

Estudo da Remoção de Captopril e Losartana de Água de Sistemas Simulados Utilizando Bioadsorventes Obtidos de Resíduos Agroindustriais.

Study of The Removal of Captopril and Losartan from Water in Simulated Systems Using Bio adsorbents from Agro-industrial residues.

Camila de Mello¹; Marcelo Telascrea¹

¹Centro Universitário Sagrado Coração, Bauru/SP, Brasil.

E-mail (autor principal): camila.mello.cam@gmail.com

RESUMO

A qualidade da água vem se tornando uma grande preocupação de algumas áreas como a química analítica ambiental por exemplo, principalmente no que diz respeito a destinação de fármacos em meios aquáticos, fazendo com que essa temática ganhe notoriedade. A qualidade das águas é foco de atenção ambiental. Diversas substâncias são descartadas nos meios hídricos, em particular fármacos, que se tornaram um problema sério e emergente. O uso desenfreado de fármacos gera problemas ambientais sérios como a contaminação de recursos hídricos e resistência em certos micro-organismos patogênicos, tais como bactérias, que podem se alterar geneticamente e se tornarem um grave problema de saúde pública. No Brasil, a Portaria nº 518/04 do Ministério da Saúde e a Resolução nº 357/05 do Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA) não estabelece limites máximos de resíduos de fármacos para águas, o que justifica o desenvolvimento de métodos seletivos que permitam análises e estudos sobre a retenção desses compostos evitando a contaminação das águas. O Captopril é o terceiro medicamento mais utilizado para o tratamento de hipertensão, ficando atrás apenas da Losartana e Hidroclorotiazida. A excreção deste fármaco se dá principalmente por vias renais e o seu baixo custo como genérico com igual eficiência terapêutica, garante maior acessibilidade a este fármaco por parte da população. Dessa forma, esse projeto de Iniciação Científica propõe o estudo do uso de alguns bioadsorventes (palha de arroz *in natura* e calcinado e o carvão ativo) na remoção de dois fármacos comerciais conhecidos (Captopril e Losartana) de água em sistemas simulado em laboratório. A partir da criação de curvas de calibração obtida por espectrometria no UV/Vis, pretende-se analisar e quantificar a capacidade de retenção dos bioadsorventes para os dois fármacos em comparação com as retenções observadas em carvão ativo. Os resultados apontam que a casca de arroz calcinada reteve cerca de 50% dos fármacos em estudo, apresentando-se como um excelente bioadsorvente, além de ser economicamente viável.

Palavras-chave: fármacos, análise por UV, extração, bioadsorvente.

ABSTRACT

Water quality has become a major concern in some areas such as environmental analytical chemistry, for example, especially about the disposal of pharmaceuticals in aquatic environments, making this issue gaining notoriety. Water quality is the focus of environmental attention. Various substances are discharged into water, in particular pharmaceuticals, which have become a serious and emerging problem. The uncontrolled use of pharmaceuticals generates serious environmental problems such as the contamination of water resources and resistance in certain pathogenic microorganisms, such as bacteria, which can change genetically and become a serious public health problem. In Brazil, the Ordinance No. 518/04 of the Ministry of Health and Resolution No. 357/05 of the National Council on the Environment (CONAMA) do not establish maximum limits for drug residues in water, which justifies the development of selective methods that allow analysis and studies on the retention of these compounds avoiding water contamination. Captopril is the third most used drug for the treatment of hypertension, behind only Losartan and Hydrochlorothiazide. The excretion of this drug happens mainly by renal routes and its low cost as a generic with equal therapeutic efficiency, guarantees greater accessibility to this drug by the population. Thus, this project proposes to study the use of some bioadsorbents (rice straw in natura and calcined and activated carbon) in the removal of two known commercial drugs (Captopril and Losartan) from water in simulated systems in the laboratory. From the creation of calibration curves obtained by UV/Vis spectrometry, it is intended to analyze and quantify the retention capacity of bioadsorbents for the two drugs in comparison with the retentions observed in activated carbon. The results indicate that the calcined rice husk retained about 50% of the drugs under study, presenting itself as an excellent bioadsorbent, besides being economically viable.

Keywords: *drugs, UV analysis, extraction, bioadsorbent.*

INTRODUÇÃO

A qualidade da água vem se tornando uma grande preocupação de algumas áreas como a química analítica ambiental por exemplo, principalmente no que diz respeito a destinação de fármacos em meios aquáticos, fazendo com que essa temática ganhe notoriedade (MIRANDA, 2014). De acordo com SILVA (2019), a contaminação das águas após a excreção dos fármacos, podem persistir no meio em função de sua difícil remoção nas estações de tratamento de esgoto; assim tornando-se um assunto que vem sendo alvo de questionamentos e discussões.

Nas palavras de PINHEIRO *et al* (2018), o Brasil é recordista no que se refere a automedicação, afirmando que 70% dos brasileiros já se automedicaram ou se autodiagnosticaram. O autor menciona ainda a Anvisa, ao pontuar que 30% das intoxicações humanas no país são causadas por medicamentos, tornando este tema foco de atenções. De acordo com FERREIRA (2018), o mercado brasileiro de medicamentos movimentou em 2017 cerca de R\$56,8 bilhões indicando um aumento de 11,7% em relação ao ano anterior.

O Captopril é o terceiro medicamento mais utilizado para o tratamento de hipertensão, ficando atrás apenas da Losartana e Hidroclorotiazida (MENGUE et al, 2016). A excreção deste fármaco se dá principalmente por vias renais e o seu baixo custo (No caso do medicamento genérico) e igual eficiência terapêutica, garante maior acessibilidade a este fármaco por parte da população (KÉRCIA et al 2006).

