

UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ
CURSO SUPERIOR DE LICENCIATURA EM QUÍMICA

CAROLINE FRANCO CARBULONI

**DEGRADAÇÃO DE METFORMINA POR FOTOCATÁLISE
HETEROGÊNEA**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

APUCARANA

2017

CAROLINE FRANCO CARBULONI

**DEGRADAÇÃO DE METFORMINA POR FOTOCATÁLISE
HETEROGÊNEA**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação,
apresentado ao curso superior de Licenciatura em
Química, da Universidade Tecnológica Federal do
Paraná — Câmpus Apucarana, como requisito
parcial para a obtenção do título de Licenciada em
Química.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Ana Maria Ferrari Lima

Co-Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Rubiane Ganascim
Marques

APUCARANA

2017



Ministério da Educação
**Universidade Tecnológica Federal do
Paraná**
Câmpus Apucarana
COLIQ – Coordenação do Curso Superior de
Licenciatura em Química



TERMO DE APROVAÇÃO

Título do Trabalho de Conclusão de Curso

Degradação de Metformina por Fotocatálise Heterogênea

por

Caroline Franco Carbuloni

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi apresentado aos vinte de novembro de 2017, às 16:00 horas, como requisito parcial para a obtenção do título de Licenciada em Química, linha de pesquisa Química Ambiental, do Curso Superior em Licenciatura em Química da UTFPR – Universidade Tecnológica Federal do Paraná. A candidata foi arguida pela banca examinadora composta pelos professores abaixo assinados. Após deliberação, a banca examinadora considerou o trabalho aprovado.

Prof^ª. Dr^ª. Ana Maria Ferrari Lima – ORIENTADORA

Prof^ª. Dr^ª. Valquíria Aparecida dos Santos Ribeiro – EXAMINADORA

Prof^º. Dr. Elton Gutendorfer Bonafé – EXAMINADOR

“A Folha de Aprovação assinada encontra-se na Coordenação do Curso”.

“Não tenha medo do trabalho duro. Nada que valha a pena vem facilmente. Não deixe que os outros o desencorajem ou lhe digam que você não pode fazê-lo.”

Gertrude Elion

RESUMO

CARBULONI, C. F. DEGRADAÇÃO DE METFORMINA POR FOTOCATÁLISE HETEROGÊNEA. 2017. 46 f. Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso), Licenciatura em Química - Coordenação do Curso de Licenciatura em Química, Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Apucarana, 2017.

O desenvolvimento de produtos farmacêuticos para o tratamento e controle de doenças crônicas tem crescido expressivamente, assim como seu consumo que, muitas vezes, ocorre de maneira indiscriminada pela população. Atualmente, os fármacos já são considerados contaminantes emergentes, pois encontram-se dispersos em pequenas concentrações em Estações de Tratamento de Esgoto (ETE), Estações de Tratamento de Águas Residuais (ETAR) e em rios. Neste contexto, a metformina — antidiabético — aparece como um contaminante que está sendo detectado no meio aquático em concentrações de ng.L^{-1} e $\mu\text{g.L}^{-1}$. Diante da necessidade de eliminar esse composto do meio ambiente para que ele não cause, futuramente, problemas à vida aquática, o presente trabalho avaliou a eficiência da fotocatalise heterogênea em sua remoção em um efluente sintético a uma concentração de 10 ppm. Catalisadores sintetizados pelo método sol-gel foram utilizados nos testes fotocatalíticos e os melhores resultados obtidos foram otimizados frente aos parâmetros reacionais concentração de catalisador e pH. Dentre os catalisadores empregados, após a otimização, o TiO_2 apresentou maior eficiência na degradação da metformina e o efluente tratado obtido foi avaliado quanto à fitotoxicidade. O crescimento das raízes das sementes de *Lactuca sativa* utilizadas para os ensaios de fitotoxicidade foi de 4,26 cm para o efluente tratado frente à 3,94 cm para o controle positivo, isso demonstrou que a concentração residual da metformina não foi tóxica as mesmas.

Palavras-chave: Poluentes aquáticos. N, N-dimetilbiguanida. Fotocatalisadores. Fotodegradação. Efluente sintético.

ABSTRACT

CARBULONI, C. F. METFORMIN DEGRADATION BY HETEROGENEOUS PHOTOCATALYSIS. 2017. 46 f. Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso), Licenciatura em Química - Coordenação do Curso de Licenciatura em Química, Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Apucarana, 2017.

The development of pharmaceutical products for the treatment and control of chronic diseases has grown significantly as has its consumption which often occurs indiscriminately by the population. Currently, the drugs are already considered as emerging contaminants, because they are dispersed in small concentrations in Sewage Treatment Stations (ETE), Wastewater Treatment Plants (WWTP) and in rivers. In this context, metformin — antidiabetic — appears as a contaminant that is being detected in the aquatic environment in concentrations of ng.L^{-1} and $\mu\text{g.L}^{-1}$. Given the need to eliminate this compound from the environment so that it does not cause, in the future, problems to aquatic life, the present work evaluated the efficiency of heterogeneous photocatalysis in its removal in a synthetic effluent at a concentration of 10 ppm. Catalysts synthesized by the sol-gel method were used in the photocatalytic tests and the best results were optimized against the reaction parameters catalyst concentration and pH. Among the catalysts employed after optimization, TiO_2 presented greater efficiency in the degradation of metformin and the treated effluent obtained was evaluated by phytotoxicity. The root growth of *Lactuca sativa* seeds used for the phytotoxicity assays was 4.26 cm for the effluent treated against 3.94 cm for the positive control, this demonstrated that the residual concentration of metformin was not toxic.

Keywords: Aquatic pollutants. N, N-dimethylbiguanide. Photocatalysts. Photodegradation. Synthetic effluent.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura da N, N-dimetilbiguanida. Fonte: Royal Society of Chemistry (2015).....	17
Figura 2 – Representação de um semicondutor. Fonte: Nogueira e Jardim (1997).....	22
Figura 3 – Produção do radical hidroxila por fotocatalise heterogênea. Fonte adaptada: Rajeshwar (1995).....	22
Figura 4 – Reator encamisado de inox.....	25
Figura 5 – Difratoograma dos catalisadores.....	30
Figura 6 – Curva de calibração para análise de metformina.....	31
Figura 7 – Fotodegradação da metformina (10 mg.L ⁻¹) após 120 min de radiação UV.....	32
Figura 8 – Fotodegradação da metformina (10 mg.L ⁻¹) em diferentes concentrações de TiO ₂	34
Figura 9 – Fotodegradação da metformina (10 mg.L ⁻¹) em diferentes concentrações de TiO ₂ após 180 min de radiação UV.....	35
Figura 10 – Fotodegradação da metformina (10 mg.L ⁻¹) em diferentes pH.....	36
Figura 11 – Diferentes espécies de MET na faixa de pH de 0 a 14. Fonte: Scheurer, Sacher e Brauch (2009).....	36
Figura 12 – Fotodegradação da metformina (8 mg.L ⁻¹) com 1,0 g.L ⁻¹ de catalisador e pH=8.....	37
Figura 13 – Espectro da fotodegradação da metformina (8 mg.L ⁻¹) para TiO ₂ após 180 min de radiação UV.....	38
Figura 14 – Controle negativo.....	38
Figura 15 – Controle positivo.....	38
Figura 16 – Amostra.....	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Concentração de metformina em ng.L^{-1} em diferentes amostras de água.....	18
Tabela 2 – Concentração de metformina em $\mu\text{g.L}^{-1}$ em diferentes amostras de água.....	19
Tabela 3 – Sistemas Típicos de Processos Oxidativos Avançados.....	21
Tabela 4 – Semicondutores aplicados na fotocatalise heterogênea.....	23
Tabela 5 – Caracterização dos catalisadores.....	31
Tabela 6 – Constantes cinéticas de pseudo-primeira ordem para a fotodegradação da metformina (10 mg.L^{-1}) sob radiação UV.....	33
Tabela 7 – Avaliação da toxicidade das amostras obtidas nos ensaios de fotodegradação da metformina (8 ppm) com TiO_2 à $1,0 \text{ g.L}^{-1}$ e $\text{pH}=8$	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA	Associação Americana de Diabetes
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BC	Banda de Condução
BET	Brunauer, Emmett e Teller
BV	Banda de Valência
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DRX	Difração de Raios-X
ETAR	Estação de Tratamento de Água Residual
ETE	Estação de Tratamento de Esgoto
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
IDF	Federação Internacional de Diabetes
IUPAC	União Internacional de Química Pura e Aplicada
MET	Metformina
min	Minuto
OMS	Organização Mundial da Saúde
POA	Processo Oxidativo Avançado
ppb	Parte por bilhão
ppt	Parte por trilhão
SC	Semicondutor
t	Tempo
UV-Vis	Ultravioleta-Visível

LISTA DE SÍMBOLOS

C	Concentração
Co	Concentração inicial
CdS	Sulfeto de cádmio
CO₂	Dióxido de carbono
e⁻	Elétron
eV	Elétron-volt
Fe²⁺	Íon ferro (II)
Fe₂O₃	Óxido de ferro (III)
g	Gramas
h⁺	Lacuna
hv	Energia
H₂O	Água
H₂O₂	Peróxido de hidrogênio
<i>k_{ap}</i>	Constante aparente de cinética
L	Litro
mg	Miligrama
mL	Mililitro
NaCl	Cloreto de sódio
ng	Nanograma
NH₃	Amônia
O₃	Ozônio
·OH	Radical hidroxila
Si	Silício
SnO₂	Dióxido de estanho
SrTiO₃	Titanato de estrôncio
TiO₂	Dióxido de titânio
μg	Micrograma
V	Volt
ZnO	Óxido de zinco
ZnS	Sulfeto de zinco
WO₃	Trióxido de tungstênio
WSe₂	Disseleneto de tungstênio

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS	15
2.1 GERAL	15
2.2 ESPECÍFICOS	15
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	16
3.1 DIABETES <i>MELLITUS</i> TIPO 2: CARACTERIZAÇÃO	16
3.2 A METFORMINA NO TRATAMENTO DA DIABETES <i>MELLITUS</i> TIPO 2	17
3.3 QUANTIFICAÇÃO DA METFORMINA NO AMBIENTE AQUÁTICO.....	18
3.3.1 Efeitos e Toxicidade	19
3.4 PROCESSOS OXIDATIVOS AVANÇADOS NA DEGRADAÇÃO DE POLUENTES	20
3.4.1 Fotocatálise Heterogênea	21
4 METODOLOGIA	24
4.1 REAGENTES	24
4.2 QUANTIFICAÇÃO DA METFORMINA	24
4.2.1 Análise espectrofotométrica.....	24
4.3 ENSAIOS FOTOCATALÍTICOS	24
4.4 SÍNTESE DOS CATALISADORES.....	25
4.4.1 Síntese do catalisador de dióxido de titânio 100%	25
4.4.2 Síntese do catalisador de dióxido de zircônio 100%	25
4.4.3 Síntese do catalisador de titanato de zircônio 50%.....	26
4.4.4 Síntese do catalisador de titanato de zircônio 95:5	26
4.4.5 Síntese do catalisador de titanato de zircônio 5:95	26
4.5 CARACTERIZAÇÃO DOS CATALISADORES	27
4.5.1 Difração de Raios-X (DRX)	27
4.5.2 Método BET.....	27
4.6 PREPARAÇÃO DAS SOLUÇÕES DE MET.....	27
4.6.1 Curva de calibração.....	27
4.6.2 Experimentos de fotólise.....	27
4.6.3 Experimentos de fotocatálise	28
4.7 ENSAIOS DE TOXICIDADE.....	28
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	30
5.1 CARACTERIZAÇÃO DOS CATALISADORES	30

5.2 QUANTIFICAÇÃO DA METFORMINA	31
5.2.1 Curva de calibração.....	31
5.3 ENSAIOS FOTOCATALÍTICOS.....	32
5.3.1 Otimização da concentração dos catalisadores	33
5.3.2 Otimização do pH do efluente sintético.....	35
5.3.3 TiO ₂ e TiO ₂ -ZrO ₂ (95-5): avaliação da concentração e pH	37
5.4 ENSAIOS DE TOXICIDADE.....	38
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	40
REFERÊNCIAS.....	41

1 INTRODUÇÃO

O desenvolvimento das atividades de origem antrópica, nas últimas décadas, vem causando diversos problemas de cunho ambiental como a poluição da água. A contaminação aquática tem crescido significativamente devido ao aumento expressivo da população mundial, resultando, conseqüentemente, em uma utilização intensa dos recursos hídricos para o abastecimento humano e, em um fluxo demasiado de águas residuais (BRAGA *et al.*, 2005; TEBBUTT, 1998).

