UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

INSTITUTO DE QUÍMICA

PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

CARLA FERNANDA GRASEL FROIS

Sistema semi-piloto integrado de foto-Fenton solar e adsorção para a remoção de fármacos do kit-COVID e seus produtos de transformação em efluente hospitalar

TESE DE DOUTORADO

Porto Alegre

2026

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

INSTITUTO DE QUÍMICA

PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

CARLA FERNANDA GRASEL FROIS

Sistema semi-piloto integrado de foto-Fenton solar e adsorção para a remoção de fármacos do kit-COVID e seus produtos de transformação em efluente hospitalar

Tese apresentada como requisito parcial para a
obtenção do grau de Doutora em Química

Prof. Dr. Carla Sirtori
Orientadora

Prof. Dr. Éder Lima
Co-orientador

Porto Alegre, Junho de 2026

CIP - Catalogação na Publicação

Frois, Carla Fernanda Grasel
Sistema semi-piloto integrado de foto-Fenton solar e adsorção para a remoção de fármacos do kit-COVID e seus produtos de transformação em efluente hospitalar / Carla Fernanda Grasel Frois. -- 2026.
125 f.
Orientadora: Carla Sirtori.

Coorientadora: Éder Claudio Lima.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto de Química, Programa de Pós-Graduação em Química, Porto Alegre, BR-RS, 2026.

1. Foto-Fenton Solar. 2. Adsorção. 3. Fármacos. 4. Produtos de transformação. 5. Avaliação de risco. I. Sirtori, Carla, orient. II. Lima, Éder Claudio, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

A educação não transforma o mundo. A educação muda as pessoas. Pessoas transformam o mundo!

Paulo Freire

Dedico esse trabalho a todos aqueles que acreditam que a educação pode transformar vidas!

Agradecimentos

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul, ao Instituto de Química e ao Programa de Pós Graduação em Química pela oportunidade de desenvolvimento profissional e aprendizado.

Agradeço também Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa que possibilitou e execução desse doutorado.

Agradeço imensamente a minha orientadora Dra. Carla Sirtori pela oportunidade e por me aceitar como aluna. Prof, sempre busquei demonstrar minha gratidão por todas oportunidades que me deu, por todas portas que abriu e por toda confiança que sempre teve em mim, mais uma vez, muito obrigada! Pessoas como você mudam vidas! E pode ter certeza que esses últimos 4 anos foram transformadores, levo comigo muito mais que os conhecimentos técnicos sobre AOPs ou TPs que tu me passou, mas sim sobre o exemplo de pessoa e profissional que és. Muito obrigada por toda tua dedicação, como prof, orientadora e amiga que levo pra vida! Nossa jornada segue com novos projetos!

Meu muito obrigada ao meu co-orientador, Professor Éder lima, por disponibilizar seu laboratório e estrutura e por tornar possível a realização dos experimentos de adsorção.

Um agradecimento mais que especial a minha segunda “orientadora” e mais uma amiga pra vida que o GMAPS me deu, Dra Raquel Becker! Que privilégio ter cruzado com você nesse doutorado! Sou muito grata por todos ensinamentos, conversas e ajudas em experimentos. Mesmo grávida de 8 meses e depois com a Belinha bebê!! Isso só mostra tua dedicação como profissional, você é um exemplo pra mim. Muito obrigado por ajudar a tornar essa tese possível, ela é nossa!

Ao Professor Dr. Alejandro Ruiz Padillo, por todo o conhecimento compartilhado e auxílio nas análises multicritério, Muito Obrigada!

Agradeço também ao Dr. Alexsandro Dallegrave por todo apoio, inúmeras conversas sobre resultados e paciência para ajudar quando eu aparecia com “pequenos” problemas para resolver em um dia hehe. Muito obrigada por sempre estar disposto a ajudar!

Agradeço aos demais colegas do GMAPS que de alguma forma contribuíram para minha tese. Alguns membros passados outros membros atuais, mas todos sempre GMAPS! mostrando que esse grupo é único. Muito obrigada à Renata, Pedro, Larissa, Natália e Alexandre!

Agradeço ao Dr Sixto Malato e a Dra Ana Agüera por aceitarem me receber durante o doutorado sanduiche, foi uma oportunidade incrível e cheia de aprendizados!

E aos amigos que fiz nesse período: Carlos, Eugenio, Dalí, Kosmas, Ivan, Umair e Adeel, vocês tornaram tudo mais especial! Muito obrigada!

Gostaria de agradecer também, aqueles que foram meu suporte emocional, minha família! Agradeço a minha mãe Claudete, que sempre me incentivou a realizar um sonho que também era dela, uma filha formada e agora doutora! Ao meu pai Maximiano, que mesmo não estando mais aqui, sempre foi meu maior apoiador na vida acadêmica e exemplo de pessoa! Aos meus irmãos, Gabriel, Caroline e Dudu, por todo apoio e por sempre acreditarem em mim. E A minha sobrinha Lara, minha inspiração pra ser melhor todo dia! Amo vocês! Aos meus cunhados, Marcos, Jessica, Stefani, João, Yasmin e Julia e minha afilhada Maria Clara, Obrigada! E aos meus sogros Adriana, Rogério e Jana, agradeço por todo apoio.

E por fim, gostaria de agradecer a quem acompanhou de perto a montanha russa que foram esses últimos 4 anos, ou melhor comprou minhas ideias e andou junto comigo! Cheron, muito obrigada por me apoiar diariamente, pelas inúmeras idas ao campus do Vale, não só para me levar, mas para ajudar nos experimentos quando foi necessário! Pelo apoio e suporte nos dias de correria e nos dias de trabalho que não tinham hora para acabar! Obrigada por ouvir pacientemente minhas prévias de seminários! E Muito obrigada por não apenas comprar meus sonhos, mas viver eles comigo! Eu te amo!

RESUMO

A presença de fármacos em efluentes hospitalares é amplamente reportada devido ao seu uso crescente e à sua baixa taxa de remoção nas estações de tratamento convencionais. Nesse contexto, o presente estudo avaliou a aplicação do processo foto-Fenton solar (SPF, do inglês *solar photo Fenton*), e seu acople com o processo de adsorção como estratégia de mitigação de fármacos amplamente usados durante a pandemia da COVID-19: azitromicina (AZT), acetato de dexametasona (ADEX), dipirona (DIP), hidroxicloroquina (HCQ), nitazoxanida (NTZ) e paracetamol (PCT) em água deionizada e efluente hospitalar. O processo SPF de forma isolada foi avaliado em pH ácido (2,8) e próximo a neutralidade (5,0) combinado com diferentes estratégias de adição de Fe^{2+}. A degradação dos fármacos foi mais eficiente em pH ácido, entretanto um maior número produtos de transformação (TPs, do inglês *transformation products*) foram gerados. O pior cenário foi a DIP que levou a formação de 16 TPs. Através de predições *in sílico* de risco à saúde humana e ao meio ambiente e rankeamento dos TPs pelo método VIKOR, foi possível observar que os TPs gerados exclusivamente em pH 2,8 apresentaram maior risco associado. Além disso, a maioria dos TPs formados apresentou maior risco que os fármacos de partida e foram mais persistentes ao tratamento. O uso de pH 5,0 com diferentes estratégias de adição de Fe^{2+} levou a taxas de degradação semelhantes, além de menor remoção dos TPs. Por fim, o acoplamento dos processos de SPF e adsorção permitiu reduzir o tempo de 120min para 15min o tempo de SPF, sem perdas de eficiência. Além disso, devido à natureza distinta de cada processo, o acople permitiu alcançar maior eficiência na remoção de todos os fármacos, quando comparado aos mesmos isolados. Os resultados obtidos demonstram o potencial da integração entre processos oxidativos avançados, abordagens *in sílico* e multicritério e adsorção para o tratamento de efluentes hospitalares contendo fármacos e seus TPs.

Palavras-chave: foto-Fenton solar; fármacos; produtos de transformação; (Q)SAR; VIKOR; adsorção.

ABSTRACT

The presence of pharmaceuticals in hospital wastewater has been widely reported due to their increasing use and their low removal rates in conventional wastewater treatment plants. In this context, the present study evaluated the solar photo-Fenton process (SPF), and its coupling with adsorption, for the mitigation of pharmaceuticals widely used during the COVID-19 pandemic: azithromycin (AZT), dexamethasone acetate (ADEX), dipyrone (DIP), hydroxychloroquine (HCQ), nitazoxanide (NTZ), and paracetamol (PCT) in both deionized water and hospital effluent. The standalone SPF process was evaluated under acidic conditions (pH 2.8) and near-neutral conditions (pH 5.0), combined with different Fe^{2+} addition strategies. Pharmaceutical degradation was more efficient under acidic conditions; however, a greater number of transformation products (TPs) were generated. The worst-case scenario was observed for DIP, which led to the formation of 16 TPs. Through *in silico* predictions of human health and the environmental risks, and TP ranking using the VIKOR method, it was possible to observe that the TPs generated exclusively at pH 2.8 were associated with higher risks. Furthermore, most of the TPs formed presented greater risks than the parent pharmaceuticals and were more persistent during treatment. The use of pH 5.0 with different Fe^{2+} addition strategies resulted in similar degradation rates, as well as lower TP removal. Finally, coupling the SPF and adsorption processes reduced the required SPF treatment time from 120 minutes to 15 minutes without any loss of efficiency. Moreover, due to the distinct nature of each process, their integration enabled higher removal efficiencies for all pharmaceuticals when compared to the individual processes applied separately. The results obtained demonstrate the potential of integrating advanced oxidation processes, *in silico* and multicriteria approaches, and adsorption for the treatment of hospital wastewater containing pharmaceuticals and their transformation products.

Keywords: solar photo-Fenton; pharmaceuticals; transformation products; (Q)SAR; VIKOR; adsorption.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Mecanismos das reações de Fenton. Fonte: Adaptado de Lumbaque (2020)[88]. .. 25
Figura 2. Esquema da metodologia aplicada para a degradação dos fármacos e elucidação/identificação dos TPs gerados pelo processo foto-Fenton solar..... 36
Figura 3. Esquema da metodologia aplicada no acople de SPF e adsorção para o tratamento de efluente hospitalar em escala semi-piloto. 37
Figura 4. Degradação da NTZ por processo SPF usando diferente condições experimentais: a) água deionizada; b) efluente. Concentrações de Fe total (linha preta) e consumo de H_2O_2 (linha vermelha) durante os experimentos: c) água deionizada; d) efluente. e) Experimentos de hidrólise e complexação de Fe em pH 2.8 e pH 5.0 em água deionizada..... 50
Figura 5. Espectros de massas e perfis de fragmentação da NTZ, TP1 e TP2. 55
Figura 6. Espectros de massas e perfis de fragmentação do TP3, TP4 e TP5. 56
Figura 7. Caminho de degradação proposto para a NTZ durante o processo SPF: a) Formação dos TPs 1, 2 e 4; b) Formação do TP 5; c) Formação do TP 3..... 57
Figura 8. Perfil temporal de degradação dos TPs detectados por LC-QTOF MS durante os experimentos de SPF em água. Condições iniciais: $[NTZ]_0$ = 1500 μg L^{-1}; $[H_2O_2]$ = 50 mg L^{-1} e $[Fe^{2+}]$ = 10 mg L^{-1} a) pH 2,8; b) pH 5,0 AU; c) pH 5,0 AM. 59
Figura 9. Perfil temporal de degradação dos TPs detectados por LC-QTOF MS durante os experimentos de SPF em efluente. Condições iniciais: $[NTZ]_0$ = 1500 μg L^{-1}; $[H_2O_2]$ = 50 mg L^{-1} e $[Fe^{2+}]$ = 10 mg L^{-1} a) pH 2,8; b) pH 5,0 AU; c) pH 5,0 AM. 60
Figura 10. Predições *in sílico* por (Q)SAR para os TPs identificados: (a) mobilidade; (b) meia-vida; (c) biodegradabilidade; e (d) PBT. Os limites nas cores vermelha, amarela e verde representam a classificação de cada parâmetro: maior preocupação (vermelho), menor preocupação (verde) e valores de preocupação intermediaria (amarelo) 61
Figura 11. Experimentos de a) fotólise, b) H_2O_2 + luz solar e c) Fe^{2+} + luz solar, realizados em água. [fármacos] = 100 μg L^{-1}, massa Fe^{2+} = 10 mg, massa H_2O_2 = 50 mg..... 64
Figura 12. Degradação dos fármacos em água pelo processo SPF sob diferentes condições: a) pH 2.8, AU; b) pH 5.0, AU; c) pH 5.0, AM. d) Fe total e consumo de H_2O_2. 65
Figura 13. Degradação dos fármacos em efluente hospitalar pelo processo SPF sob diferentes condições: a) pH 2.8, AU; b) pH 5.0, AU; c) pH 5.0, AM. d) Fe total e consumo de H_2O_2. 67

Figura 14. (A) Cromatograma de íons extraídos (EIC) e (B) espectro de massa em baixa energia e usando uma rampa de energia onde são evidenciados os fragmentos encontrados para o TP 691 AZT. 73
Figura 15. Caminho de degradação proposto para a AZT. 74
Figura 16. Caminho de degradação proposto para a HCQ. 76
Figura 17. Caminho de degradação proposto para a DIP. 78
Figura 18. Caminhos de degradação propostos para a) PCT e b) NTZ. 80
Figura 19. Perfil temporal de degradação para os TPs da AZT: a) e d) pH 2.8; b) e e) pH 5.0 AU; c) e f) pH 5.0 AM. 81
Figura 20. Perfil temporal de degradação para os TPs da HCQ: a) e d) pH 2.8; b) e e) pH 5.0 AU; c) e f) pH 5.0 AM. 82
Figura 21. Perfil temporal de degradação para os TPs da DIP: a) e d) pH 2.8; b) e e) pH 5.0 AU; c) e f) pH 5.0 AM. 83
Figura 22. Perfil temporal de degradação para os TPs da NTZ: a) e d) pH 2.8; b) e e) pH 5.0 AU; c) e f) pH 5.0 AM. 84
Figura 23. Perfil temporal de degradação para os TPs do PCT: a) e d) pH 2.8; b) e e) pH 5.0 AU; c) e f) pH 5.0 AM. 85
Figura 24. Representação dos scores do método VIKOR de acordo com o ranking obtido baseado nos três *endpoints* mais importantes usando pesos ajustados. 92
Figura 25. Remoção estimada dos TPs detectados no tempo final de tratamento em: a) em água deionizada e b) efluente hospitalar. 93

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Principais características físico-químicas da matriz de efluente hospitalar..... 34
Tabela 2. Parâmetros de mérito dos métodos analíticos em matriz de água e efluente hospitalar 40
Tabela 3. Softwares usados para as predições (Q)SAR e valores de referência usados para classificação de cada *endpoint*..... 43
Tabela 4. Classificação de carcinogenicidade segundo os modelos Vega. 44
Tabela 5. Parâmetros cinéticos calculados para o processo SPF nas diferentes condições experimentais e matrizes investigadas..... 51
Tabela 6. Dados de massa exata e acurada da NTZ e TPs tentativamente identificados por LC-QTOF MS. 52
Tabela 7. Resultados das predições *in sílico* por (Q)SAR para a NTZ e TPs. 63
Tabela 8. Parâmetros cinéticos obtidos para os fármacos em diferentes pHs em matriz de efluente hospitalar..... 67
Tabela 9. Informações obtidas no sistema LC-QTOF MS para os fármacos e TPs tentativamente identificados empregando em modo de ionização positivo. 69
Tabela 10. Pesos dos *endpoints* atribuídos através do método da entropia máxima usados, posteriormente, no método VIKOR. 89
Tabela 11. Rankings obtidos pelo método VIKOR para os TPs tentativamente identificados. 90

ABREVIAÇÕES

AC	Carvão ativado
ADEX	Acetato de Dexametasona
AM	Adição múltipla
AU	Adição única
AZT	Azitromicina
BV	Volume de leito
COD	Carbono orgânico dissolvido
DBO	Demanda bioquímica de oxigênio
DBE	Equivalência de duplas ligações
DIP	Dipirona
DQO	Demanda química de oxigênio
ETE	Estação de tratamento de efluentes
HCQ	Hidroxicloroquina
HPLC	Cromatografia líquida de alta eficiência
HRMS	Espectrometria de massas de alta resolução
LC-QTOF-MS	Cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas por quadrupolo e tempo de voo
MCDM	Método de tomada de decisão multicritério
MI	Íon molecular
NTZ	Nitazoxanida
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAO	Processo avançado de oxidação
PCT	Paracetamol
(Q)SAR	Relação quantitativa estrutura–atividade
ROS	Espécies reativas de oxigênio
RPR	Reator tipo raceway pond
RSSC	Coluna rápida em escala reduzida
SPF	Foto-Fenton solar
ST	Sólidos totais
TP	Produto de transformação
TSS	Sólidos suspensos totais
UV	Ultravioleta
SHE	Eletrodo padrão de hidrogênio

Sumário

1. Introdução 15

2. Objetivos 19

2.1 Objetivo Geral 19

3. Revisão bibliográfica 20

3.1 Ocorrência de fármacos em efluente 20

3.1.1 Ocorrência de fármacos usados durante a pandemia da COVID-19 22

3.2 Processos Avançados de Oxidação para tratamento de efluente 23

3.2.1 Processos Fenton e foto-Fenton solar 23

3.3 Produtos de transformação 26

3.3.1 Estratégias analíticas para elucidação e identificação tentativa de produtos de transformação 26

3.4 Predições *in sílico* (Q)SAR de diferentes *endpoints* 27

3.5 Análise multicritério: ponderação de pesos dos *endopoints* e classificação dos produtos de transformação segundo risco ao meio ambiente e à saúde humana 29

3.6 Acople entre o Processo Foto-Fenton Solar e Adsorção 30

4. Materiais e Métodos 33

4.1 Reagentes e soluções 33

4.2 Coleta e caracterização do efluente hospitalar 33

4.3 Experimentos de degradação 34

4.4 Avaliação cinética da degradação 38

4.5 Determinações analíticas 39

4.6 Estratégias para identificação e elucidação tentativa dos produtos de transformação 41

4.7 Predições *in silico* de relação quantitativa estrutura-atividade ((Q)SAR) de diferentes *endpoints* 42

4.8 Análise Multicritério 45

5. Resultados e Discussão 48

5.1 Degradação individual da NTZ e elucidação dos TPs gerados por SPF 48

5.1.1 Degradação da NTZ 48

5.1.2 Elucidação estrutural dos TPs gerados e proposição de caminho de degradação da NTZ 51

5.1.3 Avaliação dos riscos à saúde humana e destino ambiental usando predições in silico (Q)SAR 60

5.2 Degradação do mix de fármacos e identificação tentativa dos TPs gerados por SPF ... 63

5.2.1 Degradação dos fármacos em água deionizada e efluente hospitalar 63

5.2.2 Identificação tentativa dos produtos de transformação via triagem de suspeitos empregando uma base de dados especialmente construída 68

5.2.3 Avaliação de diferentes endpoints relacionados à saúde humana e destino ambiental utilizando predições in silico (Q)SAR 85

5.2.4 Análise multicritério 88

6. Conclusões 94

7. Lista de produção intelectual realizadas durante o período 96

Artigos Completos publicados em periódicos 96

Manuscritos em preparação 98

Referências 100

1. Introdução

Nas últimas décadas, a contaminação ambiental causada pela presença de fármacos tornou-se um problema de crescente preocupação para a comunidade global [1]. Esse cenário foi agravado pelo consumo em massa de diferentes fármacos durante a pandemia de COVID-19, na tentativa de tratar ou amenizar sintomas da doença. Impulsionados pela urgência da situação, diversos medicamentos com atividade antiviral, bem como aqueles utilizados para tratar efeitos colaterais, foram administrados de forma *off-label,* ou seja, para um fim diferente do qual tem aprovação. Como resultado, aumento na variedade e quantidade de fármacos encontrados em águas superficiais e águas residuais foram relatados em todo o mundo [2–5]. Alguns exemplos importantes são os fármacos do kit COVID (azitromicina, hidroxicloroquina e ivermectina), além de outros fármacos usado para tratar os sintomas, como a dexametasona, dipirona e paracetamol [4,6]. Outro fármaco em destaque durante a COVID-19 foi a nitazoxanida (NTZ), um fármaco antiparasitário de amplo espectro com potentes propriedades antivirais [7,8]. A NTZ é aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) como tratamento principal para diarreia em crianças e adultos causada por espécies de *Cryptosporidium* e *Giardia intestinalis* (FDA).

A principal forma de entrada desses contaminantes no meio ambiente é por meio do descarte de efluentes que não receberam tratamento ou receberam tratamento inadequado. Dados recentes da agência nacional de águas e saneamento básico mostram que cerca de 45% de todo efluente gerado no Brasil não recebe tratamento e é descartado diretamente no meio ambiente. Além disso, a parcela que recebe tratamento é submetida a processos convencionais, os quais não são eficientes para promover a remoção adequada de contaminantes orgânicos e persistentes como os fármacos. O cenário global é semelhando, segundo a organização mundial da saúde certa de 50% de todo efluente gerado mundialmente é descartado diretamente do meio ambiente. Dessa forma, o descarte de efluente sem tratamento prévio, ou submetido a tratamentos inadequados, tem grande impacto na poluição dos recursos hídricos.

Considerando que as ETEs convencionais não conseguem eliminar completamente os fármacos, a presença da NTZ, e demais fármacos do kit COVID, em ambientes aquáticos é esperada [10]. Portanto, é essencial melhorar a eficiência das ETE através da implementação

de novos tratamentos como etapa final para garantir a remoção eficiente de desses compostos. Nesse sentido, os processos avançados de oxidação (PAOs) são propostos como uma alternativa aos tratamentos convencionais, visando a remoção eficaz de compostos orgânicos recalcitrantes [11–14]. Ao longo dos anos, diferentes PAOs têm sido desenvolvidos e aplicados por pesquisadores, incluindo processos Fenton e Fenton-like [15,16], ozonização [17,18], oxidação fotocatalítica [19,20] e processos de eletro-oxidação [21,22]. Dentre os PAOs, o processo foto-Fenton solar (SPF, do inglês *solar photo Fenton*) tem se destacado na degradação de diferentes contaminantes de interesse emergente recalcitrantes, por oferecer uma solução simples, de baixo custo e permitir o uso de radiação solar como fonte de energia [15,16,23–25].

O processo SPF baseia-se na reação entre Fe^{2+} (catalisador) e H_2O_2 (espécie oxidante) sob radiação solar [16]. Essa reação gera radicais hidroxila, além de outras espécies reativas de oxigênio (ROS), que são altamente oxidantes, reativas, não seletivas e capazes de degradar compostos recalcitrantes, como os fármacos. Durante o processo, o Fe^{2+} é oxidado a Fe^{3+}, o qual é subsequentemente foto-reduzido sob a luz visível, reiniciando o ciclo catalítico. O pH ótimo da reação de Fenton é 2,8, para garantir máxima solubilidade do ferro e máxima geração de radicais hidroxila [16]. No entanto, o uso de meio ácido implica na necessidade de etapas de acidificação/neutralização do efluente como pré/pós-tratamento, o que aumenta os custos, os impactos ambientais e os riscos associados ao processo, sendo essa a principal limitação dos processos Fenton.

Assim, o pH de operação do processo SPF tem sido um dos principais focos de estudo nos últimos anos [16]. Alternativamente, o processo pode ser conduzido em meio neutro com o uso de agentes complexantes, que mantêm o ferro em solução. Um dos complexantes biodegradáveis mais utilizados é o (S,S)-etilenodiamina-N,N'-disuccinato trissódico (EDDS) [16,26]. No entanto, Sánchez *et al.* [27] relataram recentemente que a aplicação do SPF em meio ácido é viável em larga escala, do ponto de vista econômico, apresentando menores custos operacionais em comparação ao SPF em meio neutro com complexantes. Outra alternativa descrita na literatura consiste em elevar o pH de operação próximo à neutralidade sem o uso de complexantes, mas evitando, ao mesmo tempo, a precipitação do ferro. Nessa abordagem, o pH 5,0 é geralmente adotado. No entanto, devido à menor solubilidade do ferro nesse pH, a eficiência do processo pode ser significativamente reduzida e o risco de precipitação do

ferro é maior [16]. Esse problema pode ser minimizado com a estratégia de adições múltiplas de Fe^{2+}, realizadas em intervalos curtos de 5 a 20 minutos [28,29]. A cada nova adição, o Fe^{2+} reage prontamente com o peróxido de hidrogênio, aumentando a geração de radicais hidroxila no meio e, consequentemente, a eficiência global do tratamento. Dessa forma, operar em pH próximo a neutralidade e mantendo o Fe^{2+} disponível em solução, através de adições fracionadas, pode proporcionar resultados de degradação semelhantes aos obtidos em condições ácidas. Além disso, essa abordagem reduz o consumo de ácidos e bases necessários para o ajuste de pH no início e no final do processo foto-Fenton tradicional, permitindo, em alguns casos, o tratamento direto no pH natural do efluente [29].

Além disso, outra limitação do processo SPF, e dos PAOs de modo geral, é que, apesar das altas taxas de degradação alcançadas, a mineralização incompleta dos compostos originais leva à formação de novos subprodutos, conhecidos como produtos de transformação (TPs, do inglês *transformation products*) [16]. Os TPs podem ser estáveis, persistentes e, em alguns casos, mais tóxicos do que o composto original [15,28,30,31]. Assim, a elucidação estrutural dos TPs e a proposta de possíveis caminhos de degradação tornam-se essenciais para a melhor compreensão da degradação de fármacos de preocupação ambiental. Essas informações também são fundamentais para a avaliação da eficiência do tratamento, uma vez que diferentes condições experimentais podem gerar TPs com propriedades e toxicidades distintas[32]. Apesar do consumo generalizado de alguns fármacos durante a pandemia, a remoção e formação de TPs de alguns deles permanece pouco estudada ou totalmente inexplorados (NTZ, ADEX e HCQ) havendo uma escassez de estudos que reportem a investigação desses compostos em efluentes, enquanto outros (DIP, PCT e AZT) já foram amplamente investigados [33–40].

Para a identificação de TPs, a cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas de alta resolução (LC-HRMS) destaca-se como uma ferramenta analítica poderosa, pois permite a separação, detecção, identificação e quantificação de microcontaminantes em baixas concentrações (ng/L–µg/L). A detecção e identificação dos microcontaminantes, bem como a identificação tentativa e elucidação estrutural de seus TPs, podem ser realizadas a partir de informações espectrais, como a massa exata do íon molecular (MI), os fragmentos característicos, o perfil isotópico e a equivalência de duplas ligações (DBE)[41]. Essa

abordagem permite a identificação tentativa de compostos mesmo na ausência de padrões analíticos, o que é especialmente relevante na análise de TPs, já que esses padrões geralmente não estão disponíveis comercialmente.

Quando a elucidação estrutural dos TPs já se encontra descritas na literatura, a identificação tentativa pode ser feita com a elaboração de bases de dados especialmente construídas contendo os valores de *m/z* dos compostos de partida e de seus respectivos TPs. Essa estratégia possibilita a triagem rápida e direcionada de compostos suspeitos. Dessa forma, o processamento de dados torna-se mais rápido e eficiente, permitindo a análise simultânea de um grande número de compostos em menor tempo [15,32,42].

Além disso, uma vez que os TPs são compostos desconhecidos que podem ser liberados no meio ambiente mesmo após o uso de tratamentos avançados como os PAOs, também é crucial avaliar sua toxicidade e destino ambiental. No entanto, os TPs não ocorrem isoladamente, mas sim como misturas multicomponentes complexas, tornando inviável aplicar experimentalmente testes ecotoxicológicos isolados a cada composto. Assim, a partir de testes experimentais é possível avaliar a toxicidade do efluente tratado como um todo, mas não é possível associar os efeitos tóxicos a nenhum composto específico. Como abordagem alternativa, modelos *in silico* como a relação quantitativa estrutura/atividade ((Q)SAR, do inglês *quantitative structure-activity relationship*) têm sido aplicados com sucesso para auxiliar nesse tipo de predição [43–45]. Os modelos *in sílico* (Q)SAR permitem correlacionar a estrutura química de uma molécula com sua atividade biológica/propriedades físicas e químicas, por meio de modelos matemáticos ou estatísticos, permitindo avaliar os compostos de forma isolada. Através da aplicação de diferentes modelos (Q)SAR parâmetros como carcinogenicidade, mutagenicidade, biodegradabilidade, persistência, entre outros, podem ser preditos. Alguns softwares de (QSAR) são disponibilizados de forma gratuita, facilitando o acesso aos dados de predição *in silico*. Assim, além de identificar os TPs gerados durante um tratamento avançado também é possível ter informações sobre os potenciais riscos associados a cada um deles, e isso pode ser usado como estratégia para priorizar a remoção dos TPs de maior risco ao meio ambiente e/ou à saúde humana.

A combinação de métodos de tomada de decisão multicritério (MCDM) com as predições obtidas por (Q)SAR permite o agrupamento, a classificação e a hierarquização dos

compostos com base em critérios definidos, de maneira objetiva e estruturada [46–48]. As informações obtidas destacam os TPs de maior prioridade para remoção e/ou monitoramento ambiental, facilitando a identificação de compostos com maior ou menor potencial de risco e, consequentemente, aprimorando a avaliação dos resultados do tratamento.

Finalmente, considerando que em algumas situações podem ser gerados TPs que apresentem maior risco ao meio ambiente e à saúde humana, o acople do processo SPF e adsorção foram avaliados no presente estudo. Neste contexto, o acoplamento de PAOs com processos de adsorção é uma abordagem ainda pouco explorada que pode agregar benefícios aos tratamento, em especial quando a adsorção é realizada utilizando materiais como carvão ativado, zeólitas ou adsorventes modificados/sintetizados a partir de matéria orgânica vegetal. Assim, o processo de adsorção contribui contornando as limitações dos PAOs, principalmente a dificuldade de mineralização completa dos fármacos e TPs, já que permite a remoção residual dos desses compostos mais persistentes, facilitando a remoção física de tais analitos do meio aquoso [49]. Por sua vez, o acople de processos pode ocorrer mediante diferentes estratégias, como a aplicação sequencial, onde o efluente é inicialmente tratado pelos PAOs para degradação parcial, seguida pela adsorção para a remoção dos analitos recalcitrantes remanescentes. Outra abordagem envolve sistemas integrados, nos quais ambos os processos atuam simultaneamente [50]. Além disso, o desenvolvimento de materiais adsorventes com propriedades catalíticas, capazes de atuar também como fotocatalisadores ou suportes diferentes PAOs, tem ampliado as possibilidades de integração entre os processos, aumentando a seletividade e a capacidade de remoção dos fármacos [51].

2. Objetivos

2.1 Objetivo Geral

O objetivo central deste trabalho foi avaliar o processo foto-Fenton solar, e seu acoplamento com o processo de adsorção, como estratégia para mitigar a presença de fármacos utilizados durante a pandemia de COVID-19 em efluentes hospitalares.

- Em quais condições experimentais (pH e adição única ou múltipla de Fe^{2+}), já reportadas para outros compostos, o processo foto-Fenton apresenta maior eficiência na degradação dos fármacos de interesse deste estudo?

- Quais TPs são formados a partir da degradação dos fármacos por SPF? A condição experimental usada afeta os TPs formados?

- Os TPs formados persistem ao tratamento, ofertando um potencial risco ao meio ambiente e à saúde humana, ou são efetivamente eliminados?

- Os TPs formados oferecem um risco menor ao meio ambiente e a saúde humana que os fármacos de partida e são seguros para descarte?

- Quais desses TPs formados oferecem maior risco e devem ser priorizados para remoção e/ou monitoramento ambiental?

- O acople entre o processo SPF e adsorção pode ser melhoras a eficiência de remoção dos fármacos?

3. Revisão bibliográfica

3.1 Ocorrência de fármacos em efluente

Os fármacos são essenciais para a manutenção da saúde pública, sendo amplamente utilizados na terapia clínica e na prevenção e controle de doenças em animais. Entretanto, seu destino ambiental tem se tornado de grande preocupação [52]. Esses compostos são utilizados diariamente por bilhões de pessoas ao redor do mundo, sendo excretados após o uso, praticamente inalterados ou como metabólitos. Sendo assim, grandes quantidades de fármacos não metabolizados entram no meio ambiente após excreção humanas através do descarte de efluentes domésticos e hospitalares. Isso se agrava devido à baixa eficiência de remoção desses microcontaminantes nas estações convencionais de tratamento de efluentes (ETEs) [53–55], já que estas não foram planejadas para esse objetivo. Como resultado dessa liberação constante, os fármacos são frequentemente detectados em diferentes

compartimentos ambientais como em águas (superficiais e subterrâneas), sedimentos, solos e biota [14,43].

Uma vez no meio ambiente, esses compostos podem ter diferentes impactos nos ecossistemas, alterar comunidades microbianas aquáticas [56], inibir a atividade microbiana [57] e bioacumular nas cadeias alimentares. Para os seres humanos, resíduos de fármacos podem entrar no organismo por meio da água potável e de alimentos contaminados, e a exposição crônica a baixas doses pode desregular funções endócrinas e desencadear respostas alérgicas, configurando um desafio ambiental e de saúde pública [58,59]. Além disso, quando um composto farmacêutico ativo é descartado no meio ambiente, ele se torna uma ameaça à vida aquática, frequentemente estando associado a diversos efeitos negativos [14,60]. Apesar de detectados em baixas concentrações, essas substâncias podem ser potencialmente prejudiciais tanto para o ambiente quanto para a saúde humana [61–63].

Em particular, os antibióticos têm atraído ampla atenção devido ao seu uso extensivo e consequente liberação no ambiente [64]. Esses compostos além de persistentes, tem capacidade de gerar resistência a antibióticos em bactérias presentes no meio ambiente. O fenômeno de resistência bacteriana, agravado pela crescente ocorrência dos antibióticos no meio ambiente, é um problema de saúde pública. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a resistência bacteriana resulta diretamente na morte de cerca de 1,3 milhão de pessoas por ano, sendo esperado que esse número aumente a ponto de se tornar a principal causa de morte no mundo até 2050.

Inovações tecnológicas recentes, como a cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) e a espectrometria de massas de alta resolução (HRMS), tornaram possível identificar e detectar diversos compostos em níveis-traço [65]. Por exemplo, Ng *et al.* [66] realizaram a triagem de 2362 compostos em amostras da Bacia do Rio Danúbio utilizando LC/GC-HRMS, identificando 586 contaminantes, com concentrações detectadas variando de ppq a ppb. Liu *et al* [64] avaliou a ocorrência, destino ambiental e riscos de 61 fármacos em de estações de tratamento de efluentes hospitalares, observando que a maioria dos compostos apresentou eficiência de remoção inferior a 75%, além de predominância de tetraciclinas, quinolonas e macrolídeos na matriz, enquanto antibióticos como ofloxacina e ciprofloxacina permaneceram nos efluentes em concentrações associadas a médio e alto risco ecológico.

3.1.1 Ocorrência de fármacos usados durante a pandemia da COVID-19

Dezembro de 2019 marcou o início da pandemia da COVID-19, impactando diferentes aspectos da sociedade [67,68], pois além dos riscos à saúde humana, também surgiram os impactos ambientais. O aumento elevado no consumo de alguns medicamentos para controle e prevenção da COVID-19 contribuiu para poluição ambiental e riscos ecológicos. No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) publicou uma Nota Informativa intitulada "Orientações do Ministério da Saúde para manuseio medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da COVID-19", considerando a necessidade de orientar médicos quanto ao uso de medicamentos no tratamento precoce da doença no âmbito do Sistema Único de Saúde. O documento recomendava a prescrição de cloroquina, hidroxicloroquina, ivermectina e azitromicina, medicamentos que compunham o chamado "Kit-COVID", cujo uso foi amplamente promovido pelo Governo Federal de acordo com os sinais e sintomas apresentados pelos pacientes. Sendo assim, esses fármacos foram amplamente utilizados no tratamento da doença. Outros fármacos como nitazoxanida, paracetamol, dipirona e dexametasona, também foram empregados no tratamento de efeitos colaterais da COVID-19 [69,70].

Além disso, grande parte dos casos leves recebeu tratamento domiciliar, e muitos pacientes com sintomas de gripe comum também utilizaram os medicamentos citados, ou compostos similares, motivados pelo pânico gerado pela pandemia, especialmente porque alguns desses medicamentos eram comercializados sem necessidade de prescrição médica. Como consequência, o consumo desses medicamentos aumentou significativamente durante esse período. Nesse contexto, destaca-se também a importância do uso consciente e racional de medicamentos por parte da população, uma vez que fármacos não consumidos ou excretados pelo organismo podem ser descartados por meio dos efluentes, resultando em uma maior liberação desses compostos no ambiente [71,72]. A concentração de fármacos antivirais, por exemplo, aumentou em até 70% em águas residuais domésticas e urbanas durante a pandemia [73]. Chen *et al* [74] e Zhou *et al* [75] reportaram concentrações de azitromicina em águas superficiais na ordem de 4,3 ng L^{-1}; antes da pandemia e na ordem de até 935 ng L^{-1} durante a pandemia. Devido a isso, se faz necessário investigar estratégias para mitigação ambiental desses compostos.

3.2 Processos Avançados de Oxidação para tratamento de efluente

Os Processos Avançados de Oxidação (PAOs) têm sido amplamente investigados nas últimas décadas como uma estratégia eficaz para ser combinada aos tratamentos convencionais e promover a remoção de microcontaminantes de águas e efluentes [16]. Esses processos se baseiam na geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) altamente oxidativas, reativas e não seletivas, tais como o radical hidroxila ($HO^{\bullet}$), o radical superóxido ($O_2^{\bullet-}$), o radical hidroperoxila ($HO_2^{\bullet}$) e o radical alcoxila ($RO^{\bullet}$). Esses radicais livres são caracterizados pela presença de um elétron desemparelhado. Entre eles, o $HO^{\bullet}$ desempenha papel central nos PAOs devido ao seu elevado potencial de oxidação (2,8 V versus SHE em meio ácido) [76], além de ser capaz de reagir com praticamente qualquer composto orgânico, podendo levar eventualmente à mineralização completa em CO_2 e H_2O [16,77]. Os PAOs podem ser classificados de acordo com a fase reacional (homogênea ou heterogênea) ou conforme a natureza dos processos empregados para a geração de ROS (químicos, eletroquímicos, sonoquímicos e fotoquímicos).