A Losartana, ou também conhecida como Losartan, é o segundo medicamento mais utilizado para o tratamento de hipertensão, tendo sido comercializado em 2017, entre 150 milhões e 250 milhões de embalagens deste fármaco (ANVISA, 2018 apud FROTA, 2019). No entanto, embora seja o segundo fármaco mais vendido para hipertensão, GUIMARÃES (2018) pontua que há inúmeras reclamações deste medicamento no mercado, sendo a principal insatisfação a falta de eficácia dos medicamentos genéricos.

De acordo com dados divulgados pelo IBGE (2020), no ano de 2017 apenas 62,8% dos municípios brasileiros tinham tratamento de água e esgoto. Não bastando este cenário, AMÉRICO et al (2018), afirma que os modelos de Estações de Tratamento de Esgotos (ETE's) não são eficazes na remoção de alguns poluentes, como é o caso de substâncias derivadas de fármacos. Nos últimos anos, várias classes de fármacos vêm sendo identificados e encontrados nas ETE's, em águas subterrâneas, águas superficiais e até mesmo em amostras de água potável, em concentrações na faixa de nano gramas por litro até micro gramas por litro (HARO, 2017).

O objetivo deste trabalho foi estudar o uso de bioadsorventes na remoção de captopril e losartana potássica em sistemas simulados em laboratório, procurando adquirir os fármacos com grau de pureza superior a 95%, preparar soluções aquosas dos dois fármacos e realizar a construção das curvas de calibração de quantificação por espectrofotometria no UV/Vis.

MATERIAIS E MÉTODOS

Os fármacos foram adquiridos na Farmácia de Manipulação Botica Oficial de Botucatu/SP, entre os meses de agosto e setembro de 2021. Foram adquiridos 200 mg de cada fármaco com grau de pureza maior que 98%. Os reagentes utilizados foram todos PA, captopril puro (> 95%), losartana potássica pura. Para as leituras foi utilizado o espectrofotômetro Uv/Vis (Modelo: 7305, Série: 56171, Marca: FEMTO) e para a calcinação dos materiais uma Mufla. A casca de arroz foi obtida em empresa de beneficiamento na cidade de Santa Cruz do Rio Pardo/SP.

Para a análise e quantificação do captopril ($C_9H_{15}NO_3S$) pesou-se em uma balança analítica 50 mg do fármaco (fabricado: 19/04/2020, validade: 01/03/2024) em um vidro relógio. Em seguida, adicionou-se 50 mL de água destilada ultrapura para homogeneização da solução e transferiu-se para um balão volumétrico de 1,0 L, completando o volume até o menisco com água destilada ultrapura. Ao final, obteve a concentração de 0,0500 g.L⁻¹ do medicamento. Para a construção da curva de calibração foram preparadas amostras diluídas em 1,0 L. Uma pequena

quantidade do líquido contendo a solução inicial foi transferida para um béquer e, posteriormente, para a cubeta de quartzo para leitura. Após isso, realizou-se a leitura no espectrofotômetro UV/Vis Modelo: RS232C (Número: 80902133), localizado no Centro Universitário do Sagrado Coração, entre os comprimentos de onda de 200 a 400 nm e realizou-se leituras, em triplicatas das soluções preparadas do fármaco. Após a cada leitura, transferiu-se de forma quantitativa 500 mL da solução estoque para um balão volumétrico de 1,0 L, ajustou-se completando o volume até o menisco com água destilada ultrapura e repetiu-se o procedimento por mais duas vezes. Utilizou-se água ultrapura como branco nas análises.

Para a realização das análises e quantificação da losartana potássica ($C_{22}H_{22}ClKN_6O$), pesou-se em uma balança analítica 54,3 mg do fármaco (fabricado: 01/06/2020, validade: 01/05/2025) em um vidro relógio. Em seguida, transferiu-se para um béquer onde se adicionou 50,0 mL de água destilada para homogeneização. Após essa etapa, transferiu-se a solução para um balão volumétrico de 1,0 L, adicionando-se água destilada até o menisco. Ao final, a concentração foi de $0,0543 \text{ g.L}^{-1}$. Para a construção da curva de calibração foram seguidos os mesmos procedimentos descritos para o captopril descritos acima.

Para a elaboração deste trabalho foram utilizados a casca de arroz natural e a casca de arroz calcinada. A palha de arroz foi gentilmente cedida pela empresa ROSALITO em Santa Cruz do Rio Pardo/SP. Os experimentos de análise nos sistemas simulados com os bioadsorventes foram realizados nos laboratórios da Unisagrado, já as lavagens dos materiais (casca de eucalipto e a casca de arroz crua) foram lavados com água quente (1 L em triplicata), para retirada das substâncias indesejadas. O material foi seco ao durante 3 a 4 dias para secagem total. As cascas de arroz foram submetidas à alta temperatura para a calcinação. O material proveniente da palha do arroz foi acondicionado em vários cadinhos e levados à mufla para calcinação, há uma temperatura de 500°C , por aproximadamente 1 hora cada ciclo de calcinação. Os materiais foram acondicionados em embalagens devidamente etiquetadas, identificadas e armazenadas contra umidade.