A poluição da água é caracterizada pela alteração de suas características naturais, as quais podem produzir impactos estéticos, fisiológicos ou ecológicos. Os poluentes — resíduos gerados pelas atividades humanas — são classificados, segundo sua natureza e seus principais impactos causados quando introduzidos no meio aquático, como orgânicos biodegradáveis, orgânicos recalcitrantes ou refratários, metais, nutrientes, organismos patogênicos, sólidos em suspensão e radioatividade (BRAGA *et al.*, 2005).

Desse modo, os chamados contaminantes emergentes destacam-se como fonte poluidora da água, eles são compostos químicos de origem sintética ou derivados de uma fonte natural descobertos recentemente e, por isso, seus riscos ambientais e de saúde pública ainda não foram estabelecidos (NAIDU *et al.*, 2016). Dentre esses contaminantes, os produtos farmacêuticos, para uso humano e veterinário, vêm se tornando um problema ambiental, já que estão sendo detectados em águas residuais, águas superficiais, lençóis freáticos e água potável em concentrações de partes por bilhão (ppb) ou partes por trilhão (ppt) (BRIONES; SARMAH; PADHYE, 2016; NAIR, 2012; PETROVIC; GONZALEZ; BARCELÓ, 2003).

As vias de transporte para que os fármacos e seus metabólitos atinjam o meio ambiente são basicamente três, podendo ocorrer a partir do descarte inadequado, da excreção pelo corpo humano e da excreção animal (BILA; DEZOTTI, 2003; HEBERER, 2002; KOLPIN *et al.*, 2002). Por causa das suas propriedades físico-químicas — alta solubilidade em água e baixa degradabilidade — esses compostos atingem facilmente os corpos d'água, uma vez que não são totalmente eliminados durante o tratamento de esgoto convencional (PETROVIC; GONZALEZ; BARCELÓ, 2003; BILA; DEZOTTI, 2003; HEBERER, 2002).

Assim sendo, os resíduos de fármacos, por serem persistentes e por manterem suas propriedades químicas mesmo após o tratamento da água, vêm gerando uma preocupação ambiental, visto que além de contaminarem os recursos hídricos, também podem causar efeitos adversos, a longo prazo, à saúde humana e animal (BILA; DEZOTTI, 2003). Conhecendo a relevância desse assunto, objetivou-se, neste trabalho, estudar a degradação da metformina —

antidiabético — em efluente sintético, a partir da fotocatalise heterogênea, que é um processo oxidativo avançado, e quantificá-la utilizando como método analítico a espectrofotometria de absorção molecular na região do UV-Vis.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Avaliar a decomposição da metformina em efluente sintético por um processo oxidativo avançado (POA), fotocatalise heterogênea, e otimizar os parâmetros reacionais.

2.2 ESPECÍFICOS

- Elaborar um levantamento bibliográfico acerca de artigos que relatam a quantificação de metformina em efluentes e rios;
- Avaliar a atividade de óxidos de titânio e zircônio na degradação fotocatalítica da metformina;
- Otimizar as condições reacionais como a concentração de catalisador e o pH do processo fotocatalítico;
- Avaliar a fitotoxicidade do efluente tratado.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 DIABETES *MELLITUS* TIPO 2: CARACTERIZAÇÃO

O processo de urbanização, que ocorreu ao redor do mundo, proporcionou ao cidadão contemporâneo melhor qualidade de vida, aumentando, portanto, a taxa de longevidade da população mundial. Atrelado ao envelhecimento populacional, aumento do índice de obesidade e sedentarismo, diversas doenças crônicas surgiram como a diabetes *mellitus* (DM) (DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2015-2016; SILVA, *et al.*, 2016). Segundo a Federação Internacional de Diabetes (IDF), há cerca de 415 milhões de adultos vivendo com diabetes *mellitus*, sendo essa, portanto, uma doença que assola a saúde global no século XXI (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2015).

As Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016, p. 7) descreve a diabetes *mellitus* como “distúrbios metabólicos que apresenta em comum a hiperglicemia, resultante de defeitos na ação da insulina, na secreção de insulina ou em ambas”. E esses distúrbios, de acordo com Oliveira *et al.* (2006, p. 7), afetam negativamente “o metabolismo dos glicídios, proteínas, lipídios, água, vitaminas e minerais, e, durante a sua evolução podem advir complicações agudas e crônicas”.

Atualmente, existem quatro classes clínicas de diabetes *mellitus* propostas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pela Associação Americana de Diabetes (ADA), sendo elas DM tipo 1, DM tipo 2, DM gestacional e tipos específicos de DM (DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2015-2016). No entanto, para este estudo será salientada a classe de interesse tipo 2.

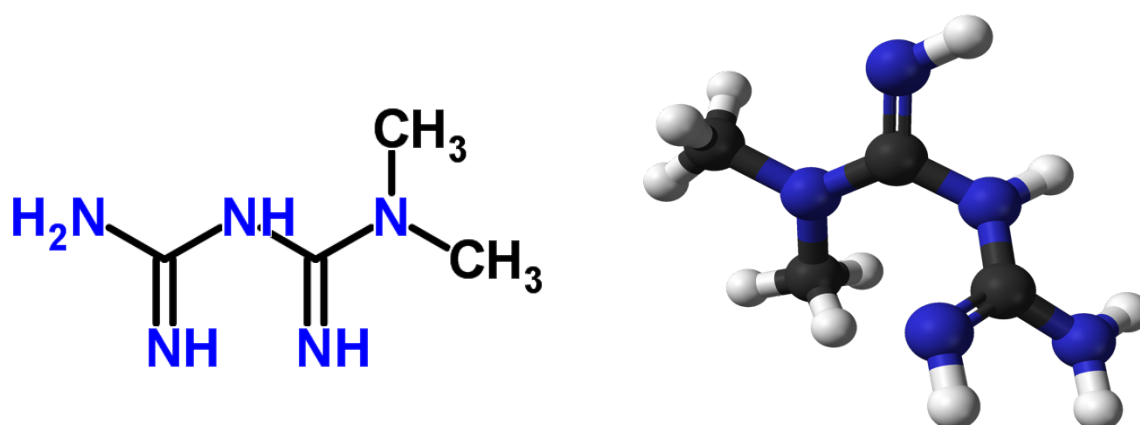
Normalmente diagnosticada após os 40 anos e causada devido a fatores genéticos e ambientais, a diabetes *mellitus* tipo 2 é caracterizada pela resistência à ação de insulina e deficiência da mesma, fatores que acarretam no aumento da produção hepática de glicose. Pacientes que apresentam esse tipo de diabetes não são dependentes de insulina, todavia necessitam de tratamento, a partir da administração via oral de antidiabéticos, para que tenham controle metabólico adequado (DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2015-2016; OLIVEIRA *et al.*, 2006).

3.2 A METFORMINA NO TRATAMENTO DA DIABETES *MELLITUS* TIPO 2

Os antidiabéticos utilizados para tratar pacientes com diabetes *mellitus* são, geralmente, categorizados a partir de seus mecanismos de ação no organismo, por exemplo, os hipoglicemiantes aumentam a secreção de insulina e, os anti-hiperglicemiantes não aumentam essa secreção, mas diminuem a produção hepática de glicose e aumentam a sensibilidade do tecido periférico à insulina (DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2015-2016; BAILEY, 1992; WOOD; BAYLEY; TURNER, 1996).

Em vista disso, um dos anti-hiperglicemiantes mais utilizados para o tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2 é a metformina, conhecida também como N, N-dimetilbiguanida — nomenclatura IUPAC — (Figura 1), a qual foi introduzida na indústria farmacêutica em 1957 (BAILEY, 1992).

Figura 1 – Estrutura da N, N-dimetilbiguanida



Fonte: Royal Society of Chemistry (2015).

As principais razões que justificam o grande índice de consumo da metformina pelos diabéticos, em todo o mundo, é que ela não induz ao aumento de peso corporal e não estimula a hipoglicemia (KATZUNG *et al.*, 2017).

Após a administração via oral, a absorção desse fármaco pelo corpo humano, cuja meia-vida pode variar de 1 hora e 30 minutos a 3 horas, ocorre, principalmente, no intestino delgado e, por ser um composto estável, não se liga às proteínas plasmáticas, não sendo metabolizada, o que acarreta na sua excreção pela urina, aparentemente, de maneira inalterada (BAILEY, 1992; WOOD; BAYLEY; TURNER, 1996).

3.3 QUANTIFICAÇÃO DA METFORMINA NO AMBIENTE AQUÁTICO

A partir de estudos direcionados para a análise de águas residuais, águas superficiais, lençóis freáticos e água potável, diversos compostos de origem farmacêutica foram detectados, assim como a metformina, em concentrações de ng.L^{-1} e $\mu\text{g.L}^{-1}$.

Blair *et al.* (2013a) e Trautwein *et al.* (2014) apresentam em seus trabalhos a quantificação da metformina em amostras de água em lagos nos Estados Unidos e na Alemanha, onde encontraram, respectivamente, concentrações de $35,5 \text{ ng.L}^{-1}$ no lago Michigan, e 102, 472 e 349 ng.L^{-1} nos lagos Constança, Elba e Weser. Enquanto Elliott e Vandermeulen (2017) e Al-Odaini *et al.* (2010) relataram concentrações de metformina em amostras de água em rios nos Estados Unidos e na Malásia de 150 e 293 ng.L^{-1} .

A detecção da metformina em Estações de Tratamento de Esgoto (ETE) também é relatada na literatura. Al-Odaini *et al.* (2010) analisaram amostras de efluente tratado na cidade de Kajang (Malásia), onde encontraram 16 ng.L^{-1} do composto. Santos *et al.* (2013) e Blair *et al.* (2013b) descrevem em seus trabalhos análises feitas em amostras de efluente tratado em Estações de Tratamento de Águas Residuais (ETAR), nas quais encontraram, respectivamente, em Coimbra (Portugal) 299 ng.L^{-1} e em Oak Creek (Estados Unidos) 640 ng.L^{-1} de metformina. Essas relações estão apresentadas detalhadamente na Tabela 1.

Tabela 1 - Concentração de metformina em ng.L^{-1} em diferentes amostras de água

Quantidade (ng.L^{-1})	País - Cidade	Método	Amostras	Referência
35,5	Estados Unidos	HPLC-MS/MS	Lago Michigan	BLAIR, B. D. <i>et al.</i> , 2013a.
150	Estados Unidos	CG-MS E LC-MS	Rio Mississippi	ELLIOTT, S. M.; VANDERMEULEN, D. D., 2017.
102, 472 e 349	Alemanha	LC-MS	Lago de Constança, Elba e Weser	TRAUTWEIN, C. <i>et al.</i> , 2014.
293	Malásia - Bangi	LC-ESI-MS/MS	Rio Langat	AL-ODAINI, N. A. <i>et al.</i> , 2010.
16	Malásia - Kajang	LC-ESI-MS/MS	Efluente final - ETE	AL-ODAINI, N. A. <i>et al.</i> , 2010.
299	Portugal - Coimbra	UPLC	Efluente final - ETAR	SANTOS, L. H. M. L. M. <i>et al.</i> , 2013.
640	Estados Unidos - Oak Creek	HPLC-MS/MS	Efluente final - ETAR	BLAIR, B. D. <i>et al.</i> , 2013b.
2.924, 10.608 e 8.080	Canadá - Nova Escócia	HPLC-MS	Efluente final - ETAR	GHOSH DASTIDAR, A. J.; FOX, S.; TONG, A. Z., 2014.

Fonte: A própria autora.

