

ESTUDO DA EFICIÊNCIA DO TRATAMENTO OXIDATIVO AVANÇADO DE ÁGUAS RESIDUÁRIAS COM A PRESENÇA DE FÁRMACOS ATRAVÉS DE BIOENSAIOS DE TOXICIDADE

Data de submissão: 28/04/2023

Data de aceite: 02/06/2023

Thaina Aparecida de Souza

Universidade São Francisco
Campinas-SP
<http://lattes.cnpq.br/3259857285386504>

Suéllen Dumer de Oliveira

Universidade São Francisco
Campinas-SP
<http://lattes.cnpq.br/4077053692928725>

André Augusto Gutierrez Fernandes Beati

Universidade São Francisco
<http://lattes.cnpq.br/1511136460506757>
<https://orcid.org/0000-0001-7578-9972>

Renata Lima Moretto

Universidade São Francisco
Campinas-SP
<http://lattes.cnpq.br/9818772550330671>
<https://orcid.org/0000-0001-7431-1651>

Laira Lúcia Damasceno de Oliveira

Universidade São Francisco
Campinas-SP
<http://lattes.cnpq.br/7923496512252395>
<https://orcid.org/0000-0001-6804-0082>

ecossistema aquático, o presente estudo propôs o tratamento de amostras sintéticas contendo os fármacos propranolol e paracetamol, com aplicação do Processo Oxidativo Avançado H_2O_2/UV e posterior verificação da eficácia deste tratamento pelos ensaios ecotoxicológicos, com amostras brutas e tratadas, utilizando como organismo-teste a espécie *Lactuca sativa* (Plantae, Magnoliophyta). Em condições de laboratório, desenvolveu-se a curva padrão para leitura de DQO e realizou-se as análises espectrométricas. A melhor degradação do paracetamol foi de 72,36% (15 minutos de coleta) e do propranolol foi de 80,28% (15 minutos de coleta). Nos bioensaios com as amostras brutas identificou-se o fenômeno *hormesis*, para ambos os medicamentos, com germinação acima de 85% nas réplicas. Tal efeito ocorreu novamente com as amostras tratadas de paracetamol, com uma germinação acima de 89%, exceto pela concentração de 100% (sem diluição) que apresentou a menor porcentagem de germinação, de 61,25%. Após o tratamento das amostras com propranolol foi obtido o CI_{50} (concentração que causou inibição na germinação de 50% das sementes expostas) de 19,73% com um intervalo de confiança de 95%, de 15,89 – 23,05%. Em

RESUMO: Através do alerta socioambiental envolto a identificação de microcontaminantes emergentes no

relação às amostras tratadas com paracetamol, não foi possível calcular este parâmetro de inibição de sementes. A partir dos resultados obtidos, foi possível verificar a degradação dos compostos farmacêuticos através de um alto nível de oxidação, além das condições tóxicas para as sementes após o tratamento das amostras com propranolol.

PALAVRAS-CHAVE: microcontaminantes emergentes, fármacos, ensaios ecotoxicológicos, tratamento, Processo Oxidativo Avançado H_2O_2/UV .

STUDY OF THE EFFICIENCY OF ADVANCED OXIDATIVE TREATMENT OF WASTEWATER WITH THE PRESENCE OF MEDICINES THROUGH TOXICITY BIOASSAYS

ABSTRACT: Through the socio-environmental alertness involved in the identification of emerging micro-contaminants in the aquatic ecosystem. The present study proposed the treatment of synthetic samples containing the medicine propranolol and paracetamol with the application of the H_2O_2/UV Advanced Oxidative Process and subsequent verification of the effectiveness of this treatment by ecotoxicological tests with raw and treated samples, using as test organism the species *Lactuca sativa* (Plantae, Magnoliophyta). Under laboratory conditions, the standard curve for COD reading was developed and spectrometric analyses were performed. The paracetamol degradation was 72.36% (15 minutes collection time) and propranolol was 80.28% (15 minutes collection time). In the bioassays with the crude samples, the hormesis phenomenon was identified for both drugs, with germination above 85% in the replicates. This effect occurred again with the paracetamol treated samples, with a germination above 89%, except for the 100% concentration (without dilution) that presented the lowest germination percentage of 61.25%. After treatment of the samples with propranolol, the CI50 (concentration that caused inhibition in the germination of 50% of the exposed seeds) of 19.73% was obtained with a 95% confidence interval of 15.89 - 23.05%. Regarding the samples treated with paracetamol, it was not possible to calculate this seed inhibition parameter. From the results obtained, it was possible to verify the degradation of pharmaceutical compounds through a high level of oxidation, in addition to the toxic conditions for seeds after the treatment of the samples with propranolol.

KEYWORDS: emerging micro-contaminants, drug, ecotoxicological tests, treatment, H_2O_2/UV Advanced Oxidative Process.

1 | INTRODUÇÃO

Por consequência do aumento populacional em grandes centros urbanos e o desenvolvimento industrial, têm-se diversos poluentes lançados em recursos naturais, além da formação de novos compostos a cada inovação industrial. O lançamento de efluentes líquidos domésticos e industriais contaminam os corpos hídricos em uma proporção preocupante, posto que afeta a biota aquática e suscita o desequilíbrio ambiental.

De acordo com Sodré, Locatello e Jardim (2010), dentre os contaminantes emergentes pode-se considerar os produtos farmacêuticos e de higiene pessoal, hormônios, derivados do colesterol e alguns subprodutos industriais. Já para Richardson e Ternes (2011 apud

Raimundo, 2011, p.2), tais substâncias também se enquadram nessa categoria, sendo estes: “novos agrotóxicos, drogas ilícitas, protetores solares, estrogênios, alquilfenóis e seus derivados, alguns produtos provenientes de processos de desinfecção de água, compostos de perfluorados, siloxanos, benzotiazóis, ácidos naftênicos, percloratos, líquidos iônicos, dioxinas, o antimônio, dentro os adoçantes a sucralose, além dos nanomateriais e alguns microrganismos e toxinas de algas”.

Frente à produção de fármacos em larga escala, o uso intensificado está relacionado à manutenção da saúde humana, à praticidade de eliminar dores provenientes do novo estilo de vida nos grandes centros urbanos e a fácil aquisição de medicamentos sem prescrição médica e como mercadorias, tanto que, interposto ao Instituto Datafolha, o Conselho Federal de Farmácia (CFF)¹ apurou que 77% dos brasileiros apresentaram a automedicação como uma prática comum durante os 6 meses que antecederam a pesquisa em 2019, sendo com maior frequência entre o público feminino, e cerca de 50% utilizaram antitérmicos e analgésicos, 42% os antibióticos e 24% os relaxantes musculares.

Além disso, a legislação ambiental brasileira que regulamenta a potabilidade da água não especifica uma quantidade mínima desses compostos lançados em corpos receptores, e a população não tem conhecimento de como realizar o descarte desse tipo de resíduo, tal como ainda na pesquisa do CFF (2019), 76% dos entrevistados o executam de maneira incorreta, sendo no lixo comum, em vasos sanitários, pias e tanques, com maior probabilidade de percorrer até lixões e aterros não licenciados. Ademais, o descarte incorreto de fármacos intensifica a concentração poluidora em corpos d'águas, além de causar outros impactos ambientais negativos. Conforme aponta Kümmerer (2004 apud Tambosi, 2008) esses impactos podem ser toxicidade em ambientes hídricos, possível resistência de bactérias patogênicas, toxidez que afeta o material genético e distúrbios endócrinos.