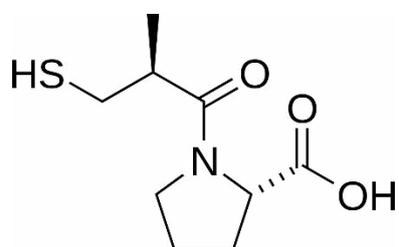
Para a elaboração das colunas para extração em fase sólida (SPE), seguiu-se os procedimentos desenvolvidos por Crespilho (2018) e Batista (2018). Para a montagem das colunas de SPE, foram utilizadas seringas descartáveis com bico tipo *slip* de 60 mL. Na montagem, o algodão foi colocado internamente no bico da seringa para evitar “sangramento” do material de empacotamento. Posteriormente, foram montadas as seringas (cartuchos) com os bioadsorventes até um pouco acima do menisco de 60 mL, foram montados 3 cartuchos para cada bioadsorvente. Sendo estas colunas montadas tanto para a análise do Captopril, quanto para a Losartana potássica. Para isso, pesou-se 5,0 g de cada uma dos materiais (casca de arroz calcinada, casca de arroz não calcinada e de carvão ativo). Foram montadas três sistemas para cada um dos bioadsorventes. Após o empacotamento, os cartuchos foram lavados com 200 mL de água ultrapura (5 vezes), posteriormente, a última lavagem com com foi recolhida e analisada por espectrofotometria no

UV/Vis. Essa análise foi realizada como “branco”. Como parâmetro de comparação e padrão foi elaborado em triplicata um sistema simulado com carvão ativo nas mesmas condições anteriores para fins de comparação de resultados.

RESULTADOS

A análise do Captopril (Figura 1) foi definido um comprimento de onda máximo em torno de 200nm, bem próximo ao da literatura (AZEVEDO, ARAÚJO, RIBEIRO, 2008), de acordo com os testes realizados.

Figura 1. Estrutura química do Captopril.



Fonte: Elaborado pelos autores.

Dessa forma, foram obtidos os valores das três concentrações e de suas triplicatas no comprimento de onda citado anteriormente e, posteriormente, determinou-se a média e o desvio padrão conforme mostra na Tabela 1:

Tabela 1- Leitura das absorvâncias do Captopril.

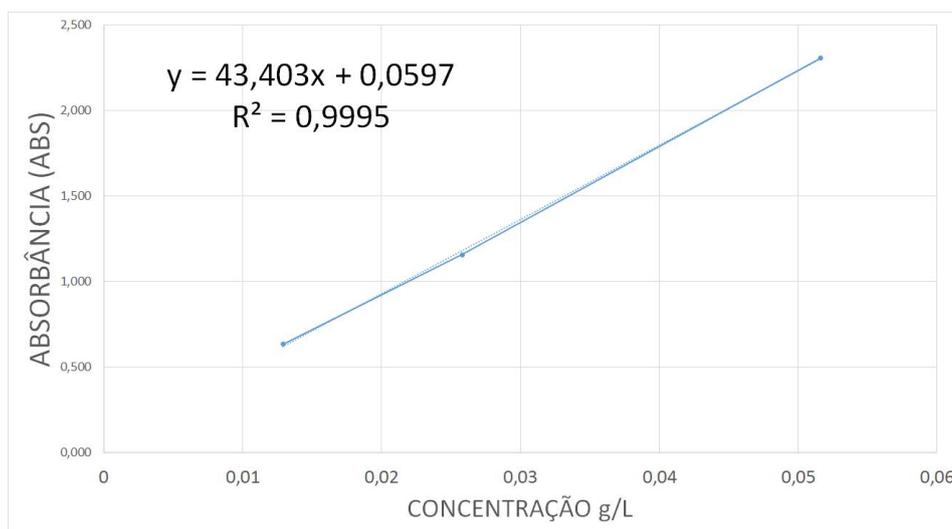
CONCENTRAÇÃO (g/L)	0,0516	0,0258	0,0129
LEITURA 1	2,317	1,159	0,634
LEITURA 2	2,309	1,154	0,631
LEITURA 3	2,293	1,162	0,636
Média	2,306	1,158	0,634
Desvio Padrão (+/-)	0,012	0,004	0,003

Fonte: Elaborado pelos autores.

Os valores de absorvância médios das soluções contendo concentrações conhecidas foram lançados no Excel para obtenção de um gráfico para obtenção da equação de reta e do valor de R² (coeficiente de determinação ou o coeficiente de determinação múltipla para a regressão múltipla).

A concentração de Captopril foi relacionada com sua respectiva absorvância, sendo colocada no eixo horizontal do gráfico da curva de calibração versus a concentração no eixo vertical, conforme a Figura 2.

Figura 2. Curva de calibração do padrão de Captopril obtida em 200 nm.



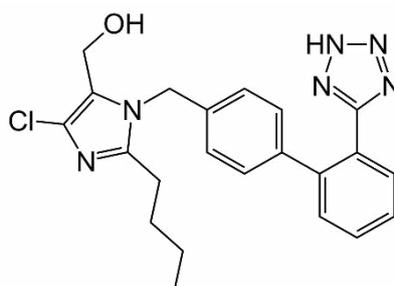
Fonte: Elaborado pelos autores.

De acordo com SKOOG (2015), a fim de atender a Lei de Lambert-Beer, o valor obtido do coeficiente de determinação ou R^2 por intermédio da curva de calibração deve ser o mais próximo possível de 1. Sendo assim, na Figura 2, pode-se verificar a equação de reta e o valor de o valor de coeficiente de determinação ou R^2 igual a 0,9995, mostrando excelente linearidade.

A equação de reta obtida $y = 43,403x + 0,0597$ será utilizada para quantificação da concentração desse fármaco nos testes com os bioadsorventes.

Para a Losartana Potássica (Figura 3) foi definido um comprimento de onda máximo em torno de 230 nm, bem próximo ao da literatura (BONFILIO et al, 2010), de acordo com os testes realizados.

Figura 3. Estrutura química da Losartana Potássica.



Fonte: Elaborado pelos autores.

