

UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ
CURSO DE ENGENHARIA DE BIOPROCESSOS E BIOTECNOLOGIA
CAMPUS DOIS VIZINHOS

HELOÍSE ANGÉLICA GIACOBBO

**ADSORÇÃO DO ANTIDEPRESSIVO FLUOXETINA UTILIZANDO *Leucaena
leucocephala* (Lam.) COMO BIOSORVENTE**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

DOIS VIZINHOS

2021

HELOÍSE ANGÉLICA GIACOBBO

ADSORÇÃO DO ANTIDEPRESSIVO FLUOXETINA UTILIZANDO *Leucaena leucocephala* (Lam.) COMO BIOSORVENTE

ADSORPTION OF THE ANTIDEPRESSANT FLUOXETINE USING *Leucaena leucocephala* (Lam.) AS A BIOSORBENT

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia da Universidade Tecnológica Federal do Paraná – Campus Dois Vizinhos, como requisito parcial para obtenção do título de Engenheira de Bioprocessos e Biotecnologia.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Yahico Ramos Suzaki.

Coorientadora: Profa. Dra. Naiana Cristine Gabiatti.

DOIS VIZINHOS

2021

HELOÍSE ANGÉLICA GIACOBBO

ADSORÇÃO DO ANTIDEPRESSIVO FLUOXETINA UTILIZANDO *Leucaena leucocephala* (Lam.) COMO BIORSORVENTE

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia da Universidade Tecnológica Federal do Paraná – Campus Dois Vizinhos, como requisito parcial para obtenção do título de Engenheira de Bioprocessos e Biotecnologia.

Data de aprovação: 10 de maio de 2021

Pedro Yahico Ramos Suzaki
Doutorado
Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Francisco Menino Destefanis Vitola
Doutorado
Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Gracielle Johann
Doutorado
Universidade Tecnológica Federal do Paraná

DOIS VIZINHOS

2021

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota.”

(Madre Teresa de Calcutá)

RESUMO

GIACOBBO, H. A. Adsorção do antidepressivo Fluoxetina utilizando *Leucaena leucocephala* (Lam.) como bioissorvente. 2021. 64 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia – Bacharelado), Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Dois Vizinhos, 2021.

Os produtos farmacêuticos são moléculas complexas que apresentam baixa biodegradabilidade no ambiente, onde tendem a se acumular. O aumento do consumo desses compostos pela população, associado às dificuldades de remoção destes poluentes e aos efeitos danosos que podem acarretar, tanto a natureza quanto ao ser humano, torna necessária a busca por métodos efetivos de tratamento para efluentes contendo fármacos. A adsorção se destaca como uma alternativa eficiente, simples e de baixo custo no tratamento deste tipo de poluente. Nesse sentido, o objetivo do presente trabalho foi caracterizar a biomassa da Leucena e avaliar a sua utilização como bioissorvente no processo de remoção do antidepressivo Fluoxetina, por meio da análise de equilíbrio e cinética de adsorção dos mecanismos envolvidos no processo. Além disso, foi avaliado a toxicidade desse fármaco frente a organismos-teste. A folha da Leucena foi caracterizada quanto a presença de matéria seca, matéria mineral, lignina e celulose. Avaliou-se a influência do pH da solução no processo de adsorção, testando os valores de 2, 4, 6, 8 e 10. Foram realizados ensaios cinéticos e de equilíbrio de adsorção em batelada, com diferentes concentrações iniciais de Fluoxetina e testados os modelos cinéticos de pseudo-primeira e pseudo-segunda ordens, além dos modelos de isotermas de adsorção de Langmuir e Freundlich. Foi verificada a redução da toxicidade por meio da exposição dos microcrustáceos de *Artemia salina* ao efluente sintético antes e após o tratamento. A folha da Leucena apresentou 87,11% de matéria seca, 10,89% de matéria mineral, 20,22% de lignina e 3,38% de celulose. O valor do pH influenciou significativamente o processo de adsorção, tendo como valores mais eficientes o pH 6 e 10. A adsorção da Fluoxetina atingiu o equilíbrio no período de 40 a 50 minutos para as concentrações iniciais avaliadas, sendo que, a adsorção foi melhor representada pelo modelo de pseudo-primeira ordem e pela isoterma de Langmuir com um q_{max} de 56,6 mg g⁻¹. O antidepressivo apresentou toxicidade frente aos microcrustáceos para todas as concentrações analisadas e o tratamento do efluente se mostrou eficaz na redução da mortalidade dos organismos.

Palavras-chave: Fármacos. Tratamento. Bioissorvente. Folhas.

ABSTRACT

GIACOBBO, H. A. Adsorption of the antidepressant Fluoxetine using *Leucaena leucocephala* (Lam.) as a biosorbent. 2021. 64 p. Course Conclusion Paper (Graduation in Bioprocess Engineering and Biotechnology - Bacharelado), Federal Technological University of Paraná, Dois Vizinhos, 2021.

Pharmaceutical products are complex molecules that have low biodegradability in the environment, where they tend to accumulate. The increase in the consumption of these compounds by the population, associated with the difficulties in removing these pollutants and the harmful effects that they can cause, both to nature and humans, makes it necessary to search for effective treatment methods for effluents containing pharmaceuticals. Adsorption stands out as an efficient, simple, and low-cost alternative in the treatment of this type of pollutant. In this sense, the objective of the present work was to characterize the *Leucaena* biomass and evaluate its use as a biosorbent in the removal process of the antidepressant Fluoxetine, through the analysis of equilibrium and kinetics adsorption of the mechanisms involved in the process. In addition, the toxicity of this drug against test organisms was evaluated. The *Leucaena* leaf was characterized by the presence of dry matter, mineral matter, lignin, and cellulose. The influence of the solution pH on the adsorption process was evaluated, testing the values of 2, 4, 6, 8, and 10. Kinetic and equilibrium batch adsorption tests were performed, with different initial Fluoxetine concentrations, and the kinetic models of pseudo-first and pseudo-second orders were tested, in addition to the Langmuir and Freundlich adsorption isotherm models. The reduction of toxicity was verified by exposing *Artemia salina* microcrustaceans to synthetic effluent before and after treatment. The *Leucaena* leaf presented 87,11% dry matter, 10,89% mineral matter, 20,22% lignin and 3,38% cellulose. The pH value significantly influenced the adsorption process, with pH 6 and 10 as the most efficient values. Fluoxetine adsorption reached equilibrium in the period of 40 to 50 minutes for the initial concentrations evaluated, and the adsorption was best represented by the pseudo-first-order model and by the Langmuir isotherm with a q_{\max} of 56,6 mg g⁻¹. The antidepressant showed toxicity against the microcrustaceans for all analyzed concentrations and the treatment of the effluent proved to be effective in reducing the mortality of organisms.

Keywords: Pharmaceuticals. Treatment. Biosorbent. Leaves.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus por ter permitido que eu tivesse saúde e determinação para a realização deste trabalho, abençoando e guiando o meu caminho durante todos esses anos.

À minha família, em especial minha mãe Leoni e minha irmã Laís, por serem meu alicerce e sempre acreditarem em mim, me dando forças e me auxiliando sempre que possível para que eu não desistisse e pudesse realizar esse sonho, apesar de todas as dificuldades enfrentadas.

Ao meu namorado, Murilo, pela sua compreensão e incentivo, estando ao meu lado em todos os momentos, desde o início dessa jornada.

Aos amigos, aos antigos e aos novos que a universidade me trouxe, por compartilharem momentos felizes comigo e que em algum momento demonstraram seu apoio. Em especial aos meus amigos Anderson e Fábio, por toda a ajuda e orientação no desenvolvimento deste trabalho.

Ao meu orientador e minha coorientadora, Pedro Yahico Ramos Suzaki e Naiana Gabiatti, por todo o conhecimento repassado e todo auxílio prestado em todas as etapas desse projeto.

À UTFPR e a todos os professores do curso de Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia por todo o suporte e ensinamentos necessários para que tudo isso fosse possível.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram na realização desse trabalho, a minha gratidão.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Possíveis rotas dos fármacos no meio ambiente	15
Figura 2 – Estrutura molecular da Fluoxetina	19
Figura 3 – <i>Leucaena leucocephala</i> (Lam.)	23
Figura 4 – Inflorescência, frutos e folha de <i>Leucaena leucocephala</i> (Lam.)	23
Figura 5 – Etapas da cinética de adsorção	25
Figura 6 – Formas de isotermas de adsorção	27
Figura 7 – Sistema de criação de náupilos de <i>Artemia salina</i>	37
Figura 8 – Curva de Calibração para a Fluoxetina	41
Figura 9 – Influência do pH na adsorção da Fluoxetina	42
Figura 10 – Cinética de Adsorção para a Fluoxetina na concentração de 10 mg L ⁻¹	45
Figura 11 – Cinética de Adsorção para a Fluoxetina na concentração de 150 mg L ⁻¹ ...	45
Figura 12 – Equilíbrio de Adsorção para a Fluoxetina	48
Figura 13 – Toxicidade de <i>Artemia salina</i> nas concentrações de 10, 30, 60 e 90 mg L ⁻¹ de Fluoxetina	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Valores em porcentagem de Matéria Seca e Matéria Mineral para a folha de <i>Leucaena leucocephala</i>	38
Tabela 2 – Valores em porcentagem de Lignina e Celulose para a folha de <i>Leucaena leucocephala</i>	39
Tabela 3 – Análise de Variância (ANOVA) para efeito do pH na adsorção da Fluoxetina com nível de confiança de 95%	43
Tabela 4 – Teste de Tukey para comparação entre os diferentes valores de pH empregados na adsorção da Fluoxetina com nível de significância de 95%	43
Tabela 5 – Parâmetro de Cinética para a Fluoxetina	46
Tabela 6 – Parâmetros de Equilíbrio para a Fluoxetina	48
Tabela 7 – Concentração Letal Média (CL ₅₀) para o efluente bruto e efluente após tratamento por adsorção	51