Os compostos farmacêuticos são substâncias que por meio de princípios ativos e pela dosagem correta, atuam para tratar doenças e dores internas e externas ao organismo do homem e do animal. Após a absorção do corpo e metabolização das moléculas, parte dessas substâncias são eliminadas pela excreção. De acordo com as características das substâncias e também com as vias de administração, a excreção pode ocorrer de diversas formas. Zanini, Oga e Batistuzzo (2018), apontam maneiras de atividade de excreção, sendo: via pulmonar para analgésicos gerais e álcool, pelos rins para os compostos polares e hidrossolúveis, pela ação de defecação para drogas de via de administração oral não absorvidas pelo organismo, ou absorvidas e eliminadas junto com a bile, além das excreções externas, como salivar, lacrimal, nasal e sudorípara, em alguns casos até através do leite materno, mesmo que seja em parcelas mínimas.

Dentre os fármacos que vêm despertando o interesse da comunidade científica por

¹ Conselho Federal de Farmácia. 2019. Disponível em: <<https://www.cff.org.br/noticia.php?id=5267>>. Acesso em: 18 dez. 2021.

serem produzidos e vendidos em grande volume e surgem com grande frequência nos estudos de monitoramento do ambiente aquático, estão o propranolol (anti-hipertensivo) e o paracetamol ou acetaminofeno (analgésico/ antitérmico). Para a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) o medicamento propranolol, $[C_{16}H_{21}NO_2]$, é um betabloqueador, que possui ação inibitória a estímulos dos receptores beta-adrenérgicos (β -1 e β -2) presentes no organismo e é indicado para controle de hipertensão, entre outras indicações. Já o paracetamol, $[C_8H_9NO_2]$, é definido pela ANVISA como um analgésico e antitérmico, indicado para diminuição de febre e alívio a dores não intensas.

Em vista disso, identifica-se o conjunto de Processos Oxidativos Avançados (POAs) como uma alternativa de tratabilidade da água contaminada com fármacos, posto que, ao liberarem altas quantidades de radicais livres de hidroxila ($\bullet OH$), que são obtidos através de oxidantes como peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e ozônio (O_3), com ou sem conjugação da luz ultravioleta (UV), é possível obter uma completa mineralização, sendo um ótimo processo na eliminação desses poluentes, conforme pontuado por Andreozzi e Marotta (2004 apud Tambosi, 2008).

Deve-se ressaltar que as análises de toxicidade têm como finalidade demonstrar os efeitos que tais substâncias podem causar na biota aquática e terrestre, por isso é um campo complementar ao tratamento de água, uma vez que destaca ainda mais a sua importância. Com o avanço nas pesquisas e testes desenvolvidos para obter o percentual de toxicidade nos corpos d'águas através de bioindicadores, os resultados têm sido satisfatórios, devido a sensibilidade aos compostos tóxicos existentes em diferentes proporções no meio. Por intermédio dos mesmos, é possível obter diagnósticos relacionados à exposição de curto ou longo prazo.

Neste contexto, o presente estudo propôs a avaliação da eficácia do tratamento oxidativo avançado - Peróxido de Hidrogênio/Radiação Ultravioleta, de amostras de águas residuárias com a presença dos fármacos: propranolol e paracetamol, por meio de bioensaios de fitotoxicidade utilizando a espécie *Lactuca sativa* (Plantae, Magnoliophyta), em condições de laboratório, além de análises espectrométricas que podem garantir resultados mais eficientes.

2 | METODOLOGIA

O fluxograma abaixo (Figura 1) mostra as etapas laboratoriais que compõem o presente estudo, de forma a ressaltar a importância de cada análise e demonstrar a ordem seguida dos testes.

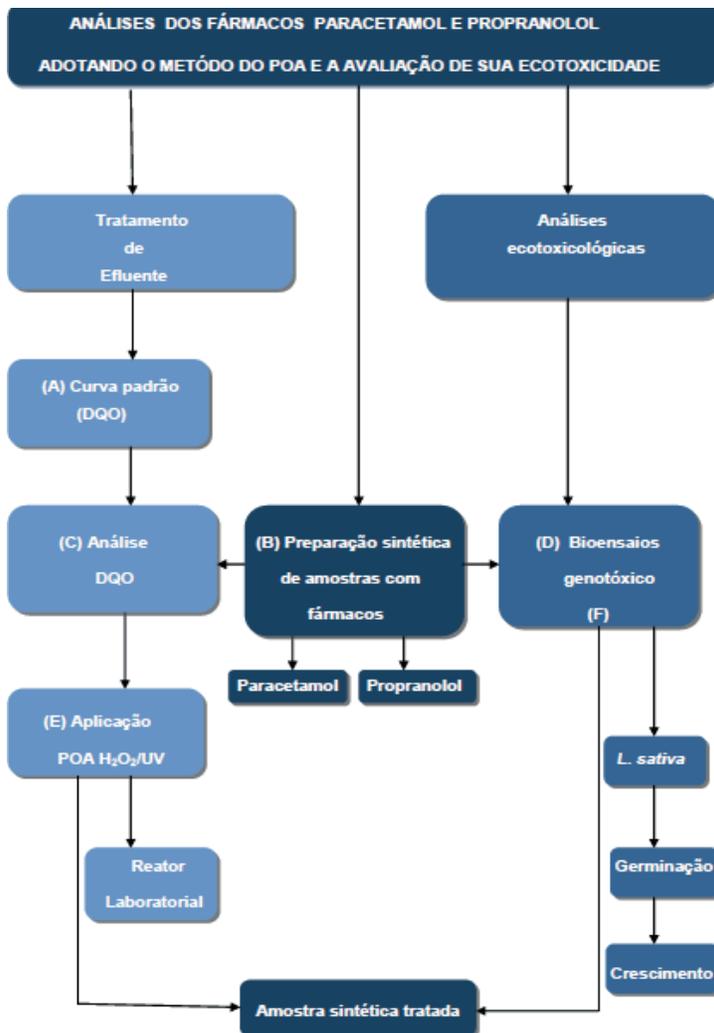


Figura 1 – Fluxograma das etapas de desenvolvimento analítico. (Fonte: Próprio autor)

Todos os testes de Demanda Química de Oxigênio (DQO), bioensaios e tratamento das amostras foram realizados no Laboratório de Engenharia Ambiental da Universidade São Francisco, Campus Swift, Campinas-SP. O primeiro foi o desenvolvimento da Curva Padrão para utilização da espectrométrica nessa pesquisa, sendo possível a realização da análise da DQO das amostras brutas e tratadas. Para a execução deste, foram preparados os seguintes reagentes, de acordo com Standard Methods 5220 D:

- Solução digestora: foram adicionados, em 125 mL de água destilada, 2,554 g de dicromato de potássio ($K_2Cr_2O_7$), seco em estufa a 103°C por duas horas; 41,75 mL de ácido sulfúrico; 8,325 g de sulfato de mercúrio ($HgSO_4$). Após dissolver e esfriar, foi completado com água destilada o volume até 250 mL, correspondente ao balão volumétrico.

