

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE TECNOLOGIA E GEOCIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA QUÍMICA

RUBENS TELES MONTEIRO

**TRATAMENTO DOS FÁRMACOS NIMESULIDA E IBUPROFENO EM MEIO
AQUOSO EMPREGANDO UV/H₂O₂ E FOTO-FENTON**

RECIFE

2017

RUBENS TELES MONTEIRO

**TRATAMENTO DOS FÁRMACOS NIMESULIDA E IBUPROFENO EM MEIO
AQUOSO EMPREGANDO UV/H₂O₂ E FOTO-FENTON**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Engenharia Química.

Área de concentração: Engenharia de Processos Químicos e Bioquímicos
Linha de pesquisa: Engenharia Ambiental
Orientadora: Prof^a. Dr^a. Valdinete Lins da Silva
Coorientadora: Prof^a Dr^a Daniella Carla Napoleão

Recife

2017

Catálogo na fonte
Bibliotecária Margareth Malta, CRB-4 / 1198

M775t Monteiro, Rubens Teles.
Tratamento dos fármacos nimesulida e ibuprofeno em meio aquoso empregando UV/H₂O₂ e foto-Fenton / Rubens Teles Monteiro. - Recife: O Autor, 2017.
82 folhas, il., gráfs., tabs.

Orientadora: Profa. Dra. Valdinete Lins da Silva.
Coorientadora: Profa. Dra. Daniella Carla Napoleão.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CTG.
Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química, 2017.
Inclui Referências, Apêndice e Anexo.

1. Engenharia Química. 2. Fármacos. 3. Modelagem cinética. 4. POA. 5. Toxicidade. I. Silva, Valdinete Lins da. (Orientadora). II. Napoleão, Daniella Carla. (Coorientadora). III. Título.

UFPE

660.2 CDD (22. ed.)

BCTG/2017-343

RUBENS TELES MONTEIRO

**TRATAMENTO DOS FÁRMACOS NIMESULIDA E IBUPROFENO EM MEIO
AQUOSO EMPREGANDO UV/H₂O₂ E FOTO-FENTON**

Linha de Pesquisa: Engenharia Ambiental

Dissertação de Mestrado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química da Universidade Federal de Pernambuco, defendida e aprovada em 01 de agosto de 2017 pela banca examinadora constituída pelos seguintes membros:

Profa. Dra. Valdinete Lins da Silva/DEQ-UFPE
(Orientadora)

Profa. Dra. Daniella Carla Napoleão/DEQ-UFPE
(Coorientadora)

Prof. Dr. Gilson Lima da Silva/DEQ-UFPE
(Examinador Externo)

Prof. Dr. Mohand Benachour/DEQ-UFPE
(Examinador Interno)

Profa. Dra. Marta Maria Menezes Bezerra Duarte/DEQ-UFPE
(Examinador Interno)

Profa. Dra. Valdinete Lins da Silva/DEQ-UFPE
(Examinador Interno)

AGRADECIMENTOS

A Deus pela minha vida, saúde, proteção e por mais uma grande vitória.

À minha mamãe Maria Perpetua Teles Monteiro por todo amor, ensinamentos e por sempre investir tudo na realização dos meus sonhos.

Aos meus irmãos Ruan Teles Monteiro, Reinaldo Teles Monteiro e Antônio Fernando Monteiro da Silva por toda a confiança que depositam em mim, em que mesmo na distância, estão sempre próximos sofrendo com minhas tristezas e vibrando com minhas conquistas.

À minha namorada Juliana Iracema de Oliveira Cajé por todo incentivo, apoio e ajuda em minha caminhada.

Às minhas orientadoras Prof^a Dr^a Valdinete Lins da Silva e Prof^a Dr^a Daniella Carla Napoleão por toda contribuição para a realização deste trabalho.

À coordenação do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química pela oportunidade, aos professores de Engenharia Química por todos os ensinamentos e à CAPES pela concessão da bolsa durante o decorrer do curso.

Aos amigos e técnicos do Laboratório de Engenharia Ambiental e da Qualidade do Departamento de Engenharia Química da UFPE.

Ao meu filho Pedro Rubens Tenório Teles Monteiro, pois a saudade, que sinto quando longe, sempre serviu como combustível para minha jornada e teu sorriso como gratificação de minhas lutas. E que de tantas emoções que sinto quando vejo o amor e admiração em seus olhos, lembro-me do amor e admiração que sentia pelo meu pai, do quanto ele me ensinou com palavras e atitudes, e que destas tantas lições, aprendi que a vida é dura, mas que nada é mais forte que a fé e o desejo de realizar um sonho.

“Dignidade é ser merecedor”
(Maria Perpetua Teles Monteiro)

RESUMO

A frequente incidência de fármacos no ambiente aquático tem gerado impacto no ambiente e na saúde de animais e seres humanos. Entre os fármacos mais utilizados, destacam-se o nimesulida e o ibuprofeno, anti-inflamatórios largamente prescritos para a população, sobretudo brasileira. Para que se possa promover a degradação desses compostos, se tem empregado os processos oxidativos avançados (POA), técnica capaz de promover a degradação de diferentes poluentes em meios contaminados. Dessa forma, o presente trabalho teve por objetivo avaliar e tratar os fármacos citados em solução aquosa, empregando os processos UV/H₂O₂ e foto-Fenton. Para tal, foi preparada uma solução aquosa contendo uma mistura com 50 mg.L⁻¹ de cada fármaco em estudo, cujas concentrações foram quantificadas por meio de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). De modo a garantir a confiabilidade dos dados, por meio de análise de CLAE, foi realizada a validação da metodologia conforme exigência dos órgãos competentes brasileiros. No que diz respeito aos níveis de matéria orgânica, foi realizada análise de carbono orgânico total (COT), visando verificar a conversão da matéria orgânica pós-tratamento, bem como avaliar o comportamento cinético do processo. Validou-se, assim, a metodologia via CLAE, atendendo aos parâmetros linearidade, precisão, exatidão, limite de quantificação (LQ) e limite de detecção (LD). Em seguida, foi analisada a eficiência dos POA foto-Fenton e UV/H₂O₂, por meio de planejamento fatorial, tendo como parâmetros o tempo, a concentração de H₂O₂ e a concentração de ferro, utilizando o reator de bancada *Sunlight*. Além disso, a fim de avaliar a toxicidade da solução pós-tratamento, foram realizados ensaios de germinação e crescimento radicular frente às sementes e grão das espécies *Lactuca Sativa* (alface), *Cichorium endívia* (chicória), *Ocimum basilicum* (manjerição) e *Americano Hard* (trigo). A partir da pesquisa, observou-se que os melhores resultados para os processos UV/H₂O₂ e foto-Fenton foram, respectivamente, de 76,37% e 89,67% de mineralização do carbono orgânico total. Não obstante, a partir dos resultados do planejamento fatorial, foi realizada uma avaliação da degradação de cada fármaco na melhor condição obtida (tempo de 3 horas, concentração de 28 mg.L⁻¹ de H₂O₂ e concentração de 4,4 mg.L⁻¹ de ferro), conseguindo degradar 89,70% do nimesulida e 93,25% de ibuprofeno. Para descrever o perfil temporal da conversão do COT nas melhores condições encontradas, foi empregado o modelo cinético agrupado, que conseguiu representar de modo satisfatório os resultados experimentais, obtendo um coeficiente de regressão linear de 0,993. Por fim, os ensaios de toxicidade constataram, a partir da análise da determinação dos índices de crescimento relativo (ICR) e de germinação em porcentagem IG (%), que, para as sementes estudadas, a solução antes do tratamento diminuiu a quantidade de sementes germinadas em maior quantidade do que aquelas que receberam alíquotas da solução após submissão ao POA. Verificou-se ainda uma inibição no desenvolvimento das raízes para amostra antes da degradação, enquanto que, a solução após o tratamento se comportou de forma muito parecida com o controle negativo, possuindo valores de IG% menores que 80% para as diferentes concentrações avaliadas, indicando uma menor toxicidade dos compostos formados após degradação frente ao POA.

Palavras-chave: Fármacos. Modelagem cinética. POA. Toxicidade.

ABSTRACT

The frequent incidence of drugs in the aquatic environment has generated an impact on the environment and on the health of animals and humans. Among the most commonly used drugs, the most prominent are nimesulide and ibuprofen, anti-inflammatories widely prescribed for the population, mainly the Brazilians. In order to promote the degradation of these compounds, have been used advanced oxidative processes (AOP), which is a technique capable of promoting the degradation of different pollutants in contaminated media. Thus, the present work aimed to evaluate and treat the drugs mentioned in aqueous solution, using UV/H₂O₂ and photo-Fenton processes. For this, an aqueous solution containing a 50 mg.L⁻¹ mixture of each study drug was prepared, whose concentrations were quantified through high performance liquid chromatography (HPLC). In order to guarantee the reliability of the data, by means of HPLC analysis, the validation of the methodology was performed according to the requirement of the Brazilian competent bodies. Regarding organic matter levels, was performed an analysis of the total organic carbon (TOC) to verify the conversion of the organic matter after treatment, as well as to evaluate the kinetic behavior of the process. The methodology was validated using HPLC, taking into account the parameters of linearity, precision, accuracy, limit of quantification (LQ) and limit of detection (LD). Then, were analyzed the efficiency of the POA's photo-Fenton and the UV/H₂O₂ through the factorial planning, having as parameters the time, H₂O₂ concentration and iron concentration, using the Sunlight bench reactor. In addition, in order to evaluate the toxicity of the post-treatment solution, were carried out tests of germination and root growth against the seeds and grain of the species *Lactuca Sativa* (lettuce), *Cichorium endive* (chicory), *Ocimum basilicum* (basil) and *American Hard* (wheat). From the research, it was observed that the best results for UV/H₂O₂ and photo-Fenton processes were, respectively, 76.37% and 89.67% of total organic carbon mineralization. Nevertheless, from the results of the factorial design, an evaluation of the degradation of each drug was performed in the best condition obtained (time of 3 hours, concentration of 28 mg.L⁻¹ of H₂O₂ and concentration of 4.4 mg.L⁻¹ of iron), managing to degrade 89.70% of nimesulide and 93.25% of ibuprofen. To describe the time profile of the TOC conversion under the best conditions found, the kinetic model was used, which was able to represent the experimental results, obtaining a linear regression coefficient of 0.993. Finally, the toxicity tests showed, from the analysis of the determination of the relative growth index (RGI) and from the germination in percentage IG (%), that, for the seeds studied, the solution before the treatment reduced the amount of seeds germinated in greater quantity than those that received aliquots of the solution after submission to the AOP. There was also inhibition in root development for sample before degradation, while the post-treatment solution behaved very much like the negative control, having IG% values less than 80% for the different concentrations evaluated, indicating a lower toxicity of the compounds formed after degradation against AOP.

Keywords: AOP. Drugs. Kinetic Modeling. Toxicity.

LISTA DE ILUSTRAÇ

Figura 1 -	Estrutura geral dos AINE.....	15
Figura 2 -	Fórmula estrutural do nimesulida.....	16
Figura 3 -	Fórmula estrutural do ibuprofeno.....	17
Figura 4 -	Fontes de contaminação e destino dos produtos farmacêuticos no meio ambiente.....	19
Figura 5 -	Mecanismo reacional proposto para predição do modelo cinético....	31
Figura 6 -	Dimensões do reator <i>sunlight</i> , com lâmpada de 300W.....	37
Figura 7 -	Carta de Pareto referente à degradação dos fármacos.....	45
Figura 8 -	Superfície de resposta para o efeito de interação da concentração de ferro com a concentração de peróxido de hidrogênio para degradação dos fármacos.....	46
Figura 9 -	Superfície de resposta para o efeito de interação do tempo com a concentração de ferro para degradação dos fármacos.....	47
Figura 10 -	Ajuste do modelo cinético agrupado aos dados experimentais da conversão do COT.....	50
Figura 11 -	Gráfico de distribuição de resíduos do modelo cinético agrupado...	50
Figura 12 -	Comparação entre os valores de COT teóricos e experimentais	51
Figura 13 -	Análise dos valores de ICR e IG para as sementes em análise.....	56

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Estudos realizados sobre a toxicidade dos fármacos nimesulida e ibuprofeno.....	18
Tabela 2 -	Trabalhos que utilizaram análise de COT para avaliação do tratamento de fármacos.....	23
Tabela 3 -	Sistemas típicos de processos oxidativos avançados.....	25
Tabela 4 -	Trabalhos que utilizaram o processo foto-Fenton para tratamento de fármacos.....	27
Tabela 5 -	Potencial oxidativo de alguns oxidantes em meio aquoso.....	28
Tabela 6 -	Trabalhos que utilizaram o processo UV/H ₂ O ₂ para tratamento de fármacos.....	29
Tabela 7 -	Procedência dos fármacos: nimesulida e ibuprofeno.....	34
Tabela 8 -	Matriz de planejamento fatorial 2 ³ para o estudo dos processos UV/H ₂ O ₂ e foto-Fenton, sendo os três últimos ensaios análise do ponto central em triplicata.....	38
Tabela 9 -	Valores obtidos para o coeficiente de variância em porcentagem.....	42
Tabela 10 -	Resultados das recuperações em termo de concentração do fármaco, recuperação media e o desvio padrão em porcentagem.....	42
Tabela 11 -	Limites de quantificação (LQ) e detecção (LD) da curva analítica de cada fármaco.....	43
Tabela 12 -	Resultados dos ensaios realizados para o planejamento fatorial 2 ³ com ponto central em triplicata.....	44
Tabela 13 -	Efeitos principais e de interação calculados para o planejamento fatorial 2 ³ com efeitos estatisticamente significativos a nível de 95% de confiança em negrito.....	45
Tabela 14 -	Valores das concentrações antes e depois da degradação de cada fármaco.....	48
Tabela 15 -	Evolução da concentração do COT no tempo e cálculo da razão entre COT no tempo e o COT inicial (observado e calculado).....	49
Tabela 16 -	Quantidade de sementes germinadas para cada espécie estudada (ensaios em triplicata).....	52
Tabela 17 -	Média das sementes germinadas para cada espécie estudada	53
Tabela 18 -	Crescimento radicular em centímetros para cada espécie estudada (ensaios em triplicata).....	54
Tabela 19 -	Média do crescimento radicular em centímetros para cada espécie estudada.....	54
Tabela 20 -	Valores do ICR e do IG (%) para cada espécie estudada.....	55

LISTA DE ABREVIATURAS

AINE	Anti-inflamatórios não esteroidais
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CG	Cromatografia gasosa
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
CLAE/UV	Cromatografia líquida de alta eficiência acoplado a espectrometria de ultravioleta
COX-1	Ciclo-oxigenase constitutiva
COX-2	Ciclo-oxigenase induzida
COT	Carbono orgânico total
CRA	Comprimento da raiz total na amostra
CRC	Comprimento da raiz total no controle negativo
CT	Carbono total
CIT	Carbono inorgânico total
CV	Coeficiente de variância
DP	Desvio padrão absoluto
DQO	Demanda química de oxigênio
EFS	Extração em fase sólida
ELL	Extração líquido-líquido
ETE	Estação de tratamento de efluentes
EUA	Estados Unidos da América
INMETRO	Instituto nacional de metrologia, normalização e qualidade industrial
LD	Limite de detecção
LKM	<i>Lumped kinetic model</i>
LQ	Limite de quantificação
MM	Massa molar
POA	Processo oxidativo avançado
SAD	Solução de nimesulida e ibuprofeno antes da degradação
SPD	Solução de nimesulida e ibuprofeno após a degradação
SGA	Número de sementes germinadas da amostra
SGC	Número de sementes germinadas no controle negativo
UV	Ultravioleta

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
2.1	FÁRMACOS	15
2.1.1	Nimesulida	16
2.1.2	Ibuprofeno	17
2.2	PRESENÇA DE FÁRMACOS NO MEIO AMBIENTE	18
2.3	TÉCNICAS DE IDENTIFICAÇÃO E ANÁLISE DE FÁRMACOS	20
2.3.1	Cromatografia	20
2.3.2	Extração em fase sólida	21
2.3.3	Validação da metodologia	22
2.3.4	Análise de carbono orgânico total	23
2.4	MÉTODOS DE TRATAMENTOS APLICADOS NA REMOÇÃO DE CONTAMINANTES	24
2.5	PROCESSOS OXIDATIVOS AVANÇADOS	25
2.5.1	Processos Fenton e foto-Fenton	26
2.5.2	Processo UV/H ₂ O ₂	28
2.6	MODELAGEM CINÉTICA	30
2.7	TOXICIDADE	32
3	METODOLOGIA	34
3.1	ANÁLISE DOS FÁRMACOS EM SOLUÇÃO AQUOSA	34
3.2	ANÁLISE DO CARBONO ORGÂNICO TOTAL	36
3.3	DEGRADAÇÃO DE FÁRMACOS UTILIZANDO REATOR DE BANCADA.....	36
3.4	DEFINIÇÃO DAS CONDIÇÕES DE TRABALHO	37
3.5	PREPARAÇÃO DA AMOSTRA E ANÁLISE DOS FÁRMACOS POR CLAE/UV.....	38
3.6	MODELAGEM CINÉTICA	39
3.7	ESTUDOS DE TOXICIDADE	39
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	41
4.1	ANÁLISE POR CLAE/UV E VALIDAÇÃO DA METODOLOGIA.....	41
4.1.1	Análise dos parâmetros de validação	41
4.2	PROCESSOS FOTO-FENTON E UV/H ₂ O ₂	43

4.2.1	Definição das condições de trabalho	43
4.2.2	Análise dos fármacos por CLAE/UV	48
4.3	ESTUDO CINÉTICO	48
4.4	ANÁLISE DA TOXICIDADE	52
5	CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	58
5.1	CONCLUSÃO	58
5.2	SUGESTÃO PARA TRABALHOS FUTUROS	58
	REFERÊNCIAS	59
	APÊNDICE	77
	ANEXO	80

1 INTRODUÇÃO

Os maiores produtores de medicamentos são a Europeia (UE) e os Estados Unidos da América (EUA) (SANTOS; FERREIRA, 2012), sendo produzidos, no mundo, milhares de toneladas de remédios por ano (TROVÓ *et al.*, 2012). Na medida em que, nas últimas décadas, vem ocorrendo um aumento do consumo mundial de medicamentos, tem crescido os relatos da existência de contaminantes farmacológicos no ambiente aquático, aumentando, assim, a preocupação com os efluentes da indústria farmacêutica (RIGOBELLO, 2012). Por esse motivo, tem sido verificada a necessidade de avaliar e tratar essas substâncias nas matrizes aquáticas (SYED; NAMDEO, 2013).

A identificação e quantificação dos compostos farmacológicos mais comumente consumidos pela população tem sido estudado, de modo a avaliar a presença deles no meio ambiente e de quais fontes se originam, por exemplo, matrizes aquáticas como águas residuais e efluentes de unidades hospitalares (SANTOS *et al.*, 2013). Uma forma de avaliar a presença dos compostos é através de métodos cromatográficos (TORRES *et al.*, 2012).

Uma vez detectada a presença de poluentes, é necessário que se proponha um tratamento eficiente para promover a degradação, já que os tratamentos convencionais envolvendo processos físico-químicos e biológicos, são muitas vezes ineficientes na degradação de compostos refratários e persistentes (PRIETO-RODRÍGUEZ *et al.*, 2013, SANTOS-JUANES *et al.*, 2011). Essa não degradação dos fármacos tem como consequência a sua ocorrência em matrizes aquáticas, podendo causar graves problemas ambientais (YU *et al.*, 2013).

Por outro lado, uma técnica tem sido consolidada no tratamento dos efluentes da indústria de fármacos, trata-se dos processos oxidativos avançados (POA) (VERLICCHI *et al.*, 2010). Esses têm apresentado maior eficiência em comparação às outras técnicas, como a adsorção em carbono ativado, o arraste com ar e a osmose reversa, pois essas técnicas somente transferem os poluentes de uma fase para outra, sem destruí-los (SANTOS-JUANES *et al.*, 2011). Além disso, entre os POA, se destacam os processos H_2O_2 /UV, Fenton e foto-Fenton, que se diferenciam pelo uso ou não de radiação e pelo emprego do catalisador.

Nesse sentido, o presente trabalho teve por objetivo avaliar a degradação dos fármacos nimesulida e ibuprofeno em solução aquosa, via processos oxidativos avançados; tendo ainda como objetivos específicos:

- Validar a metodologia para identificação e quantificação dos fármacos nimesulida e ibuprofeno pela técnica analítica de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE);
- Definir condições de trabalho para o tratamento da solução aquosa contaminada com a mistura dos fármacos em estudo, quantificando a matéria orgânica, através da análise de carbono orgânico total (COT), empregando os seguintes processos: UV/H₂O₂ e foto-Fenton, identificando o que apresenta maior eficiência para sua conversão;
- Utilizar a técnica de CLAE para quantificação dos compostos, antes e após tratamento com o melhor POA;
- Realizar estudo cinético sobre a conversão do carbono orgânico total, verificando se há ajuste ao modelo cinético agrupado;
- Avaliar a toxicidade da solução contendo os fármacos após submissão ao melhor tratamento.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

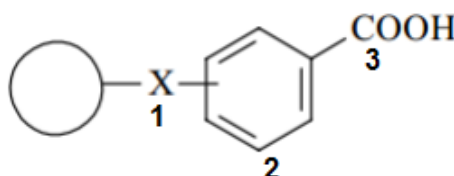
Nessa seção será apresentada a revisão bibliográfica sobre os fármacos, sua presença no meio ambiente, técnicas de identificação e análise e os métodos de tratamentos aplicados na remoção desses contaminantes do meio ambiente. Além disso, serão expostos, estudos sobre o emprego dos processos oxidativos avançados, assim como o uso da ferramenta do planejamento fatorial, os estudos cinéticos realizados em torno do tema, a toxicidade dos fármacos analisados e as informações acerca do estado da arte.