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	14
2.1. FÁRMACOS NO MEIO AMBIENTE	14
2.2. LEGISLAÇÃO	16
2.3. DEPRESSÃO E ANTIDEPRESSIVOS	17
2.3.1. Fluoxetina	18
2.4. TRATAMENTO DE EFLUENTES	19
2.5. ADSORÇÃO.....	21
2.5.1. Adsorventes	22
2.5.2. Cinética de adsorção	24
2.5.3. Equilíbrio de adsorção	26
2.6. ECOTOXICIDADE	28
3. OBJETIVOS	30
3.1. OBJETIVO GERAL	30
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	30
4. MATERIAL E MÉTODOS	31
4.1. ESCOLHA DO MEDICAMENTO	31
4.2. OBTENÇÃO E PREPARO DO ADSORVENTE	31
4.3. CARACTERIZAÇÃO DO ADSORVENTE.....	31
4.3.1. Determinação de umidade	31
4.3.2. Determinação de cinzas	32
4.3.3. Determinação de lignina solúvel e insolúvel.....	32
4.3.4. Determinação de celulose.....	34
4.4. PREPARO DAS SOLUÇÕES E DETERMINAÇÃO DA QUANTIDADE DE FÁRMACO REMOVIDA	34
4.5. ENSAIO PRELIMINAR DE ADSORÇÃO	35
4.6. CINÉTICA DE ADSORÇÃO.....	35
4.7. EQUILÍBRIO DE ADSORÇÃO	35
4.8. ESTUDO DE ECOTOXICIDADE COM <i>Artemia salina</i>	36
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	38
5.1. CARACTERIZAÇÃO DO ADSORVENTE.....	38
5.1.1. Determinação de umidade e cinzas	38

5.1.2. Determinação de lignina e celulose	39
5.2. CURVA DE CALIBRAÇÃO DO MEDICAMENTO	40
5.3. ENSAIO PRELIMINAR DE ADSORÇÃO	41
5.4. CINÉTICA E EQUILÍBRIO DE ADSORÇÃO	44
5.4.1. Cinética de Adsorção	44
5.4.2. Equilíbrio de Adsorção	47
5.5. ESTUDO DE ECOTOXICIDADE COM <i>Artemia salina</i>	49
6. CONCLUSÃO	53
REFERÊNCIAS	54

1. INTRODUÇÃO

Os fármacos são moléculas complexas desenvolvidas com a finalidade de preservar a saúde humana e animal. No entanto, apesar de sua grande contribuição à medicina, suas moléculas apresentam difícil degradação no ambiente, além de serem biologicamente ativas e persistentes. Este fato lhes confere o nome de contaminantes emergentes, sendo responsáveis por efeitos adversos como toxicidade, genotoxicidade, perturbação endócrina e desenvolvimento de bactérias patogênicas resistentes. Desta forma, é crescente a preocupação quanto a presença desses compostos no meio ambiente, levando em conta o uso cada vez maior destes pela população e, uma vez que, seus efeitos sobre o ecossistema e o homem não são totalmente conhecidos (MAIA, 2017; EVGENIDOU; KONSTANTINOU; LAMBROPOULOU, 2015; CHRISTENSEN, 1998).

Os produtos farmacêuticos podem chegar ao meio ambiente de muitas formas, incluindo os esgotos domésticos, efluentes das indústrias farmacêuticas, ou ainda, a disposição inadequada destes após o seu vencimento. As principais classes de medicamentos encontrados no meio aquático e que apresentam risco potencial de provocar efeitos danosos aos organismos são os anti-inflamatórios, antibióticos, anti-hipertensivos, analgésicos e antidepressivos (SANTOS; PIZZOLATO; CUNHA, 2007; CUNNINGHAM *et al.*, 2006).

Os antidepressivos são uma das substâncias ativas mais prescritas no mundo, atuando de forma a auxiliar na restauração e manutenção do equilíbrio químico cerebral por meio da elevação da quantidade dos hormônios e neurotransmissores serotonina ou norepinefrina, na sinapse no sistema nervoso central. Eles são indicados para o tratamento da depressão, uma doença caracterizada por uma alteração psíquica capaz de modificar o modo de avaliar a realidade e a vida (PREVEDELLO, 2017; TOLEDO; MAZO, 2005).

Diversos estudos, como os de Botero-Coy *et al.* (2018) e de Rivera-Jaimes *et al.* (2018), vêm reportando a presença desta classe de medicamento em efluentes dispostos no meio ambiente, os quais já foram submetidos a processos de tratamento convencionais (clarificação e desinfecção) pelas Estações de Tratamento de Esgoto (ETEs). Sabendo disso, fica evidente a ineficiência por parte desses métodos e salienta-se a necessidade da busca por tratamentos especiais na remoção desses compostos (LONAPPAN *et al.*, 2018; LIMA, 2013).

Existem diversas técnicas de tratamento empregadas na remoção deste poluente, pode-se citar: Floculação, biodegradação, oxidação por ozônio, tratamento eletroquímico, uso de resinas de troca iônica e adsorção. A adsorção é um método que se caracteriza pelo contato entre um sólido e um fluido que origina uma transferência de massa da fase fluida para a

superfície do sólido, sendo uma técnica que se destaca dentre as demais por apresentar uma maior eficiência na remoção desse tipo de contaminante e por possuir vantagens como simplicidade, versatilidade e baixo custo, dependendo do material utilizado como adsorvente (ALJEBOREE; ALSHIRIFI, 2018; JARIA *et al.*, 2015; TONUCCI, 2014).

A Leucena (*Leucaena leucocephala*) é uma leguminosa arbórea originária da América Central caracterizada por ser perene e possuir um sistema radicular profundo, que confere a mesma grande resistência a seca. Ela é classificada como uma espécie invasora no país, todavia, apresenta inúmeras aplicações podendo ser utilizada na adubação verde, recuperação de áreas degradadas, produção de madeira e carvão vegetal, alimentação de animais ruminantes, entre outras (PRATES *et al.*, 2000).

Diante do exposto, este trabalho propõe contribuir com os estudos de remoção de fármacos da água, em especial os antidepressivos, testando a aplicabilidade das folhas de Leucena como um adsorvente biológico que se encontra em abundância no Brasil, visto que, não existem relatos na literatura de sua utilização para esta finalidade.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. FÁRMACOS NO MEIO AMBIENTE

A presença cada vez mais frequente de fármacos na natureza fez com que estes se enquadrassem no grupo de contaminantes ou poluentes emergentes, formado por substâncias de considerável potencial tóxico e que apresentam um risco significativo aos ecossistemas e a saúde humana. Além dos medicamentos, outros compostos pertencem a esta classe, como os produtos de cuidados pessoais, os pesticidas, os hormônios e esteroides, os aditivos industriais, as drogas ilícitas, entre outros (HARO, 2017).

Os fármacos, dentre os diversos contaminantes emergentes, representam uma fonte de preocupação mundial e isso se deve ao fato de que os mesmos não são completamente absorvidos e metabolizados pelo organismo, sendo assim, são excretados na forma de moléculas biologicamente ativas que dificultam a sua remoção nas estações de tratamento por conta de suas baixas concentrações e propriedades como: solubilidade, volatilidade, polaridade, absorção e estabilidade (BISOGNIN; WOLFF; CARISSIMI, 2018; VETTORELLO *et al.*, 2017; CAMPANHA *et al.*, 2015).

Além disso, o desenvolvimento de novos medicamentos, juntamente com o acréscimo da expectativa de vida da população mundial, têm contribuído para o aumento do consumo desse tipo de produto, fato que favorece o acúmulo cada vez maior de resíduos sólidos no ambiente (DUARTE; AQUINO; LIMA, 2017; CAMPANHA *et al.*, 2017). Segundo a Indústria Farmacêutica de Pesquisa (Interfarma), o Brasil encontra-se na décima colocação entre os países que mais consomem produtos farmacêuticos no mundo, com um mercado estimado em US\$ 43 bilhões em 2023, vendendo aproximadamente 238 milhões de unidades (INTERFARMA, 2019).

A presença destas substâncias no meio ambiente, relatada na ordem de ng L^{-1} e $\mu\text{g L}^{-1}$, é capaz de ocasionar efeitos adversos aos seres vivos, como: alterações do sistema endócrino de organismos aquáticos; redução da eclosão de ovos de pássaros, tartarugas e peixes; feminização de peixes machos; ou ainda a alteração do sistema imunológico de mamíferos marinhos. Além disso, a sua persistência nas matrizes ambientais pode levar ao desenvolvimento de bactérias patogênicas resistentes e prejudicar a saúde do ser humano aumentando a incidência de câncer e afetando a produção de espermatozoides (CUNHA *et al.*, 2017; KÜMMERER, 2010; MANIERO; BILA; DEZOTTI, 2008; BILA *et al.*, 2007).

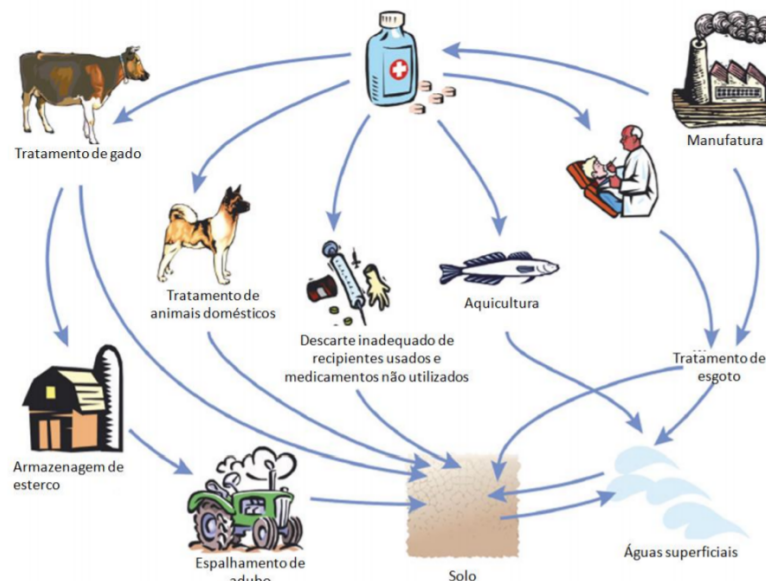
A poluição ocasionada pelo lançamento destes tipos de compostos nas matrizes ambientais vem sendo investigada pelos pesquisadores desde o século passado, quando Garrison *et al.* (1976) identificaram pela primeira vez a presença do fármaco ácido clofibrico em um efluente tratado nos Estados Unidos, na concentração de 0,8 a 2,0 $\mu\text{g L}^{-1}$.