Em particular, os PAOs que permitem a utilização de luz solar natural como fonte de energia têm sido amplamente investigados nas últimas décadas, visando ao desenvolvimento de tratamentos de baixo custo, ambientalmente sustentáveis, baseados em fontes renováveis de energia e capazes de reduzir a pegada de carbono. Nesse contexto, o processo foto-Fenton solar tem se destacado por possibilitar o uso da luz solar associado à utilização de reagentes simples, como Fe^{2+} e H_2O_2 [16,35,78–81].

3.2.1 Processos Fenton e foto-Fenton solar

O processo foto-Fenton solar (SPF) surgiu como uma modificação do processo Fenton tradicional. De forma geral, o processo Fenton e suas modificações se baseiam na reação de Fenton, descrita pela primeira vez por H.J.H. Fenton in 1894 [16]. Entretanto, sua aplicação no tratamento de efluente só foi proposta em 1968. De forma breve, o mecanismo da reação de Fenton pode ser descrito como baseado na reação entre Fe^{2+} (atuando como catalisador) e H_2O_2 (atuando como agente oxidante), gerando Fe^{3+} e $HO^{\bullet}$. Como descrito anteriormente, os $HO^{\bullet}$ atuam promovendo a degradação dos compostos orgânicos. Em pH inferior a 3,0 o sistema reacional é auto catalítico, pois o Fe^{3+} permanece dissolvido e reage

lentamente com H_2O_2, regenerando Fe^{2+}. A regeneração de Fe^{2+} a partir de Fe^{3+} constitui a etapa limitante no ciclo catalítico do ferro. Em pHs superiores a 3,0 a solubilidade do Fe^{3+} diminui gradualmente e há risco de precipitação, principalmente em pHs superiores a 5,0, diminuindo drasticamente a eficiência do processo, sendo essa sua principal limitação [16].

No ciclo do processo Fenton, a rápida degradação dos compostos orgânicos é atribuída à rápida produção de $HO^{\bullet}$, devido à presença de espécies Fe^{2+} em solução ($k = 40–80\ M^{-1}\ s^{-1}$) [82] (Figura 1). Na segunda etapa do ciclo, em decorrência do consumo dos íons Fe^{2+} e da geração de Fe^{3+}, a velocidade da reação diminui ($k = 2 \times 10^{-3}\ M^{-1}\ s^{-1}$) [82]. Isso ocorre porque a reação entre Fe^{3+} e H_2O_2 leva à formação de radicais $HO_2^{\bullet}$ ($E^o = 1,50–1,65$ V), que são oxidantes mais fracos quando comparados aos radicais $HO^{\bullet}$ ($E^o = 2,59–2,80$ V), além de apresentarem menor taxa de formação He et al. (2016) e Mirzaei et al. (2017). As reações do ciclo catalítico são aceleradas na presença de luz (processo foto-Fenton), favorecendo a cinética de redução do Fe^{3+} e, consequentemente, a regeneração de Fe^{2+}, restaurando assim o catalisador do processo. Além disso, esse ciclo gera um mol adicional de $HO^{\bullet}$, potencializando sua produção.

O processo foto-Fenton ocorre em comprimentos de onda inferiores a 580 nm e, portanto, pode ser utilizar a radiação solar como fonte renovável de energia (foto-Fenton Solar (SPF)). Outra vantagem do SPF é que os complexos formados na reação de Fenton absorvem luz, aumentando também a geração de $HO^{\bullet}$. O pH ótimo da reação continua sendo abaixo de 3,0, condição que além de evitar a precipitação do ferro, assegura a máxima geração de espécies ativas de ferro ($FeOH_2^+$ e $Fe(OH)_2^+$) [16].

A limitação da faixa de pH de operação dos processos Fenton tem sido um dos principais desafios investigados nos últimos anos, buscando alternativas para a sua aplicação em pH mais elevados como neutro ou próximo a neutralidade. Dessa forma, facilitando sua implementação em escala real para a remoção de microcontaminantes.

Nesse contexto, na tentativa de superar a limitação do pH estrito de trabalho, surgiram modificações no processo. Um exemplo é o uso de agentes complexantes, que mantem o Fe^{3+} em solução, e possibilitam atuar em meio neutro, sem perdas por precipitação. Alguns exemplos já reportados são: EDDS, citrato, ácido nitrilotriacético (NTA) e EDTA. Entretanto, esse último tem característica não biodegradável e é classificado como poluente persistente, sendo assim, sua aplicação para o processo SPF em meio neutro não é viável [16].

Dentre os citados o EDDS é o mais comum e apresenta características altamente biodegradáveis, o que o torna uma opção interessante [16,27,38]. Ainda assim, existem limitações, como por exemplo, a degradação parcial do complexante no meio reacional, eventualmente podendo causar precipitação de Fe^{3+} ao final do tratamento. Dessa forma, do ponto de vista operacional, é desejável evitar a adição de altas concentrações desses agentes complexantes, pois isso implica no aumento do carbono orgânico total, fazendo com que essas substâncias concorram com os microcontaminantes pelos ROS. Assim, apesar de contornar limitações inerentes ao uso de meio ácido, surgem outras limitações a serem superadas.

Alternativamente, outra estratégia válida para viabilizar o trabalho em pH próximo à neutralidade (próximo a 5,0), é mediante o uso de múltiplas adições de Fe^{2+} em intervalos de tempos próximos, por exemplo de 5 em 5 mim ou de 10 em 10 min, para aumentar a geração de $HO^{\bullet}$ no meio reacional e assim minimizar os custos de acidificação do efluente e neutralização do mesmo pós tratamento [84–87].

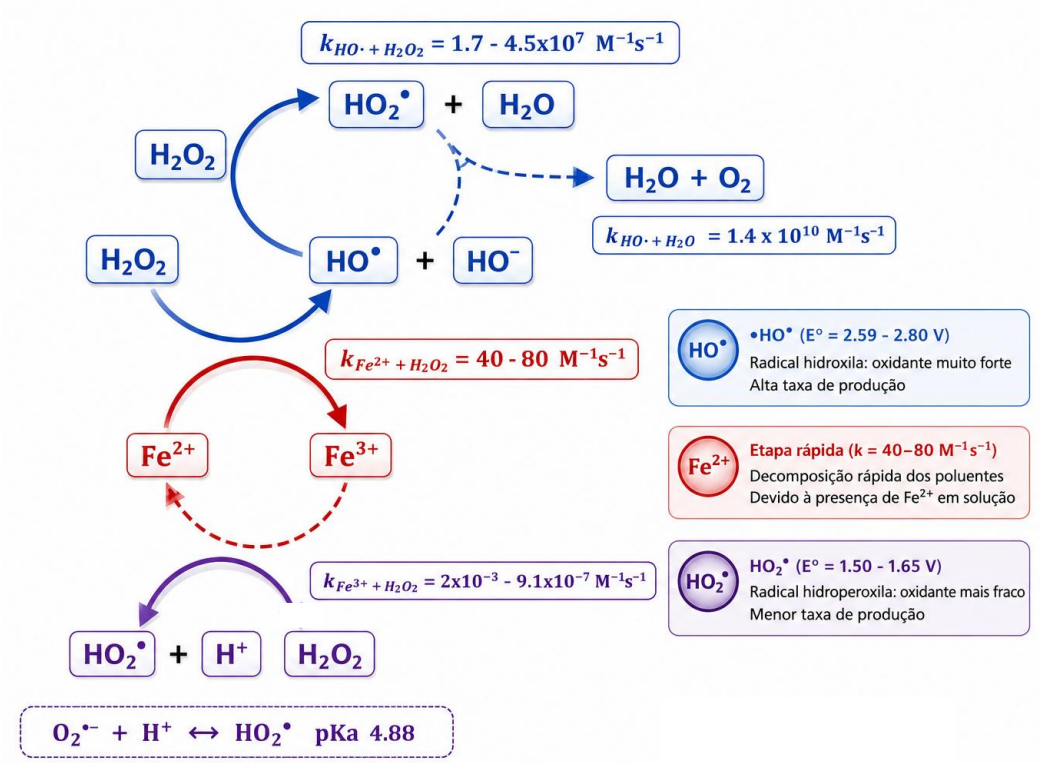


Figura 1. Mecanismos das reações de Fenton. Fonte: Adaptado de Lumbaque (2020)[88].

3.3 Produtos de transformação

Os efluentes representam matrizes complexas contendo inúmeros microcontaminantes. Embora a mineralização completa seja desejável, ela raramente é alcançada, pois se trata de um processo lento e oneroso. Dessa forma, apesar da ampla aplicação dos PAOs, a degradação incompleta dos compostos de partida leva à formação de TPs, os quais frequentemente apresentam estruturas semelhantes às moléculas originais, representando uma das principais limitações desses processos [89–92]. Além disso, diversos estudos demonstram que os TPs de muitos compostos podem apresentar maior persistência ao tratamento e até maior toxicidade em comparação aos compostos precursores, configurando um potencial risco ao meio ambiente e à saúde humana, já que sua presença no efluente final tratado serve como vetor de contaminação ambiental [93–95].

A mineralização completa de compostos orgânicos é um processo lento e pode ter um custo elevado. Dessa forma, a identificação tentativa dos TPs formados durante tratamentos avançados torna-se essencial para a investigação da aplicabilidade desses processos, representando um importante desafio na análise ambiental. Em muitos casos, padrões analíticos dos TPs não estão disponíveis devido à própria natureza desses compostos (gerados *in situ* durante o tratamento), de modo que apenas avaliações qualitativas podem ser realizadas. Nesse contexto, a técnica de LC-HRMS é uma ferramenta fundamental para monitorar a formação dos TPs durante os PAOs. A identificação de TPs pode ser conduzida principalmente por duas abordagens, utilizando o método convencional ou por meio de bases de dados especialmente construídas para esse fim.

3.3.1 Estratégias analíticas para elucidação e identificação tentativa de produtos de transformação

O método convencional é empregado na elucidação estrutural de novos TPs e se baseia na busca manual pelo aparecimento e desaparecimento de picos no cromatograma, que indica a formação de novos TPs. A avaliação detalhada dos espectros de massas e dos perfis de fragmentação de cada pico cromatográfico permite propor a estrutura química mais provável do TPs. Sendo assim, é essencial que o analista possua conhecimento prévio do processo envolvido, a fim de avaliar a viabilidade da formação desses potenciais TPs. Nessa

abordagem é necessário aplicar o processo de degradação individualmente para cada composto de interesse em água. Isso é necessário para que seja possível atribuir que o novo pico observado no cromatograma é de fato originado da degradação do composto de partida. Entretanto, devido à necessidade de avaliação individual dos contaminantes, essa estratégia demanda elevado tempo de análise. Além disso, essa estratégia não é aplicável para matrizes reais (devido a sua complexidade e ser constituída de diversos microcontaminantes), sendo utilizada principalmente para elucidar novos TPs formados durante os PAOs [30,96,97].

Como alternativa, as informações dos TPs, obtidas através do método convencional, podem ser compiladas e utilizadas para a criação de uma base de dados especialmente construída, torna o processo de identificação mais rápido. O processamento dos dados ainda pode ser parcialmente automatizando através da utilização de alguns softwares específicos. A construção da base de dados é uma etapa fundamental para garantir a qualidade dos resultados. Esses dados devem ser obtidos de forma criteriosa na literatura científica ou em estudos prévios usando o método convencional, pois, nessa abordagem a identificação se restringe aos compostos incluídos na base de dados. A base de dados compila dados de razão massa/carga (*m/z*), fórmula molecular, massa exata, perfil isotópico e perfil de fragmentação dos TPs de interesse [38,87,89,98,99]. A abordagem mais comum consiste na aplicação dessas bases em análises de triagem de suspeitos, nas quais os compostos são identificados em amostras complexas e reais sem a necessidade de utilizar padrões analíticos. O avanço de técnicas analíticas de alta resolução, como LC-HRMS, aliado ao desenvolvimento de softwares modernos de processamento de dados, tem sido fundamental para viabilizar esse tipo de abordagem, permitindo a obtenção de massas exatas e perfis de fragmentação com elevada confiabilidade.

3.4 Predições *in sílico* (Q)SAR de diferentes *endpoints*

Como resultado da aplicação de PAOs no tratamento de efluente, é esperado que uma ampla variedade de TPs seja gerada de forma simultânea no meio reacional. Esses TPs gerados *in situ* tem como destino final o meio ambiente. Sendo assim, estudos que permitam avaliar os riscos ambientais e a saúde humana associados aos TPs são fundamentais para ampliar as informações sobre esses compostos. No entanto, os fármacos e os TPs estão

presentes em misturas multicomponentes, tornando inviável aplicar experimentalmente testes ecotoxicológicos isolados a cada composto. Além disso, como já mencionado, a maioria dos TPs não dispõe de padrão analítico, o que também inviabiliza a realização desse tipo de experimento. Assim, a partir de testes experimentais é possível avaliar a toxicidade do efluente tratado como um todo, mas não é possível associar os efeitos tóxicos a nenhum composto específico.

Como alternativa, modelos *in silico* de (Quantitative) Structure–Activity Relationship ((Q)SAR) têm sido empregados para auxiliar na predição da toxicidade e do destino ambiental desses compostos desconhecidos [43–45,94]. Os modelos *in sílico* (Q)SAR permitem correlacionar a estrutura química de uma molécula com sua atividade biológica/propriedades físicas e químicas, por meio de modelos matemáticos ou estatísticos, permitindo avaliar os compostos de forma isolada. Através da aplicação de diferentes modelos (Q)SAR parâmetros como carcinogenicidade, mutagenicidade, biodegradabilidade, persistência, entre outros, podem ser preditos. Assim, além de identificar os TPs gerados durante um tratamento avançado também é possível ter informações sobre os potenciais riscos associados a cada um deles, e isso pode ser usado como estratégia para priorizar a remoção dos TPs de maior risco ao meio ambiente e/ou à saúde humana. Assim, os modelos (Q)SAR constituem uma ferramenta importante para auxiliar na predição de toxicidade, carcinogenicidade, mutagenicidade, biodegradabilidade e outros parâmetros relacionados aos TPs [38,99–101]. Essas predições podem ser realizadas através de diferentes softwares, muitos de acesso livre.

O EPI Suite™ é um conjunto de programas computacionais desenvolvido pela *United States Environmental Protection Agency* para estimar propriedades físico-químicas, ambientais e toxicológicas de substâncias químicas por meio de modelos de (Q)SAR. O software integra diferentes módulos capazes de prever parâmetros relacionados ao comportamento e ao destino ambiental de compostos químicos, tais como biodegradabilidade, bioacumulação, Coeficiente de adsorção do solo (log KOC), mesmo na ausência de dados experimentais. As estimativas geradas pelo EPI Suite™ baseiam-se em bases de dados experimentais, algoritmos matemáticos e relações estrutura–atividade, permitindo a obtenção de informações rápidas, de baixo custo e sem a necessidade de realizar ensaios *in vitro* ou *in vivo*. Dessa forma, o EPI Suite™ tem sido amplamente utilizado em

estudos ambientais e toxicológicos, especialmente na avaliação de contaminantes emergentes e TPs, auxiliando na predição do comportamento ambiental e dos potenciais riscos associados a esses compostos [102–106].

De forma complementar, o VEGA HUB reúne diferentes modelos preditivos de (Q)SAR voltados à avaliação toxicológica e ambiental de substâncias químicas. A plataforma fornece estimativas relacionadas à mutagenicidade, carcinogenicidade, biodegradabilidade e bioacumulação, além de informações sobre a confiabilidade das predições, como análise do domínio de aplicabilidade e similaridade estrutural entre compostos. Já o Prometheus é direcionado principalmente à predição da biodegradabilidade compostos químicos no ambiente. A ferramenta utiliza relações estrutura–atividade para identificar fragmentos moleculares associados à persistência ou susceptibilidade à degradação biológica, contribuindo para estudos sobre destino ambiental e avaliação de TPs.

3.5 Análise multicritério: ponderação de pesos dos *endopoints* e classificação dos produtos de transformação segundo risco ao meio ambiente e à saúde humana

A avaliação ambiental e toxicológica de fármacos e seus TPs envolve múltiplos *endpoints*, como toxicidade, mutagenicidade, carcinogenicidade, persistência, biodegradabilidade, entre outros. Além disso, as predições *in silico* empregadas resultam em grande volume de dados, e os parâmetros frequentemente apresentam comportamentos conflitantes e diferentes níveis de relevância, dificultando a interpretação isolada dos resultados e a identificação dos compostos de maior preocupação ambiental.

Nesse contexto, uma solução para facilitar a tomada de decisão na análise de risco dos TPs gerados por diferentes PAOs é usar os métodos de tomada de decisão multicritério (*Multi-Criteria Decision Making* (MCDM)), ou análise multicritério. Os MCDMs permitem que os compostos (TPs e fármacos) sejam considerados como alternativas a serem classificadas ou selecionadas de acordo com diferentes *endpoints* definidos como critérios, seguindo um processo objetivo e estruturado [46,48,99]. Apesar do ganho em simplificação na interpretação dos resultados de predição *in silico*, a aplicação dos métodos de MCDM ainda são raras na análise ambiental.

Ainda assim, a utilização de métodos multicritério apresenta grande relevância em estudos envolvendo microcontaminantes e TPs, uma vez que diferentes *endpoints* podem indicar tendências divergentes para um mesmo composto. Dessa forma, a integração dessas informações permite uma análise mais robusta e abrangente do risco ambiental, contribuindo para a definição de compostos a serem priorizados para monitoramento, alinhamento experimental dos PAOs, visando sua remoção e tomada de decisão para medidas regulatórias. Dessa forma, a combinação de modelos de (Q)SAR com ferramentas MCDM simplifica a interpretação dos riscos ambientais e a saúde humana associados aos TPs gerados durante PAOs [10,46,48,99,106].

Entre os métodos MCDM, o método VIKOR é amplamente utilizada para realizar o ranqueamento e a seleção de alternativas conflitantes a partir de múltiplos critérios de avaliação [107,108]. O método baseia-se na determinação de uma solução de compromisso, considerando simultaneamente a maximização do benefício coletivo e a minimização do arrependimento individual associado a cada alternativa avaliada. Para isso, o VIKOR utiliza medidas normalizadas de distância em relação à solução ideal, gerando índices capazes de classificar as alternativas conforme seu desempenho global [107,108]. A aplicação do VIKOR em estudo de TPs ainda não foi reportada, porém, pode ser empregado para integrar diferentes parâmetros, como toxicidade, biodegradabilidade, persistência e risco ambiental, permitindo o ranqueamento de compostos ou TPs de forma objetiva e sistemática. Dessa forma, o VIKOR constitui uma ferramenta útil para auxiliar processos de priorização e tomada de decisão em cenários envolvendo múltiplos critérios e informações complexas.

3.6 Acople entre o Processo Foto-Fenton Solar e Adsorção

Os processos de adsorção são amplamente reconhecidos como uma alternativa versátil para a remoção de microcontaminantes em matrizes aquosas. Esse processo envolve a transferência de massa do adsorvato (neste caso, o fármaco) da fase líquida para a superfície de um adsorvente sólido [109,110]. A popularidade desse processo se deve à simplicidade operacional, à eficiência energética, ao baixo consumo de recursos, ao custo-benefício e à capacidade de remover uma ampla gama de microcontaminantes sem formar TPs, potencialmente mais tóxicos que os compostos de origem [109,110].

Nesse processo, o adsorvato (como os fármacos) acumula-se na superfície do adsorvente, que fornece sítios de adsorção. As moléculas do adsorvato interagem com o adsorvente por meio de forças químicas ou físicas, conhecidas, respectivamente, como quimissorção e fisissorção. Na fisissorção, o adsorvato é mantido na superfície do adsorvente por forças intermoleculares relativamente fracas, tais como interações de van der Waals, ligações de hidrogênio, interações π–π, forças hidrofóbicas e interações dipolo-dipolo induzidas. Já a quimissorção caracteriza-se pela formação de ligações químicas decorrentes do compartilhamento ou transferência de elétrons entre o adsorvato e a superfície adsorvente [110–112]. Esse último mecanismo é particularmente relevante para a remoção de íons metálicos, enquanto, para diversos microcontaminantes orgânicos, incluindo fármacos, predominam interações de natureza física [111–115].

A seleção do adsorvente apropriado é fundamental para a remoção eficiente e economicamente viável de microcontaminantes. Diversas revisões da literatura foram publicadas reportando o uso de diferentes adsorventes para a remoção de microcontaminantes, como fármacos, de efluente [113–115]. Os adsorventes à base de carbono se destacam entre as opções para a remoção de compostos orgânicos e inorgânicos de diversas amostras, devido à sua elevada razão área superficial/volume e seletividade ajustável por meio de modificações em sua superfície. O carvão ativado (AC), em particular, é um dos adsorventes amplamente estudado e mais utilizado no tratamento de água e efluentes. Sua eficácia e ampla aplicação se devem a fatores como estrutura porosa altamente desenvolvida, grande área superficial interna, versatilidade de adsorção e química superficial diversificada. Essas características permitem que o carvão ativado adsorva de forma eficiente uma ampla variedade de microcontaminantes, incluindo diversos fármacos [109,110,115].

O AC pode ser produzido a partir de diferentes materiais carbonáceos, como madeira, cascas de coco, carvão mineral [109,115,116]. Diversos estudos reportam elevadas eficiências de remoção para diferentes compostos e rotas de preparação do adsorvente, e demonstram que o carvão ativado pode permanecer funcional além de um único uso. De forma geral, as principais vantagens do carvão ativado são sua tecnologia consolidada, custo relativamente baixo e ampla aplicabilidade. Por outro lado, suas limitações incluem a seletividade restrita em matrizes complexas contendo misturas de microcontaminantes (como o efluente), a

competição com a matéria orgânica dissolvida pelos sítios de adsorção e os desafios relacionados ao gerenciamento e à destinação final do adsorvente utilizado [109,112,115].

Nos últimos anos, a combinação de PAOs e adsorção tem despertado interesse devido ao caráter complementar dessas tecnologias. Estudos envolvendo o acople de ozonização e adsorção demonstraram benefícios significativos, incluindo maior eficiência na remoção de compostos recalcitrantes e aumento da vida útil do carvão ativado [117,118]. Nesse contexto, a associação entre o processo SPF e a adsorção surge como uma estratégia promissora para o tratamento de águas e efluentes. A etapa oxidativa promove a degradação parcial ou total dos contaminantes, reduzindo a carga orgânica presente na matriz aquosa e diminuindo a competição pelos sítios ativos do adsorvente [119,120]. Consequentemente, a etapa de adsorção pode apresentar maior eficiência e prolongamento da vida útil do material adsorvente. Adicionalmente, a adsorção pode atuar como uma etapa complementar de polimento, removendo microcontaminantes remanescentes após o tratamento oxidativo [121].

Outro aspecto importante é relacionado a formação de TPs durante os PAOs. Já que em situações nas quais a mineralização não é completa, esses compostos intermediários podem permanecer na matriz aquosa e, em alguns casos, apresentar elevada persistência ambiental [122–124]. Nesse sentido, a presença de uma etapa de adsorção após o tratamento oxidativo pode contribuir para a retenção de parte desses produtos, aumentando a eficiência global do sistema de tratamento [87,125]. Apesar das vantagens potenciais do acoplamento entre SPF e adsorção, estudos envolvendo essa combinação ainda são relativamente escassos quando comparados ao grande número de trabalhos dedicados às tecnologias de forma isolada. Além disso, a maior parte das investigações disponíveis foi conduzida em condições ácidas e em sistemas de adsorção em batelada [87,126,127], havendo poucos estudos voltados para condições próximas à neutralidade e configurações mais compatíveis com aplicações em escala piloto ou real [51].

Dessa forma, a integração entre o processo foto-Fenton solar e a adsorção apresenta-se como uma alternativa promissora para o tratamento avançado de águas e efluentes, explorando a complementaridade entre mecanismos de degradação e retenção de contaminantes e contribuindo para o desenvolvimento de sistemas mais eficientes para a remoção dos microcontaminantes e seus TPs.

4. Materiais e Métodos

4.1 Reagentes e soluções

Padrões de AZT, ADEX, DIP, HCQ, NTZ e PCT (todos de grau analítico) foram utilizados nos experimentos de degradação. Metanol e acetonitrila grau LC-MS (Merck, Alemanha), água ultrapura (18,2 MΩ•cm, Millipore, EUA) e ácido fórmico (98–100%) (Sigma Aldrich, EUA), foram utilizados para as análises cromatográficas. Durante os experimentos de SPF foram utilizadas soluções de sulfato ferroso ($FeSO_4$•$7H_2O$, P.A.) (Reagen, Rio de Janeiro, Brasil) e peróxido de hidrogênio (35% m/v) (Labsynth, São Paulo, Brasil). NaOH e H_2SO_4 (P.A.) de grau analítico foram usados para ajuste de pH. 1,10-Fenantrolina, ácido ascórbico e metavanadato de amônio (Merck, Alemanha) foram utilizados na determinação de Fe total e H_2O_2, respectivamente. Todos os demais reagentes utilizados foram de grau analítico. AZT, DIP, PCT e ADEX foram preparadas como um mix de 10 g L^{-1} em MeOH, a HCQ foi preparada a 10 g L^{-1} em MeOH:H_2O (1:1 v/v) e a solução de NTZ a 5 g L^{-1} foi preparada em acetonitrila. Todos os experimentos foram realizados em água deionizada ou efluente hospitalar fortificado com 100 ou 1500 μg L^{-1} de cada fármaco de interesse.

4.2 Coleta e caracterização do efluente hospitalar

O efluente hospitalar real utilizado nos experimentos de degradação foi coletado em um grande centro público de saúde localizado na cidade de Porto Alegre-RS, Brasil. Este hospital atende principalmente a população da região metropolitana (~4,4 milhões), mas também pacientes de todo o Rio Grande do Sul. Este efluente bruto é descartado diretamente no sistema público de esgoto para ser posteriormente tratado em ETEs municipais. As amostras foram coletadas periodicamente nas primeiras horas da manhã (8:00–9:00), armazenadas em frascos plásticos, transportadas para o laboratório, mantidas a 4 °C para posteriormente serem submetidas ao processo SPF. Os principais parâmetros físico-químicos monitorados nas amostras de efluente hospitalar coletadas foram: pH, condutividade, demanda bioquímica de oxigênio (DBO), carbono orgânico dissolvido (COD), demanda química de oxigênio (DQO), razão DBO/DQO, concentrações de fosfato e cloreto, total de

sólidos suspensos (TSS) e sólidos totais (ST). Essas análises foram realizadas em laboratórios certificados externos a universidade, osparâmetros avaliados estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Principais características físico-químicas da matriz de efluente hospitalar.

Parâmetro	efluente	LOD	LOQ	Método
pH	8.8			SMWW* 4500-H+ B
Condutividade (µS/cm)	421 ± 3	0.2	1	SMWW 2510 B
Demanda Química de Oxigênio (mg/L O_2)	453 ± 0.3	0.8	5	SMWW 5220 B
Demanda Bioquímica de Oxigênio (mg/L O_2)	106 ± 0.5	0.6	2	SMWW 5210 B
DBO/DQO	0.23	-	-	-
Sólidos totais (mg/L)	419 ± 2	5	10	SMWW 2540 B
Sólidos suspensos totais (mg/L)	123 ± 2	5	10	SMWW 2540 D
Cloreto total (mg/L)	36.1 ± 0.009	0.02	0.5	SMWW 4110 B
Fosfato total (mg/L)	20.63 ± 0.003	0.006	0.03	SMWW 4500 P E

* *Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater (American Public Health Association* et al., 1998).

4.3 Experimentos de degradação

Os experimentos de degradação por SPF foram realizados a temperatura ambiente em um fotorreator solar cilíndrico com capacidade de 1 L, com área de irradiação de 0,0897 m^2, equipado com agitador magnético. Em todos os experimentos, 1 L de água deionizada ou efluente hospitalar fortificados com 100 ou 1500 µg L^{-1} de cada fármaco foi preparado e transferido para o fotorreator. Antes de iniciar os experimentos o pH dessa solução foi ajustado para 2,8 ou 5,0 usando H_2SO_4 e então a solução de Fe^{2+} foi adicionada. 50 mg de H_2O_2 (35% m/v) foi adicionado no início do tratamento (0 min). Alíquotas de amostras foram retiradas do fotorreator em diferentes tempos (0, 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90 e 120 min), e a cada uma foi adicionado 200 µL de $NaHSO_3$ (28% m/v) para eliminar o H_2O_2 residual e interromper o processo de degradação. Essas amostras foram posteriormente analisadas por LC-QTOF MS para monitorar a degradação dos fármacos e a formação de TPs. A temperatura e a radiação solar UV foram medidas a cada 2 minutos durante os experimentos. A radiação UV solar incidente (W m^{-2}) foi medida com um medidor de energia solar (SP-2000, ICEL). Esses dados foram utilizados para calcular o t_{30W} (Equação 1), que representa a normalização da radiação UV real incidente no reator; essa normalização corresponde ao tempo de reação e permite a comparação de experimentos solares realizados em diferentes dias, meses e estações do ano[128,129].

$$t_{30W,n} = t_{30} + \Delta t_n . \frac{UV}{30}\frac{V_i}{V_t} \; ; \quad \Delta t_n = t_n - t_{n-1} \qquad \textbf{(Equação 1)}$$

Onde "t_n" é o tempo experimental de cada amostra, UV é a radiação UV solar média medida durante Δt_n, e t_{30W} é o "tempo de iluminação normalizado". Nesta equação, o tempo se refere a uma potência constante de radiação solar UV de 30 W m^{-2} (valor típico em um dia perfeitamente ensolarado ao meio-dia). Para facilitar a comparação entre os experimentos de SPF realizados em diferentes dias e meses, foi utilizado o tempo de iluminação normalizado (t_{30W}), em vez do tempo de exposição (t).

O processo SPF foi investigado em pH 2,8 (pH ótimo da reação de Fenton) e em pH próximo a neutralidade (pH 5,0), sob três condições:

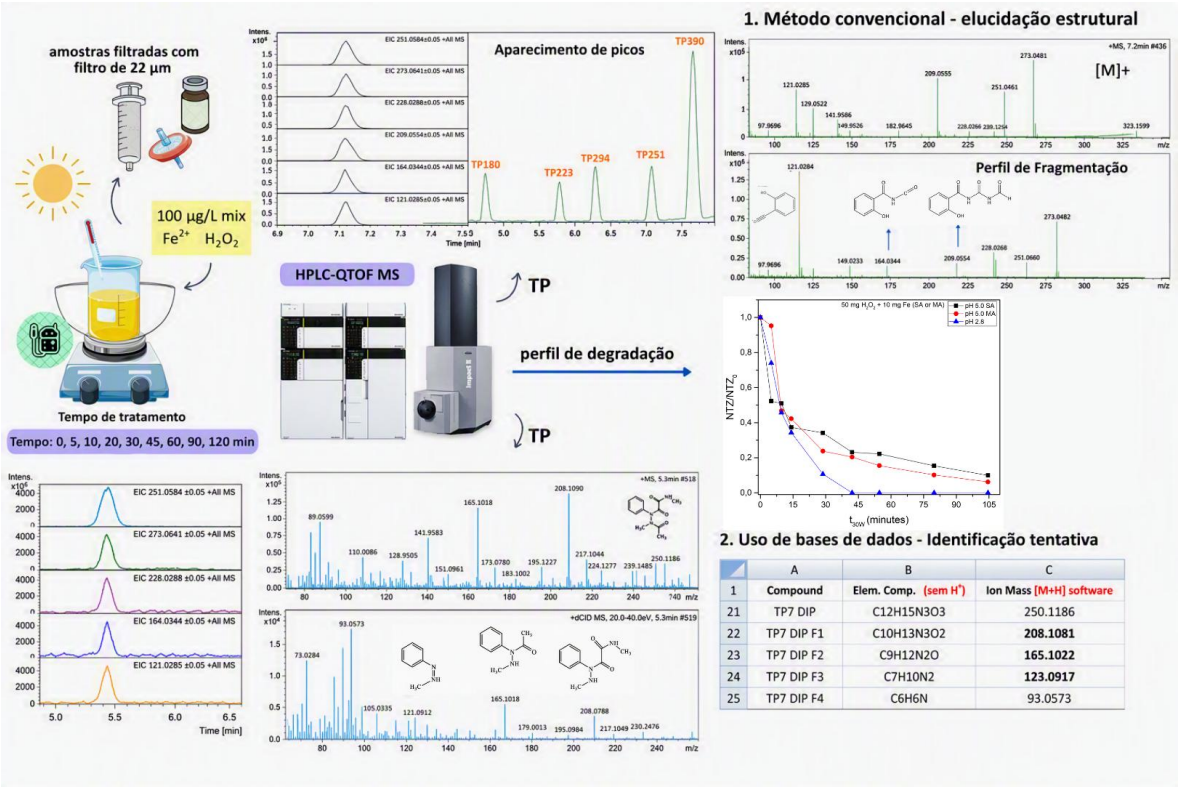
i) SPF em pH 2,8 com adição única (AU) de Fe^{2+} (10 mg L^{-1}) no tempo 0;

ii) SPF em pH 5,0 com adição única (AU) de Fe^{2+} (10 mg L^{-1}) no tempo 0;

iii) SPF em pH 5,0 com adição múltipla (AM) de Fe^{2+}, sendo feita uma adição de 5 mg L^{-1} no tempo 0 e uma segunda adição de 5 mg L^{-1} aos 20 min.

O pH das soluções foi medido no início e no final de cada experimento. Em todos os casos o processo SPF foi conduzido de forma homogênea, sendo usada uma solução de $FeSO_4$ como fonte de ferro (II). Uma representação esquemática do arranjo utilizado para os experimentos de SPF é apresentada na Figura 2.

Além disso, experimentos de hidrólise e complexação com Fe^{2+} também foram realizados em água, para verificar se o processo SPF era o único responsável pela degradação da NTZ. O experimento de hidrólise foi realizado apenas com NTZ em matriz de DW, com o pH ajustado para 2,8 e 5,0, no escuro. O experimento de complexação foi realizado em pH 2,8 e 5,0 na presença de 10 mg L^{-1} de Fe^{2+}, também no escuro. Em ambos os casos, amostras foram coletadas ao longo do tempo (0, 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120 min) e analisadas por LC-QTOF MS.



	A	B	C
1	Compound	Elem. Comp. (sem H+)	Ion Mass [M+H] software
21	TP7 DIP	C12H15N3O3	250.1186
22	TP7 DIP F1	C10H13N3O2	**208.1081**
23	TP7 DIP F2	C9H12N2O	**165.1022**
24	TP7 DIP F3	C7H10N2	**123.0917**
25	TP7 DIP F4	C6H6N	93.0573

Figura 2. Esquema da metodologia aplicada para a degradação dos fármacos e elucidação/identificação dos TPs gerados pelo processo foto-Fenton solar.

Os experimentos de acople entre o processo SPF e a adsorção foram realizados em escala piloto. O processo SPF foi realizado em pH 5,0 (próximo da neutralidade), com uma única adição de 5 mg L^{-1} de Fe^{2+} no tempo 0 min, em um reator tipo *raceway pond* (RPR, Figura 3) à temperatura ambiente. Foram adicionados ao RPR 10 L de efluente hospitalar simulado ou real, contendo uma mistura de 500 µg L^{-1} de AZT, DEX, DIP, HCQ e PCT. No início do tratamento, foram adicionados 5 mg de H_2O_2 (35% m/v). Alíquotas das amostras foram coletadas do RPR em diferentes intervalos de tempo (0–120 min), e 200 µL de $NaHSO_3$ (28% m/v) foram adicionados a cada amostra para consumir o H_2O_2 residual e interromper o processo de degradação.

Para o acople as amostras foram inicialmente submetidas a tratamento por SPF por t_{30W} = 15 min (simulando o pior cenário de tratamento com os microcontaminantes parcialmente degradados e muitos de seus TPs estando presentes) em um reator do tipo *raceway pond* (RPR) operado em sistema de batelada e empregando uma escala semi-piloto.

As amostras foram analisadas por LC-QTOF-MS para monitorar a degradação/adsorção da solução contento o mix dos fármacos. Após finalizado o SPF, o volume total do reator *raceway pond* era então transferido para o tanque de 20L para ser submetido ao processo de adsorção (Figura 3). Na sequência, os experimentos de adsorção foram realizados em um sistema de colunas rápidas em escala reduzida (RSSC). As condições e metodologia empregadas foram adaptadas a partir da literatura [51]. O material adsorvente empregado neste estudo foi um carvão ativado obtido a partir da serragem da madeira de *sapeli,* utilizada como biomassa precursora. A obtenção e caracterização do material está descrita em um estudo prévio já publicado [116]. A coluna (13 cm × 2,6 cm) consistia em um tubo plástico, com altura de leito estabelecida em 0,5 cm, correspondendo a um tempo de contato de 16 segundos. A alimentação da coluna foi realizada por meio de uma bomba peristáltica, com vazão de 10 mL min^{-1}, a partir de um reservatório de 20 L (Figura 3). As amostras foram coletadas periodicamente em função do número de volumes de leito (BV) processados (1 BV = 16 s).