- Reagente de ácido sulfúrico: em 200 mL de ácido sulfúrico concentrado (H_2SO_4) foi adicionado 2,03 g de sulfato de prata (Ag_2SO_4). A dissolução completa do sulfato de prata ocorreu em 24 horas.
- Solução padrão de biftalato de potássio: em 500 mL de água destilada foram acrescentados 450,0 mg de biftalato de potássio ($HOCC6H4COOK$), seco a $120^\circ C$ por duas horas. Após o biftalato ser dissolvido, foi completado o volume para 1000 mL em balão volumétrico. Sob refrigeração, tal solução permanece estável por até 3 meses. Relação teórica entre o biftalato de potássio e a DQO: 1 mg de biftalato de potássio= 1,171 mg O_2 .

Foram retirados diferentes volumes da solução padrão e dissolvidos em água destilada até completar 100mL, tais volumes correspondem a 10mL, 20mL, 40mL, 60mL, 80mL e 100mL. Em seguida foi realizado o procedimento de análise de DQO sem as amostras em estudo, de modo a calibrar a curva padrão.

As amostras sintéticas foram preparadas no Laboratório e posteriormente iniciaram-se as etapas seguintes:

- De acordo com os cálculos de massa e concentração, foram pesados 0,1 g de cada medicamento;
- Moagem manual do propranolol feita num cadinho;
- Solubilidade dos fármacos separadamente em balões volumétricos, com água destilada até completar 100 ml (solução utilizada no lugar do padrão);
- Os volumes retirados dessa solução foram de 0,75; 1,5 e 3 ml para ambos, e posteriormente completados com água destilada até 10 ml em um balão volumétrico. Após o cumprimento das fases citadas anteriormente, iniciou-se a Análise DQO (Figura 2).

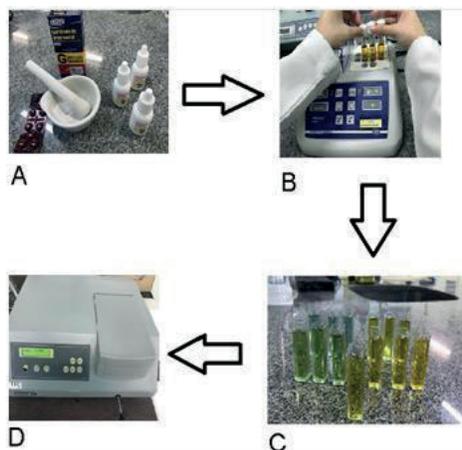


Figura 2 – Etapas metodológicas de ensaios de DQO das amostras com fármacos: A) Preparação dos fármacos (trituração do propranolol para facilitar a solubilidade); B) Disposição das amostras no tubo digestor para acelerar as reações químicas; C) amostras dispostas nas cubetas; e D) leitura da DQO em Absorbância no espectrofotômetro. (Fonte: Próprio autor)

Para a realização dos parâmetros comparativos de degradação dos fármacos nas análises de estequiometria oxidante/redutor, foram consideradas a soma da DQO da amostra com fármaco + DQO da amostra com fármaco e peróxido, sendo 4413,5 ppm - paracetamol e 4511,75 ppm - propranolol, para os testes de tratamento com H_2O_2 apenas e com H_2O_2 e luz UV.

Em relação aos bioensaios de fitotoxicidade, estes foram sucedidos antes do tratamento e pós-tratamento, com o escopo de obter uma análise real resultante do contato entre fármacos e fase de germinação das sementes, bem como demonstrar mais um parâmetro de comprovação da possível mineralização dessas substâncias.

Para iniciar os testes com a espécie *Lactuca sativa* (Plantae, Magnoliophyta), após a obtenção das sementes de alface, foram mantidas em ambiente seco, de modo a permanecer dormente para que a validade não fosse expirada. Foram calculadas as concentrações das somatórias entre amostra e água reconstituída, sendo consideradas as seguintes diluições percentuais de amostra bruta e tratada: 0,00 (água reconstituída); 3,12; 6,25; 12,5; 25; 50; 75 e 100% (sem diluição). Os testes foram realizados em 4 réplicas para cada diluição percentual, sendo que foram colocadas 20 sementes em cada placa, onde foram dispostos papéis filtro e adicionados um volume total de 4 mL, sendo o resultado da soma entre volume de amostra e da água reconstituída. As placas foram cobertas com filme plástico mantidas por 5 dias (120 horas) na ausência de luz e em temperatura ambiente. Após esses processos, foram realizadas as contagens das sementes germinadas ou não, além do tamanho das radículas (USEPA, 1996; OECD, 2003 apud Castro, 2013). As medições foram realizadas através de régua, e tomou-se o devido cuidado para que não houvesse o rompimento entre as radículas e as raízes.

Após a determinação da porcentagem de inibição, estes valores foram sumarizados e analisados, utilizando o método estatístico Trimmed Spearman-Kärber (HAMILTON et al., 1977). A água reconstituída foi preparada a partir de duas soluções padrões, a primeira foi feita com 1,5 g de Sulfato de Cálcio desidratado ($CaSO_4 \cdot 2H_2O$) dissolvido em 1 L de água destilada, na segunda utilizou-se 0,1 g de Cloreto de Potássio (KCl), 2,4 g de Bicarbonato de Sódio ($NaHCO_3$) e 3,05 g de Sulfato de Magnésio ($MgSO_4 \cdot 7H_2O$) dissolvidos em 500 mL de água destilada, após a finalização das soluções padrão, as mesmas foram diluídas em 28,5 L de água destilada, totalizando 30 L de água reconstituída que foi mantida durante 24 horas em um recipiente fechado e sob aeração, conforme é recomendada pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT, 2004, 2005).

De modo a compreender a relação química de oxidação entre os fármacos e o agente oxidante utilizados neste estudo, identificou-se a quantidade de mol necessária para degradar os medicamentos, de forma teórica, conforme a descrição (Figura 3).

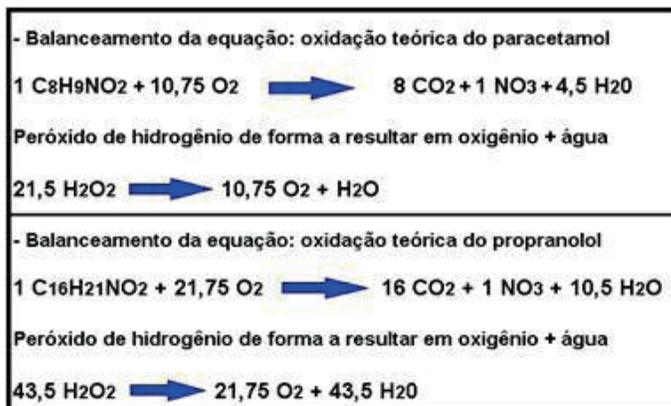


Figura 3 – Possível oxidação dos fármacos em estudo (Fonte: Próprio autor)

Para tratar em uma proporção maior, aumentou-se a concentração da amostra proporcionalmente a 0,1g/250ml para 0,4g/1000ml, com uma massa de peróxido de hidrogênio correspondente a 100% do reagente, sendo 49,43 g para degradar o propranolol e 6,26 g para oxidar o paracetamol. Já no tratamento com o uso do reator químico de laboratório, elevou-se a concentração para 4g/10.000ml, sendo considerado 493 g de H_2O_2 para oxidar o propranolol e 62,6 g para degradar o paracetamol.