As concentrações em $\mu\text{g.L}^{-1}$ (Tabela 2) são apresentadas por Oosterhuis, Sacher e Laak (2013) e Scheurer *et al.* (2012), os quais analisam Estações de Tratamento de Esgoto (ETE) na Holanda e na Alemanha. Oosterhuis, Sacher e Laak (2013) analisaram ETE nas cidades de Ootmarsum e Enschede, relatando concentrações de 1,82 e 1,22 $\mu\text{g.L}^{-1}$ de metformina. Ao passo que Scheurer *et al.* (2012) analisaram, na Alemanha, cinco ETAR diferentes detectando valores de 26; 2,7; 2,1; 1,3 e 1,3 $\mu\text{g.L}^{-1}$.

Tabela 2 – Concentração de metformina em $\mu\text{g.L}^{-1}$ em diferentes amostras de água

Quantidade ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	País - Cidade	Método	Amostras	Referência
1,82 e 1,22	Holanda - Ootmarsum e Enschede	HPLC-MS/MS	Efluente final - ETE	OOSTERHIUS, M.; SACHER, F.; LAAK, T. L. T., 2013.
26; 2,7; 2,1; 1,3 e 1,3	Alemanha	LC-MS/MS	Efluente final - ETE	SCHEURER, M. <i>et al.</i> , 2012. KOSMA, C. I.; LAMBROPOULO U, D. A.; ALBANIS, T. A., 2015.
496, 357, 38 e 54	Grécia - Veroia, Arta, Preveda e Agrinio	LC-UV/Vis e ESI/MS	Efluente final - ETAR	

Fonte: A própria autora.

Os métodos analíticos mais empregados pelos autores para quantificar a metformina nas amostras foram a cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a espectrometria de massa — designada em inglês por HPLC-MS/MS — e a cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massa — LC-MS.

3.3.1 Efeitos e Toxicidade

A presença de fármacos no ambiente aquático em pequenas concentrações, a longo prazo, pode causar bioacumulação direta ou indireta nos organismos vivos, posto que a direta ocorre através das vias oral — percutânea e respiratória —, e a indireta através da cadeia alimentar (GUIMARÃES, 1987). O estrogênio, por exemplo, responsável pelas características femininas é utilizado em medicamentos de suplementação e tem causado mudanças na reprodução de peixes, enquanto os antibióticos têm favorecido o desenvolvimento de bactérias mais resistentes (BILA; DEZOTTI, 2003).

Os efeitos da metformina em peixes da espécie *Pimephales promelas*, conhecido como “fathead minnow”, são apresentados por Niemuth e Kapler (2015). De acordo com os autores, os peixes machos expostos a uma concentração de 40 $\mu\text{g.L}^{-1}$ de metformina têm demonstrado

alterações no sistema reprodutivo, por causa do desenvolvimento de gônadas intersexuais, além de tamanho e nível de fecundidade reduzido.

Embora as pesquisas na área não sejam numerosas, há muitos trabalhos que relatam a determinação de concentrações de metformina em ng.L^{-1} e $\mu\text{g.L}^{-1}$ em Estações de Tratamento de Águas Residuais (ETAR), rios e lagos, como comentado anteriormente. Entretanto, ainda não existem padrões e critérios de concentrações máximas permitidas previamente estabelecidos pela OMS e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para esse contaminante emergente.

Contudo, a Agência Federal do Meio Ambiente da Alemanha estabelece uma concentração máxima de 3 mg.L^{-1} de substâncias não genotóxicas na água potável para o consumo ao longo da vida humana. Sendo essas, substâncias que não interagem com o DNA e, conseqüentemente, não produzem alterações estruturais e funcionais no organismo humano (BRIONES; SARMAH; PADHYE, 2016).

3.4 PROCESSOS OXIDATIVOS AVANÇADOS NA DEGRADAÇÃO DE POLUENTES

O desenvolvimento de novos métodos para o tratamento de águas residuais, assim como a otimização dos processos convencionais de degradação de poluentes já existentes, surgiram devido ao aumento expressivo de contaminantes industriais e residenciais dispostos ou dissolvidos no meio aquático, como abordado à priori (LEGRINI; OLIVEROS; BRAUN, 1993).

Desse modo, os processos oxidativos avançados (POAs) são vistos como uma tecnologia alternativa que vem sendo aplicada para a remoção de poluentes orgânicos não tratáveis por técnicas convencionais, devido à sua alta estabilidade química e baixa biodegradabilidade. Compostos de origem farmacêutica representam bons exemplos de onde essas características podem ser encontradas (MIDDLETON, 1977; NOGUEIRA; JARDIM, 1997; OLLER; MALATO; SÁNCHEZ-PÉREZ, 2011).

Os POAs são considerados métodos de alta eficiência por acelerarem a oxidação e a degradação de uma infinidade de substâncias, produzindo radicais altamente oxidantes, especialmente o radical hidroxila (OH), que tem como finalidade auxiliar na degradação das espécies-alvo até que sejam completamente convertidas a dióxido de carbono (CO_2), água (H_2O) e ácidos minerais (JOSEPH *et al.*, 2009).

A alta reatividade dos radicais OH favorece sua reação com inúmeros compostos orgânicos aromáticos e alifáticos, e também com inorgânicos, como os ânions e íons, tornando-

os menos tóxicos (HERRMANN; GUILLARD; PICHAT, 1993; HUANG; DONG; TANG, 1993). A principal vantagem desses processos apresentada na literatura é a capacidade que possuem de destruir os poluentes indesejáveis, quando empregados no tratamento de águas residuais, diferentemente do que ocorre nos processos físicos e biológicos convencionais, onde há apenas a transferência de fase dos contaminantes (FERREIRA; DANIEL, 2004).

Esses POAs estão divididos em dois sistemas diferentes, homogêneo e heterogêneo, e os radicais hidroxila podem ser gerados com ou sem irradiação de luz UV. Segundo Andreozzi e colaboradores (1999), a possibilidade de utilizar ou não a radiação atribui a eles versatilidade ao oferecerem formas diferentes para a produção de radicais $\cdot\text{OH}$, adequando-se aos requisitos de cada tratamento em específico. Na Tabela 3 são apresentados os processos oxidativos avançados mais recorrentes, sendo que neste trabalho foi enfatizada a utilização da fotocatalise, sistema heterogêneo, já que a mesma foi empregada na degradação do fármaco de interesse, a metformina.

Tabela 3 – Sistemas Típicos de Processos Oxidativos Avançados

	Com irradiação	Sem irradiação
Homogêneo	$\text{O}_3/\text{Ultravioleta (UV)}$ $\text{H}_2\text{O}_2/\text{UV}$ $\text{O}_3/\text{H}_2\text{O}_2/\text{UV}$ $\text{Fe}^{2+}/\text{H}_2\text{O}_2/\text{UV}$ (Foto-Fenton)	$\text{O}_3/\text{H}_2\text{O}_2$ O_3/OH^- $\text{Fe}^{2+}/\text{H}_2\text{O}_2$
Heterogêneo	$\text{TiO}_2/\text{O}_2/\text{UV}$ (Fotocatalise) $\text{TiO}_2/\text{H}_2\text{O}_2/\text{UV}$	Eletro-Fenton

Fonte adaptada: Huang, C. P; Dong, C.; TANG, Z. (1993).

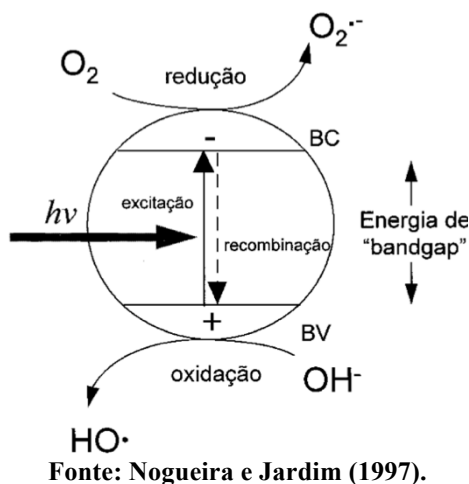
3.4.1 Fotocatalise Heterogênea

A fotocatalise heterogênea é um processo fotocatalítico que pode ser realizado em vários meios, como: fase gasosa, fases líquidas orgânicas puras ou soluções aquosas. E baseia-se na radiação de luz ultravioleta sobre um semicondutor — sólido cristalino — para geração de radicais hidroxila ($\cdot\text{OH}$) na interface semicondutor/solução (RAJESHWAR, 1995).

A estrutura de um semicondutor (SC) é constituída por uma banda de valência (BV) e uma banda de condução (BC), e a região que está localizada entre elas denomina-se de *bandgap* — representação esquemática apresentada na Figura 2 (NOGUEIRA; JARDIM, 1997). Desse modo, quando um sólido cristalino é irradiado com fótons que possuem energia ($h\nu$) igual ou

superior à energia de *bandgap*, essa energia é absorvida resultando na formação de pares elétron-lacuna ($e^- - h^+$) (HERRMANN; GUILLARD; PICHAT, 1993; HERRMANN, 1999).

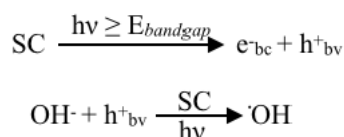
Figura 2 – Representação de um semicondutor



Assim, os pares ($e^- - h^+$) formados, na superfície do catalisador empregado, dissociam-se e o elétron (e^-) se desloca da BV para a BC, enquanto ocorre a geração de uma lacuna (h^+) na BV. Então quando se tem adsorvatos na superfície de um catalisador algumas reações podem acontecer, o elétron pode ser atraído por um receptor de elétron como o oxigênio e os cátions metálicos, a medida que a lacuna pode reagir com um doador de elétron (HERRMANN; GUILLARD; PICHAT, 1993; HERRMANN, 1999).

Em virtude dos potenciais muito positivos que as lacunas apresentam, variando de +2,0 V a +3,5 V, são produzidos radicais $\cdot OH$ (Figura 3) quando as moléculas adsorvidas no semicondutor são de água (H_2O), logo o processo de oxidação dos compostos orgânicos presentes no meio se torna favorável (NOGUEIRA; JARDIM, 1997).

Figura 3 – Produção do radical hidroxila por fotocatalise heterogênea



Fonte adaptada: Rajeshwar, K. (1995).

Os semicondutores mais empregados, na fotocatalise heterogênea, são o dióxido de titânio (TiO_2), óxido de zinco (ZnO), óxido de ferro (Fe_2O_3), sulfeto de cádmio (CdS) e o sulfeto de zinco (ZnS). Dentre esses, o TiO_2 tem se destacado como o principal fotocatalisador por sua disponibilidade, durabilidade e ativação, que ocorre em comprimento de onda menor que 387

nm, sendo esta uma vantagem que proporciona empregar a luz solar como fonte de radiação (FERREIRA; DANIEL, 2004; HOFFMANN *et al.*, 1995). Outra característica que também atribui maior destaque ao TiO₂ é sua energia de *bandgap* que é maior quando comparado com outros materiais mais acessíveis (RAJESHWAR, 1995). Na Tabela 4 está apresentada uma relação entre os materiais e suas respectivas energias de *bandgap*.

Tabela 4 – Semicondutores aplicados na fotocatalise heterogênea

Material	Energia de <i>bandgap</i> (eV)
Si	1,1
TiO ₂	3,0 (rutilo) e 3,2 (anatase)
ZnO	3,2
WO ₃	2,7
CdS	2,4
ZnS	3,7
SrTiO ₃	3,4
SnO ₂	3,5
WSe ₂	1,2
Fe ₂ O ₃	2,2

Fonte adaptada: Rajeshwar, K. (1995).

As diferentes formas listadas do TiO₂ trazidas na Tabela 4 são bastante usadas em processos fotocatalíticos, entretanto, alguns pesquisadores defendem que na forma rutilo, esse catalisador, é menos fotoativo e, por esse motivo, prefere-se a forma anatase desse óxido (RAJESHWAR, 1995; ZIOLLI; JARDIM, 1997).

Por fim, alguns estudos que empregaram os processos fotocatalíticos heterogêneos no tratamento de poluentes orgânicos encontrados dispersos em corpos d'água são relatados por Herrmann, Guillard e Pichat (1993), e dentre os poluentes já estudados estão o diclorobenzeno, o fenol, o nitrofenol, as benzamidas, os compostos organofosforados — inseticidas — e o ácido diclorofenoxiacético — herbicida.