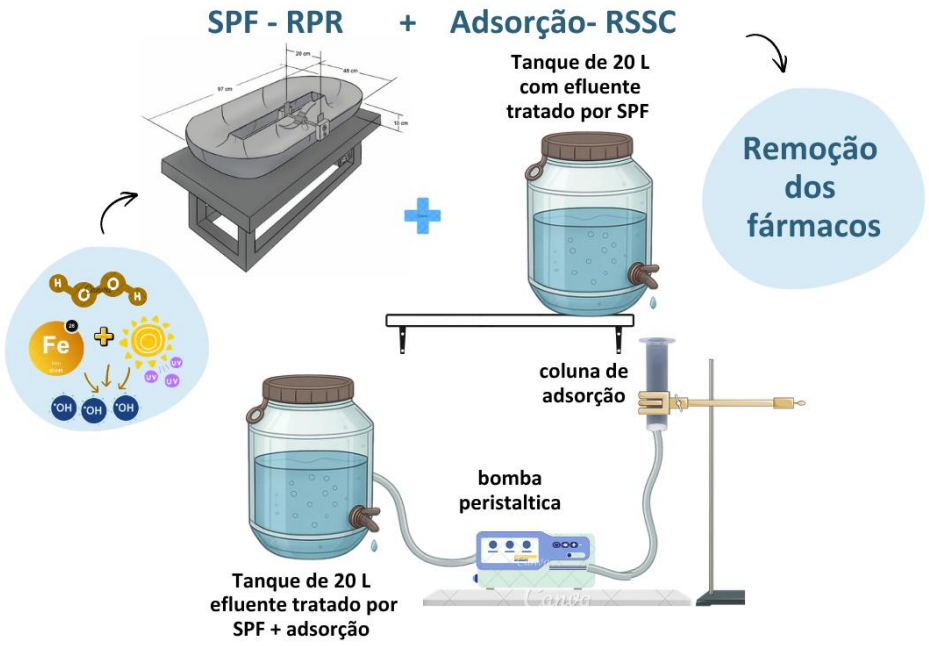


Figura 3. Esquema da metodologia aplicada no acople de SPF e adsorção para o tratamento de efluente hospitalar em escala semi-piloto.

Por fim, com o objetivo de obter uma indicação qualitativa preliminar do potencial do tratamento para a inativação de bactérias indicadoras de contaminação fecal, foram

realizados ensaios de detecção de coliformes totais e *Escherichia coli* utilizando o sistema Readycult® Coliforms 100. O método baseia-se na detecção da atividade enzimática característica desses microrganismos por meio de substratos cromogênicos e fluorogênicos incorporados ao meio de cultura. Após a adição do reagente a 100 mL de amostra e incubação a temperatura ambiente por 48 h, a presença de coliformes totais foi avaliada pela alteração da coloração do meio, associada à atividade da enzima β-galactosidase, enquanto a presença de *E. coli* foi confirmada pela observação de fluorescência sob luz ultravioleta, decorrente da atividade da enzima β-glucuronidase. Os resultados foram expressos qualitativamente em termos de presença ou ausência dos microrganismos investigados. O ensaio foi empregado exclusivamente como ferramenta de triagem microbiológica, permitindo verificar de forma preliminar o potencial do tratamento para afetar esses microrganismos indicadores. Não foi objetivo deste estudo realizar uma avaliação quantitativa da desinfecção, determinar parâmetros cinéticos de inativação ou estimar reduções logarítmicas da população microbiana.

4.4 Avaliação cinética da degradação

De forma geral é reportado na literatura que o processo foto-Fenton segue uma cinética de pseudo-primeira ordem [130–132]. Dessa forma, o comportamento de degradação dos fármacos foi avaliado inicialmente como tal cinética (Equação 2).

$$[C] = [C_0].\, e^{-k_{obs}.t} \qquad \textbf{(Equação 2)}$$

Onde *[C]* corresponde a fração de fármaco presente no reator, *[C_0]* a concentração inicial de fármaco submetida ao tratamento, *k* a constante cinética de velocidade e *t* o tempo de reação (t_{30w}).

Para situações em que as degradações não foram representadas pela cinética de pseudo-primeira ordem, foi utilizado o modelo cinético em duas etapas, que consiste da soma de duas cinéticas de pseudo-primeira ordem (Equação 3). Esse modelo é aplicado quando se observa uma alta taxa de degradação nos primeiros minutos da reação, seguida por uma degradação lenta até o final do processo de tratamento [28,32].

$$[C] = [C_1].\, e^{-k_{1obs}.t} + [C_2].\, e^{-k_{2obs}.t} \qquad \textbf{(Equação 3)}$$

Onde *[C]* corresponde a fração do fármaco presente no reator, a soma de $[C_1] + [C_2]$ a concentração inicial de fármaco submetida ao tratamento, k_1 e k_2 as constantes cinéticas de velocidade da primeira e segunda etapa, respectivamente, e *t* o tempo de reação (t_{30w}).

4.5 Determinações analíticas

A concentração de ferro total foi determinada por método colorimétrico empregando 1,10-fenantrolina (ISO 6332, 1988,). Para isso, a absorvância foi medida em λ = 510 nm. A concentração de peróxido de hidrogênio foi determinada espectrofotometricamente pelo método do metavanadato de amônio [134], as medidas foram realizadas em λ = 450 nm. Essas medidas foram realizadas com um espectrofotômetro UV–Vis Cary 50 (Agilent).

Para avaliar a degradação dos fármacos e elucidar os TPs formados durante o processo de SPF, as alíquotas previamente retiradas do fotorreator foram analisadas por cromatografia líquida (LC) em um sistema Shimadzu Nexera X2 UHPLC, acoplado a um espectrômetro de massa Impact II QTOF (Bruker Daltonics). Dois métodos distintos foram utilizados, o primeiro para a avaliação inicial e elucidação dos TPs da NTZ e o segundo para avaliação do mix dos fármacos.

Para o primeiro método o sistema de LC foi equipado com uma coluna analítica de fase reversa HYPERSIL GOLD C18 (2,1 mm × 100 mm × 1,9 μm), termostatizada a 35 ºC. A fase móvel consistiu de uma mistura de MeOH (A) e H_2O (B) acidificados com 0,1% de ácido fórmico a uma vazão de 0,5 mL min^{-1}. O programa de eluição gradiente progrediu de 5% A (condição inicial) para 90% A em 10 minutos, mantido por 2 minutos, retornando para 5% (A) e mantido por mais 5 minutos.

Para o segundo método foi usada uma coluna analítica de fase reversa bifenil (2.1 mm × 100 mm × 2.6μm) (2,1 mm × 100 mm × 1,9 μm), termostatizada a 35 ºC. A fase móvel consistiu de uma mistura de MeOH acidificado com ácido fórmico 0,2% (A) e H_2O acidificado com ácido fórmico 0,2% e 10 mM de formiato de amônio (B) a uma vazão de 0,3 mL min^{-1}. O programa de eluição gradiente progrediu de 10% A (condição inicial) para 98% A em 10 minutos, mantido por 7 minutos, retornando para 10% (A) e mantido por mais 3 minutos. O tempo total de corrida foi de 22.1 minutos e o volume de injeção foi de 10 μL.

Em ambos métodos o espectrômetro de massas QTOF operou em modo de ionização positiva nas seguintes condições: capilar a 4000 V, nebulizador a 40 psi, gás de secagem a 9 L min^{-1}, temperatura do gás a 200 °C. O volume de injeção foi de 5 µL. As amostras foram previamente filtradas por membranas PVDF de 0,22 µm. O sistema QTOF MS operava no modo de aquisição *broad band collision–induced dissociation* (bbCID), que fornecia espectros de MS e MS/MS simultaneamente. Para isso duas energias de colisões foram empregadas: uma baixa energia de colisão de 4 eV (MS) e uma alta energia de colisão, aplicando uma rampa de 25 a 50 eV (MS/MS). Todas as informações de MS foram registradas no intervalo m/z de 50−1000 com taxa de varredura de 2 Hz. O processamento dos dados foi feito através dos softwares TargetAnalysis e DataAnalysis 4.2, utilizando as opções de composição elementar e equivalência de ligação dupla (DBE). Em todos os casos, composições elementares possíveis para os íons (moleculares e fragmentos) foram atribuídas com erro máximo de ±5 ppm.

Para a avaliação da remoção dos fármacos durante os experimentos foram construídas curvas de calibração em matriz de água e efluente hospitalar, nas faixas de concentração de 0,1 ppb até 1750 ppb de cada fármacos. Os parâmetros de mérito do método estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Parâmetros de mérito dos métodos analíticos em matriz de água e efluente hospitalar

Fármaco	água			efluente		
	LD (ng/L)	LQ (ng/L)	R^2	LD (ng/L)	LQ (ng/L)	R^2
PCT	4,72	15,57	0,9962	54,64	180,33	0,9973
HCQ	10,64	35,11	0,9974	40,82	134,69	0,9961
DIP	32,36	106,80	0,9936	62,89	207,55	0,9932
AZT	1,29	4,26	0,9992	3,72	12,27	0,9951
NTZ	3,01	9,94	0,9993	6,54	21,58	0,9954
ADEX	0,28	0,92	0,9987	0,57	1,87	0,9955

4.6 Estratégias para identificação e elucidação tentativa dos produtos de transformação

Para a identificação dos TPs dos fármacos de interesse foram feitas analises por triagem de compostos suspeitos, que se baseia no uso de bases de dados especialmente construídas com dados já reportados na literatura dos TPs alvo. Para isso, foi feita uma busca exaustiva na literatura por estudos que reportassem a formação de TPs desses fármacos durante PAOs. Como resultado foi obtida uma lista final compilando as massas exatas e os fragmentos de 125 TPs (20 de AZT, 30 de ADEX, 27 de DIP, 28 de HCQ, e 20 de PCT). Entretanto, para a NTZ não foram encontrados TPs de AOPs reportados, apenas o seu metabólito tiazoxanida e outros produtos de degradação forçada, totalizando seis compostos que foram incluídos na base de dados [135–137]. Porém devido ausência de dados específicos de PAOs, e sua importância para o trabalho, se optou por também fazer a elucidação estrutural dos TPs e sua inclusão na base de dados.

A elucidação estrutural propositiva dos TPs gerados pela NTZ foi feita utilizando o método clássico de identificação. Para isso foi feita a degradação individual da NTZ em água deionizada (conforme descrito em 3.3) e foi monitorado o aparecimento/desaparecimento de novos picos cromatográficos ao longo dos diferentes tempos de tratamento. Como a NTZ é o único composto em solução, o surgimento de novos picos indica que novos compostos/TPs estão sendo formados durante o tratamento em decorrência da degradação da NTZ. Através da análise detalhada do espectro de massas obtido para cada um desses picos (e da obtenção de informações como íon molecular e perfil de fragmentação) é possível elucidar a estrutura desse novo TP. Por fim, o perfil temporal de degradação dos TPs foi avaliado monitorando o respectivo aumento/diminuição da intensidade dos picos cromatográficos. Após a elucidação de todos TPs gerados foi proposto de forma inédita um caminho de degradação da NTZ.

Uma vez elucidados os TPs da NTZ esses dados foram usados para alimentar a base de dados construída, totalizando 11 TPs para a NTZ. Essa base de dados foi empregada nas análises de triagem de suspeitos que possibilitou a identificação tentativa e direcionada dos TPs em matrizes complexas como o efluente hospitalar que contém uma mistura de diversos

fármacos além dos de interesse. A Figura 1 apresenta um esquema geral da metodologia empregada nesse trabalho.

4.7 Predições *in silico* de relação quantitativa estrutura-atividade ((Q)SAR) de diferentes *endpoints*

Modelos de relação quantitativa estrutura/atividade (QSAR) *in silico* utilizados para predições e avaliação de risco. Inicialmente, a estrutura da NTZ e dos TPs foi convertida para o formato SMILES utilizando o software ChemBioDraw Ultra (v.12) e, em seguida, submetida a predições *in silico*. Diferentes modelos e softwares baseados em (Q)SAR foram empregados para essas predições. Os seguintes parâmetros, denominados *endpoints*, foram estimados para a NTZ e os TPs propostos: biodegradabilidade, persistência (estimado como tempo de meia-vida em água), mobilidade, PBT (persistência (P), bioacumulação (B) e toxicidade (T)), *STP total removal* (em tradução livre: remoção total em ETEs), ligação ao receptor de estrogênio, mutagenicidade e carcinogenicidade.

A mobilidade, biodegradabilidade, persistência e *STP total removal* foram estimadas usando o EPIWEB v. 4.1 (EPI Suite, USEPA). A avaliação da mobilidade dos compostos foi baseada no método de classificação do coeficiente de adsorção ao carbono orgânico do solo (KOC), que indica o quão fortemente uma molécula se adsorve à matéria orgânica do solo. Quanto maior a mobilidade (indicada por valores menores de Log KOC) maior o potencial de lixiviação dos compostos para águas subterrâneas [104,105] e maior o risco de contaminação. Os seguintes limites foram utilizados para a classificação: log KOC $\geq$ 5 - Imóvel, 3 < log KOC < 5 - Pouco móvel, 1 < log KOC < 3 - Moderadamente móvel, log KOC $\leq$ 1 - Altamente móvel. A persistência dos compostos foi estimada como tempo de meia-vida (dias) em água, utilizando os critérios de dos Santos e Nardocci [138], com os seguintes valores de classificação: < 30 dias – não persistente, 30 $\leq$ meia-vida < 60 – moderadamente persistente, 60 $\leq$ meia-vida < 180 – persistente, meia-vida $\geq$ 180 – muito persistente. A biodegradabilidade foi estimada por meio do modelo BIOWIN 5. Os compostos foram considerados biodegradáveis quando os valores preditos foram >0,5 e não biodegradáveis quando <0,5. Além disso, existe uma zona de incerteza entre 0,475 e 0,525, na qual a classificação permanece incerta. De forma semelhante, um composto foi classificado como PBT quando os valores preditos foram

>0,5, e como não PBT quando <0,5, sendo a classificação incerta para valores entre 0,475 e 0,525. A estimativa de PBT foi feita utilizando o Prometheus v. 1.0-binaries [139].

A mutagenicidade foi avaliada utilizando o software VEGA QSAR v.1.1.4, uma abordagem de consenso foi empregada aplicando o modelo CONSENSUS da Mutagenicidade (teste de Ames) (v1.0.2). Em que uma análise entre os modelos CAESAR (v.2.1.13), ISS (v.1.0.2), KNN/Read-Across (v.1.0.0) e SarPy/IRFMN (v.1.0. 7) é realizada para predizer a mutagenicidade por uma pontuação de consenso de 0 a 1 (quanto mais a pontuação de consenso se aproxima de 1, mais confiável é a predição). O modelo consensus fornece um índice de domínio de aplicabilidade (ADI). Se o ADI for menor que 0,75, isso pode indicar que há diferenças no composto testado em comparação com o similar encontrado na base de dados. Com relação à carcinogenicidade, o software VEGA QSAR foi aplicado para as predições, através de quatro modelos: (i) IRFMN/Antares (versão 1.0.0), (ii) CAESAR (versão 2.1.9), (iii) ISS (versão 1.0.2) e (iii) IRFMN/ISSCAN-CGX (versão 1.0.0). A avaliação dos modelos combinados foi realizada de acordo com a classificação apresentada na Tabela 3, adaptada de [46], com pontuações preditas atribuídas em uma escala de 0 a 1, onde 0 indica um composto não carcinogênico, com evidência experimental, e 1 indica um composto carcinogênico, também com evidência experimental. Quando pelo menos um dos quatro modelos forneceu um valor experimental para um composto, esse valor foi utilizado em vez da média das pontuações de todos os modelos. Quando os modelos produziram valores experimentais conflitantes, a classificação da IARC (Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer) foi utilizada como padrão de referência. Informações detalhadas sobre os softwares utilizados e os intervalos de classificação podem ser encontradas nas Tabelas 3 e 4.

A ligação ao receptor de estrogênio foi estimada utilizando o QSAR Toolbox v. 4.3.1. O perfil de ligação ao receptor de estrogênio classifica os compostos químicos como não ligantes, ligantes moderados, ligantes fortes ou ligantes muito fortes, dependendo do peso molecular e das características estruturais (T. SCHULTZ, ER BINDING, 2011).

Tabela 3. Softwares usados para as predições (Q)SAR e valores de referência usados para classificação de cada *endpoint*.

Endpoint	**Valores de referência**	**Software**

Mobilidade (Log KOC)	log KOC ≥ 5 - **Imóvel** 3 < log KOC < 5 - **Pouco móvel** 1 < log KOC < 3 - **Moderadamente móvel** log KOC ≤ 1 - **Altamente móvel**	EPIWEB v. 4.1
Biodegradabilidade (BIOWIN 5)	BIOWIN 5 ≥ 0,525 - **Biodegradável** BIOWIN 5 ≤ 0,475 - **Não biodegradável** 0,475< BIOWIN 5<0,525 - **Incerto**	EPIWEB v. 4.1
STP *total removal*	-	EPIWEB v. 4.1
Tempo de meia vida (dias)	Meia vida < 30 - **Não persistente** 30 ≤ meia vida < 60 - **Moderadamente Persistente** 60 ≤ meia vida < 180 - **Persistente** Meia vida ≥ 180 - **Muito persistente**	EPIWEB v. 4.1
PBT	PBT *score* ≥ 0,525 - **PBT** PBT *score* ≤ 0,475 - **não PBT** 0,475< PBT *score* 5<0,525 - **Incerto**	Prometheus v. 1.0-binaries
Ligação ao receptor de estrogênio	0 - **Não ligante** 5 - **Ligante fraco** 10 - **Ligante moderado** 15 - **Ligante forte** 20 - **Ligante muito forte**	QSAR Toolbox v. 4.3.1
Mutagenicidade	Score não mutagênico ≥0.75 - **Não mutagênico**	VEGA v. 1.1.4-binaries
Carcinogenicidade	Ver tabela 3	VEGA v. 1.1.4-binaries

Tabela 4. Classificação de carcinogenicidade segundo os modelos Vega.

Score		**Confiabilidade**	
0		✓	Não carcinogênico com valor experimental
0.1		***	Não carcinogênico com alta confiabilidade
0.2		**	Não carcinogênico com confiabilidade moderada
0.3		*	Não carcinogênico com baixa confiabilidade
0.4		***	Possivelmente Não carcinogênico com alta confiabilidade
0.5		**	Possivelmente Não carcinogênico com confiabilidade moderada
0.6		*	Possivelmente Não carcinogênico com baixa confiabilidade
0.7		*	Carcinogênico com baixa confiabilidade
0.8		**	Carcinogênico com confiabilidade moderada
0.9		***	Carcinogênico com alta confiabilidade
1		✓	Carcinogênico com valor experimental

1			Carcinogênico com classificação no IARC

4.8 Análise Multicritério

Uma metodologia híbrida de MCDM foi empregada, utilizando a entropia máxima dos *endpoints* (usados como critérios conflitantes) como método de ponderação e o VIKOR como método de agregação. O objetivo foi classificar os TPs (alternativas) de acordo com seus riscos à saúde humana e ao meio ambiente. Uma abordagem semelhante foi utilizada em trabalhos anteriores de Frois *et al*. [99], porém, no presente estudo, foi adotado o método VIKOR. Esse método obtém classificações ordenando as alternativas não apenas com base em um índice de utilidade, mas também em um critério de "arrependimento mínimo", que busca minimizar a insatisfação associada à escolha da "pior" alternativa [141]. Como resultado, o método VIKOR encontra uma solução de compromisso a partir do conjunto de alternativas, obtendo uma classificação única baseada no equilíbrio entre utilidade total e insatisfação, assumindo estabilidade de preferências [108]. Como pequenas variações nos pesos dos critérios podem impactar significativamente a classificação final, foi necessário avaliar como mudanças nos pesos atribuídos poderiam afetar o ordenamento das alternativas. Portanto, foi realizada uma análise de sensibilidade para reforçar a robustez dos resultados e confirmar a confiabilidade do modelo.

A existência de diferentes *endpoints* que influenciam o risco global dos TPs à saúde humana e ao meio ambiente dificulta a determinação de quais TPs representam maior preocupação ou quais devem ser monitorados com maior atenção, especialmente quando os *endpoints* apresentam valores conflitantes e diferentes importâncias relativas. Problemas complexos dessa natureza podem ser analisados utilizando métodos de tomada de decisão MCDM, como o VIKOR. Esses métodos permitem estabelecer rankings de compostos considerando simultaneamente todos os *endpoints* avaliados. Entretanto, o método VIKOR requer, além dos valores de cada TP para cada *endpoint*, a definição de pesos associados aos critérios avaliados. Assim, o tomador de decisão pode especificar um conjunto de pesos previamente definido ou combinar a técnica MCDM com métodos de ponderação. Entre esses métodos, destaca-se a técnica da máxima entropia, amplamente empregada para

determinar a importância relativa dos critérios de forma objetiva, considerando a variabilidade das informações disponíveis.

O método VIKOR é empregado da seguinte forma: inicia-se com os valores padronizados de avaliação dos *m endpoints* para cada TP (*n* alternativas), formando a matriz inicial de decisão a_{ij} (i=1,..., n; j=1,...,m). Inicialmente, são determinados os melhores (f_j^+) e os piores (f_j^-) valores para cada *endpoint*, considerando seu caráter de benefício (maximização) ou custo (minimização):

$$f_j^+ = \{max_j a_{ij}\}, if\ endpoint\ j\ represents\ a\ benefit\ to\ the\ objective \quad \textbf{(Equação 4)}$$

$$f_j^- = \{min_j a_{ij}\},\ if\ endpoint\ j\ represents\ a\ cost\ to\ the\ objective \quad \textbf{(Equação 5)}$$

Posteriormente, os valores da matriz de decisão são normalizados pelo método de normalização intervalar e ponderados pelos pesos obtidos pela técnica da máxima entropia:

$$r_{ij} = w_j * \frac{f_j^+ - a_{ij}}{f_j^+ - f_j^-} \quad \textbf{(Equação 6)}$$

Valores mais próximos de 1 para cada r_{ij} indicam proximidade da solução ideal, enquanto valores próximos de 0 indicam proximidade da solução anti-ideal. A partir desses valores, são calculados dois índices: o índice de utilidade global (S_i), que representa o desempenho geral da alternativa considerando todos os critérios e seus respectivos pesos, e o índice de arrependimento mínimo (R_i), que representa o pior desempenho individual da alternativa entre todos os critérios avaliados:

$$S_i = \sum_{j=1}^{8} r_{ij} \quad \textbf{(Equação 7)}$$

$$R_i = max_j r_{ij} \quad \textbf{(Equação 8)}$$

Por fim, o método VIKOR calcula o índice final de avaliação Q_i para cada alternativa. O índice Q_i equilibra os índices S_i (satisfação média) e R_i (pior desempenho individual), buscando uma solução de compromisso que seja aceitável para o grupo como um todo e que evite desagradar qualquer tomador de decisão individualmente.

$$Q_i = v\frac{S_i - S^+}{S^- - S^+} + (1-v)\frac{R_i - R^+}{R^- - R^+} \qquad \textbf{(Equação 9)}$$

em que:

$S^+ = min_i S_i$, $S^- = max_i S_i$, $R^+ = min_i R_i R^- = max_i R_i$. O parâmetro v representa o peso da estratégia de decisão adotada: quando v >0,5, o tomador de decisão busca favorecer a maioria, mesmo que algum critério apresente leve insatisfação; quando v< 0.5, adota-se uma abordagem mais cautelosa, priorizando a minimização de erros significativos; e, quando v = 0.5, busca-se uma condição de equilíbrio, na qual nenhuma das estratégias predomina e uma decisão neutra é desejada. Neste caso, foi adotado v = 0.5

rês rankings são gerados a partir dos valores de S_i, R_i, and Q_i , sendo ordenados do menor para o maior valor. A solução de compromisso proposta pelo método VIKOR corresponde à alternativa com o menor valor de Q_i (1º TP), desde que duas condições sejam atendidas:

C1: vantagem/diferença aceitável:

$$Q(1^{st}TP) - Q(2^{nd}TP) \geq DQ = \frac{1}{n-1} \qquad \textbf{(Equação 10)}$$

C2: estabilidade aceitável: o 1º TP também deve ocupar a primeira posição nos rankings de *S* e/ou *R*.

Se a condição C1 for satisfeita, mas C2 não, o 1º TP é considerado a melhor alternativa, porém sem estabilidade. Se C1 não for satisfeita, mas C2 sim, então o 1º TP também é considerado a melhor alternativa. Entretanto, a solução de compromisso passa a ser formada por todos os TPs cuja diferença entre os valores de *Q* seja inferior a *DQ*. Quando nenhuma das condições é satisfeita, todas as alternativas pertencentes à solução de compromisso são consideradas equivalentes, ou seja, não é possível estabelecer uma hierarquia entre elas.

Para verificar a consistência dos rankings estimados por meio de uma análise de sensibilidade, o método foi alimentado com valores obtidos a partir da técnica da entropia e

apenas com os *endpoints* de maior importância. Além disso, foi realizada uma comparação estatística utilizando o teste de Friedman para avaliar a robustez do método.

5. Resultados e Discussão

5.1 Degradação individual da NTZ e elucidação dos TPs gerados por SPF

5.1.1 Degradação da NTZ

Os experimentos de SPF foram conduzidos por t_{30W} = 104,5 min em água deionizada e t_{30W} = 109,5 min em efluente hospitalar, utilizando três condições diferentes de SPF: pH 2,8 AU, pH 5,0 AU e pH 5,0 AM. As massas de H_2O_2 e Fe^{2+} utilizadas foram e 50 mg e 10 mg (dividida em 5 mg + 5 mg na estratégia de adição múltipla), respectivamente. A concentração inicial de NTZ de 1500 µg L^{-1} foi usada para permitir a identificação direta dos TPs, sem necessidade qualquer método de extração ou pré-concentração antes das análises por LC-QTOF MS.

A degradação da NTZ (Figura 4) foi mais rápida em pH 2,8 em ambas as matrizes (água e efluente), atingindo mais de 90% de degradação em t_{30W} = 29 min (água) e t_{30W} = 59 min (efluente). Esse resultado era esperado, já que esse é o pH ótimo para a geração de •OH, o que foi corroborado pelo consumo completo de H_2O_2 em t_{30W} = 29 min em água e consumo superior a 80% após t_{30W} = 60 min em água. A formação mais eficiente de radicais •OH faz com que a degradação da NTZ se dê de forma mais rápida. O processo seguiu uma cinética de pseudo-primeira ordem em ambas as matrizes (Tabela 5). O pH da solução não foi afetado pelas condições da reação, mantendo-se entre 2,6 e 3,0 do início ao fim do tratamento.

Em pH 5,0 usando adição única de Fe^{2+}, as taxas de degradação da NTZ foram de 90,1% (água) e 46% (efluente) em t_{30W} = 104,5 min e 109,5 min, respectivamente. Usando a estratégia de adição múltipla de Fe^{2+} as taxas de degradação foram semelhantes: 93,7% (água) e 50% (efluente) atingidos após t_{30W} = 104,5 min e 109,5 min, respectivamente. Entretanto, esse resultado ainda é muito distante do alcançado em pH 2,8, indicando que a AM não permitiu aumentar significativamente a eficiência do processo SPF. Em contraste, Sanabria *et al.*[48] reportaram que a degradação de anastrazol e metotrexato passou de <10% e 50%, respectivamente, usando adição única, para 30% e 70%, respectivamente, usando adição

múltipla. Demonstrando assim, uma contribuição maior da estratégia de adição múltipla para a degradação desses fármacos. Em pH 5,0, ambos os processos (AU e AM) seguiram uma cinética de pseudo-primeira ordem em duas etapas, caracterizada por uma degradação rápida da NTZ nos primeiros minutos, seguida por uma degradação mais lenta no restante do tratamento (Tabela 5). O pH das soluções mostrou uma pequena variação ao longo do tratamento, apresentando valores finais entre 4 e 4,5 em ambos os casos.

Comparando os resultados de AU e AM de Fe^{2+} foi possível observar que a estratégia de usar múltiplas adições teve pouco efeito na degradação da NTZ, já que as taxas de degradação foram semelhantes nos dois casos. Isso também foi evidenciado pelo consumo similar de H_2O_2: aproximadamente 32 e 33 mg L^{-1} de H_2O_2 foram consumidos após t_{30W} = 104 min usando AU e AM, respectivamente, em água (Figura 4c e 4d). Em efluente, o consumo de H_2O_2 também foi semelhante, mas a condição usando AM apresentou um consumo cerca de 10% maior. Além disso, em todas as condições avaliadas, o perfil de ferro total dissolvido permaneceu constante, indicando que o ferro estava disponível para a reação Fenton durante todo o tratamento (Figura 4c e 4d).

Adicionalmente foram realizados experimentos controle para avaliar a hidrólise e complexação com ferro da NTZ. Esses experimentos foram realizados no mesmo reator, mesma concentrada de NTZ (1500 μg L^{-1}) e mesmo volume de solução (1L), conforme descrito em 3.3. Em ambos os casos, amostras foram coletadas em intervalos de tempo (0, 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120 minutos) e, posteriormente, analisadas por LC-QTOF MS. Não foi observada hidrólise nem formação de complexos Fe-NTZ (Figura 4e).

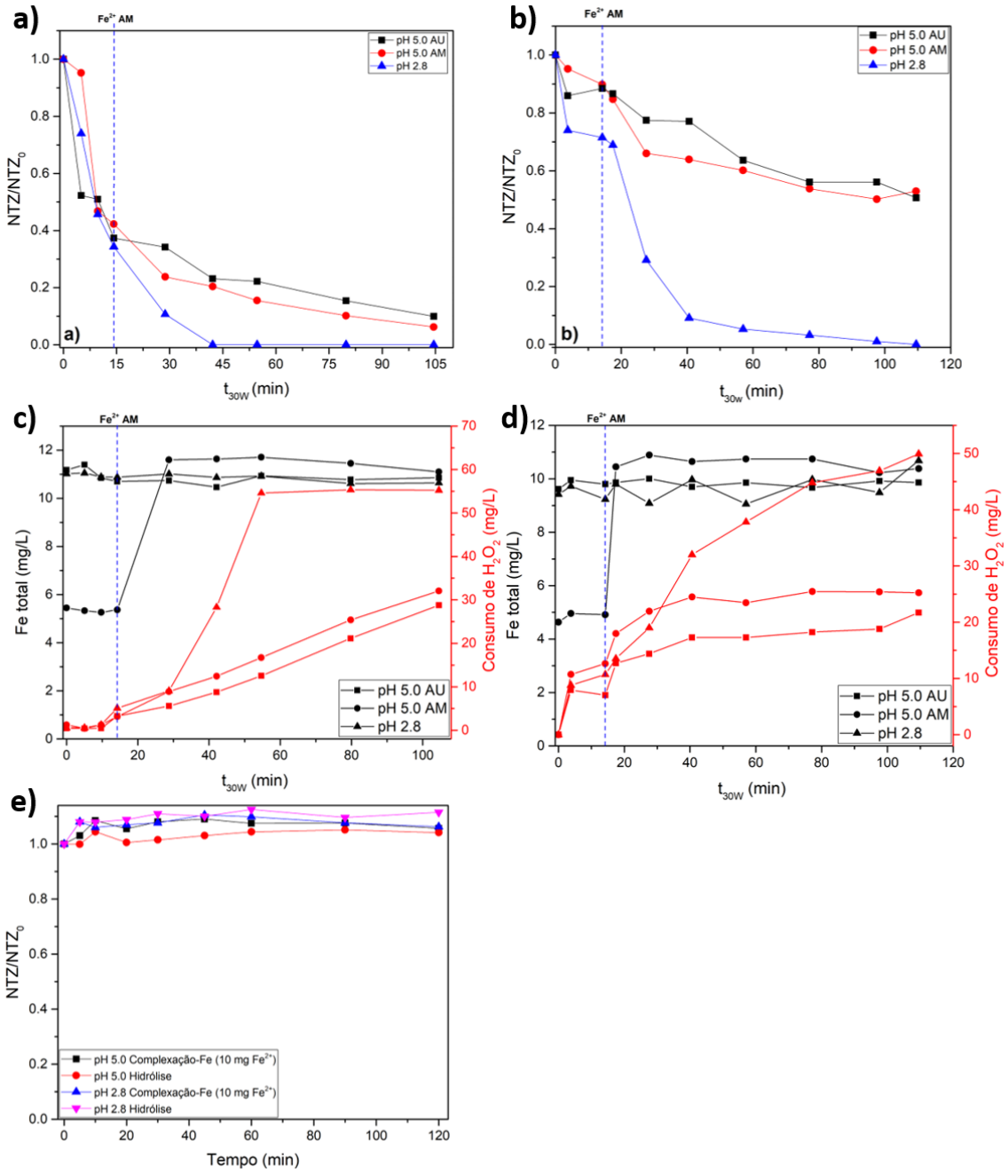


Figura 4. Degradação da NTZ por processo SPF usando diferente condições experimentais: a) água deionizada; b) efluente. Concentrações de Fe total (linha preta) e consumo de H_2O_2 (linha vermelha) durante os experimentos: c) água deionizada; d) efluente. e) Experimentos de hidrólise e complexação de Fe em pH 2.8 e pH 5.0 em água deionizada.

Tabela 5. Parâmetros cinéticos calculados para o processo SPF nas diferentes condições experimentais e matrizes investigadas.

Condição	Matriz	Modelo cinético	k_{1obs}/ min^{-1}	k_{2obs}/ min^{-1}	r^2
pH 2,8	Água	Pseudo primeira ordem	0.136	-	0.9895
	Efluente	Pseudo primeira ordem	0.0229	-	0.9419
pH 5,0 AU	Água	Pseudo primeira ordem em duas etapas	0.582	0.0185	0.9882
	Efluente	Pseudo primeira ordem em duas etapas	0.471	0.00547	0.9696
pH 5,0 AM	Água	Pseudo primeira ordem em duas etapas	0.1069	0.0114	0.9506
	Efluente	Pseudo primeira ordem em duas etapas	0.01108	$3.40x10^{-12}$	0.9068

5.1.2 Elucidação estrutural dos TPs gerados e proposição de caminho de degradação da NTZ

Os experimentos de SPF mostraram maior eficiência de degradação em pH 2,8, e que a adição múltipla de Fe^{2+} resultou apenas em uma pequena melhora na degradação da NTZ. Contudo, sabe-se que cada processo pode gerar diferentes TPs já que diferentes condições experimentais são usadas. Assim, a identificação dos TPs foi feita nas três condições (pH 2,8; pH 5,0 AU e pH 5,0 AM) para avaliar se TPs diferentes são gerados.

Para todas as condições de SPF investigadas, as análises LC-QTOF MS resultaram no aparecimento de cinco picos cromatográficos, correspondentes a cinco compostos desconhecidos (TP1-TP5) que eluiram antes da NTZ, indicando maior polaridade. É importante ressaltar que a TZN (metabólito da NTZ) também foi detectada, porém ela estava presente nas soluções padrão de NTZ, correspondendo a aproximadamente ~10% da área do pico de NTZ. Como mencionado anteriormente a TZN é formada a partir da hidrólise da NTZ, o que pode justificar a sua presença nas amostras. Além disso, o sinal da TZN foi monitorado durante todos os experimentos, porém nenhum aumento significativo foi observado. Dessa forma, a TZN não foi considerada TP já que não foi formada durante dos experimentos de SPF.

A Tabela 6 apresenta os dados completos de massas exata e acurada, fórmula neutra dos íons moleculares e fragmentos, erros de massa em ppm, DBE e tempos de retenção. A elucidação das estruturas dos TPs é uma tarefa complexa que requer a consideração de

diversos parâmetros para se propor a estrutura mais representativa. Para isso uma análise detalhada dos espectros de massas (Figuras 5 e 6) foi feita para auxiliar na proposição das estruturas. Isso permitiu obter o perfil de fragmentação de cada composto que foi usado nas proposições.

Tabela 6. Dados de massa exata e acurada da NTZ e TPs tentativamente identificados por LC-QTOF MS.