Após a pesagem dos produtos farmacêuticos e dissolução em água destilada, foram adicionados às amostras no reator eletroquímico e H_2O_2 . Foram feitas as coletas para leitura de DQO após 15, 30 e 60 minutos, sendo que 2,5 ml foram retirados de cada coleta e acrescentados aos tubos HACK e a análise foi realizada em duplicata.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Curva padrão e análise de DQO inicial

O primeiro resultado foi a padronização da Curva Padrão de DQO a ser seguida durante a pesquisa, como um forte parâmetro, sendo gerado também a equação, fator de erro e fórmula para cálculo de ppm de acordo com a calibração da curva (Figura 4).

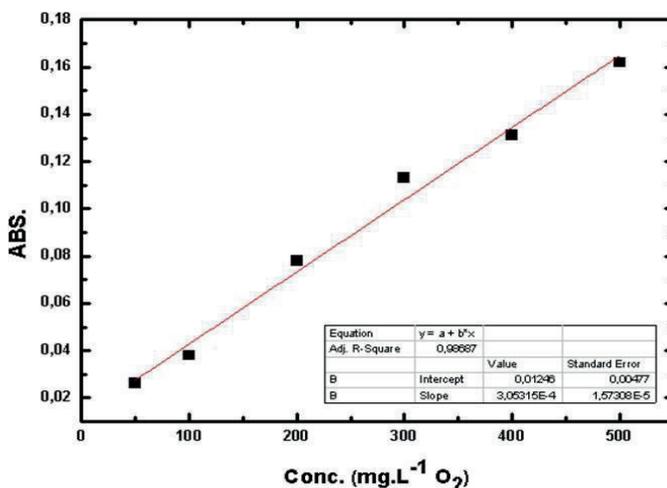


Figura 4 – Curva de Calibração de DQO (Fonte: Próprio autor)

$$C = (ABS - 1,246 \cdot 10^{-3}) / 3,05315 \cdot 10^{-4}$$

Baydum (2012) cita que a estequiometria oxidante é um parâmetro requisitado sempre que há pretensão de se utilizar um oxidante. Por este motivo, neste estudo foi desenvolvida uma Curva Padrão a ser seguida como padrão de análise. Neste enquadramento, os resultados das Absorbâncias e da DQO em ppm das amostras brutas, podem ser observados na Tabela 1.

ANÁLISE ESTEQUIOMÉTRICA DE AMOSTRAS BRUTAS			
FÁRMACO	CONCENTRAÇÃO DO PRINCÍPIO ATIVO (ppm)	MÉDIA DE ABSORBÂNCIA (A)	DQO (ppm)
PARACETAMOL	75	0,027	84,35
	150	0,054	172,78
	300	0,122	395,5
PROPRANOLOL	75	0,05	159,68
	150	0,047	149,85
	300	0,081	261,22

Tabela 1 – Análise de estequiometria oxidante de amostras brutas com paracetamol e propranolol.

Fonte: Próprio autor

A concentração inicial de 75 ppm para ambos os fármacos foi considerada de acordo com a solubilidade do propranolol, de 75 mg/l, sendo o fármaco com maior quantidade de carbono em sua composição química, o que explica a solubilidade ser menor em relação ao paracetamol, que por sua vez possui uma quantidade menor de carbono e a solubilidade é de 12,75 g/l. Nesse sentido, foi possível estabelecer uma Curva Padrão que abrange os dois medicamentos. Para a obtenção da média de absorbância os testes foram executados em triplicata. Mesmo com uma massa de 0,1g o cloridrato de propranolol não dissolveu

completamente durante toda a análise de DQO, dado que sua solubilidade é correspondente a 75, o que resultou em uma variação significativa referente a concentração de 300 ppm, visto que as três leituras demonstraram valores em absorvância não tão próximos como as leituras de outras concentrações dos fármacos. É válido ressaltar que os valores em Absorvância (A) estão dentro da Curva Padrão de DQO, que está especificada com os valores máximos de Absorvância igual a 0,180 e 500 ($\text{mg.L}^{-1} \text{O}_2$), com o seguinte parâmetro: amostra com propranolol apresentou menor média de Absorvância na concentração de 150 ppm (0,047 A) e paracetamol na concentração de 75 ppm (0,122 A).

Análise do tratamento de água em escala de bancada

De modo empírico, foi possível analisar a ação oxidativa do peróxido de hidrogênio. Após a agitação por 60 minutos e coleta de amostras para leitura espectrométrica, obteve-se os resultados representados na Tabela 2.

ANÁLISE ESTEQUIOMÉTRICA DE AMOSTRAS TRATADAS COM H_2O_2 - SEM LUZ UV			
	COLETA	MÉDIA (A)	DQO (PPM)
PARACETAMOL	Fármaco	0,590	1928,35
	Fármaco + H_2O_2	0,760	2485,15
	15 minutos	0,830	2714,42
	30 minutos	0,512	1672,87
	60 minutos	0,502	1659,78
PROPRANOLOL	Fármaco	0,490	1600,81
	Fármaco + H_2O_2	0,890	2910,94
	15 minutos	0,925	3025,00
	30 minutos	0,547	1787,51
	60 minutos	0,705	2305,00

Tabela 2 – Análise de estequiometria oxidante de amostras com paracetamol e propranolol tratadas com H_2O_2

Fonte: Próprio autor

Jardim e Teixeira (2004) apud Baydum (2012) salientam que a obtenção de êxito na oxidação química depende do escopo do tratamento, se é mineralização de uma substância química particular, se é diminuição da carga orgânica, eliminação de cor ou redução tóxica. E ainda, menciona que a condição residual de um oxidante pode resultar em subproduto após a ação de tratabilidade, bem como não ser aconselhável economicamente. Baydum (2012) aborda que o peróxido de hidrogênio, assim como outros oxidantes, gera subprodutos, como ácidos orgânicos e quinonas, comumente produzidos.

Pelo tempo mínimo para a execução dos ensaios propostos, nesta pesquisa avaliativa não foram realizados testes ou adição de substâncias e compostos para identificação e correção de peróxido de hidrogênio residual. Em pesquisas científicas é possível encontrar

métodos de realizar tais testes, como no estudo realizado por Fernandes (2015), que após o emprego do UV/H₂O₂ para mineralização do fármaco propranolol, procedimento fotocatalítico, foi utilizado, sob agitação, o uso de 307 mg de Bissulfito de Sódio (NaHSO₃) para inibir a reação do oxidante como residual na amostra, posteriormente, através da adição de NaHSO₃, onde obteve-se a confirmação de remoção total do resíduo, indicada através da fita indicadora de peróxido na faixa 0 – 25 mg.L⁻¹ H₂O₂.