A Tabela 2 mostra os dados obtidos no estudo por UV/Vis das amostras de losartana potássica, analisados no comprimento de onda no valor de 230nm.

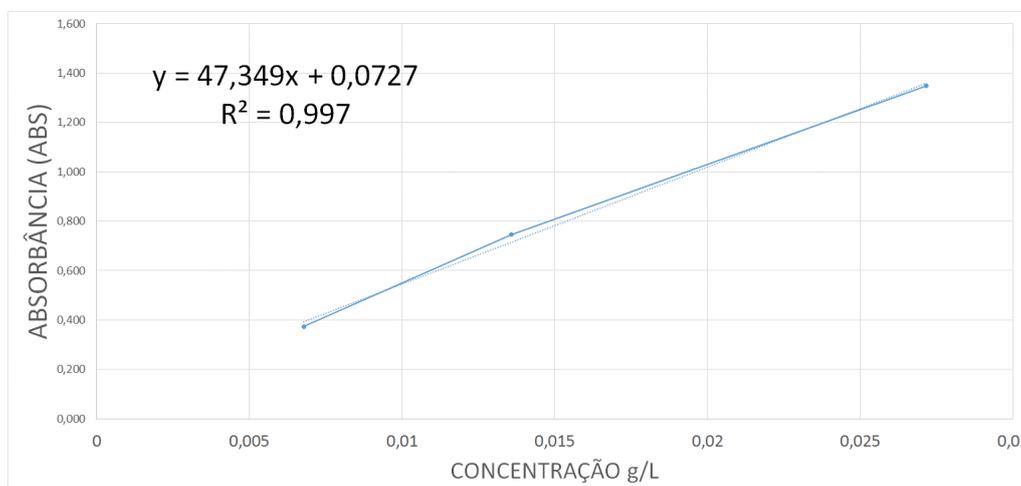
Tabela 2. Leitura das absorvâncias do Losartana Potássica.

CONCENTRAÇÃO (g/L)	0,02715	0,013575	0,00678
LEITURA 1	1,336	0,742	0,373
LEITURA 2	1,350	0,748	0,373
LEITURA 3	1,358	0,748	0,374
Média	1,348	0,746	0,373
Desvio Padrão (+/-)	0,011	0,003	0,001

Fonte: Elaborado pelos autores.

A partir dos dados de concentrações obtidas e das absorvâncias das amostras, foi possível elaborar a curva de calibração da Losartana Potássica, representada na Figura 4.

Figura 4. Curva de calibração do padrão de Losartana Potássica em 230 nm.



Fonte: Elaborado pelos autores.

De acordo com a Figura 4, pode-se verificar a equação de reta e o valor coeficiente de determinação ou R^2 igual a 0,997, mostrando excelente linearidade.

A equação de reta obtida $y = 47,349x + 0,0727$ será utilizada para quantificação da concentração desse fármaco nos testes com os bioadsorventes.

Na análise e quantificação dos fármacos inicialmente, após a finalização do preparo das soluções mãe de captopril puro (0,0453g/L) e losartana potássica pura (0,0700g/L), ambas as soluções foram analisadas em seus respectivos comprimentos de onda. Para a solução de cap-

topril, em 200 nm, foi observada a absorvância de 2,026 e para a solução de losartana potássica, em 230 nm, foi obtida a absorvância de 3,394. Essas seriam as absorvâncias de entradas nos sistemas. Antes de iniciar o processo, as colunas foram lavadas (5 vezes) com água destilada para retirada de sujidades dos biomateriais e do carvão ativo. A água da última lavagem de cada coluna foi reservada e foi feita uma análise por UV/Vis e essas amostras foram tratadas como “amostra branco”. Com cada bioadsorventes foram elaboradas 6 colunas (3 para os testes com Captopril e 3 para testes com Losartana Potássica). Em cada coluna, foi passada uma alíquota de 100 mL de cada uma das soluções mãe de cada fármaco. Cada coluna foi lavada com o mesmo volume e o procedimento das lavagens foi o mesmo para todas as colunas. Após a terceira passagem pela coluna, o líquido foi recolhido em todos os sistemas. Após o recolhimento, as amostras identificadas foram analisadas por espectrofotometria no UV/Vis em seus respectivos comprimentos de onda.

Na análise e quantificação de captopril, observou-se as absorvâncias obtidas que foram comparadas com as das soluções de fármacos mães. Os dados para o Captopril encontram-se na Tabela 3.

Tabela 3. Absorvâncias obtidas antes e após passagem pelos cartuchos de extração do captopril.

Matéria Prima	Leitura Inicial	Teste I	Teste II	Teste III	Média	Desvio Padrão (+/-)
CASCA DE ARROZ	2,026	1,579	1,767	1,840	1,7287	0,135
CASCA DE ARROZ CALCINADA	2,026	1,354	1,327	1,482	1,3877	0,083
CARVÃO ATIVO	2,026	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

Fonte: Elaborado pelos autores.

Após a obtenção das absorvâncias da solução antes e após passagem pelas colunas contendo os bioadsorventes, foi possível calcular a diferença de absorvância, ou seja, a retenção de cada bioadsorvente. Os valores de absorvância foram convertidos em concentração (g/L) utilizando a equação matemática obtida nas curvas de calibração, como pode ser observado na Tabela 4.

Tabela 4 – Retenção de cada bioadsorvente para o Captopril

BIOADSORVENTE	ABS (Diferença)	Retido (g.L ⁻¹)	Não Retido (g.L ⁻¹)	% Retido	% Não retido
CASCA DE ARROZ	0,2973	0,0054	0,0384	12	88
CASCA DE ARROZ CALCINADA	0,6383	0,0133	0,0305	30	70
CARVÃO ATIVO	2,026	0,0453	0,000	100	0

Fonte: Elaborado pelos autores.