Composto	Composição Elementar (Neutra)	Massa acurada[142] (*m/z*)	Massa exata (*m/z*)	DBE[a]	mSigma	Erro (ppm)	t_R[b] (min)
NTZ	**$C_{12}H_9N_3O_5S$**	**308.0335**	**308.0336**	**9.5**	**10.2**	**-0.6**	**10.3**
NTZ F1	$C_{12}H_9N_3O_5SNa$	330.0157	330.0155	9.5	9.5	0.3	
NTZ F2	$C_{10}H_9N_3O_4SNa$	290.0216	290.0206	10.5	n.a.	-3.6	
NTZ F3	$C_{10}H_7N_3O_4S$	266.0228	266.023	8.5	9.3	0.6	
NTZ F4	$C_{10}H_5N_3O_3S$	248.0122	248.0124	9.5	64.6	0.9	
NTZ F5	$C_9H_6O_3$	163.0386	163.039	6.5	10	2	
NTZ F6	$C_3H_3N_3O_2S$	146.0018	146.0019	3.5	6.3	0.8	
NTZ F7	$C_7H_4O_2$	121.0285	121.0284	5.5	4.4	-0.5	
TP1	**$C_9H_{10}NO_3$**	**180.0656**	**180.0655**	**5.5**	**58.5**	**-0.7**	**5.2**
TP1 F1	$C_9H_9NNaO_3$	202.0472	202.0475	5.5	4.1	1.3	
TP1 F3	$C_7H_4O_2$	121.0285	121.0284	5.5	7.4	-0.5	
TP1 F4	$C_7H_7NO_2$	138.055	138.055	4.5	9.2	-0.6	
TP2	**$C_{10}H_{10}N_2O_4$**	**223.0712**	**223.0713**	**6.5**	**10.3**	**0.7**	**6.3**
TP2 F1	$C_{10}H_{10}N_2O_4Na$	245.0532	245.0533	6.5	2	0.5	
TP2 F2	$C_8H_8N_2O_3$	181.0606	181.0608	5.5	15.2	0.8	
TP2 F3	$C_7H_7NO_2$	138.0551	138.055	4.5	17.3	-0.8	
TP2 F4	$C_7H_4O_2$	121.0286	121.0284	5.5	1.7	-1.4	
TP2 F5	$C_{20}H_{20}N_4NaO_8$	467.1175	467.1173	12.5	-0.3	3.5	
TP2 F6	$C_{20}H_{20}N_4O_8$	445.1357	445.1354	12.5	-0.6	3.5	
TP3	**$C_{12}H_{11}N_3O_4S$**	**294.0545**	**294.0543**	**8.5**	**4.4**	**-0.7**	**6.6**
TP3 F1	$C_{12}H_{11}N_3O_4Na$	316.0365	316.0362	8.5	17.3	-0.7	
TP3 F2	$C_{10}H_9N_3O_3S$	252.0436	252.0437	7.5	8.6	0.4	
TP3 F3	$C_{10}H_8N_3O_2S$	235.0409	235.041	8	12.2	0.5	
TP3 F4	$C_9H_6O_3$	163.039	163.039	6.5	7.7	-0.1	
TP3 F5	$C_3H_5N_3OS$	132.0227	132.0226	2.5	15.1	-0.4	
TP3 F6	$C_7H_4O_2$	121.0286	121.0284	5.5	9.1	-1.3	
TP4	**$C_{11}H_{10}N_2O_5$**	**251.0664**	**251.0662**	**7.5**	**4.8**	**-0.6**	**7.1**
TP4 F1	$C_{11}H_{10}N_2O_5Na$	273.0485	273.0482	7.5	12.7	-1	
TP4 F2	$C_{10}H_7NO_4Na$	228.0265	228.0267	7.5	10	0.8	
TP4 F3	$C_9H_8N_2O_4$	209.0559	209.0557	6.5	37.2	-1	
TP4 F4	$C_9H_9NO_3Na$	202.0469	202.0475	5.5	75.3	2.7	

TP4 F5	$C_8H_5NO_3$	164.0347	164.0342	6.5	77.9	-2.7	
TP4 F6	$C_7H_4O_2$	121.0287	121.0284	5.5	2	-2.4	
TP5	**$C_{12}H_{11}N_3O_8S_2$**	**390.007**	**390.006**	**8.5**	**8.1**	**-2.4**	**7.5**
TP5 F1	$C_{12}H_{10}N_3O_8S_2$	411.9889	411.988	8.5	18.7	-2.1	
TP5 F2	$C_{11}H_9N_2NaO_6S_2$	351.9811	351.9794	8	57.4	-4.9	
TP5 F3	$C_{10}H_{10}N_3O_7S_2$	347.9953	347.9955	8.5	9.4	0.5	
TP5 F4	$C_{11}H_7N_2NaO_5S_2$	333.9704	333.9689	9	138	-4.7	
TP5 F5	$C_{12}H_9N_3NaO_5S$	330.0154	330.0155	9.5	8.5	0.5	
TP5 F6	$C_{11}H_{10}NO_6S$	284.0222	284.0223	7.5	76.7	0.3	
TP5 F7	$C_9H_7O_3$	163.0388	163.039	6.5	4	1	
TP5 F8	$C_7H_5O_2$	121.0284	121.0284	5.5	5.3	-0.4	

[a]DBE = equivalência de dupla ligação ou índice de deficiência de hidrogênio; [b]t_R = tempo de retenção.

Adicionalmente mecanismos de formação foram propostos para os TPs tentativamente identificados e serviram para corroborar as estruturas propostas, os mesmos estão apresentados na Figura 7. A degradação da NTZ sob condições oxidativas, seguiu uma via principal levando a formação do TP4 e em seguida o TP2 e TP1. O mecanismo envolveu inicialmente a adição de um radical hidroxila na porção deficiente em elétrons da NTZ (anel tiazol). O produto hidroxilado resultante passou então por uma reação de abertura de anel, com clivagem da ligação C–S, como resultado da formação de uma ligação C=O mais forte. Esse mecanismo foi corroborado pelo desaparecimento do fragmento característico da NTZ, que correspondente ao anel tiazol (*m/z* 146.006, $C_3H_3N_3O_2S$) no espectro de massas do TP4 (Figura 6b). O produto resultante da abertura do anel passou por uma segunda reação de hidroxilação, seguida por uma reação de quebra da ligação C–C, levando à formação do TP4 (*m/z* 251.0661, $C_{11}H_{10}N_2O_5$). Sob as condições oxidativas fornecidas pelo meio reacional, a reação não parou e o TP4 reagiu com um radical hidroxila em um processo de abstração de hidrogênio (C–H), resultando na formação de um radical formila, que se recombinou com outro radical hidroxila para produzir um derivado de ácido carbâmico. Esse derivado de ácido carbâmico era suscetível à hidrólise em meio ácido, levando à formação de TP2 *(m/z* 223.0710). A repetição desse processo de abstração de hidrogênio (C–H), recombinação radicalar e hidrólise levou à formação de TP1 (*m/z* 180.0649). O mecanismo proposto sugeriu a formação inicial do TP4, seguida de sua degradação para gerar os TP2 e TP1.

Outros dois TPs (TP3 e TP5) resultaram de reações com o $NaHSO_3$ usado para eliminar o H_2O_2 residual e interromper o processo de degradação. Essa reação entre TPs e $NaHSO_3$ já foi reportada na literatura[96,143]. O TP5 apresentou íon molecular com *m/z* 390.0070 e formula molecular sugerindo a presença dois átomos de enxofre (enquanto a NTZ apresenta apenas um). Ao analisar o perfil de fragmentação nos espectros de massa (Figura 6c), propôs-se que a estrutura do TP5 resultava da adição do ânion metabissulfito a carbonila do grupo amida da NTZ, levando à formação do equivalente a um aduto de bissulfito, com *m/z* calculado de 390.0060, coincidindo exatamente com o valor de *m/z* experimental o íon molecular.

Por fim, a estrutura do TP3 (*m/z* 294.0543) foi investigada, o espectro de massas (Figura 6a) evidenciou a ausência do fragmento do anel nitro-tiazol (m/z 146.006, $C_3H_3N_3O_2S$), característico da NTZ, e presença do fragmento *m/z* 132.0227 ($C_3H_5N_3OS$), indicando a perda de um átomo de oxigênio no grupo nitro do fragmento *m/z* 146. A análise detalhada do perfil de fragmentação e das condições reacionais permitiu a identificação do TP 3 como um derivado hidroxilamina, resultante da redução da função nitro da NTZ pelo $NaHSO_3$. O mecanismo de formação desse TP ocorre inicialmente com o ataque do ânion bissulfito ao oxigênio eletrofílico do grupo nitro, seguido pela formação de sulfato e do derivado correspondente nitroso. Em condições ácidas, um segundo equivalente de bissulfito reage com o composto nitroso protonado, com posterior hidrólise produzindo o TP3 como produto final.

É importante destacar que o TP3 e TP5 não foram formados diretamente pelo processo SPF, mas sim devido a presença do $NaHSO_3$ usado para interromper a degradação e permitir a avaliação da degradação da NTZ e a identificação dos TPs. Dessa forma, a formação desses compostos (TP3 e TP5) não é esperada em um cenário real em que o SPF seja aplicado como tratamento em uma ETE. Entretanto, esse resultado possibilitou a observação indireta de TPs potenciais que seriam gerados se condições experimentais redutivas fossem aplicadas durante os processos de tratamento. Essas observações estão de acordo com o reportado por de Yazdanbakhsh *et al.*[144] para a degradação de um corante (Amarelo Ácido 17) em meio aquoso utilizando o processo redutivo avançado (ARP) com aditionita/UV-C.

a)

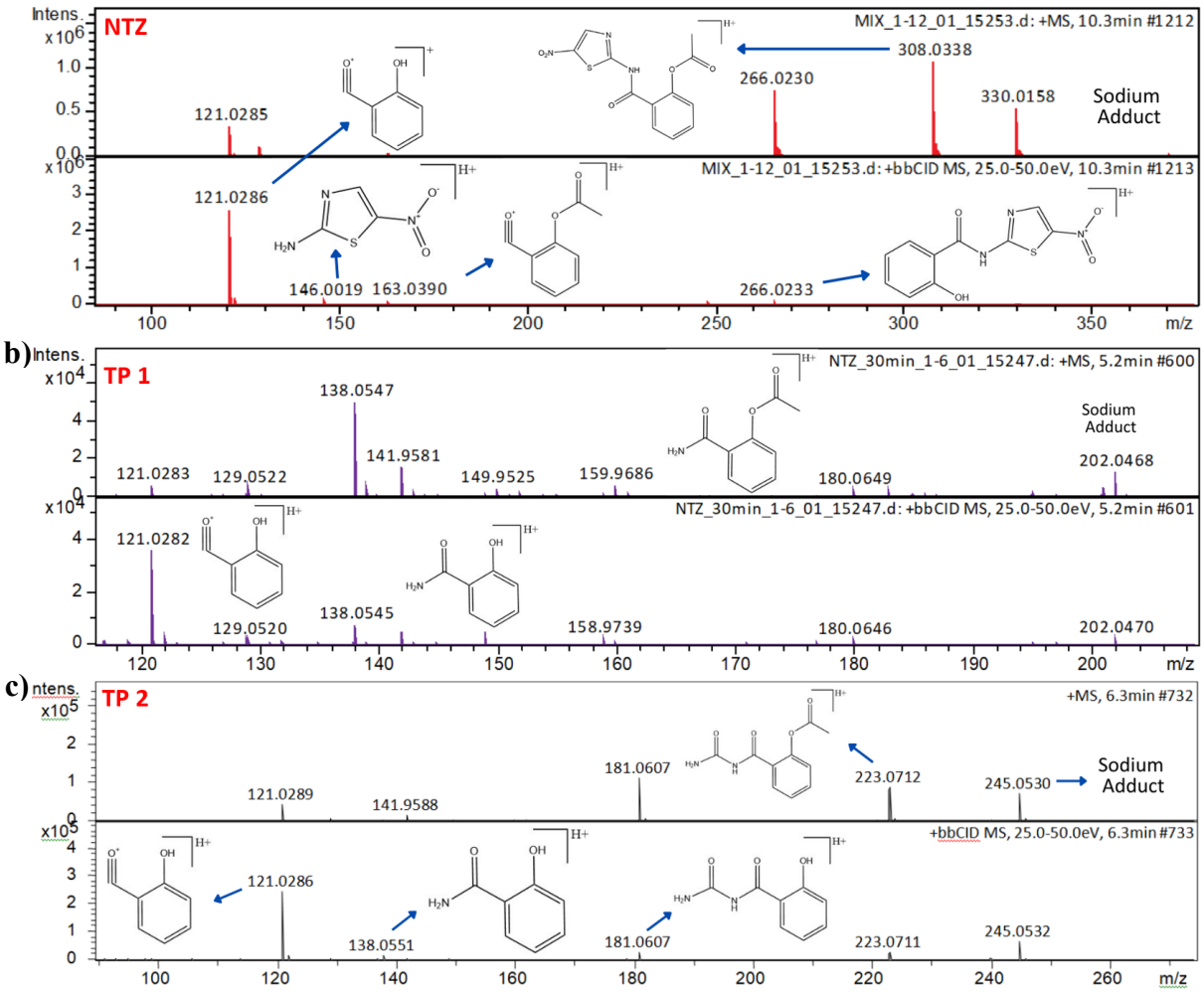


Figura 5. Espectros de massas e perfis de fragmentação da NTZ, TP1 e TP2.

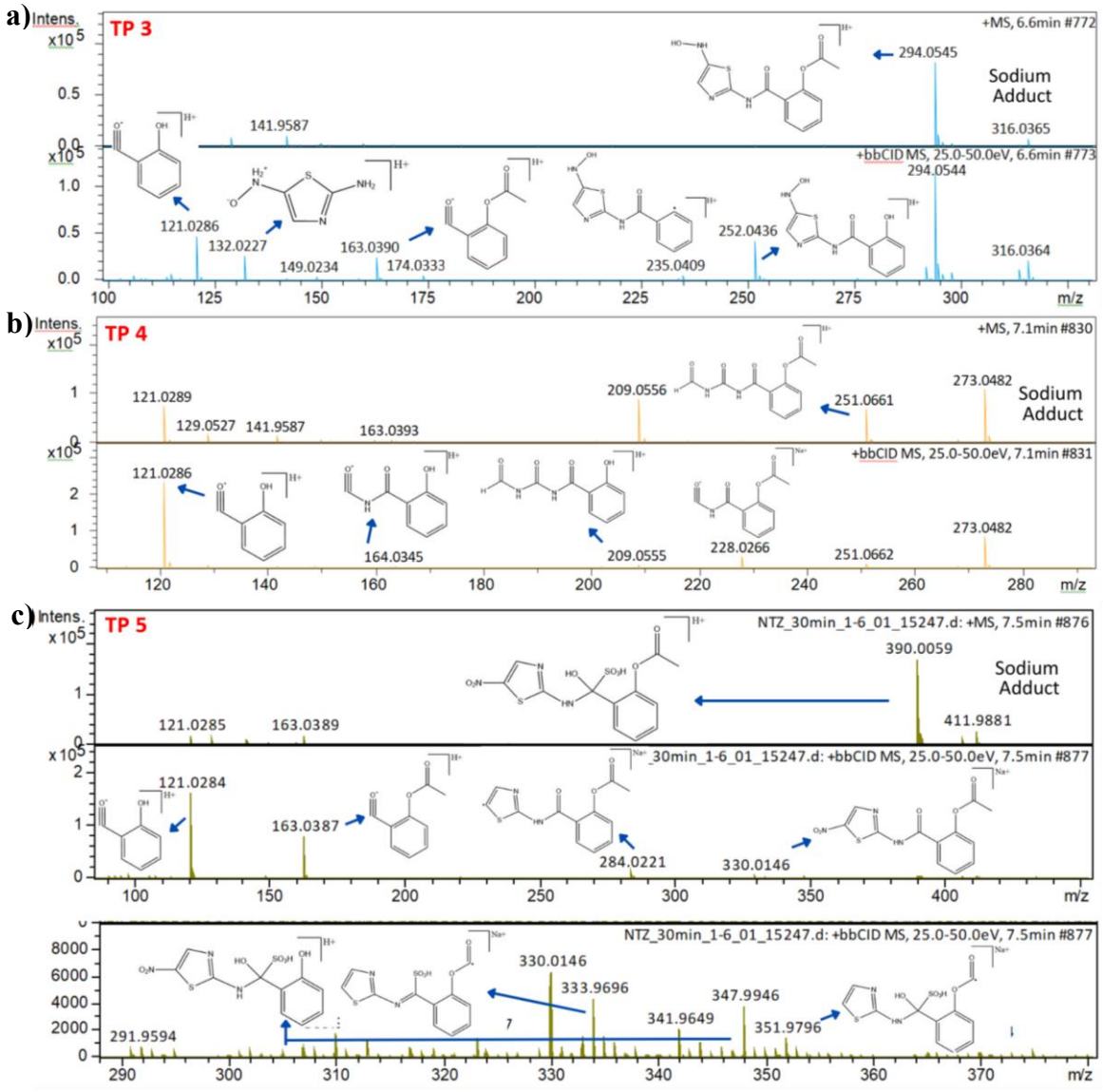


Figura 6. Espectros de massas e perfis de fragmentação do TP3, TP4 e TP5.

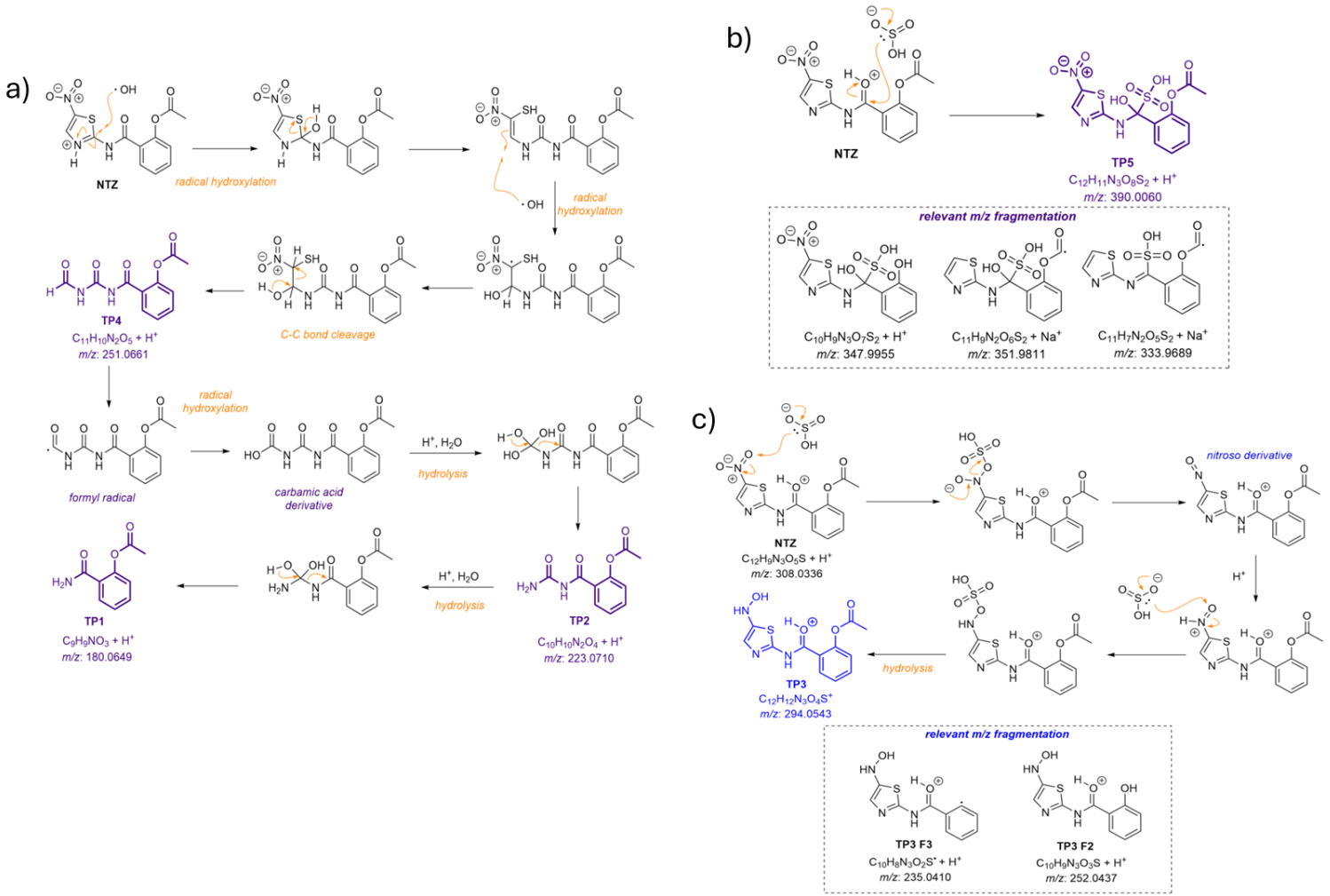


Figura 7. Caminho de degradação proposto para a NTZ durante o processo SPF: a) Formação dos TPs 1, 2 e 4; b) Formação do TP 5; c) Formação do TP 3.

Finalmente, os perfis de aparecimento e desaparecimento dos picos cromatográficos, nos diferentes tempos monitorados, permitiram acompanhar perfil temporal de degradação de cada TP durante o tratamento por SPF. A Figura 8 apresenta os perfis das áreas dos TPs, normalizadas pela área inicial da NTZ, ao longo do processo de SPF em água nas três condições investigadas. Já a Figura 9 mostra os resultados correspondentes aos mesmos experimentos realizados em efluente. Os TPs 1, 4 e 5 foram detectados apenas em água. TP5, que corresponde ao aduto de bissulfito da NTZ, foi o TP formado em maior proporção nas três condições, apresentando formação máxima já nos minutos iniciais de tratamento. Em pH 2,8, TP5 foi completamente degradado em t_{30W} = 54 min, em pH 5 (AU ou AM), por outro lado, persistiu até o final do tratamento. TP3 teve comportamento semelhante em água, sendo formado em proporção máxima nos primeiros minutos de tratamento e apresentando degradação máxima ao final do tratamento em pH 2.8, enquanto em pH 5,0 (AU ou AM) a degradação foi menor e o TP permaneceu praticamente constante até o final do tratamento. Em pH 2,8, os TPs 4, 2 e 1 atingiram máximos em t_{30W} = 42 min, seguidos de leve redução (TP4, TP2), enquanto TP1 apresentou um leve aumento ao longo do tratamento. Em pH 5,0, (AU e AM) esses TPs seguiram uma tendência diferente e todos aumentaram em proporção ao longo do tratamento.

O comportamento dos TPs 2 e 3, foi um pouco diferente em efluente em relação ao em água, porém com algumas similaridades. O TP3 foi degradado mais facilmente em pH 2,8 na matriz de água e o mesmo comportamento foi observado em efluente. Entretanto, a degradação desse TP ao final do tratamento foi maior em efluente. Considerando o pH 5.0 (AU ou AM) a degradação também final também foi maior em efluente, sendo possível observar um perfil decrescente (após atingir o máximo) no sinal do TP ao longo do tempo, em contraste com o perfil praticamente constante observado em água. O TP2 também teve um comportamento persistente em efluente, assim como em água. O perfil temporal desse TP indica que o mesmo foi constantemente formado em pH 5,0 (AU ou AM), apresentando um comportamento crescente até o fim do tratamento, quando atingiu seu máximo. Em pH 2,8 o comportamento foi similar, entretanto, o sinal atingiu um máximo em $t_{30w} \sim 40$ min, permanecendo constante até o final do tratamento.

Em resumo, considerando os perfis temporais dos TPs, a degradação por SPF em pH 2,8 promoveu maior remoção dos TPs. Sendo que a maioria deles (exceto o TP1 em água e o TP2 em efluente), apresentou uma tendência de diminuir ao final do tratamento. Porém os TPs 2 e 4 ainda estavam presentes em grande proporção ao final do tratamento, indicando que o tempo empregado foi adequado pra remover de forma eficiente a NTZ, mas não seus TPs. Em pH 5,0, para ambas as condições experimentais (AU e AM), os TPs apresentaram padrões semelhantes de aparecimento/desaparecimento e taxas de degradação até o final do experimento. Isso mostra que a estratégia de adição múltipla de Fe^{2+} não afetou significativamente a formação ou remoção dos TPs. Além disso, alguns TPs aumentaram continuamente, indicando (assim como em pH 2,8) a necessidade de tempos de tratamento mais longos para a remoção desses compostos no efluente tratado.

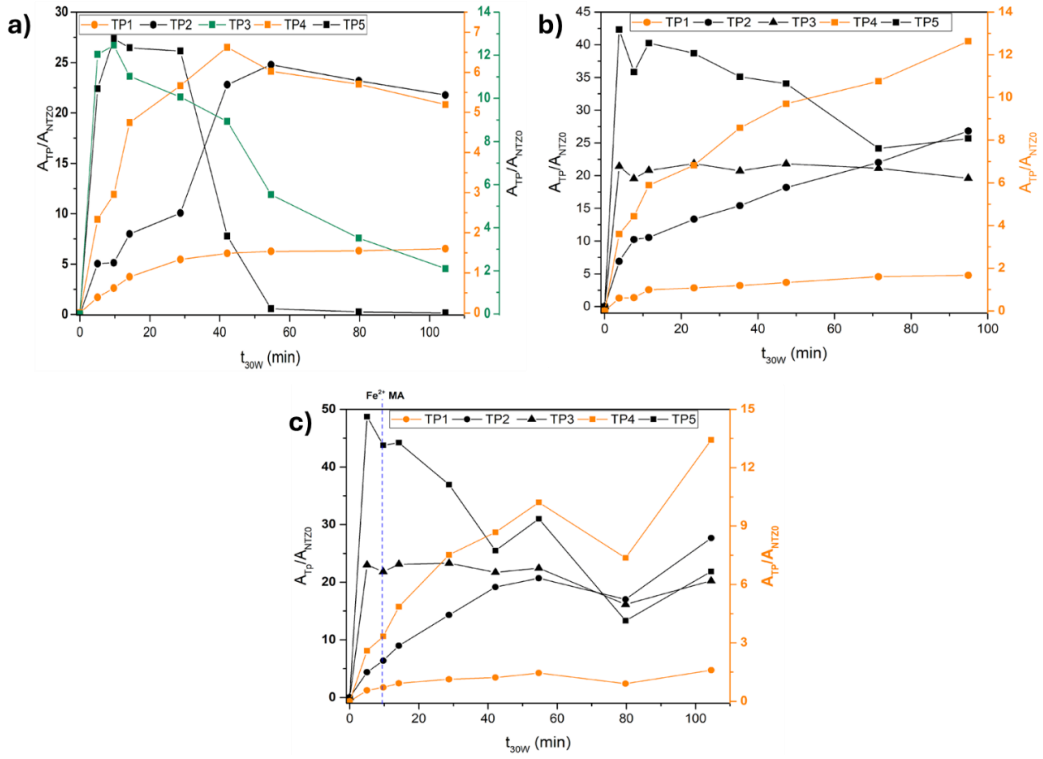


Figura 8. Perfil temporal de degradação dos TPs detectados por LC-QTOF MS durante os experimentos de SPF em água. Condições iniciais: $[NTZ]_0$ = 1500 µg L^{-1}; $[H_2O_2]$ = 50 mg L^{-1} e $[Fe^{2+}]$ = 10 mg L^{-1} a) pH 2,8; b) pH 5,0 AU; c) pH 5,0 AM.

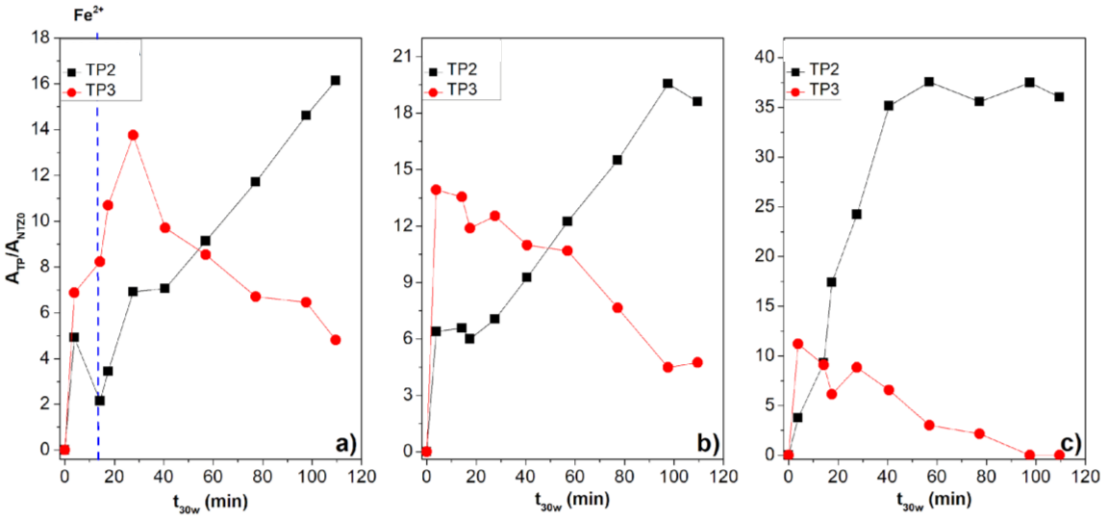


Figura 9. Perfil temporal de degradação dos TPs detectados por LC-QTOF MS durante os experimentos de SPF em efluente. Condições iniciais: $[NTZ]_0$ = 1500 µg L^{-1}; $[H_2O_2]$ = 50 mg L^{-1} e $[Fe^{2+}]$ = 10 mg L^{-1} a) pH 2,8; b) pH 5,0 AU; c) pH 5,0 AM.

5.1.3 Avaliação dos riscos à saúde humana e destino ambiental usando predições in silico (Q)SAR

Os TPs são compostos desconhecidos que ainda podem estar presentes mesmo após tratamentos avançados, como evidenciado nesse trabalho. Seus efeitos sobre seres humanos e o meio ambiente não são completamente compreendidos, e sua ecotoxicidade/destinos ambientais e riscos à saúde humana ainda não foram avaliados experimentalmente. Portanto, ferramentas *in silico* foram empregadas para predizer os riscos associados aos TPs elucidados nesse trabalho. Diferentes *endpoints* foram avaliados: biodegradabilidade, persistência (tempo de meia-vida em água), mobilidade, PBT, STP *total removal*, ligação ao receptor de estrogênio, mutagenicidade e carcinogenicidade. Os resultados para cada parâmetro estão disponíveis na Tabela 7.

As predições *in silico* de biodegradabilidade foram baseadas no modelo BIOWIN 5, no qual valores superiores a 0,5 indicam compostos biodegradáveis. A Figura 10 apresenta os resultados obtidos para este parâmetro, além de persistência (meia-vida), mobilidade e PBT. Os resultados indicaram que apenas o TP1 foi classificado como biodegradável (valor BIOWIN 5 = 0,57). NTZ, TP2, TP3, TP4 e TP5 apresentaram valores < 0,5 e foram considerados não biodegradáveis. TP5 apresentou o menor valor (-0,2233),

sendo, portanto, o menos biodegradável entre os compostos analisados. Os resultados para a avaliação da mobilidade mostraram que TP1, TP2, TP4 e TP5 são altamente móveis, enquanto NTZ e TP3 foram considerados moderadamente móveis. O fato de esses compostos apresentarem maior mobilidade indica que podem ser lixiviados para águas subterrâneas com mais facilidade e como consequência oferecem maior risco de contaminação ambiental. Para esse *endpoint* é possível concluir que o tratamento por SPF resultou em TPs com características mais preocupantes que o composto de partida, e deve servir como alerta para a presença desses TPs ao final do tratamento. A persistência dos compostos foi estimada como a meia-vida (em dias) na água, segundo os critérios de dos Santos e Nardocci[138]. Com base nesses critérios, TP1, TP2 e TP4 foram classificados como não persistentes; NTZ e TP3 como moderadamente persistentes; e TP5 como persistente. Para esse *endpoint* o resultado oposto foi observado e a maioria dos TPs apresentou persistência igual ou menor que a NTZ, portanto oferecendo menos riscos ao meio ambiente que o composto de partida. A avaliação do *endpoint* PBT (persistência, bioacumulação e toxicidade) mostrou que a NTZ e todos os TPs gerados são não PBT.

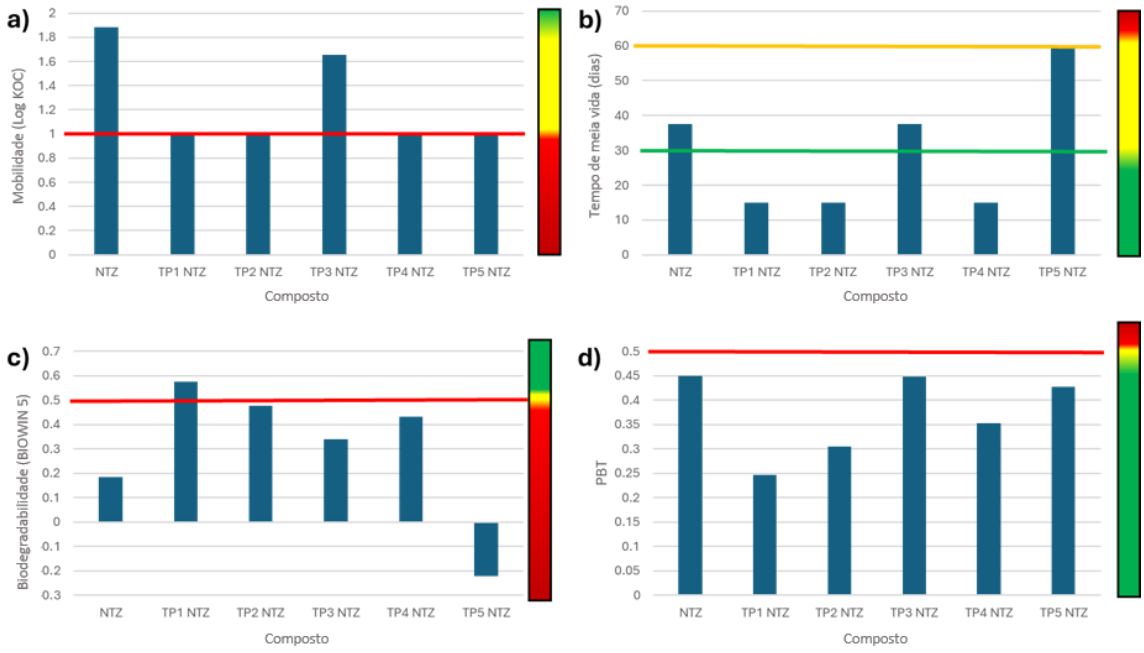


Figura 10. Predições *in sílico* por (Q)SAR para os TPs identificados: (a) mobilidade; (b) meia-vida; (c) biodegradabilidade; e (d) PBT. Os limites nas cores vermelha, amarela e

verde representam a classificação de cada parâmetro: maior preocupação (vermelho), menor preocupação (verde) e valores de preocupação intermediaria (amarelo)

O *endpoint* STP *total removal* prevê o comportamento de um composto em uma estação de tratamento de esgoto empregando lodo ativado, com variação dependendo do destino do composto em cada etapa da planta. As predições mostraram remoção inferior a 3% para a NTZ e todos os TPs, indicando que o tratamento convencional com lodo ativado não é eficaz para eliminar esses compostos. Este resultado é importante, especialmente para a NTZ, pois demonstra que esse fármaco não seria removido por tratamento convencional e reforça a necessidade de tratamentos mais eficientes para a degradação adequada desse composto, como o processo SPF.

Com relação ao risco à saúde humana, a predição da ligação ao receptor de estrogênio foi feita com base em diferentes bases de dados e abordagens. Os critérios de classificação estão disponíveis no site do Laboratory of Mathematical Chemistry (T. Schultz, ER binding, 2011). Todos os compostos (NTZ e TPs) foram preditos como não ligantes ao receptor de estrogênio. Os resultados da avaliação de mutagenicidade para a NTZ e seus TPs indicou que TP1 é não mutagênico, com boa confiabilidade, enquanto o TP2 também é não mutagênico, mas com menor confiabilidade (0,425). Todos os demais compostos (NTZ, TP3, TP4 e TP5) foram preditos como mutagênicos, porém com baixa confiabilidade (valores < 0,5). Por fim, a carcinogenicidade foi avaliada por quatro modelos distintos sendo os valores de 0,0 a 0,4 indicativo de não carcinogenicidade, com boa confiabilidade e valores de 0,7 a 1,0 indicativo de carcinogenicidade, com boa confiabilidade. Com base nesses critérios a NTZ e o TP5 foram classificados como carcinogênicos, com boa confiabilidade, enquanto o TP1, TP2, TP3 e TP4 foram classificados como possivelmente não carcinogênicos (scores fora da faixa de boa confiabilidade).

Considerando todos os *endpoints* avaliados, o TP identificado como sendo de maior preocupação foi o TP5, que foi predito como persistente, menos biodegradável que os demais TPs e a NTZ, altamente móvel, carcinogênico (com boa confiabilidade) e mutagênico (com baixa confiabilidade). O composto que pode ser considerado de menor preocupação foi o TP1, pois, embora tenha sido predito como altamente móvel, os

resultados indicaram que ele é não persistente, é biodegradável, não mutagênico (com boa confiabilidade) e possivelmente não carcinogênico. Por fim, predições *in silico* através de diferentes modelos (Q)SAR foram obtidas, com boa confiabilidade, para a NTZ e seus TPs. Entretanto os métodos empregados podem ser aprimorados à medida que novos dados experimentais se tornem disponíveis. Apesar da necessidade de melhorias, a abordagem adotada pode ser considerada válida, pois foi capaz de fornecer informações sobre diversas características toxicológicas relevantes para a saúde humana e a segurança ambiental, para compostos que ainda não haviam sido previamente estudados.

Tabela 7. Resultados das predições *in sílico* por (Q)SAR para a NTZ e TPs.

Composto	Mobilidade (Log KOC)	Meia vida em água (Dias)	Biodegradabilidade (BIOWIN 5)	STP Total removal (%)	Ligação ao receptor de estrogênio	PBT	Scores mutagênicos/ não mutagênicos	Score carcinogênico
NTZ	1.884	37.5	0.18	2.14	0	0.45	0.45/0.05	0.825
TP1 NTZ	1	15	0.57	1.85	0	0.247	0/0.75	0.425
TP2 NTZ	1	15	0.48	1.86	0	0.305	0.05/0.425	0.5
TP3 NTZ	1.656	37.5	0.34	1.85	0	0.448	0.15/0.15	0.525
TP4 NTZ	1	15	0.43	1.86	0	0.352	0.3/0.1	0.5
TP5 NTZ	1	60	-0.22	1.85	0	0.427	0.15/0.05	0.7

5.2 Degradação do mix de fármacos e identificação tentativa dos TPs gerados por SPF

5.2.1 Degradação dos fármacos em água deionizada e efluente hospitalar

Antes dos experimentos de SPF foram realizados experimentos controle em água para avaliar a contribuição fotólise e sua combinação com Fe^{2+} e H_2O_2 (luz solar + Fe^{2+} e luz solar + H_2O_2) na remoção dos microcontaminantes, conforme apresentado na Figura 11. Os resultados mostraram que a AZT e o PCT praticamente não foram afetados pela luz solar, enquanto a HCQ apresentou uma redução de 30% após t_{30w} = 128 min. Por outro lado, ADEX, NTZ e DIP se mostraram fotossensíveis, apresentando reduções de 70%, 90% e 99% após t_{30w} = 128 min. Os comportamentos da DIP e PCT são semelhantes aos já reportados por Lumbaque *et al.* (2019)[145]. Na presença de H_2O_2 e Fe^{2+} foi possível ver um efeito mais acentuado para o PCT atingindo uma remoção de cerca de 70%, para a AZT e

a HCQ o efeito foi menor aumentando em cerca de 20% sua remoção, já NTZ, ADEX e DIP sofreram pouca influência da adição dos reagentes. Essas reduções podem ser resultado da reação direta com H_2O_2, que nas concentrações utilizadas é capaz de reagir diretamente com os fármacos provocando sua oxidação [146].