2.1 FÁRMACOS

Os medicamentos são produtos farmacêuticos que têm por finalidade debelar, prevenir ou atenuar uma enfermidade. Entre eles, se destacam os anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), que possuem, como principais ações farmacológicas, efeitos anti-inflamatório, analgésico e antipirético (SILVA; MENDONÇA; PARTATA, 2014).

Ainda segundo os mesmos autores, a ação anti-inflamatória, analgésica e antipirética dos AINE decorre da inibição da síntese de prostaglandinas e tromboxanos, efetuada mediante a inativação das ciclo-oxigenase constitutiva (COX-1), responsável pelos efeitos fisiológicos da prostaglandina em sítios gástricos e renais; e da ciclo-oxigenase induzida (COX-2), que surge nos locais de inflamação. Dessa forma, os AINE são classificados de acordo com a inibição da COX-1 e COX-2. A estrutura geral dos AINE está apresentada na Figura 1.

Figura 1 - Estrutura geral dos AINE



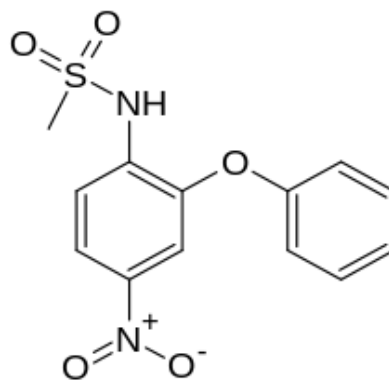
Fonte: Süleyman *et al.* (2008)

Na Figura 1, é possível observar, no ponto 1, um grupo substituinte; no ponto 2, um anel aromático; e, no ponto 3, um grupo ácido (SÜLEYMAN *et al.*, 2008). Dentre os fármacos anti-inflamatórios não esteroidais mais utilizados, destacam-se o nimesulida e o ibuprofeno, que serão detalhados nos próximos itens.

2.1.1 Nimesulida

O nimesulida (N-(4-Nitro-2-fenoxifenil) metanossulfonamida) é um AINE seletivo de COX-2 e apresenta forma molecular $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ (CARVALHO, 2010 *apud* SOUSA; ARAÚJO NETO; PARTATA, 2016), sendo sua fórmula estrutural apresentada na Figura 2. Esse fármaco se trata de um pó cristalino amarelado e apresenta polimorfismo. Além disso, contém uma massa molar de $308,311 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ e um caráter de ácido fraco, que se deve à presença do grupo metanossulfonamida, sendo praticamente insolúvel em água ($\cong 0,1\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$), pouco solúvel em etanol e muito solúvel em acetona (RUELA; ARAÚJO; PEREIRA, 2009).

Figura 2 - Fórmula estrutural do nimesulida



Fonte: Dewani *et al.* (2013)

Não obstante suas propriedades antipiréticas e analgésicas, possui um grande poder anti-inflamatório, tornando-se bastante efetivo no tratamento de estados febris, processos inflamatórios relacionados com a liberação de prostaglandinas (notadamente ósseo articulares e musculoesqueléticas) e como analgésico para afecções dentárias e dor pós-operatória (SILVA; MENDONÇA; PARTATA, 2014).

Os autores afirmam ainda, que o nimesulida, possui, também, absorção rápida, atingindo pico de concentração plasmática de média de $3,0$ a $6,5 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ e tempo de meia-vida de 1 a 5 horas. Por sua vez, a eliminação da nimesulida é quase que exclusivamente por meio do metabolismo hepático, sendo metabolizada pelas enzimas do citocromo P450, em que cerca de 98% da dose administrada é eliminada nas primeiras 24 h , principalmente pela urina.

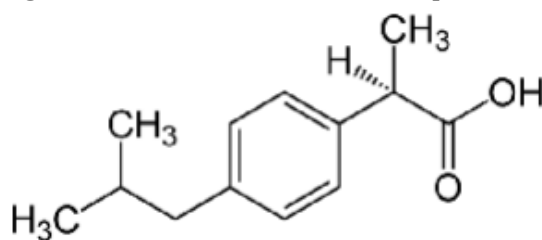
Salienta-se, ainda, que o nimesulida é popularmente usado em diversos países, sendo comercializado de várias formas, como comprimidos, supositórios e gotas. Entre

seus efeitos adversos, está o fato de que sua prolongada utilização pode causar casos graves de lesão no fígado, o que fez com que alguns países reexaminassem o perfil de segurança de sua utilização (TAN; ONG; LAI, 2007).

2.1.2 Ibuprofeno

O ibuprofeno (ácido α -metil-4-(2-metilpropil)benzoacético) é um AINE seletivo de COX- 2 e apresenta forma molecular $C_{13}H_{18}O_2$, sendo sua fórmula estrutural representada pela Figura 3. Esse fármaco possui uma massa molar de $206,28 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ e um caráter ácido fraco, com pKa de 4,9, praticamente insolúvel em água ($\cong 0,1 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$), pouco solúvel em acetato de etila e solúvel nos álcoois (metanol e etanol), clorofórmio e em soluções aquosas de hidróxidos alcalinos (STOYANOVA; VINAROV; TCHOLAKOVA, 2016).

Figura 3 – Fórmula estrutural do ibuprofeno



Fonte: Stoyanova, Vinarov e Tcholakova (2016).

Na temperatura ambiente, o ibuprofeno é encontrado como um pó branco ou quase branco, com cheiro característico (MONTAGNER; JARDIM, 2011) e é indicado para uma série de condições, como o alívio de febre, dores agudas, dores de cabeça, dores musculares e articulares, inflamações dentárias, dor de garganta e outros sintomas associados a gripes e resfriados (STOYANOVA; VINAROV; TCHOLAKOVA, 2016).

Os efeitos adversos que ocorrem com a utilização desse fármaco estão associados às suas características inibitórias da COX: sangramento gastrointestinal, ulcerações, diarreia, vômitos e constipação, tontura, nervosismo, prurido, depressão, sonolência ou insônia. Depois de ingerido, a molécula é absorvida no trato gastrintestinal e o pico de concentração máxima, após serem atingidos os valores de pico plasmático, gira em torno de 3 horas. Além disso, seu tempo de meia-vida é de 1 a 3 horas, podendo ter um papel de atuação de até 12 horas (MORRIS *et al.*, 2010). Salienta-se, ainda, que o ibuprofeno é um dos medicamentos mais consumidos no

mundo, possuindo um volume de produção estimado de 15.000 toneladas por ano (GHAUCH; TUQAN; KIBBI, 2012), comercializado de várias formas, como comprimidos, supositórios e gotas.

2.2 PRESENÇA DE FÁRMACOS NO MEIO AMBIENTE

Apesar de seus benefícios, os fármacos têm sido considerados como micro contaminantes com potenciais efeitos tóxicos (HERNANDO *et al.*, 2006), possuindo efeitos adversos nos ecossistemas aquáticos, mesmo em baixas concentrações (ZIYLAN; INCE, 2011). A Tabela 1 apresenta estudos realizados sobre a toxicidade dos fármacos nimesulida e ibuprofeno.

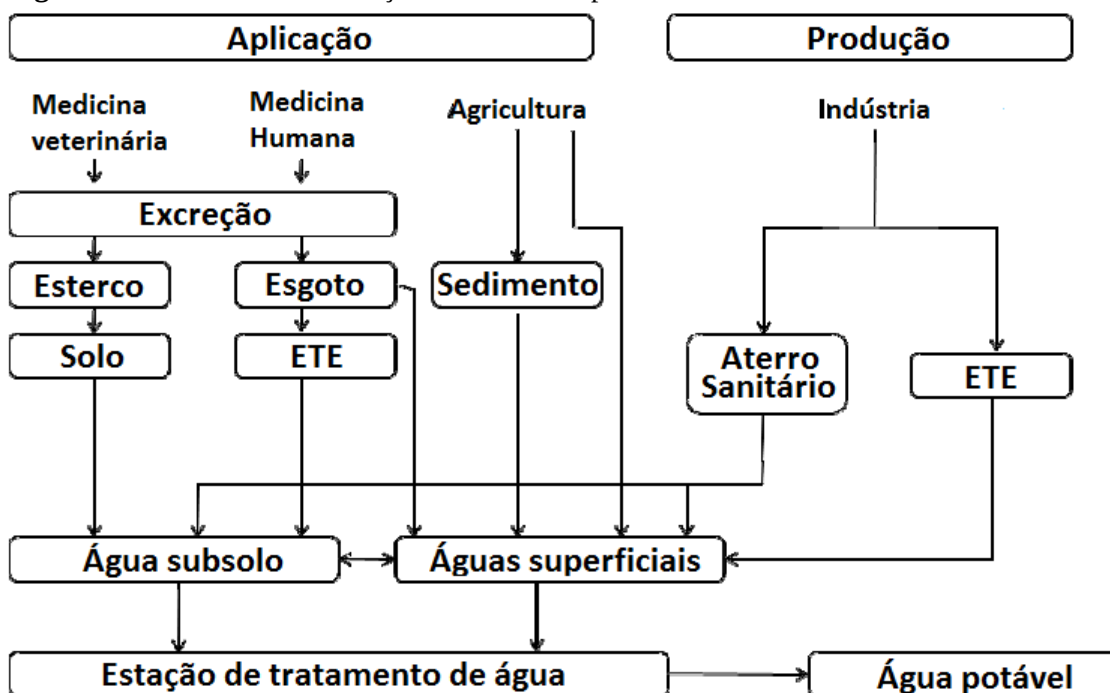
Tabela 1 - Estudos realizados sobre a toxicidade dos fármacos nimesulida e ibuprofeno

Fármaco utilizado	Espécie estudada	Resultados observados	Referência
Nimesulida	Mitocôndrias isoladas de fígado de rato Wistar	A exposição ao fármaco provocou uma transição da permeabilidade mitocondrial.	Ong <i>et al.</i> (2005)
Nimesulida	Mitocôndrias isoladas do fígado de rato Wistar	A exposição ao fármaco provocou, além de uma transição da permeabilidade mitocondrial o 4-hidroxi nimesulida, causou a morte significativa de células HepG2 por necrose.	Freitas <i>et al.</i> (2007)
Ibuprofeno	Mexilhões de água doce (<i>Dreissena polymorpha</i>)	Fragmentação do DNA e porcentagem aumentada de apoptose quando expostos a concentrações superiores a 450 mg.L ⁻¹ .	Parolini <i>et al.</i> (2009)
Ibuprofeno	Mexilhão-zebra (<i>Dreissena polymorpha</i>)	Modulação de enzimas antioxidantes e uma diminuição da estabilidade da membrana lisossomal quando expostos a concentrações entre 2 e 8 mg.L ⁻¹ do fármaco.	Parolini <i>et al.</i> (2010)
Ibuprofeno	Catfish (<i>Ictalurus punctatus</i>)	Acúmulo do fármaco no plasma do peixe.	Nallani <i>et al.</i> (2011)
Ibuprofeno	Molusco marinho <i>Ruditapes philippinarum</i>	Exibiu significantes alterações imunológicas após 7 dias de exposição a concentrações entre 500 e 1000 mg.L ⁻¹ do fármaco.	Matozzo <i>et al.</i> (2012)
Ibuprofeno	Molusco marinho <i>Ruditapes philippinarum</i>	A exposição durante 7 dias a 100 mg.L ⁻¹ do fármaco provocou mudanças para vários genes envolvidos nos metabolismos do ácido araquidônico, apoptose e inibição da superóxido dismutase.	Milan <i>et al.</i> (2013).
Nimesulida e ibuprofeno	Mexilhões <i>Mytilus galloprovincialis</i>	Diminuição da estabilidade da membrana das células dos mexilhões quando expostos aos fármacos.	Mezzelani <i>et al.</i> (2016)
Nimesulida	Crustáceo <i>Gammarus pulex</i>	A exposição ao fármaco produziu mudanças significativas na maioria dos aminoácidos (exceto L-alanina), tais como inosina, uridina e outros metabólitos, Incluindo hipoxantina, riboflavina e timidina.	Gómez-Canela <i>et al.</i> (2016)

Além do seu efeito individual, a ecotoxicidade dos fármacos pode ser aumentada consideravelmente quando essa está presente na mistura com outros AINE (CLEUVERS, 2004), evidenciando, assim, a importância do tratamento desses compostos.

Entretanto, esses contaminantes têm sido encontrados não só em efluentes, como também em águas superficiais e subterrâneas (MANSOUR *et al.*, 2016). Grande parte da contaminação de fármacos presente em águas se deve ao lançamento de esgotos domésticos e aos resíduos gerados pela indústria farmacêutica e por hospitais, mesmo quando existe estação de tratamento de efluentes (ETE), com processos convencionais. Por sua vez, tais resíduos no ambiente comprometem a qualidade dos recursos hídricos (MASSARO, 2011). Na Figura 4, podem ser observadas as principais fontes de contaminação e destino dos produtos farmacêuticos no meio ambiente.

Figura 4 - Fontes de contaminação e destino dos produtos farmacêuticos no meio ambiente



Fonte: Adaptado de Santos; Homem (2011).

Estudos recentes têm demonstrado tal preocupação com o destino desses contaminantes. He *et al.* (2017) propuseram minimizar os riscos potenciais dos resíduos farmacêuticos no ambiente enfatizando o controle das fontes de poluição dos AINE, promovendo uma eliminação segura de medicamentos, verificando áreas de alto risco de poluição por esse tipo de compostos e identificando os que possuem alta prioridade para serem monitorados no ambiente. Archer *et al.* (2017) recomendam que alguns

AINE, dentre eles o ibuprofeno, sejam considerados como contaminantes emergentes prioritários para a monitorização ambiental, devido à sua detecção e persistência nas águas.

Uma vez que foi constatada a presença de fármacos nas diferentes matrizes ambientais, é necessário dispor de técnicas capazes de identificar e quantificar esses poluentes (LÓPEZ-SERNA *et al.*, 2010).

2.3 TÉCNICAS DE IDENTIFICAÇÃO E ANÁLISE DE FÁRMACOS

Entre os analitos mais estudados pela comunidade científica, se encontram os princípios ativos de fármacos (SILVA; COLLINS, 2011), em que, para realização de análises desses compostos em matrizes aquosas, são utilizados métodos analíticos, cujos principais se baseiam na cromatografia (TORRES *et al.*, 2012), sendo usualmente empregado etapas de preparo dessas amostras (WANG; LI, 2015).

No que diz respeito à avaliação da eficiência no processo de tratamento, a medida de carbono orgânico total (COT) é muito empregada em análises de águas limpas e efluentes, pois descreve a quantidade de carbono orgânico que pode ser oxidado a CO₂ (NAGEL-HASSEMER *et al.*, 2012). Sendo assim, faz-se necessário conhecer as técnicas analíticas empregadas em análises de compostos farmacêuticos.

2.3.1 Cromatografia

A cromatografia foi descoberta como técnica analítica pelo botânico russo Mikhael Semenovitch Tswett, em 1906 (GILBERT, 2013). Trata-se de um método analítico, físico-químico, pelo qual misturas complexas podem ser separadas e identificadas. Esse método é composto por duas fases imiscíveis, as quais recebem o nome de fase estacionária, responsável por reter os componentes da amostra que se deseja separar; e fase móvel, responsável por carregá-los durante o processo de identificação (GUIMARÃES; COLLINS, 1993).

Para análise de fármacos, com o intuito de abranger as características do analito, como a solubilidade e o grau de pureza, é comum empregar a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) com métodos que operam em fase reversa. Por sua vez, essa se diferencia da fase normal, pois emprega uma fase estacionária menos polar, e uma móvel mais polar. Esses métodos, geralmente, são utilizados empregando solventes

como metanol, água e acetonitrila para a fase móvel; e matrizes formadas à base de sílica empregando grupos C18, que funciona como um suporte, para a fase estacionária (SILVA; COLLINS, 2011; MALDANER; COLLINS; JARDIM, 2010).

Alguns trabalhos têm empregado a CLAE com detecção de ultravioleta (CLAE-UV) na identificação e na quantificação de compostos farmacêuticos em diferentes matrizes. Por exemplo, Emhofer *et al.* (2017) utilizaram tal cromatografia para análise de drogas parentais em extratos de *Lepidium sativum* cultivado em meio aquoso contendo (4) anti-inflamatórios e Kaur *et al.* (2013) que analisaram a clozapina em plasma humano utilizando coluna C18.

Patrolecco *et al.* (2013), por sua vez, analisaram nove (9) fármacos, entre eles o ibuprofeno, em água. Por outro lado, Paranthaman, Sudha e Kumaravel (2012) utilizaram a técnica CLAE-UV para análise de um fungicida, Carbendazim, em laranja e produtos à base de fruta, bem como outros vegetais *in natura*. Enquanto isso, Aguilar-Arteaga *et al.* (2010) analisaram quatro (4) anti-inflamatórios, entre eles o ibuprofeno, em efluentes.

Sob essa perspectiva, quando encontrado o método adequado para avaliação, geralmente, é necessário realizar uma extração e/ou uma pré-concentração dos analitos presentes nas amostras líquidas, sendo comum o emprego de extração em fase sólida (EFS) (MAGNÉR; FILIPOVIC; ALSBERG, 2010).

2.3.2 Extração em fase sólida

As técnicas de extração têm como objetivo reduzir interferentes da matriz e/ou concentrar compostos de interesse a níveis detectáveis pelos instrumentos de análises utilizados (KOLE *et al.*, 2011).

Os principais métodos de extração são a extração líquido-líquido (ELL) e a extração em fase sólida (EFS). Na ELL, a eficiência depende da afinidade do soluto pelo solvente de extração, da razão das fases e do número de extrações, possuindo, assim, desvantagens como: 1) o uso de volumes relativamente grandes de amostras e de solventes; e 2) a presença de impurezas do solvente que, ao serem concentradas junto com a amostra, podem levar a formação de emulsões. Assim, devido a essas desvantagens, tem sido mais utilizada a EFS, que consegue reduzir o nível de interferentes na amostra, minimizar o volume a ser analisado após a etapa de

concentração do analito, além de servir como filtro, removendo os particulados da matriz analisada (WANG; LI, 2015).

Não obstante, essa última técnica pode ser utilizada ao empregar cartuchos recheados que necessitam de pequenas quantidades de solventes, sendo encontrados nas formas de barril ou seringa e adsorventes. Sendo assim, a EFS é muito utilizada na determinação de fármacos quando combinada com as técnicas de cromatografia, uma vez que consegue isolar o analito e diminuir a quantidade de interferentes presentes na amostra (SILVA; COLLINS, 2011).

Entretanto, ainda que feita a escolha do melhor método analítico e das técnicas de pré-tratamento da amostra a serem empregadas, é necessário realizar o procedimento de validação da metodologia para que o método analítico possa ser considerado adequado e confiável (INMETRO; ANVISA, 2012). O processo de validação tem sido utilizado em métodos cromatográficos para detecção e quantificação de diferentes classes de poluentes, como fármacos e compostos fenólicos (NAPOLEÃO *et al.*, 2015; ZAIDAN *et al.*, 2013).

2.3.3 Validação de metodologia

A validação de um método analítico é de fundamental importância, pois é a comprovação, por meio do fornecimento de evidência objetiva, de que os requisitos específicos para um determinado uso pretendido são atendidos. Dessa forma, essa tem por finalidade garantir, por meio dessas evidências, que o método não normalizado desenvolvido seja capaz de atender às exigências das aplicações analíticas, assegurando a confiabilidade dos resultados. Assim sendo, a validação assegura a credibilidade ao método, podendo, esse, ser utilizado em análises rotineiras (INMETRO, 2012).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e o Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial (INMETRO) são as agências credenciadas para verificar a competência de laboratórios de ensaios. Esses órgãos disponibilizam guias para procedimento de validação de métodos analíticos respectivamente, a Resolução da ANVISA nº 27, de 17 maio de 2012 e o documento INMETRO DOQ-CGCRE-008, Revisão 04 – JUL/2011. Dentre os variados parâmetros empregados no processo de validação merecem destaque: linearidade, precisão, exatidão, limite de quantificação (LQ) e limite de detecção (LD) (ANVISA, 2012; INMETRO, 2011).

2.3.4 Análise de carbono orgânico total

Quando se deseja conhecer a eficiência de um processo de tratamento de contaminantes orgânicos é necessário avaliar a matéria orgânica presente na amostra para, assim, conhecer sua taxa de mineração. Essa análise é conhecida como análise de carbono orgânico total (COT), na qual o termo carbono orgânico total se refere aos vários tipos de carbono orgânicos que podem estar presentes na água (CLEMENTINO; ROLIM NETO; ALENCAR 2008).

Segundo os mesmos autores, para a análise de COT, podem ser aplicados dois tipos de métodos: o direto e o indireto. No primeiro, é medida a quantidade de CO₂, obtida por meio da conversão de todas as diferentes formas de carbono. Por sua vez, no método indireto, os valores de COT são obtidos pelas quantidades analisadas do carbono total (CT) subtraídas pelas quantidades do carbono inorgânico total (CIT). Esses valores de CIT são encontrados pela acidificação da amostra e, em seguida, são quantificados, enquanto que a quantidade de CT é encontrada pela oxidação química. A Tabela 2 apresenta trabalhos que utilizaram a análise de COT para avaliação do tratamento de fármacos.

Tabela 2 - Trabalhos que utilizaram análise de COT para avaliação do tratamento de fármacos.