Diante dessa análise literária científica, neste estudo procurou-se a redução de carga orgânica presente nas amostras com os fármacos propranolol e paracetamol, a fim de obter uma degradação. Desse modo, verificou-se que houve oxidação de ambos os medicamentos, e que em 60 minutos o paracetamol atingiu uma remoção de DQO de 62,4% (de 4413,5 ppm para 1659,78 ppm) e o propranolol de 48,92% (de 4511,75 ppm para 2305 ppm), valores de degradação. Há a possibilidade de se ter uma interferência dos subprodutos do peróxido, o que pode ter estagnado a ação de degradação.

Análise do tratamento de água pelo reator laboratorial

Após o teste com reator fotoquímico laboratorial e adição de peróxido de hidrogênio foi possível visualizar a oxidação química pela mudança de cor do transparente das duas amostras para rosa (propranolol) e amarelo (paracetamol), reação que mostrou-se apenas em teste de escala maior, embora a degradação dos produtos tenha ocorrido nas duas análises.

É relevante ser considerado que os fármacos deste estudo são compostos também por outras substâncias, como cita a ANVISA, cada comprimido de cloridrato de propranolol de 40 mg contém ácido esteárico, lactose monoidratada, celulose microcristalina, estearato de magnésio e dióxido de silício, além do paracetamol que cada mL (entre 14 e 16 gotas) contém 200 mg de paracetamol, ácido cítrico, benzoato de sódio, ciclamato de sódio, sacarina sódica, metabissulfato de sódio, macrogol 400, aroma de caramelo, aroma de laranja, corante amarelo crepúsculo n° 6 e água purificada. Em vista disso, a degradação dos medicamentos neste estudo não atua somente sobre os fármacos, mas ainda de outras substâncias, que inclusive podem ser excretadas pelo organismo no sistema sanitário. Os valores expressos na tabela a seguir representam a oxidação das amostras em três momentos, após 15, 30 e 60 minutos de ação do peróxido de hidrogênio sob a luz UV.

ANÁLISE ESTEQUIOMÉTRICA DE AMOSTRAS TRATADAS COM H ₂ O ₂ /UV - REATOR			
	COLETA	MÉDIA (A)	DQO (PPM)
PARACETAMOL	Fármaco	0,59	1928,35
	Fármaco + H ₂ O ₂	0,76	2485,15
	15 minutos	0,267	870,42
	30 minutos	0,274	893,35
	60 minutos	0,257	837,67
PROPRANOLOL	Fármaco	0,49	1600,81
	Fármaco + H ₂ O ₂	0,89	2910,94
	15 minutos	0,382	1247,08
	30 minutos	0,31	1011,26
	60 minutos	0,368	1201,23

Tabela 3 – Análise de estequiometria oxidante de amostras com paracetamol e propranolol tratadas com H₂O₂/UV.

Fonte: Próprio autor

Observou-se que houve uma oxidação elevada dos fármacos pelo tratamento oxidativo proposto pelo estudo, o qual se mostrou eficiente na mineralização não só dos medicamentos, mas também das outras substâncias que os compõem, já que são medicamentos comerciais. Tal mineralização pode ser observada em porcentagem na Tabela 4.

DEGRADAÇÃO: FÁRMACOS PELO TRATAMENTO H ₂ O ₂ /UV		
FÁRMACO	AMOSTRA	DEGRADAÇÃO (%)
PROPRANOLOL	Coleta após 15 minutos	72,36
	Coleta após 30 minutos	77,59
	Coleta 1 hora	73,38
PARACETAMOL	Coleta após 15 minutos	80,28
	Coleta após 30 minutos	79,76
	Coleta 1 hora	81,02

Tabela 4 – Degradação dos fármacos propranolol e paracetamol obtidos pelo tratamento H₂O₂/UV.

Fonte: Próprio autor

Para ambos os fármacos o melhor resultado foi a degradação no tempo de coleta de 15 minutos (paracetamol: de 4413,5 ppm 870,42 ppm e propranolol de 4511,75 ppm para 1247,08), pois em pouco tempo houve oxidação de 70% das amostras. Notou-se que a taxa de variação entre os tempos de coleta é mínima, ou seja, após 15 minutos diminuiu a velocidade de degradação, sendo que não compensa em uma análise custo e benefício, gasta-se mais energia para oxidar uma pequena fração do restante da amostra.

Os parâmetros de degradação obtidos neste estudo são distintos de outras abordagens na literatura. Como resultados opostos a remoção do propranolol nessa avaliação (72,36% de 4g/10L em 15 minutos com lâmpada de 15W), Robinson et al (2007) apud Baydum (2012) conseguiu atingir uma degradação de 11-68% em 40 ugL⁻¹ de propranolol por meio de fotólise com lâmpada de 290 nm. Outro estudo atingiu valores significativos à degradação do paracetamol diferente das condições da evidente avaliação (80,28% de 4g/10L em 15 minutos com lâmpada de 15W), como mencionado por Nogueira

et al (2007) apud Napoleão et al. (2015). Em uma pesquisa, o melhor teste identificado com 100% de degradação do paracetamol foi apresentado pelas seguintes condições: processo H_2O_2/UV , pH entre 3 e 4; massa do fármaco menor que o limite de detecção do estudo ($< 0,002 \text{ mg.L}^{-1}$), $4\mu\text{L}$ de H_2O_2 e sem adição de ferro. Outro ensaio que se revelou positivo com 96,2% de mineralização do composto, houve degradabilidade de $0,038 \text{ mg.L}^{-1}$ de paracetamol na amostra (NAPOLEÃO et al., 2015). Percebe-se que em ambos os resultados encontrados na literatura, as concentrações dos medicamentos são menores do que a utilizada na presente avaliação oxidativa, sendo válido destacar que quanto maior a concentração dos produtos xenobióticos, maior a quantidade de agente oxidante e mais dificultoso a tratabilidade dos mesmos.

Análise de Nitrato em amostras tratadas

Por meio da análise de identificação de Nitrato por eletrodo, através de indicador cloraminas, realizada por um colaborador externo, demonstrou-se a presença de nitrato nas amostras após tratamento. Como parâmetro legislativo no Brasil, tem-se a Portaria de Consolidação Nº 5 de 38 de setembro de 2017, do Anexo XX que dispõe sobre o controle e vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade, permite 10 mg/l de nitrato presente em água. Considerando isso em uma análise comparativa, percebe-se que a amostra com cloridrato de propranolol apresentou valor superior ao permitido como potabilidade da água, $11,5 \text{ mg/l}$. Em vista dessa avaliação, já o paracetamol apresentou-se dentro do parâmetro, com $7,5 \text{ mg/l}$.

Como consequência do contato com nitrato, Nicolai (2001) menciona que em concentrações acima de 10mg/l pode suscitar metahemoglobina e câncer, além de ser uma das maneiras de persistência e com movimentação contínua em ambientes hídricos subterrâneos (RITTER, 1990 apud NICOLAI, 2001), sendo mais um parâmetro relevante a ser considerada no tratamento H_2O_2/UV dos compostos farmacêuticos em estudo.