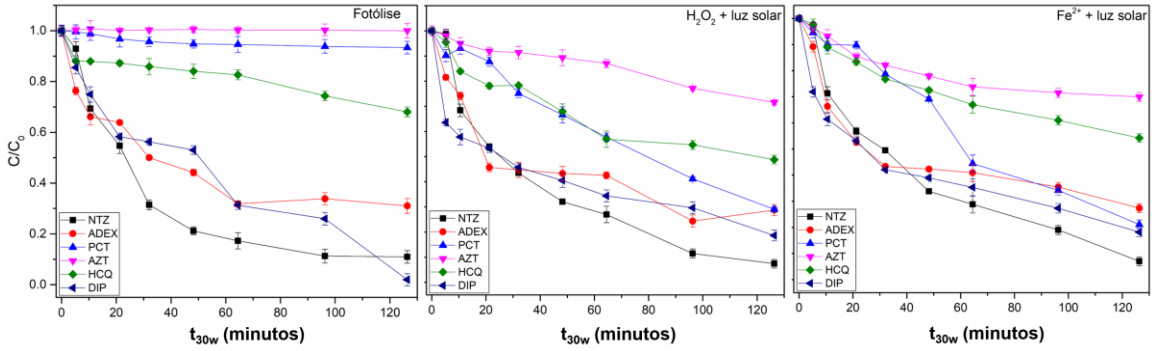


Figura 11. Experimentos de a) fotólise, b) H_2O_2 + luz solar e c) Fe^{2+} + luz solar, realizados em água. [fármacos] = 100 µg L^{-1}, massa Fe^{2+} = 10 mg, massa H_2O_2 = 50 mg.

A degradação dos fármacos por SPF foi realizada em matrizes de água deionizada e efluente hospitalar, durante t_{30W} = 126,3 min (água) e t_{30W} = 133,5 min (efluente). Três abordagens foram avaliadas: pH 2,8 (SPF clássico), com AU de Fe^{2+}, e pH 5,0 (SPF próximo ao neutro), com AU ou AM de Fe^{2+}. As concentrações dos reagentes de Fenton foram otimizadas em um estudo anterior [87].

Para cada fármaco, a degradação na concentração de 100 µg L^{-1} em água deionizada foi semelhante para as três abordagens, com rápida redução nos primeiros minutos de tratamento (Figura 12). Em todas as condições, foi observada uma degradação ligeiramente mais lenta para HCQ e AZT, com remoção >80% após t_{30W} = 21 min, enquanto DIP, ADEX, PCT e NTZ atingiram >80% de remoção em t_{30W} < 10 min. Para as condições de pH 2,8 e pH 5,0 AU, houve consumo de até 20% de H_2O_2 nos primeiros minutos (t_{30W} = 21 min), enquanto o consumo foi ligeiramente menor (13%) na condição pH 5,0 AM (Figura 12d). No entanto, nesse ponto, apenas uma alíquota de 5 mg L^{-1} de Fe^{2+} havia sido adicionada no caso de AM, o que pode explicar os diferentes padrões de consumo. Isso também pode justificar a degradação mais lenta da AZT nos primeiros minutos sob AM, evidenciando sua maior recalcitrância em relação aos demais compostos. A persistência da AZT também foi observada por Fiorentino *et al.* [35], que aplicaram SPF para degradação de

antibióticos, obtendo apenas 24% de remoção após três horas em efluente real. Durante o restante do experimento, o consumo de H_2O_2 seguiu tendências distintas: 93% (pH 2,8), 70% (pH 5,0 AM) e 60% (pH 5,0 AU). Como os fármacos foram majoritariamente degradados nos primeiros 21 minutos, o consumo posterior de H_2O_2 pode estar relacionado à degradação dos TPs gerados (ver Seção 5.2.2). Devido à rápida degradação, não foi possível avaliar adequadamente a cinética em água, pela limitação de dados para ajuste.

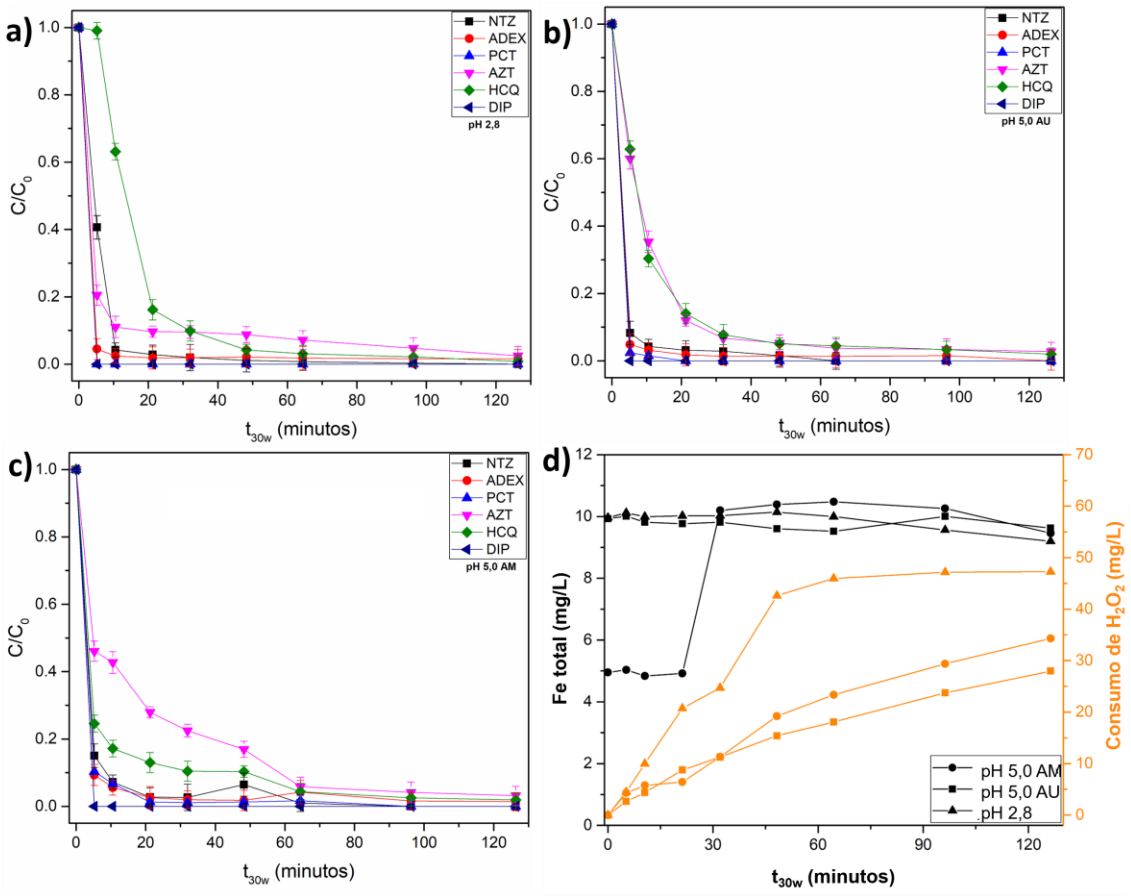


Figura 12. Degradação dos fármacos em água pelo processo SPF sob diferentes condições: a) pH 2.8, AU; b) pH 5.0, AU; c) pH 5.0, AM. d) Fe total e consumo de H_2O_2.

A eficiência do tratamento diminuiu drasticamente para a maioria dos compostos em efluente, devido à complexidade da matriz (Figura 13a–c). A DIP foi a única exceção e foi completamente removida após t_{30W} = 5 min em todas as condições. Os resultados mostraram maior eficiência de degradação em pH 2,8 (Figura 13). Nessa condição, PCT e NTZ foram os compostos mais facilmente removidos, com taxas de eliminação >80% após t_{30W} = 133 min, seguindo cinética de pseudo-primeira ordem (k_{obs} = 0,00678 min^{-1}, r^2 =

0,9957) e cinética de pseudo-primeira ordem em duas etapas (k_{1obs} = 2009 min^{-1} e k_{2obs} = 0,0112 min^{-1}, r^2 = 0,9732), respectivamente. ADEX, AZT e HCQ apresentaram maior recalcitrância, com remoções de aproximadamente 70% após t_{30W} = 133 min. A degradação de ADEX (k_{obs} = 0,00183 min^{-1}, r^2 = 0,9652) e AZT (k_{obs} = 3,91 × 10^{-5} min^{-1}, r^2 = 0,9719) seguiu cinética de pseudo-primeira ordem, enquanto HCQ (k_{1obs} = 0,119 min^{-1} e k_{2obs} = 0,00628 min^{-1}, r^2 = 0,9517) seguiu cinética de duas etapas. O H_2O_2 residual foi de 40%, e o ferro dissolvido total permaneceu constante ao longo dos experimentos (Figura 13d). Para todos os fármacos, as condições em pH 5,0 (AU ou AM) apresentaram taxas de eliminação semelhantes (Figuras 13b e 13c), com remoção máxima de 68%, semelhante ao observado utilizando a condição de AU. Além disso, o uso de AM não afetou o consumo de H_2O_2, com ambas as abordagens resultando em cerca de 60% de H_2O_2 residual após t_{30W} = 133 min (Figura 13d). Nessas condições, a degradação dos fármacos seguiu diferentes modelos cinéticos, Tabela 8.

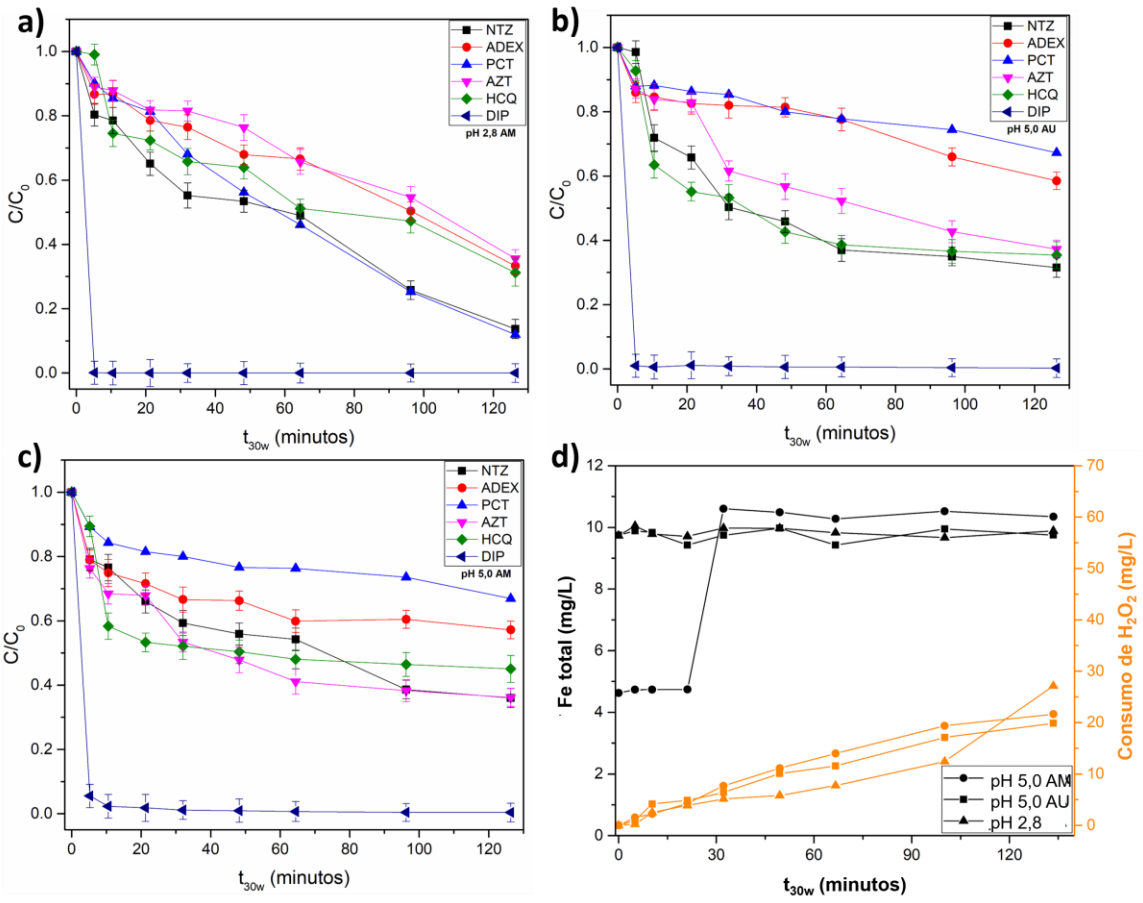


Figura 13. Degradação dos fármacos em efluente hospitalar pelo processo SPF sob diferentes condições: a) pH 2.8, AU; b) pH 5.0, AU; c) pH 5.0, AM. d) Fe total e consumo de H_2O_2.

Tabela 8. Parâmetros cinéticos obtidos para os fármacos em diferentes pHs em matriz de efluente hospitalar.

Analito	Efluente				
	pH 2.8				
	Modelo	k_{1obs}	k_{2obs}	y_0	r^2
ADEX	Pseudo 1º ordem + y_0	0.00183	-	-1.73	0.9652
AZT	Pseudo 1º ordem + y_0	3.91 x10^{-5}	-	-0.0108	0.972
DIP	-	-	-	-	-
HCQ	Pseudo 1º ordem em 2 etapas	0.119	0.00628	-	0.9518
NTZ	Pseudo 1º ordem em 2 etapas	2009.0	0.0112	-	0.9736

PCT	Pseudo 1º ordem + y_0	0.00680	-	-0.465	0.9957
	pH 5.0 AM				
ADEX	Pseudo 1º ordem em 2 etapas	0.2330	0.00191	-	0.9814
AZT	Pseudo 1º ordem em 2 etapas	0.1830	0.05590	-	0.9653
DIP	-	-	-	-	-
HCQ	Pseudo 1º ordem em 2 etapas	0.1120	7.77×10^{-4}	0.00628	0.9475
NTZ	Pseudo 1º ordem em 2 etapas	0.2070	0.00575	-	0.9855
PCT	Pseudo 1º ordem em 2 etapas	0.2050	0.00157	-	0.9916
	pH 5.0 AU				
ADEX	Pseudo 1º ordem + y_0	7030.0	-	2.97×10^{-5}	0.7968
AZT	Pseudo 1º ordem em 2 etapas	0.0269	0.00273	-	0.9701
DIP	-	-	-	-	-
HCQ	Pseudo 1º ordem em 2 etapas	0.0748	0.0230	-	0.9637
NTZ	Pseudo 1º ordem em 2 etapas	0.0438	0.00156	-	0.9717
PCT	Pseudo 1º ordem em 2 etapas	2600.00	0.00193	-	0.9675

5.2.2 Identificação tentativa dos produtos de transformação via triagem de suspeitos empregando uma base de dados especialmente construída

Inicialmente foi necessário elaborar uma base de dados especialmente construída com informações de TPs dos fármacos de interesse que já foram publicadas na literatura. Assim, os artigos foram selecionados nas plataformas *ScienceDirect, Web of Science* e *Scopus*,usando como palavras chave o nome do fármaco em questão + "*transformation products*" ou "*advenced oxidation processes*" ou "*Solar photo-Fenton process*". Após isso, foi realizada a leitura do resumo de cada artigo e verificadas as informações disponíveis sobre os produtos de transformação identificados em cada estudo. Os estudos selecionados traziam a estrutura química proposta para o TP ou TPs e, em alguns casos, informações de fórmulas do íon molecular e, também e adutos e fragmentos eram informadas e incorporadas como dados de entrada na base de dados especialmente construída no presente estudo. Assim, a base de dados elaborada conta com 30 TPs de ADEX, 18 TPs de AZT, 29 TPs de DIP, 29 TPs de HCQ, 11 TPs de NTZ e 20 TPs de PCT. Os TPs que formam parte da base de dados especialmente construída puderam ser classificados de

acordo com os níveis de confiança propostos por Shimansky *et al*. [147] estando entre as classes 3 e 2 (A ou B).

A formação de TPs durante o processo SPF também foi investigada utilizando as três condições, tanto em água quanto em efluente. Novos experimentos de degradação foram realizados, com as concentrações dos fármacos aumentadas para 1,5 mg L^{-1}, a fim de permitir a identificação direta dos TPs por análise de LC-QTOF MS (sem necessidade de procedimentos de extração/pré-concentração). Um total de 36 TPs foi tentativamente identificado por análise de triagem de suspeitos, incluindo 5 TPs da NTZ, 3 do PCT, 16 da DIP, 8 da HCQ e 3 da AZT. A Tabela 9 apresenta a lista dos candidatos e as informações de identificação tentativa.

Tabela 9. Informações obtidas no sistema LC-QTOF MS para os fármacos e TPs tentativamente identificados empregando em modo de ionização positivo.

Composto	Formula (neutra)	Massa exata *m/z*	Massa extaa acurada *m/z*	Erro (ppm)	DBE	msigma	Rt (min)	pH 2.8	pH 5.0 AM	pH 5.0 AU	ref
TP 434 AZT	$C_{22}H_{43}NO_7$	434.3112	434.3137	-3.4	1.5	2.9	5.0	A/E	A/E	A/E	148
TP 434 AZT F1	$C_{22}H_{41}NO_6$	416.3007	416.3023	-4	2.5	n.a					
TP 591 AZT	$C_{30}H_{58}N_2O_9$	591.4215	591.4234	-3.2	2.5	38.1	4.2	A/E	A/E	A/E	148
TP 591 AZT F1	$C_{30}H_{58}N_2O_9$	296.2144	296.2149	-1.9	2	19.1					
TP 591 AZT F2	$C_{22}H_{43}NO_7$	434.3112	434.3125	-3	1.5	26.4					
TP 591 AZT F3	$C_{22}H_{41}NO_6$	416.3007	416.3025	-4.4	2.5	41.3					
TP 591 AZT F5	$C_8H_{15}NO_2$	158.1176	158.1173	1.6	1.5	4.6					
TP 591 AZT F6	$C_5H_9NO_2$	116.0706	116.0704	1.5	1.5	3.2					
TP 591 AZT F7	C_6H_{10}	83.0855	83.0854	1.3	1.5	57.5					
TP 591 AZT F8	C_4H_9N	72.0808	72.0806	2.9	0.5	3.5					
TP 592 AZT	$C_{30}H_{57}NO_{10}$	592.4055	592.4073	-3	2.5	21	7.5	A/E	A/E	A/E	148
TP 592 AZT F1	$C_{22}H_{43}NO_7$	434.3112	434.3122	-2.1	1.5	35.8					
TP 691 AZT	$C_{35}H_{66}N_2O_{11}$	346.2406	346.2411	-1.4	3	20.4	6.4	A	A	A	
TP 691 AZT F1	$C_{27}H_{52}N_2O_8$	533.3796	533.3804	-1.4	2.5	n.a					
TP 691 AZT F2	$C_{19}H_{37}NO_6$	376.2694	376.2708	-3.8	1.5	n.a					
TP 691 AZT F3	$C_{19}H_{33}NO_4$	340.2482	340.2488	-1.7	3.5	n.a					
TP 691 AZT F4	$C_8H_{15}NO_2$	158.1176	158.1171	2.8	1.5	5.8					
TP 691 AZT F5	$C_6H_{13}NO$	116.107	116.1066	3.2	0.5	5.1					
TP 691 AZT F6	C_5H_6O	83.0491	83.0488	3.9	2.5	1.9					
TP 691 AZT F7	C_4H_9N	72.0808	72.0804	5	0.5	13.4					
TP 292 HCQ	$C_{16}H_{22}ClN_3$	292.1575	292.1578	-1.1	6.5	39.4	3.6	A			149
TP 292 HCQ F1	$C_9H_7N_2Cl$	179.0371	179.0366	2.8	6.5	15					
TP 292 HCQ F2	$C_7H_{15}N$	114.1277	114.1276	0.9	0.5	n.a					

TP 279 HCQ II	$C_{14}H_{15}ClN_2O_2$	279.0895	279.09	-1.9	7.5	28.9	5.5	A			93
TP 279 HCQ II F1	$C_{14}H_{15}ClN_2O$	263.0946	263.0952	-2.3	7.5	27.1					
TP 279 HCQ II F2	$C_9H_7ClN_2$	179.0371	179.0371	-0.1	6.5	58.9					
TP 352 HCQ	$C_{18}H_{26}ClN_3O_2$	352.1786	352.1799	-3.7	6.5	40	3.4	A/E		A	150
TP 352 HCQ F1	$C_{16}H_{22}ClN_3O$	308.1524	308.1526	-0.7	6.5	54.5					
TP 352 HCQ F2	$C_9H_7ClN_2$	179.0371	179.0366	2.8	6.5	n.a					
TP 352 HCQ F3	$C_7H_{15}NO$	130.1226	130.1222	3.3	0.5	n.a					
TP 356 HCQ II	$C_{17}H_{26}ClN_3O_3$	356.1735	356.1745	-2.8	5.5	17.1	5.2	A/E	A/E	A/E	93
TP 356 HCQ II F1	$C_{17}H_{24}ClN_3O_2$	338.163	338.1636	-1.8	6.5	36.3					
TP 356 HCQ II F2	$C_{13}H_{15}ClN_2O_2$	267.0895	267.0897	-0.9	6.5	86.5					
TP 356 HCQ II F3	$C_9H_{19}NO$	158.1539	158.1537	1.6	0.5	n.a					
TP 386 HCQ	$C_{18}H_{28}ClN_3O_4$	386.1841	386.1848	-1.7	5.5	5.7	5	A/E	A/E	A/E	93
TP 386HCQ F1	$C_{18}H_{26}ClN_3O_3$	368.1735	368.173	1.4	6.5	35.9					
TP 386HCQ F2	$C_{14}H_{17}ClN_2O_3$	297.01	297.0995	1.8	6.5	28					
TP 386 HCQF3	$C_{12}H_{19}ClNO_3$	273.1239	273.1228	3.7	4	148.1					
TP 386 HCQF4	$C_9H_6ClNO_3$	212.0109	121.0104	2.1	6.5	65.1					
TP 386 HCQF5	$C_9H_{19}NO$	158.1539	158.1533	4.1	0.5	6.7					
TP 174 HCQ	$C_9H_{19}NO_2$	174.1489	174.1486	1.6	0.5	13.2	1.7	A/E	A/E	A/E	93
TP 174 HCQ F1	C_5H_8O	85.0648	85.0646	4.9	1.5	n.a					
TP 179 HCQ	$C_9H_7N_2Cl$	179.0671	179.0366	2.8	6.5	56.3	4.2	A/E	A/E	A/E	93,149
TP 179 HCQ F1	$C_9H_7N_2$	144.0682	144.0678	4.9	7	n.a					
TP 161 HCQ	$C_9H_8N_2O$	161.0709	161.0708	1	6.5	4.8	4.5	E	E	E	150
TP 161 HCQ F1	C_9H_5NO	144.0444	144.044	2.6	7.5	233.6					
TP 161 HCQ F2	C_7H_5NO	120.0444	120.0441	2.4	5.5	16.7					
TP 161 HCQ F3	C_6H_5N	92.0495	92.0493	1.5	4.5	2.2					
TP 165 DIP	$C_9H_{12}N_2O$	165.1022	165.1022	0.2	4.5	4.3	6.1	A/E	A/E	A/E	151
TP 165 DIP F2	$C_7H_{10}N_2$	123.0917	123.0916	0.3	3.5	18.9					
TP 165 DIP F3	$C_6H_8N_2$	108.0682	108.0681	0.6	4	15.8					
TP 165 DIP F4	C_6H_6N	93.0573	93.0573	-0.3	4	15.3					
TP 165 DIP F5	C_6H_5N	92.0495	92.0496	-1.8	4.5	66.2					
TP 250 DIP	$C_{12}H_{15}N_3O_3$	250.1186	250.1187	-0.2	6.5	4.5	5.5	A/E	A/E	A/E	39
TP 250 DIP F1	$C_{12}H_{15}N_3O_3Na$	272.1006	272.1006	-0.1	6.5	14					
TP 250 DIP F2	$C_{10}H_{12}N_3O_2$	208.1081	208.108	0.3	5.5	10.4					
TP 250 DIP F3	$C_9H_{12}N_2O$	165.1022	165.102	1.4	4.5	5.5					
TP 250 DIP F4	$C_8H_8N_2O$	149.0709	149.0706	2.3	5.5	20.7					
TP 250 DIP F5	$C_7H_{10}N_2$	123.0917	123.0915	1.5	3.5	4.6					
TP 250 DIP F6	$C_6H_8N_2$	108.0682	108.0681	0.6	4	15.8					
TP 250 DIP F7	C_6H_6N	93.0573	93.0573	0.5	4	11.4					
TP 205 DIP	$C_{11}H_{12}N_2O_2$	205.0972	205.0971	0.2	6.5	1.3	2.7	E	E	E	151
TP 205 DIP F1	$C_{11}H_{12}N_2O_2Na$	227.0971	227.097	0.5	6.5	8.3					
TP 205 DIP F2	$C_{11}H_9NO_2$	188.0706	188.0706	0.1	7.5	2.8					
TP 205 DIP F3	$C_{11}H_7NO$	170.06	170.06	0	8.5	57					
TP 205 DIP F4	$C_{10}H_{10}N_2$	159.0917	159.0915	1.1	6.5	41					
TP 205 DIP F5	C_9H_7NO	146.06	146.0599	0.6	6.5	5.4					

TP 205 DIP F6	C_8H_7N	118.0651	118.0651	-0.1	5.5	22.3					
TP 234 DIP	$C_{12}H_{15}N_3O_2$	234.1237	234.1236	0.4	6.5	12.5	3.7	E	E	E	39
TP 234 F1	C_5H_3NO	94.0287	94.0289	-2.1	4.5	n.a					
AA	$C_{11}H_{13}N_3O$	204.1131	204.1131	0.1	6.5	2.8	4.9	E	E	E	151
AA F1	C_3H_5N	56.0495	56.0492	5.1	1.5	2.6					
FAA	$C_{12}H_{13}N_3O_2$	232.1081	232.1086	-3	7.5	16.8	6.3				151
FAA F1	$C_{12}H_{13}N_3O_2Na$	254.09	254.0908	-2.2	7.5	n.a		A/E	A/E	A/E	
FAA F2	$C_{12}H_{11}N_3O$	214.0975	214.0981	-3	8.5	n.a					
TP 264 FAA	$C_{12}H_{13}N_3O_4$	264.0979	264.0986	-2.7	7.5	n.a	6.2	A			152
TP 264 FAA F1	$C_{12}H_{13}N_3O_4Na$	286.0798	286.0799	-0.1	7.5	n.a					
TP 264 FAA F2	C8H8N2O	149.0701	149.0703	-1.3	5.5	n.a					
TP 248 FAA	$C_{12}H_{13}N_3O_3$	248.103	248.1033	-1.5	7.5	n.a	6.5	A/E	A	A	152
TP 248 FAA F2	$C_{10}H_{10}N_2O_2$	191.0815	191.0817	-1.2	6.5	n.a					
TP 248 FAA F3	$C_8H_8N_2O$	149.0709	149.071	-0.3	5.5	n.a					
TP 237 FAA	$C_{11}H_{12}N_2O_4$	237.087	237.0695	-1.4	6.5	11.8	3.6				152
TP 237 FAA F1	$C_{11}H_{12}N_2O_4Na$	259.0689	259.0695	-2.1	6.5	9.5					
TP 237 FAA F2	$C_9H_{10}N_2O_3$	195.0764	195.0764	0	5.5	n.a		A/E	A/E	A/E	
TP 237 FAA F3	$C_8H_{10}N_2O$	151.0866	151.0866	-0.1	4.5	n.a					
TP 237 FAA F4	C_7H_5NO	120.0444	120.0442	1.7	5.5	n.a					
TP 237 FAA F5	$C_6H_7N_2$	108.0682	108.0681	0.8	4	11.3					
TP 237 FAA F6	C_6H_7N	94.0651	94.0651	0	3.5	7					
TP 237 FAA F7	C_5H_4	65.0385	65.0383	4.9	3.5	58					
TP 136 AAA/FAA	C_8H_9NO	136.0757	136.0752	3.4	4.5	8.6	4.1	E	E	E	152
TP 192 AAA/FAA	$C_{10}H_9NO_3$	192.0655	192.0658	-1.7	6.5	15.6	4.9				152
TP 192 AAA/FAA F1	$C_{10}H_9NO_3Na$	214.0475	214.048	-2.4	6.5	13.8		E	E	E	
TP 192 AAA/FAA F2	C_9H_7NO	146.06	146.0601	-0.6	6.5	97.4					
TP 192 AAA/FAA F3	C_9H_5N	128.0495	128.0496	-0.7	7.5	238.7					
TP 236 AAA/FAA	$C_{11}H_{13}N_3O_3$	236.103	236.1031	-0.7	6.5	10.7	5				152
TP 236 AAA/FAA F1	$C_{11}H_{13}N_3O_3Na$	258.0849	258.0852	-1.2	6.5	12.3		A/E	A/E	A/E	
TP 236 AAA/FAA F2	$C_9H_{11}N_3O_2$	194.0924	194.0926	-1.1	5.5	n.a					
TP 236 AAA/FAA F3	$C_8H_8N_2O$	149.0709	149.0707	1.9	5.5	n.a					
AAA	$C_{13}H_{15}N_3O_2$	246.1337	246.1237	-2.8	7.5	4.4	5.2				151,152
AAA F1	$C_{13}H_{15}N_3O_2Na$	268.1056	268.1049	1.4	7.5	66.6					
AAA F2	$C_{13}H_{13}N_3O$	228.1131	228.113	0.8	8.5	4.9		E	A/E	A/E	
AAA F3	$C_{11}H_{13}N_3O$	204.1131	204.1129	1.1	6.5	11.3					
AAA F4	C_7H_5N	104.0495	104.0494	0.8	5.5	3.1					
AAA F5	$C_4H_6N_2$	83.0604	83.0601	3.3	2.5	4.4					
AAA F6	C_3H_5N	56.0496	56.0491	5	1.5	1.4					
TP 251 AAA	$C_{12}H_{14}N_2O_4$	251.1026	251.1029	-1.2	6.5	10.1	7.1				152
TP 251 AA F1	$C_{12}H_{14}N_2O_4Na$	273.0846	273.0852	-2.2	6.5	3.2		A	A/E	A/E	
TP 251 AA F2	$C_{10}H_{12}N_2O_3$	209.0921	209.092	0.2	5.5	29.7					
TP 251 AA F3	$C_8H_8N_2O$	149.0709	149.0707	1.4	5.5	4.7					
TP 251 AA F4	C_7H_5NO	120.0444	120.0441	2.3	5.5	8.5					
TP 251 AA F5	C_6H_5N	92.0495	92.0495	-0.5	4.5	17.9					

TP 262 AAA	$C_{13}H_{15}N_3O_3$	262.1186	262.1192	-2.3	7.5	n.a	4.6		A/E	A/E	152
TP 262 AAA F4	$C_{10}H_{10}N_2O_2$	191.0815	191.0813	1.2	6.5	10					
TP 278 AAA	$C_{13}H_{15}N_3O_4$	278.1135	278.1133	0.8	7.5	0.5	6.0				152
TP 278 AAA F1	$C_{13}H_{15}N_3O_4Na$	300.0955	300.0952	0.8	7.5	9					
TP 278 AAA F2	$C_{11}H_{13}N_3O_3$	236.103	236.1023	2.7	6.5	55.5		E	E	E	
TP 278 AAA F3	$C_9H_{11}N_3O_2$	194.0924	194.0917	3.6	5.5	37.7					
TP 278 AAA F4	$C_9H_{12}N_2O$	165.1022	165.1018	2.5	4.5	27.4					
TP 278 AAA F5	$C_8H_8N_2O$	149.0709	149.0707	1.6	5.5	41.2					
TP 278 AAA F6	$C_7H_{10}N_2$	123.0917	123.0914	2.2	3.5	62.2					
TP 278 AAA F7	C_6H_6N	93.0573	93.0571	1.7	4	1.6					
TP 184 PCT	$C_8H_9NO_4$	184.0604	184.0607	-1.6	4.5	n.a	1.8				153
TP 184 PCT F1	$C_8H_9NO_3$	168.0655	168.0653	1.3	4.5	n.a			A/E	A/E	
TP 184 PCT F2	$C_6H_7NO_2$	126.0555	126.0544	4.4	3.5	n.a		A/E			
TP 184 PCT F3	C_6H_5NO	108.0444	108.044	0.2	4.5	n.a					
TP 184 PCT F4	C_5H_5N	80.0495	80.0492	3.5	3.5	n.a					
TP 200 PCT	$C_8H_{10}NO_5$	200.0553	200.0555	-0.5	4.5	25.9	3.4	A/E			90
TP 200 PCT A F1	$C_8H_9NO_5Na$	222.0373	2220375	-1.1	4.5	n.a					
TP 168 PCT	$C_8H_9NO_3$	168.0655	168.0653	1.3	4.5	n.a	1.4				90,153
TP 168 PCT F1	$C_6H_7NO_2$	126.0555	126.0544	4.4	3.5	n.a		A			
TP 168 PCT F2	C_6H_5NO	108.0444	108.044	0.2	4.5	n.a					
TP 168 PCT F3	C_5H_5N	80.0495	80.0492	3.5	3.5	n.a					
TP 223 NTZ	$C_{10}H_{10}N_2O_4$	223.0709	223.0716	-1.4	6.5	1.7	5				81
TP 223 NTZ F1	$C_{10}H_{10}N_2O_4Na$	245.0529	245.0536	-1.5	6.5	6.2		A/E	A/E	A/E	
TP 223 NTZ F2	$C_8H_8N_2O_3$	181.0605	181.0609	-0.7	5.5	19.2					
TP 223 NTZ F3	$C_7H_7NO_2$	138.0548	138.0549	0.2	4.5	6.7					
TP 223 NTZ F4	$C_7H_4O_2$	121.0283	121.0284	0.2	5.5	0.5					
TP 163 NTZ	$C_8H_6N_2O_2$	163.0502	163.05	1.4	6.5	5.1	4.5	A/E	A/E	A/E	81
TP 163 NTZ F1	$C_7H_4O_2$	121.0294	121.0284	-0.3	5.5	n.a					
TP 251 NTZ	$C_{11}H_{10}N_2O_5$	251.0662	251.0665	-0.8	7.5	3	5.7				81
TP 251 NTZ F1	$C_{11}H_{10}N_2O_5Na$	273.0482	273.0489	-1.3	7.5	6					
TP 251 NTZ F2	$C_{10}H_7NO_4Na$	228.0267	228.0269	-0.6	7.5	16.6		A/E	A/E	A	
TP 251 NTZ F3	$C_9H_8N_2O_4$	209.0557	209.0558	-0.4	6.5	n.a					
TP 251 NTZ F4	$C_9H_9NO_3Na$	202.0475	202.0476	-0.6	5.5	n.a					
TP 251 NTZ F5	$C_8H_5NO_3$	164.0342	164.0342	0.4	6.5	n.a					
TP 251 NTZ F6	$C_7H_4O_2$	121.0284	121.0283	1.1	5.5	2.3					
TP 180 NTZ	$C_9H_9NO_3$	180.0655	180.0656	-0.7	5.5	37.2	5.7				81
TP 180 NTZ F1	$C_9H_9NNaO_3$	202.0472	202.0474	0.4	5.5	n.a		A/E	A/E	A/E	
TP 180 NTZ F2	$C_7H_4O_2$	121.0285	121.0283	0.9	5.5	7.7					
TP 266 NTZ	$C_{10}H_7N_3O_4S$	266.023	266.023	0	8.5	14.7	8.7				81
TP 266 NTZ F1	$C_3H_3N_3O_2S$	146.0019	146.0019	-0.3	3.5	n.a		A/E	A/E	A/E	
TP 266 NTZ F2	$C_7H_4O_2$	121.0284	121.0282	1.6	5.5	7.2					

Além disso, foi possível identificar um novo TP da AZT (TP 691 AZT) por fragmentação comum [106]. Esse TP não estava presente na base de dados e, até onde se sabe, não havia sido previamente relatado na literatura. A análise detalhada dos espectros de massa revelou dois fragmentos em comum com AZT e TP 591 AZT (*m/z* 158,1176 e 72,0808). Além disso, o íon molecular (MI) (*m/z* = 346,2406, $C_{35}H_{67}N_2O_{11}$) correspondeu a um íon duplamente protonado (*z* = 2), em concordância com AZT (*m/z* = 375,2615, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$) e TP 591 AZT (*m/z* = 296,2144, $C_{30}H_{58}N_2O_9$), cujos íons moleculares também apresentam *z* = 2, devido à presença de dois átomos de nitrogênio nas moléculas. A Figura 14 apresenta o espectro de massa e o perfil de fragmentação do TP 691 AZT. Esse TP foi detectado apenas em água, sob todas as condições de SPF. Os outros três TPs de AZT (TP 591 AZT, TP 434 AZT e TP 592 AZT) também foram detectados em todas as condições, porém em ambas as matrizes (água e efluente). A Figura 15 mostra a estrutura proposta para o TP 691 AZT e o mecanismo de formação dos TPs.

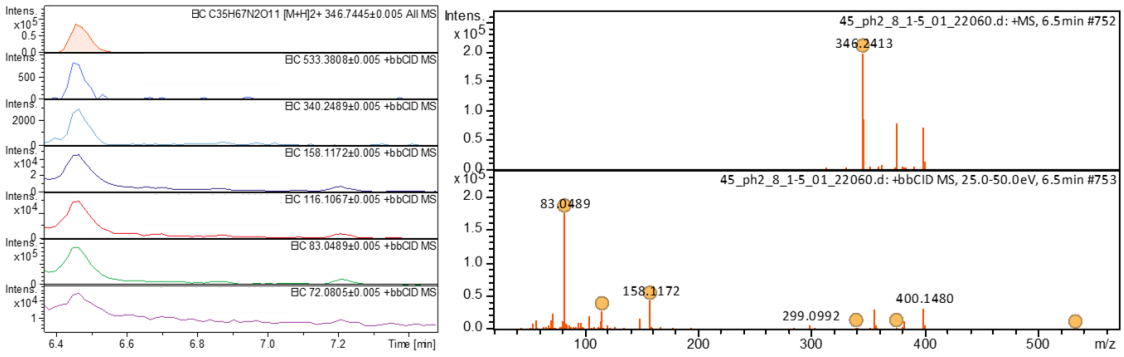


Figura 14. (A) Cromatograma de íons extraídos (EIC) e (B) espectro de massa em baixa energia e usando uma rampa de energia onde são evidenciados os fragmentos encontrados para o TP 691 AZT.