4 METODOLOGIA

4.1 REAGENTES

Para o desenvolvimento deste trabalho foram utilizados: metformina (Farmácia e Perfumaria Fleminfarma LTDA), catalisadores à base de titânio e zircônio, assim como óxidos puros TiO_2 e ZrO_2 , e o catalisador P25 (Evonik), cloreto de sódio (VETEC Química Fina) e água deionizada.

4.2 QUANTIFICAÇÃO DA METFORMINA

4.2.1 Análise espectrofotométrica

As soluções de metformina (MET) utilizadas para determinar a curva de calibração, assim como as alíquotas retiradas em intervalos de tempo pré-definidos durante os ensaios de degradação foram analisadas no espectrofotômetro Cary 60 UV-Vis de feixe duplo, na região de 200 nm à 400 nm, com uma cubeta de quartzo.

4.3 ENSAIOS FOTOCATALÍTICOS

Os testes fotocatalíticos de degradação da metformina foram realizados em um reator encamisado de aço inox (Figura 4) com capacidade de 500 mL e lâmpada de vapor de mercúrio de 125 W sem bulbo como fonte UV. Essa lâmpada foi inserida na câmara do reator, protegida por um tubo de quartzo, o que permitiu a radiação interna do efluente sintético. Para manter a temperatura da reação foi utilizado um banho ultratermostatizado com temperatura igual à $20,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Os catalisadores utilizados à base de titânio e zircônio, $\text{Ti}_x\text{Zr}_{(1-x)}\text{O}_4$ com $x=0,05$; $0,50$ e $0,95$, bem como os óxidos puros TiO_2 e ZrO_2 foram sintetizados e disponibilizados por colaboradores da UTFPR câmpus Pato Branco. Além deles, foi utilizado também um catalisador comercial, o P25.

Durante as reações, alíquotas foram retiradas em intervalos de tempo pré-definidos, centrifugadas, filtradas para separação do catalisador e analisadas por espectrofotometria UV-Vis. O melhor resultado obtido, após a otimização das condições operacionais (concentração do catalisador e pH), teve sua toxicidade estudada frente ao bioindicador *Lactuca sativa*.

Figura 4 – Reator encamisado de inox

Fonte: A própria autora.

4.4 SÍNTESE DOS CATALISADORES

4.4.1 Síntese do catalisador de dióxido de titânio 100%

O catalisador de dióxido de titânio (TiO_2) utilizado nos testes fotocatalíticos foi preparado a partir da diluição de 9,5 mL (0,027 mol) do precursor n-butóxido de titânio IV em 100 mL de etanol absoluto que ficou sob agitação por 1 hora. Em seguida, foi adicionado 12 mL de água destilada e a agitação foi mantida por mais 24 horas. O gel foi seco na estufa por 12 horas à 70°C e, por fim, o xerogel foi calcinado à 450°C durante 4 horas, empregando uma taxa de aquecimento de 10°C por minuto com permanência à 200°C por 1 hora e 450°C por 3 horas com fluxo de ar 7 L.min⁻¹ (ar atmosférico).

4.4.2 Síntese do catalisador de dióxido de zircônio 100%

O catalisador de dióxido de zircônio (ZrO_2) foi preparado a partir da diluição de 12,1 mL (0,027 mol) do precursor propóxido de zircônio IV em 100 mL de etanol absoluto que ficou sob agitação por 1 hora. Em seguida, foi adicionado 12 mL de água destilada e a agitação foi mantida por mais 24 horas. O gel foi secado na estufa por 12 horas à 70°C e, por fim, o

xerogel foi calcinado à 450°C durante 4 horas, empregando uma taxa de aquecimento de 10°C por minuto com permanência à 200°C por 1 hora e 450°C por 3 horas com fluxo de ar 7 L.min⁻¹ (ar atmosférico).

4.4.3 Síntese do catalisador de titanato de zircônio 50%

O catalisador de titanato de zircônio (Ti_{0,5}Zr_{0,5}O₄) foi preparado a partir da diluição de 15,15 mL (0,0135 mol) do precursor propóxido de zircônio IV e 14,25 mL (0,0135 mol) de n-butóxido de titânio IV em 100 mL de etanol absoluto que ficou sob agitação por 1 hora. Em seguida, foi adicionado 12 mL de água destilada e a agitação foi mantida por mais 24 horas. O gel foi secado na estufa por 12 horas à 70°C e, por fim, o xerogel foi calcinado à 450°C durante 4 horas, empregando uma taxa de aquecimento de 10°C por minuto com permanência à 200°C por 1 hora e 450°C por 3 horas com fluxo de ar 7 L.min⁻¹ (ar atmosférico).

4.4.4 Síntese do catalisador de titanato de zircônio 95:5

O catalisador de titanato de zircônio (Ti_{0,95}Zr_{0,05}O₄) foi preparado a partir da diluição de 1,82 mL (0,00135 mol) do precursor propóxido de zircônio IV e 24,22 mL (0,02565 mol) de n-butóxido de titânio IV em 100 mL de etanol absoluto que ficou sob agitação por 1 hora. Em seguida, foi adicionado 12 mL de água destilada e a agitação foi mantida por mais 24 horas. O gel foi secado na estufa por 12 horas à 70°C e, por fim, o xerogel foi calcinado à 450°C durante 4 horas, empregando uma taxa de aquecimento de 10°C por minuto com permanência à 200°C por 1 hora e 450°C por 3 horas com fluxo de ar 7 L.min⁻¹ (ar atmosférico).

4.4.5 Síntese do catalisador de titanato de zircônio 5:95

O catalisador de titanato de zircônio (Ti_{0,05}Zr_{0,95}O₄) foi preparado a partir da diluição de 34,49 mL (0,02565 mol) do precursor propóxido de zircônio IV e 1,42 mL (0,00135 mol) de n-butóxido de titânio IV em 100 mL de etanol absoluto que ficou sob agitação por 1 hora. Em seguida, foi adicionado 12 mL de água destilada e a agitação foi mantida por mais 24 horas. O gel foi secado na estufa por 12 horas à 70°C e, por fim, o xerogel foi calcinado à 450°C durante 4 horas, empregando uma taxa de aquecimento de 10°C por minuto com permanência à 200°C por 1 hora e 450°C por 3 horas com fluxo de ar 7 L.min⁻¹ (ar atmosférico).

4.5 CARACTERIZAÇÃO DOS CATALISADORES

4.5.1 Difração de Raios-X (DRX)

A análise de DRX foi realizada em um difractor Rigaku MiniFlex 600, com $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$), em uma faixa de 2Θ de $3^\circ - 120^\circ$, com uma fonte de energia nominal de $40 \text{ kV} \times 15 \text{ mA}$. Os picos observados foram comparados com o software PDXL, com um banco de dados do Centro Internacional de Dados de Difração (ICDD).

4.5.2 Método BET

A análise textural foi realizada por isotermas de adsorção-dessorção de nitrogênio à 77 K usando o equipamento Quantachrome NOVA 1200.

4.6 PREPARAÇÃO DAS SOLUÇÕES DE MET

Uma solução estoque de 100 mg.L^{-1} de metformina foi preparada com água deionizada e, a partir dela, soluções diluídas foram feitas para a curva de calibração, experimentos de fotólise e fotocatalise.

4.6.1 Curva de calibração

Soluções de MET de $1, 2, 5, 6, 8$ e 10 mg.L^{-1} foram feitas em triplicata e lidas no espectrofotômetro UV-Vis. Essas concentrações foram estabelecidas de acordo com os dados encontrados na literatura sobre a concentração desse fármaco em efluentes e corpos d'água, e também com os ensaios realizados previamente.

4.6.2 Experimentos de fotólise

Para avaliar a degradação fotoquímica da metformina, esses experimentos foram realizados em triplicata na ausência de catalisador. Soluções aquosas de 350 mL de MET (10 mg.L^{-1}) foram preparadas em um béquer de 600 mL e colocadas no reator sem correção de pH. As amostras foram mantidas sob agitação com auxílio de um agitador magnético, resfriadas

e irradiadas por 2 horas e 20 minutos. Durante esse período, alíquotas de 5 mL foram retiradas com uma seringa em t=0, 15, 30, 60, 90 e 120 minutos.

4.6.3 Experimentos de fotocatalise

O mesmo procedimento descrito para a fotólise foi seguido para esses experimentos, contudo, foi adicionado 0,5 g.L⁻¹ de cada catalisador, já citados anteriormente, nos diferentes ensaios de fotodegradação. A concentração dos catalisadores, para os testes iniciais, foi estabelecida de acordo com Mezenner e Hamadi (2012). Antes do início da reação, a suspensão foi mantida em agitação no escuro durante 20 min para atingir o equilíbrio de adsorção-desorção. Após ensaios preliminares, a concentração de catalisador e o pH da solução foram otimizados a partir de dados prévios relatados na literatura.

4.7 ENSAIOS DE TOXICIDADE

Os ensaios de fitotoxicidade foram realizados em triplicata sem que houvesse diluição das amostras do efluente sintético tratado. Placas de Petri foram preparadas com papel filtro qualitativo de diâmetro compatível, nelas foram dispostas 20 sementes de alface (*Lactuca sativa*) com 97% de índice de germinação, para umidecê-las foram colocados 7 mL de amostra com pH corrigido para 5. As placas foram colocadas no escuro com temperatura média de 22°C por 120 h. Dois controles diferentes foram preparados — controle negativo apenas com água destilada e o positivo com soluções de NaCl com concentrações de 2 M, 1 M e 0,5 M. O percentual de germinação relativa (1) das amostras e o de inibição do crescimento relativo das raízes (2) foram calculados pelas equações matemáticas descritas a seguir (UEDA *et al.*, 2014).

$$\%GR = \frac{n^{\circ}SGA}{n^{\circ}SGC} \times 100 \quad (1)$$

Onde:

% GR - Percentual de germinação relativa.

n° SGA - Número de sementes germinadas nas amostras.

n° SGC - Número de sementes germinadas no controle positivo.

$$\%ICRRZ = \frac{MCRzC - MCRzA}{MCRzC} \times 100 \quad (2)$$

Onde:

% ICRRz - Percentual de inibição do crescimento relativo das raízes.

MCRzC - Média do crescimento das raízes do controle.

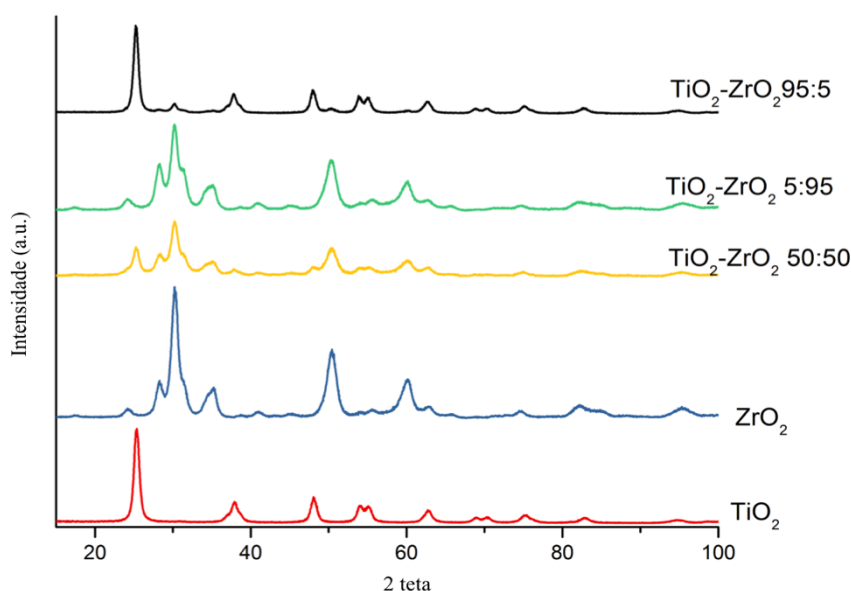
MCRzCA - Média do crescimento das raízes da amostra.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 CARACTERIZAÇÃO DOS CATALISADORES

Os catalisadores sintetizados por colaboradores da UTFPR câmpus Pato Branco foram analisados por difração de raios-X (DRX) e pelo método BET. A análise de DRX forneceu informações sobre a estrutura cristalina e as fases presentes nos materiais, os difratogramas obtidos dos fotocatalisadores utilizados nos ensaios fotocatalíticos estão apresentados na Figura 5.