Desde então, a preocupação quanto a esse problema ambiental só aumentou, crescendo o número de estudos visando a quantificação, a remoção e a avaliação dos riscos proporcionados pelo mesmo. No Brasil, foi relatada a presença de classes distintas de fármacos no rio Paraopeba, localizado no estado de Minas Gerais, onde os medicamentos paracetamol e diclofenaco apresentaram as maiores concentrações, 1,70 e 2,62 $\mu\text{g L}^{-1}$, respectivamente (BARROS *et al.*, 2018). Já no estado do Ceará, revelou-se a presença de hormônios estrogênicos em estações de tratamento biológico de água, sendo que o efluente apresentou concentrações de até 3,19 $\mu\text{g L}^{-1}$ (PESSOA *et al.*, 2014).

Os produtos farmacêuticos podem ser introduzidos no meio ambiente a partir de diversas rotas: esgotos domésticos, efluentes rurais, efluentes derivados de indústrias farmacêuticas, fármacos empregados diretamente na água para aquicultura ou presentes no esterco animal que é utilizado para adubação, além da disposição inadequada de medicamentos vencidos ou não utilizados (ABDI, 2013; BOXALL *et al.*, 2012).

A Figura 1 apresenta um esquema das diversas possibilidades diretas e indiretas que estes possuem para chegar ao meio ambiente, ocasionando a poluição do solo e dos corpos hídricos.

Figura 1 – Possíveis rotas dos fármacos no meio ambiente



Fonte: Adaptado de Boxall *et al.* (2012).

Segundo Rivera-Utrilla *et al.* (2013), as principais classes de medicamentos detectados nas matrizes aquosas são as seguintes: Anti-inflamatórios e analgésicos (paracetamol e ibuprofeno), antidepressivos e antiepiléticos (benzodiazepina e carbamazepina), reguladores lipídicos (fibratos), β -bloqueadores (atenolol e propranolol), anti-histamínicos (ranitidina e famotidina), hormônios (17- α -etinilestradiol e 17- β -estradiol) e antibióticos (tetraciclina e penicilinas).

A presença desta vasta gama de compostos na água gera um desafio, tanto no quesito de detecção e quantificação destes, quanto nos processos de tratamento de efluentes em si, pelo fato de que as estações de tratamento não são projetadas para a eliminação deste tipo de poluente e além disso, as legislações quanto à presença destes na água não são bem estabelecidas (LUO *et al.*, 2014).

2.2. LEGISLAÇÃO

O Brasil não apresenta registros de programas oficiais que tratem os fármacos como contaminantes ambientais. Alguns pesquisadores vêm contribuindo com o fornecimento de subsídios para tomadas de decisão e chamando a atenção de empresas de saneamento, órgãos governamentais e a população em geral. Todavia, a legislação do país pode ser considerada limitada, visto que, a mesma não estabelece valores de concentrações máximas de fármacos permitidas no meio ambiente (ESCHER *et al.*, 2019).

O Ministério da Saúde, por meio da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), é responsável pela manutenção da saúde da população, regulando todos os setores que possam afetá-la. No que diz respeito aos recursos hídricos, é dever do Ministério do Meio Ambiente a partir do Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA) assegurar a sua qualidade, este apresenta algumas Resoluções como: a nº 357 de 2005, que aborda os padrões de classificação de corpos de água, a nº 396 de 2008, sobre o enquadramento das águas subterrâneas e a nº 430 de 2011, que trata sobre o lançamento de efluentes. No entanto, nenhuma destas resoluções dispõem de valores limitantes para os compostos farmacêuticos (ESCHER *et al.*, 2019; BRASIL, 2005; 2008; 2011).

Ainda, de acordo com o CONAMA (2011), os efluentes oriundos de serviços de saúde estarão sujeitos as mesmas exigências impostas aos efluentes advindos de esgoto sanitário, desde que atendidas as normas sanitárias específicas vigentes. Dessa forma, estes podem ser

lançados em rede coletora de esgotos sanitários, conectada a estação de tratamento, ou ainda, serem lançados diretamente após um tratamento especial.

Por outro lado, nos Estados Unidos, a Agência de Proteção Ambiental do país (USEPA - United States Environmental Protection Agency), apesar de não estabelecer as concentrações permitidas de fármacos em corpos de água, vem recentemente publicando listas contendo candidatos a contaminantes (CCL – Contaminant Candidate List), os quais necessitam de uma atenção especial e que futuramente poderão se enquadrar na legislação. Atualmente eles estão desenvolvendo a quinta CCL, sendo que, na última publicada em 2016, haviam sido incluídos 97 produtos químicos e 12 contaminantes biológicos, ainda sem a presença de produtos farmacêuticos (USEPA, 2016).

2.3. DEPRESSÃO E ANTIDEPRESSIVOS

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a depressão é um transtorno mental caracterizado por uma tristeza persistente, perda de interesse por atividades que antes eram prazerosas e uma incapacidade de realização de atividades diárias, resultando em sintomas como: ansiedade, perda de energia e concentração, mudanças de apetite, alterações no sono, sensação de culpa e desesperança, entre outros. É uma doença capaz de afetar qualquer pessoa e em seu estado mais grave pode levar ao suicídio (OMS, 2016-2017).

Ainda, de acordo com a Organização Mundial da Saúde, em um relatório divulgado em 2017, o número de pessoas que sofrem de depressão no mundo cresceu cerca de 18% em dez anos, acometendo 322 milhões de pessoas. O Brasil se destaca entre os países da América Latina, apresentando 5,8 milhões de indivíduos acometidos pela doença, o que representa aproximadamente 6% da população brasileira (WHO, 2017).

O tratamento dos distúrbios depressivos pode ser realizado a partir de medidas não farmacológicas ou farmacológicas. A primeira envolve psicoterapia, eletroconvulsoterapia, fototerapia, etc. Já a segunda, é desempenhada pela administração de fármacos antidepressivos, os quais atuam de modo a controlar a neurotransmissão de monoaminas no cérebro (SCHENKEL; COLET, 2016; BUFALO, 2007).

O desenvolvimento dos primeiros fármacos antidepressivos se deu na década de 50 e a partir daí, a depressão e a ansiedade se tornaram problemas médicos passíveis de tratamento farmacêutico, em conformidade a outras doenças, como a diabetes e a hipertensão arterial (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Existiam apenas duas classes de antidepressivos até a década de 80, os tricíclicos (ADTs) como a amitriptilina e os inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) como a tranilcipromina, que apesar de serem eficazes, eram responsáveis por inúmeros efeitos colaterais ocasionados pela sua ação inespecífica e sua elevada toxicidade, que pode ser letal em altas concentrações. No entanto, apesar disso, estes antidepressivos ainda são bastante utilizados atualmente (MACHADO, 2013; MORENO; MORENO; SOARES, 1999).

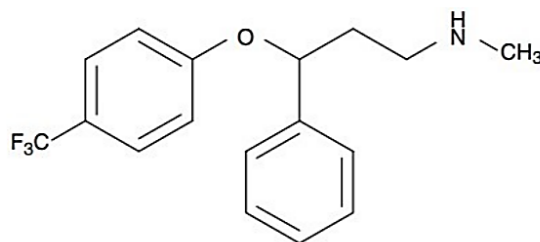
Nas últimas décadas surgiram novas classes de medicamentos antidepressivos, chamados de nova geração, os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSNs) representados pela venlafaxina, desvenlafaxina e duloxetina, e os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) formados pela fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram e fluvoxamina. Dentre estes, os ISRSs são os mais importantes e apresentam vantagens frente a outras classes como: meia-vida prolongada que possibilita a ingestão de uma única dose diária, utilização no tratamento de transtornos de ansiedade, baixa toxicidade em altas dosagens, e reduzido efeito anticolinérgico que os ADTs (PREVEDELLO, 2017; MACHADO, 2013).

2.3.1. Fluoxetina

A Fluoxetina foi o primeiro antidepressivo do grupo dos ISRSs a ser desenvolvido, sendo descrito pela primeira vez na literatura científica como Lilly 110140 (na forma de cloridrato) em uma publicação na revista *Life Sciences* em 1974. O medicamento foi aprovado em 1987 pela Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos e começou a ser empregado no tratamento da depressão em 1988 (WONG; BYMASTER; ENGLEMAN, 1995).

Conhecido como Prozac®, é um medicamento comercializado na forma de Cloridrato de Fluoxetina e é caracterizado por ser um pó branco cristalino de peso molecular igual a $345,79 \text{ g mol}^{-1}$, sendo facilmente solúvel em álcool metílico, álcool etílico e solúvel em água numa concentração de 14 mg mL^{-1} . Sua estrutura molecular, representada pela Figura 3, é formada por uma mistura racêmica de dois enantiômeros, a (S)-Fluoxetina e a (R)-Fluoxetina, as quais possuem atividade biológica semelhante (FARMACOPEIA, 2019; WOLFF, 2011; HIEMKE; HÄRTTER, 2000).

Figura 2 – Estrutura molecular da Fluoxetina



Fonte: Lencastre *et al.* (2006).