Sob condições reacionais oxidativas, a degradação da AZT (Figura 15) pode seguir duas principais vias de reação, “a” (vermelha) e “b” (azul). Ambas apresentam resultados semelhantes, consistindo na hidroxilação radicalar de um dos resíduos de açúcar da molécula original. Na via “a”, uma reação de abstração de hidrogênio na posição anomérica da desosamina gera inicialmente um radical anomérico estável, que após decomposição resulta na clivagem do carboidrato desosamina, formando o TP 592 AZT (*m/z* 592,4055). Uma sequência semelhante ocorre na fração de cladinose (via “b”), resultando na formação

do TP 591 AZT (*m/z* 591,4215). Ambas as vias levam, posteriormente, à formação da molécula glicona, TP 434 AZT (*m/z* 434,3112). Além disso, uma terceira via envolve a remoção oxidativa de grupos periféricos nas frações de açúcar, sem clivagem do macrociclo. A dupla hidroxilação radicalar do grupo aminodimetil resulta em um grupo amino livre na desosamina. Uma abstração adicional de hidrogênio no grupo metoxi presente na cladinose, seguida de decomposição radicalar e neutralização, resulta na formação do TP 691 AZT (*m/z* 691,4739).

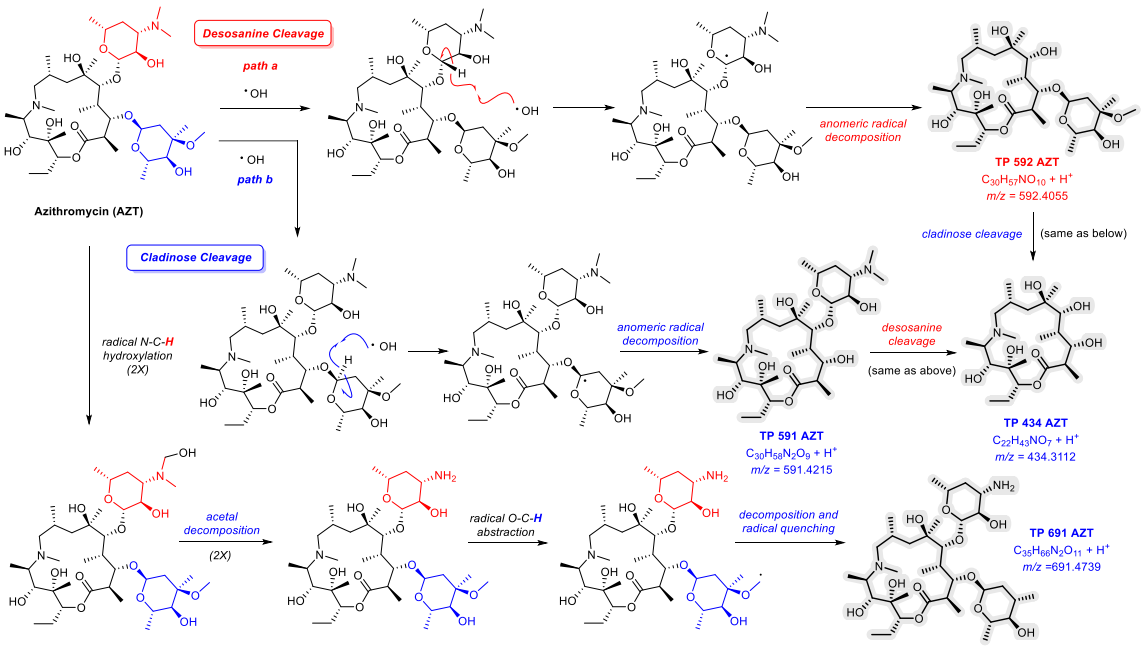


Figura 15. Caminho de degradação proposto para a AZT.

Para a HCQ, oito TPs foram gerados em pH 2,8, seis na condição de pH 5,0 AU e cinco na condição de pH 5,0 AM. Os TPs 292 HCQ e 279 HCQ II foram detectados apenas em água e somente em pH 2,8. O TP 352 HCQ foi detectado em pH 2,8 (em água e efluente) e na condição de pH 5,0 AU (em água), enquanto o TP 161 HCQ foi detectado em todas as condições, porém apenas em efluente. O TP 292 HCQ (N-desetil cloroquina, DCQ) é o principal metabólito formado quando a HCQ (assim como a cloroquina) é metabolizada no corpo humano, além de também ter sido relatado como produto de fotodegradação [149]. As estruturas dos TPs 179 HCQ, 161 HCQ e 352 HCQ foram previamente reportadas por Huang *et al*. [150], que observaram sua formação durante a degradação de HCQ por UV/H_2O_2 em pH 5,0. Além disso, as estruturas dos TPs 174 HCQ, 279 II HCQ, 356 II HCQ e 386

HCQ foram elucidadas pela primeira vez em um estudo recente ainda não publicado, que avaliou processos com UVC, UVC/H_2O_2 e UVC/$S_2O_8^{2-}$ [93].

A HCQ é oxidada segundo duas vias gerais distintas: uma na porção alifática da molécula e outra na porção aromática (Figura 16). A via alifática pode se iniciar em qualquer uma das ligações C–H adjacentes a átomos de nitrogênio, por abstração de hidrogênio seguida de hidroxilação (os possíveis sítios de oxidação estão destacados por círculos coloridos). O TP formado depende do local da oxidação inicial. A oxidação no sítio indicado em azul leva à formação de um álcool terciário correspondente, que se decompõe (setas azuis), formando os TPs 179 HCQ (*m/z* 179,0671) e 174 HCQ (*m/z* 174,1489). É importante destacar que o TP 179 HCQ pode sofrer uma reação de substituição radicalar no cloro aromático, originando o TP 161 HCQ (*m/z* 161,0709).

Por outro lado, quando a oxidação ocorre no sítio indicado em vermelho, a clivagem da molécula ocorre em uma posição diferente, resultando no TP 279 HCQ (*m/z* 279,0895). Já a oxidação no sítio indicado em verde leva à clivagem de uma cadeia lateral menor e à formação do TP 292 HCQ (*m/z* 292,1575). Vale ressaltar que esses dois últimos TPs foram observados apenas em condições mais ácidas (pH 2,8), o que é consistente com o mecanismo proposto, no qual a protonação do nitrogênio facilita a decomposição de intermediários hemiacetais. Por outro lado, a via aromática pode ocorrer em qualquer uma das cinco posições do sistema de anel quinolina, tendo a abstração de hidrogênio como etapa chave. Essa reação de hidroxilação leva à formação do TP 352 HCQ (*m/z* 352,1786), com a possibilidade de formação de cinco isômeros diferentes. Além disso, o produto de hidroxilação pode sofrer uma oxidação adicional por adição radicalar, levando à formação dos TPs 386 HCQ (*m/z* 386,1841) e 356 HCQ.

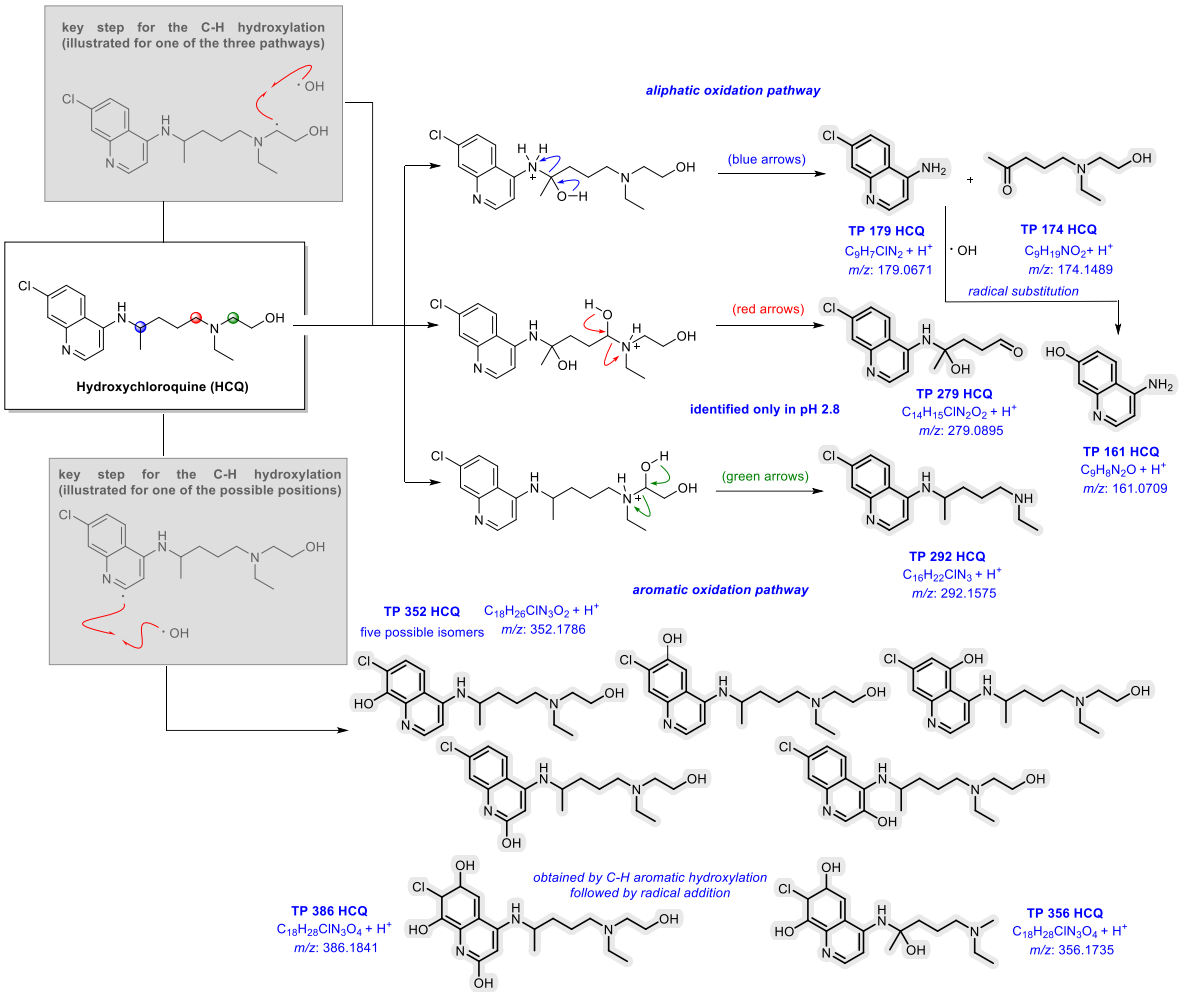


Figura 16. Caminho de degradação proposto para a HCQ.

A DIP foi o fármaco que gerou o maior número de TPs, totalizando 16, porém com diferentes TPs em cada condição de tratamento. Isso indica alta reatividade em relação aos radicais hidroxila, consistente com a rápida degradação da DIP observada em todas as condições e matrizes (ver Seção 5.2.1). Com base apenas no comportamento de degradação, poderia-se considerar que a DIP foi facilmente removida durante o tratamento SPF e não apresentaria risco posterior. No entanto, a identificação dos TPs revelou o contrário, já que diversos TPs foram gerados, podendo aumentar os riscos associados ao efluente tratado.

Os TPs 205 DIP e 234 DIP foram detectados apenas em efluente, enquanto os TPs 250 DIP e 165 DIP foram detectados em ambas as matrizes. Esses quatro TPs foram

gerados em todas as condições de SPF. Três dos TPs correspondem a metabólitos humanos da DIP, a saber: 4-aminoantipirina (AA), 4-acetilaminoantipirina (AAA) e 4-formilaminoantipirina (FAA), que atuaram como precursores para a geração de nove TPs (dos 16 TPs da DIP). Esses metabólitos foram gerados em água (apenas FAA e AAA), porém em pequenas proporções, enquanto sua formação em efluente foi pelo menos 10 vezes maior. Portanto, comportamento semelhante foi observado para esses TPs, que apareceram em maiores proporções ou exclusivamente em efluente. Comparando as condições de SPF, o TP 264 FAA foi gerado apenas em pH 2,8, enquanto o TP 262 AAA foi formado apenas em pH 5,0 (AU ou AM). Todos os demais TPs foram gerados em todas as condições, seja em água ou efluente (informações detalhadas estão na Tabela 9). Esses TPs já foram relatados em processos como SPF com Fe(III)-EDDs em pH neutro, SPF em pH 2,8, ozonização, fotólise e outros tratamentos [38,39,151,152].

As rotas de degradação da DIP (Figura 17) iniciam-se com a hidrólise do grupo aminosulfonato, formando 4-MAA (*m/z* 218,1288), considerado o ponto inicial para a geração da maioria dos TPs observados, seguindo três vias principais (Figura 17, A). Uma dessas vias (setas azuis) ocorre na porção heterocíclica da DIP, envolvendo a adição de um radical hidroxila à ligação dupla conjugada, seguida por abertura oxidativa do anel. O intermediário de cadeia aberta resultante sofre abstração de hidrogênio e uma segunda hidroxilação radicalar, formando o TP 250 DIP (*m/z* 250,1186).

Na segunda via (setas vermelhas), a abstração de hidrogênio na cadeia lateral aminometil leva à formação de um N,O-acetal, que pode gerar AA (*m/z* 204,1131) por clivagem direta, ou formar FAA (*m/z* 232,1081) por uma sequência de abstração de hidrogênio e oxidação de álcool para aldeído. O FAA pode seguir duas rotas adicionais. Na primeira, ocorre oxidação e ruptura do sistema heterocíclico, produzindo TP 263 FAA (*m/z* 264,0979), de forma análoga ao TP 250 DIP. A oxidação subsequente leva ao TP menor 236 FAA (*m/z* 236,1030). Na segunda rota, o FAA sofre hidroxilação radicalar na ligação dupla conjugada, seguida da formação de água e de um epóxido endocíclico, originando o TP 248 FAA (*m/z* 248,1030).

Por fim, a terceira via (setas verdes), envolvendo o 4-MAA, consiste na hidroxilação radicalar de uma ligação C–H aromática, levando ao TP 234 DIP (*m/z*

234,1237). No efluente hospitalar, diversos TPs foram observados a partir do produto de acetilação do grupo amino livre do AA (Figura 17, B). O produto acetilado AAA pode sofrer vias de degradação semelhantes às descritas anteriormente, com hidroxilação radicalar do sistema heterocíclico levando aos TPs de anel aberto 278 AAA (*m/z* 278,1135) e 236 AAA (*m/z* 236,1030), ou com formação de epóxido, resultando no TP 262 AAA (*m/z* 262,1186).

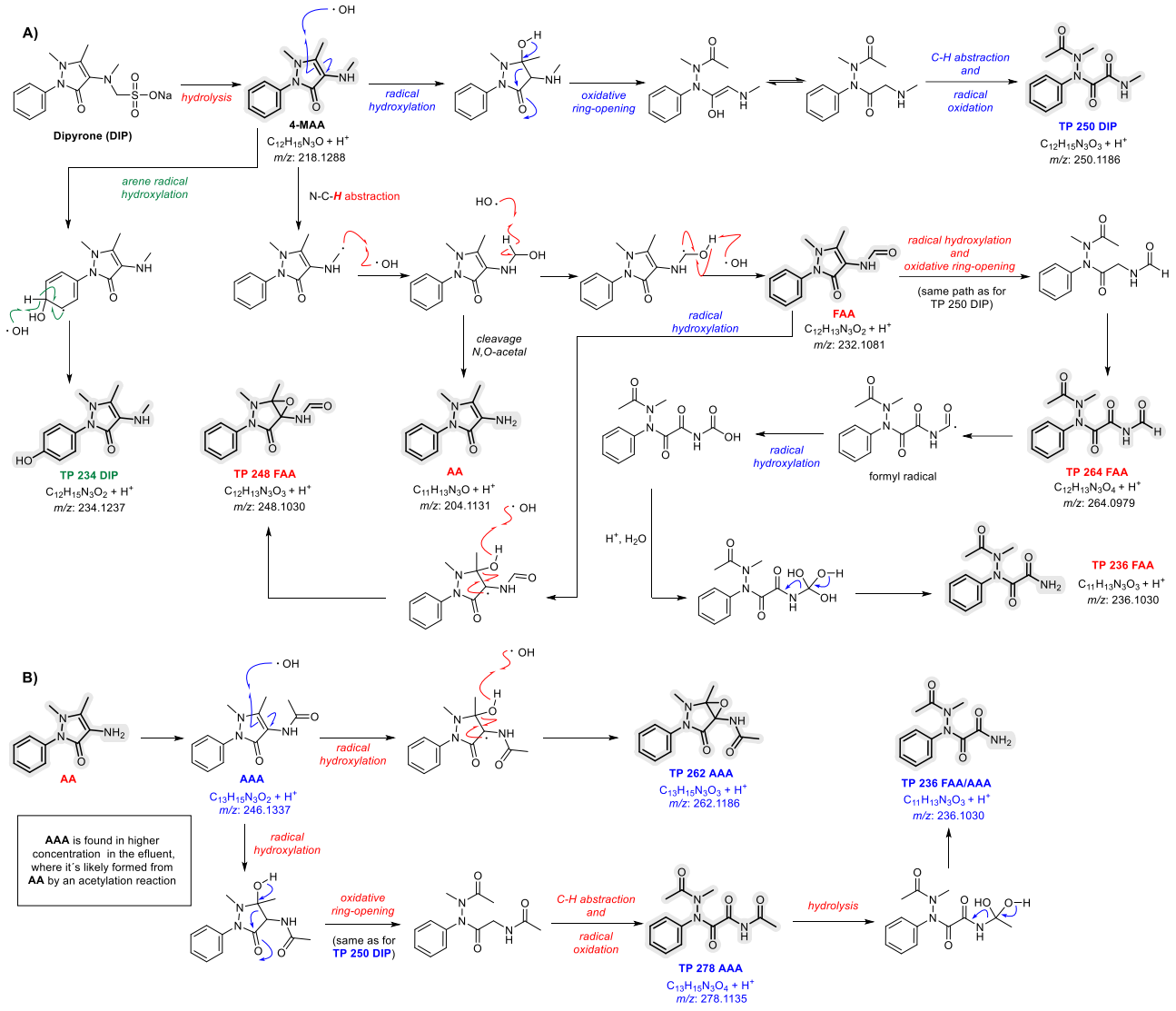


Figura 17. Caminho de degradação proposto para a DIP.

O tratamento do PCT gerou os TPs 168 PCT (formado apenas em água) e 200 PCT (formado em água e efluente), ambos detectados somente em pH 2,8. Além disso, o TP 184 PCT foi formado tanto em água quanto em efluente, em todas as condições.

No caso do NTZ, a maioria dos seus TPs foi gerada nas três condições de SPF e em ambas as matrizes. Uma exceção foi o TP 251 NTZ, que não foi identificado em efluente na condição de pH 5,0 AU. Esses resultados foram consistentes com nosso estudo prévio, já publicado, que investigou os TPs gerados a partir do NTZ sob SPF[81].

Na via de degradação do PCT (Figura 18a), a reação com o radical hidroxila ocorre no anel aromático, formando o derivado dihidroxilado TP 168 PCT B (*m/z* 168,0655). A repetição do processo leva à formação do composto tri-hidroxilado TP 184 PCT A (*m/z* 184,0604). Alternativamente, o TP 168 PCT B pode sofrer uma oxidação monoeletônica, convertendo um dos grupos fenólicos em cetona. Em seguida, ocorre hidroxilação na posição alfa da cetona e clivagem da ligação C–C, formando um derivado radicalar de cadeia aberta. Esse intermediário carbonílico é então neutralizado por um radical hidroxila adicional, resultando na formação do TP 200 PCT (*m/z* 200,0553).

Conforme descrito em trabalho anterior [81], a NTZ (Figura 18b) sofre hidroxilação radicalar no heterociclo tiazol, que é eletronicamente deficiente, seguida de abertura do anel, uma segunda hidroxilação radicalar e clivagem de ligação C–C, formando o TP 251 NTZ (*m/z* 251,0661). A repetição dos processos de hidroxilação radicalar e hidrólise leva à formação dos TPs 223 NTZ (*m/z* 223,0710) e 180 NTZ (*m/z* 180,0649). Em uma via alternativa, o NTZ também pode sofrer uma reação de desacetilação, formando o TP 266 NTZ (*m/z* 266,0230).

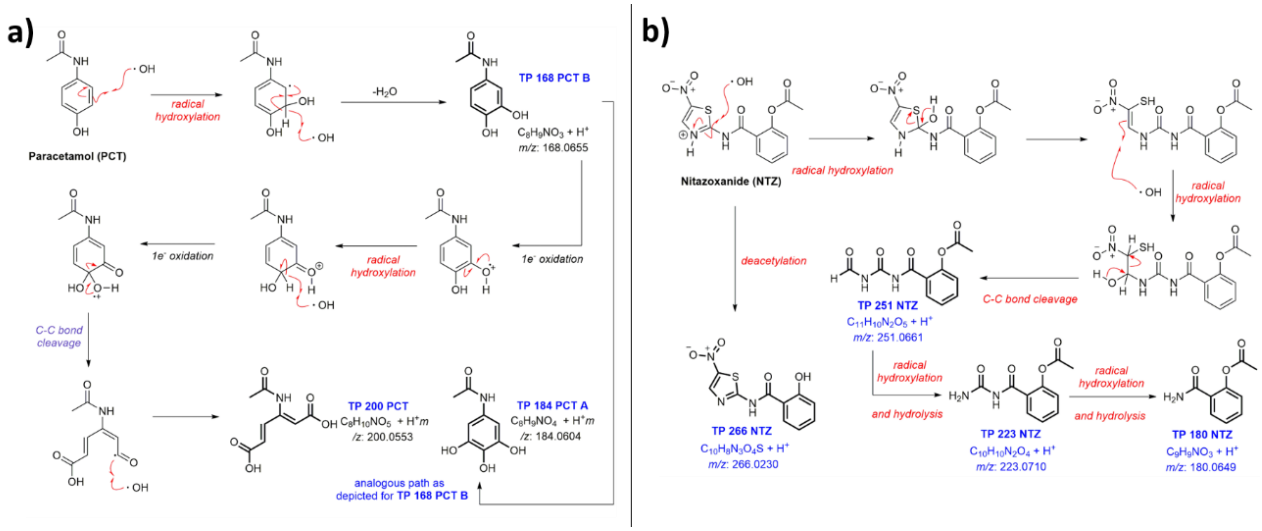


Figura 18. Caminhos de degradação propostos para a) PCT e b) NTZ.

Em resumo, a formação de TPs variou entre as três condições de SPF e as matrizes avaliadas. O SPF em pH 2,8 gerou o maior número de TPs, com 27 em água e 29 em efluente. Em pH 5,0, AU foram identificados 24 TPs em água e 27 em efluente, enquanto em pH 5,0 AM foram observados 23 TPs em água e 28 em efluente. No entanto, em todas as condições, vários TPs persistiram até o final do tratamento. A Figura 25 apresenta as taxas estimadas de remoção dos TPs detectados no tempo final. As taxas de remoção foram ligeiramente maiores em água, embora a formação máxima de muitos TPs tenha ocorrido apenas ao final do tratamento. Em efluente, a maioria dos TPs atingiu seus valores máximos na etapa final do tratamento. Essa observação é preocupante, pois indica que altas taxas de remoção dos compostos originais não necessariamente correspondem à eliminação de todos os riscos. Os TPs podem ser igualmente ou até mais perigosos do que os compostos dos quais se originam. Os perfis temporais dos TPs ao longo de todos os experimentos de SPF, em ambas as matrizes, são apresentados nas Figuras 19–23.

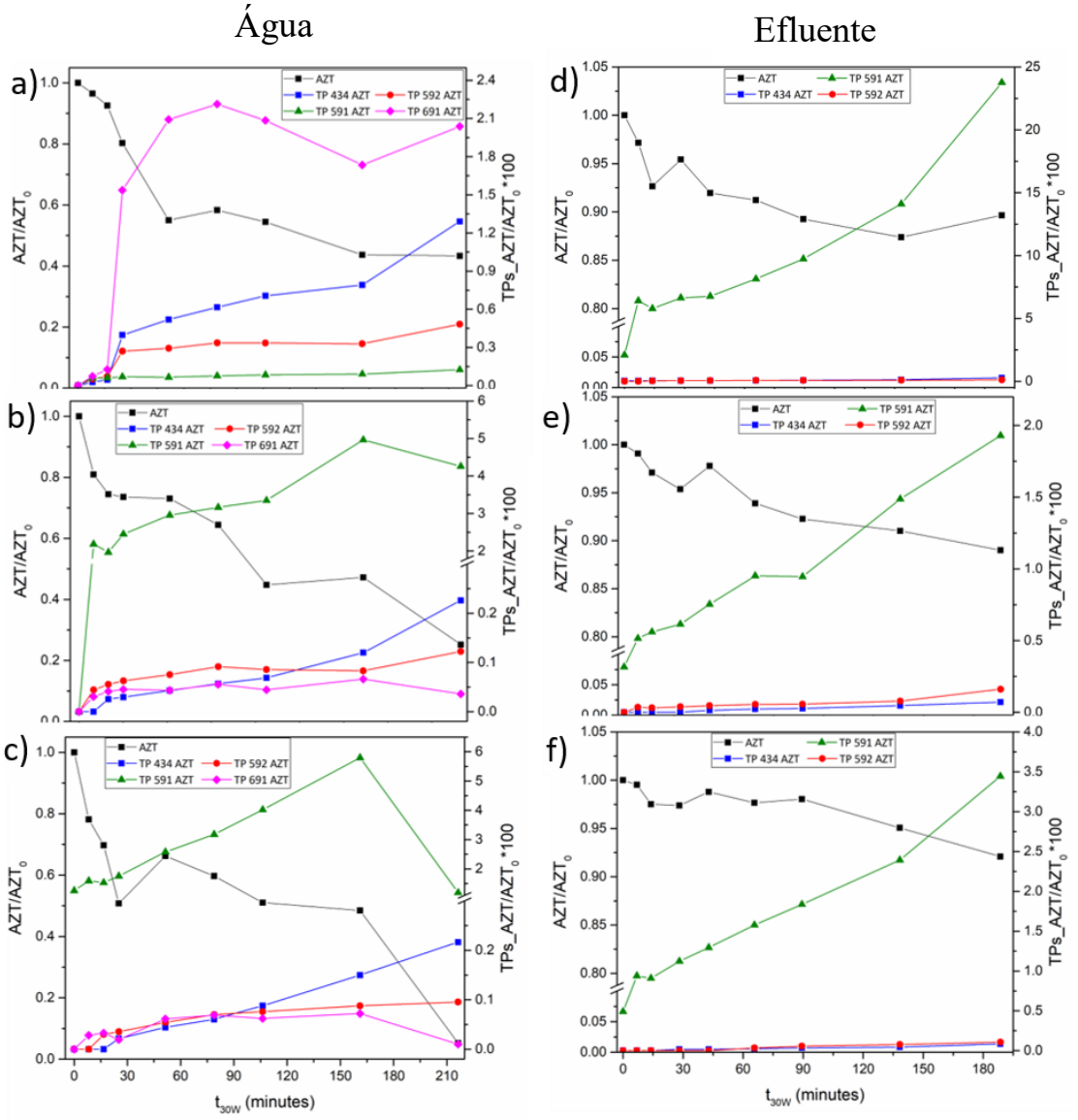


Figura 19. Perfil temporal de degradação para os TPs da AZT: a) e d) pH 2.8; b) e e) pH 5.0 AU; c) e f) pH 5.0 AM.

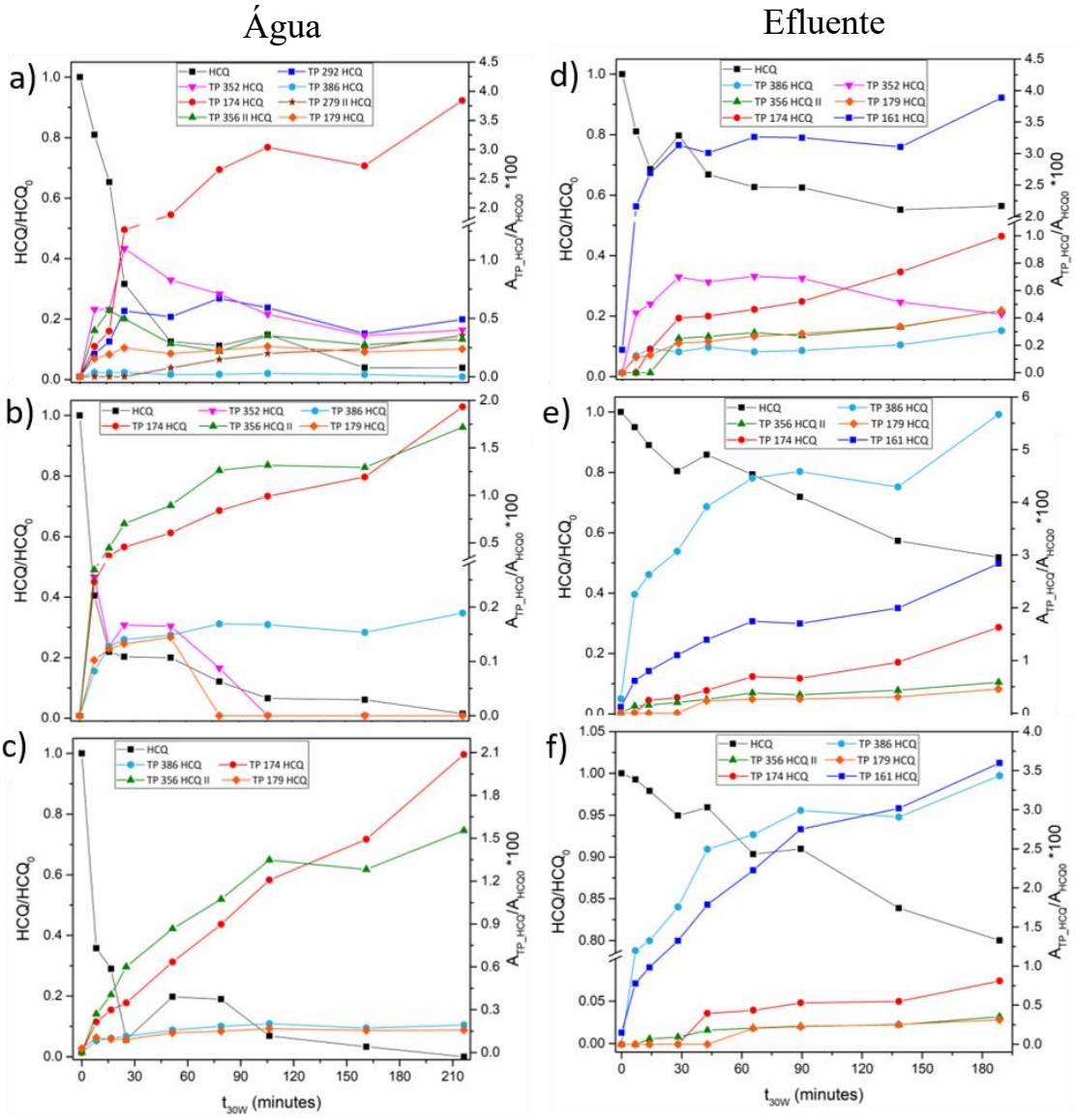


Figura 20. Perfil temporal de degradação para os TPs da HCQ: a) e d) pH 2.8; b) e e) pH 5.0 AU; c) e f) pH 5.0 AM.

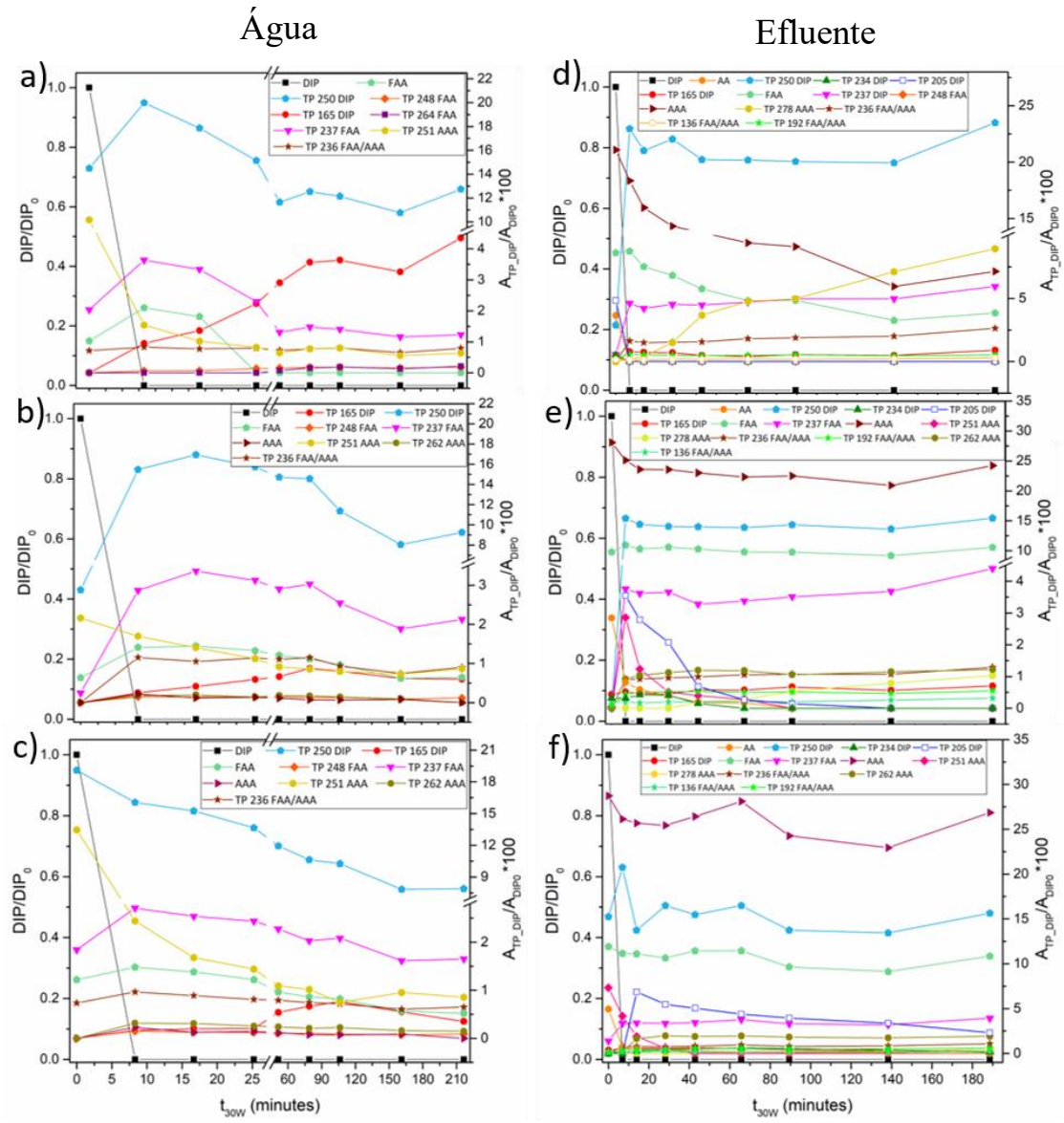


Figura 21. Perfil temporal de degradação para os TPs da DIP: a) e d) pH 2.8; b) e e) pH 5.0 AU; c) e f) pH 5.0 AM.

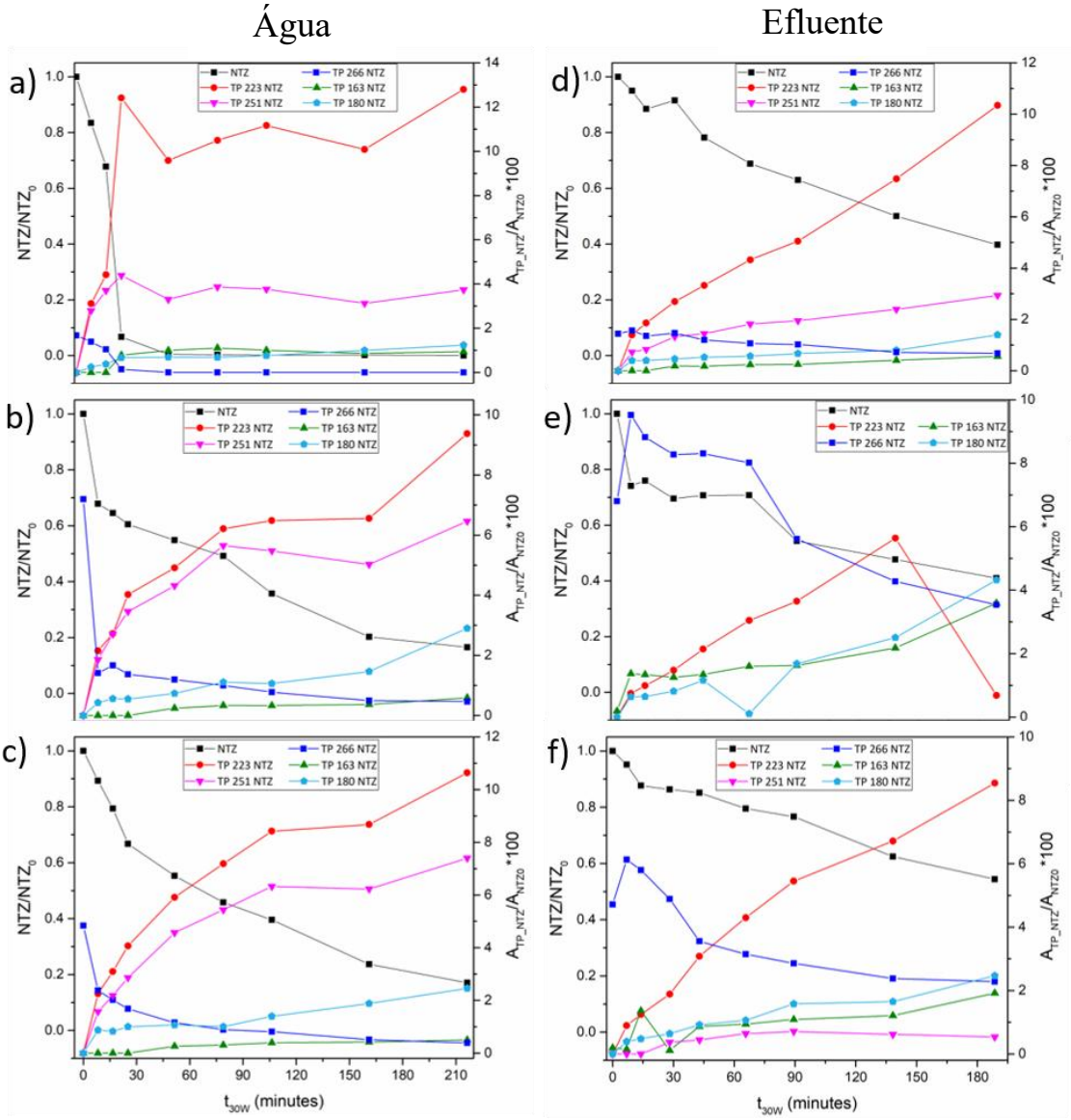


Figura 22. Perfil temporal de degradação para os TPs da NTZ: a) e d) pH 2.8; b) e e) pH 5.0 AU; c) e f) pH 5.0 AM.