Figura 5 – Difratoograma dos catalisadores



Fonte: A própria autora.

A Figura 5 mostra que o TiO_2 está presente na fase anatase e o ZrO_2 nas fases tetragonal e monoclinica. A presença da fase anatase é fundamental, pois ela é a forma mais fotoativa do TiO_2 , o que propicia a formação dos pares ($e^- - h^+$) durante o processo de fotocatalítico.

O método BET forneceu informações sobre a análise textural dos materiais, a Tabela 5 mostra que o TiO_2 possui maior área superficial e volume de poros quando comparado ao ZrO_2 . Enquanto o $\text{TiO}_2/\text{ZrO}_2$ não expressou perda na área superficial, isto é, o ZrO_2 não foi impregnado na superfície do TiO_2 . A área de superfície maior para o óxido combinado sugere que um óxido intermediário de $\text{Zr}_x\text{Ti}_y\text{O}_{(1-x-y)}$ foi obtido com um aprimoramento na área de superfície e volume de poros.

Tabela 5 – Caracterização dos catalisadores

Amostra	Área BET (m ² /g)	Volume do poro (cm ³ /g)	Diâmetro do poro (nm)	Dessorção de NH ₃ (mmol NH ₃ /g)	Temperatura de dessorção do pico (°C)
TiO ₂	85,0	134	47,4	297	238
ZrO ₂	79,3	103	33,7	65	227
TiO ₂ /ZrO ₂ (50-50)	151,5	167	33,7	77	214

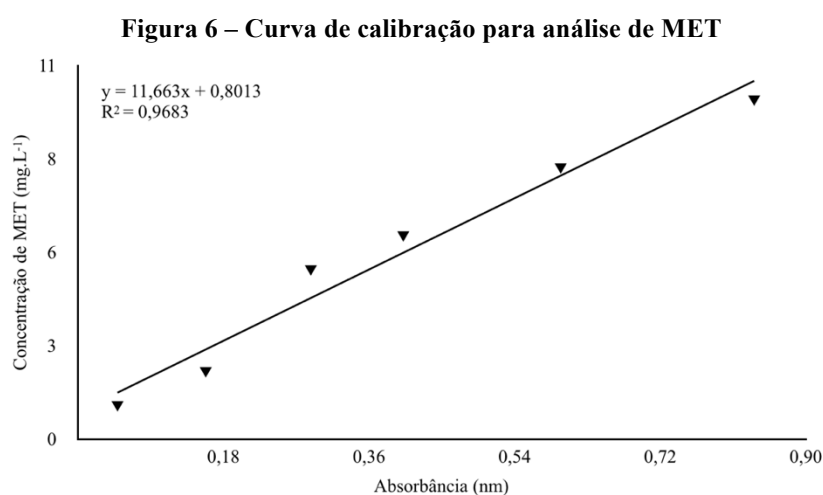
Fonte: A própria autora.

Nota-se também que todos os catalisadores apresentaram um diâmetro médio de poros de estrutura mesoporosa. Todas as isotermas foram do Tipo IV, com tamanho de diâmetro de poro monomodal. Uma esfera uniforme foi associada à distribuição do tamanho dos poros, uma vez que se observou uma histerese do tipo H1 (Sing *et al.*, 1984).

5.2 QUANTIFICAÇÃO DA METFORMINA

5.2.1 Curva de calibração

Para a determinação da concentração de MET presente nas amostras, foi feita uma curva de calibração do espectrofotômetro UV-Vis através da injeção de soluções padrão de concentração conhecida. A absorção do composto ocorreu em seu comprimento de onda característico igual à 233 nm e, a partir dos dados, foi plotado um gráfico (Figura 6) de concentração por absorbância. Utilizando a equação da reta, calculou-se as concentrações de MET aplicando as absorbâncias obtidas nos ensaios de fotodegradação.



Fonte: A própria autora.

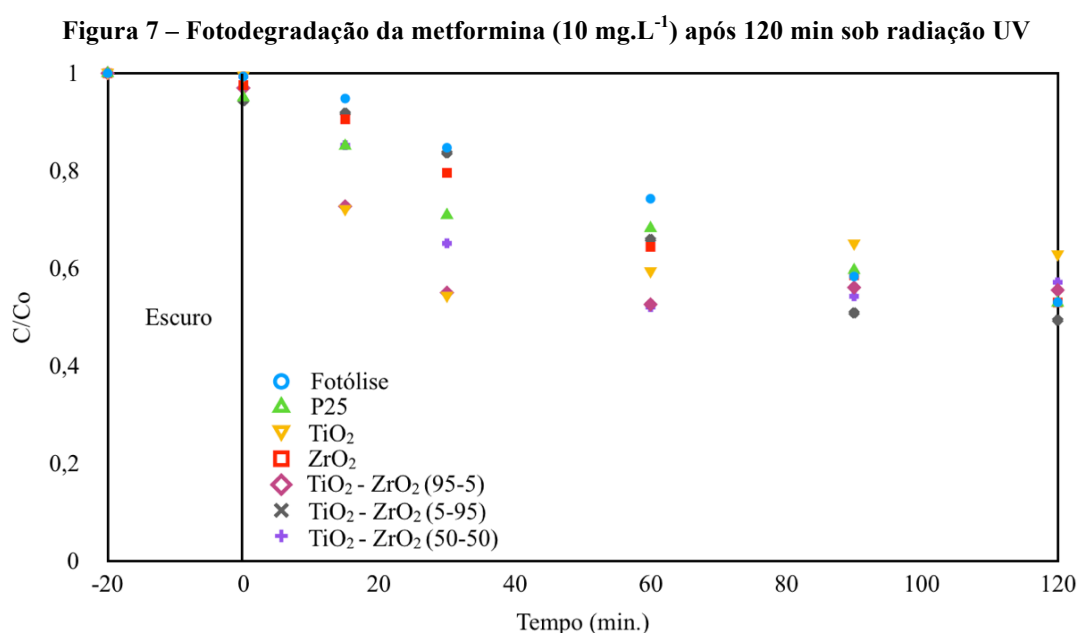
5.3 ENSAIOS FOTOCATALÍTICOS

Após a determinação do limite de detecção da MET no espectrofotômetro UV-Vis, iniciaram-se os experimentos de fotólise e fotocatalise. Os parâmetros estabelecidos para análise e otimização foram a dosagem dos catalisadores e o pH.

Analisar a dosagem do catalisador é essencial, já que a velocidade da reação fotocatalítica é proporcional a sua quantidade, quando usado em baixas concentrações (BATISTELA, 2016). Todavia, quando há excesso do mesmo no meio reacional alguns problemas podem ocorrer, como a absorção da luz — maior espalhamento — e formação de aglomerados de partículas, os quais causam a redução da área da superficial, diminuindo a eficiência do processo (BATISTELA, 2016).

Com isso, os ensaios de fotodegradação iniciaram-se com o monitoramento de reações contendo 10 mg.L^{-1} de MET com $\text{pH}=5,4$ e sem catalisador (fotólise). Em seguida, os experimentos fotocatalíticos foram iniciados sob as mesmas condições. Reações foram feitas para os cinco catalisadores sintetizados e caracterizados por DRX e pelo método BET, e também para o catalisador comercial P25. A primeira concentração dos catalisadores escolhida foi de $0,5 \text{ g.L}^{-1}$, pois essa foi apresentada por Mezenner e Hamadi (2012) como melhor condição para a degradação do fármaco.

Os ensaios de fotodegradação realizados para a MET sem catalisador e com os catalisadores, em diferentes intervalos de tempo, estão apresentados na Figura 7.



Fonte: A própria autora.

A variável C_0 é a concentração inicial do analito e C é a concentração degradada em um intervalo de tempo definido. Assim, ao analisar a Figura 7, observa-se que os catalisadores que apresentaram as melhores performances nos primeiros minutos de reação, $t=15$ e 30 minutos, foram o TiO_2 e o $\text{TiO}_2\text{-ZrO}_2$ (95-5), degradando quase 50% da concentração inicial da MET. Esse comportamento pode ser justificado pela presença da fase anatase no TiO_2 , que foi detectada nos difratogramas (Figura 5). Além da fase anatase, outro fator que pode explicar melhor atividade desses fotocatalisadores são as constantes cinéticas de pseudo-primeira ordem apresentadas na Tabela 6.

Tabela 6 – Constantes cinéticas de pseudo-primeira ordem para a fotodegradação da metformina (10 mg.L^{-1}) sob radiação UV

Catalisador (0,5 g.L^{-1})	k_{app} (min^{-1})	R^2
Fotólise	0,0050	0,9847
P25	0,0056	0,8503
TiO_2	0,0082	0,6088
ZrO_2	0,0068	0,9767
$\text{TiO}_2\text{-ZrO}_2$ (95-5)	0,0099	0,8047
$\text{TiO}_2\text{-ZrO}_2$ (5-95)	0,0062	0,9550
$\text{TiO}_2\text{-ZrO}_2$ (50-50)	0,0110	0,9687

Fonte: A própria autora.

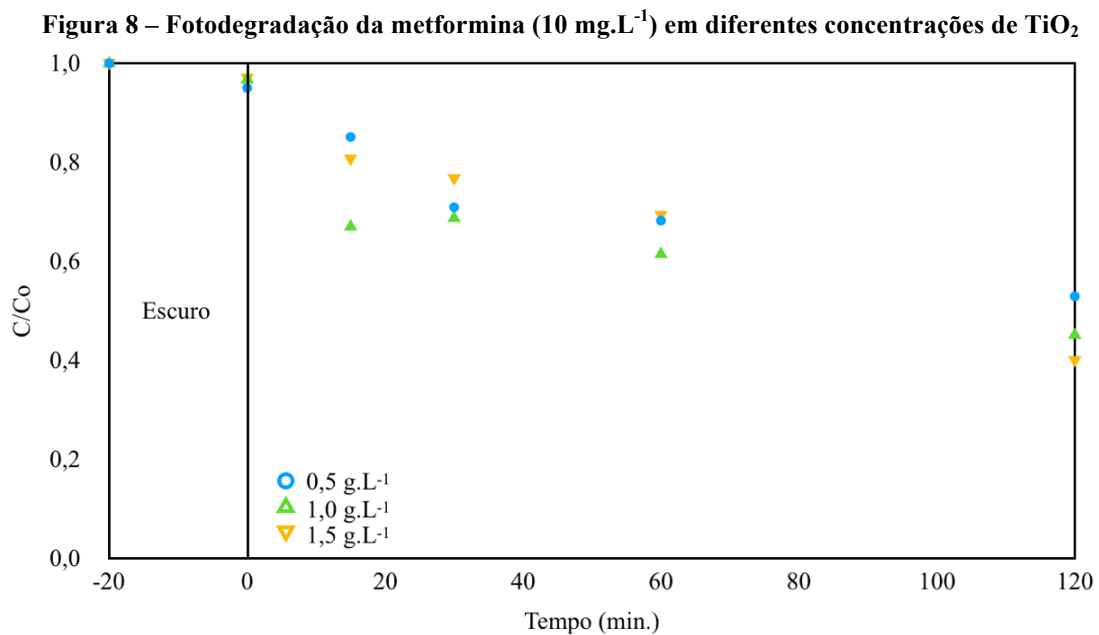
Mezener e Hamadi (2012) verificaram, com a mesma concentração de catalisador ($0,5 \text{ g.L}^{-1}$), uma constante aparente de cinética de primeira ordem de $0,014 \text{ min}^{-1}$ para degradação de uma solução de MET de 5 mg.L^{-1} com uma lâmpada UV aplicando TiO_2 e descobriram que o aumento da concentração do fármaco diminui a constante cinética. Para os materiais estudados, os maiores valores de k_{app} registrados foram para o TiO_2 , $\text{TiO}_2\text{-ZrO}_2$ (95-5) e $\text{TiO}_2\text{-ZrO}_2$ (50-50) e, com base nos resultados obtidos, ambos catalisadores — TiO_2 e $\text{TiO}_2\text{-ZrO}_2$ (95-5) — foram escolhidos para a otimização das condições reacionais. Entretanto, as otimizações foram feitas, primeiramente, para o P25, já que ele é um material comumente usado em reações fotocatalíticas e possui em sua estrutura cristalina fases de anatase e rutilo com proporções de 3:1 (Ohno *et al.*, 2001).