Ainda nessa esfera, de acordo com Georgiou et al. (2002), a fotodegradação sucede a formação de alguns íons inorgânicos, como os íons nitrato, onde se encontram em um estado mais oxidativo de degradação, o que justifica a geração de nitrato como um subproduto após o tratamento com luz UV e peróxido de hidrogênio, e além disso, já era esperado essa produção de íons, uma vez que na composição química tanto do propranolol quanto do paracetamol ocorre dióxido de nitrogênio, e ao reagir produziu nitrato como subproduto.

Outra abordagem revela que as hortaliças folhosas como alface propende a acumular nitrato em seus tecidos, como cita o autor Faquin (sem data). Esse fator se torna interessante, pois é necessário que o tratamento avançado seja eficiente não só na mineralização dos compostos orgânicos, mas também na redução da concentração de nitrato, uma vez que pela reação da cadeia pode ocorrer contaminação em escala crescente.

Bioensaios de fitotoxicidade com sementes de *Lactuca sativa* - Antes do tratamento

Iniciaram-se os ensaios com organismo-teste *Lactuca sativa*, sendo consideradas 1200 sementes no total entre os dois compostos farmacêuticos. Os resultados destes bioensaios podem ser observados pela Tabela 5, como a germinação acima de 80% para ambas as amostras brutas em todas as réplicas.

TESTES DE FITOTOXICIDADE ANTES DO TRATAMENTO - GERMINAÇÃO DE SEMENTES			
FÁRMACO	DILUIÇÃO (%)	Nº SEMENTES GERMINADAS NAS 4 RÉPLICAS	GERMINAÇÃO (%)
CONTROLE	Controle	70	87,5
	3,12	77	96,25
PROPRANOLOL	6,25	71	88,75
	12,5	78	97,5
	25	72	90
	50	76	95
	75	76	95
	100	79	98,75
PARACETAMOL	3,12	75	93,75
	6,25	77	96,25
	12,5	79	98,75
	25	79	98,75
	50	75	93,75
	75	73	91,25
	100	76	95

Tabela 5 – Média da germinação de sementes de *Lactuca sativa* em amostras brutas nas sete diluições dos fármacos propranolol e paracetamol e no controle.

Fonte: Próprio autor

De acordo com o alto percentual de germinação das réplicas, observou-se que ambos os fármacos estimularam o crescimento das radículas, reação esta, adversa ao esperado como resposta. Tais resultados possivelmente se caracterizam como fenômeno *hermesis*², que se trata de uma reação positiva demonstrada pelo organismo-teste, no caso pelas sementes, em contato com a substância contaminante, mas essa detecção pode não ser considerada como benéfica, já que tais elementos podem se revelar tóxicos diante de ensaios ecotoxicológicos crônicos e agudos em concentrações maiores, e que ainda se refere a uma resposta de adaptação do organismo como rejeitar a extinção da própria espécie, abordado por Calabrese (2008 apud Diniz, 2015). Entretanto, não foram encontrados na literatura estudos científicos que abordassem a ocorrência desse fenômeno em ensaios com as sementes de alface, e referente a ambos os medicamentos, o que indica que é necessário maiores estudos científicos sobre o tema.

Diversos autores ressaltam sobre a conexão entre bioensaios, efluentes e o efeito

*hormesis*², tanto que segundo Georgetti (2010) os resultados de toxicidade do efluente coletado no Laboratório de Química de Síntese de Produtos Naturais da Universidade Federal de São Carlos, ocorreu o mesmo efeito *hormesis* com organismos expostos na 0,25%, portanto, houve um estímulo à reprodução dos cladóceros *Ceriodaphnia dubia*. Ainda no mesmo estudo referente aos bioensaios com sementes da espécie *Lactuca sativa*, o autor identificou que na concentração de 50% do efluente sem diluição utilizado nos biotestes (do laboratório de Química de Produtos Naturais) foram estimuladas, com resultados radiculares maiores. De forma similar ao estudo citado, as amostras brutas com a presença dos fármacos propranolol e paracetamol não afetaram a germinação das sementes, porém, isso ocorreu em todas as diluições percentuais.

Mediante a estudos realizados por Baydum (2012), os testes com propranolol demonstram que mesmo em baixa concentração, o fármaco na condição não tratada inibiu a germinação de *Lactuca sativa*, como entre as concentrações 0 e 0,2 % v/v que resultou em 0,5 IG x 100%, resposta adversa da ocorrente neste trabalho com cloridrato de propranolol e paracetamol, que incitaram a germinação das sementes. Neste contexto, a porcentagem de inibição das sementes foram analisadas através do método estatístico Trimmed Spearman-Kärber (HAMILTON et al.,1977) e devido ao percentual elevado de germinação, não foi possível obter resultados de inibição das sementes.

Ao término do período de incubação de 5 dias e realização das medições das radículas, obteve-se o crescimento médio das mesmas, sendo que a mais baixa do propranolol é referente a diluição de 25% e relativo ao paracetamol a menor média ocorreu na maior diluição, ou seja, de 100%, respectivamente, conforme mostrado na Tabela 6.

2 *Hermes*: "O uso de substâncias, por definição consideradas tóxicas, em doses muito menores que a utilizada para estimular o desenvolvimento vegetal, é conhecido como "hormese" (Calabrese e Baldwin 2002a apud Silva et al. 2012).

TESTES DE FITOTOXICIDADE ANTES DO TRATAMENTO - CRESCIMENTO DAS RADÍCULAS		
FÁRMACO	CONCENTRAÇÃO (%)	MÉDIA DE CRESCIMENTO DAS RADÍCULAS (cm)
CONTROLE	Controle	4,65
	3,12	7,07
PROPRANOLOL	6,25	6,63
	12,5	6,65
	25	4,37
	50	5,4
	75	4,9
	100	3,48
	3,12	6,64
PARACETAMOL	6,25	5,68
	12,5	6,78
	25	6,51
	50	6,03
	75	6,11
	100	5,28

Tabela 6 – Média de crescimento das radículas em (cm) de *Lactuca sativa* nas sete diluições dos fármacos propranolol e paracetamol e no controle de amostras brutas.

Fonte: Próprio autor

Observou-se que o crescimento médio das concentrações ocorreu acima de 3 cm, sendo que a maior média entre os dois compostos farmacêuticos foi a do propranolol de 7,07 cm na diluição mínima de 3,12%. Notou-se que houve uma curta variação da média de crescimento nas diluições do paracetamol. Tal comportamento revela que não houve ação inibitória suficiente para um comparativo ecotoxicológico em curto período de exposição, conforme também ocorreu no estudo de França (2011). O autor mencionado ressalta que as sementes de *Lactuca sativa* e outras espécies de sementes não apresentaram sensibilidade suficiente para uma avaliação ecotoxicológica do paracetamol. Quanto ao cloridrato de propranolol não foi encontrado nenhum estudo na literatura a respeito de bioensaios com sementes.