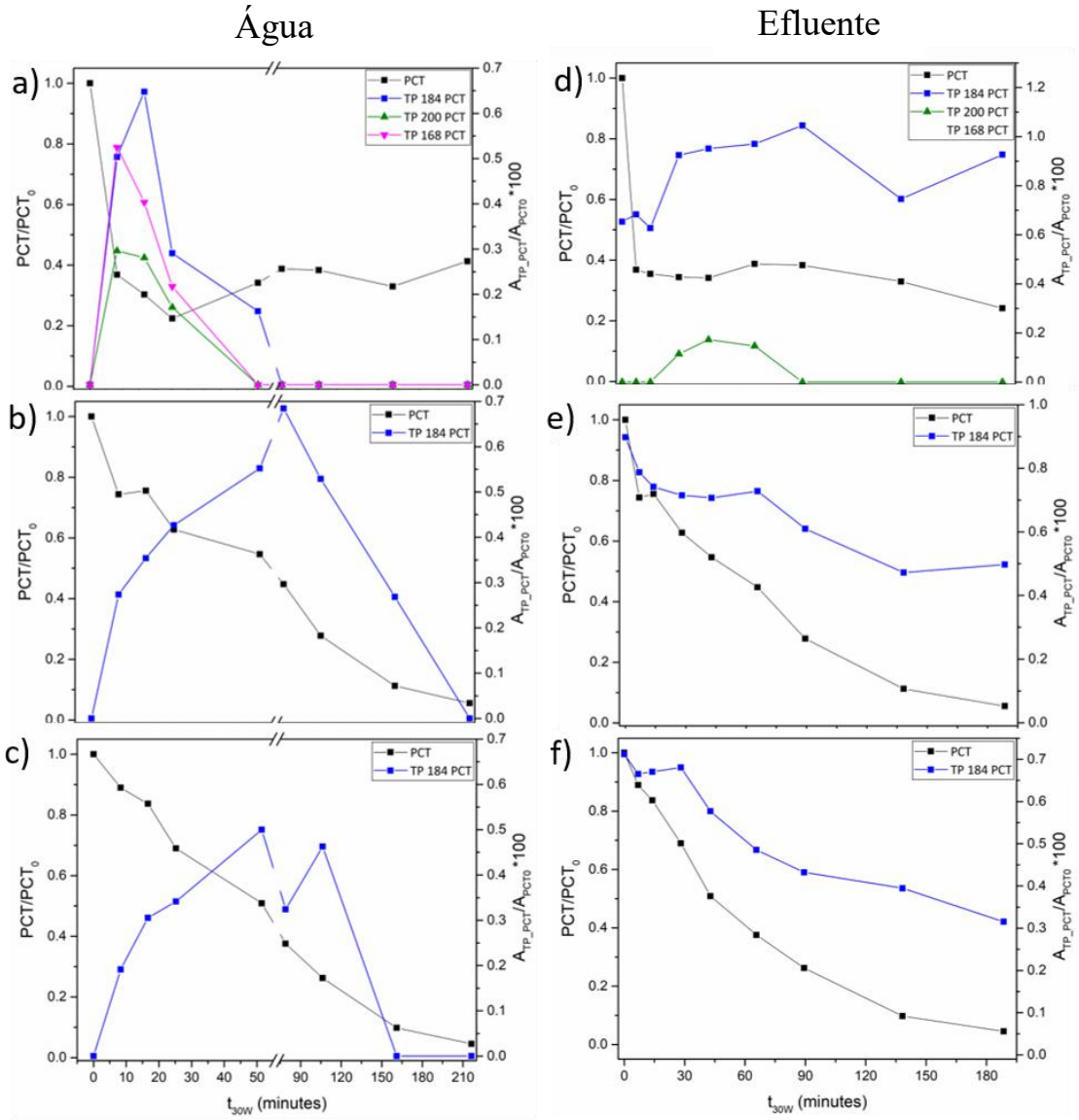


Figura 23. Perfil temporal de degradação para os TPs do PCT: a) e d) pH 2.8; b) e e) pH 5.0 AU; c) e f) pH 5.0 AM.

5.2.3 Avaliação de diferentes endpoints relacionados à saúde humana e destino ambiental utilizando predições in silico (Q)SAR

Os 36 TPs identificados corresponderam a 43 estruturas possíveis, representando apenas 26% do total da base de dados (163 estruturas). Como esses TPs foram gerados por diferentes PAOs e suas propriedades ainda são amplamente desconhecidas, as predições *in silico* por (Q)SAR foram realizadas para os fármacos de partida e todos os TPs da base de

dados. Informações detalhadas sobre os scores finais de cada *endpoint* estão apresentadas na Tabela A1 (ANEXO 1).

As predições de mobilidade mostraram que a AZT e dez de seus TPs podem ser classificados como ligeiramente móveis (incluindo os TPs 434 AZT, 591 AZT e 592 AZT, identificados nos experimentos SPF). Os demais TPs apresentaram maior mobilidade, sendo quatro moderadamente móveis e seis altamente móveis, sugerindo maior potencial de lixiviação para águas subterrâneas e contribuição para contaminação ambiental. A HCQ também foi classificada como ligeiramente móvel, juntamente com vinte e dois de seus TPs. Seis TPs apresentaram menor mobilidade (imóveis), enquanto dois (TPs 176 HCQ e 174 HCQ) foram classificados como altamente móveis. Entre os seis fármacos, NTZ, DIP e PCT representaram o pior cenário, pois foram classificados como moderadamente móveis e geraram TPs com mobilidade igual ou superior. ADEX e vinte e dois de seus TPs também foram classificados como moderadamente móveis, enquanto dez TPs foram altamente móveis; no entanto, vários TPs apresentaram menor mobilidade (sete classificados como ligeiramente móveis).

As predições de persistência indicaram que AZT e ADEX representam o pior cenário, ambos classificados como muito persistentes. Além disso, dez TPs da AZT e dois da ADEX receberam a mesma classificação. Vinte e seis TPs da ADEX e um da AZT foram classificados como persistentes, correspondendo a 73% e 55% dos TPs desses compostos, respectivamente. A HCQ e treze de seus TPs foram preditos como persistentes, dezesseis como moderadamente persistentes e apenas quatro como não persistentes. Menores riscos nesse aspecto foram observados para DIP e PCT. A DIP e dezoito de seus TPs foram classificados como não persistentes, oito como moderadamente persistentes e apenas dois como persistentes, sendo que esses últimos e sete dos moderadamente persistentes foram identificados nos experimentos SPF. Já o PCT e todos os seus TPs foram classificados como não persistentes. Para o NTZ, quatro TPs foram classificados como moderadamente persistentes, um como persistente e seis como não persistentes. Apenas um TP identificado nos experimentos SPF (TP 266 NTZ) foi moderadamente persistente; os demais (TPs 163 NTZ, 251 NTZ, 223 NTZ e 180 NTZ) foram não persistentes.

As predições de biodegradabilidade indicaram que todos os fármacos de partida são não biodegradáveis. Em todos os casos, o número de TPs não biodegradáveis foi superior ao de biodegradáveis. Considerando todo a base de dados, 117 TPs (71%) foram classificados como não biodegradáveis, 33 (20%) como biodegradáveis e 5 (3%) como incertos. ADEX, HCQ e DIP apresentaram as maiores proporções de TPs não biodegradáveis (88%, 88% e 85%, respectivamente), enquanto AZT e PCT apresentaram maiores proporções de TPs biodegradáveis (45% e 36%). Entre os TPs identificados nos experimentos SPF, apenas quatro foram biodegradáveis (TP 434 AZT, TP 174 HCQ, TP 180 NTZ e TP 200 PCT), enquanto trinta e seis foram não biodegradáveis e três incertos.

As predições de STP *total removal* indicaram que apenas 9% dos TPs apresentaram taxas de remoção superiores a 10%. Apenas três TPs apresentaram remoção superior a 50% (TP 425 ADEX, TP 323 ADEX e TP 264 HCQ), os quais não foram identificados nos experimentos SPF, sugerindo que poderiam ser removidos eficientemente em sistemas convencionais de lodo ativado.

O *endpoint* de ligação ao receptor de estrogênio avalia o potencial de um composto atuar como desregulador endócrino. ADEX (grupo OH, forte afinidade) e PCT (grupo OH, afinidade fraca) foram os únicos compostos parentais com capacidade de ligação. Um total de 28 TPs da ADEX (71%) foram classificados como ligantes fortes ou muito fortes, representando o pior cenário, embora não tenham sido detectados nos experimentos SPF. Para o PCT, 54% dos TPs apresentaram ligação fraca (12 TPs) ou moderada (3 TPs), enquanto 46% não apresentaram afinidade. Para HCQ, oito TPs foram ligantes fortes e um fraco (27% do total), enquanto os demais não apresentaram ligação. NTZ e DIP geraram um ligante forte (TP 234 DIP e TP 266 NTZ) e um fraco (TP 94 DIP e TP 139 NTZ) cada. A AZT e seus TPs não apresentaram afinidade. Considerando os TPs identificados no SPF, NTZ, DIP, PCT e HCQ geraram pelo menos um TP com forte afinidade ao receptor.

As predições de mutagenicidade indicaram que HCQ e NTZ são os únicos fármacos de partida considerados mutagênicos (com confiabilidade moderada). A maioria dos TPs de HCQ (81%) também foi prevista como mutagênica, incluindo um com alta confiabilidade (TP 179 HCQ) e um com valor experimental (TP 320 HCQ). Dez desses TPs foram observados nos experimentos SPF. Para a NTZ, seis TPs foram previstos como

mutagênicos, embora quatro com baixa confiabilidade. Outros cinco foram não mutagênicos, incluindo dois com valores experimentais. Três TPs não mutagênicos (TP 180 NTZ, TP 223 NTZ e TP 163 NTZ) e dois mutagênicos (TP 251 NTZ e TP 266 NTZ) foram detectados nos experimentos SPF. A DIP, embora não mutagênica, gerou o maior número de TPs mutagênicos (20 no total). Sete TPs foram não mutagênicos, incluindo quatro com valor experimental. Para o PCT, quatro TPs foram previstos como mutagênicos e vinte e três como não mutagênicos. Para AZT, apenas dois TPs foram considerados mutagênicos e não foram detectados nos experimentos SPF. Os resultados detalhados de mutagenicidade para todos os TPs da base de dados estão apresentados na Tabela A2 (ANEXO 1).

As predições de carcinogenicidade classificaram ADEX e 21 de seus TPs como possivelmente não carcinogênicos, enquanto 16 TPs foram considerados carcinogênicos (baixa confiabilidade). AZT e a maioria de seus TPs também foram classificados como possivelmente não carcinogênicos, com apenas um TP considerado carcinogênico. A HCQ e 31 de seus TPs foram classificados como possivelmente não carcinogênicos, com apenas dois TPs considerados carcinogênicos. Em contraste, PCT e DIP foram classificados como carcinogênicos (baixa confiabilidade) e geraram os maiores números de TPs carcinogênicos (12 e 23, respectivamente). A NTZ também foi classificada como carcinogênico e gerou três TPs carcinogênicos, incluindo um com valor experimental. Os resultados detalhados de carcinogenicidade para todos os TPs da base de dados estão apresentados na Tabela A3 (ANEXO 1). Por fim, todos os fármacos e seus TPs foram classificados como não PBT.

5.2.4 Análise multicritério

A aplicação do método de entropia máxima aos valores normalizados dos *endpoints* dos TPs (Tabela A1, ANEXO 1) resultou nos valores de peso apresentados na Tabela 10 . Os *endpoints* Biodegradabilidade (52,46%), Ligação ao Receptor de Estrogênio (22,00%) e Mutagenicidade (14,84%) foram claramente os parâmetros mais relevantes para o conjunto de TPs estudado. O primeiro *endpoint*, Biodegradabilidade, está relacionado ao risco ambiental, enquanto os outros dois, Ligação ao Receptor de Estrogênio e Mutagenicidade, estão relacionados aos riscos à saúde humana. Após o ajuste dos pesos de

acordo com a relevância relativa dos *endpoints*, esses continuaram sendo os mais importantes, enquanto as contribuições dos demais *endpoints* para o modelo diminuíram ainda mais, com exceção da carcinogenicidade, cujo peso aumentou ligeiramente. Assim, foram criados dois outros conjuntos de pesos, utilizando apenas os três *endpoints* mais relevantes: um a partir dos resultados diretos do método de entropia máxima e outro com os pesos ajustados.

Tabela 10. Pesos dos *endpoints* atribuídos através do método da entropia máxima usados, posteriormente, no método VIKOR.

Pesos	Todos *endpoints*	Apenas os 3 *endpoints* com maiores pesos	Todos *endpoints* ajustados	Apenas os 3 *endpoints* com maiores pesos ajustados
Mobilidade	1.97%		0.96%	
Persistência	6.95%		3.38%	
Biodegradabilidade	52.46%	58.75%	50.97%	52.24%
STP Total removal	0.46%		0.22%	
PBT	0.46%		0.22%	
Ligação ao receptor de estrogenio	22.00%	24.64%	21.38%	22.75%
Mutagenicidade	14.84%	16.61%	21.62%	23.01%
Carcinogenicidade	0.86%		1.25%	

O método VIKOR foi então aplicado, conforme a metodologia detalhada seção 4.8, utilizando os valores dos *endpoints* na Tabela A1 (ANEXO 1) e os quatro conjuntos de pesos indicados na Tabela 10. A Tabela A4 (ANEXO 1) apresenta os valores dos índices S, R e Q para cada conjunto de pesos. Em todos os casos, a condição C1 não foi satisfeita, pois os valores de Q dos dois primeiros TPs foram iguais. Ainda assim, a condição C2 foi confirmada, permitindo a obtenção de uma classificação estável dos TPs a partir dos valores de Q para cada conjunto de pesos. Os resultados do ranking completo para todos TPs da base de dados estão apresentados na Tabela A5 (ANEXO 1), enquanto o ranking dos TPs identificados nesse trabalho são apresentados na Tabela 11.

Tabela 11. Rankings obtidos pelo método VIKOR para os TPs tentativamente identificados.

Compostos	Todos *endpoints*	Todos *endpoints* ajustados	Apenas os 3 *endpoints* com maiores pesos	**Apenas os 3 *endpoints* com maiores pesos ajustados**
TP 352 HCQ D	1	1	1	**1**
TP 352 HCQ E	1	1	1	**1**
TP 266 NTZ	4	4	4	**4**
TP 352 HCQ A	27	17	27	**16**
TP 352 HCQ B	29	19	27	**16**
TP 352 HCQ C	28	18	27	**16**
TP 179 HCQ	42	24	38	**22**
TP 292 HCQ	31	25	34	**23**
TP 161 HCQ	34	30	30	**25**
TP 165 DIP	40	28	36	**26**
TP 234 DIP	36	31	32	**29**
TP 248 FAA	37	34	42	**34**
TP 262 AAA	43	35	43	**36**
TP 264 FAA	49	38	51	**38**
TP 278 AAA	55	41	57	**41**
TP 279 HCQ II	60	54	60	**53**
TP 236 AAA/FAA	75	64	69	**62**
TP 250 DIP	78	65	72	**64**
FAA	90	80	89	**76**
AAA	93	83	91	**78**
TP 356 HCQ II	91	90	88	**89**
TP 591 AZT	82	93	97	**100**
TP 691 AZT	87	95	100	**103**
TP 592 AZT	89	99	101	**104**
TP 237 FAA	106	106	108	**106**
TP 163 NTZ	104	107	104	**107**
TP 168 PCT B	112	109	112	**108**
TP 251 AAA	113	110	113	**110**
TP 184 PCT A	109	111	109	**111**
TP 184 PCT B	110	112	109	**111**
TP 184 PCT C	110	112	109	**111**
TP 168 PCT A	114	114	114	**114**
TP 251 NTZ	118	116	118	**115**
TP 192 AAA/FAA	121	121	121	**122**
TP 205 DIP	125	125	124	**125**

TP 136 AAA/FAA	127	127	127	**126**
TP 223 NTZ	128	129	128	**129**
TP 386 HCQ	133	133	132	**133**
AA	135	136	135	**134**
TP 434 AZT	134	135	137	**137**
TP 174 HCQ	139	141	139	**141**
TP 180 NTZ	144	144	144	**144**
TP 200 PCT	158	158	158	**158**

Os resultados do teste de comparação de Friedman apresentaram valores de p inferiores a 0,001, rejeitando a hipótese nula de que não havia diferenças estatisticamente significativas entre os valores de cada par de rankings. Portanto, o modelo apresentou sensibilidade à variação dos pesos testados pelas quatro abordagens. No entanto, a solução de compromisso do VIKOR permaneceu consistente em todos os quatro rankings (TP 352 HCQ D e TP 352 HCQ E). Além disso, os resultados mostraram consenso para os TPs nas seis primeiras posições. Cinco desses TPs se originaram da degradação da HCQ e um da NTZ, indicando um alto nível de risco global. Da mesma forma, os quatro rankings mostraram consenso para os doze últimos TPs (posições 152–163), a maioria originada da degradação do PCT e apresentando baixos níveis de risco global. Portanto, os resultados indicaram a importância de avaliar o risco global dos TPs com base nos três *endpoints* mais importantes e utilizando os pesos ajustados (destacados em negrito na Tabela A5 ANEXO 1 e Tabela 11). Essa abordagem simplifica os dados de entrada de (Q)SAR necessários para a avaliação de risco.

A apresentação gráfica dos escores VIKOR, com base nos três *endpoints* mais importantes e utilizando pesos ajustados (Figura 24), mostrou como eles variaram entre os compostos. Um conjunto inicial de TPs (conjunto I na Figura 24) pode ser observado, no qual os valores dos escores mudaram rapidamente (até HCQ nas primeiras 15 posições), seguido por um aumento gradual nos valores até a posição 142 (conjunto II na Figura 23, até TP 60 PCT). O aumento dos escores então se acelerou novamente nas posições finais (conjunto III na Figura 24). Portanto, as posições nas quais os quatro rankings atingiram consenso pertencem aos intervalos com maior variação no escore VIKOR. Em outras palavras, o método foi mais sensível nas posições intermediárias, onde os valores dos

escores estavam próximos. No entanto, quando as posições dos compostos se tornaram mais claras, devido a maiores diferenças nos valores dos escores, o método mostrou-se robusto para as posições mais evidentes no ranking (os primeiros e os últimos compostos, em termos de risco global).

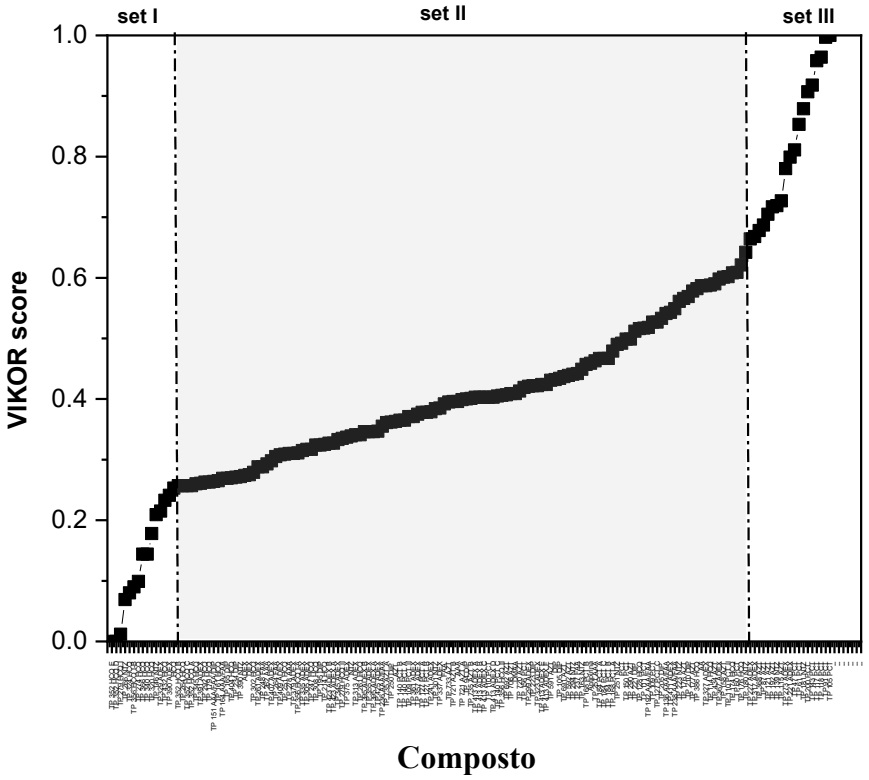


Figura 24. Representação dos scores do método VIKOR de acordo com o ranking obtido baseado nos três *endpoints* mais importantes usando pesos ajustados.

Entre os 36 TPs tentativamente identificados, apenas cinco não foram detectados no tempo final de tratamento (AA, TP 205 DIP, TP 234 DIP, TP 168 PCT e TP 200 PCT) (Figura 25). Todos os demais TPs persistiram em água ou efluente, embora com diferentes taxas de remoção. Entre os seis TPs com classificação mais alta, apenas dois foram detectados: TP 352 HCQ (classificado em primeiro lugar, considerando o pior cenário, já que não foi possível distinguir entre todos os possíveis isômeros), em pH 2,8 (em água e efluente) e pH 5,0 AU (em água), e TP 266 NTZ (classificado em quarto lugar), observado em todas as condições experimentais empregadas e em ambas as matrizes.

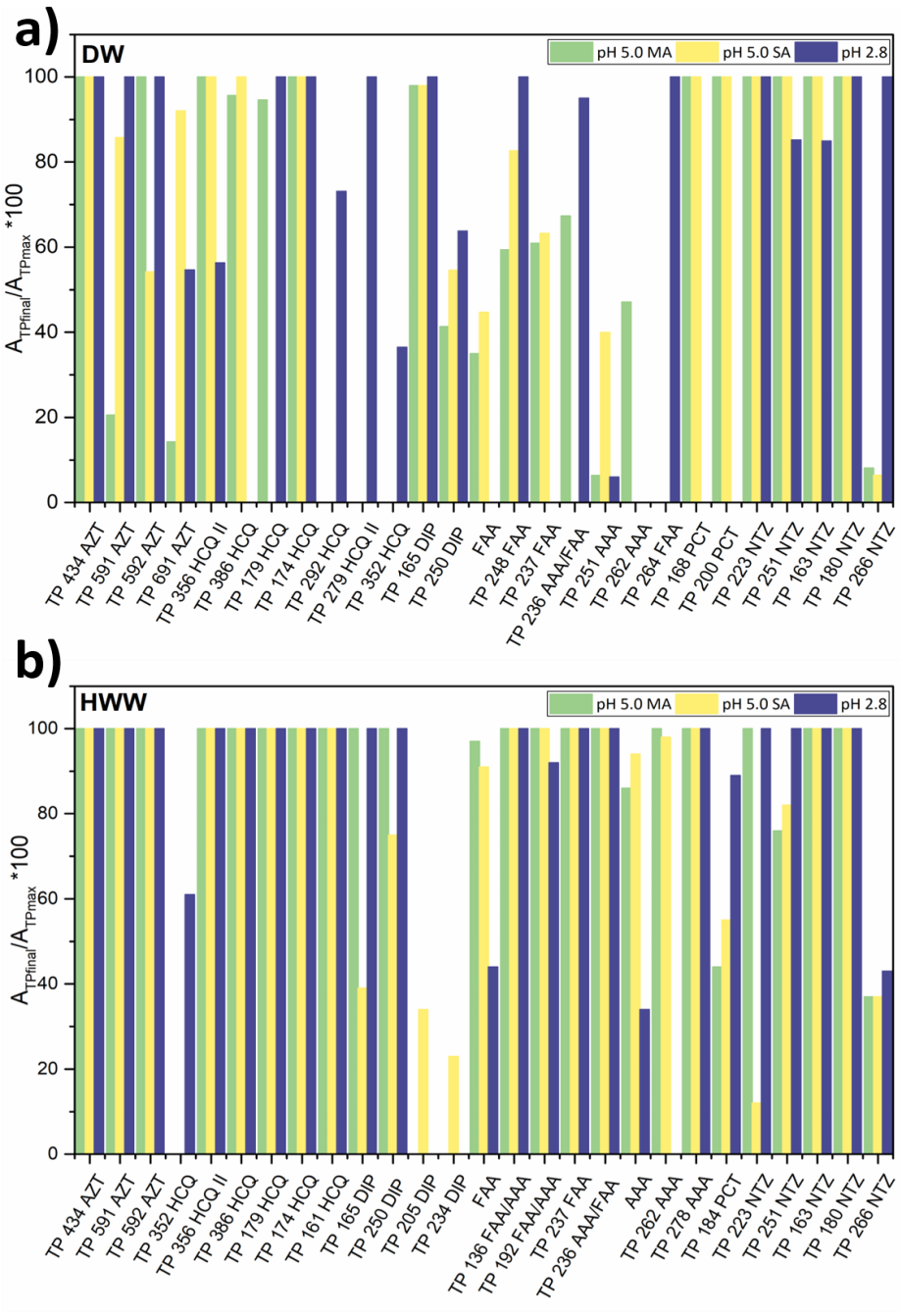


Figura 25. Remoção estimada dos TPs detectados no tempo final de tratamento em: a) em água deionizada e b) efluente hospitalar.

6. Conclusões

A degradação da NTZ em água deionizada e efluente hospitalar foi avaliada utilizando o processo foto-Fenton solar, tanto em pH 2,8 (SPF clássico) quanto em pH 5,0 (próximo da neutralidade). Em água, o processo SPF possibilitou degradação da NTZ superior a 90%, independentemente da condição aplicada. No entanto, em efluente, o tratamento em meio ácido mostrou desempenho superior, permitindo 90% de remoção (t_{30W} = 60 min), enquanto que em pH 5,0, utilizando adição única ou múltipla de ferro, foram observadas taxas de remoção em torno de 50% (t_{30W} = 109,5 min). Os resultados também demonstraram um efeito limitado da estratégia de adição múltipla de ferro em ambas as matrizes.

A análise por LC-QTOF MS permitiu a identificação tentativa, pela primeira vez, de cinco TPs da NTZ e a elucidação das suas estruturas. A detecção dos TPs não foi influenciada pelas condições experimentais aplicadas, porém maiores taxas de remoção foram possíveis em meio ácido, assim como observado para a NTZ. Por outro lado, a matriz utilizada teve influência na formação dos TPs e em efluente apenas dois dos cinco TPs foram detectados. O mecanismo de degradação envolveu reações de abertura do anel tiazol, seguida de oxidação dessa porção da molécula, e reações com $NaHSO_3$ utilizado para eliminar o H_2O_2 residual.

As predições *in silico* (Q)SAR permitiram uma avaliação preliminar do destino ambiental da NTZ e de seus TPs. Considerando os resultados das diferentes predições, o TP identificado como mais preocupante foi o TP5, classificado como não biodegradável, persistentemente moderado, altamente móvel, carcinogênico e mutagênico. Por outro lado, o TP1 foi considerado o de menor preocupação, entre os TPs propostos, sendo o único não classificado como mutagênico e apresentando características favoráveis como biodegradabilidade, não persistência e possível não carcinogenicidade. Ainda, as predições indicaram que a degradação da NTZ utilizando o processo SPF pode eliminar apenas parcialmente os riscos associados a esse composto e aos novos TPs formados. Sendo que em pH 2,8 foi possível alcançar maior degradação do fármaco bem como dos seus TPs

minimizando a eliminação desses compostos no meio ambiente. Demonstrando assim, maior eficiência desse processo.

Este estudo demonstra a importância de avaliações que não se limitem apenas à remoção dos compostos de partida. A identificação dos TPs e sua priorização em termos de risco fornecem informações valiosas que podem auxiliar na definição de condições adequadas de tratamento. Embora o processo SPF tenha se mostrado eficaz na degradação de fármacos associados à COVID-19, tanto em água quanto em efluente, diversos TPs foram formados e persistiram ao longo do tratamento.

A combinação de triagem de compostos suspeitos por LC-QTOF MS com predições *in silico* (Q)SAR e análise multicritério permitiu avaliar os potenciais riscos ambientais e à saúde humana associados, de forma "global" a esses compostos. Entre os oito *endpoints* avaliados por (Q)SAR, o método de entropia máxima indicou que Biodegradabilidade, Ligação ao Receptor de Estrogênio e Mutagenicidade foram os mais relevantes para o conjunto de TPs estudado. A classificação pelo método VIKOR mostrou que HCQ e NTZ foram os fármacos que geraram TPs com maiores escores de risco global, indicando que sua remoção deve ser priorizada. Em contraste, os TPs do PCT apresentaram menor risco e ficaram entre os compostos menos preocupantes.

Na comparação entre diferentes condições experimentais, o SPF em pH 2,8 levou à formação do maior número de TPs, incluindo dois classificados como compostos de alta prioridade. O uso de condições próximas ao pH neutro reduziu o número de TPs, mas não eliminou completamente a formação de TPs perigosos. É importante destacar que os TPs formados em maiores quantidades não foram necessariamente aqueles associados ao maior risco, evidenciando a necessidade de uma abordagem integrada que considere tanto a exposição quanto o perigo na avaliação de tratamentos.

A estratégia de associar as predições (Q)SAR com a análise multicritério apresentada mostrou-se eficaz na identificação de TPs prioritários e constitui uma ferramenta valiosa de tomada de decisão para a otimização de estratégias de tratamento de efluente. Os resultados da abordagem multicritério adotada neste estudo permitiram identificar os TPs com maior risco associado, tanto entre os compostos investigados (toda

base de dados de TPs) quanto entre os efetivamente observados (TPs tentativamente identificados nas condições experimentais). Mais especificamente, foi possível identificar dois isômeros do TP 352 HCQ (D/E), classificados como os de maior risco global. Essa abordagem contribui para uma avaliação mais abrangente dos PAOs e pode ser estendida a outros contaminantes e tratamentos, auxiliando na melhoria da segurança de efluentes e na proteção ambiental.

7. Lista de produção intelectual realizadas durante o período

Artigos Completos publicados em periódicos

1- **C.F.G. Frois**, R.W. Becker, D.S. Lüdtke, E.C. Lima, C. Sirtori. Degradation of nitazoxanide by solar photo-Fenton process in various aqueous matrices: Transformation products identification, pathways proposal, and in silico (Q)SAR risk assessment, J. Photochem. Photobiol. A: Chem. 462 (2025) 116228. (IF = 4.7)
https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2024.116228

2- M. Adeel, **C.F.G. Frois**, I. Berruti, C. Sirtori, S. Malato, L. Rizzo. Activation of peroxymonosulfate by(sunlight)$FeCl_3$-modified biochar for efficient degradation of contaminants of emerging concern: Comparison with H_2O_2 and effect of microplastics, Chem. Eng. J. 507 (2025) 160782. (IF = 13.2)
https://doi.org/10.1016/j.cej.2025.160782

3- M. Adeel, **C.F.G. Frois**, I. Berruti, C. Sirtori, S. Malato, L. Rizzo. Effect of microplastics on tertiary/quaternary treatment of urban wastewater: Fe-biochar/peroxymonosulfate/sunlight vs solar photo-Fenton, J. Environ. Manage. 384 (2025) 125555. (IF = 8.4)
https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2025.125555

4- **C.F.G. Frois,** M. Adeel, I. Berruti, C.D.G da Silva, D.S. Lüdtke, A. Ruiz-Padillo, L. Rizzo S. Malato, A. Agüera, C. Sirtori. Micropollutants removal by heterogeneous advanced oxidation process: tentative identification of transformation products,

degradation profile and ranking based on (Q)SAR risk assessment by multi-criteria techniques, Sep. Purif. Tech. (2025) 134524. (IF = 9.0)
https://doi.org/10.1016/j.seppur.2025.134524

5- G.M. Santos, L.G. Costa, E.O. Marson, M.A.S. Bessa, R.W. Becker, **C.F.G. Frois**, C. Sirtori, A.S. Ferreira, R.M.F. Sousa, W.B. Neto, M.B. Santos, S.R. Carvalho, A.G. Trovó. Chemical and toxicological evaluation of micropollutants degradation in tertiary municipal wastewater at pH 3 by H2O2/UVC. J. Environ. Chem. Eng. (2025) 119829. (IF = 7.2)
https://doi.org/10.1016/j.jece.2025.119829

6- E.O. Marson, G.M. Santos, L.G. Costa, **C.F.G. Frois**, R.W. Becker, C. Sirtori, R.M.F. Sousa, A.G. Trovó, Elucidation of colchicine degradation pathways under UVC, UVC/H2O2 and UVC/S2O82– processes: proposed transformation products identification, mechanistic insights and in silico evaluation. Chemosphere (2026) 405, 144959. (IF = -)
https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2026.144959

7- **C.F.G. Frois**, N.G. Bueno, R.W. Becker, C.D.G. da Silva, D.S. Lüdtke, G. D. Parcianello, A. Ruiz-Padillo, C. Sirtori. Integrated suspect screening, (Q)SAR, and risk assessment by entropy-VIKOR to tentatively identify high-priority transformation products of microcontaminants in wastewater treated by solar photo-Fenton. *J. Water Process Eng.* (IF = 6.7), *in press*.

Manuscritos submetidos (atualmente em revisão por pares)

1- **C.F.G Frois**, R.W. Becker, A. Paris-Reche, P. Plaza-Bolaños, A. Ruiz-Padillo, A. Agüera, C. Sirtori. Risk assessment of antibiotics disinfection by-products generated by chlorination, identified in wastewater samples from tertiary treatment plants in Spain, by combination of (Q)SAR techniques and ELECTRE. *Submitted to* J. Environ. Chem. Eng. (IF = 7.2)

2- A. Paris-Reche, **C.F.G Frois**, R.W. Becker, A. Agüera, C. Sirtori P. Plaza-Bolaños. Identification of antibiotics transformation products generated by chlorination process in

reclaimed water samples by suspect screening analysis: use of purpose-built database and updated confidence classification levels. *Submitted to J Hazard Mater Advances* (IF = 7.7)

Manuscritos em preparação

1- C.F.G. Frois, R.S. Gomes, I. Berruti, A.N. Fernandes, A. Agüera, S. Malato, C. Sirtori. Interactions between polyethylene microplastics and microcontaminants during the solar photo-Fenton process: degradation, transformation products formation, and leached additives. Probably will be submmitted to J Hazard Mater (IF = 11.3)

2- C.F.G. Frois, N.G. Bueno, R.W. Becker, A. Dallegrave, E. C. Lima, C. Sirtori. Coupled solar photo-Fenton and adsorption to mitigate microcontaminants and their transformation products in real hospital wastewater. Problably will be submitted to J. Environ. Chem. Eng. (IF = 7.2)

3- **C.F.G. Frois**, D. Fabregat-Safont, A. Agüera, S. Malato, F. Hernández, C. Sirtori. Comparative Assessment of LC-HRMS and LC-IM-HRMS for Tentative Suspect Screening identification of Transformation Products generated by advanced treatments. Problably will be submitted to Analytical methods (IF = 2.7)

4- I. Ricardo, E.O. Marson, L.G. Costa, G.M Santos, **C.F.G. Frois**, R.W. Becker, C. Sirtori, R.M.F Sousa, A.G. Trovó, Transformation products of hydroxychloroquine produced by different oxidants in the presence of UVC radiation: mechanism discussion and toxicity analysis. Problably will be submitted to *Environ. Res*. (IF = 7.7).

Trabalhos apresentados em congressos

Apresentação Oral

1- **C.F.G. Frois**, R.W. Becker, N.G. Bueno, C, Sirtori. Degradação de fármacos do "kit covid" por processo foto-Fenton solar em diferentes PHs: identificação tentativa de produtos de transformação e predição in silico (Q)SAR. I Simpósio Brasileiro de Processos Oxidativos Avançados. Limeira (Brasil), 2025.

2- **C.F.G. Frois**, R.W. Becker, L. Meneghini, E.C. Lima, C, Sirtori. Preliminary evaluation of different experimental conditions for degradation of COVID-19 pharmaceuticals by solar photo-Fenton process. 12th European Conference on Solar Chemistry and Photocatalysis: Energy and Environmental Applications. Belfast (Irlanda do Norte), 2024.

3- **C.F.G. Frois**, R.W. Becker, L. Meneghini, E.C. Lima, C, Sirtori. Degradation of Nitazoxanide by solar photo-Fenton process: elucidation of transformation products generated using different experimental conditions. 12th European Conference on Solar Chemistry and Photocatalysis: Energy and Environmental Applications. Belfast (Irlanda do Norte), 2024. (Apresentação *flash* Oral).