É um fármaco que pode ser utilizado no tratamento da depressão e de transtornos de ansiedade, no entanto pode ser indicado informalmente para o combate da obesidade, tendo como uma de suas reações adversas a perda de peso. Outras reações adversas também podem ser observadas, incluindo náuseas, insônia, friquidez e perda da libido (RANG *et al.*, 2016; CARLINI *et al.*, 2009).

A Fluoxetina é extensivamente metabolizada no fígado e convertida em norfluoxetina e outros metabólitos. Após a ingestão oral, cerca de 90% do fármaco é absorvido e desta parcela, menos de 10% é eliminada na urina em sua forma inalterada ou de seu metabólito fluoxetina-glucoramida. É um medicamento que possui um tempo de meia-vida de longo que vai de 1 a 4 dias, enquanto seu metabólito ativo apresenta de 7 a 15 dias (HIEMKE; HÄRTTER, 2000).

A presença da Fluoxetina nas matrizes ambientais já foi relatada por diversos autores ao redor do mundo. González-Alonso *et al.* (2010) estudando a poluição de fármacos psicoativos nos rios da área metropolitana de Madrid, na Espanha, encontrou teores médios de 14 ng L⁻¹ a 44 ng L⁻¹ de fluoxetina em 80% das amostras em análise.

Já na China, Wu *et al.* (2017) avaliando a ocorrência de antidepressivos no rio Huangpu de Shanghai, relataram a presença da Fluoxetina em todas as 17 amostras analisadas, apresentando níveis mais elevados nas águas superficiais, com concentrações médias de 9,3 ng L⁻¹.

Padhye *et al.* (2014) também encontraram concentrações de Fluoxetina ao estudar durante um ano a presença de produtos farmacêuticos, produtos de cuidados pessoais e desreguladores endócrinos em uma estação de tratamento de água potável, localizada no sudeste dos Estados Unidos, apresentando teores médios na mesma de 19,2 ng L⁻¹.

2.4. TRATAMENTO DE EFLUENTES

De acordo com Bila e Dezotti (2003), quando um composto farmacêutico chega a uma ETE convencional, este possui três possíveis destinos: ser biodegradável e passar por mineralização formando água e gás carbônico; ser degradado de maneira parcial ou passar por algum processo metabólico; ou ainda, permanecer inalterado em consequência de sua persistência.

Nesse contexto, existem diversos estudos que reportam a ineficiência dessas estações de tratamento na remoção completa desses micropoluentes, o que faz com que os mesmos possam entrar em contato direto com os corpos hídricos e o solo, ocasionando a sua contaminação (GURKE, *et al.*, 2015; ROSAL *et al.*, 2010; KASPRZYK-HORDERN; DINSDALE; GUWY, 2009).

O tratamento convencional empregado nas estações de tratamento de efluentes é realizado por meio de algumas etapas, as quais são divididas em: fase preliminar, primária e secundária. As duas primeiras são responsáveis pela remoção de sólidos maiores e grosseiros, sólidos sedimentares, gordura e matéria orgânica dissolvida. Já a fase secundária, tem como objetivo principal promover a remoção de matéria orgânica que é facilmente biodegradável, sendo uma etapa primordialmente biológica desempenhada pelos microrganismos que se desenvolvem naturalmente nos efluentes (MIRANDA, 2014).

Os micropoluentes, a exemplo dos fármacos, que permanecem nas águas residuais após as três etapas de tratamento podem ser eliminados empregando-se um tratamento terciário ou avançado, o qual é formado por combinações de operações unitárias e processos. Contudo, em muitos países, a maioria das ETEs não possui essa etapa implantada (MIRANDA, 2014).

Segundo Feng *et al.* (2013), a estimativa de eficiência para a remoção de fármacos empregando os processos clássicos é inferior a 20%, o que evidencia a necessidade da busca por diferentes métodos de tratamento terciários que sejam mais eficientes e garantam uma água de qualidade, a qual esteja livre desses tipos de contaminantes. Dentre os métodos avançados, pode-se destacar a filtração por membranas, os processos oxidativos e a adsorção.

A técnica de separação por membranas envolve a transferência de fase, compreendendo a nanofiltração, microfiltração, ultrafiltração, osmose reversa, entre outros processos. É um método onde não há a necessidade de emprego de reagentes químicos, sendo interessante para o tratamento de água. Contudo, apresenta algumas desvantagens como um custo de investimento e operação elevado e a necessidade de limpeza constante das membranas, que podem acabar entupindo (GALVÃO; GOMES, 2015; DAL MAGRO, 2013; FÉRIS, 2001).

Já os processos oxidativos avançados como a ozonização, processos Fenton, catálise heterogênea e fotólise abrangem reações de oxidação química por intermédio de radicais livres,

espécies pouco seletivas e altamente reativas, em especial o radical hidroxila ($\cdot\text{OH}$). Apresentam como objetivo principal a mineralização de compostos, ocasionando a destruição da molécula poluente e não somente a sua transferência de fase. Apesar disso, falta conhecimento a respeito de grande parte de suas rotas de degradação, existindo a possibilidade de origem de subprodutos ainda mais tóxicos que as moléculas iniciais, além disso, apresenta um custo operacional significativo que dificulta a sua aplicação em larga escala (FENG *et al.*, 2013; MELO *et al.*, 2009).

Nesse sentido, a adsorção se enquadra como uma técnica de grande potencial para o tratamento de efluentes contendo medicamentos, uma vez que, é uma técnica simples, barata e eficaz na remoção de uma grande variedade de poluentes, especialmente aqueles que não são facilmente biodegradáveis. Além disso, esta técnica não promove a geração de compostos tóxicos (BHADRA; SEO; JHUNG, 2016; SOTELO *et al.*, 2012).

2.5. ADSORÇÃO

A adsorção é uma operação unitária onde moléculas presentes em um fluido (gasoso ou líquido) migram espontaneamente para a superfície de um sólido, chamado de adsorvente, ficando aderidas e retidas na mesma, recebendo assim o nome de adsorvato. É um processo que se dá em decorrência de um gradiente de concentração entre a superfície do sólido e do fluido, sendo esta a força motriz do processo e que permite a recuperação destes componentes (RUTHVEN, 1984).

É um método que vem se destacando tanto pela sua aplicabilidade industrial, quanto na sua atuação como um método terciário de tratamento de água e efluentes na remoção de vários contaminantes emergentes, a exemplo dos fármacos, devido ao fato de possuir um alto grau de purificação, eficiência, facilidade de operação, além de poder ser empregado em larga escala (LONAPPAN *et al.*, 2018; SALMAN; HAMEED, 2010).

Apresenta diferentes classificações, que variam de acordo com a natureza e a intensidade das forças envolvidas, podendo ser dividida em dois tipos: Adsorção física (fisissorção) e adsorção química (quimissorção). A física é caracterizada por ser inespecífica e envolve uma ligação fraca entre o adsorvato e a superfície do adsorvente, sendo esta atribuída às forças de Van der Waals. Já a química é altamente específica e abrange uma reação química que se dá a partir de uma troca ou partilha de elétrons entre as moléculas do adsorvato e a superfície do adsorvente, formando uma ligação mais forte que a gerada na física (NASCIMENTO *et al.*, 2014).

Além disso, os processos de separação por adsorção consideram três diferentes mecanismos: estérico, de equilíbrio e cinético. No primeiro, o material adsorvente apresenta poros de dimensões características que possibilitam e restringem a entrada de determinadas moléculas. Já para o segundo, o adsorvente apresenta habilidades para acomodar espécies distintas de adsorvato, removendo preferencialmente aqueles que possuem uma maior afinidade com o sólido. O último mecanismo se refere às diferentes taxas de difusão das espécies nos poros adsorventes, em que as com maior velocidade de transferência são as preferencialmente adsorvidas (DO, 1998).

2.5.1. Adsorventes

A escolha do adsorvente é uma etapa essencial na adsorção e está diretamente relacionada a viabilidade e a eficiência do processo. Estes materiais sólidos geralmente apresentam uma porosidade significativa e tem a possibilidade de descarte após a sua utilização, ou ainda, de regeneração com o intuito de operar em vários ciclos. Pode-se destacar as zeólitas, a alumina ativada, a sílica gel e o carvão ativado (FÉRIS, 2001; FOUST *et al.*, 1982).

Em geral, o adsorvente mais empregado no tratamento de efluentes é o carvão ativado. Ele é caracterizado por possuir uma área superficial e porosidade elevada, apresentando uma significativa capacidade adsorvativa e sendo adequado para a remoção de vários contaminantes. Apesar disso, é um material de alto custo que gera uma grande quantidade de resíduos e possui uma difícil regeneração. Assim sendo, existe uma necessidade crescente pela busca de materiais alternativos que apresentem um custo mais reduzido e possam substituí-lo (PROCÓPIO, 2017; ANTUNES, 2011).

Os adsorventes naturais, chamados de biossorventes, são uma classe de materiais que vem se destacando nos processos adsorvativos. São elementos não sintéticos, de fácil aquisição, baixo custo, boas propriedades de adsorção de espécies orgânicas e inorgânicas e, em alguns casos, podem ser subprodutos de processos industriais. Além disso, se enquadram no conceito de Química Verde, visto que, não necessitam de processos prévios de ativação, isto é, não carecem de solventes orgânicos. Alguns exemplos destes materiais são os diferentes tipos de biomassa, como: Resíduos agroindustriais, vegetais, algas, bactérias, fungos e leveduras (PROCÓPIO, 2017; DAMASIO, 2015).

A leguminosa *Leucaena leucocephala* (Figura 3), popularmente conhecida como Leucena, pertence à família Fabaceae e é originária do México, podendo ser encontrada em toda a região tropical. É uma planta arbustiva fixadora de nitrogênio caracterizada por

apresentar um crescimento rápido, sendo considerada uma planta rústica e produtora de frutos do tipo vagem, que ao amadurecerem se abrem e liberam suas sementes, os quais podem ser observados na Figura 4 (ARAÚJO; FRANÇA; SOUZA, 2018; SKERMAN, 1977).