Bioensaios de fitotoxicidade com sementes de *Lactuca sativa* - Após o tratamento

Para os bioensaios foram consideradas as amostras com menor valor de DQO, sendo 837,67 ppp referente ao paracetamol (coleta de 60 minutos) e 1011,26 ppm ao propranolol (coleta de 30 minutos), de modo que na diluição de 75 e 100% do cloridrato de propranolol não houve germinação. Já para a diluição de 100% do paracetamol foi revelado a menor porcentagem de germinação, não validando o teste nessa diluição, consoante a

Tabela 7.

TESTES DE FITOTOXICIDADE APÓS TRATAMENTO - GERMINAÇÃO DE SEMENTES			
FÁRMACO	DILUIÇÃO (%)	Nº SEMENTES GERMINADAS NAS 4 RÉPLICAS	GERMINAÇÃO (%)
CONTROLE	Controle	77	96,25
	3,12	70	87,5
	6,25	59	73,75
	12,5	63	78,75
	25	29	36,25
	50	16	20
	75	0	0
	100	0	0
PROPRANOLOL	3,12	78	97,5
	6,25	66	82,5
	12,5	76	96
	25	78	97,5
	50	77	96,25
	75	72	90
	100	49	61,25
PARACETAMOL	3,12	78	97,5
	6,25	66	82,5
	12,5	76	96
	25	78	97,5
	50	77	96,25
	75	72	90
	100	49	61,25

Tabela 7 – Média da germinação de sementes de *Lactuca sativa* em amostras tratadas nas sete diluições dos fármacos propranolol e paracetamol e no controle.

Fonte: Próprio autor

Por meio das sementes não germinadas, o valor de CI_{50} foi de 19,73% com intervalo de confiança de 95% de 15,89 – 23,05%, para o fármaco propranolol. Trata-se de uma resposta obtida como inibição da germinação de 50% das sementes expostas, ou seja, cerca de 300 sementes num total de 600. Para o fármaco paracetamol não foi possível obter o CI_{50} , sendo observado que pode ter havido novamente o efeito *hormesis*, uma vez que o composto estimulou a germinação das sementes em todas as diluições, com o resultado menor de germinação 61,25% na diluição de 100%, ou o ambiente não se revelou tóxico.

Não houve germinação nas réplicas das diluições de 75% e 100% do propranolol, resultado oposto ao teste de fitotoxicidade com o fármaco em amostra sem tratamento, o que pode significar que há uma probabilidade de ter formação de H_2O_2 residual, de forma a tornar o ambiente super tóxico. Não foi encontrado na literatura estudos que comprovem essa teoria, todavia, já foi ressaltado no presente estudo com base em pesquisas científicas que o peróxido de hidrogênio na condição residual pode ser gerado após um tratamento, sendo de suma relevância a tratabilidade do mesmo, como por exemplo através do bissulfito de sódio. Isso revela a necessidade de estudos que complementam essa pesquisa para aprimorar o tratamento avançado e a avaliação da eficiência em diversas concentrações, entre outros parâmetros.

A tabela a seguir aponta a média de crescimento das radículas em centímetros, valores que revelaram-se menores em relação à média de crescimento da amostra anterior ao tratamento, como mais um parâmetro do efeito dos dois medicamentos e possivelmente do peróxido residual.

TESTES DE FITOTOXICIDADE APÓS O TRATAMENTO - CRESCIMENTO DAS RADÍCULAS		
FÁRMACO	DILUIÇÃO (%)	MÉDIA DE CRESCIMENTO DAS RADÍCULAS (cm)
CONTROLE	Controle	6,35
	3,12	1,77
	6,25	2,14
	12,5	2,43
	25	1,67
	50	1,41
	75	0
	100	0
PROPRANOLOL	3,12	4,6
	6,25	5,03
	12,5	4,63
	25	4,08
	50	3,23
	75	2,7
	100	2,16
	PARACETAMOL	3,12
6,25		5,03
12,5		4,63
25		4,08
50		3,23
75		2,7
100		2,16

Tabela 8 – Média de crescimento das radículas em (cm) de *Lactuca sativa* nas sete diluições dos fármacos propranolol e paracetamol e no controle, em amostras tratadas.

Fonte: Próprio autor

Foi verificado que nesse teste ecotoxicológico, o crescimento das radículas foi menor em comparação com as amostras brutas, sendo mais uma teoria da possível reação entre peróxido de hidrogênio residual com os fármacos.

4 | CONCLUSÃO

Uma vez que os processos tradicionais e regimes legislativos não atendem critérios ecotoxicológicos e ambientais em relação aos contaminantes orgânicos, é necessário investimento em sistemas e políticas públicas que remediem o atual quadro de poluição das águas. Por esta razão, diversos setores de Pesquisa de Engenharia e Meio Ambiente atuam no desenvolvimento de estudos e análises correlatos a novas tecnologias sustentáveis, de forma a contribuir com os setores econômico, ambiental e social. Esse avanço científico pode representar significativa melhoria na qualidade de vida, já que esses tipos de poluentes são responsáveis por uma contaminação contínua, ocorrendo por um

período sucessivo, de modo a desequilibrar a cadeia trófica.

Destaca-se o desenvolvimento sustentável como um ponto crucial para toda a elaboração da análise envolvida na presente pesquisa acadêmica, sendo a busca por alternativas conjugadas e paralelas que podem ser uma das soluções para aprimoramento do tratamento hídrico já existente, porém não tão eficiente quanto a geração dos produtos oriundos da nova sociedade.

O escopo deste estudo foi atingido, de forma a alcançar uma eficiência na tratabilidade da amostra sintética com propranolol e paracetamol. O melhor resultado de degradação para ambos os medicamentos foi no tempo de coleta de 15 minutos, com 72,36% de material oxidado do cloridrato de propranolol e 80,28% de oxidação do paracetamol. Mesmo não sendo o maior percentual de mineralização dos compostos farmacêuticos, em 15 minutos atingiu-se mais de 70% de degradação, e após esse tempo houve redução da ação oxidativa, além da variação entre todos os resultados ser baixa. Todavia, de modo a trabalhar com projeções futurísticas as concentrações utilizadas nos ensaios do tratamento de águas residuárias H_2O_2/UV foram consideradas altas (4g/10L) em comparação com os estudos na literatura (tanto de amostragem sintética quanto real, que utilizam comumente microgramas). Além disso, identificou-se inibição Cl_{50} de 19,73% apenas em amostras tratadas com cloridrato de propranolol, resposta referente a 50% das sementes expostas, porém não houve inibição do desenvolvimento das sementes nas amostras brutas de ambos os medicamentos, bem como nas amostras tratadas de paracetamol.

Nesse estudo, as sementes demonstraram uma possível adaptação a ambientes com presença de medicamentos, sendo estes comprovados por diversas literaturas que são tóxicos à biota aquática. Essa possível adaptação é o efeito *hermesis*, fenômeno que pode ocorrer quando organismos apresentam desenvolvimento em possíveis ambientes tóxicos. Outra abordagem é que a inibição constatada pelas amostragens tratadas, pode ter ocorrido pela reação química entre os medicamentos e o peróxido de hidrogênio, uma vez que não houve esse parâmetro ocorrente nas amostras brutas.