Na análise e quantificação losartana potássica, as absorvâncias obtidas foram comparadas com as das soluções de fármacos mães. Os dados encontram-se na Tabela 5.

Tabela 5 – Absorvâncias obtidas antes e após passagem pelos cartuchos de extração para Losartana Potássica

Matéria Prima	Leitura Inicial	Teste I	Teste II	Teste III	Média	Desvio Padrão (+/-)
CASCA DE ARROZ	3,390	2,997	2,443	3,004	2,814	0,321
CASCA DE ARROZ CALCINADA	3,390	1,123	1,141	0,945	1,069	0,108
CARVÃO ATIVO	3,390	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

Fonte: Elaborado pelos autores.

Após a obtenção das absorvâncias da solução antes e após passagem pelas colunas contendo os bioadsorventes, foi possível calcular a diferença de absorvância, ou seja, a retenção de cada bioadsorvente. Os valores de absorvância foram convertidos em concentração (g/L) utilizando as equações matemáticas obtidas nas curvas de calibração. Os valores de absorvância foram convertidos em concentração (g/L) utilizando as equações matemáticas obtidas nas curvas de calibração, conforme apresenta a Tabela 6.

Tabela 6 – Porcentagem de retenção de cada bioadsorvente para o losartana potássica.

Bioadsorventes	ABS (Diferença)	Retido (g.L ⁻¹)	Não Retido (g.L ⁻¹)	% Retido	% Não retido
CASCA DE ARROZ	0,576	0,0110	0,0580	16	84
CASCA DE ARROZ CALCINADA	2,321	0,0470	0,0210	67,2	32,8
CARVÃO ATIVO	3,390	0,0700	0,000	100	0,00

Fonte: Elaborado pelos autores.

DISCUSSÃO

A princípio, ambos os fármacos foram solúveis em água o que facilitou muito a realização da pesquisa. Para o cálculo de retenção dos fármacos, após a fase de extração, foi necessário substituir o valor da absorbância na equação de reta na curva de calibração, a fim de encontrar a concentração final, sendo assim, a quantidade retida pelo bioadsorvente. Por exemplo, a absorbância da amostra inicial preparada com Captopril foi de 2,026. Após a passagem desta solução pelo cartucho contendo casca de arroz calcinada, o valor da absorbância da mesma amostra caiu para 1,3877 (média). Subtraindo estes valores, obtém-se diferença de 0,6383 que corresponde ao valor de substância retida no bioadsorvente.

Em seguida, o valor foi substituído pela incógnita “y” (absorbância) na equação da reta y igual a $43,403x + 0,0597$, onde o valor encontrado é denominado “x”, que corresponde à concentração do fármaco (em g/L) que ainda restou na amostra. O valor encontrado foi de 0,0133 g.L⁻¹, ou seja, da concentração inicial que foi preparada de 0,0453g/L, restou 0,032g.L⁻¹ de Captopril na salução final.

A porcentagem de retenção pode ser calculada a partir da subtração entre 100 e a divisão da concentração final pela concentração inicial multiplicada por 100, conforme representa a Equação 3.

$$\text{Porcentagem de retenção} = 100 - \left(\frac{\text{Concentração Final}}{\text{Concentração Inicial}} \times 100 \right) \quad (3)$$

Ou seja, a partir da Equação 3 foi possível encontrar a porcentagem de retenção do Captopril através da casca de arroz calcinada. Todos os cálculos foram realizados dessa maneira, tanto para o Captopril quanto para a Losartana.

Em todos os testes o carvão ativo teve rendimento de 100%. O melhor resultado obtido foi para a casca de arroz calcinada que reteve cerca de 30% do Captopril.

Nos testes com a Losartana Potássica, o carvão reteve cerca de 100,0% do farmaco. A casca de arroz calcinada reteve 67,2%.

A casca de arroz calcinada obteve grande destaque, pois, comparada ao carvão ativo, atualmente utilizado nos filtros para purificação da água, apresentou-se boa retenção, principalmente em relação à Losartana.

Pesquisas propõem que a adsorção ocorre, pois, a cinza da casca de arroz possui dióxido de silício, mais conhecido como sílica (SiO₂), em proporções encontradas em torno de 90%. Na forma *in natura*, a sílica encontra-se na forma amorfa em sua estrutura, porém, uma vez subme-

tida a elevadas temperaturas, é transformada em 90% sílica cristalina que é responsável pelo aumento da retenção de substâncias. (JÚNIOR; SANTOS, DAFICO, 2003; CHANDRASEKAR e SATHY, 2003).

CONCLUSÕES

O estudo da remoção do Captopril e da Losartana Potássica da água através dos bioadsorventes demonstrou resultados promissores e melhorias devem ser estudadas, pois foi quantificada a remoção dos fármacos no estudo. Casca de arroz mostrou uma eficiência considerável em relação ao carvão, o estimula novos e futuros estudos com esse material.

A casca de arroz após o tratamento térmico em mufla promoveu eficiência melhoria no processo de retenção em relação à casca crua nos testes com os fármacos em estudo, pois em comparação com à casca de arroz *in natura*, esta aparentou maior capacidade de bioadsorção. O seu uso, para remoção do Captopril e da Losartana Potássica, apresenta muitas vantagens, entre elas o seu valor econômico em relação ao custo do carvão, a elevada quantidade de consumo de arroz no mundo, o pouco processamento do material, além da incorreta destinação no meio ambiente.

A casca de arroz apresentou resultados estimulantes e promissores, quando comparados ao carvão ativo, em relação à retenção do Captopril e da Losartana Potássica em meios simulados. O tratamento térmico da casca permite à sílica presente em sua estrutura se rearranjar, e desta forma promover uma maior eficiência de adsorção.