5.3.1 Otimização da concentração dos catalisadores

Segundo os estudos feitos por Mezzener e Hamadi (2012) a melhor concentração para o TiO_2 (P25) foi de $0,5 \text{ g.L}^{-1}$, como comentado, contudo os autores não apresentaram

concentrações superiores a essa, apenas inferiores como 0,2 e 0,4 g.L⁻¹. Devido a isso, foi proposto também para análise concentrações de 1,0 e 1,5 g.L⁻¹.

Os ensaios de fotodegradação da MET em diferentes concentrações de TiO₂ estão apresentados na Figura 8. Ao observar as três concentrações investigadas nos experimentos, pode-se notar que a melhor dosagem para o catalisador comercial em t=15, 30 e 60 minutos de reação foi a de 1,0 g.L⁻¹, enquanto as demais demonstraram menor capacidade de degradação, isso porque havia pouco material no meio (0,5 g.L⁻¹) ou excesso (1,5 g.L⁻¹).

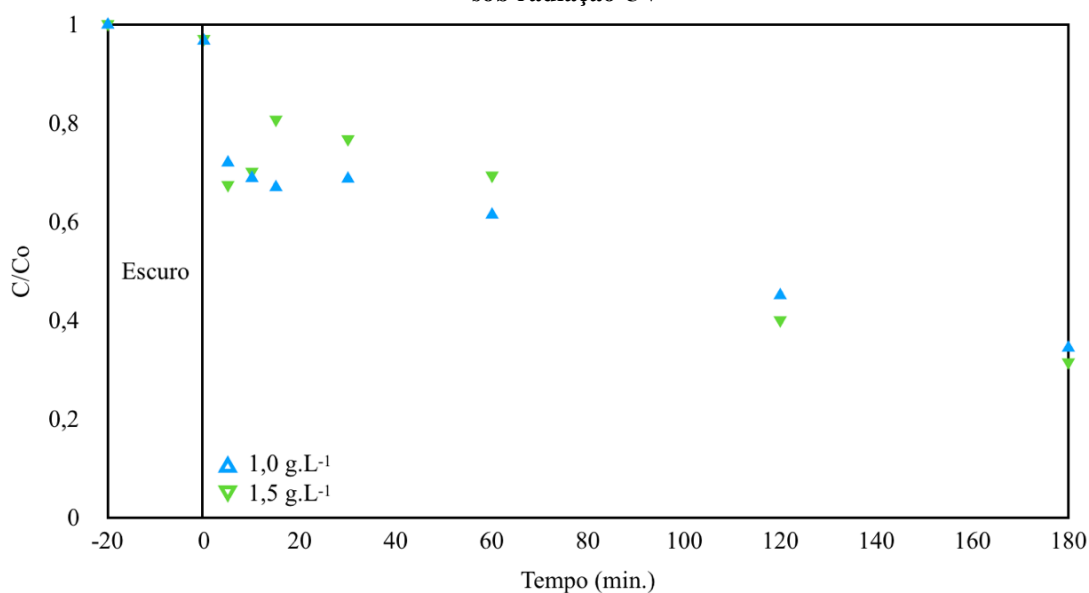


Fonte: A própria autora.

Ainda na Figura 8 é possível ver que em t=120 minutos a dosagem de 1,5 g.L⁻¹ apresentou melhor desempenho que a de 1,0 g.L⁻¹, por esse motivo foi necessário realizar outros experimentos (Figura 9) com ambos catalisadores, aumentando apenas o tempo de reação.

Os experimentos para as concentrações de 1,0 e 1,5 g.L⁻¹ de catalisador foram repetidos em um intervalo de tempo de 180 minutos e estão apresentados na Figura 9. Em t=10, 15, 30 e 60 minutos a dosagem que demonstrou melhores resultados de degradação foi a de 1,0 g.L⁻¹, isto é, dosagem ótima para o TiO₂ em relação as outras testadas. Adicionalmente, o pequeno aumento na porcentagem de degradação para tempos maiores de reação não justificaria um aumento de 50% na dosagem de catalisador.

Figura 9 – Fotodegradação da metformina (10 mg.L⁻¹) em diferentes concentrações de TiO₂ após 180 min sob radiação UV



Fonte: A própria autora.

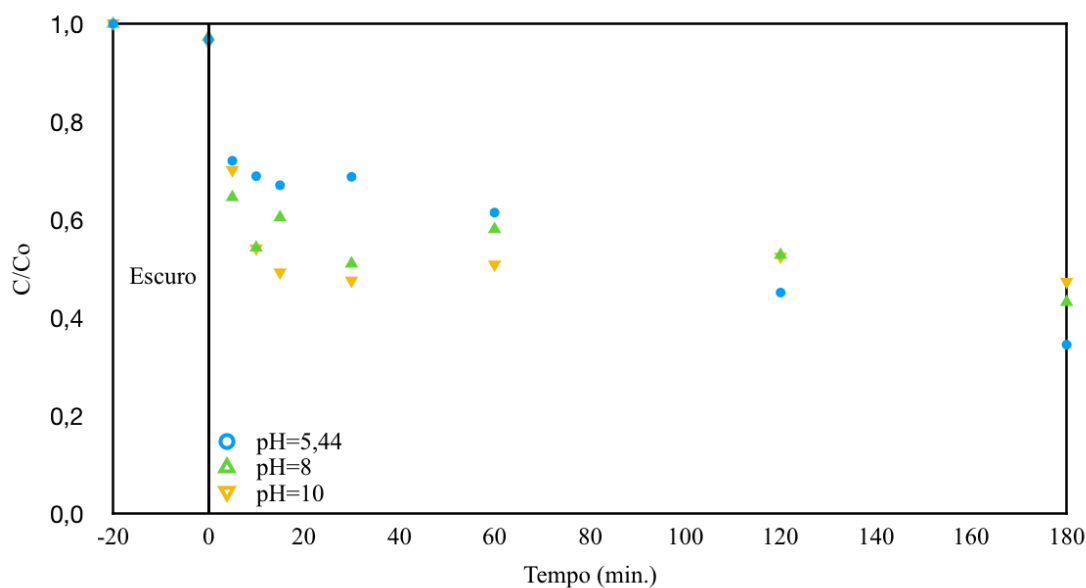
5.3.2 Otimização do pH do efluente sintético

Mezzener e Hamadi (2012) avaliaram também a fotodegradação da MET em diferentes valores de pH, os quais foram 5,4 (pH da própria solução aquosa sem correção), 6,7 e 8. De acordo com os experimentos realizados por eles, a melhor condição para a reação fotocatalítica foi em pH=8, logo, definiu-se para análise pH=5,4; 8 e 10, uma vez que os autores também não propuseram um valor acima de 8.

A avaliação da degradação do fármaco em diferentes valores de pH e concentração de 1,0 g.L⁻¹ para o TiO₂ está apresentada na Figura 10. Para t=5 e 10 minutos de reação, o pH=8 foi o mais favorável para a reação ocorrer. Apesar do pH=10 ter demonstrado melhor performance em t=15, 30 e 60 minutos, ao final de 180 minutos, o pH=8 exprimiou melhor resultado.

A reação fotocatalítica sem correção do pH (5,4) da solução do efluente sintético expressou linearidade durante o processo e, ao final de 180 minutos, foi a que mais degradou o fármaco no meio. Mas, apesar desse comportamento, nos primeiros minutos de reação não foi observado degradação significativa frente as duas outras dosagens, por isso foi escolhido pH=8 como o que apresentou melhor atividade. Mezzener e Hamadi (2012) explicam que o rápido aumento na taxa de degradação com o aumento do pH pode ser atribuído à formação de mais radicais ·OH, ou seja, há na superfície do TiO₂ mais íons disponíveis que se oxidam para formar os radicais livres.

Figura 10 – Fotodegradação da metformina (10 mg.L⁻¹) em diferentes pH

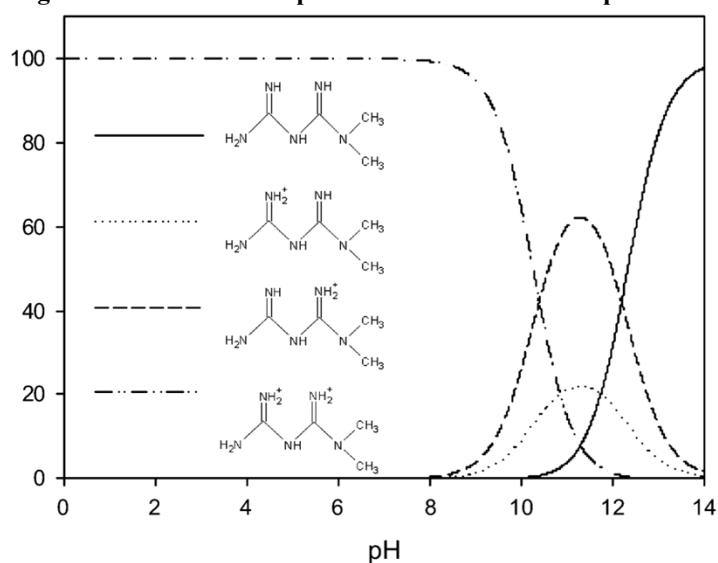


Fonte: A própria autora.

A Figura 11 apresentada por Scheurer, Sacher e Brauch (2009) faz a distribuição das diferentes espécies de MET na faixa de pH de 0 a 14, e com isso é possível dizer que em pH=8 a molécula está protonada em dois grupos amino. De acordo com os autores, a protonação observada dos grupos aminos explica porque esse fármaco apresenta forte caráter básico.

Os resultados melhores resultados obtidos para o TiO₂ (P25) foram aplicados para os dois catalisadores escolhidos, TiO₂ e TiO₂-ZrO₂ (95-5), dentre os cinco que foram sintetizados.

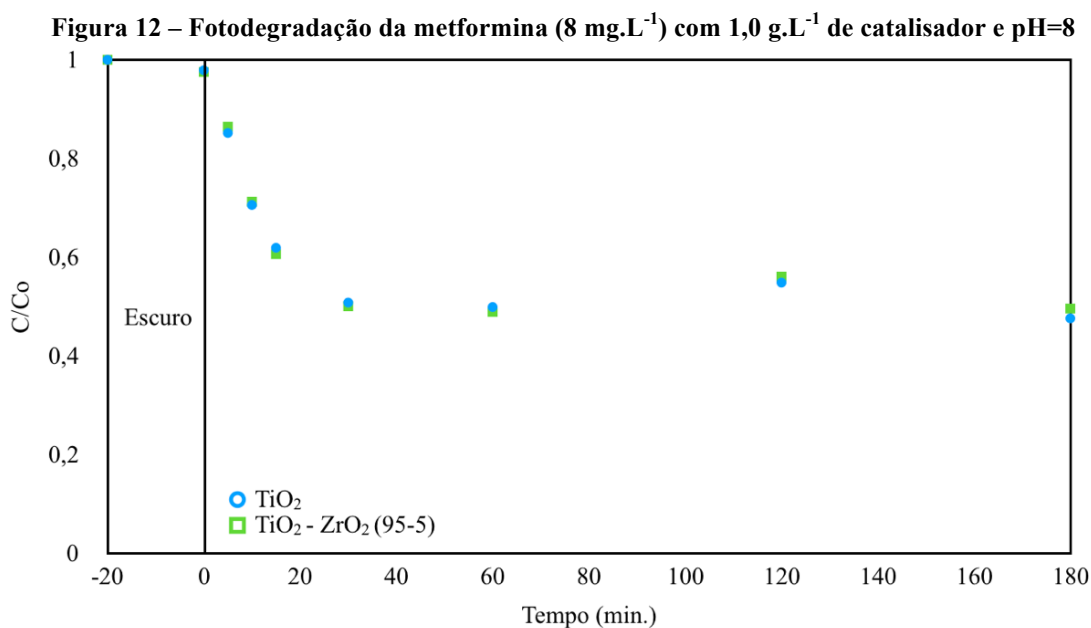
Figura 11 – Diferentes espécies de MET na faixa de pH de 0 a 14



Fonte: Scheurer, Sacher e Brauch (2009).