Em outro âmbito, o íon nitrito reagiu com o peróxido de hidrogênio, e resultou na forma de nitrato. O valor expresso nas amostras tratadas de propranolol, não está em conformidade com a Portaria de Consolidação N° 5, acima de 10 mg/l, com 11,5 mg/l, em contrapartida a amostra tratada com paracetamol apontou a concentração de 7,5 mg/l. Em síntese, mesmo com resultados satisfatórios de caráter experimental identificou-se dificuldades a serem consideradas de suma importância para aprimoramento científico da área de tratamento de águas residuais e de ensaios de fitotoxicidade. Através do presente estudo percebeu-se que há necessidade de diversas análises e de continuar as pesquisas analíticas e avançadas, bem como constatação ou não de uma geração de peróxido de hidrogênio residual que interferia na germinação de sementes junto com o fármaco propranolol, uma vez que houve degradação do medicamento e em amostra bruta não apresentou toxicidade. Outra análise relevante se trata da inclusão de bioensaios

com outros organismos, uma vez que as sementes de *Lactuca sativa* não apresentaram sensibilidade às amostras brutas de paracetamol e propranolol e com amostra tratada de paracetamol.

REFERÊNCIAS

ABNT- Associação Brasileira de Normas Técnicas (2004). NBR 12713. **Aquatic ecotoxicology—acute toxicity—test with Daphnia spp (Crustacea, Cladocera)**, Rio de Janeiro, Brazil.

ABNT- Associação Brasileira de Normas Técnicas (2005). NBR 13373. **Aquatic ecotoxicology—chronic toxicity— test with Ceriodaphnia spp (Crustacea, Cladocera)**, Rio de Janeiro, Brazil.

BAYDUM, V. P. A. **Degradação de propranolol em efluente modelo através de processos oxidativos**. 2012. 110 f. Tese (Doutorado em Engenharia Química) - Programa de Pós- Graduação em Engenharia Química, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2012. Disponível em: <<https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/19024>>. Acesso em: 19 nov.2018

CASTRO, F. J. **Avaliação ecotoxicológica dos percolados das colunas de cinza de carvão e de solos com cinza de carvão utilizando *Lactuca sativa* e *Daphnia similis* como organismos teste**. 2013. 119 f. Dissertação (Mestrado em Ciências na Área de Tecnologia Nuclear - Materiais), Autarquia Associada à Universidade de São Paulo. São Paulo. 2013.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. **Farmácias de elite**. 2016. Disponível em: <<http://www.cff.org.br/noticia.php?id=3879>>. Acesso em: 22 abr.2018.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. **Quase metade dos brasileiros que usaram medicamentos nos últimos seis meses se automedicou até uma vez por mês**. 2019. Disponível em: <<https://www.cff.org.br/noticia.php?id=5267>>. Acesso em: 18 dez. 2021.

DINIZ, L. M. **Avaliação do reagente fenton e foto-fenton na remoção de matéria orgânica e toxicidade em um efluente hospitalar**. 2015. Dissertação (Mestrado em Saneamento, Meio Ambiente e Recursos Hídricos) - Programa de Pós-Graduação em Saneamento, Meio Ambiente e Recursos Hídricos, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2015. Disponível em: <<http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/handle/1843/BUBD-A32PL3>>. Acesso em: 7 nov. 2018.

FAQUIN, V. **Acúmulo de nitrato em hortaliças e saúde humana**. Lavras, MG. Disponível em: <[http://www.dcs.ufla.br/site/_adm/upload/file/pdf/Prof_Faquin/Acumulo%20de%20NO3%20e%20saude%20humana%20texto%20isolado\[1\].pdf](http://www.dcs.ufla.br/site/_adm/upload/file/pdf/Prof_Faquin/Acumulo%20de%20NO3%20e%20saude%20humana%20texto%20isolado[1].pdf)>. Acesso em: 27 nov. 2018.

FERNANDES, A. A. S. **Aplicação de processos oxidativos na degradação de propranolol e avaliação de sua toxicidade**. 2015. 81 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Brasil, 2015.

FRANÇA, D.M. **Degradação de Paracetamol empregando Tecnologia Oxidativa Avançada baseada em fotocatalise heterogênea usando irradiação artificial e solar**. 2011. 102 f. Dissertação (Mestrado em Química - área de concentração Físico-Química), Universidade Federal de Uberlândia. Uberlândia. 2011.

GEORGIU, D.; MELIDIS, P., AIVASIDIS, A., GIMOUHOPOLOS, K. Degradation of azoreactive dyes by ultraviolet radiation in the presence of hydrogen peroxide. **Dyaes Pigments**, v.52, 69-78, 2002.

HAMILTON, M. A. RUSSO, R. C. THURSTON, R. U. Trimmed Spearman-Kärber method for estimating median lethal concentrations in toxicity bioassays. **Environmental Science Technology**, v.11, n.7, p. 714-719, 1977. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1021/es60130a004>>. Acesso em 29 abr.2018.

NAPOLEÃO, D. C. et al. Degradação do contaminante emergente paracetamol empregando processos oxidativos avançados. **Revista Eletrônica em Gestão, Educação e Tecnologia Ambiental - REGET/ UFSM**. v. 19. n.3. p. 725-734, 2015. Disponível em: <<https://periodicos.ufsm.br/reget/article/view/18577/pdf>>. Acesso em: 19 nov.2018.

NICOLAI, G. **Avaliação das concentrações de nitratos na água subterrânea do município de Chapecó-SC**. 2001. 107 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Ambiental) - Programa de Pós-Graduação em Engenharia Ambiental, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2001.

OGA, S.; CAMARGO, M. M. A.; BATISTUZZO, J. A. O. **Fundamentos de Toxicologia**. 3 ed. Editora Atheneu. 2008.

RAIMUNDO, C. C. M. **Contaminantes emergentes em água tratada e seus mananciais: sazonalidade, remoção e atividade estrogênica**. 2011. 203 f. Tese (Doutorado em Química) - Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2011. Disponível em: <http://repositorio.unicamp.br/bitstream/REPOSIP/249643/1/Raimundo_CassianaCarolinaMontagner_D.pdf>. Acesso em : 13 mar.2018.

SODRÉ, F. F.; LOCATELLI, M. A. F.; JARDIM, W. F. Sistema limpo em linha para extração em fase sólida de contaminantes emergentes em águas naturais. **Química Nova**. São Paulo. v. 33, n.1, p.216-219, 2010. Disponível em: <<http://repositorio.unicamp.br/handle/REPOSIP/202487>>. Acesso em: 11 abr. 2018.

TAMBOSI, J. L. **Remoção de fármacos e avaliação de seus produtos e degradação através de tecnologias avançadas de tratamento** 2008. 141 f. Tese (Doutorado em Engenharia Química) - Programa de Pós-graduação em Engenharia Química - Centro Tecnológico, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2008. Disponível em: <<https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/90956/262420.pdf?sequence=>>>. Acesso em 9 abr.2018.

ZANINI, A.C.; OGA, S.; BATISTUZZO, J. A. O. **Farmacologia aplicada**. São Paulo: Atheneu, 2018.