Fármaco estudado	Referências
Dipirona	Pérez-Estrada <i>et al.</i> (2007) e Giri e Golder (2014)
Metoprolol	Romero <i>et al.</i> (2016)
Sulfatiazol	Batista e Nogueira (2012) e Velásquez <i>et al.</i> (2014)
Paracetamol	Trovó, Melo e Nogueira (2008) e Trovó <i>et al.</i> (2012)
Ibuprofeno	Méndez-Arriaga, Esplugas e Giménez (2010) e Afonso-Olivaresa <i>et al.</i> (2016)
Amoxicilina	Trovó, Melo e Nogueira (2008) e Trovó <i>et al.</i> (2011)
Diclofenaco	Ravina <i>et al.</i> (2002) e Perisic <i>et al.</i> (2016)
Nimesulida	Moreira <i>et al.</i> (2016)

Dessa forma, observa-se que a determinação de COT é um fator importante, pois descreve a quantidade de carbono orgânico que pode ser oxidado a CO₂ (NAGEL-HASSEMER *et al.*, 2012), avaliando assim, a qualidade da água e a eficiência dos sistemas de tratamento aplicados na remoção de contaminantes.

2.4 MÉTODOS DE TRATAMENTOS APLICADOS NA REMOÇÃO DE CONTAMINANTES

Os métodos tradicionais para o tratamento de contaminantes em efluentes podem ser divididos entre métodos biológicos, físicos, químicos e físico-químicos. O primeiro pode ser separado em biológico aeróbio e biológico anaeróbio (CARDOSO FILHO; AMORIM, 2011), quando se trata de uma amostra biodegradável, sua utilização é economicamente mais viável que os outros tratamentos. Normalmente, os processos que ocorrem em ecossistemas microbianos são regidos por uma vasta quantidade de micro-organismos diferentes (TURGAY *et al.*, 2011).

Porém, para alguns efluentes, os micro-organismos não podem degradar o composto totalmente, ocorrendo que, muitas vezes, o composto é transformado em subprodutos mais tóxicos. Nesses casos, os tratamentos biológicos são pouco atraentes (RAMYA; ANUSHA; KALAVATHY, 2008).

Por sua vez, os processos físicos podem ser divididos em: separação de fases (sedimentação, decantação, filtração), transição de fases (destilação, evaporação e cristalização), transferência de fases (adsorção) e separação molecular (ultrafiltração, osmose reversa, diálise). Entretanto, não degradam ou eliminam os contaminantes, mas apenas transferem para uma nova fase. Nesta nova fase o problema persiste, pois os poluentes encontram-se concentrados, sem serem efetivamente degradados (BRITO; SILVA, 2012).

Já aos processos químicos (coagulação-floculação, precipitação química, cloração, neutralização ou correção do pH e oxidação) são adicionados produtos químicos para aumentar a eficiência da remoção. Baseiam-se na oxidação dos contaminantes pela reação com oxidantes fortes, porém na maioria dos casos a utilização deste tipo de tratamento não promove a mineralização completa dos contaminantes a CO₂, havendo a formação de uma grande variedade de subprodutos de degradação (MELO *et al.*, 2009).

Sob essa perspectiva, nota-se que os tratamentos convencionais nem sempre apresentam uma boa eficiência na remoção/degradação dos contaminantes (YUAN *et al.*, 2013). Assim, se faz importante avaliar e aplicar sistemas alternativos capazes de promover a degradação de poluentes persistentes e refratários. Nesse ínterim, tem merecido destaque os processos oxidativos avançados.

2.5 PROCESSOS OXIDATIVOS AVANÇADOS

Os processos oxidativos avançados (POA) constituem uma classe de técnicas que visa minimizar o impacto causado ao meio ambiente, uma vez que é capaz de atuar degradando diferentes tipos de poluentes. A degradação desses poluentes ocorre pela liberação de espécies altamente oxidantes, em geral, radicais hidroxila (ARAÚJO *et al.*, 2016).

As espécies ativas reagem com as moléculas, dando início a uma série de reações de degradação, provocando, assim, a mineralização da matéria orgânica a dióxido de carbono, água e íons inorgânicos, conseguindo, portanto, minimizar o impacto causado à natureza (FINK; DROR; BERKOWITZ, 2012). Desse modo, os POA vêm se destacando no tratamento de efluentes líquidos (AGULLÓ-BARCELÓ *et al.*, 2013). Os sistemas típicos de processos oxidativos avançados estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 - Sistemas típicos de processos oxidativos avançados

Processo	Homogêneo	Heterogêneo
Com irradiação	O ₃	TiO ₂ /BiPO ₄ /H ₂ O ₂ /UV
	H ₂ O ₂ /UV	BiPO ₄ /H ₂ O ₂ /UV
	O ₃ / H ₂ O ₂ /UV	TiO ₂ /O ₂ /UV
	Foto-Fenton	TiO ₂ /H ₂ O ₂ /UV
Sem irradiação	O ₃ /HO ⁻	O ₃ /catalisador sólido
	O ₃ / H ₂ O ₂	Eletro-Fenton
	Fenton	

Fonte: Fioreze; Santos; Schmachtenberg (2014).

Conforme demonstrado na Tabela 3, os POA podem ser divididos em heterogêneos (quando existe presença de catalisadores sólidos) e homogêneos (quando não há catalisadores sólidos) (KLAMERTH *et al.* 2010), destacando-se o processo H₂O₂/UV, pela solubilidade do H₂O₂ em água, geração de dois radicais ·OH por molécula de H₂O₂ fotolisada, estabilidade térmica, procedimentos de operações simples e inexistência de problemas de transferência de massa (FIOREZE; SANTOS; SCHMACHTENBERG, 2014), e os processos Fenton e foto-Fenton, pois convertem uma gama ampla de poluentes em subprodutos biodegradáveis, além de serem considerados processos simples realizado em baixas temperaturas e pressão atmosférica (TAMIMI *et al.*, 2008).

2.5.1 Processos Fenton e foto-Fenton

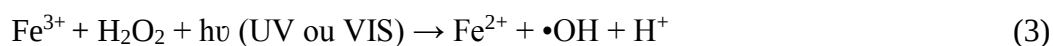
O processo Fenton foi descrito pela primeira vez em 1894, por H. J. Fenton, ao ser relatado que o peróxido de hidrogênio poderia ser ativado por íons ferro na oxidação do ácido tartárico. Por sua vez, tal processo corresponde à formação de radical hidroxila ($\bullet\text{OH}$), partindo da mistura de peróxido de hidrogênio e de soluções de sais capazes de liberar íons ferrosos, conforme descrito na Equação 1 (GAMA, 2012).



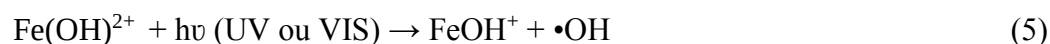
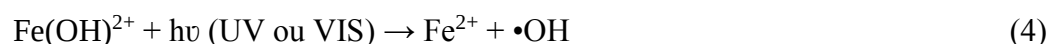
Sendo aplicado na degradação de uma extensa variedade de poluentes orgânicos persistentes (TAMIMI *et al.*, 2008), os processos Fenton e Foto-Fenton são capazes de converter poluentes em subprodutos biodegradáveis (PATEL; RESHMA, 2013). Porém, na ausência de luz (Equação 2), ocorre uma queda de eficiência no processo (MACHULEK *et al.*, 2012).



Os complexos de Fe^{3+} atrapalham a regeneração do Fe^{2+} , ocasionando o fim do processo de mineralização (KHAMARUDDIN; BUSTAM; OMAR, 2011). Dessa forma, para melhorar a eficiência do processo, se emprega, combinado com os reagentes de Fenton, a radiação UV. Esta radiação pode ser de duas fontes: natural, como a luz solar, ou artificial, como ocorre ao empregar lâmpadas brancas, conforme descrito na Equação 3 (MACHULEK *et al.*, 2012).



Segundo Machulek *et al.* (2012), a partir da Equação 3, tem-se a descrição do processo foto-Fenton, o qual, na presença de peróxido, atua na foto-redução de íons férricos, produzindo o radical hidroxila. Aumentando, assim, a eficiência na degradação dos compostos orgânicos devido à contínua regeneração de Fe^{+2} pela foto-redução do Fe^{3+} . Além disso, considerando a formação de complexos aquosos de Fe^{3+} , formados a partir do íon Fe^{2+} , ocorre um processo de regeneração, produzindo radicais hidroxilas, conforme demonstrado nas Equações 4 e 5.



A análise das Equações 4 e 5 permite verificar que a concentração de peróxido de hidrogênio e de ferro estão diretamente ligadas à taxa de degradação. Alguns trabalhos que utilizaram o processo foto-Fenton para tratamento de fármacos estão listados na Tabela 4.

Tabela 4 - Trabalhos que utilizaram o processo foto-Fenton para tratamento de fármacos

Fármaco estudado	Condições experimentais	Resultados observados	Referência
[Ibuprofeno] = 180 mg.L ⁻¹	Água destilada Temperatura $\cong$ 30°C pH = 3 [H ₂ O ₂] = 1000 mg.L ⁻¹ [Fe ²⁺] = 67 mg.L ⁻¹ Tempo de reação = 60 min	Conversão de 40% do COT.	Méndez-Arriaga, Esplugas e Giménez. (2010)
[Amoxicilina] = 50 mg.L ⁻¹	Água destilada Temperatura $\cong$ 30°C pH = 2,8 [H ₂ O ₂] = 120 mg.L ⁻¹ [Fe ²⁺] = 2,8 mg.L ⁻¹ Tempo de reação = 60 min	Conversão de 30% de COT	Trovó <i>et al.</i> (2011)
[Paracetamol] = 50 mg.L ⁻¹	Água destilada Temperatura $\cong$ 25°C pH = 2,8 [H ₂ O ₂] = 120 mg.L ⁻¹ [Fe ²⁺] = 2,8 mg.L ⁻¹ Tempo de reação = 300 min	Conversão de 79% do COT	Trovó <i>et al.</i> (2012)
[Sulfatiazol] = 12 mg.L ⁻¹	Água destilada Temperatura $\cong$ 25°C pH 3 [H ₂ O ₂] = 761 mg.L ⁻¹ [[Fe ²⁺] = 126 mg.L ⁻¹ Tempo de reação = 5 min	Conversão de 2,78% do COT	Giri e Golder (2014)
[Sulfatiazol] = 0,0014 mg.L ⁻¹	Água destilada Temperatura $\cong$ 25°C pH = 3 [H ₂ O ₂] = 0,04 mg.L ⁻¹ [Fe ²⁺] = 0,003 mg.L ⁻¹ Tempo de reação = 60 min	Conversão de 30% do COT	Velásquez <i>et al.</i> (2014)
[Metoprolol] = 50 mg.L ⁻¹	Água destilada Temperatura $\cong$ 25°C pH = 3 [H ₂ O ₂] = 150 mg.L ⁻¹ [Fe ²⁺] = 10 mg.L ⁻¹ Tempo de reação = 90 min	Conversão de 81,2% do COT	Romero <i>et al.</i> (2016)
Efluente de laboratório farmacêutico	Água destilada Temperatura $\cong$ 25°C pH = 2,7 [H ₂ O ₂] = 2500 mg.L ⁻¹ [Fe ²⁺] = 20 mg.L ⁻¹ Tempo de reação = 120 min	Conversão de cerca de 80% da matéria orgânica,	Exposito <i>et al.</i> (2016)

Pela Tabela 4, pode-se observar a utilização de temperatura de 25 e 30 °C, pois segundo Neyens *et al.* 2003, temperaturas acima de 45°C não são viáveis no tratamento de efluentes, uma vez que leva a decomposição do peróxido de hidrogênio em água e oxigênio.

2.5.2 Processo UV/H₂O₂

A aplicação do peróxido de hidrogênio isoladamente no tratamento de efluentes apresenta uma baixa taxa de reação, todavia, ao combinar com irradiação ultravioleta, a degradação é muito mais eficiente. Esse fato ocorre porque, com a presença da radiação ultravioleta (UV), a taxa de geração de radicais livres é aumentada significativamente (RIBEIRO *et al.*, 2015).

No processo UV/H₂O₂, primeiramente, o efluente é misturado com H₂O₂ e, em seguida, é submetido à radiação ultravioleta. Essa radiação, por sua vez, promove a fissão hemolítica do peróxido de hidrogênio em radicais hidroxilas •OH (ARAÚJO *et al.*, 2016), conforme demonstrado na Equação 6.



Sendo assim, ocorre a promoção da oxidação de forma mais energética, pois, conforme a Tabela 5, o potencial de oxidação do •OH é +2,730 V e o peróxido de hidrogênio igual a +1,776V (ASGHAR *et al.*, 2015).

Tabela 5 - Potencial oxidativo de alguns oxidantes em meio aquoso

Espécie	Reação eletroquímica	Potencial oxidativo (V)
Flúor	$\text{F}_2 + 2 \text{H}^+ + 2\text{e} \leftrightarrow 2 \text{HF}$	3,053
Radical hidroxil	$\bullet\text{OH} + \text{H}^+ + \text{e} \leftrightarrow \text{H}_2\text{O}$	2,730
Oxigênio atômico	$\text{O}(\text{g}) + 2 \text{H}^+ + 2\text{e} \leftrightarrow \text{H}_2\text{O}$	2,410
Ozônio	$\text{O}_3 + 2 \text{H}^+ + 2\text{e} \leftrightarrow \text{O}_2 + \text{H}_2\text{O}$	2,076
H₂O₂	$\text{H}_2\text{O}_2 + 2\text{H}^+ + 2\text{e} \leftrightarrow 2 \text{H}_2\text{O}$	1,776
Permanganato	$\text{MnO}_4^- + 4 \text{H}^+ + 3\text{e} \leftrightarrow \text{MnO}_2 + 2 \text{H}_2\text{O}$	1,679
Cloro	$\text{Cl}_2 + 2\text{e} \leftrightarrow 2 \text{Cl}^-$	1,358
Ácido hipobromoso	$\text{HBrO} + \text{H}^+ + 2\text{e} \leftrightarrow \text{Br}^- + \text{H}_2\text{O}$	1,331
Dióxido de cloro	$\text{ClO}_2 + \text{H}^+ + \text{e} \leftrightarrow \text{HClO}_2$	1,277
Bromo	$\text{Br}_2 + 2\text{e} \leftrightarrow 2 \text{Br}^-$	1,087
Iodo	$\text{I}_2 + 2\text{e} \leftrightarrow 2 \text{I}^-$	0,535

Fonte: Nogueira *et al.* (2007).

Porém, segundo Nogueira *et al.* (2007), em um meio com excesso de peróxido e altas concentrações de •OH, há a tendência de existirem reações competitivas que produzem um efeito inibitório para a degradação, pois os radicais •OH são suscetíveis de recombinarem ou de reagirem (Equações 7 a 9):





Na Tabela 6 estão contidos alguns trabalhos que utilizaram o processo UV/H₂O₂ para tratamento de fármacos.

Tabela 6 - Trabalhos que utilizaram o processo UV/H₂O₂ para tratamento de fármacos

Fármaco estudado	Condições experimentais	Resultados observados	Referência
[Metoprolol] = 342 mg.L ⁻¹	Água destilada Temperatura $\cong$ 25°C pH = 10 [H ₂ O ₂] = 221 mg.L ⁻¹ Tempo de reação = 120 min	Degradação de 98% do fármaco.	Rivas <i>et al.</i> , (2010)
[Cabarmazepina] = 5 mg.L ⁻¹	Água destilada pH = 11 [H ₂ O ₂] = 34 mg.L ⁻¹ Tempo de reação = 90 min	Degradação de 82,6% do fármaco	Deng <i>et al.</i> , (2013)
[Norfloxacin] = 15 mg.L ⁻¹	Água destilada pH = 10 [H ₂ O ₂] = 71,4 mg.L ⁻¹ Tempo de reação = 60 min	Degradação de 90% do fármaco	Santos <i>et al.</i> , (2015)
Mistura de 23 fármacos (dentre eles o ibuprofeno)	Água destilada Temperatura $\cong$ 25°C [H ₂ O ₂] = 19,8 mg.L ⁻¹ Tempo de reação = 45 min	Conversão de 30% do COT	Afonso-Olivaresa <i>et al.</i> (2016)
Mistura de fármacos (antipirina, cafeína, carbamazepina, ciprofloxacina e sulfametoxazol)	Água destilada Temperatura $\cong$ 25°C [H ₂ O ₂] = 3 mg.L ⁻¹ Tempo de reação = 120 min	Observaram que quando se utilizou apenas H ₂ O ₂ a degradação da mistura atingiu cerca de 10%. Quando se aplicando apenas UV, observou-se degradação foi de 67% da mesma mistura.	Miralles-Cuevas <i>et al.</i> (2017)

Pela Tabela 6, pode-se observar a eficiência do processo tanto para fármacos isolados quanto em mistura. Segundo Mohapatra *et al.* 2014, mesmo comprovada a eficácia dos POA, é imprescindível avaliar e detectar os intermediários formados, ou ainda, a toxicidade apresentada e os impactos causados por tais componentes no ambiente.

2.6 MODELAGEM CINÉTICA

A modelagem cinética permite estudar caminhos de reações favoráveis. Na busca por melhores condições para degradação dos poluentes presentes no meio, os processos de degradação fotocatalíticos, em geral, tendem a seguir uma cinética de pseudo primeira ordem. Nessa, a relação entre $\ln(C/C_0)$ e o tempo é aproximadamente linear, sendo C e C_0 as concentrações do poluente no instante t e no tempo $t = 0$, respectivamente (SOUZA, *et al.*, 2008). Assim, sua cinética proposta para degradação é descrita pela Equação 10 (SERPONE; EMELINE, 2002 *apud* BUTH, 2009).

$$r = \frac{kKC}{1+KC} \quad (10)$$

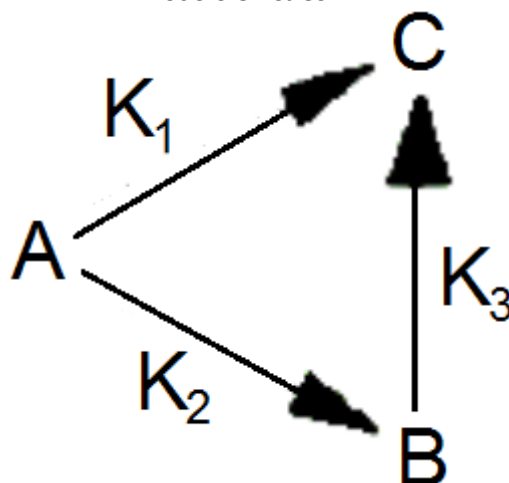
A partir do exposto, tem-se que r é a taxa de oxidação fotocatalítica, κ é a constante da taxa de oxidação, K é a constante de adsorção e C é a concentração do substrato orgânico. Por sua vez, Ravina, Campanella e Kiwi (2002) descreveram a degradação de um AINE (o diclofenaco) utilizando cinética de pseudo primeira ordem. Em seu estudo, estes autores empregaram o processo Fenton em foto-reator e mostrou uma relação linear entre a concentração de COT e o tempo, na qual o estudo do comportamento da degradação do fármaco sugeriu uma cinética de primeira ordem.

No que diz respeito ao processo de mineralização, o processo de degradação apresentou um acentuado declive inicial, seguido de uma conversão mais lenta no final do processo, o que se deve a uma difícil clivagem da ligação C-N, existente no fármaco (RAVINA *et al.*, 2002).

Não obstante, um modelo que se ajusta bem para processos homogêneos que dependem da concentração de três componentes é o modelo cinético agrupado (*Lumped Kinetic Model-LKM*). Empregado por Napoleão (2011, 2015), Napoleão *et al.* (2013) e Zaidan (2015), tal modelo descreve o perfil da concentração residual total, em termos de carbono, contida na fase líquida.

Segundo descrito por Napoleão (2011), é possível reescrever o modelo cinético agrupado para oxidação avançada de componentes, conforme o esquema representado pela Figura 5.

Figura 5 – Mecanismo reacional proposto para predição do modelo cinético



Fonte: Napoleão (2011)

Sob essa perspectiva, a espécie “A” engloba o contaminante inicial (fármacos) e os intermediários susceptíveis a oxidação (não refratários); a “B” representa todas as espécies orgânicas refratárias decorrentes da oxidação de “A”; e a “C” envolve todo o dióxido de carbono formado da oxidação completa das espécies orgânicas (mineralização completa, $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$) (NAPOLEÃO, 2011).

Considerando os referidos grupos, tem-se que: C_A : Concentração em carbono residual dos fármacos mais intermediários não refratários; e C_B : Concentração em carbono dos intermediários refratários. Desse modo, ainda segundo Napoleão (2011), C_A e C_B podem ser expressas conforme as Equações 11 e 12 e representam as concentrações de carbono residuais relativas à concentração de carbono orgânico total no tempo zero (COT_0):

$$C_A = \frac{\text{[Carbono dos fármacos mais intermediários não refratários]}}{[\text{COT}_0]} \quad (11)$$

$$C_B = \frac{\text{[Carbono de intermediários refratários]}}{[\text{COT}_0]} \quad (12)$$

Zaidan (2015), Azevedo, Aquino Neto e Dezotti (2006) utilizaram o modelo para avaliar a cinética de degradação para o fenol. Em seus resultados observaram que a constante de velocidade k_1 (correspondente à transformação do fenol em compostos intermediários) é geralmente maior do que a constante k_2 (relativa à transformação dos

compostos intermediários em substratos finais), concluindo os autores que este fenômeno é uma característica de alguns processos oxidativos.

Por outro lado, Napoleão (2015) utilizou o modelo para estudo da degradação do efluente oriundo de uma estação de tratamento de uma indústria farmacêutica após submissão ao processo Foto-Fenton Like. A autora observou em seus resultados que as constantes de velocidade k_1 e k_2 são bem maiores que a constante k_3 , concluindo que a mineralização dos intermediários não refratários apresenta uma taxa de reação muito reduzida em comparação às demais reações envolvidas.