Figura 3 – *Leucaena leucocephala* (Lam.)



Fonte: <https://bit.ly/2Qv9DLq> (2013).

Figura 4 – Inflorescência, frutos e folha de *Leucaena leucocephala* (Lam.)



Fonte: Viana (2017).

É uma espécie de muitas aplicações, fato que contribuiu para a sua ampla dispersão e seu crescente interesse econômico. Pode-se citar o uso da Leucena na adubação verde,

recuperações de áreas degradadas, produção de madeira e carvão vegetal, sombreamento, quebra vento e alimentação animal (OLIVEIRA, 2008; VASCONCELOS; JUNIOR; BARROS, 2006).

A *Leucena* é considerada uma planta invasora e que pode afetar a biodiversidade do local em que está presente, competindo com espécies nativas. Além disso, ela possui tolerância a ambientes diversos, capacidade de reprodução sexuada e assexuada, um curto período pré-reprodutivo, alta plasticidade e capacidade de produção de um grande número de sementes, sendo todos os fatores citados uma contribuição para seu potencial invasor (ALVES *et al.*, 2014; COSTA; DURIGAN, 2010).

Existem relatos na literatura do uso da madeira e das folhas de *L. leucocephala* como material adsorvente na remoção de corantes industriais (LEE *et al.*, 2016) e de metais pesados (CIMÁ-MUKUL *et al.*, 2019). No entanto, ressalta-se que não foi encontrado trabalhos utilizando a *Leucena* na remoção de fármacos.

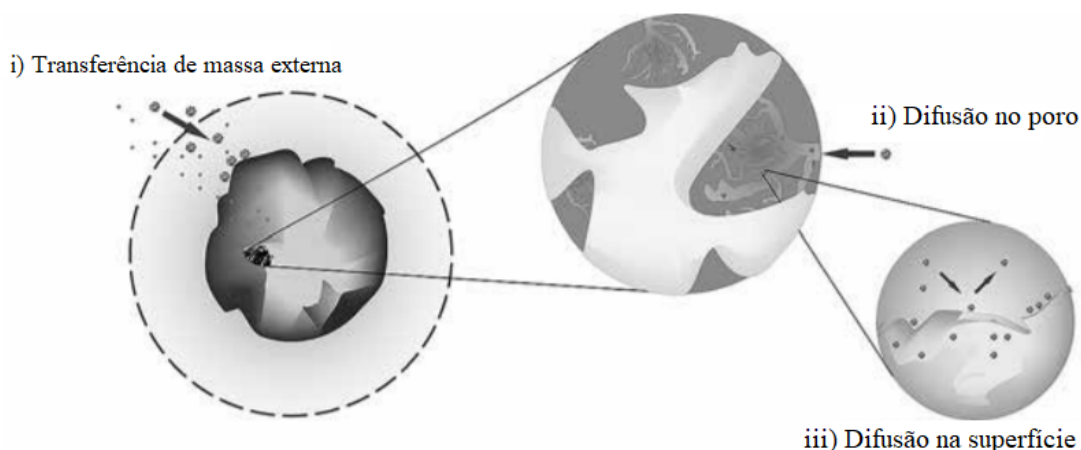
2.5.2. Cinética de adsorção

O estudo cinético de adsorção é capaz de fornecer informações a respeito do mecanismo do processo, além de sua velocidade, que representa o tempo de contato necessário entre o adsorvente e o adsorvato para que o equilíbrio seja atingido. Dessa forma, o seu conhecimento é fundamental para o dimensionamento de sistemas utilizados para o tratamento de efluentes (HARO, 2017; HO; MCKAY, 1998).

De acordo com Nascimento *et al.* (2014), ela é expressa como a taxa de remoção do adsorvato na fase fluida em relação ao tempo e pode se dar por intermédio das seguintes etapas (Figura 5):

- i) Transferência de moléculas da fase fluida para superfície externa da partícula adsorvente, a partir de uma camada de fluido que envolve a partícula;
- ii) Difusão de moléculas no fluido para o interior dos poros;
- iii) Difusão das moléculas totalmente adsorvidas ao longo da superfície do poro.

Figura 5 – Etapas da cinética de adsorção



Fonte: Adaptado de Nascimento *et al.* (2014).

A cinética pode ser avaliada com o auxílio de modelos, sendo os de pseudo-primeira ordem e o de pseudo-segunda ordem os mais utilizados. O ajuste dos mesmos aos dados experimentais é verificado mediante a construção de gráficos que representam suas equações linearizadas, sendo o modelo mais representativo ao processo aquele que apresentar um maior coeficiente de determinação (R^2) e que possuir uma melhor similaridade entre o valor de capacidade de adsorção no equilíbrio (q_e), obtido experimentalmente, e o valor teórico, obtido a partir do modelo (ANTUNES, 2011).

O modelo de pseudo-primeira ordem (Equação 1) foi desenvolvido por Lagergren e representou a primeira equação de taxa para um sistema de adsorção do tipo sólido/líquido. Ele assume que a velocidade de remoção do adsorvato é diretamente proporcional à diferença da quantidade adsorvida e ao número de sítios ativos presentes no adsorvente (HARO, 2017; LAGERGREN, 1898).

$$q_t = q_{eq}(1 - e^{-k_1 t}) \quad (1)$$

Em que q_t é a quantidade adsorvida no tempo t (mg g^{-1}), q_{eq} é a quantidade adsorvida na fase sólida no equilíbrio (mg g^{-1}), t é o tempo (min) e k_1 é a constante de velocidade de pseudo-primeira ordem (min^{-1}).

O modelo de pseudo-segunda ordem (Equação 2) foi estabelecido por Ho e Mckay e, assim como o anterior, é baseado no processo de adsorção da fase sólida. Ele indica que o processo é de natureza química e possui taxa controlada, sendo capaz de prever o comportamento adsorptivo durante todo o tempo de estudo (HARO, 2017; HO; MCKAY, 1999).

$$q_t = \frac{k_2 q_{eq}^2 t}{1 + k_2 q_{eq} t} \quad (2)$$

Onde k_2 é a constante de velocidade de modelo de pseudo-segunda ordem ($\text{g mg}^{-1} \text{min}^{-1}$).

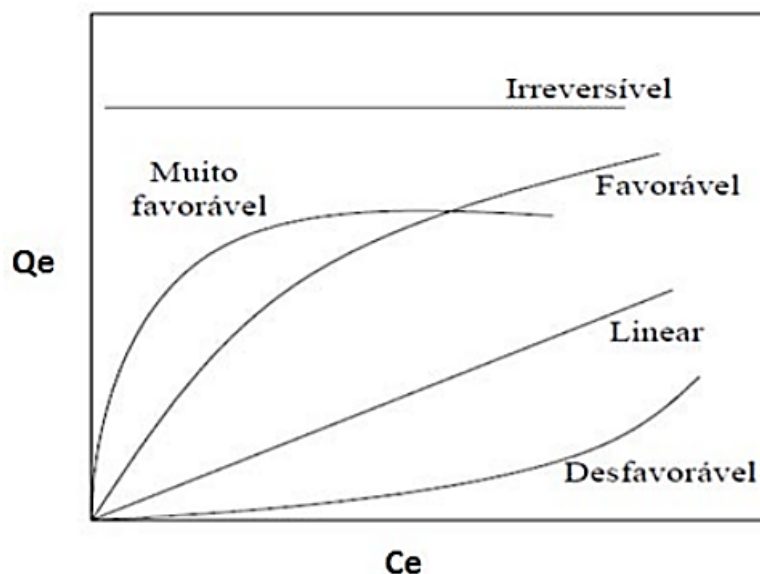
2.5.3. Equilíbrio de adsorção

O estudo do equilíbrio de adsorção é fundamental para o projeto e análise desse tipo de método de separação, fornecendo uma estimativa da capacidade de remoção de um determinado adsorvente (FRANCO, 2018).

Durante o processo, quando um sólido adsorvente entra em contato com um dado soluto adsorvível, a adsorção ocorre até que seja estabelecido um equilíbrio. Ou seja, quando o adsorvato entra em contato com o adsorvente, as moléculas ou íons deste fluem do meio aquoso em direção a superfície do sólido até que a concentração de soluto na fase líquida (C_e) permaneça constante, desta forma pode-se afirmar que o sistema atingiu o estado de equilíbrio e é possível inferir a capacidade de adsorção do adsorvente (q_{eq}) (NASCIMENTO, 2014).

A relação da quantidade de adsorvato que é retida pelo adsorvente juntamente com a concentração residual do soluto presente na solução pode ser determinada a partir de isotermas de adsorção, modelos matemáticos que representam a condição de equilíbrio entre adsorvato-adsorvente em uma dada condição de temperatura. As isotermas podem ter diferentes formas e são classificadas como irreversíveis, muito favoráveis, favoráveis, lineares ou desfavoráveis, conforme Figura 6 (MCCABE; SMITH; HARRIOT, 1993).

Figura 6 – Formas de isotermas de adsorção



Fonte: Silva (2005).

O modelo de Langmuir (Equação 3) prevê uma representação simples do mecanismo de adsorção, considerando algumas suposições: A superfície apresenta um número fixo de sítios ativos; todas as espécies adsorvidas interagem com um único sítio; o processo ocorre em monocamada; a energia de adsorção de todos os sítios é idêntica. Além disso, é um modelo que trata o equilíbrio de adsorção como um princípio cinético, dado que, a velocidade do processo se igualaria à da dessorção no equilíbrio (ANTUNES, 2011; DAL PIVA; SANTOS; ANDRADE, 2011; ANDIA, 2009; LANGMUIR, 1918).

$$q_{eq} = \frac{q_{max} b C_{eq}}{(1 + b C_{eq})} \quad (3)$$

Em que q_{eq} (mg g^{-1}) e C_{eq} (mg L^{-1}) são a quantidade de soluto adsorvido por unidade de massa de adsorvente e a concentração de equilíbrio do soluto na fase fluida, q_{max} (mg g^{-1}) é a máxima capacidade de adsorção estimada pelo modelo e b é a constante de Langmuir (L mg^{-1}).