4- C. Sirtori, **C.F.G Frois,** R.W. Becker, A. Paris-Reche, P. Plaza-Bolaños, A. Aguera. Suspect screening analysis of chlorinated antibiotics transformation products in water samples from tertiary treatment processes in Spain: the use of purpose-build database and (Q)SAR predictions. CIPOA - VI Iberoamerican Conference on Advanced Oxidation Technologies. Florianópolis (Brasil), 2024. (Apresentação Oral).

Apresentação de pôster

1- **C.F.G. Frois**, R.W. Becker, N.G. Bueno, C, Sirtori. Simultaneous degradation of COVID-19 pharmaceuticals by solar photo-Fenton process: pH evaluation, identification of transformation products and in silico QSAR evaluation. São Paulo School on Advanced Sciences on Emerging Pollutants, Santos (Brasil), 2025.

2- **C.F.G. Frois**, R.W. Becker, E.C. Lima, C, Sirtori. Degradation of COVID-19 pharmaceutical by Solar Photo-Fenton process: Evaluation of experimental conditions and identification of transformation products. CIPOA - VI Iberoamerican Conference on Advanced Oxidation Technologies. Florianópolis (Brasil), 2024.

3- **C.F.G Frois,** M. Adeel, I. Berruti, A. Paris-Reche, P. Plaza-Bolaños, A. Aguera, L. Rizzo, S. Malato, C. Sirtori. Activation of peroxymonosulfate by $FeCl_3$-modified biochar and sunlight for degradation of CECs: transformation products identification. CIPOA - VI Iberoamerican Conference on Advanced Oxidation Technologies. Florianópolis (Brasil), 2024.

4- R.W. Becker, **C.F.G Frois,** C. Sirtori. Transformation products formed by tertiary treatment process: strategies for tentative identification in real effluents and water matrices. CIPOA - VI Iberoamerican Conference on Advanced Oxidation Technologies. Florianópolis (Brasil), 2024.

5- C. Sirtori, **C.F.G Frois**, I. Berruti, R. Gomes, A. Fernandes, A. Agüera, S. Malato. Effect of microplastics on degradation of CECs under solar photo-Fenton process. 7th International Conference on Environmental Applications of Advanced Oxidation Processes. Paestum (Itália), 2025.

Premiações em apresentações de trabalhos em congressos

1- Destaque de Sessão na modalidade apresentação oral. I Simpósio Brasileiro de Processos Oxidativos Avançados, 2025.
2- Best poster presentation - Solidarity Award. **C.F.G Frois,** M. Adeel, I. Berruti, A. Paris-Reche, P. Plaza-Bolaños, A. Aguera, L. Rizzo, S. Malato, C. Sirtori. Activation of peroxymonosulfate by $FeCl_3$-modified biochar and sunlight for degradation of CECs: transformation products identification. CIPOA VI, 2024.

Referências

1. Yang, Z. *et al.* Spatiotemporal variation characteristics and source identification of water pollution: Insights from urban water system. *Ecol. Indic.* **139**, (2022).

2. Domingo-Echaburu, S. *et al.* Drugs used during the COVID-19 first wave in Vitoria-Gasteiz (Spain) and their presence in the environment. *Science of the Total Environment* **820**, (2022).

3. Morales-Paredes, C. A., Rodríguez-Díaz, J. M. & Boluda-Botella, N. Pharmaceutical compounds used in the COVID-19 pandemic: A review of their presence in water and treatment techniques for their elimination. *Science of the Total Environment* vol. 814 Preprint at https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.152691 (2022).

4. Tarazona, J. V., Martínez, M., Martínez, M. A. & Anadón, A. Environmental impact assessment of COVID-19 therapeutic solutions. A prospective analysis. *Science of the Total Environment* **778**, (2021).

5. Nippes, R. P., Macruz, P. D., da Silva, G. N. & Neves Olsen Scaliante, M. H. A critical review on environmental presence of pharmaceutical drugs tested for the covid-19 treatment. *Process Safety and Environmental Protection* vol. 152 568–582 Preprint at https://doi.org/10.1016/j.psep.2021.06.040 (2021).

6. Lopez-Herguedas, N. *et al.* Comprehensive micropollutant characterization of wastewater during Covid-19 crisis in 2020: Suspect screening and environmental risk prioritization strategy. *Science of the Total Environment* **873**, (2023).

7. Al-kuraishy, H. M., Al-Gareeb, A. I., Elekhnawy, E. & Batiha, G. E. S. Nitazoxanide and COVID-19: A review. *Mol. Biol. Rep.* **49**, 11169–11176 (2022).

8. Mahmoud, D. B., Shitu, Z. & Mostafa, A. Drug repurposing of nitazoxanide: can it be an effective therapy for COVID-19? *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology* vol. 18 Preprint at https://doi.org/10.1186/s43141-020-00055-5 (2020).

9. fda & cder. *HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION*. www.fda.gov/medwatch.

10. Becker, R. W., Cardoso, R. M., Dallegrave, A., Ruiz-Padillo, A. & Sirtori, C. Quantification of pharmaceuticals in hospital effluent: Weighted ranking of environmental risk using a fuzzy hybrid multicriteria method. *Chemosphere* **338**, (2023).

11. Preethi *et al.* Recent progress in mineralization of emerging contaminants by advanced oxidation process: A review. *Environmental Pollution* vol. 341 Preprint at https://doi.org/10.1016/j.envpol.2023.122842 (2024).

12. Vinayagam, V. *et al.* Recent developments on advanced oxidation processes for degradation of pollutants from wastewater with focus on antibiotics and organic

dyes. *Environmental Research* vol. 240 Preprint at https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.117500 (2024).

13. Rizzo, L. *et al.* Consolidated vs new advanced treatment methods for the removal of contaminants of emerging concern from urban wastewater. *Science of the Total Environment* vol. 655 986–1008 Preprint at https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.11.265 (2019).

14. Saravanan, A. *et al.* A detailed review on advanced oxidation process in treatment of wastewater: Mechanism, challenges and future outlook. *Chemosphere* **308**, (2022).

15. Cuervo Lumbaque, E. *et al.* Solar photo-Fenton-like process at neutral pH: Fe(III)-EDDS complex formation and optimization of experimental conditions for degradation of pharmaceuticals. *Catal. Today* **328**, 259–266 (2019).

16. Oller, I. & Malato, S. Photo-Fenton applied to the removal of pharmaceutical and other pollutants of emerging concern. *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry* vol. 29 Preprint at https://doi.org/10.1016/j.cogsc.2021.100458 (2021).

17. Rath, S. A. & von Gunten, U. Achieving realistic ozonation conditions with synthetic water matrices comprising low-molecular-weight scavenger compounds. *Water Res.* **261**, (2024).

18. Fernandes, E. *et al.* Emerging contaminants and pathogenic microorganisms elimination in secondary effluent by graphitic carbon nitride photocatalytic ozonation processes. *Catal. Today* **432**, (2024).

19. Abromaitis, V. *et al.* TiO2 nanotube arrays photocatalytic ozonation for the removal of antibiotic ciprofloxacin from the effluent of a domestic wastewater treatment plant: Towards the process upscaling. *Journal of Water Process Engineering* **63**, (2024).

20. Ahtasham Iqbal, M. *et al.* Advanced photocatalysis as a viable and sustainable wastewater treatment process: A comprehensive review. *Environmental Research* vol. 253 Preprint at https://doi.org/10.1016/j.envres.2024.118947 (2024).

21. Jiménez-Bambague, E. M. *et al.* Photo-Fenton and Electro-Fenton performance for the removal of pharmaceutical compounds in real urban wastewater. *Electrochim. Acta* **442**, (2023).

22. Mo, F., Zhou, Q., Wang, Q., Hou, Z. & Wang, J. The applications of MOFs related materials in photo/electrochemical decontamination: An updated review. *Chemical Engineering Journal* **450**, (2022).

23. Ioannou-Ttofa, L., Raj, S., Prakash, H. & Fatta-Kassinos, D. Solar photo-Fenton oxidation for the removal of ampicillin, total cultivable and resistant E. coli and ecotoxicity from secondary-treated wastewater effluents. *Chemical Engineering Journal* **355**, 91–102 (2019).

24. Zhang, M. hui, Dong, H., Zhao, L., Wang, D. xi & Meng, D. A review on Fenton process for organic wastewater treatment based on optimization perspective. *Science of the Total Environment* vol. 670 110–121 Preprint at https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.03.180 (2019).

25. Malato, S., Fernández-Ibáñez, P., Maldonado, M. I., Blanco, J. & Gernjak, W. Decontamination and disinfection of water by solar photocatalysis: Recent overview and trends. *Catalysis Today* vol. 147 1–59 Preprint at https://doi.org/10.1016/j.cattod.2009.06.018 (2009).

26. Ahile, U. J., Wuana, R. A., Itodo, A. U., Sha'Ato, R. & Dantas, R. F. A review on the use of chelating agents as an alternative to promote photo-Fenton at neutral pH: Current trends, knowledge gap and future studies. *Science of The Total Environment* **710**, 134872 (2020).

27. Sánchez Pérez, J. A. *et al.* Neutral or acidic pH for the removal of contaminants of emerging concern in wastewater by solar photo-Fenton? A techno-economic

assessment of continuous raceway pond reactors. *Science of the Total Environment* **736**, (2020).

28. Della-Flora, A., Wilde, M. L., Lima, D., Lima, E. C. & Sirtori, C. Combination of tertiary solar photo-Fenton and adsorption processes in the treatment of hospital wastewater: The removal of pharmaceuticals and their transformation products. *J. Environ. Chem. Eng.* **9**, (2021).

29. Carra, I., Casas López, J. L., Santos-Juanes, L., Malato, S. & Sánchez Pérez, J. A. Iron dosage as a strategy to operate the photo-Fenton process at initial neutral pH. *Chemical Engineering Journal* **224**, 67–74 (2013).

30. Sanabria, P., Scunderlick, D., Wilde, M. L., Lüdtke, D. S. & Sirtori, C. Solar photo-Fenton treatment of the anti-cancer drug anastrozole in different aqueous matrices at near-neutral pH: Transformation products identification, pathways proposal, and in silico (Q)SAR risk assessment. *Science of the Total Environment* **754**, (2021).

31. Reis, R. *et al.* Electrochemical degradation of diclofenac generates unexpected thyroidogenic transformation products: Implications for environmental risk assessment. *J. Hazard. Mater.* **472**, (2024).

32. Sanabria, P. *et al.* Use of multi-criteria ranking method for environmental risk assessment of antineoplastic agents and their transformation products. *J. Environ. Chem. Eng.* **11**, 109588 (2023).

33. Jaramillo-Baquero, M., Zúñiga-Benítez, H. & Peñuela, G. A. Use of photo-fenton for macrolide antibiotic azithromycin removal. *Acta Periodica Technologica* https://doi.org/10.2298/APT2051029J (2020) doi:10.2298/APT2051029J.

34. Giménez, B. N., Conte, L. O., Alfano, O. M. & Schenone, A. V. Paracetamol removal by photo-Fenton processes at near-neutral pH using a solar simulator: Optimization by D-optimal experimental design and toxicity evaluation. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **397**, 112584 (2020).

35. Fiorentino, A. *et al.* Effect of solar photo-Fenton process in raceway pond reactors at neutral pH on antibiotic resistance determinants in secondary treated urban wastewater. *J. Hazard. Mater.* **378**, 120737 (2019).

36. Yazdanbakhsh, A. R., Mohammadi, A. S., Sardar, M., Godini, H. & Almasian, M. Cod removal from synthetic wastewater containing azithromycin using combined coagulation and a fenton-like process. *Environ. Eng. Manag. J.* **13**, (2014).

37. De la Cruz, N. *et al.* Degradation of 32 emergent contaminants by UV and neutral photo-fenton in domestic wastewater effluent previously treated by activated sludge. *Water Res.* **46**, 1947–1957 (2012).

38. Cuervo Lumbaque, E. *et al.* Removal of pharmaceuticals in hospital wastewater by solar photo-Fenton with Fe3+-EDDS using a pilot raceway pond reactor: Transformation products and in silico toxicity assessment. *Microchemical Journal* **164**, 106014 (2021).

39. Pérez-Estrada, L. A., Malato, S., Agüera, A. & Fernández-Alba, A. R. Degradation of dipyrone and its main intermediates by solar AOPs: Identification of intermediate products and toxicity assessment. *Catal. Today* **129**, 207–214 (2007).

40. Hinojosa Guerra, M. M. *et al.* Oxidation mechanisms of amoxicillin and paracetamol in the photo-Fenton solar process. *Water Res.* **156**, 232–240 (2019).

41. Montone, C. M. *et al.* Transformation products of antibacterial drugs in environmental water: Identification approaches based on liquid chromatography-high resolution mass spectrometry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* vol. 238 Preprint at https://doi.org/10.1016/j.jpba.2023.115818 (2024).

42. Wielens Becker, R. *et al.* Investigation of pharmaceuticals and their metabolites in Brazilian hospital wastewater by LC-QTOF MS screening combined with a preliminary exposure and in silico risk assessment. *Science of the Total Environment* **699**, (2020).

43. Jurado-Davila, V., Silva Silveira, F., Reggiane de Carvalho Costa, L., Guerra Pacheco Nunes, K. & Amaral Féris, L. Paracetamol and Atenolol mitigation by Fenton and adsorption in-simultaneous process – Adsorbent regeneration and QSAR eco-toxicity prediction. *Environ. Nanotechnol. Monit. Manag.* **22**, (2024).

44. Busto, R. V. *et al.* Anaerobic biodegradation of dipyrone: Determination of transformation products by LC-HRMS and ecotoxicity assessment using target organisms and QSAR model. *J. Environ. Chem. Eng.* **10**, (2022).

45. Jang, H., Kim, T. & Jeon, J. Degradation of micropollutants by gamma irradiation: Insight of transformation product formation explored by suspect and non-target screening using LC-HRMS. *J. Environ. Chem. Eng.* **12**, (2024).

46. Wielens Becker, R. *et al.* Multi-criteria decision-making techniques associated with (Q)SAR risk assessment for ranking surface water microcontaminants identified using LC-QTOF MS. *Science of The Total Environment* **797**, 149002 (2021).

47. Huang, I. B., Keisler, J. & Linkov, I. Multi-criteria decision analysis in environmental sciences: Ten years of applications and trends. *Science of the Total Environment* vol. 409 Preprint at https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2011.06.022 (2011).

48. Sanabria, P. *et al.* Use of multi-criteria ranking method for environmental risk assessment of antineoplastic agents and their transformation products. *J. Environ. Chem. Eng.* **11**, (2023).

49. Mansouri, F., Chouchene, K., Roche, N. & Ksibi, M. Removal of pharmaceuticals from water by adsorption and advanced oxidation processes: State of the art and trends. *Applied Sciences (Switzerland)* **11**, (2021).

50. Song, J., Zhu, L., Yu, S., Li, G. & Wang, D. The synergistic effect of adsorption and Fenton oxidation for organic pollutants in water remediation: an overview. *RSC Advances* vol. 14 Preprint at https://doi.org/10.1039/d4ra03050h (2024).

51. Núñez-Tafalla, P. *et al.* Micropollutant elimination by sustainable technologies: Coupling activated carbon with solar photo-Fenton as pre-oxydation step. *J. Environ. Chem. Eng.* **12**, (2024).

52. Pérez-Lucas, G. & Navarro, S. How Pharmaceutical Residues Occur, Behave, and Affect the Soil Environment. *Journal of Xenobiotics* vol. 14 Preprint at https://doi.org/10.3390/jox14040076 (2024).

53. Krzeminski, P. *et al.* Performance of secondary wastewater treatment methods for the removal of contaminants of emerging concern implicated in crop uptake and antibiotic resistance spread: A review. *Science of the Total Environment* vol. 648 1052–1081 Preprint at https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.08.130 (2019).

54. Lopez-Herguedas, N. *et al.* Comprehensive micropollutant characterization of wastewater during Covid-19 crisis in 2020: Suspect screening and environmental risk prioritization strategy. *Science of The Total Environment* **873**, 162281 (2023).

55. Hawash, H. B. *et al.* Occurrence and spatial distribution of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in the aquatic environment, their characteristics, and adopted legislations. *Journal of Water Process Engineering* vol. 52 Preprint at https://doi.org/10.1016/j.jwpe.2023.103490 (2023).

56. Akhter, S., Bhat, M. A., Ahmed, S. & Siddiqui, W. A. Antibiotic residue contamination in the aquatic environment, sources and associated potential health risks. *Environmental Geochemistry and Health* vol. 46 Preprint at https://doi.org/10.1007/s10653-024-02146-5 (2024).

57. Pino-Otín, M. R., Muñiz, S., Val, J. & Navarro, E. Effects of 18 pharmaceuticals on the physiological diversity of edaphic microorganisms. *Science of The Total Environment* **595**, 441–450 (2017).

58. Earl, K., Sleight, H., Ashfield, N. & Boxall, A. B. A. Are pharmaceutical residues in crops a threat to human health? *Journal of Toxicology and Environmental Health - Part A: Current Issues* **87**, (2024).

59. Yang, H. *et al.* Residues, bioaccumulation, and trophic transfer of pharmaceuticals and personal care products in highly urbanized rivers affected by water diversion. *J. Hazard. Mater.* **391**, 122245 (2020).

60. Jurado, A., Pujades, E., Walther, M. & Diaz-Cruz, M. S. Occurrence, fate, and risk of the organic pollutants of the surface water watch List in European groundwaters: a review. *Environmental Chemistry Letters* vol. 20 3313–3333 Preprint at https://doi.org/10.1007/s10311-022-01441-w (2022).

61. Wang, F. *et al.* Emerging contaminants: A One Health perspective. *Innovation* vol. 5 Preprint at https://doi.org/10.1016/j.xinn.2024.100612 (2024).

62. Marumure, J. *et al.* Emerging organic contaminants in drinking water systems: Human intake, emerging health risks, and future research directions. *Chemosphere* **356**, (2024).

63. Kumar, R. *et al.* A review on emerging water contaminants and the application of sustainable removal technologies. *Case Studies in Chemical and Environmental Engineering* **6**, 100219 (2022).

64. Liu, Y., Guo, Q., Ben, W., Zhang, Y. & Wang, J. Occurrence, fate and risks of pharmaceuticals in hospital wastewater treatment plants. *Journal of Water Process Engineering* **87**, 110079 (2026).

65. Falandysz, J., Liu, G. & Rutkowska, M. Analytical progress on emerging pollutants in the environment: An overview of the topics. *TrAC - Trends in Analytical Chemistry* vol. 175 Preprint at https://doi.org/10.1016/j.trac.2024.117719 (2024).

66. Ng, K. *et al.* Wide-scope target screening characterization of legacy and emerging contaminants in the Danube River Basin by liquid and gas chromatography coupled with high-resolution mass spectrometry. *Water Res.* **230**, 119539 (2023).

67. Kargar, S., Pourmehdi, M. & Paydar, M. M. Reverse logistics network design for medical waste management in the epidemic outbreak of the novel coronavirus (COVID-19). *Science of the Total Environment* **746**, (2020).

68. Ahmed, W. *et al.* SARS-CoV-2 RNA monitoring in wastewater as a potential early warning system for COVID-19 transmission in the community: A temporal case study. *Science of the Total Environment* **761**, (2021).

69. Li, Y. *et al.* Thalidomide combined with short-term low-dose glucocorticoid therapy for the treatment of severe COVID-19: A case-series study. *International Journal of Infectious Diseases* **103**, (2021).

70. Chen, H. *et al.* Corticosteroid Therapy Is Associated With Improved Outcome in Critically Ill Patients With COVID-19 With Hyperinflammatory Phenotype. *Chest* **159**, (2021).

71. Reinstadler, V. *et al.* Monitoring drug consumption in Innsbruck during coronavirus disease 2019 (COVID-19) lockdown by wastewater analysis. *Science of the Total Environment* **757**, (2021).

72. Castillo-Zacarías, C. *et al.* Antidepressant drugs as emerging contaminants: Occurrence in urban and non-urban waters and analytical methods for their detection. *Science of the Total Environment* vol. 757 Preprint at https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.143722 (2021).

73. Kuroda, K., Li, C., Dhangar, K. & Kumar, M. Predicted occurrence, ecotoxicological risk and environmentally acquired resistance of antiviral drugs associated with COVID-19 in environmental waters. *Science of The Total Environment* **776**, 145740 (2021).

74. Chen, X. *et al.* Occurrence and risk assessment of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) against COVID-19 in lakes and WWTP-river-estuary system in Wuhan, China. *Science of the Total Environment* **792**, (2021).

75. Zhou, L. J. *et al.* Trends in the occurrence and risk assessment of antibiotics in shallow lakes in the lower-middle reaches of the Yangtze River basin, China. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **183**, (2019).

76. Legrini, O., Oliveros, E. & Braun, A. M. Photochemical Processes for Water Treatment. *Chem. Rev.* **93**, (1993).

77. Pera-Titus, M., García-Molina, V., Baños, M. A., Giménez, J. & Esplugas, S. Degradation of chlorophenols by means of advanced oxidation processes: A general review. *Appl. Catal. B* **47**, (2004).

78. Kowalska, K. *et al.* Pilot-scale removal of microcontaminants by solar-driven photo-Fenton in treated municipal effluents: Selection of operating variables based on lab-scale experiments. *J. Environ. Chem. Eng.* **9**, 104788 (2021).

79. Gualda-Alonso, E. *et al.* Continuous solar photo-Fenton for wastewater reclamation in operational environment at demonstration scale. *J. Hazard. Mater.* **459**, 132101 (2023).

80. Gualda-Alonso, E. *et al.* Large-scale raceway pond reactor for CEC removal from municipal WWTP effluents by solar photo-Fenton. *Appl. Catal. B* **319**, 121908 (2022).

81. Grasel Frois, C. F., Wielens Becker, R., Lüdtke, D. S., Lima, E. C. & Sirtori, C. Degradation of nitazoxanide by solar photo-Fenton process in various aqueous matrices: Transformation products identification, pathways proposal, and in silico (Q)SAR risk assessment. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **462**, 116228 (2025).

82. He, J., Yang, X., Men, B. & Wang, D. Interfacial mechanisms of heterogeneous Fenton reactions catalyzed by iron-based materials: A review. *J. Environ. Sci. (China)* **39**, (2016).

83. Mirzaei, A., Chen, Z., Haghighat, F. & Yerushalmi, L. Removal of pharmaceuticals from water by homo/heterogonous Fenton-type processes – A review. *Chemosphere* vol. 174 Preprint at https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.02.019 (2017).

84. Conte, L. O., Schenone, A. V. & Alfano, O. M. Ferrioxalate-assisted solar photo-Fenton degradation of a herbicide at pH conditions close to neutrality. *Environmental Science and Pollution Research* **24**, (2017).

85. Souza, B. M., Dezotti, M. W. C., Boaventura, R. A. R. & Vilar, V. J. P. Intensification of a solar photo-Fenton reaction at near neutral pH with ferrioxalate complexes: A case study on diclofenac removal from aqueous solutions. *Chemical Engineering Journal* **256**, (2014).

86. Moncayo-Lasso, A., Pulgarin, C. & Benítez, N. Degradation of DBPs' precursors in river water before and after slow sand filtration by photo-Fenton process at pH 5 in a solar CPC reactor. *Water Res.* **42**, (2008).

87. Della-Flora, A., Wilde, M. L., Lima, D., Lima, E. C. & Sirtori, C. Combination of tertiary solar photo-Fenton and adsorption processes in the treatment of hospital wastewater: The removal of pharmaceuticals and their transformation products. *J. Environ. Chem. Eng.* **9**, (2021).

88. Lumbaque, E. C. Degradation of pharmaceuticals in hospital wastewater by solar photo-Fenton processes. (Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2020).

89. Wu, G., Qian, Y., Zhang, C., Ren, H. & Geng, J. Revealing the underestimated risks of pharmaceutical transformation products in wastewater by suspect and targeted screening. *Water Res.* **276**, 123265 (2025).

90. Hamdi El Najjar, N., Touffet, A., Deborde, M., Journel, R. & Karpel Vel Leitner, N. Kinetics of paracetamol oxidation by ozone and hydroxyl radicals, formation of transformation products and toxicity. *Sep. Purif. Technol.* **136**, 137–143 (2014).

91. Voigt, M. & Jaeger, M. Structure and QSAR analysis of photoinduced transformation products of neonicotinoids from EU watchlist for ecotoxicological assessment. *Science of The Total Environment* **751**, 141634 (2021).

92. Maliogka, A., Koronaiou, L. A., Evgenidou, E. & Lambropoulou, D. A. Advanced oxidation coupled with LC–HRMS: Elucidating transformation products of linezolid, discovering in wastewaters and conducting in silico toxicity assessments. *J. Hazard. Mater.* **486**, 136872 (2025).

93. Ricardo, I. *et al.* Transformation products of hydroxychloroquine produced by different oxidants in the presence of UVC radiation: mechanism discussion and toxicity analysis. *Environ. Res.* (2025).

94. Menz, J. *et al.* Transformation products in the water cycle and the unsolved problem of their proactive assessment: A combined in vitro/in silico approach. *Environ. Int.* **98**, (2017).

95. Hensen, B., Olsson, O. & Kümmerer, K. A strategy for an initial assessment of the ecotoxicological effects of transformation products of pesticides in aquatic systems following a tiered approach. *Environ. Int.* **137**, (2020).

96. Della-Flora, A., Wilde, M. L., Pinto, I. D. F., Lima, É. C. & Sirtori, C. Degradation of the anticancer drug flutamide by solar photo-Fenton treatment at near-neutral pH: Identification of transformation products and in silico (Q)SAR risk assessment. *Environ. Res.* **183**, (2020).

97. Wielens Becker, R., Wilde, M. L., Salmoria Araújo, D., Seibert Lüdtke, D. & Sirtori, C. Proposal of a new, fast, cheap, and easy method using DLLME for extraction and preconcentration of diazepam and its transformation products generated by a solar photo-Fenton process. *Water Res.* **184**, 116183 (2020).

98. Petromelidou, S., Evgenidou, E., Tziouvalekas, M. & Lambropoulou, D. A. Unravelling psychoactive substances and their metabolites and transformation products: High-Resolution Mass Spectrometry approaches for comprehensive target and suspect screening in wastewater. *Science of The Total Environment* **931**, 172867 (2024).

99. Grasel Frois, C. F. *et al.* Micropollutants removal by heterogeneous advanced oxidation process: Tentative identification of transformation products, degradation profile and ranking based on (Q)SAR risk assessment by multi-criteria techniques. *Sep. Purif. Technol.* **378**, 134524 (2025).

100. Toolaram, A. P., Haddad, T., Leder, C. & Kümmerer, K. Initial hazard screening for genotoxicity of photo-transformation products of ciprofloxacin by applying a

combination of experimental and in-silico testing. *Environmental Pollution* **211**, (2016).

101. Wilde, M. L., Menz, J., Leder, C. & Kümmerer, K. Combination of experimental and in silico methods for the assessment of the phototransformation products of the antipsychotic drug/metabolite Mesoridazine. *Science of the Total Environment* **618**, (2018).

102. Balakrishnan, A., Kanchinadham, S. B. K. & Kalyanaraman, C. Assessment on biodegradability prediction of tannery wastewater using EPI Suite BIOWIN model. *Environ. Monit. Assess.* **192**, (2020).

103. Concha, C. & Manzano, C. A. Priority pesticides in Chile: Predicting their environmental distribution, bioaccumulation, and transport potential. *Integr. Environ. Assess. Manag.* **19**, (2023).

104. Fenoll, J. *et al.* Use of different organic wastes as strategy to mitigate the leaching potential of phenylurea herbicides through the soil. *Environmental Science and Pollution Research* **22**, (2015).

105. Navarro, S., Hernández-Bastida, J., Cazaña, G., Pérez-Lucas, G. & Fenoll, J. Assessment of the leaching potential of 12 substituted phenylurea herbicides in two agricultural soils under laboratory conditions. *J. Agric. Food Chem.* **60**, (2012).

106. Wielens Becker, R. *et al.* Investigation of pharmaceuticals and their metabolites in Brazilian hospital wastewater by LC-QTOF MS screening combined with a preliminary exposure and in silico risk assessment. *Science of The Total Environment* **699**, 134218 (2020).

107. Gul, M., Celik, E., Aydin, N., Taskin Gumus, A. & Guneri, A. F. A state of the art literature review of VIKOR and its fuzzy extensions on applications. *Applied Soft Computing Journal* vol. 46 Preprint at https://doi.org/10.1016/j.asoc.2016.04.040 (2016).

108. Opricovic, S. & Tzeng, G. H. Compromise solution by MCDM methods: A comparative analysis of VIKOR and TOPSIS. *Eur. J. Oper. Res.* **156**, (2004).

109. Nasar, A. Carbon-based adsorbents for removing pharmaceuticals from wastewater: A critical review. *JCIS Open* **22**, 100175 (2026).

110. Çeçen, F. & Aktaş, Ö. Fundamentals of Adsorption onto Activated Carbon in Water and Wastewater Treatment. in *Activated Carbon for Water and Wastewater Treatment* (2011). doi:10.1002/9783527639441.ch2.

111. Tan, K. L. & Hameed, B. H. Insight into the adsorption kinetics models for the removal of contaminants from aqueous solutions. *J. Taiwan Inst. Chem. Eng.* **74**, (2017).

112. Sophia A., C. & Lima, E. C. Removal of emerging contaminants from the environment by adsorption. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **150**, (2018).

113. Fallah, Z. *et al.* Toxicity and remediation of pharmaceuticals and pesticides using metal oxides and carbon nanomaterials. *Chemosphere* vol. 275 Preprint at https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.130055 (2021).

114. Thakur, A., Kumar, A. & Singh, A. Adsorptive removal of heavy metals, dyes, and pharmaceuticals: Carbon-based nanomaterials in focus. *Carbon N. Y.* **217**, (2024).

115. Imreová, Z. *et al.* Low-cost carbon-based sorbents for the removal of pharmaceuticals from wastewaters. *Journal of Water Process Engineering* **61**, (2024).

116. Thue, P. S. *et al.* Activated carbon obtained from sapelli wood sawdust by microwave heating for o-cresol adsorption. *Research on Chemical Intermediates* **43**, (2017).

117. Vatankhah, H. *et al.* Impact of ozone-biologically active filtration on the breakthrough of Perfluoroalkyl acids during granular activated carbon treatment of municipal wastewater effluent. *Water Res.* **223**, (2022).

118. Guillossou, R. *et al.* Benefits of ozonation before activated carbon adsorption for the removal of organic micropollutants from wastewater effluents. *Chemosphere* **245**, (2020).

119. Acevedo Alonso, V., Kaiser, T., Babist, R., Fundneider, T. & Lackner, S. A multi-component model for granular activated carbon filters combining biofilm and adsorption kinetics. *Water Res.* **197**, (2021).

120. Paredes, L., Alfonsin, C., Allegue, T., Omil, F. & Carballa, M. Integrating granular activated carbon in the post-treatment of membrane and settler effluents to improve organic micropollutants removal. *Chemical Engineering Journal* **345**, (2018).

121. Altmann, J., Rehfeld, D., Träder, K., Sperlich, A. & Jekel, M. Combination of granular activated carbon adsorption and deep-bed filtration as a single advanced wastewater treatment step for organic micropollutant and phosphorus removal. *Water Res.* **92**, (2016).

122. Benstoem, F. *et al.* Performance of granular activated carbon to remove micropollutants from municipal wastewater—A meta-analysis of pilot- and large-scale studies. *Chemosphere* **185**, 105–118 (2017).

123. Zhiteneva, V., Ziemendorf, É., Sperlich, A., Drewes, J. E. & Hübner, U. Differentiating between adsorption and biodegradation mechanisms while removing trace organic chemicals (TOrCs) in biological activated carbon (BAC) filters. *Science of the Total Environment* **743**, (2020).

124. Ihsanullah, I., Khan, M. T., Zubair, M., Bilal, M. & Sajid, M. Removal of pharmaceuticals from water using sewage sludge-derived biochar: A review. *Chemosphere* **289**, (2022).

125. de Carvalho, C. B. *et al.* Degradation of ampicillin by combined process: Adsorption and Fenton reaction. *Environ. Technol. Innov.* **26**, (2022).

126. Della-Flora, A. *et al.* Combination of solar photo-Fenton and adsorption process for removal of the anticancer drug Flutamide and its transformation products from hospital wastewater. *J. Hazard. Mater.* **396**, (2020).

127. Michael, S. G. *et al.* Solar photo-Fenton oxidation followed by adsorption on activated carbon for the minimisation of antibiotic resistance determinants and toxicity present in urban wastewater. *Appl. Catal. B* **244**, (2019).

128. Malato, S. *et al.* Photocatalytic treatment of water-soluble pesticides by photo-Fenton and TiO2 using solar energy. *Catal. Today* **76**, (2002).

129. Malato, S. *et al.* Applied studies in solar photocatalytic detoxification: An overview. *Solar Energy* **75**, (2003).

130. Sun, J. H. *et al.* A kinetic study on the degradation of p-nitroaniline by Fenton oxidation process. *J. Hazard. Mater.* **148**, 172–177 (2007).

131. Expósito, A. J., Monteagudo, J. M., Durán, A. & Fernández, A. Dynamic behavior of hydroxyl radical in sono-photo-Fenton mineralization of synthetic municipal wastewater effluent containing antipyrine. *Ultrason. Sonochem.* **35**, 185–195 (2017).

132. Alalm, M. G., Tawfik, A. & Ookawara, S. Degradation of four pharmaceuticals by solar photo-Fenton process: Kinetics and costs estimation. *J. Environ. Chem. Eng.* **3**, 46–51 (2015).

133. ISO 6332, Water quality - Determination of iron - Spectrometric method using 1,10-phenanthroline, 1988.

134. Nogueira, R. F. P., Oliveira, M. C. & Paterlini, W. C. Simple and fast spectrophotometric determination of H2O 2 in photo-Fenton reactions using metavanadate. *Talanta* **66**, 86–91 (2005).

135. Malesuik, M. D. *et al.* Identification, characterization and cytotoxicity in vitro assay of nitazoxanide major degradation product. *Talanta* **93**, 206–211 (2012).

136. Ali, N. W., Abbas, S. S., Zaazaa, H. E. S., Abdelrahman, M. M. & Abdelkawy, M. Validated stability indicating methods for determination of nitazoxanide in presence of its degradation products. *J. Pharm. Anal.* **2**, 105–116 (2012).

137. Zhao, Z. *et al.* Liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis of nitazoxanide and its major metabolites in goat. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* **875**, 427–436 (2008).

138. dos Santos, C. E. M. & Nardocci, A. C. Prioritization of pharmaceuticals in drinking water exposure based on toxicity and environmental fate assessment by in silico tools: An integrated and transparent ranking. *Computational Toxicology* **9**, 12–21 (2019).

139. Pizzo, F. *et al.* Integrated in silico strategy for PBT assessment and prioritization under REACH. *Environ. Res.* **151**, 478–492 (2016).

140. T. Schultz, ER binding, 2011. <http://www.oasis-lmc.org/> (Accessed December 27, 2022).

141. Opricovic, S. Multicriteria Optimization of Civil Engineering Systems. . (Faculty of Civil Engineering, Belgrade, 1998).

142. Vessecchi, R. *et al.* Nomenclaturas de espectrometria de massas em língua portuguesa. *Quim. Nova* **34**, (2011).

143. Chen, M., Zhang, Z., Zhu, L., Wang, N. & Tang, H. Bisulfite-induced drastic enhancement of bisphenol A degradation in Fe3+-H2O2 Fenton system. *Chemical Engineering Journal* **361**, 1190–1197 (2019).

144. Yazdanbakhsh, A. *et al.* Dye degradation in aqueous solution by dithionite/UV-C advanced reduction process (ARP): Kinetic study, dechlorination, degradation pathway and mechanism. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **407**, 112995 (2021).

145. Cuervo Lumbaque, E. *et al.* Degradation of pharmaceuticals in different water matrices by a solar homo/heterogeneous photo-Fenton process over modified alginate spheres. *Environmental Science and Pollution Research* **26**, (2019).

146. Ranjbar, E., Menacherry, S. P. M., Pang, J. & Ruhl, A. S. Direct oxidation of organic micropollutants by persulfate and hydrogen peroxide: A potentially misleading contribution in advanced oxidation processes. *Chemical Engineering Journal Advances* **24**, (2025).

147. Schymanski, E. L. *et al.* Identifying small molecules via high resolution mass spectrometry: Communicating confidence. *Environmental Science and Technology* vol. 48 Preprint at https://doi.org/10.1021/es5002105 (2014).

148. Voigt, M. & Jaeger, M. On the photodegradation of azithromycin, erythromycin and tylosin and their transformation products – A kinetic study. *Sustain. Chem. Pharm.* **5**, 131–140 (2017).

149. Saini, B. & Bansal, G. Characterization of four new photodegradation products of hydroxychloroquine through LC-PDA, ESI-MSn and LC-MS-TOF studies. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **84**, 224–231 (2013).

150. Huang, T., Guo, J. & Lu, G. Ultraviolet-coupled advanced oxidation processes for anti-COVID-19 drugs treatment: Degradation mechanisms, transformation products and toxicity evolution. *Chemosphere* **303**, 134968 (2022).

151. Gómez, M. J., Sirtori, C., Mezcua, M., Fernández-Alba, A. R. & Agüera, A. Photodegradation study of three dipyrone metabolites in various water systems: Identification and toxicity of their photodegradation products. *Water Res.* **42**, 2698–2706 (2008).

152. Favier, M., Dewil, R., Van Eyck, K., Van Schepdael, A. & Cabooter, D. High-resolution MS and MSn investigation of ozone oxidation products from phenazone-type pharmaceuticals and metabolites. *Chemosphere* **136**, 32–41 (2015).

153. Trovó, A. G., Pupo Nogueira, R. F., Agüera, A., Fernandez-Alba, A. R. & Malato, S. Paracetamol degradation intermediates and toxicity during photo-Fenton treatment using different iron species. *Water Res.* **46**, 5374–5380 (2012).