Sendo assim, a casca de arroz calcinada é considerada um bioadsorvente alternativo e sustentável para esse fim, uma vez que adsorveu aproximadamente 30% do Captopril e 67,2% da Losartana Potássica, valores esses que ficaram mais próximos à retenção do carvão ativo.

REFERÊNCIAS

ALBERTINI, S. et al. Utilização de serragem e bagaço de cana-de-açúcar para adsorção de cádmio. *Ciência e Tecnologia de Alimentos*, Campinas, v. 27, n. 1, p.113-118, mar., 2007. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/cta/v27n1/19.pdf>>. Acesso em: 15 fev. 2021.

AMÉRICO, J.H.P; *et al.* Desreguladores endócrinos no ambiente e seus efeitos na biota e saúde humana. *Pesticidas: revista de ecotoxicologia e meio ambiente*, Curitiba, v. 22, p. 17-34, jan./dez. 2012. Disponível em: <https://revistas.ufpr.br/pesticidas/article/view/30795/20106> . Acesso em: 15 fev. 2021.

AMÉRICO, J.H.P; *et al.* Ocorrência, destino e potenciais impactos dos fármacos no ambiente. *SaBios: Revista de Saúde e Biologia.*, v.8, n.2, p.59-72, mai./ago., 2013. Disponível em: <http://revista2.grupointegrado.br/revista/index.php/sabios2/article/view/1298/520> Acesso em: 15 fev.2021.

AZEVEDO, Roberta de Cássia Pimentel; RIBEIRO, Gislaine Pereira; ARAÚJO, Magali Benjamin de. Desenvolvimento e validação do ensaio de dissolução para Captopril em cápsulas magistrais por CLAE. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 44, p. 261-269, 2008.

- BATISTA, F. R. Estudo do uso de bioadsorventes para a retenção de cafeína. Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro de Ciências Exatas e Sociais Aplicadas da Universidade do Sagrado Coração, Engenharia Ambiental e Sanitária, 2018.
- BELISÁRIO, M., BORGES, P. S., GALAZZI, R. M., DEL PIERO, P. B., ZORZAL, P. B., RIBEIRO, A. V. F. N., & RIBEIRO, J. N. O emprego de resíduos naturais no tratamento de efluentes contaminados com fármacos poluentes. *Inter Science Place*, v. 1, n. 10, 2015.
- BELISÁRIO, M., BORGES, P. S., GALAZZI, R. M., DEL PIERO, P. B., ZORZAL, P. B., RIBEIRO, A. V. F. N., & RIBEIRO, J. N. O emprego de resíduos naturais no tratamento de efluentes contaminados com fármacos poluentes. *Inter Science Place*, v. 1, n. 10, 2009.
- BILA, D.M.; DEZOTTI, M. Fármacos no meio ambiente. *Quím. Nova*, 26(4): 523-530, 2003.
- BOTELHO, A.C.M. Estudos para o tratamento de resíduos de medicamentos em água por floculação e foto-fenton. Brasília, 2019. 51 p. Trabalho de conclusão de curso- Instituto de química, Universidade de Brasília.
- BONFILIO, Rudy et al. Comparative study of analytical methods by direct and first-derivative UV spectrophotometry for evaluation of losartan potassium in capsules. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 46, p. 147-155, 2010.
- BOWER, C. K.; DAESCHEL, M. A. Resistance responses of microorganisms in food environments. *Int. J. Food Microbiol.*, 50, 33, 1999.
- BRANDT, E.M.F. avaliação da remoção de fármacos e desreguladores endócrinos em sistemas simplificados de tratamento de esgoto (reatores uasb seguidos de pós-tratamento). Belo Horizonte, 2012. 143 p. Dissertação. Programa de pós-graduação em saneamento, meio ambiente e recursos hídricos, Universidade Federal de Minas Gerais.
- BRASIL, CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE-CONAMA, RESOLUÇÃO nº 357, DE 17 DE MARÇO DE 2005 Publicada no DOU nº 053, de 18/03/2005, págs. 58-63. Disponível em <http://www.mma.gov.br/port/conama/res/res05/res35705.pdf>. Acesso em 10 de jan. 2017.
- BRASIL. Lei n. 9.433, de 8 de janeiro de 1997. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9433.htm. Acesso em: 20 de fev. 2021
- CARVALHO, A.C.C. A presença de fármacos e cafeína em água superficial e destinada ao consumo humano. São Paulo, 2020. 212p. Tese. Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo
- CHANDRA, K.S, *et al.* Removal of heavy metals using a plant biomass with reference to environmental control. *International Journal of Mineral Processing*, v.68, p.37-45.2003. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0301751602000479>. Acesso em: 18 fev. 2021.
- COELHO, G.F; *et al.* Uso de técnicas de adsorção utilizando resíduos agroindustriais na remoção de contaminantes em águas. *Journal of Agronomic Sciences*, Umuarama, v.3, n. especial, p.291-317, 2014. Disponível em: <http://www.dca.uem.br/V3NE/21.pdf>. Acesso em: 18 fev.2021
- CONAMA, Resolução nº 430, de 13 de maio de 2011, do Conselho Nacional do Meio Ambiente-CONAMA; “Dispõe sobre as condições e padrões de lançamento de efluentes e Complementa e altera a Resolução nº 357/2005”; publicada no Diário Oficial da União em 16 de maio de 2011; Brasília, 2011.
- CRESPILHO, L. G. Estudo da remoção de dipirona sódica e ibuprofeno da água utilizando bioadsorventes obtidos de resíduos. Monografia apresentada no XXV FÓRUM DE INICIAÇÃO

CIENTIFICA - PIBIC, devidamente registrado no livro RC-08, folha 109 sob código FIC/2018, realizado na Universidade do Sagrado Coração no período de 05/11/2018 a 09/11/2018.