O modelo de Freundlich (Equação 4) foi a primeira descrição conhecida de adsorção reversível e pode ser aplicado a várias camadas, sendo que o processo se dá em superfícies heterogêneas e com uma distribuição de calor não uniforme. Além disso, ele assume que o aumento da concentração do adsorvato em solução é capaz de ocasionar também um aumento na concentração do mesmo na superfície do adsorvente (HARO, 2017; RODRIGUES, 2015; DAL PIVA; SANTOS; ANDRADE, 2011; FREUNDLICH, 1906).

$$q_{eq} = K_f C_{eq}^n \quad (4)$$

Onde q_{eq} (mg g^{-1}) é a quantidade de equilíbrio de soluto adsorvida, C_{eq} (mg L^{-1}) é a concentração de equilíbrio do adsorvato, e K_f ($\text{L}^{1/n} \text{mg}^{1-1/n} \text{g}^{-1}$) e n são as constantes de Freundlich.

2.6. ECOTOXICIDADE

Os ensaios ecotoxicológicos são considerados uma importante ferramenta de avaliação da sensibilidade de organismos a fatores ambientais desfavoráveis, como poluentes físicos e químicos, e medicamentos em geral. Podem ser considerados uma forma segura de avaliação do potencial tóxico de determinadas substâncias, permitindo analisar os riscos causados indiretamente ao meio ambiente, e além disso, podem ser utilizados para a regulamentação dos limites aceitáveis de contaminação ambiental (MASELLI, 2013; MEDEIROS, 2008).

Para a aplicação dos princípios de ecotoxicologia, deve-se selecionar um organismo-teste, o qual caracteriza-se por apresentar um baixo limite de tolerância ecológica a determinadas substâncias químicas e desta forma exhibe alterações morfológicas, fisiológicas ou comportamentais ao ser exposto a concentrações distintas do poluente em questão, sob condições específicas e controladas. Os organismos mais empregados em testes de toxicidade são: algas, bactérias, microcrustáceos, peixes e plantas (CAMARGO, 2012; FATTAKASSINOS; VASQUEZ; KUMMERER, 2011; COSTA *et al.*, 2008).

Os microcrustáceos são organismos que se alimentam de algas e servem de alimento para consumidores secundários, exercendo um importante papel na cadeia alimentar. Dessa forma, alterações comportamentais e populacionais destes são capazes de interferir em outros níveis do ecossistema aquático, em vista disso, são considerados organismos indicadores de qualidade ambiental. Dentre os microcrustáceos mais utilizados em estudos de ecotoxicidade estão a *Artemia salina* e a *Daphnia similis* (CAMARGO, 2012; COSTA *et al.*, 2008).

A *Artemia salina*, pertencente a ordem *Anostraca*, vive em águas salgadas e salinas no mundo todo, sendo capaz de sobreviver e se adaptar a grandes variações sazonais. São facilmente manipuláveis em laboratório, o que possibilita o seu estudo nas diversas fases do seu desenvolvimento, de náupilos até adultos (VITORINO, 2015).

Existem relatos na literatura do uso deste microcrustáceo na análise da toxicidade de fármacos. Pode-se citar o trabalho de Silva *et al.* (2014), os quais empregaram a *A. salina* na

avaliação do potencial tóxico do anti-inflamatório Ibuprofeno em meio aquoso, antes e após o seu tratamento por dois diferentes métodos, a fotólise e a fotocatalise.

Já no estudo de Rossi (2017), o autor analisou a toxicidade do antibiótico Cloridrato de Tetraciclina a partir do mesmo organismo teste em efluente sintético bruto e tratado por degradação eletroquímica.

Outro exemplo a ser citado é o trabalho de Costa *et al.* (2018), os quais estudaram o mesmo parâmetro para o anti-hipertensivo Propanolol frente a *A. salina*, em efluentes aquosos simulados antes e após o tratamento por adsorção utilizando como adsorvente um biocarvão de serragem em associação com processos oxidativos avançados.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

O principal objetivo do presente trabalho é avaliar o potencial de adsorção das folhas de Leucena para a remoção do antidepressivo Fluoxetina em água, o qual é distribuído na Secretaria de Saúde do município de Dois Vizinhos – PR.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar a folha da Leucena, determinando o seu teor de cinzas e umidade, assim como, seu conteúdo de celulose e lignina;
- Quantificar a concentração de Fluoxetina capaz de ser removida da água, ou seja, investigar o equilíbrio do processo por meio de isotermas de adsorção;
- Estudar o comportamento e os mecanismos envolvidos no processo a partir da cinética de adsorção do medicamento em folhas de Leucena;
- Avaliar a toxicidade do fármaco utilizando o microcrustáceo *Artemia salina* como organismo-teste, antes e após o tratamento por adsorção;

4. MATERIAL E MÉTODOS

Os experimentos foram realizados no Laboratório de Engenharia (LABEN), Laboratório de Polímeros (LAPOL) e Laboratório de Bioprocessos (LAPRO), todos localizados na Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campus Dois Vizinhos, Paraná, Brasil.

4.1. ESCOLHA DO MEDICAMENTO

A seleção do medicamento se deu por meio de uma conversa com o farmacêutico responsável pela Secretária de Saúde do município de Dois Vizinhos – PR, que informou o nome do principal antidepressivo distribuído a população. O fármaco utilizado nesse estudo foi adquirido mediante doações.

4.2. OBTENÇÃO E PREPARO DO ADSORVENTE

As folhas de *Leucena* foram coletadas no município de Dois Vizinhos – PR, tiveram suas pinas retiradas e as folhas separadas manualmente. Estas foram secas à 40°C, em estufa com circulação e renovação de ar e após, a biomassa foi moída em moinho de facas, com peneira de 1 mm.

4.3. CARACTERIZAÇÃO DO ADSORVENTE

Os ensaios de caracterização das folhas de *Leucena* ocorreram em triplicata, sendo que, na determinação de umidade (matéria seca) e cinzas (matéria mineral) foi utilizada a metodologia de Goes e Lima (2010), e na obtenção do teor de lignina a metodologia proposta por Nogueira (2016).

4.3.1. Determinação de umidade

Inicialmente, os cadinhos foram identificados e colocados na estufa a 105°C durante 2 horas. Após esse período, os recipientes foram para o dessecador de modo a atingir a temperatura ambiente, e tiveram seus pesos aferidos na sequência. Foram adicionadas 2 g de amostra em cada cadinho e estes levados a estufa à temperatura de 105°C por um período de 16

horas. Após esse procedimento, os recipientes foram mantidos no dessecador e, em seguida, seu peso foi mensurado. A porcentagem de matéria seca foi calculada a partir da Equação 5.

$$MS (\%) = \frac{(PF - PC)}{PA} \times 100 \quad (5)$$

Em que *MS* é a matéria seca (%), *PF* é o peso final após secagem (g), *PC* é o peso do cadinho vazio (g) e *PA* é o peso da amostra (g).

4.3.2. Determinação de cinzas

Os cadinhos usados anteriormente na determinação de matéria seca foram levados à mufla na temperatura de 600°C e incinerados por 5 horas. Após a incineração, os cadinhos foram transferidos para o dessecador e, em seguida, pesados. A matéria mineral foi determinada por meio da Equação 6.

$$MM (\%) = \frac{(PF - PC)}{PA} \times 100 \quad (6)$$

Sendo *MM* a matéria mineral (%), *PF* o peso final após incineração do cadinho e das cinzas (g), *PC* o peso do cadinho vazio (g) e *PA* o peso da amostra (g).

4.3.3. Determinação de lignina solúvel e insolúvel

A determinação de lignina foi realizada em triplicata de acordo com a metodologia de Nogueira (2016) e seguindo as normas do National Renewable Energy Laboratory (NREL) n° 003 (HYMAN *et al.*, 2007), e n° 004 (TEMPLETON; EHRMAN, 1995), as quais estabelecem que o bagaço tenha umidade inferior a 10% em massa e esteja livre de extrativos (RABELO, 2010).

Inicialmente, realizou-se a hidrólise ácida concentrada, etapa na qual ocorreu a adição de 0,3 g de material livre de extrativos juntamente com 3,0 mL de solução de ácido sulfúrico (H₂SO₄) 72% em tubos de ensaio, em seguida, estes foram incubados em banho termostático a 45°C durante 10 minutos.

Para a hidrólise ácida diluída, foi transferido o conteúdo dos tubos para frascos Erlenmeyer de 125 mL com auxílio de 84 mL de água e preparou-se um branco com H₂SO₄ com a adição de 5 mL do mesmo para 4% em outro recipiente. Os frascos foram vedados com papel alumínio e autoclavados por 30 minutos a 121°C. Após este procedimento, a fração líquida dos recipientes foi filtrada a vácuo com papel filtro e o resíduo sólido foi lavado com água até o filtrado se tornar neutro. O papel contendo o resíduo foi seco a 105°C até que atingisse peso constante, em seguida, levado ao dessecador para resfriamento e após esse procedimento, teve seu peso aferido e o conteúdo de lignina insolúvel pode ser determinado de acordo com a equação 7.

$$Lignina\ insolúvel\ (\%) = \left(\frac{R - P}{M} \times 100 \right) - cinzas\ (\%) \quad (7)$$

Em que R é a massa de resíduo e de papel filtro (g), P a massa de papel filtro (g) e M a massa de biomassa sem extrativos inicial em base seca (g).