2.7. TOXICIDADE

Uma vez conhecendo o modelo que se ajusta aos processos de degradação e a concentração de intermediários formados, se faz importante estudar a toxicidade dessas amostras, pois segundo Ganiyu *et al.*, (2015) os intermediários formados na utilização dos POA, pode levar a formação de compostos que apresentam maior ou menor toxicidade, quando comparado ao fármaco original.

Dessa forma, os testes de toxicidade complementam as análises químicas, pois fornecem uma resposta global da amostra, identificando possíveis efeitos da mistura dos produtos formados (PARKER *et al.*, 2017).

Segundo a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) as bactérias, ouriços do mar, os peixes e vegetais são os organismos mais empregados para indicar a toxicidade de diferentes matrizes ambientais. Sendo possível por meio destes avaliar a concentração máxima que não causa nenhum efeito aos organismos testes, o que permite estabelecer limites máximos aceitáveis de poluentes (BAYDUM, 2012).

Dentre os organismos empregados para indicar a toxicidade, vem se destacando o uso de sementes de plantas, pois apresentam vantagens como: custos mínimos de manutenção, não possui sazonalidade, podem ser facilmente compradas em massa, permanecem viáveis há muito tempo e possuem uma germinação rápida. Em que, para avaliação da toxicidade de matrizes ambientais, a mais recomendada é *Lactuca sativa* (alface) (PRIAC; BADOT; CRINI, 2017).

Alguns autores realizaram estudos sobre a exposição das sementes de alface ao contaminante ibuprofeno. Rede *et al.* (2016) mostraram que para um solo Contaminado com ibuprofeno em uma concentração de $3 \mu\text{g.g}^{-1}$ não houve efeito na porcentagem de germinação das sementes. No entanto, para o alongamento da raiz notou-se uma

diminuição entorno de 50%. Já Schmidt e Redshaw (2015), utilizando uma concentração de $1,0 \text{ mg.L}^{-1}$ de ibuprofeno, observaram que quase todas as sementes de *Lactuca sativa* não atingiram o estágio de germinação após sete dias de exposição.

Estudo sobre a evolução da toxicidade em função do tempo de degradação via POA foi realizado por Méndez-Arriaga, Esplugas e Giménez (2008), os autores constataram que, frente a *Vibrio fischeri* (uma espécie de bactéria marinha), a toxicidade começa a diminuir a partir dos 120 minutos de degradação. Estes estudos foram realizados utilizando 200 mg.L^{-1} de ibuprofeno e ao empregar fotocatalise heterogênea utilizando uma concentração de 1000 mg.L^{-1} de dióxido de titânio e radiação ultravioleta.

3. METODOLOGIA

Para realizar a análise dos fármacos nimesulida e ibuprofeno foi utilizada cromatografia líquida de alta eficiência, a qual foi previamente validada para posterior utilização. Para uma melhor avaliação da eficiência desses processos H_2O_2 /UV e foto-Fenton a conversão da matéria orgânica foi medida via carbono orgânico total. Técnica esta utilizada para acompanhamento cinético de degradação. Por fim, avaliou-se a toxicidade dos compostos antes e após o tratamento de polimento, conforme descrito nos itens a seguir.

3.1 ANÁLISE DOS FÁRMACOS EM SOLUÇÃO AQUOSA

A análise dos compostos foi realizada com a utilização do equipamento de cromatografia líquida de alta eficiência acoplado à espectrometria de ultravioleta (CLAE/UV) da Shimadzu, munido com a coluna ULTRA C18 operando em fase reversa (5 μ m; 4,6 x 250 mm) e detecção de UV/Vis (SPD-20A).

A fase móvel empregada foi composta por uma solução de água acidificada com ácido acético a 10% e acetonitrila em uma razão volumétrica de 65:35. Por sua vez, a temperatura do forno do equipamento foi mantida a $40 \pm 1^\circ\text{C}$ com uma pressão de 51,3 atm e o fluxo de 0,7 mL $\cdot$ min⁻¹. Para a preparação dos padrões, foram utilizados princípios ativos dos fármacos estudados, cujas procedências se encontram descritas na Tabela 7.

Tabela 7 - Procedência dos fármacos: nimesulida e ibuprofeno

Fármaco	Fabricante	Lote	Data de Fabricação	Data de Validade
Nimesulida	Farmácia Escola / UFPE	14052345c	07/13	06/18
Ibuprofeno	Farmácia Escola / UFPE	8370	06/13	11/18

Após a preparação dos padrões, foram determinados os tempos de retenção característico de cada fármaco e, em seguida, construídas as curvas analíticas com faixa de concentração de 0,1 a 1 mg $\cdot$ L⁻¹. Para a validação do método cromatográfico em estudo, foram analisados e determinados os seguintes parâmetros de validação: linearidade (análise com base na determinação do coeficiente de correlação (r)), limite de detecção (LD), limite de quantificação (LQ), precisão e exatidão.

A análise da precisão foi feita com base na determinação do coeficiente de variância (CV), enquanto que a exatidão foi determinada com base no método da recuperação. É importante frisar que a dispersão dos dados foi avaliada conforme os procedimentos disponibilizados pelo INMETRO (2011), utilizando, para cada fármaco, sete (7) curvas com oito (8) diferentes concentrações (100; 80; 70; 60; 50; 40; 20 e 10 mg·L⁻¹). Para tal, foram preparadas duas soluções estoque de 1000 mg·L⁻¹: uma contendo o princípio ativo de nimesulida e outra do ibuprofeno. Essa solução foi preparada com acetonitrila (da marca J.T.Baker) e metanol (da marca J.T.Baker) em uma relação 9:1.

Foi possível, ainda, avaliar a dispersão dos valores utilizando o teste de Grubb's, com o cálculo do $G_{<}$, conforme exposto na Equação 13; e o cálculo do $G_{>}$, destacado na Equação 14 (OLIVEIRA, 2008 *apud* NAPOLEÃO, 2015).

$$G_{<} = \frac{\bar{X} - X_{i_{<}}}{s} \quad (13)$$

$$G_{>} = \frac{\bar{X} - X_{i_{>}}}{s} \quad (14)$$

Nesse caso, $G_{<}$ refere-se ao teste de Grubb's para o menor valor medido; $G_{>}$ é o teste de Grubb's para o maior valor medido; $\bar{X}$ é a média; $X_{i_{<}}$ é a menor medida; e $X_{i_{>}}$ é a maior medida e s a estimativa do desvio padrão. Os valores tabelados para o teste de Grubb's encontram-se dispostos no APÊNDICE D.

3.2 ANÁLISE DO CARBONO ORGÂNICO TOTAL

Já para a análise quantitativa do processo de mineralização do conjunto dos dois fármacos, foi empregada a análise de COT, utilizando um equipamento da Shimadzu. No equipamento, foi utilizado um catalisador ($4 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1} - 25.000 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$), modelo TOC-Vcsh com amostrador OCT e capacidade de quantificar os índices de COT, conforme observado na Equação 15.

$$\text{COT} = \text{CT} - \text{CIT} \quad (15)$$

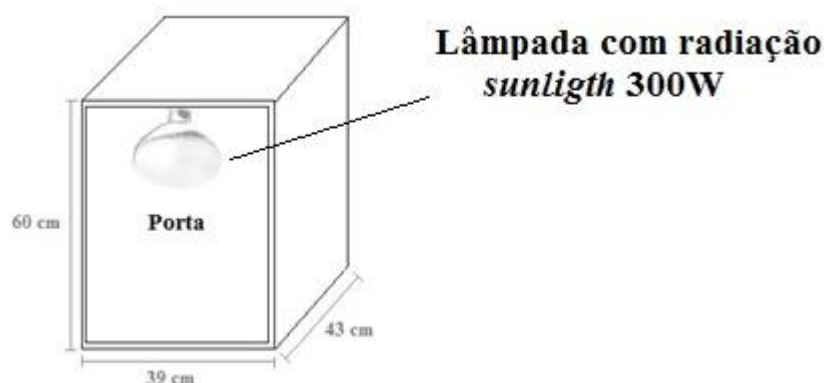
Na Equação 15, tem-se que CT é o carbono total e CIT é o carbono inorgânico total. Dessa forma, para determinar a concentração de CT, a injeção da amostra foi conduzida por um tubo de combustão a 680°C contendo platina suportada em alumina até a sua oxidação catalítica em CO_2 .

No que diz respeito à determinação do CIT, a amostra, após ser injetada, reage com o ácido fosfórico (H_3PO_4) a 25%, ocorrendo a conversão completa do carbono inorgânico em CO_2 . Por sua vez, para a construção da curva analítica de CT e CIT, foram utilizadas amostras de concentrações mais elevadas, diluídas com água ultrapura (Milli-Q) para a obtenção das soluções de concentração mais baixas, com auxílio do diluidor de amostras próprio do equipamento. Assim, foram obtidas as concentrações de CT e CIT e, em seguida, construídas as curvas analíticas (área do pico versus concentração).

3.3 DEGRADAÇÃO DE FARMACOS UTILIZANDO REATOR DE BANCADA

Foram realizados ensaios de degradação em dois processos: $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Fe}^{2+}/\text{UV}$ (reação Foto-Fenton) e $\text{UV}/\text{H}_2\text{O}_2$, em béqueres com capacidade para 80 mL e preenchidos com 50 mL de solução aquosa de água destilada contendo uma mistura com $50 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ de cada fármaco em estudo, utilizando um reator fotocatalítico *sunlight* com dimensões apresentadas na Figura 6, operando com uma lâmpada *ultra-vitalux* 300 W da marca OSRAM.

Figura 6 - Dimensões do reator *sunlight*, com lâmpada de 300W.



Assim, a eficiência dos processos empregados foi avaliada em função do percentual da conversão da matéria orgânica para cada ensaio, nas condições definidas pelo planejamento fatorial.

3.4 DEFINIÇÃO DAS CONDIÇÕES DE TRABALHO

Foi montado um planejamento fatorial de 2^3 com análise do ponto central em triplicata, totalizando onze (11) experimentos. Para isso, foram utilizadas como variáveis independentes: tempo, concentração de H_2O_2 e concentração de íons de ferro, por meio da adição de $FeSO_4 \cdot 7H_2O$.

Os níveis de concentração de íons ferro, de adição de peróxido de hidrogênio e variação do tempo foram determinados com base em dados da literatura, que indicam, para uma concentração entorno de 50 mg.L^{-1} de fármaco, uma concentração entre 2 e 5 mg.L^{-1} de íons ferro (MICHAEL *et al.*, 2010; PÉREZ-ESTRADA *et al.*, 2007; PRIETO-RODRÍGUEZ *et al.*, 2013; RADJENOVIC *et al.*, 2009; TROVÓ *et al.*, 2009; VELOUTSOU; BIZANI; FYTIANOS, 2014).

Para os níveis de adição de peróxido de hidrogênio é indicado uma concentração de peróxido entorno de 5 a 10 vezes maior que a concentração de íons ferro (ELMOLLA; CHAUDHURI, 2010; GIRI; GOLDR, 2014; LUNA *et al.*, 2013; QUIÑONES *et al.*, 2015; VELÁSQUEZ *et al.*, 2014).

Quanto ao tempo, é indicado, para a degradação de fármacos, entre 1 e 3 horas de reação (DENG *et al.*, 2013; EXPOSITO *et al.*, 2016; GUO; XIE; CHEN, 2015; MIRALLES-CUEVAS *et al.*, 2017; NAPOLEÃO, 2011; RIVAS *et al.*, 2010;

ROMERO *et al.*, 2016). A matriz de planejamento utilizada neste trabalho está apresentada na Tabela 8.

Tabela 8 – Matriz de planejamento fatorial 2^3 para o estudo dos processos UV/H₂O₂ e foto-Fenton, sendo os três últimos ensaios análise do ponto central em triplicata.

Ensaio	Tempo (h)	Concentração de H ₂ O ₂ (mg.L ⁻¹)	Concentração de ferro (mg.L ⁻¹)
1	- (1)	- (14)	- (sem adição)
2	+ (3)	- (14)	- (sem adição)
3	- (1)	+ (28)	- (sem adição)
4	+ (3)	+ (28)	- (sem adição)
5	- (1)	- (14)	+ (4,4)
6	+ (3)	- (14)	+ (4,4)
7	- (1)	+ (28)	+ (4,4)
8	+ (3)	+ (28)	+ (4,4)
9	0 (2)	0 (21)	0 (2,2)
10	0 (2)	0 (21)	0 (2,2)
11	0 (2)	0 (21)	0 (2,2)

Observa-se que o menor nível de adição de ferro corresponde ao processo UV/H₂O₂ (ensaios 1 ao 4). Os ensaios foram realizados a uma temperatura de aproximadamente 25 °C e sem ajuste de pH (pH entorno de 6) e colocados juntos dentro do reator em posições aleatórias, de modo que havendo alguma mudança na incidência de radiação, dentro do reator, não interfira de forma significativa nos resultados.

3.5 PREPARAÇÃO DA AMOSTRA E ANÁLISE DOS FÁRMACOS POR CLAE/UV

Para o estudo da degradação dos fármacos separadamente, foram preparadas duas soluções com concentrações de 100 mg.L⁻¹, uma contendo nimesulida e outra contendo ibuprofeno, e então submetidas à degradação no reator *Sunlight* por um período de 6 horas (amostras correspondentes ao último ponto do estudo cinético), nas melhores condições encontrada no planejamento fatorial.

As soluções, antes e depois da degradação, passaram por uma etapa de extração com a utilização da extração sólido-líquido. Para tal procedimento, foram utilizados cartuchos poliméricos *strata-X* operando em fase reversa (500 mg em 6 mL - Allcrom) e uma bomba peristáltica (Wilson) operando a uma vazão igual a 20 mL·min⁻¹.

Por sua vez, a fase estacionária foi condicionada com duas alíquotas de 5 mL de acetonitrila (da marca J.T.Baker), sendo, em seguida, adicionadas duas alíquotas de 5

mL de água ultra-pura. Uma vez condicionados os cartuchos, foram filtrados 5 mL dos princípios ativos de cada fármaco e, posteriormente, analisados no cromatógrafo líquido de alta eficiência (CLAE).

3.6 MODELAGEM CINÉTICA

Ensaio para quantificação da evolução cinética de indício do carbono orgânico total foram realizados retirando alíquotas nos tempos 10, 15, 30, 60, 120, 180, 240, 300 e 360 minutos nas melhores condições, estudadas no planejamento experimental, para redução do COT. As análises sobre o ajuste cinético foram realizadas a partir da avaliação da adequação ao modelo cinético agrupado, do inglês, *Lumped Kinetic Model* (LKM) proposto por Zhang e Chuang, utilizando a adaptação empregado por Napoleão (2011).

3.7 ESTUDOS DE TOXICIDADE

Por sua vez, para o estudo da toxicidade, foram utilizadas sementes de *Lactuca Sativa* (alface), *Cichorium endívia* (chicória), *Ocimum basilicum* (manjeriço) e do grão *Americano Hard* (trigo). As diferentes sementes foram expostas, por um período de 120 horas, a diferentes concentrações da solução contendo nimesulida e ibuprofeno, sem renovação das soluções.

Para os bioensaios, foram usadas placas de Petri, preenchidas com papel filtro como meio suporte, de forma que, sobre esse, foram colocadas dez (10) sementes e 2 mL da solução-teste em cada placa. Para a realização dos ensaios, foram utilizadas seis (6) concentrações diferentes: 100%; 70%; 50%; 10%; 5% e 1% da solução. Além disso, a água foi empregada como controle negativo e o boro, na forma de uma solução de ácido bórico, como controle positivo, no teste de sensibilidade, sendo todo o estudo realizado em triplicata.

As placas de Petri foram mantidas à temperatura de $25 \pm 1^\circ\text{C}$, em ausência de luz, observando o número de sementes que germinaram e o crescimento radicular de cada uma delas, sendo contabilizado o comprimento da maior raiz por placa. A partir daí, foi calculado o índice de crescimento relativo (ICR) e o índice de germinação (IG), conforme demonstrado nas Equações 16 e 17, respectivamente.

$$ICR = \frac{(CRA)}{(CRC)} \quad (16)$$

$$IG = ICR \frac{(SGA)}{(SGC)} \times 100 \quad (17)$$

A partir do exposto, tem-se que o CRA é o comprimento da raiz total na amostra; o CRC é o comprimento da raiz total no controle negativo; o SGA refere-se ao número de sementes germinadas da amostra; e, por fim, o SGC é o número de sementes germinadas no controle negativo.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesse capítulo serão apresentados os resultados e discussão da pesquisa, ressaltando os processos utilizados, a análise da toxicidade, entre outros. E por fim serão realizadas algumas considerações finais.

4.1 ANÁLISE POR CLAE/UV E VALIDAÇÃO DA METODOLOGIA

O composto nimesulida foi detectado em um comprimento de onda igual a 264 nm e observado em um tempo de retenção de 4,4 min. Já o ibuprofeno foi detectado em um comprimento de onda de 223 nm e no tempo de retenção de 5,8 min.

No APÊNDICE A estão dispostos os dados dos resultados das análises das curvas para nimesulida (valores das áreas para cada concentração da curva analítica). Com base nos resultados obtidos foi possível calcular a média das áreas, para as sete curvas, bem como o desvio padrão existente entre elas. Para garantir que o conjunto de dados era coerente, foi realizada análise da dispersão, empregando o teste de Grubb's. Os resultados dessas análises para o nimesulida estão dispostos no APÊNDICE B, enquanto que os dados para o ibuprofeno estão contidos nos APÊNDICES C e D.

4.1.1 Análise dos parâmetros de validação

A análise de linearidade foi realizada por meio da construção da curva analítica da média das sete curvas e do cálculo do coeficiente de correlação (r). Assim, é importante salientar que a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) considera uma curva linear quando o valor de r é igual a 0,99, enquanto que o Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial (INMETRO) aceita valores maiores que 0,90 (LANÇAS, 2009).

As curvas analíticas para o nimesulida e o ibuprofeno, relacionando as áreas médias obtidas com as respectivas concentrações do fármaco, encontram-se nos APÊNDICES E e F, respectivamente. Conforme pode ser verificado, o nimesulida e o ibuprofeno possuem valores de r igual a 0,9955 e 0,9991, respectivamente, obedecendo aos padrões exigidos pelos dois órgãos supracitados.

Sob essa perspectiva, uma vez verificada a linearidade do método para os dois fármacos em estudo, se passou à análise da precisão, realizada com base na

quantificação do coeficiente de variância (CV%). Os valores de CV% obtidos para cada uma das concentrações estão descritos na Tabela 9.

Tabela 9 - Valores obtidos para o coeficiente de variância em porcentagem

Concentração (mg.L ⁻¹)	Coeficiente de Variância (%)	
	Nimesulida	Ibuprofeno
10	4,225	1,558
20	5,274	1,720
40	2,098	1,836
50	7,391	0,897
60	8,914	1,116
70	2,468	1,268
80	6,348	1,868
100	1,815	1,270

Para que os valores apresentem dados precisos, é necessário que os valores de CV% sejam inferiores a 20% (HUBER, 1998 *apud* RIBANI et al., 2004). Fato, esse, que foi observado para todas as concentrações analisadas. Visto que o método é preciso, foram realizados experimentos em triplicata para obtenção da exatidão, com base no teste de recuperação. Os resultados obtidos para a recuperação de cada um dos fármacos estudados, recuperação média e o desvio padrão entre as medidas, estão apresentados na Tabela 10.

Tabela 10 - Resultados das recuperações em termo de concentração do fármaco, recuperação média e o desvio padrão em porcentagem

Fármaco	[R ₁] (mg.L ⁻¹) %	[R ₂] (mg.L ⁻¹) %	[R ₃] (mg.L ⁻¹) %	R _{médio} %	Desvio Padrão
Nimesulida	97	103	97	99	3,46
Ibuprofeno	93	103	118	104	12,58

R₁= Recuperação 1; R₂ = Recuperação 2; R₃ = Recuperação 3. R_{médio}= Recuperação média

Pelos resultados contidos na Tabela 10, foi possível constatar que o método analítico pode ser considerado preciso, pois todos os percentuais de recuperação estão entre 50 e 120%, intervalo apropriado para que esse método possa ser considerado exato conforme SOUZA (2011) e PERLATTI *et al.* (2012).

Por sua vez, o método utilizado para obter o limite de quantificação (LQ) da curva utilizou a relação entre a estimativa do desvio padrão da resposta e a inclinação da curva, parâmetros estes utilizados para obtenção do limite de detecção (LD), os mesmos parâmetros foram usados na Tabela 11, pode-se verificar os resultados de LQ e LD para cada um dos fármacos.

Tabela 11 - Limites de quantificação (LQ) e detecção (LD) da curva analítica de cada fármaco

Fármaco	LQ (mg.L⁻¹)	LD (mg.L⁻¹)
Nimesulida	11,83	3,58
Ibuprofeno	16,15	5,33

Tendo sido determinados os parâmetros para a validação do método analítico, passou-se para a etapa de degradação dos fármacos, por meio do emprego de processos oxidativos avançados (POA).

4.2 PROCESSOS FOTO-FENTON E UV/H₂O₂

4.2.1 Definição das condições de trabalho

Para identificação da melhor condição de trabalho, foi empregado um planejamento fatorial 2³ com ponto central (análise em triplicata). As amostras das soluções aquosas com os fármacos nimesulida e ibuprofeno a uma concentração de 50 mg.L⁻¹ de cada fármaco foram submetidos, antes e após os POA, à análise da conversão da matéria orgânica através da determinação do COT conforme pode ser observada na Tabela 12, bem como os valores dos percentuais de degradação dos compostos analisados.