FERREIRA, I.R.R. Avaliação da qualidade de comprimidos contendo Captopril 25 mg comercializados no centro-oeste de minas gerais. Formiga,2018. 53 p. Trabalho de conclusão de curso-CENTRO UNIVERSITÁRIO DE FORMIGA – UNIFOR-MG.

FILHO, I.R.R. Avaliação da qualidade de comprimidos contendo Captopril 25mg comercializados no centro-oeste de Minas Gerais. Formiga, 2018. 53p. Trabalho de conclusão de curso-Centro Universitário de Formiga-UNIFOR-MG.

FOUST, S. A., WENZELA, CLUMP W.C., MAUS L., ANDERSEM B.L. Princípios das Operações Unitárias, 2ª Edição, LTC - Livros Técnicos e Científicos, Editora AS, RJ, 1982.

FROTA, V.H. Avaliação quantitativa de Losartana Potássica (50 mg) em comprimidos de referência, genéricos e similares dispensados nas drogarias do Distrito Federal. Brasília,2019. 15 p. Trabalho de conclusão de curso. Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – UNICEPLAC.

GAMA, M. R. Processos Fenton como Alternativa na Remoção de Interferentes Endócrinos e outros Micropoluentes Ambientais. *Revista Virtual de Química*, Campinas, v.4 n.6, p. 777-787, 2012. Disponível em: <http://static.sites.s bq.org.br/rvq.s bq.org.br/pdf/v4n6a11.pdf> . Acesso em: 19 fev. 2021.

GROSSELI, G. M. Contaminantes emergentes em estações de tratamento de esgoto aeróbia e anaeróbia. São Carlos, 2016. 139 p. Tese. Centro de ciências exatas e de tecnologia departamento de química programa de pós-graduação em química- Universidade Federal de São Carlos.

HARO, N. K. Remoção dos fármacos Atenolol, Paracetamol e Ampicilina por adsorção em carvão ativado. Porto Alegre, 2017. 153 p. Tese. Escola de engenharia departamento de engenharia química programa de pós-graduação em engenharia química-Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGIA NORMALIZAÇÃO E QUALIDADE INDUSTRIAL – INMETRO. FICHA DE INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA DE PRODUTOS QUÍMICOS – FIS-PQ. Rio de Janeiro. 2012. 05p.

KÜMMERER, K.; Drugs in the environment: emission of drugs, diagnostic aids, and disinfectants into wastewater by hospitals in relation to other sources—a review. *Chemosphere*,45, 957, 2001.

LI, Y., ZHU, G., NG, W.J., TAN, S.K. A review on removing pharmaceutical contaminants from wastewater by constructed wetlands: Design, performance, and mechanism. *Science of The Total Environment*, 468-469, 908-932, 2014.

LIMA, P. R.; BERGAMASCO, R. Efeitos da contaminação da água pelo fármaco 17 β - etinilestradiol, detecção e tipos de tratamento. *Evidência*, v. 17, n. 2, p. 119-134, 19 dez. 2017. Disponível em: <https://portalperiodicos.unoesc.edu.br/evidencia/article/view/15956>. Acesso em: 20 fev. 2021.

MAGALHÃES, M.F.M.C, remoção de produtos farmacêuticos da água utilizando cascas de carvalho. Vila Real, 2016.104 p. Dissertação (Mestrado em Engenharia do Ambiente). Universidade de trás-os-montes e alto douro.

MARTINS, F.R *et al.* Remoção de antibiótico por adsorção empregando material argiloso como adsorvente alternativo. XXVII Congresso de Iniciação Científica UNICAMP. Campinas, 2019. Disponível em: <https://www.prp.unicamp.br/inscricao-congresso/reumos/2019P14947A33235 O522.pdf>. Acesso em: 20 fev. 2021.

MATTAR, M. S.; COSTA, H. B.; BELISÁRIO, M. Emprego de bioadsorventes na remoção decorantes de efluentes provenientes de indústrias têxteis. *Revista Analytica*, São Paulo, No. 60, p. 2-6, 2012.

MENGUE, S.S *et al.* Acesso e uso de medicamentos para hipertensão arterial no Brasil. São Paulo, 2016. v.50, n.2, 23 nov. 2016. Disponível em: <http://www.rsp.fsp.usp.br/artigo/acesso-e-uso-de-medicamentos-para-hipertensao-arterial-no-brasil/>. Acesso em: 20 fev. 2021.

MILIOLI, S.S.C. Remoção do antibiótico ciprofloxacino em meio aquoso empregando biomassa de macrófita como bioadsorvente. Medianeira, 2019. 56 p. Trabalho de Conclusão de Curso). Departamento acadêmico de química- universidade tecnológica federal do paraná.

MIRANDA, S. I. M. Remoção de Fármacos de Águas Contaminadas: Avaliação de vários Substratos. Dissertação apresentada na Universidade de Évora para Obtenção do Grau de Mestre em Análises Químicas Ambientais, 168 p., 2014.

MOMPELAT, S.; LE BOT, B.; THOMAS, O. Occurrence and fate of pharmaceutical products and by-products, from resource to drinking water. *Environment International*, v. 35, p. 803-814, 2009.

NASCIMENTO, R.F *et al.* Adsorção: Aspectos teóricos e aplicações ambientais. Edição UFS. Fortaleza: Imprensa Universitária. 2014.