Para a determinação de lignina solúvel, foi transferida uma alíquota de 1 mL do hidrolisado obtido anteriormente para um balão volumétrico de 100 mL e completado o volume com água. Foi realizada a leitura da amostra em espectrofotômetro a 280 nm, tendo como branco o H₂SO₄ 4% autoclavado de maneira semelhante ao hidrolisado. O cálculo da concentração de lignina solúvel se deu por meio das Equações 8 e 9.

$$C_{lignina\ solúvel} = (41,87 \cdot A_t - 0,3279) \cdot 10^{-3} \quad (8)$$

$$Lignina\ solúvel\ (\%) = \left(\frac{C_{lignina\ solúvel} \cdot V_{filtrado} \cdot FD}{M_1} \right) \times 100 \quad (9)$$

Onde A_t é a absorbância da solução de lignina a 280 nm, $V_{filtrado}$ é o volume do hidrolisado filtrado (0,087 L), FD é o fator de diluição para a leitura da absorbância (100) e M_1 é a massa de bagaço utilizado na hidrólise em base seca (g).

4.3.4. Determinação de celulose

A celulose foi estimada a partir da fração líquida obtida dos experimentos anteriores de determinação de lignina e empregando um kit enzimático de glicose oxidase. Dessa forma, pode-se calcular as frações de celulose conforme a Equação 10.

$$Celulose (\%, m/m) = 100c_1 \left(\frac{0,9v}{0,96m} \right) \quad (10)$$

Em que c_1 é a concentração de glicose (g/L), v é o volume total da solução de açúcar (L), m é a massa da amostra seca (g), $0,90$ o coeficiente resultante do peso molecular do polímero e do monômero da glicose e $0,96$ a relação entre peso molecular do polímero e monômero da glicose.

4.4. PREPARO DAS SOLUÇÕES E DETERMINAÇÃO DA QUANTIDADE DE FÁRMACO REMOVIDA

Uma solução estoque de Fluoxetina na concentração de 600 mg L^{-1} em água destilada, foi preparada a partir de 30 comprimidos de 20 mg cada. Esta permaneceu em agitação durante 2 horas, com o auxílio de um agitador magnético, de modo a garantir a homogeneização da solução. A partir de diluições da mesma, obteve-se todas as concentrações iniciais analisadas no presente trabalho.

A construção da curva de calibração do medicamento, a qual foi utilizada nas etapas subsequentes e responsável pela obtenção da concentração de fármaco na fase líquida, se deu a partir de concentrações de Fluoxetina que variaram entre 5 e 50 mg L^{-1} .

A leitura das amostras obtidas experimentalmente ocorreu com o auxílio de um espectrofotômetro UV-Vis no comprimento de onda de 226 nm e a quantidade de Fluoxetina removida em cada ensaio foi calculada pela Equação 11.

$$q(t) = \frac{V(C_0 - C(t))}{m} \quad (11)$$

Em que q a concentração de medicamento na fase sólida no tempo t (mg g^{-1}), V é o volume de solução (L), C_0 é a concentração inicial do medicamento na fase líquida (mg L^{-1}),

$C(t)$ é a concentração do medicamento em solução no tempo t (mg L^{-1}) e m é a massa de adsorvente (g).

4.5. ENSAIO PRELIMINAR DE ADSORÇÃO

O ensaio preliminar foi realizado a fim de determinar a influência do parâmetro pH para a adsorção do fármaco. Para isto, foram preparadas soluções de Fluoxetina na concentração de 40 mg L^{-1} em erlenmeyers de volume igual a $0,05 \text{ L}$ contendo a quantia de $0,1 \text{ g}$ de folhas de Leucena cada e diferentes valores de pH a serem analisados (2, 4, 6, 8 e 10), os quais foram ajustados com ácido clorídrico e hidróxido de sódio $0,1 \text{ M}$. O experimento ocorreu em triplicata durante 24 horas e com o auxílio de uma incubadora shaker, sendo que, ao final desse período o conteúdo dos erlenmeyers foi centrifugado e as absorbâncias determinadas.

4.6. CINÉTICA DE ADSORÇÃO

O estudo cinético de adsorção foi realizado em batelada e triplicata, com o auxílio de agitador magnético, em temperatura ambiente e pH 6. Cada ensaio de adsorção foi realizado com $0,4 \text{ L}$ de solução em contato com $0,2 \text{ g}$ de material adsorvente, buscando-se avaliar duas concentrações iniciais de fármaco: 10 e 150 mg L^{-1} . Em intervalos pré-determinados, alíquotas da solução foram retiradas, centrifugadas e realizada a leitura das mesmas.

Os modelos de pseudo-primeira e pseudo-segunda ordens foram ajustados ao comportamento cinético experimental por meio da minimização da seguinte função objetivo (Equação 12) no software *Maple*:

$$F_{obj} = \sum_{i=1}^{n_c} \left(\frac{q_i^{exp} - q_i^{mod}}{q_i^{exp}} \right)^2 \quad (12)$$

Em que n_c é o número de dados cinéticos avaliados, q_i^{exp} é a quantidade experimental de fármaco removida no i -ésimo ensaio (mg g^{-1}) e q_i^{mod} é a quantidade de fármaco removido no i -ésimo ensaio calculada pelo modelo (mg g^{-1}).

4.7. EQUILÍBRIO DE ADSORÇÃO

O estudo de equilíbrio foi realizado em batelada e triplicada, em sistema semelhante ao descrito no item 4.6. (pH 6, temperatura ambiente e volume de solução de 0,4 L em contato com 0,2 g de material adsorvente em agitador magnético). Neste ensaio, o processo de adsorção foi realizado com 4 diferentes concentrações iniciais (10, 30, 150 e 285 mg L⁻¹) até que cada sistema atingisse o equilíbrio, em um tempo aproximado de 2 horas.

Os modelos de Langmuir e Freundlich foram ajustados aos dados experimentais de equilíbrio pela minimização, realizada no software Maple, da função objetivo dada pela Equação 13:

$$F_{obj} = \sum_{i=1}^{n_e} \left(\frac{q_{eq_i}^{exp} - q_{eq_i}^{mod}}{q_{eq_i}^{exp}} \right)^2 \quad (13)$$

Onde n_e é a quantidade de dados de equilíbrio avaliados, $q_{eq_i}^{exp}$ é a quantidade experimental de fármaco removida no equilíbrio no i-ésimo ensaio (mg g⁻¹) e $q_{eq_i}^{mod}$ é a quantidade de fármaco removido no equilíbrio no i-ésimo ensaio calculada pelo modelo (mg g⁻¹).

4.8. ESTUDO DE ECOTOXICIDADE COM *Artemia salina*

Os ensaios de ecotoxicidade com o microcrustáceo *A. salina* foram realizados segundo a metodologia de Garcia *et al.* (2013). Foram coletadas alíquotas no início e no fim do processo de tratamento, de modo a observar a redução da toxicidade. Os ensaios ocorreram em triplicata e apresentaram um controle positivo contendo as soluções de fármacos em diferentes concentrações (10, 30, 60 e 90 mg L⁻¹) e um negativo contendo somente a água salina.

Foi preparada uma solução salina com a adição de 23 g de de NaCl em um volume de 1L de água destilada e a mesma teve seu pH ajustado para a faixa de valores entre 8,0 e 9,0, com o auxílio de NaOH (0,1 mol L⁻¹). Essa solução ficou sob aeração durante 24 horas para total dissolução do sal. Após esse período, os cistos de *A. salina* foram adicionados e deixados sob aeração e iluminação constante. O sistema envolvido no experimento consistiu em um recipiente de vidro, uma lâmpada LED e um aerador, conforme pode ser observado na Figura 7.

Figura 7 – Sistema de criação de náupilos de *Artemia salina*



Fonte: Autoria própria (2020).

Após a eclosão dos ovos, que se deu em um período de 24 horas, um total de 8 náupilos foram colocados em tubos de ensaio, juntamente com diferentes diluições de efluente, antes e após o tratamento por adsorção, em solução salina. As diluições seguiram a proporção de 15, 35, 50, 75 e 100% do mesmo, chegando a um volume final de 2 mL por tubo. Estes foram incubados a temperatura ambiente sob a presença de luz por 24 horas, sendo que após esse período, foi avaliada a mortalidade dos organismos para cada diluição, determinando a concentração letal das amostras (CL_{50}) a partir do ajuste linear das curvas de toxicidade.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. CARACTERIZAÇÃO DO ADSORVENTE

5.1.1. Determinação de umidade e cinzas

A determinação da matéria seca de um material é de grande importância para a sua conservação, ela representa a porcentagem de água presente na biomassa seca e a análise é feita retirando-se esse componente livre, o qual corresponde a maior fração existente no mesmo. Já a cinza ou o resíduo mineral está relacionado a porcentagem de compostos inorgânicos que compõem a biomassa, sendo obtido mediante o aquecimento em elevadas temperaturas, onde todas as substâncias voláteis são decompostas pelo calor e a matéria orgânica é convertida em H₂O, CO₂ e etc (GOES; LIMA, 2010).

A partir das equações dispostas anteriormente, foram determinadas as porcentagens de matéria seca e mineral da biomassa da *Leucena*, as quais estão dispostas na Tabela 1.

Tabela 1 – Valores em porcentagem de Matéria Seca e Matéria Mineral para a folha de *Leucaena leucocephala*

Parâmetro	Biomassa de Leucena	Desvio Padrão (%)
Matéria Seca (%)	87,11	1,55
Matéria Mineral (%)	10,89	0,43

Fonte: Autoria própria (2020).

A caracterização realizada mostrou que as folhas da *Leucena* apresentaram 87,11% de Matéria Seca e 10,89% de Matéria Mineral. Resultados semelhantes foram observados por Sombra (2018), o autor elaborou dietas balanceadas e de baixo custo para suprir a carência de pólen em abelhas durante os períodos de escassez. Ele avaliou o farelo de soja, o farelo de milho e o açúcar cristal como produtos base da ração e estudou a inclusão da *Leucena* por ser tratar de um produto de baixo custo, obtendo como resultados bromatológicos das suas folhas a quantidade de 89,23% de matéria seca e 9,25% de matéria mineral.