Tabela 12 - Resultados dos ensaios realizados para o planejamento fatorial 2^3 com ponto central em triplicata.

Ensaio	COT (mgC.L ⁻¹)	% de Conversão
1	1258	44,31
2	543,7	75,93
3	1211,5	46,37
4	534,8	76,37
5	632	72,08
6	436,2	80,73
7	575,8	77,16
8	233,8	89,67
9	579,2	74,41
10	558,3	75,34
11	573,4	74,67

*Valor do COT da solução de partida igual a 2259 mgC.L⁻¹.

Da Tabela 12, pode-se verificar que o ensaio que apresentou o melhor resultado para redução do nível de COT foi o de número 8, realizado sob as seguintes condições: tempo de 3 horas; concentração de 28 mg.L⁻¹ de H₂O₂ e concentração de 4,4 mg.L⁻¹ de ferro. Desse modo, verifica-se que o processo foto-Fenton atingiu uma conversão do COT de 89,67%. Observou-se ainda, que o melhor resultado empregando o processo UV/H₂O₂ foi o ensaio de número 4, que aconteceu sob as seguintes condições: tempo de 3 horas e concentração de 28 mg.L⁻¹ de H₂O₂, atingindo uma conversão de 76,37%. Essa melhor degradação do processo foto-Fenton, em relação ao processo UV/H₂O₂, ocorre pelo fato dos íons ferroso, presentes nas soluções, sofrerem oxidação pelo peróxido de hidrogênio, realizando a quebra da ligação O-O do H₂O₂, aumentando assim a eficiência na conversão da matéria orgânica em 13,3%.

Assim, salienta-se que esses resultados são semelhantes aos obtidos por Loaiza-Ambuludi *et al.* (2014) que, em uma solução contendo 41,3 mg.L⁻¹ de ibuprofeno e pH 3, obteve, em 180 minutos, uma remoção de aproximadamente 65% do COT ao empregar o processo UV/H₂O₂, a uma concentração de 170 mg.L⁻¹ de H₂O₂. Quando utilizado o processo foto-Fenton com uma concentração de 14 mg.L⁻¹ de Ferro e 170 mg.L⁻¹ de H₂O₂, obteve, nos mesmos 180 minutos, uma remoção de aproximadamente 75% do COT.

A partir dos resultados obtidos, foi realizado a análise do planejamento fatorial, cujos cálculos dos efeitos dos fatores e as interações foram realizados com auxílio do programa *Statistica* 6.0. Esses cálculos identificaram quais dos efeitos foram

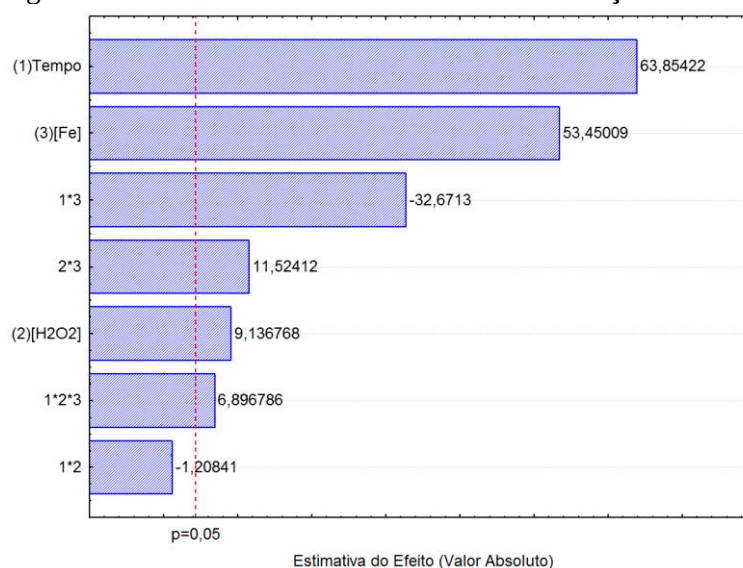
estatisticamente significativos para 95% de confiança nos níveis estudados, conforme mostrado na Tabela 13.

Tabela 13 - Efeitos principais e de interação calculados para o planejamento fatorial 2^3 , com efeitos estatisticamente significativos a nível de 95% de confiança em **negrito**

Efeitos	Estimativa do efeito $\pm$ erro padrão
Média	71,92 $\pm$ 0,16
Efeitos principais:	
1 – Tempo	21,66 $\pm$ 0,33
2 – [H₂O₂]	3,10 $\pm$ 0,33
3- [Fe]	18,13 $\pm$ 0,33
Interação de dois fatores:	
1*2	-0,41 $\pm$ 0,33
1*3	-11,08 $\pm$ 0,33
2*3	3,91 $\pm$ 0,33
1*2*3	2,34 $\pm$ 0,33

Os resultados da Tabela 13 podem ser melhor visualizados por meio da análise da carta de Pareto (Figura 7).

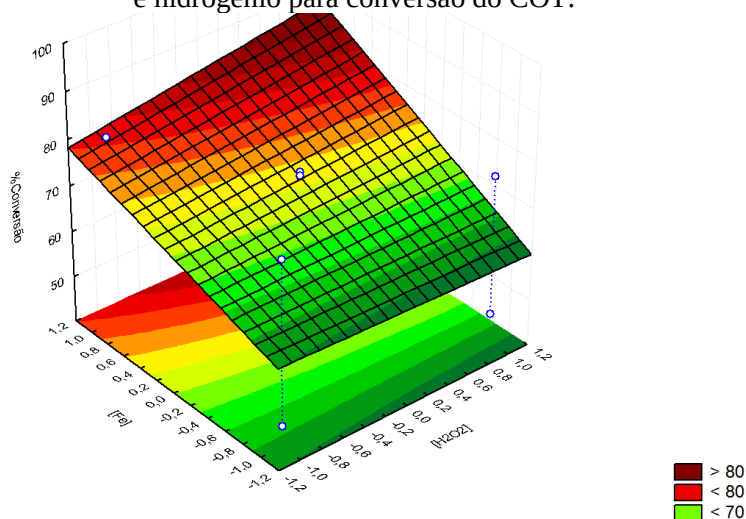
Figura 7 - Carta de Pareto referente à mineralização do COT



A carta de Pareto (Figura 7) indicou que foram estatisticamente significativos, para 95% de confiança, os efeitos principais de tempo, concentração de ferro e concentração de peróxido de hidrogênio, os quais apresentaram valores positivos de 63,85, 53,45 e 9,14 respectivamente. Verificou-se, ainda, que os efeitos de interação tempo-ferro, ferro-peróxido e tempo-ferro-peróxido também foram significativos. Nesse

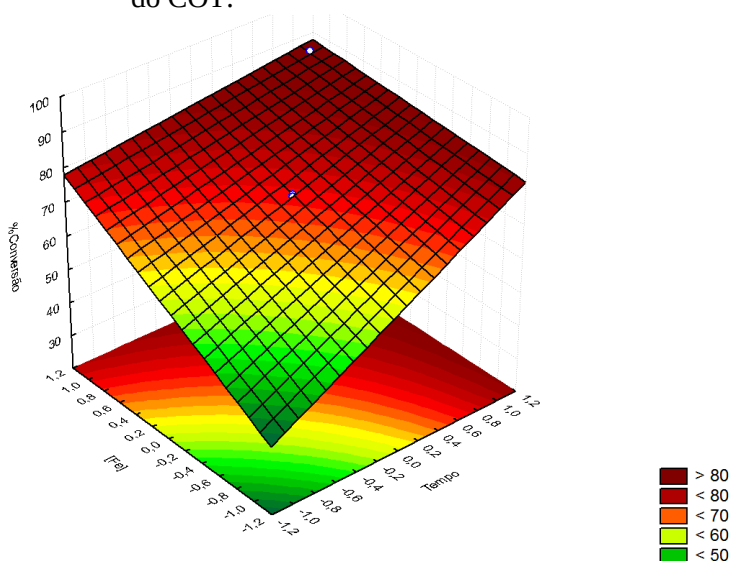
caso, a análise do efeito de interação de dois fatores pode ser melhor compreendida por meio da análise das Figuras 8 e 9, na qual se observa a relação existente entre os fatores estudados e o percentual de degradação.

Figura 8 - Superfície de resposta para o efeito de interação da concentração de ferro com a concentração de peróxido e hidrogênio para conversão do COT.



A análise da Figura 8 indicou que, ao combinar uma maior concentração de ferro com uma maior concentração de peróxido de hidrogênio, ocorre um aumento na degradação dos fármacos. Isso ocorre porque ao se utilizar uma maior concentração de ferro, os íons ferrosos, presentes na solução, sofrem oxidação através da liberação de radicais hidroxila pelo peróxido de hidrogênio, aumentando assim a degradação dos fármacos. Porém quando se utiliza a concentração de ferro em seu menor nível tem-se o aumento da concentração de peróxido resultando em uma pequena mudança na degradação. Isso ocorre porque ao se utilizar apenas o processo UV/H₂O₂, a variação da concentração de H₂O₂, nos níveis estudados, não interferiu de forma significativa na conversão da matéria orgânica.

Figura 9 - Superfície de resposta para o efeito de interação do tempo com a concentração de ferro para conversão do COT.



A análise da Figura 9 indicou que, ao combinar um maior tempo com uma maior concentração de ferro, ocorre um aumento na degradação dos fármacos. Pois com o aumento no tempo de reação e na concentração de ferro, um maior número de íons Fe^{3+} sofrem o processo de fotólise, no qual ocorre uma redução à Fe^{2+} , que por sua vez reage com peróxido de hidrogênio promovendo a liberação de radicais hidroxilas, aumentando assim a conversão da matéria orgânica. Segundo Tamimi *et al.* (2008), diversos fatores influenciam a eficiência do processo, entre os quais estão a concentração de Fe^{2+} , a concentração de H_2O_2 e o tempo de reação, justificando, assim, os resultados obtidos.

Ademais, outros resultados aproximados foram descritos por Méndez-Arriaga, Esplugas e Giménez (2010), cujo estudo destaca que, para uma solução contendo 179 mg.L^{-1} de ibuprofeno, em $\text{pH } 6,25 \pm 0,25$ e um tempo de 2 horas, foi obtido cerca de 35% de degradação para o processo UV/ H_2O_2 (utilizando uma concentração de 11 mg.L^{-1} de H_2O_2); enquanto que, empregando o processo Foto-Fenton (utilizando uma concentração de $1,36 \text{ mg.L}^{-1}$ de H_2O_2 e $67,2 \text{ mg.L}^{-1}$ do íon ferro), foi constatado degradação entorno 80%. Ainda segundo esse estudo, foi observado que, ao aumentar a concentração de peróxido de hidrogênio de $1,36$ para $2,72 \text{ mg.L}^{-1}$, mantendo fixa a concentração do íon ferro em $67,2 \text{ mg.L}^{-1}$, um aumento de cerca de 10% na degradação do fármaco foi promovido.

Do mesmo modo, a concentração de peróxido de hidrogênio também não foi um fator significativo no trabalho realizado por Silva (2016), em que para uma solução

contendo 50 mg.L⁻¹ de nimesulida, ao aumentar a concentração de peróxido de hidrogênio de 250 mg.L⁻¹ para 300 mg.L⁻¹, não houve considerável variação na degradação para o processo UV/H₂O₂.

4.2.2 Análise dos fármacos por CLAE/UV

Uma vez que o processo foto-Fenton teve uma maior conversão do COT e que a concentração de H₂O₂ foi estatisticamente significativa, a análise de cada fármaco foi realizada empregando o processo foto-Fenton (H₂O₂/Fe²⁺/UV) nas condições de maior concentração de ferro (4,4 mg.L⁻¹) e maior adição de peróxido de hidrogênio (28 mg.L⁻¹). A descrição dos resultados está contida na Tabela 14.

Tabela 14 - Valores das concentrações obtidas antes e depois da degradação de cada fármaco

Ensaio	Concentração antes da degradação (mg.L ⁻¹)	Concentração depois da degradação (mg.L ⁻¹)	% de degradação
Nimesulida	100	10,3 (< LQ)	89,70
Ibuprofeno	100	9,26 (< LQ)	93,25

Embora o valor das concentrações dos fármacos após o tratamento tenha sido inferior ao LQ, resolveu-se utilizar esses valores que estão superiores do LD para poder calcular o percentual de degradação. Analisando os resultados da Tabela 14, observa-se que, para o processo foto-Fenton, nas condições trabalhadas, o princípio ativo do ibuprofeno em solução possui uma degradação semelhante em relação ao princípio ativo do nimesulida (entorno de 90%). Pode-se, ainda, afirmar que o processo empregado apresentou uma boa eficiência na degradação dos compostos farmacêuticos estudados.

4.3 ESTUDO CINÉTICO

Foi empregado, no estudo cinético, o processo foto-Fenton (H₂O₂/Fe²⁺/UV) nas condições de maior concentração de ferro (4,4 mg.L⁻¹) e maior adição de peróxido de hidrogênio (28 mg.L⁻¹). Essas, por sua vez, foram utilizadas para que se pudesse ter um acompanhamento da degradação dos fármacos. A descrição dos resultados experimentais do COT juntamente com a relação entre o COT e COT inicial (COT₀) está apresentada na Tabela 15.

Tabela 15 - Evolução da concentração do COT no tempo e cálculo da razão entre COT no tempo e o COT inicial (observado e calculado)

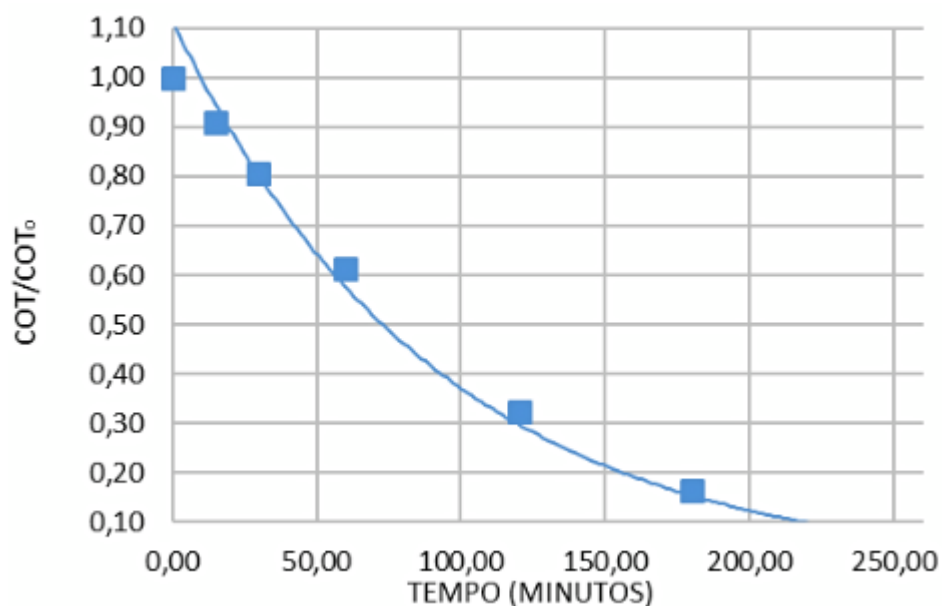
t (min)	COT	COT/COT ₀ (OBS)	COT/COT ₀ (CALC)
0	2074,00	1,00	1,00
15	1876,40	0,90	0,91
30	1676,30	0,81	0,81
60	1259,00	0,61	0,61
120	738,40	0,36	0,32
180	233,60	0,11	0,16
240	168,20	0,08	0,08
360	168,10	0,08	0,02

As constantes de velocidade aparentes k_1 , k_2 , e k_3 foram determinadas a partir da Equação 20, por uma interpolação não linear aplicada aos dados encontrados. O desenvolvimento da Equação 20 conforme Napoleão (2015) encontra-se no ANEXO A.

$$\frac{COT}{COT_0} = Cr = \frac{k_1 - k_3}{k_1 + k_2 - k_3} e^{-(k_1 + k_2)t} + \frac{k_2}{k_1 + k_2 - k_3} e^{-k_3 t} \quad (20)$$

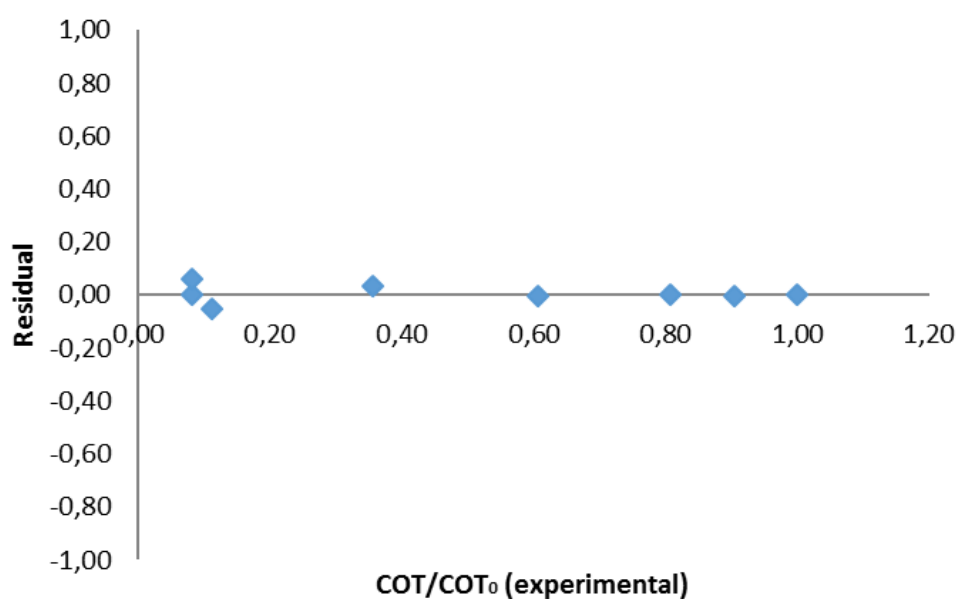
Os valores obtidos para k_1 , k_2 e k_3 foram, respectivamente: $0,022 \text{ min}^{-1}$, $0,012 \text{ min}^{-1}$ e $0,005 \text{ min}^{-1}$. Com base nos valores das constantes de velocidade encontrados, observou-se que a mineralização dos fármacos mais intermediários não refratários (k_1) ocorreu com uma taxa de reação maior que a da sua degradação em intermediários refratários (k_2). Enquanto isso, a mineralização dos intermediários refratários apresentou uma taxa de reação (k_3) menor que as demais reações envolvidas, indicando que os fármacos mais intermediários não refratários possuem uma maior tendência a se mineralizar em relação à formação de compostos intermediários refratários. A relação dos valores do COT/COT_0 , observados e calculados por meio do modelo cinético, com o tempo de reação, está apresentado na Figura 10.

Figura 10 - Ajuste do modelo cinético agrupado aos dados experimentais da conversão do COT



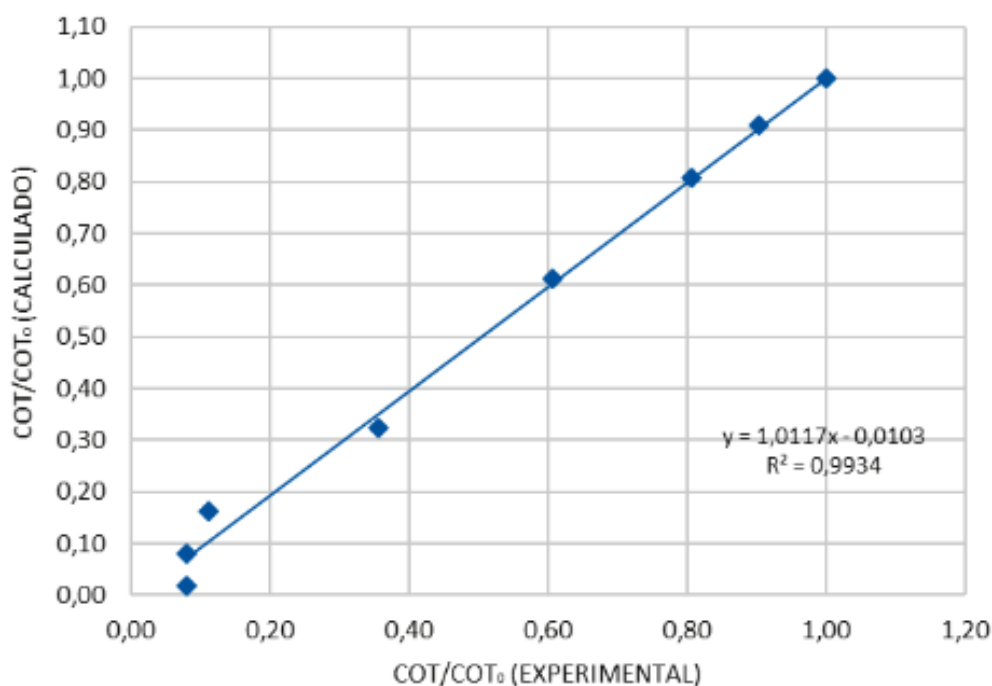
Na Figura 10, observou-se uma boa correlação entre os dados obtidos experimentalmente e os dados teóricos calculados, mostrando que o modelo cinético agrupado pode ser aplicado de forma satisfatória à conversão do COT ao longo do tempo para aplicação de POA na degradação de solução aquosa contendo nimesulida e ibuprofeno. Para confirmar essa correlação foi gerado o gráfico de resíduos (Figura 11).