RAGASSI, B. Monitoramento de fármacos em água superficial e efluente de estação de tratamento de esgoto no município de dracena – SP. Ilha Solteira, 2018. Dissertação (Mestrado em engenharia civil). Faculdade de Engenharia-Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

REQUE, R. Avaliação da ecotoxicidade de Losartana Potássica em *astyanax altiparanae* (lambari) através de ensaio cometa e biomarcadores bioquímicos. Curitiba, 2017. Dissertação (Mestrado em Ciências Ambientais). Programa de pós-graduação em ciência e tecnologia ambiental-Universidade Tecnológica Federal do Paraná.

ROMITELLI, M. S. Remoção de fósforo em efluentes secundários com emprego de macrófitas aquáticas do gênero *eichhornia*. São Paulo, 1983. n° 133. Jun. 1983. Disponível em: http://revistadae.com.br/artigos/artigo_edicao_133_n_1137.pdf. Acesso em: 21 fev. 2021.

SAMPAIO, L.R. Produção e avaliação de bioadsorventes obtidos da torta de mamona para remoção de íons cobre em solução aquosa. Campina Grande, 2009. Dissertação (Mestrado). Centro de Ciências e Tecnologia- Universidade Federal de Campina Grande.

SANTOLINI, C.; ESPINOZA-QUINONE, F.R.; SOUZA, A.R.C. Tratamento de Efluente do Fármaco Ciprofloxacina em Reator de Eletrocoagulação Utilizando Eletrodos de Alumínio. XI Congresso brasileiro de Engenharia Química em Iniciação Científica. Campinas, 2015. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/300148517_Tratamento_de_Efluente_do_Farmaco_Ciprofloxacina_em_Reator_de_Eletrocoagulacao_Utilizando_Eletrodos_de_Aluminio. Acesso em: 23 fev. 2021.

SANTOS, J. *et al.* Avaliação do perfil de dissolução e medicamentos utilizando-se espectroscopia eletrônica multivariada. *Química nova*, Vol. 34, No. 9, 1575-1581, 2011.

SANTOS, R.M.S. Avaliação da qualidade de água e presença de compostos emergentes em rios no semiárido pernambucano. Caruaru, 2020. Dissertação (Mestrado em Engenharia Civil e Ambiental). Centro acadêmico do agreste- Universidade Federal de Pernambuco.

SBRAGIA, FT *et al.* Remoção de Losartana Potássica em solução aquosa por argila organofílica comercial. XXVI Congresso de Iniciação Científica UNICAMP. Campinas, 2018. Disponível em: <https://www.prp.unicamp.br/inscricao-congresso/resumos/2018P13358A32483O272.pdf>. Acesso em: 21 fev. 2021.

SKOOG, Douglas A. et al. *Fundamentals of analytical chemistry*. Nelson Education, 2013.

SILVA, L. A. Avaliação do uso de serragem de madeira tratada com ácido como bioadsorvente para a remoção de diclofenaco de sódio em meio aquoso. Dissertação apresentada ao Programa Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Goiás, 109 p., 2015.

SILVA, R. F. *et al.* Avaliação do risco ambiental de fármacos: proposta de metodologia aplicável aos municípios brasileiros. *Revista Ibero Americana de Ciências Ambientais*, v.11, n.6, p.647-660, 28 nov. 2020. Disponível em: <http://www.sustenere.co/index.php/rica/article/view/CBPC2179-6858.2020.006.0052>. Acesso em: 22 fev. 2021.

SILVA, W.M *et al.* Análise de adsorventes naturais empregados na remoção de metais pesados para o tratamento de efluentes. III Workshop Internacional sobre Água no Semiárido Brasileiro. Campina Grande, 2019. Disponível em: <https://editorarealize.com.br/artigo/visualizar/38962>. Acesso em: 22 fev. 2021.

SOARES, A. F. S.; SOUZA E SOUZA, L. P. Contaminação das águas de abastecimento público por poluentes emergentes e o direito à saúde. *Revista de Direito Sanitário, [S. l.]*, v. 20, n. 2, p. 100-133, 2020. DOI: 10.11606/issn.2316-9044.v20i2p100-133. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rdisan/article/view/169658>. Acesso em: 5 mars. 2021.

STUMPF, M., TERNES, T. A., WILKEN, R. D., RODRIGUES, S. V., & BAUMANN, W. Polar drug residues in sewage and natural waters in the state of Rio de Janeiro, Brazil. *Science of the Total Environment*, 225 (1), 135-141, 1999.

TAMBOSI, J.L. Remoção de fármacos e avaliação de seus produtos de degradação através de tecnologias avançadas de tratamento. Florianópolis, 2008. Tese (Doutorado em Desenvolvimento de Processos Químicos e Biotecnológicos). Departamento de Engenharia Química e Engenharia de Alimentos- Universidade Federal de Santa Catarina.

TARLEY, C. R. T.; ARRUDA, M. A. Z. Adsorventes naturais: Potencialidades e aplicações da esponja natural (*Luffa cylindrica*) na remoção de chumbo em efluentes de laboratório. *Revisit Analytica*, vol. 4, p. 25-31, 2003.

TERNES, T. A., STUMPF, M., MUELLER, J., HABERER, K., WILKEN, R. D., & SERVOS, M. Behavior, and occurrence of estrogens in municipal sewage treatment plants—I. Investigations in Germany, Canada, and Brazil. *Science of the Total Environment*, 225(1), 81- 90, 1999.

VIALI, A. M. Avaliação de eficiência de remoção de hormônios em estações de tratamentos de efluentes. Juiz de Fora, 2014. Trabalho final do curso de Engenharia Sanitária e Ambiental – Universidade Federal de Juiz de Fora.