5.3.3 TiO₂ e TiO₂-ZrO₂ (95-5): avaliação da concentração e pH

As condições otimizadas nos experimentos para o TiO₂ e o TiO₂-ZrO₂ (95-5) foram a concentração (1,0 g.L⁻¹) e o pH=8. Os resultados obtidos após 180 minutos de radiação UV estão apresentados na Figura 12.

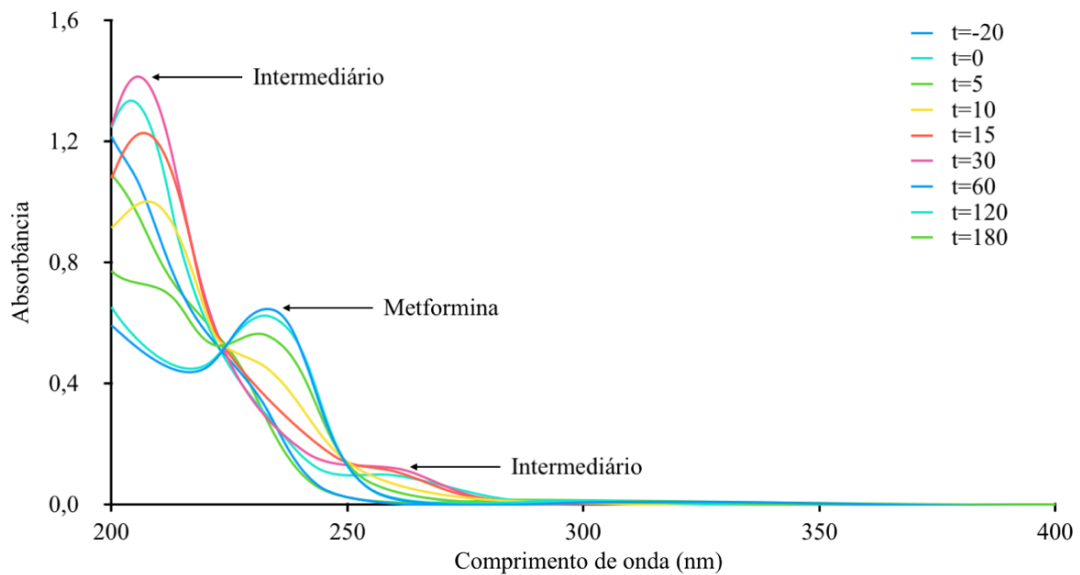


Fonte: A própria autora.

A atividade apresentada para ambos catalisadores, ao longo de toda a reação fotocatalítica, foi similar e nos primeiros minutos sob radiação UV degradaram significativamente o analito. Contudo, a incorporação de ZrO₂ no catalisador diminuiu sua atividade, como pode ser observado em t=120 e 180 minutos, e comparando esses resultados com os apresentados por Li *et al.* (2015) podemos propor que a dopagem de TiO₂ com quantidades menores de ZrO₂ (menos de 5%) possivelmente melhorará a fotoatividade do semicondutor.

A Figura 13 expressa o espectro da fotodegradação da MET sob as condições otimizadas para o TiO₂ e no gráfico aparecem dois possíveis intermediários que surgiram durante a reação fotocatalítica, os quais não foram eliminados após 180 minutos de radiação UV. Quintão *et al.* (2016) identificaram a 1-metilbiguanida (C₃H₉N₅) e a 4-amino-2-imino-1-metil-1,2-di-hidro-1,3,5-triazina (C₄H₇N₅) como intermediários da fotodegradação de MET sob radiação UV com TiO₂ e concluíram que os subprodutos de degradação não eram tóxicos.

Figura 13 – Espectro da fotodegradação da metformina (8 mg.L⁻¹) para TiO₂ após 180 min sob radiação UV

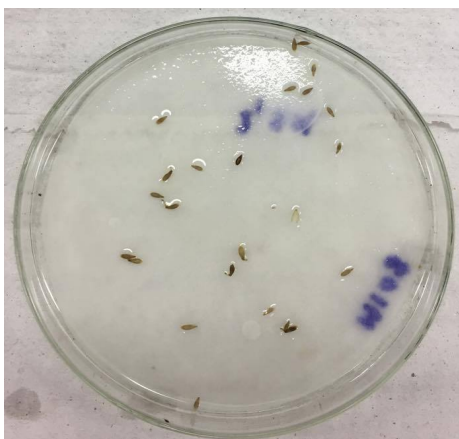


Fonte: A própria autora.

5.4 ENSAIOS DE TOXICIDADE

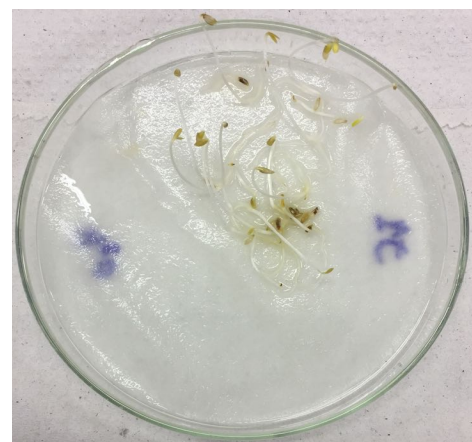
Amostras foram coletadas dos ensaios de fotodegradação com os parâmetros otimizados para o melhor catalisador, TiO₂ à 1,0 g.L⁻¹, em uma solução de pH=8 para avaliação da citotoxicidade frente ao bioindicador *Lactuca sativa*. No controle negativo não houve germinação das sementes de alface (Figura 14), mas para o controle positivo (Figura 15) e para as amostras (Figura 16) foi verificado que a germinação e crescimento das raízes aconteceram.

Figura 14 – Controle negativo



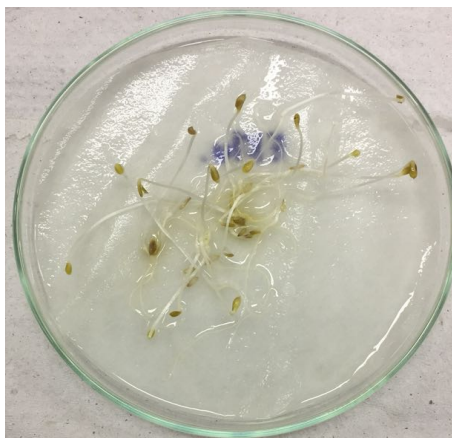
Fonte: A própria autora.

Figura 15 – Controle positivo



Fonte: A própria autora.

Figura 16 – Amostra



Fonte: A própria autora.

O percentual de germinação relativa das amostras e o de inibição do crescimento das raízes foram calculados e estão apresentados na Tabela 7.

Tabela 7 – Avaliação da toxicidade das amostras obtidas nos ensaios de fotodegradação da metformina (8 ppm) com TiO_2 à $1,0 \text{ g.L}^{-1}$ e $\text{pH}=8$

	Número de sementes germinadas	Média do crescimento das raízes (cm)	% Germinação Relativa	% Inibição do crescimento relativo das raízes
Controle positivo	17	3,94694		
Amostra	17	4,26157	100	-7,9961

Fonte: A própria autora.

A germinação relativa foi de 100%, já que a quantidade de sementes que germinaram no controle e na amostra foi a mesma. Entretanto, o valor negativo para a inibição do crescimento relativos das raízes pode ser explicado pelo fato de que as raízes da amostra cresceram mais que as do controle. O maior crescimento das raízes na amostra possivelmente ocorreu devido à formação de moléculas de NH_3 durante a degradação da metformina, agindo como uma fonte de nutrientes para as sementes.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os catalisadores sintetizados e caracterizados pelos colaboradores deste trabalho, e também o P25, tiveram suas propriedades avaliadas de acordo com o desempenho que apresentaram durante as reações fotocatalíticas.

A partir dos resultados de DRX foi possível concluir que, dentre os catalisadores sintetizados pelo método sol-gel, o TiO_2 foi o que apresentou em sua estrutura maior fase anatase. Pela análise textural foi percebido também que o mesmo teve maior diâmetro de poro.

As reações de fotodegradação do efluente sintético sob radiação UV se ajustaram à cinética de pseudo-primeira ordem, sendo que as maiores constantes cinéticas observadas foram de $8,2 \times 10^{-3}$, $9,9 \times 10^{-3}$ e $1,1 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$, respectivamente, para os catalisadores TiO_2 , $\text{TiO}_2\text{-ZrO}_2$ (95-5) e $\text{TiO}_2\text{-ZrO}_2$ (50-50).

A otimização dos parâmetros concentração de catalisador e pH foi feita inicialmente para o P25, pois esse é um material comumente utilizado em reações fotocatalíticas e possui fases de anatase e rutilo. Após a otimização das condições reacionais, dois catalisadores, TiO_2 e $\text{TiO}_2\text{-ZrO}_2$ (95-5), foram escolhidos para terem suas propriedades avaliadas, a partir dos ensaios de fotodegradação.

Ao avaliar o comportamento dos catalisadores, TiO_2 e $\text{TiO}_2\text{-ZrO}_2$ (95-5), concluiu-se que o TiO_2 apresentou melhor degradação ao final de 180 minutos de reação, isso pode ter ocorrido devido à incorporação de zircônio na superfície do sólido.

Os testes de toxicidade foram realizados para o efluente sintético final (4 mg.L^{-1} de MET residual) fotodegradado com TiO_2 e os resultados obtidos mostraram que não houve impedimento na germinação das sementes de alface e no crescimento das raízes. Enfim, pode-se concluir que o processo fotocatalítico empregado para tratamento do efluente sintético reduziu em 60% a concentração inicial (10 mg.L^{-1}) proposta para análise do fármaco e que a concentração residual não se mostrou tóxica. Contudo, estudos futuros devem ser feitos para avaliar a degradação de concentrações menores de metformina para que seja possível chegar aos valores reais relatados na literatura.

REFERÊNCIAS

AL-ODAINI, N. A.; ZAKARIA, M. P.; YAZIZ, M. I.; SURIF, F. Multi-residue Analytical Method for Human Pharmaceuticals and Synthetic Hormones in River Water and Sewage Effluents by Solid-Phase Extraction and Liquid Chromatography–tandem Mass Spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1217, n. 44, p.6791-6806, out. 2010.

AMANO, R.; TEZUKA, M. Mineralization of alkylbenzenesulfonates in water by means of contact glow discharge electrolysis. **Water Research**, v. 40, n. 9, p.1857-1863, maio 2006.

ANDREOZZI, R.; CAPRIO, V.; INSOLA, A.; MAROTTA, R. Advanced oxidation processes (AOP) for water purification and recovery. **Catalysis Today**, v. 53, n. 1, p.51-59, 15 out. 1999.

BAILEY, C. J. Biguanides and NIDDM. **Diabetes Care**, v. 15, n. 6, p.755-772, 1 jun. 1992.

BATISTELA, Vagner Roberto. **Síntese, caracterização e atividade de fotocatalisadores suportados de óxido de zinco em zeólitas**. 2016. 130 f. Tese (Doutorado) - Curso de Química, Universidade Estadual de Maringá, Maringá.

BILA, D. M.; DEZOTTI, M. Fármacos no meio ambiente. **Química Nova**, v. 26, n. 4, p.523-530, ago. 2003.

BLAIR, B. D.; CRAGO, J. P.; HEDMAN, C. J.; KAPLER, R. D. Pharmaceuticals and personal care products found in the Great Lakes above concentrations of environmental concern. **Chemosphere**, v. 93, n. 9, p.2116-2123, nov. 2013.

BLAIR, B. D.; CRAGO, J. P.; HEDMAN, C. J.; TREGUER, R. J. F.; MAGRUDER, C.; ROYER, L. S.; KAPLER, R. D. Evaluation of a model for the removal of pharmaceuticals, personal care products, and hormones from wastewater. **Science of the Total Environment**, v. 444, p.515-521, fev. 2013.