Figura 11 - Gráfico de distribuição de resíduos do modelo cinético agrupado



Pela Figura 11, observou-se que os resíduos se distribuem aleatoriamente em torno do ponto zero para o eixo entre a razão dos valores de COT, não se observando nenhum padrão, indicando-se assim que nenhuma variável extra influenciou nos resultados do experimento. Dessa forma pôde-se confirmar que a diferença entre os valores calculados e os observados não foi significativa. Na Figura 12 tem-se a comparação entre os valores de COT teóricos e experimentais.

Figura 12 - Comparação entre os valores de COT teóricos e experimentais



A análise da Figuras 12 mostrou, ainda, que o valor do coeficiente de regressão linear foi igual a 0,993, indicando um bom ajuste dos dados experimentais com o valor teórico. Napoleão *et al.* (2013), mostraram que tal modelo descreve, de modo satisfatório, a fração residual dos compostos analisados, tendo obtido um valor do coeficiente de regressão linear R^2 igual a 0,98, utilizando soluções aquosas contendo os contaminantes (ácido acetilsalicílico (AAS), diclofenaco e paracetamol).

Estudo cinético utilizando o fármaco ibuprofeno foi realizado por Miralles-Cuevas *et al.* (2014) que para um modelo cinético de pseudo primeira ordem, utilizando o processo foto-Fenton com concentração de 25 mg.L⁻¹ de ferro e pH entre cinco e seis, encontraram um r^2 igual a 0,9893, quando utilizando uma concentração inicial do fármaco de 300 mg.L⁻¹ e 20,4 mg.L⁻¹ de H₂O₂. Já um estudo cinético utilizando o fármaco nimesulida realizado por Gonçalves *et al.* (2016) constatou que um modelo

cinético de pseudo primeira ordem, utilizando um processo heterogêneo, adequa-se ao tratamento realizado, uma vez que encontraram um R^2 igual a 0,992 para degradação de solução com uma concentração inicial do fármaco de 20 mg.L⁻¹.

4.4 ANÁLISE DA TOXIDADE

Com intuito de verificar os efeitos tóxicos da solução contendo nimesulida e ibuprofeno antes e após o tratamento via POA (nas melhores condições estudadas), foram realizados ensaios de toxicidade utilizando sementes de diferentes espécies: *Lactuca sativa* (alface), *Cichorium endívia* (chicória), *Ocimum basilicum* (manjeriço) e *Americano hard* (trigo). A capacidade de germinação foi analisada com base na quantidade de sementes germinadas para as diferentes concentrações em estudo. Salienta-se que todos os ensaios foram realizados em triplicata e os resultados obtidos estão dispostos na Tabela 16.

Tabela 16 - Quantidade de sementes germinadas para cada espécie estudada (ensaios em triplicata)

Solução-teste	<i>Americano hard</i>	<i>Cichorium endívia</i>	<i>Lactuca sativa</i>	<i>Ocimum basilicum</i>
SAD	5,6,5	1,2,0	6,6,5	3,4,3
Água	9,9,9	8,9,8	8,8,9	9,9,8
SPD1%	9,9,10	9,10,8	8,7,9	7,8,8
SPD5%	8,8,8	10,9,7	9,8,9	10,9,9
SPD10%	9,9,9	9,8,8	7,9,9	8,9,9
SPD50%	10,10,10	9,8,10	9,8,10	10,7,9
SPD70%	9,8,7	7,8,9	9,8,9	10,8,9
SPD100%	9,9,10	9,10,9	9,7,10	10,9,10
Ácido bórico	0,0,0	0,0,0	0,0,0	0,0,0

SAD = Solução de nimesulida e ibuprofeno antes da degradação.

SPD = Solução de nimesulida e ibuprofeno após a degradação.

A partir dos dados apresentados na Tabela 16, foi possível determinar as médias das sementes germinadas para cada uma das amostras estudadas, conforme pode ser verificado na Tabela 17.

Tabela 17 - Média das sementes germinadas para cada espécie estudada

Solução-teste	<i>Americano hard</i>	<i>Cichorium endívia</i>	<i>Lactuca sativa</i>	<i>Ocimum basilicum</i>
SAD	5,33 ± 0,58	1,00 ± 1,00	5,66 ± 0,58	3,33 ± 0,58
Água	9,00 ± 0,00	8,33 ± 0,58	8,33 ± 0,58	8,66 ± 0,58
SPD1%	9,33 ± 0,58	9,00 ± 0,58	8,00 ± 1,00	7,66 ± 0,58
SPD5%	8,00 ± 0,00	8,66 ± 0,58	8,66 ± 0,58	9,66 ± 0,58
SPD10%	9,00 ± 0,00	8,33 ± 0,58	8,33 ± 1,15	8,66 ± 0,58
SPD50%	10,00 ± 0,00	9,00 ± 1,00	9,00 ± 1,00	8,66 ± 1,53
SPD70%	8,00 ± 1,00	8,00 ± 1,00	8,66 ± 0,58	9,00 ± 1,00
SPD100%	9,33 ± 0,58	9,33 ± 0,58	8,66 ± 1,53	9,66 ± 0,58
Ácido bórico	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0

SAD = Solução de nimesulida e ibuprofeno antes da degradação.

SPD = Solução de nimesulida e ibuprofeno após a degradação.

A análise da Tabela 17 mostra que, para as sementes estudadas, a solução antes do tratamento diminuiu a quantidade de sementes germinadas, o que indica presença de toxicidade. Observa-se também que as sementes estudadas em geral cresceram mais nas concentrações de 50% e 100% que no controle negativo, segundo Costa *et al.*, (2010) esse fato pode ocorrer porque muitas sementes, devido à dormência, não germinam em condições adequadas. Resultado semelhante ocorreu com o descrito por Palácio *et al.* (2012) e Baydum (2012), em que, para as sementes de alface, em contato com o meio tóxico (efluente têxtil e solução aquosa de propranolol, respectivamente), foi verificada a inibição da germinação de algumas sementes.

Já a solução após o tratamento se comportou de forma semelhante com o controle negativo para as diferentes concentrações avaliadas, de modo que se pode afirmar que os compostos formados após o tratamento aplicado não apresentam toxicidade frente às espécies estudadas, no que diz respeito à germinação. Contudo, o estudo da germinação não é suficiente para afirmar que não ocorre presença de toxicidade dos compostos analisados.

Sendo assim, foi analisado o crescimento radicular para cada espécie estudada, por meio da verificação do comprimento radicular para cada uma das placas de Petri analisadas. Os resultados obtidos estão dispostos na Tabela 18.

Tabela 18 - Crescimento radicular em centímetros para cada espécie estudada (ensaios em triplicata)

Solução-teste	<i>Americano hard</i>	<i>Cichorium endívia</i>	<i>Lactuca sativa</i>	<i>Ocimum basilicum</i>
SAD	4,0;4,0;4,3	0,2;0,6;0,0	1,7;1,9;0,8	0,5;1,0;0,1
Água	6,5;8,0;7,1	2,3;2,1;2,2	6,5;7,0;5,8	2,5;2,0;2,2
SPD1%	8,2;7,0;8,0	1,8;2,0;2,5	5,7;5,4;5,5	2,5;2,0;2,0
SPD5%	6,0;8,0;7,3	2,7;1,9;1,5	5,7;5,3;6,0	2,4;2,6;2,2
SPD10%	6,9;7,0;8,2	1,5;1,8;2,3	5,6;5,5;6,0	2,6;2,0;2,3
SPD50%	6,5;8,0;6,9	1,5;2,0;2,2	5,5;4,5;6,0	2,4;2,7;2,2
SPD70%	6,5;6,7;7,1	1,8;2,0;2,0	5,1;5,3;5,5	2,4;2,2;2,0
SPD100%	6,8;8,0;7,3	2,7;2,0;2,1	4,5;5,5;5,7	2,5;2,6;2,3

SAD = Solução de nimesulida e ibuprofeno antes da degradação.

SPD = Solução de nimesulida e ibuprofeno após a degradação.

A partir dos dados apresentados Na Tabela 18 foi possível determinar a média do crescimento radicular para cada espécie estudada. Esses dados podem ser observados na Tabela 19.

Tabela 19 - Média do crescimento radicular em centímetros para cada espécie estudada

Solução-teste	<i>Americano hard</i>	<i>Cichorium endívia</i>	<i>Lactuca sativa</i>	<i>Ocimum basilicum</i>
SAD	4,10 ± 0,17	0,53 ± 0,31	1,47 ± 0,59	0,53 ± 0,45
Água	7,20 ± 0,75	2,20 ± 0,10	5,83 ± 0,60	2,23 ± 0,25
SPD1%	7,37 ± 0,64	2,10 ± 0,36	5,53 ± 0,15	2,17 ± 0,29
SPD5%	7,10 ± 1,01	2,03 ± 0,61	5,67 ± 0,35	2,40 ± 0,20
SPD10%	7,30 ± 0,61	1,87 ± 0,40	5,70 ± 0,26	2,30 ± 0,30
SPD50%	7,13 ± 0,78	1,90 ± 0,36	5,13 ± 0,76	2,43 ± 0,25
SPD70%	6,77 ± 0,31	1,93 ± 0,12	5,30 ± 0,20	2,20 ± 0,20
SPD100%	7,37 ± 0,60	2,27 ± 0,38	5,23 ± 0,64	2,47 ± 0,15

SAD = Solução de nimesulida e ibuprofeno antes da degradação.

SPD = Solução de nimesulida e ibuprofeno após a degradação.

A análise da Tabela 19 ratificou os resultados obtidos, podendo constatar que, embora algumas sementes possam sobreviver em meio potencialmente tóxico, o seu desenvolvimento parcial recebeu efeitos subletais (inibição do desenvolvimento das raízes). Enquanto que, após o tratamento, não se observa relativo efeito tóxico nas sementes.

Resultados semelhantes foram obtidos por Napoleão *et al.* (2014) que, frente à semente de *Lactuca sativa* e ao grão *Americano Hard*, o contato com o efluente oriundo

da ETE de indústria farmacêutica, após o tratamento, não se observa relativo efeito tóxico nas sementes. Mas, em maiores concentrações, retardaram o crescimento radicular do grão. Estudo utilizando o fármaco ibuprofeno como contaminante em sementes de *Lactuca sativa* foi realizado por Rede *et al.*, (2016) em que um sólido contaminando com uma concentração de 3 ng.g^{-1} de ibuprofeno proporcionou um impacto negativo na germinação e desenvolvimento das sementes de alface, apresentando redução de até 45% na porcentagem de germinação das sementes e diminuição de cerca de 80% no alongamento radicular.

Foi realizado um estudo mais detalhado por meio da análise da determinação dos índices de crescimento relativo (ICR) e de germinação em porcentagem IG (%), conforme pode ser verificado na Tabela 20.

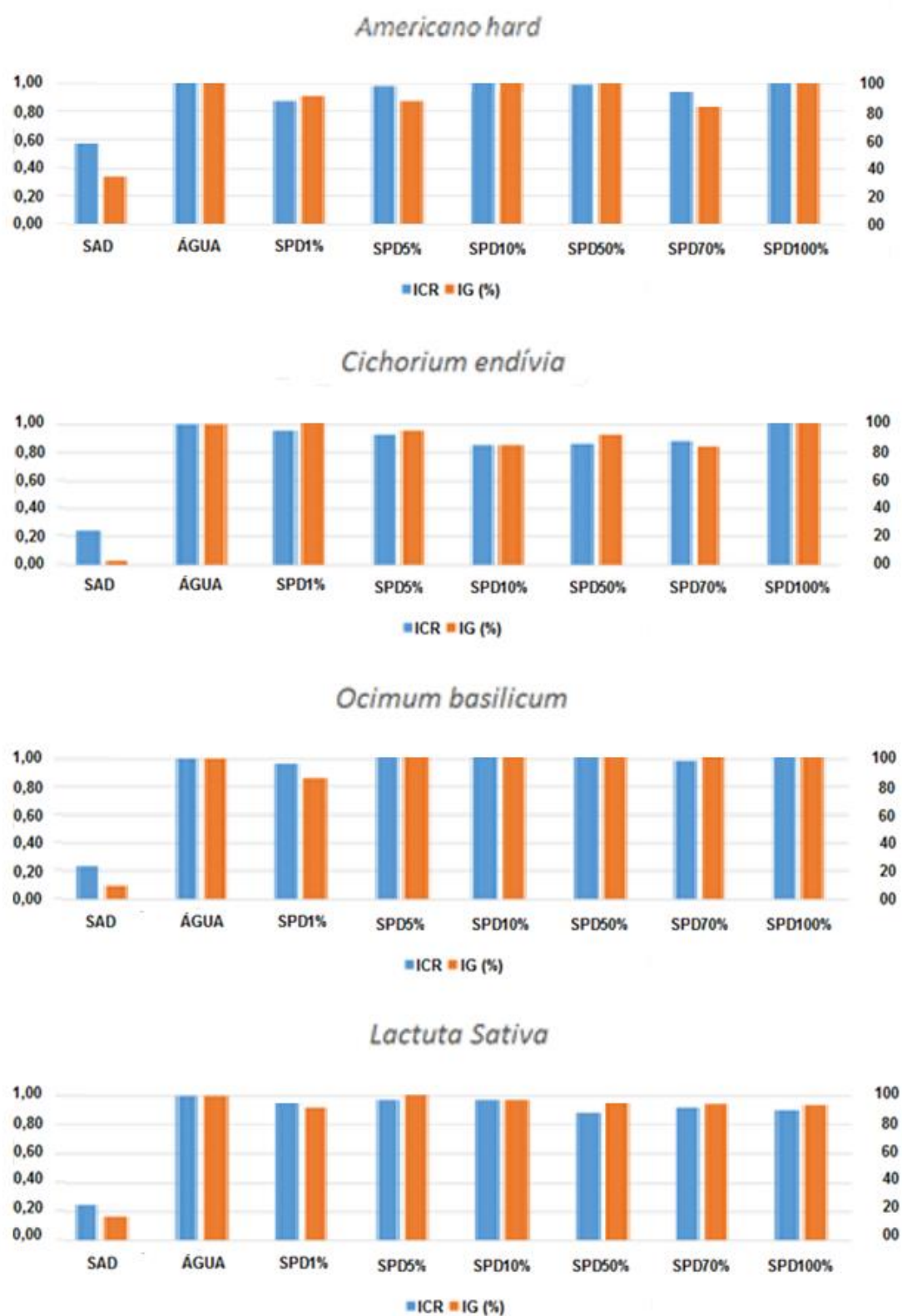
Tabela 20 - Valores do ICR e do IG (%) para cada espécie estudada

Amostra	<i>Americano hard</i>		<i>Cichorium endívia</i>		<i>Lactuca sativa</i>		<i>Ocimum basilicum</i>	
	ICR	IG (%)	ICR	IG (%)	ICR	IG (%)	ICR	IG (%)
SAD	0,57	33,72	0,24	2,91	0,25	17,08	0,24	9,18
Água	1,00	100,00	1,00	100,00	1,00	100,00	1,00	100,00
SPD1%	0,88	90,71	0,95	100,00	0,95	91,10	0,97	85,81
SPD5%	0,99	87,65	0,92	96,09	0,97	100,00	1,00	100,00
SPD10%	1,00	100,00	0,85	84,85	0,98	97,71	1,00	100,00
SPD50%	0,99	100,00	0,86	93,31	0,88	94,92	1,00	100,00
SPD70%	0,94	83,54	0,88	84,40	0,91	94,46	0,99	100,00
SPD100%	1,00	100,00	1,00	100,00	0,90	93,27	1,00	100,00

SAD = Solução de nimesulida e ibuprofeno antes da degradação.

SPD = Solução de nimesulida e ibuprofeno após a degradação.

A análise da Tabela 20 permitiu verificar que, para as espécies estudadas, a solução antes do tratamento interferiu nos índices de crescimento relativo e de germinação. Por outro lado, as diferentes concentrações da solução tratada não se diferem de forma significativa do controle negativo, segundo Young *et al.* (2012), para as sementes de *Lactuca sativa*, um IG% maior que 80% pode ser considerado não tóxico. Esses resultados podem ser melhor visualizados pela Figura 13.

Figura 13 - Análise dos valores de ICR e IG para as sementes em análise

A partir dos resultados da Tabela 21 e da Figura 13, pode-se concluir que, após o emprego do POA, nas melhores condições do presente trabalho (tempo de 3 horas, concentração de 28 mg.L^{-1} de H_2O_2 e concentração de $4,4 \text{ mg.L}^{-1}$ de ferro), a solução contendo nimesulida e ibuprofeno não compromete o crescimento das espécies estudadas.

5. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

5.1. CONCLUSÃO

O presente trabalho avaliou a degradação dos fármacos nimesulida e ibuprofeno em solução aquosa, via processos oxidativos avançados (POA). A partir do exposto, foi possível concluir que:

- O processo foto-Fenton obteve, para os fármacos estudados, uma maior conversão da matéria orgânica em comparação ao processo UV/H₂O₂, atingindo em seu melhor ensaio, uma conversão de 89,67%, enquanto que o processo UV/H₂O₂ atingiu em seu melhor ensaio, uma conversão de 76,37%;
- A análise de cada fármaco por CLAE mostrou que, para o processo foto-Fenton, o ibuprofeno e o nimesulida atingiram uma degradação semelhante entorno de 90%;
- A utilização do modelo cinético agrupado permitiu representar satisfatoriamente ($R^2 = 0,993$) o perfil da fração residual dos compostos orgânicos presentes no efluente em função do tempo;
- As análises de toxicidade mostraram que a solução antes do tratamento diminuiu a quantidade de sementes germinadas, verificou-se ainda que para as sementes germinadas sem tratamento via POA, houve uma diminuição do crescimento radicular. Já a solução após o tratamento se comportou de forma muito parecida com o controle negativo, indicando que o processo foto-Fenton não gerou produtos mais tóxicos que os fármacos iniciais.

5.2. SUGESTÃO PARA TRABALHOS FUTUROS

Avaliar e tratar via POA efluentes reais contendo os fármacos nimesulida e ibuprofeno. Realizar estudo mais amplo sobre a toxicidade dos compostos formados, empregando espécies animais como microcrustáceos. Identificar os compostos formados, utilizando de técnicas analíticas como a espectrometria de massas. Realizar estudo utilizando reator solar.

REFERÊNCIAS

AFONSO-OLIVARES, C.; FERNÁNDEZ-RODRÍGUEZ, C.; OJEDA-GONZÁLEZ, R. J.; SOSA-FERRERA, Z.; SANTANA-RODRÍGUEZA, J. J.; DOÑARODRÍGUEZ, J. M. Estimation of kinetic parameters and UV doses necessary to remove twenty-three pharmaceuticals from pre-treated urban wastewater by UV/H₂O₂. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**, v. 329, p. 130-138, 2016.

AGUILAR-ARTEAGA, K.; RODRIGUEZ, J.; MIRANDA, J.; MEDINA, J.; BARRADO, E. Determination of non-steroidal anti-inflammatory drugs in wastewaters by magnetic matrix solid phase dispersion-HPLC. **Talanta**, v. 3, p. 15-80, 2010.

AGULLÓ-BARCELÓ, M.; POLO-LÓPEZ, M. I.; LUCENA, F.; JOFRE, J.; FERNÁNDEZ-IBÁÑEZ, P. Solar advanced oxidation processes as disinfection tertiary treatments for real wastewater: Implications for water reclamation. **Applied Catalysis B: Environmental**, v. 136-137, p. 341-350, 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução dispõe sobre os requisitos mínimos para a validação de métodos bioanalíticos empregados em estudos com fins de registro e pós-registro de medicamentos, nº 27, de 17 maio de 2012. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2012/rdc0027_17_05_2012.html>. Acesso em: 17 nov. 2016.

ARAÚJO, K. S.; ANTONEL, R.; GAYDECZKA, B.; GRANATO, A. C.; MALPASS, G. R. P. Processos oxidativos avançados: uma revisão de fundamentos e aplicações no tratamento de águas residuais urbanas e efluentes industriais. **Revista Ambiente & Água**, v 11, n. 2, 2016.

ARCHER, E; PETRIE, B; KASPRZYK-HORDERN, B; WOLFAARDT, G. M. The fate of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs), endocrine disrupting contaminants (EDCs), metabolites and illicit drugs in a WWTW and environmental waters. **Chemosphere**, v.174, p. 437-446, 2017.

ASGHAR, A.; ABDUL RAMAN, A. A.; WAN DAUD, W. M. A. Advanced oxidation processes for in-situ production of hydrogen peroxide/hydroxyl radical for textile wastewater treatment: a review. **Journal of Cleaner Production**, v. 87, p. 826-838, 2015.

AZEVEDO, E. B; AQUINO NETO, F. R.; DEZOTTI, M. Lumped kinetics and acute toxicity of intermediates in the ozonation of phenol in saline media. **Journal of Hazardous Materials**, v. 128, p. 182-191, 2006.

BATISTA, A. P. S.; NOGUEIRA, R. F. P. Parameters affecting sulfonamide photo-Fenton degradation e iron complexation and substituent group. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**. v. 232, p. 8-13, 2012.

BAYDUM, V. P. A. **Degradação de propranolol em efluente modelo através de processos oxidativos**. Tese de Doutorado. Recife, PE: UFPE, 2012.

BRITO, N. N.; SILVA, V. B. M. Processo Oxidativo Avançado e sua Aplicação Ambiental. **Revista Eletrônica de Engenharia Civil**, v.1, n. 3, p. 36-47, 2012.

BUTH, D. F. **Degradação Fotocatalítica da tetraciclina em solução aquosa empregando TiO₂ suportado**. (Dissertação de Mestrado). Rio Grande do Sul, RS: UFRGS, 2009.

