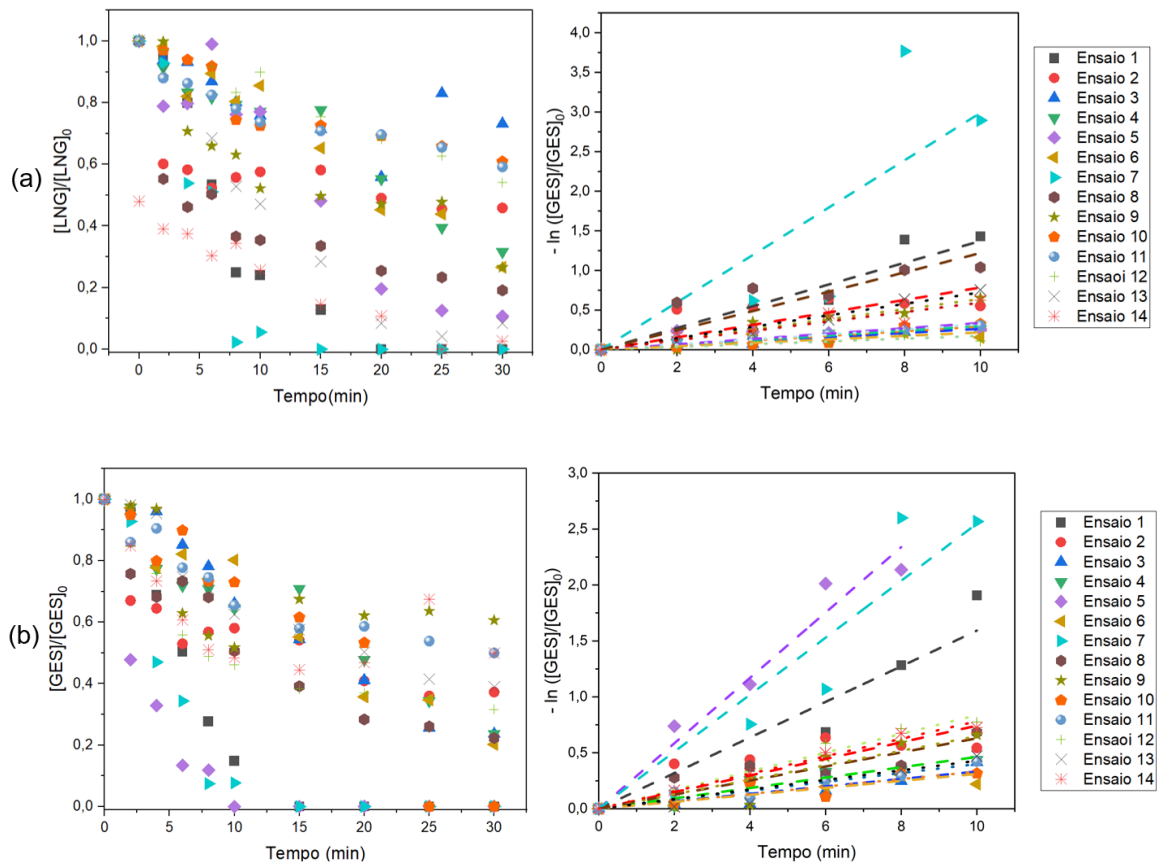


Figura B5 – Evolução das concentrações relativas de LNG (a) e GES (b) em função do tempo de tratamento (sistema BDD-PS) e representação gráfica dos ajustes cinéticos de pseudo-primeira ordem da degradação dos progestogênios em 10 min de tratamento.