BRAGA, B.; HESPANHOL, I.; CONEJO, J. G. L.; MIERZWA, J. C.; BARROS, M. T. L.; SPENCER, M.; PORTO, M.; NUCCI, N.; JULIANO, N.; EIGER, S. **Introdução à Engenharia Ambiental: O desafio do desenvolvimento sustentável**. 2. ed. São Paulo: Pearson Prentice Hall, 2005. 318 p.

BRIONES, R. M.; SARMAH, A. K.; PADHYE, L. P. A global perspective on the use, occurrence, fate and effects of anti-diabetic drug metformin in natural and engineered ecosystems. **Environmental Pollution**, v. 219, p.1007-1020, dez. 2016.

CRUZ, N.; GIMÉNEZ, J.; ESPLUGAS, S.; GRANDJEAN, D.; ALENCASTRO, L. F.; PULGARÍN, C. Degradation of 32 emergent contaminants by UV and neutral photo-fenton in domestic wastewater effluent previously treated by activated sludge. **Water Research**, v. 46, n. 6, p.1947-1957, abr. 2012.

JOSÉ EGIDIO PAULO DE OLIVEIRA (São Paulo) (Org.). **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016)**. Disponível em:

<https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/2494673/mod_resource/content/2/DIRETRIZES-SBD-2015-2016.pdf>. Acesso em: 21 abr. 2017.

ELLIOTT, S. M.; VANDERMEULEN, D. D. A regional assessment of chemicals of concern in surface waters of four Midwestern United States national parks. **Science of the Total Environment**, v. 579, p.1726-1735, fev. 2017.

FERREIRA, I. V. L.; DANIEL, L. A. Fotocatálise heterogênea com TiO₂ aplicada ao tratamento de esgoto sanitário secundário. **Engenharia Sanitária e Ambiental**, v. 9, n. 4, p.335-342, dez. 2004.

GAO, J.; LIU, Y.; YANG, W.; PU, L.; YU, J.; LU, Q. Oxidative degradation of phenol in aqueous electrolyte induced by plasma from a direct glow discharge. **Plasma Sources Science and Technology**, v. 4, n. 12, p.533-538, agos. 2003.

GAO, J.; WANG, X.; HU, Z.; DENG, H.; HOU, J.; LU, X.; KANG, J. Plasma degradation of dyes in water with contact glow discharge electrolysis. **Water Research**, v. 37, n. 2, p.267-272, jan. 2003.

GUIMARÃES, Guilherme Luiz. Impactos Ecológicos do Uso de Herbicidas ao Meio Ambiente. **Série Técnica Ipef, Piracicaba**, v. 4, n. 12, p.159-180, set. 1987.

GHOSHASTIDAR, A. J.; FOX, S.; TONG, A. Z. The presence of the top prescribed pharmaceuticals in treated sewage effluents and receiving waters in Southwest Nova Scotia, Canada. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 22, n. 1, p.689-700, 8 ago. 2014. Springer Nature.

GRIEP, Viviane Nunes. **Degradação de alisarina em solução aquosa, sob palmas obtido por eletrólise de alta tensão e baixa corrente**. 2007. 76 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Agroquímica, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2007.

HEBERER, T. Tracking persistent pharmaceutical residues from municipal sewage to drinking water. **Journal of Hydrology**, v. 266, n. 3-4, p.175-189, set. 2002.

HERRMANN, J.-M.; GUILLARD, C.; PICHAT, P. Heterogeneous photocatalysis: an emerging technology for water treatment. **Catalysis Today**, v. 17, n. 1-2, p.7-20, maio 1993.

HERRMANN, J. Heterogeneous photocatalysis: fundamentals and applications to the removal of various types of aqueous pollutants. **Catalysis Today**, v. 53, n. 1, p.115-129, 15 out. 1999.

HUANG, C. P.; DONG, C.; TANG, Z. Advanced chemical oxidation: Its present role and potential future in hazardous waste treatment. **Waste Management**, v. 13, n. 5-7, p.361-377, jan. 1993.

HOFFMANN, M. R.; MARTIN, S. T.; CHOI, W.; BAHNEMANN, D. W. Environmental Applications of Semiconductor Photocatalysis. **Chemical Reviews**, v. 95, n. 1, p.69-96, jan. 1995.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (2015). Disponível em:
<<http://www.diabetesatlas.org/resources/2015-atlas.html>>. Acesso em: 22 abr. 2017.

JOSEPH, C. G.; PUMA, G. L.; BONO, A.; KRISHNAIAH, D. Sonophotocatalysis in advanced oxidation process: A short review. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 16, n. 5, p.583-589, jun. 2009.

JUNIOR, C. A. **Nitretação a plasma: Fundamentos e Aplicações**. Apostila, 1994, 108 p.

KATZUNG, Bertram G. et al. **Farmacologia Básica e Clínica**. 13. ed. Porto Alegre: Amgh, 2017. 1216 p.

KOLPIN, D. W.; FURLONG, E. T.; MEYER, T. M.; THRUMAN, E. M.; ZAUGG, S. D.; BARBER, L. B.; BUXTON, H. T. Pharmaceuticals, Hormones, and Other Organic Wastewater Contaminants in U.S. Streams, 1999–2000: A National Reconnaissance. **Environmental Science & Technology**, v. 36, n. 6, p.1202-1211, mar. 2002.

KOSMA, C. I.; LAMBROPOULOU, D. A.; ALBANIS, T. A. Comprehensive study of the antidiabetic drug metformin and its transformation product guanyurea in Greek wastewaters. **Water Research**, v. 70, p.436-448, mar. 2015.

LEGRINI, O.; OLIVEROS, E.; BRAUN, A. M. Photochemical processes for water treatment. **Chemical Reviews**, v. 93, n. 2, p.671-698, mar. 1993. American Chemical Society (ACS).

LI, M.; LI, X.; JIANG, G.; HE, G. Hierarchically macro–mesoporous ZrO₂–TiO₂ composites with enhanced photocatalytic activity. **Ceramics International**, v. 41, n. 4, p.5749-5757, maio 2015.

MEZENNER, N. Y.; HAMADI, A. Antidiabetic degradation by photocatalysis in aqueous systems on TiO₂ powders. **Trade Science Ind**, v. 6, n. 12, p.378-384, 2012.

MIDDLETON, F. M. **Water Renovation and Reuse**. New York: Academic Press, 1977. 461 p.

NAIDU, Ravi et al. Emerging contaminants in the environment: Risk-based analysis for better management. **Chemosphere**, v. 154, p.350-357, jul. 2016.

NAIR, A. T. Pharmaceuticals in Environment: A review on its effect. **Research Journal of Chemical Sciences – International Science Congresss Association 2**, 103–105, 2012.

NIEMUTH, N. J.; KLAPER, R. D. Emerging wastewater contaminant metformin causes intersex and reduced fecundity in fish. **Chemosphere**, v. 135, p.38-45, set. 2015.

NOGUEIRA, R. F. P.; JARDIM, W. F. A fotocatalise heterogênea e sua aplicação ambiental. **Química Nova**, Campinas, v. 21, n. 1, p.69-72, 4 jul. 1997.

OHNO, T.; SARUKAWA, K.; TOKIEDA, K.; MATSUMURA, M. Morphology of a TiO₂ Photocatalyst (Degussa, P-25) Consisting of Anatase and Rutile Crystalline Phases. **Journal Of Catalysis**, v. 203, n. 1, p.82-86, out. 2001.

OLIVEIRA, José Egídio Paulo de *et al.* **Diabetes Mellitus — Clínica, Diagnóstico e Tratamento Multidisciplinar**. São Paulo: Editora Atheneu, 2006.

OLLER, I.; MALATO, S.; SÁNCHEZ-PÉREZ, J. A. Combination of Advanced Oxidation Processes and biological treatments for wastewater decontamination—A review. **Science of the Total Environment**, v. 409, n. 20, p.4141-4166, set. 2011.

OOSTERHUIS, M.; SACHER, F.; LAAK, T. L. T. Prediction of concentration levels of metformin and other high consumption pharmaceuticals in wastewater and regional surface water based on sales data. **Science of the Total Environment**, v. 442, p.380-388, jan. 2013.

PETROVIC, M.; GONZALEZ, S.; BARCELÓ, D. Analysis and removal of emerging contaminants in wastewater and drinking water. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 22, n. 10, p.685-696, nov. 2003.

QUINTÃO, F. J. O.; FREITAS, J. R. L.; MACHADO, C. F.; AQUINO, S. F.; SILVA, S. Q.; AFONSO, R. J. C. F. Characterization of metformin by-products under photolysis, photocatalysis, ozonation and chlorination by high-performance liquid chromatography coupled to high-resolution mass spectrometry. **Rapid Communications In Mass Spectrometry**, v. 30, n. 21, p.2360-2368, 28 set. 2016. Wiley-Blackwell.

RAJESHWAR, K. Photoelectrochemistry and the environment. **Journal of Applied Electrochemistry**, v. 25, n. 12, p.1067-1082, dez. 1995.

ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY. **ChemSpider**: Search and Share Chemistry. 2015. Disponível em: <<http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.3949.html?rid=225d9ea4-b0cf-46b4-80af-17a6d845a5df>>. Acesso em: 30 set. 2017.

SANTOS, L. H. M. L. M.; GROS, M.; RODRIGUEZ-MOZAZ, S.; MATOS, C. D.; PENA, A.; BARCELÓ, D.; MONTENEGRO, M. C. B. S. M. Contribution of hospital effluents to the load of pharmaceuticals in urban wastewaters: Identification of ecologically relevant pharmaceuticals. **Science of the Total Environment**, v. 461-462, p.302-316, set. 2013.

SILVA, A. B.; ENGROFF, P.; SGNAOLIN, V.; ELY, L. S.; GOMES, I. Prevalência de diabetes mellitus e adesão medicamentosa em idosos da Estratégia Saúde da Família de Porto Alegre/RS. **Cadernos Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 3, n. 24, p.308-316, 2016.

SING, K. S. W.; EVERETT, D. H.; HAUL, R. A. W.; MOSCOU, L.; PIEROTTI, R. A.; ROUQUÉROL, J.; SIEMIENIEWSKA, T. Reporting Physisorption Data for Gas/Solids Systems with Special Reference to the Determination of Surface Area and Porosity. **Pure And Applied Chemistry**, v. 57, n. 4, p.603-619, 1985.

SCHEURER, Marco; SACHER, Frank; BRAUCH, Heinz-jürgen. Occurrence of the antidiabetic drug metformin in sewage and surface waters in Germany. **Journal of Environmental Monitoring**, v. 11, n. 9, p.1608-1613, 2009.

SCHEURER, M.; MICHEL, A.; BRAUCH, H-J.; RUCL, W.; SACHER, F. Occurrence and fate of the antidiabetic drug metformin and its metabolite guanylurea in the environment and during drinking water treatment. **Water Research**, v. 46, n. 15, p.4790-4802, out. 2012.

TEBBUTT, T. H. Y. Water pollution and its control. **Principles of Water Quality Control**, p.76-106, 1998.

TRAUTWEIN, C.; BERSET, J-D.; WOLSCHKE, H.; KÜMMERER, K. Occurrence of the antidiabetic drug Metformin and its ultimate transformation product Guanylurea in several compartments of the aquatic cycle. **Environment International**, v. 70, p.203-212, set. 2014.

UEDA, A. C.; RIBEIRO, V. A. S.; CRUZ, J. A.; RAIFUR, P. C. Otimização de parâmetros do tratamento de fotodegradação catalítica e fotofenton de efluente têxtil e avaliação da sua toxicidade. **XXVII Congresso Interamericano y Colombiano de Ingeniería Química**, Cartagena - Colombia, out. 2014.

ZIOLLI, R. L.; JARDIM, W. F. Mecanismo de Fotodegradação de Compostos Orgânicos Catalisada por TiO₂. **Química Nova**, Campinas, v. 3, n. 21, p.319-325, 23 jul. 1997.

WANG, X.; ZHOU, M.; JIN, X. Application of glow discharge plasma for wastewater treatment. **Electrochimica Acta**, v. 83, p.501-512, nov. 2012.

WOOD, A. J. J.; BAILEY, C. J.; TURNER, R. C. Metformin. **New England Journal of Medicine**, v. 334, n. 9, p.574-579, 29 fev. 1996.