CARDOSO FILHO, O.; AMORIM, R. C. M. **Meio Ambiente Processos Biológicos de Tratamento de Efluentes**: e-Tec Brasil, 2011. Disponível em: <http://www.cead.unimontes.br/cadernos/etecbrasil/meioambiente/processos_biologicos_tratamento_efluentes/files/procesos_biologicos_tratamento_efluentes.pdf>. Acesso em: 20 nov. 2016.

CLEMENTINO, M. R. A.; ROLIM NETO, P. J.; ALENCAR, J. R. B. Carbono orgânico total: metodologia analítica e aplicações para indústria farmacêutica, **Revista Brasileira de Farmacologia**, v. 89, n. 1, p. 74-80, 2008.

CLEUVERS, M. Mixture toxicity of the anti-inflammatory drugs diclofenac, ibuprofen, naproxen, and acetylsalicylic acid. **Ecotoxicology Environment**, v. 59, p. 309–315, 2004.

COSTA, P. A; LIMA, A. L. S.; FÁBIO ZANELLA, F.; FREITAS, H. Quebra de dormência em sementes de *Adenanthera pavonina* L. **Pesquisa Agropecuária Tropical**, v. 40, n. 1, p. 83–88, 2010.

DENG, J.; SHAO, Y.; GAO, N.; XIA, S.; TAN, C.; ZHOU, S.; HU, X. Degradation of the antiepileptic drug carbamazepine upon different UV-based advanced oxidation processes in water. **Chemical Engineering Journal**, v. 222, p. 150–158, 2013.

DEWANI, A. P.; DABHADE, S. M.; BAKAL, R. L.; GADEWAR, C. K.; CHANDEWAR, A. V.; PATRA S. Development and validation of a novel RP-HPLC method for simultaneous determination of paracetamol, phenylephrine hydrochloride, caffeine, cetirizine and nimesulide in tablet formulation. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 8, p. 591–598, 2013.

EMHOFER, L; HIMMELSBACH, M; BUCHBERGER, W; KLAMPF, C. W. High-performance liquid chromatography – mass spectrometry analysis of the parent drugs and their metabolites in extracts from cress (*Lepidium sativum*) grown hydroponically in water containing four non-steroidal anti-inflammatory drugs. **Journal of Chromatography A**, v. 1491, p. 137–144, 2017.

ELMOLLA, E. S., CHAUDHURI, M. Comparison of different advanced oxidation processes for treatment of antibiotic aqueous solution. **Desalination**, v. 256, p. 43–47, 2010.

EXPOSITO, A.J., DURAN, A., MONTEAGUDO, J.M., ACEVEDO, A. Solar photodegradation of a pharmaceutical wastewater effluent in a semi-industrial autonomous plant. **Chemosphere**, v. 150, p. 254–257, 2016.

FINK, L.; DROR, I.; BERKOWITZ, B. Enrofloxacin oxidative degradation facilities by metal oxide nanoparticles. **Chemosphere**, v. 86, p. 144–149, 2012.

FIGEZE, M.; SANTOS, E. P.; SCHMACHTENBERG, N. Processos oxidativos avançados: fundamentos e aplicação ambiental. **Revista Eletrônica em Gestão, Educação e Tecnologia Ambiental**, v. 18, n. 1, p. 79-91, 2014.

GAMA, M. R. Processos Fenton como Alternativa na Remoção de Interferentes Endócrinos e outros Micropoluentes Ambientais. **Revista Virtual de química**, v. 4, p. 777-787, 2012.

GANIYU, S. O.; HULLEBUSCH, E. D. V.; CRETIN, M.; ESPOSITO, G.; OTURAN, M. A. Coupling of membrane filtration and advanced oxidation processes for removal of pharmaceutical residues: A critical review. **Separation and Purification Technology**, v. 159, p. 193-198, 2015.

GHAUCH, A; TUQAN, A. M.; KIBBI, N. Ibuprofen removal by heated persulfate in aqueous solution: a kinetics study. **Chemical Engineering Journal**, v. 197, p. 483–492, 2012.

GIANNAKIS, S.; HENDAOU, I.; JOVIC, M.; GRANDJEAN, D. C.; ALENCASTRO, L. F.; GIRAULT, H.; PULGARIN C. Solar photo-Fenton and UV/H₂O₂ processes against the antidepressant Venlafaxine in urban wastewaters and human urine. Intermediates formation and biodegradability assessment. **Chemical Engineering Journal**, v. 308, p. 492–504, 2017.

GILBERT, Mary T. **High Performance Liquid Chromatography**. Edinburgh: Elsevier, 2013.

GIRI, A. S.; GOLTER, A. K. Fenton, photo-fenton, H₂O₂ photolysis, and TiO₂ photocatalysis for dipyrone oxidation: drug removal, mineralization, biodegradability, and degradation mechanism. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 53, p. 1351–1358, 2014.

GÓMEZ-CANELA, C.; MILLER, T. H.; BURY, N. R.; TAULER, R.; BARRON L. P. Targeted metabolomics of *Gammarus pulex* following controlled exposures to selected pharmaceuticals in water. **Science of the Total Environment**, v. 562, p. 777-778, 2016.

GONÇALVES, A. A.; ARAÚJO, A. F.; DE MESQUITA, J. P.; PIRES, M. J. M.; VERLY, R. M.; DA SILVA, L. M.; FRANCO, D. V. Characterisation of silica-supported Fe–Ni bimetallic nanoparticles and kinetic study of reductive degradation of the drug nimesulide. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, v. 4, p. 4354–4365, 2016.

GUIMARÃES, L. F. L.; COLLINS, C. H. Cromatografia Líquida de Alta Eficiência. In: COLLINS, C. H.; BRAGA, G. L.; BONATO, P. S. **Introdução a Métodos Cromatográficos**, Editora da Unicamp, p. 183-238, São Paulo, 1993.

GUO, R., XIE, X., CHEN, J. The degradation of antibiotic amoxicillin in the Fenton-activated sludge combined system. **Environmental Technology**, v. 36, p. 844-851, 2015.

HE, B-S; WANG, J; LIU, J; HU, X-M. Eco-pharmacovigilance of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Necessity and opportunities. **Chemosphere**, v. 181, p. 178-189, 2017.

HERNANDO, M. D.; MEZCUA, A. R.; FERNÁNDEZ-ALBA, M.; BARCELÓ, D. Environmental risk assessment of pharmaceutical residues in wastewater effluents, surface waters and sediments, **Talanta**, v. 69, p. 334-342, 2006.

INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGIA, QUALIDADE E TECNOLOGIA. **Orientação sobre validação de métodos analíticos**. INMETRO, 2011. Disponível em: <http://www.inmetro.gov.br/sidoq/arquivos/cgcre/doq/doq-cgcre-8_04.pdf>. Acesso em: 17 nov. 2016.

INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGIA, QUALIDADE E TECNOLOGIA. **INMETRO: Vocabulário internacional de metrologia: conceitos 176 fundamentais, gerais e termos associados**. Rio de Janeiro, 2012.

KAUR, H.; BASSI, P.; MONIF, T.; KHUROO, A.; KAUR, G. Development and Validation of High performance liquid chromatographic method for analysis of clozapine. **Pakistan Journal of Pharmaceutical Science**, v. 26, p. 465-472, 2013.

KHAMARUDDIN, P.F.; BUSTAM, M.A.; OMAR, A.A. Using Fenton's Reagents for the Degradation of Diisopropanolamine: Effect of Temperature and pH. **International Conference on Environment and Industrial Innovation**, v. 12, p. 12-17, 2011.

KLAMERTH, N.; RIZZO, L.; MALATO, S.; MALDONADO, M.; AGUERA, A.; FERNANDEZ-ALBA, A. R. Degradation of fifteen emerging contaminants at mg LL1 initial concentrations by mild solar photo-Fenton in MWTP effluents. **Water Research**, v. 44, p. 545–554, 2010.

KOLE, P.L.; VENKATESH, G.; KOTECHEA, J.; SHESHALA, R. Recent advances in sample preparation techniques for effective bioanalytical methods. **Biomedical Chromatography**, v. 25, n. 1-2, p. 199-217, 2011

LANÇAS, F. M. A Cromatografia Líquida Moderna e a Espectrometria de Massas: finalmente “compatíveis”? **Scientia Chromatographica**, v. 1, n. 2, 2009.

LOAIZA-AMBULUDIA, S.; PANIZZAB, M.; OTURANA, N.; OTURAN, M. A. Removal of the anti-inflammatory drug ibuprofen from water using homogeneous photocatalysis. **Catalysis Today**, v. 224, p. 29–33, 2014.

LÓPEZ-SERNA, R.; PÉREZ, S.; GENE BREDA, A.; PETROVIC, M.; BARCELÓ, D. Fully automated determination of 74 pharmaceuticals in environmental and waste by online solid phase extraction-liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. **Talanta**, v. 83, p. 410-424, 2010.

LUNA, M. D. G.; BRIONES, R. M.; SU, C. C.; LU, M. C. Kinetics of acetaminophen degradation by Fenton oxidation in a fluidized-bed reactor. **Chemosphere**, v. 90, p. 1444-1448, 2013.

MACHULEK, A.; QUINA, F.; GOZZI, F.; SILVA, V.; FRIEDRICH, L.; MORAES, J. Fundamental Mechanistic Studies of the Photo-Fenton Reaction for the Degradation of Organic Pollutants. **Environmental Sciences**, p. 272-285, 2012.

MAGNÉR, J.; FILIPOVIC, M.; ALSBERG, T. Application of a novel solid-phase extraction sampler and ultra-performance liquid chromatography quadrupole-time-of-flight mass spectrometry for determination of pharmaceutical residues in surface sea water. **Chemosphere**, v. 80, p. 1255-1260, 2010.

MALDANER, L.; COLLINS, C. H.; JARDIM, I. C. S. F. Fases estacionárias modernas para cromatografia líquida de alta eficiência em fase reversa, **Química Nova**, v. 33, n.7, 2010.

MANSOUR, F.; AL-HINDI, M.; SAAD, W.; SALAM, D. Environmental risk analysis and prioritization of pharmaceuticals in a developing world context. **Science of The Total Environment**, v. 557–558, p. 31-43, 2016.

MASSARO, F. C. **Estudos ecológicos e ecotoxicológicos de espécies nativas de Hydra (Cnidaria: Hydrozoa)**. (Tese de Doutorado) São Carlos, SP: USP, 2011.

MATOZZO, V., ROVA, S., MARIN, M. G. The nonsteroidal antiinflammatory drug, ibuprofen, affects the immune parameters in the clam *Ruditapes philippinarum*. **Marine Environmental Research**. v 79, p. 116-121, 2012.

MELO, S. A. S.; TROVÓ, A. G.; BAUTITZ, I. R.; NOGUEIRA, R. F. P.; Degradação de fármacos residuais por processos oxidativos avançados. **Química Nova**, v. 32, n. 1, p. 188-197, 2009.

MÉNDEZ-ARRIAGA, F.; ESPLUGAS, S.; GIMÉNEZ, J. Degradation of the emerging contaminant ibuprofen in water by photo-Fenton. **Water Research**, v 44, p. 589–590, 2010.

MÉNDEZ-ARRIAGA, F.; ESPLUGAS, S.; GIMÉNEZ, J. Photocatalytic degradation of non-steroidal anti-inflammatory drugs with TiO₂ and simulated solar irradiation. **Water Research**, v. 42, p. 585-594, 2008.

- MEZZELANI, M.; GORBI, S.; DA ROS, Z.; FATTORINI, D.; D'ERRICO, G.; MILAN, M.; BARGELLONI, L.; REGOLI, F. Ecotoxicological potential of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in marine organisms: Bioavailability, biomarkers and natural occurrence in *Mytilus galloprovincialis*. **Marine Environmental Research**, v. 121, p. 31–39, 2016.
- MICHAEL, I.; HAPESHI, E.; MICHAEL, C.; FATTA-KASSINOS, D. Solar Fenton and solar TiO₂ catalytic treatment of ofloxacin in secondary treated effluents: evaluation of operational and kinetic parameters. **Water Research**, v. 44, p. 5450-5462, 2010.
- MILAN, M.; PAULETTO, M.; PATARNELLO, T.; BARGELLONI, L.; MARIN, M. G.; MATOZZO, V. Gene transcription and biomarker responses in the clam *Ruditapes philippinarum* after exposure to ibuprofen. **Aquatic Toxicology**, v. 126, p. 17–29, 2013.
- MIRALLES-CUEVAS, S.; DAROWNA, C. A.; WANAG, C. S.; MOZIA, C. S.; MALATO, A. B.; OLLER, I. Comparison of UV/H₂O₂, UV/S₂O₈, solar/Fe(II)/H₂O₂ and solar/Fe(II)/ S₂O₈ at pilot plant scale for the elimination of micro-contaminants in natural water: An economic assessment S. **Chemical Engineering Journal**, v. 310, p. 514–524, 2017.
- MIRALLES-CUEVAS, S.; OLLER, I.; RUIZ AGUIRRE, A.; SÁNCHEZ PÉREZ, J. A.; MALATO RODRÍGUEZ, S. Removal of pharmaceuticals at microg L⁻¹ by combined nanofiltration and mild solar photo-Fenton. **Chemical Engineering Journal**, v. 239, p. 68–74, 2014.
- MONTAGNER, C. C. R.; JARDIM, W. F. Spatial and Seasonal variations of pharmaceuticals and endocrine disruptors in the Atibaia River, São Paulo State (Brazil). **Journal of Brazilian Chemical Society**, v. 22, n. 8, p. 1452-1462, 2011.
- MOHAPATRA, D. P.; BRAR, S. K.; TYAGI, R. D.; PICARD, P.; SURAMPALLI, R. Y. Analysis and advanced oxidation treatment of a persistent pharmaceutical compound in wastewater and wastewater sludge-carbamazepine. **Science of the Total Environment**, v. 470-471, p. 58-75, 2014.

MOREIRA, F. C.; SOLER, J.; ALPENDURADA, M. F.; BOAVENTURA, R. A. R.; BRILLAS, E.; VILAR, V. J. P. Tertiary treatment of a municipal wastewater toward pharmaceuticals removal by chemical and electrochemical advanced oxidation processes. **Water Research**, v. 105, p. 251-263, 2016.

MORRIS, P., PROMES, J.T., GUNTUPALLI, K., WRIGHT P.E., ARONS, M. A multicenter, randomized, double-blind, parallel, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of intravenous ibuprofen for the treatment of fever in critically ill and non critically ill adults. **Critical Care**, v. 14, 2010.

NAGEL-HASSEMER, M. E.; CORAL, L. A.; LAPOLLI, R.; AMORIM, M. T. S. P. Processo UV/H₂O₂ como pós-tratamento para remoção de cor e polimento final em efluentes têxteis. **Química Nova**, v. 35, n.5, p. 900-904, 2012.

NALLANI, G. C.; PAULO, P. M.; CONSTANTINE, L. A.; VENABLES, B. J.; HUGGETT, D. B.; Bioconcentration of ibuprofen in fathead minnow (*Pimephales promelas*) and channel catfish (*Ictalurus punctatus*). **Chemosphere**, v. 84, p. 1371–1377, 2011.

NAPOLEÃO, D. C.; PINHEIRO, R. B.; ZAIDAN, L. E. M. C.; SALES, R. V. L.; BENACHOUR, M.; SILVA, V. L. Avaliação de toxicidade após submissão de efluente oriundo de ETE ao processo foto-fenton like frente à semente de *Lactuca sativa* e ao grão *Americano hard*. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE ENGENHARIA QUÍMICA, 20, 2014, Florianópolis, **Anais...** Florianópolis: COBEQ, 2014.

NAPOLEÃO, D. C. **Avaliação e tratamento de fármacos oriundos de diferentes estações de tratamento de efluentes empregando processos oxidativos avançados.** (Tese de Doutorado) Recife, PE: UFPE, 2015.

NAPOLEÃO, D. C. **Avaliação e Tratamento dos Contaminantes emergentes (Ácido Acetilsalicílico, Diclofenaco e Paracetamol) utilizando Processos Oxidativos Avançados.** (Dissertação de Mestrado), Recife, PE: UFPE, 2011.

NAPOLEÃO, D. C.; PINHEIRO, B. R.; ZAIDAN, L. E. M. C.; RODRÍGUEZ-DÍAZA, J. M.; ARAÚJO, A. N.; MONTENEGRO, M. C.; SILVA, V. L. Validation of a chromatographic method for amoxicillin determination in wastewaters after its degradation by advanced oxidation process. **Desalination and Water Treatment**, p. 1-7, 2015.

NAPOLEÃO, D. C.; BRANDÃO, Y. B.; BENACHOUR, M.; SILVA, V. L. Estudo do processo Foto-Fenton para tratamento de fármacos: otimização e modelagem cinética. **Scientia Plena**, v. 9, n.9, p. 1-9, 2013.

NEYENS, E.; BAEYENS, J.; WEEMAES, M.; DE HEYDER, B. Pilot-scale peroxidation (H₂O₂) of sewage sludge. **Journal of Hazardous Materials**, B98, p. 91-106, 2003.

NOGUEIRA, R. F.; TROVÓ, A. G.; SILVA, M. R.; VILLA, R. D. Fundamentos e aplicações ambientais dos processos Fenton e foto-Fenton. **Química Nova**, v. 2, p. 400-408, 2007.

ONG, M. M. K.; WANG, A. S.; LEOW, K. Y.; KHOO, Y. M.; BOELSTERLI, U. A. Nimesulide-induced hepatic mitochondrial injury in heterozygous Sod^{2+/-} mice. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 40, p. 420-429, 2005.

PALÁCIO, S. M.; NOGUEIRA, D. A.; MANENTI, D. R.; MÓDENES, A. N.; QUIÑONES, F. R. E.; BORBA, F. H. Estudo da toxicidade de efluente têxtil tratado por foto-fenton artificial utilizando as espécies *lactuca sativa* e *artemia salina*. **Engevista**, v. 14, p. 127-134, 2012.

PARANTHAMAN, R.; SUDHA, A.; KUMARAVEL, S. Determination of pesticide residues in banana by using high performance liquid chromatography and gas chromatographymass spectrometry. **American Journal of Biochemistry and Biotechnology**, v. 8, n. 1, p. 1-6, 2012.

PARKER, A. M.; LESTER, Y.; SPANGLER, E. K.; GUNTEN, U. V.; LINDEN, K. G. UV/H₂O₂ advanced oxidation for abatement of organophosphorous pesticides and the effects on various toxicity screening assays. **Chemosphere**, v. 182, p. 477-482, 2017.

PAROLINI, M.; BINELLI, A.; COGNI, D.; RIVA, C.; PROVINI, A. An in vitro biomarker approach for the evaluation of the ecotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). **Toxicology in Vitro**. v. 23, p. 935-942, 2009

PAROLINI, M., BINELLI, A., COGNI, D., PROVINI, A. Multi-biomarker approach for the evaluation of the cyto-genotoxicity of paracetamol on the zebra mussel (*Dreissena polymorpha*). **Chemosphere**. v. 79, p. 489-498, 2010.

PATEL, R.; RESHMA, P. Treatment of Dye Intermediate Waste-Water by Fenton and Eletro-Fenton Treatments. **International Journal of Research in Modern Engeneering and Emerging Technolofy**, v. 1, p. 2320-6586, 2013.

PATROLECCO, L.; ADEMOLLO, N.; GRENNI, P.; TOLOMEI, A.; CARACCIOLO, A. B.; CAPRI, S. Simultaneous determination of human pharmaceuticals in water samples by solid phase extraction and HPLC with UV-fluorescence detection. **Microchemical Journal**, v. 7, p.165-171, 2013.

PRIAC, A.; BADOT, P.; CRIN, G. Treated wastewater phytotoxicity assessment using *Lactuca sativa*: Focus on germination and root elongation test parameters. **Comptes Rendus Biologies**, v. 340, p. 188-194, 2017.

PÉREZ-ESTRADA, L. A.; MALATO, S.; AGÜERA, A.; FERNÁNDEZ-ALBA, A. R. Degradation of dipyrone and its main intermediates by solar AOPs: identification of intermediate products and toxicity assessment. **Catalysis Today**, v. 129, p. 207-214, 2007.

PERISIC, D. J.; GILJA, V.; STANKOV, M. N.; KATANCIC, Z.; KUSIC, H.; STANGAR, U. L.; DIONYSIOU, D. D.; BOZIC, A. L. Removal of diclofenac from water by zeoliteassisted advanced oxidation processes. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**. v. 321, p. 238-247, 2016.

PERLATTI, B.; SILVA, M. F. G. F.; FERNANDES, J. B.; FORIM, M. R. Validation and application of HPLC–ESI-MS/MS method for the quantification of RBBR decolorization, a model for highly toxic molecules, using several fungi strains. **Bioresource Technology**, v.124, p.37–44, 2012.

PRIETO-RODRÍGUEZ, L., OLLER, I., KLAMERTH, N., AGÜERA, A., RODRÍGUEZ, E.M., MALATO, S. Application of solar AOPs and ozonation for elimination of micropollutants in municipal wastewater treatment plant effluents. **Water Research**, v. 47, p. 1521-1528, 2013.

QUIÑONES, D. H.; ALVAREZ, P. M.; REY, A.; BELTRÁN, F. J. Removal of emerging contaminants from municipal WWTP secondary effluents by solar photocatalytic ozonation. A pilot-scale study. **Separation and Purification Technology**, v. 149, p. 132-139, 2015.

RADJENOVIC, J., SIRTORI, C., PETROVI C, M., BARCELÓ, D., MALATO, S. Solar photocatalytic degradation of persistent pharmaceuticals at pilot-scale: kinetics and characterization of major intermediate products. **Applied Catalysis B: Environmental**. v. 89, p. 255-264, 2009.

RAMYA, M.; ANUSHA, B.; KALAVATHY, S. Decolorization and biodegradation of indigo carmine by a textile soil isolate *Paenibacillus larvae*. **Biodegradation**, v. 19, p. 283–291, 2008.

RAVINA, M.; CAMPANELLA, L.; KIWI, J. Accelerated mineralization of the drug Diclofenac via Fenton reactions in a concentric photo-reactor. **Water Research**, v. 36, p. 3553-3560, 2002.

REDE, D.; SANTOS, L. H. M. L. M.; RAMOS, B.; OLIVA-TELES, F.; ANTÃO, C.; SOUSA, S. R.; DELERUE-MATOS, C. Ecotoxicological impact of two soil remediation treatments in *Lactuca sativa* seeds. **Chemosphere**, v. 159, p. 193-198, 2016.

RIBANI, M.; BOTTOLI, C. B. G.; COLLINS, C. H.; JARDIM, I. C. S. F.; MELO, L. F. C. Validação em métodos cromatográficos e eletroforéticos. **Química Nova**, v. 27, n. 5, p. 771-780, 2004.

RIBEIRO, A. R.; NUNES, O. C.; PEREIRA, M. F.; SILVA AM. An overview on the advanced oxidation processes applied for the treatment of water pollutants defined in the recently launched Directive. **Environment International**, v. 75, p. 33-51, 2015.

RIGOBELLO, E. S. **Avaliação da remoção de diclofenaco e formação de subprodutos em tratamento de agua**. (Tese de Doutorado) São Carlos, SP: USP, 2012.

RIVAS, F. J.; CARBAJO, M.; BORRALHO, T.; GIMENO, O. UV-C radiation based methods for aqueous metoprolol elimination. **Journal of Hazardous Materials**, v. 179, p. 407–414, 2010.

ROMERO, V.; GONZÁLEZ, O.; BAYARRI, B.; MARCO, P.; GIMÉNEZ, J.; ESPLUGAS, S. Degradation of Metoprolol by photo-Fenton: comparison of different photoreactors performance. **Chemical Engineering Journal**, v. 283, p. 639–648, 2016.

RUELA, A. L. M.; ARAÚJO, M. B.; PEREIRA, G. R. Desenvolvimento e validação de um método analítico rápido por cromatografia líquida de alta eficiência para determinação de nimesulida em estudos de liberação in vitro. **Química Nova**, v. 32, n. 1, 2009.

SANTOS-JUANES, L.; SÁNCHEZ, G. J. L.; LÓPEZ, C. J. L.; OLLER, I.; MALATO, I.; PÉREZ, S. J. A. Dissolved oxygen concentration: A key parameter in monitoring the photo-Fenton process. **Applied Catalysis B: Environmental**, v. 104, n. 3–4, p. 316-323, 2011.

SANTOS, L.; HOMEM, V. Degradation and removal methods os antibiotics from aqueous matrices – A review. **Journal of Environmental Management**, n. 92, p. 2304-2347, 2011.

SANTOS, L. H. M. L. M., GROS, M., RODRIGUEZ-MOZAZ, S., DELERUE-MATOS, C., PENA A., BARCELÓ, D., MONTENEGRO, M.C.B.S. 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, 2013.

SANTOS, L. V. S.; MEIRELES, A. M.; LANGE, L. C. Degradation of antibiotics norfloxacin by Fenton, UV and UV/H₂O₂. **Journal of Environmental Management**, v. 154, p. 8–12, 2015.

SANTOS, E. C., FERREIRA, M. A., A indústria farmacêutica e a introdução de medicamentos genéricos no mercado brasileiro. **Nexos Econômicos**, v. 6, n. 2, 2012.

SCHMIDT, W.; REDSHAW, C. H. Evaluation of biological endpoints in crop plants after exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): implications for phytotoxicological assessment of novel contaminants. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 112, p. 212-222, 2015.

SILVA, J. M.; MENDONÇA. P. P.; PARTATA, A. K. Anti-inflamatórios não-esteróides e suas propriedades gerais. **Revista Científica do ITPAC**, v. 7, n. 4, p. 1983-6708, 2014.

SILVA, C. G. A.; COLLINS, C. H. Aplicações de cromatografia líquida de alta eficiência para o estudo de poluentes orgânicos emergentes. **Química Nova**, v. 34, n. 4, p. 665-676, 2011.

SILVA, D. A. **Estudo da degradação por via oxidativa da nimesulida**. (Dissertação de Mestrado) Campo Grande, MS: UFMS, 2016.

SILVA, R. D. **Desenvolvimento e validação de metodologia analítica para identificação e quantificação de alcaloides minoritários em amostras de cocaína por cromatografia gasosa com detector de ionização de chama (CG-DIC)**. (Dissertação de Mestrado) Brasília, DF: UnB, 2016.

SOUSA, J. M.; ARAÚJO NETO, F. M.; PARTATA, A. K. Ação anti-inflamatória da nimesulida e seu grau de hepatotoxicidade. **Revista Científica do ITPAC**, v. 9, n. 1, 2016.

SOUZA, K. V.; PERALTA-ZAMORA, P.; ZAWADZKI, S. F. Imobilização de ferro (II) em matriz de alginato e sua utilização na degradação de corantes têxteis por processos Fenton. **Química Nova**, v. 31, n. 5, p. 278-283, 2008.

SOUZA, R. R. **Desenvolvimento e validação de metodologia analítica para determinação de desregulação endócrina resultante de atividades antrópicas nas águas do Rio Paraíba do Sul**. (Dissertação de mestrado) São Paulo, 2011.

STOYANOVA, K.; VINAROV, Z.; TCHOLAKOVA, S. Improving ibuprofen solubility by surfactant-facilitated self-assembly into mixed micelles. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, p. 4-9, 2016.

SULEYMAN, H.; CADIRCI, E.; ALBAYRAK, A.; HALICI, Z. Nimesulide is a selective COX-2 Inhibitory, atypical non-steroidal anti-inflammatory Drug. **Current Medicinal Chemistry**, v. 15, n. 13, p. 278-283, 2008.

SYED, S. H.; NAMDEO, A. G. Hepatoprotective effect of leaves of *Erythroxylum monogynum* Roxb. On paracetamol induced toxicity. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 11, p. 877-881, 2013.

TAMIMI, M.; QOURZAL, S.; BARKA, N.; ASSABBANE, A. e AIT-ICHOU, Y. Methomyl degradation in aqueous solutions by Fenton's reagent and the photo-Fenton system. **Separation and Purification Technology**, v. 61, p. 103-108, 2008.

TAN, H. H.; ONG, W. M. C.; LAI, S. H. Nimesulide induced hepatotoxicity and fatal hepatic failure. **Singapore Medical Journal**, v. 48, n. 6, p. 582-585, 2007.

TORRES, N.H.; ROMANHOLO FERREIRA, L.F.; AMERICO, J. H. P.; FREGUGLIA, R. M. O. ; MOURA-ANDRADE, G. C. R.; TORNISIELO, V. L. Analysis and occurrence of residues of the hormones estriol, 17alpha-ethinylestradiol and 17beta-estradiol in urban water supply by HPLC-DAD. **Journal of Engineering**, v. 2, p. 984-989, 2012.

TROVÓ, A. G.; MELO, S. A. S.; NOGUEIRA, R. F. P. Photodegradation of the pharmaceuticals amoxicillin, bezafibrate and paracetamol by the photo-Fenton process application to sewage treatment plant effluent. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**, v. 198, p. 215-220, 2008.

TROVÓ, A. G.; NOGUEIRA, R. F. P.; AGÜERA, A.; FERNANDEZ-ALBA, A. R.; MALATO, S. Degradation of the antibiotic amoxicillin by photo-Fenton process e chemical and toxicological assessment. **Water Research**, v. 45, p. 1394-1402, 2011.

TROVÓ, A. G.; NOGUEIRA, R. F. P.; AGÜERA, A.; FERNANDEZ-ALBA, A. R.; MALATO, S. Paracetamol degradation intermediates and toxicity during photo-Fenton treatment using different iron species. **Water Research**, v. 46, n. 16, p. 5374-5380, 2012.

TROVÓ, A. G., NOGUEIRA, R.F.P., AGÜERA, A., FERNANDEZ-ALBA, A.R., SIRTORI, C., MALATO, S. Degradation of sulfamethoxazole in water by solar photo-Fenton. Chemical and toxicological evaluation. **Water Research**, v. 43, p. 3922-3931, 2009.

TURGAY, O.; ERSOZ, G.; ATALAY, S.; FORSS, J.; WELANDER, U. The treatment of azo found in textile industry wastewater by anaerobic biological method and chemical oxidation. **Separation and Purification Technology**, v. 79, p. 26-33, 2011.

VELÁSQUEZ, M; SANTANDER, I. P.; CONTRERAS, D. R.; YÁÑEZ, J.; ZAROR, C.; SALAZAR, R.A.; PÉREZ-MOYA, M.; MANSILLA, H. D. Oxidative degradation of sulfathiazole by Fenton and photo-Fenton reactions. **Journal of Environmental Science and Health**, v. 49, p. 661–670, 2014.

VELOUTSOU, S., BIZANI, E., FYTIANOS, K. Photo-Fenton decomposition of blockers atenolol and metoprolol; study and optimization of system parameters and identification of intermediates. **Chemosphere**, v. 107, p. 180-186, 2014.

VERLICCHI, P.; GALLETTI, A.; PETROVIC, M.; BARCELÓ, D. Hospital effluents as a source of emerging pollutants: An overview of micropollutants and sustainable treatment options. **Journal of Hydrology**, v. 389, p. 416 - 428, 2010.

WANG, X.; LI, P. Rapid screening of mycotoxins in liquid milk and milk powder by automated size-exclusion SPE-UPLC–MS/MS and quantification of matrix effects over the whole chromatographic run. **Food Chemistry**, v. 173, p. 897-904, 2015.

YOUNG, B. J.; RIERA, N. I.; BEILY, M. E.; BRES, P. A.; CRESPO, D. C.; RONCO, A. E. Toxicity of the effluent from an anaerobic bioreactor treating cereal residues on *Lactuca sativa*. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, n.76, p.182-186, 2012.

YU, H., NIE, E., XU, J., YAN, S., COOPER, W. J., & SONG, W. Degradation of diclofenac by advanced oxidation and reduction processes: kinetic studies, degradation pathways and toxicity assessments. **Water research**, v. 47, n. 5, p. 1909–1918, 2013.

YUAN, S.; GOU, N.; ALSHAWABKEH, A.N.; GU, A.Z. 2013. Efficient degradation of contaminants of emerging concerns by a new electro-Fenton process with Ti/MMO cathode. **Chemosphere**, v. 93, p. 2796-2804, 2013.

ZAIDAN, L. E. M. C.; NAPOLEÃO, D. C.; GUIMARÃES, G.; BARBOSA, C. M. B. M.; BENACHOUR, M.; SILVA, V. L. Validation Methodology for Identification and 99 Measurement of Phenolic Compounds in oil Refinery Effluent by HPLC. **Brazilian Journal of Petroleum and Gas**, v. 7, n. 3, p. 95-106, 2013.

ZAIDAN, L. E. M. C. **Análise de fenol e seus derivados via cromatografia líquida de alta eficiência e tratamento do poluente orgânico empregando processos oxidativos avançados**. Tese de Doutorado. Recife, PE: UFPE, 2015.

ZIYLAN, A; INCE, N.H; The occurrence and fate of anti-inflammatory and analgesic pharmaceuticals in sewage and fresh water: treatability by conventional and non-conventional processes. **Journal of Hazardous Materials**, v. 187, p. 24–36, 2011.

APÊNDICES

APÊNDICE A - Valores das áreas obtidas para as sete curvas em oito diferentes concentrações para o nimesulida

Concentração (mg.L ⁻¹)	Área Análise 1	Área Análise 2	Área Análise 3	Área Análise 4	Área Análise 5	Área Análise 6	Área Análise 7
10	1178565	1123378	1099616	1119602	1105679	1041496	1049876
20	2069766	2175464	2060083	2361911	2327311	2223251	2243241
40	4554902	4660427	4644619	4579144	4499681	4439587	4415063
50	5374039	5689043	5557695	5661634	5356708	5099621	4565388
60	6916456	7289648	7066745	6779076	6464439	6019164	5654183
70	8464254	8719174	8668099	8355237	8191000	8230638	8303641
80	9765073	10057631	10063183	9166026	9108174	8761348	8640964
100	11502500	11726845	11782010	1,2x10 ⁻⁷	12021992	12051305	12034940

APÊNDICE B - Valor da média das áreas, desvio padrão e teste de Grubb's para o nimesulida

Concentração (mg.L ⁻¹)	Média Áreas	Desvio Padrão	Teste de Grubb's 95% de confiança (*)	
			G _{<}	G _{>}
10	1102602	46589	1,311	1,630
20	2208718	116505	1,275	1,314
40	4541918	95301	1,331	1,243
50	5329161	393931	1,938	0,913
60	6598530	588214	1,605	1,174
70	8418863	207781	1,096	1,445
80	9366057	594617	1,219	1,172
100	11881879	215707	1,758	0,795

(*) Para um número equivalente a oito medições e com um nível de confiança de 95% G_< e G_> devem ser inferior ao valor de 2,127, conforme Silva (2016).

APÊNDICE C - Valores das áreas obtidas para as sete curvas do ibuprofeno em oito diferentes concentrações

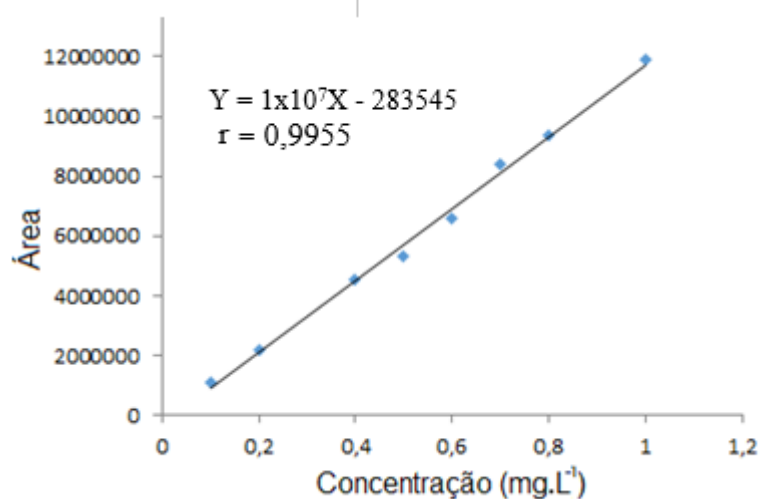
Concen tração (mg.L ⁻¹)	Área Análise 1	Área Análise 2	Área Análise 3	Área Análise 4	Área Análise 5	Área Análise 6	Área Análise 7
10	1068520	1087779	1066104	1055901	1064644	1082200	1104704
20	2170706	2202598	2137761	2206860	2139436	2131549	2110229
40	4448466	4373562	4486547	4234556	4346870	4374022	4402267
50	5443747	5561852	5432714	5422118	5488265	5502546	5452453
60	6395275	6345204	6416275	6348058	6307858	6269169	6213602
70	7385870	7281799	7391570	7284469	7471847	7293170	7191949
80	8670361	8532179	8687235	8503712	8367719	8398097	8257322
100	10573427	10227975	10576891	10293085	10463975	10380670	10445546

APÊNDICE D - Média das áreas, desvio padrão e teste de Grubb's para o ibuprofeno

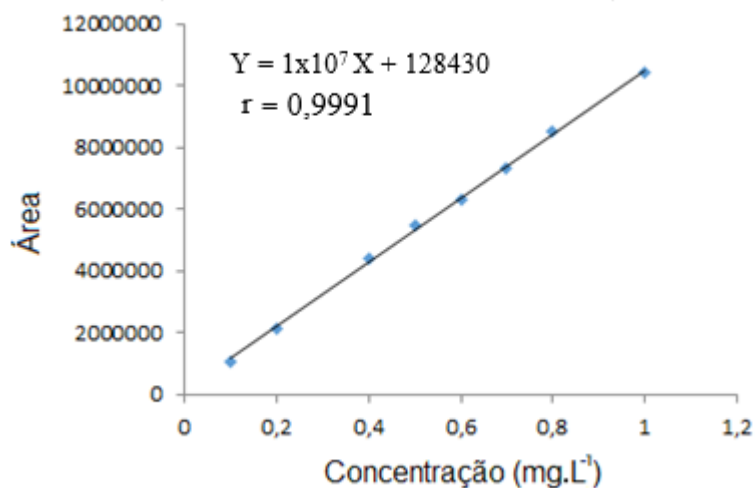
Concentração (mg.L ⁻¹)	Média Áreas	Desvio Padrão	Teste de Grubb's 95% de confiança (*)	
			G _{<}	G _{>}
10	1075693	16769	1,180	1,729
20	2157020	37119	1,260	1,342
40	4380899	80476	1,818	1,312
50	5471956	49130	1,014	1,829
60	6327920	70675	1,617	1,250
70	7328667	92943	1,470	1,540
80	8488089	158593	1,455	1,255
100	10423081	132415	1,473	1,161

(*) Para um número equivalente a oito medições e com um nível de confiança de 95% G_< e G_> devem ser inferior ao valor de 2,127, conforme Silva (2016).

APÊNDICE E - Curva analítica para o nimesulida



APÊNDICE F - Curva analítica para o ibuprofeno



ANEXOS

ANEXO A - Desenvolvimento da modelagem cinética conforme Napoleão (2015)

Balanço de Massa sobre A:

$$-\frac{dC_A}{dt} = (k_1 + k_2)C_A \quad (1)$$

Balanço de Massa sobre B:

$$\frac{dC_B}{dt} = k_2C_A - k_3C_B \quad (2)$$

Sabendo-se que em $t = 0$,

$$C_A = C_{A0} = 1 \text{ e que } C_B = C_{B0} = 0. \quad (3)$$

Com base nas condições descritas em 3, a equação 1 fica:

$$\begin{aligned} -\frac{dC_A}{dt} &= (k_1 + k_2)dt \rightarrow \int_{C_{A0}}^{C_A} -\frac{dC_A}{C_A} = (k_1 + k_2) \int_0^t dt \\ -\ln \frac{C_A}{C_{A0}} &= (k_1 + k_2)t \rightarrow \frac{C_A}{C_{A0}} = e^{-(k_1 + k_2)t} \\ C_A &= e^{-(k_1 + k_2)t} \end{aligned} \quad (4)$$

De modo análogo, aplicando as condições dispostas em 3 em 2, tem-se:

$$\frac{dC_B}{dt} + k_3C_B = k_2C_A = k_2e^{-(k_1 + k_2)t} \quad (5)$$

Seja a equação homogênea:

$$\frac{dC_B}{dt} + k_3C_B = 0 \quad (6)$$

Pode-se encontrar C_B

$$\begin{aligned} \frac{dC_B}{C_B} &= -k_3dt \rightarrow \ln C_B = -k_3t + k \\ C_B &= C_1e^{-k_3t} \end{aligned} \quad (7)$$

Sendo assim, a equação 5 fica:

$$\begin{aligned} -k_3C_1e^{-k_3t} + C_1'e^{-k_3t} + k_3C_1e^{k_3t} &= k_2e^{-(k_1 + k_2)t} \\ C_1'e^{-k_3t} &= k_2e^{-(k_1 + k_2)t} \rightarrow C_1' = k_2e^{-(k_1 + k_2 - k_3)t} + C \end{aligned} \quad (8)$$

Analogamente, a equação 7 pode ser reescrita da seguinte maneira:

$$\begin{aligned} C_B &= C_1e^{-k_3t} = \left(-\frac{k_2}{k_1 + k_2 - k_3} e^{-(k_1 + k_2 - k_3)t} + C \right) e^{-k_3t} \\ C_B &= Ce^{-k_3t} - \frac{k_2}{k_1 + k_2 - k_3} e^{-(k_1 + k_2)t} \end{aligned} \quad (9)$$

Segundo a condição descrita em 3 e substituindo na equação encontra-se o valor de C.

$$0 = C - \frac{k_2}{k_1 + k_2 - k_3} \rightarrow C = \frac{k_2}{k_1 + k_2 - k_3} \quad (10)$$

A expressão de C_B então fica:

$$\begin{aligned}
C_B &= \left(\frac{k_2}{k_1+k_2-k_3} - \frac{k_2}{k_1+k_2-k_3} e^{-(k_1+k_2-k_3)t} \right) e^{-k_3 t} \\
C_B &= \frac{k_2}{k_1+k_2-k_3} e^{-k_3 t} - \frac{k_2}{k_1+k_2-k_3} e^{-(k_1+k_2)t} \\
C_B &= \frac{k_2}{k_1+k_2-k_3} (e^{-k_3 t} - e^{-(k_1+k_2)t}) \tag{11}
\end{aligned}$$

Como descrito no texto $C_r = C_A + C_B$, tem-se:

$$\begin{aligned}
C_r &= e^{-(k_1+k_2)t} + \frac{k_2}{k_1+k_2-k_3} e^{-k_3 t} - \frac{k_2}{k_1+k_2-k_3} e^{-(k_1+k_2)t} \\
C_r &= \left(1 - \frac{k_2}{k_1+k_2-k_3} \right) e^{-(k_1+k_2)t} + \frac{k_2}{k_1+k_2-k_3} e^{-k_3 t} \tag{12}
\end{aligned}$$

Logo, pode-se obter a expressão final para C_r (Equação 20, Item 4.3).

$$C_r = \frac{k_1-k_3}{k_1+k_2-k_3} e^{-(k_1+k_2)t} + \frac{k_2}{k_1+k_2-k_3} e^{-k_3 t} = \frac{[COT]}{[COT_0]} \tag{13}$$