Ahmed *et al.* (2018) avaliaram os conteúdos nutritivos e fenólicos de *K. hospita*, *L. leucocephala* e *G. sepium* estudando seus efeitos na fermentação ruminal *in vitro* e na produção de gás. Neste estudo eles obtiveram como resultado os valores de 94,57%, 94,08% e 94,33%

de matéria seca e 7,54%, 7,30% e 9,51% de matéria mineral para as três árvores forrageiras, respectivamente.

Lawal *et al.* (2020) avaliaram a composição nutricional do farelo de folhas, o concentrado protéico das mesmas e os macroelementos de algumas ervas daninhas tropicais na Nigéria, entre elas a *L. leucocaphala*, resultando em uma matéria seca de 87,59% e matéria mineral de 6,10%.

5.1.2. Determinação de lignina e celulose

A lignina e a celulose são componentes primários que constituem todos os tipos de biomassas lignocelulósicas. A lignina é um composto fenólico formado por uma rede polimérica tridimensional de unidades metoxilas, hidroxifenóis e arilpropanos, a qual desempenha as funções de rigidez da parede celular, redução da permeabilidade celular à água, processos de defesa contra patógenos, etc. A celulose é um polissacarídeo formado por uma longa cadeia linear de moléculas de glicose produzido a partir da fotossíntese, sendo responsável pelas funções de sustentação das estruturas das plantas, fornecendo resistência e rigidez as mesmas (NOGUEIRA, 2016; CIPRIANO, 2015; BERTIPAGLIA, MELO, MONZANI, 2012).

Os resultados de teor de lignina e celulose da Leucena, obtidos com base nas equações anteriormente apresentadas, se encontram dispostos na Tabela 2.

Tabela 2 – Valores em porcentagem de Lignina e Celulose para a folha de *Leucaena leucocephala*

Parâmetro	Biomassa de Leucena	Desvio Padrão (%)
Lignina (%)	20,22	1,13
Celulose (%)	3,38	0,26

Fonte: Autoria própria (2020).

Neste trabalho, as concentrações de lignina solúvel e insolúvel encontradas na biomassa, foram, respectivamente, 0,87% e 19,34%. Dessa forma, a lignina total das folhas de Leucena, calculada a partir da soma da lignina solúvel e insolúvel, foi cerca de 20,22%. O valor encontrado se assemelhou ao de Sosa-Montes *et al.* (2020) que obteve 18,8% de lignina caracterizando quimicamente a Leucena e outras espécies leguminosas da família Fabaceae. Contudo, a maior parte dos trabalhos relatados na literatura demonstram valores inferiores,

como o de Costa *et al.* (2015) que encontrou um valor de 12,9% avaliando o efeito das diferentes idades de rebrotação da Leucena, associada a gramíneas forrageiras sobre o consumo de forragem pelos caprinos em sistema silvipastoril. Ahmed *et al.* (2017) encontrou um valor de 13% estudando os efeitos da dieta das folhas de *Kleinhovia hospita* e *Leucaena leucocephala* na fermentação ruminal, e mais tarde em outro trabalho, Ahmed *et al.* (2018) relatou a quantia de 14,86% de lignina ao avaliar nutritiva e anti-nutritivamente as mesmas espécies, juntamente com a *Gliricidia sepium*, quanto aos seus efeitos na fermentação ruminal *in vitro* e na produção de gás.

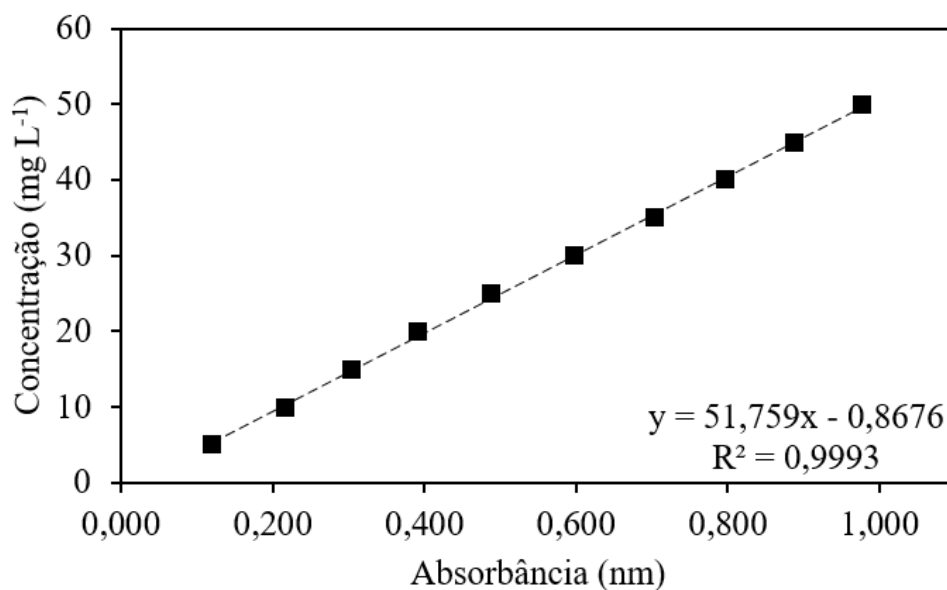
A celulose das folhas de Leucena encontrada no presente estudo ficou em um valor aproximado de 3,38%, resultado que se aproximou ao encontrado por Aye e Adegun (2013) que relatou 3,62% de lignina ao investigar a composição química e algumas propriedades funcionais da farinha de folhas de Moringa, Gliricidia e Leucena. No entanto, a maioria dos trabalhos apresentou valores mais elevados para esse parâmetro, pode-se citar os autores Rengsirikul *et al.* (2011) que encontrou 8,16% estudando o potencial de forragem e produção de biomassa de *L. leucocephala* na Tailândia e Araiza-Ponce *et al.* (2020) que obteve o valor de 7,5% de lignina ao avaliar a inclusão de *Leucaena leucocephala* e *Opuntia ficusindica* fresca e fermentada como substituto do feno de alfafa na fração forrageira sobre os parâmetros de fermentação ruminal, cinética da produção de gás e produção de metano *in vitro*.

Deve-se ressaltar que as diferenças encontradas neste estudo se devem ao fato de o material vegetal variar em sua composição dependendo do método utilizado para análise, assim como, as condições ambientais de cada lugar onde as amostras foram coletadas.

5.2. CURVA DE CALIBRAÇÃO DO MEDICAMENTO

A quantificação do medicamento em solução, conforme apontado no item 4.4., se deu por meio da construção da curva de calibração a partir da leitura das absorvâncias de concentrações conhecidas de Fluoxetina, no comprimento de onda de 226 nm. A Figura 8 representa o gráfico obtido, a equação resultante da regressão linear dos pontos e o coeficiente de determinação da curva, onde pode ser observado uma significativa linearidade da absorvância com relação a concentração da solução de medicamento ($R^2=0,9993$).

Figura 8 – Curva de Calibração para a Fluoxetina



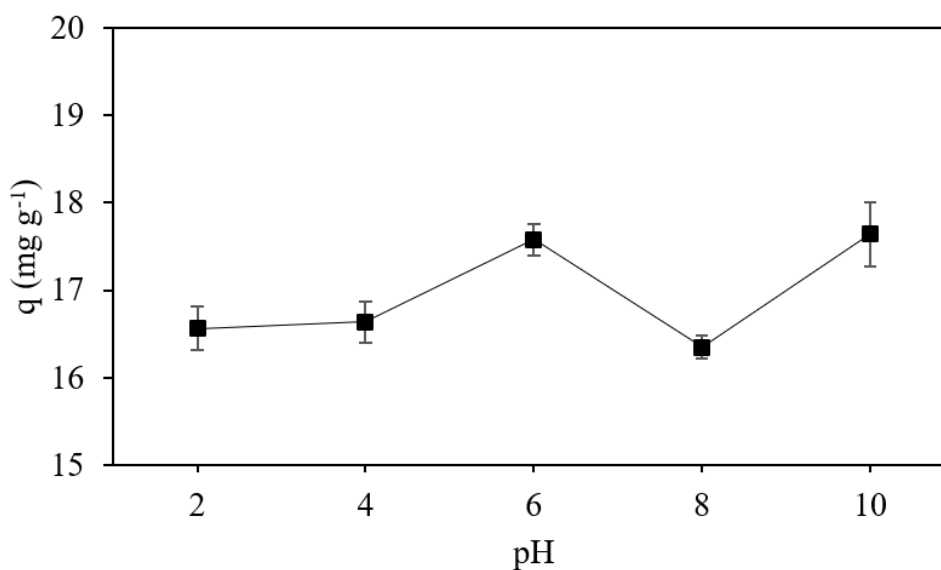
Fonte: Autoria própria (2020).

5.3. ENSAIO PRELIMINAR DE ADSORÇÃO

De acordo com Mall *et al.* (2006), as variações de pH são capazes de afetar o processo de adsorção de um dado material por meio da dissociação de grupos funcionais localizados nos sítios ativos do adsorvente, além disso, também podem ocasionar mudanças na cinética da reação e nas características de equilíbrio do processo. Assim sendo, é de grande relevância o conhecimento deste parâmetro e de sua influência sobre a adsorção de medicamentos.

Os resultados obtidos a partir do ensaio preliminar de adsorção da Fluoxetina estão apresentados na Figura 9, relacionando a quantidade de fármaco removido na concentração de 40 mg L⁻¹ com os diferentes valores de pH avaliados.

Figura 9 – Influência do pH na adsorção da Fluoxetina



Fonte: Autoria própria (2020).

A partir da Figura 9 pode-se observar que, nas condições do processo, as maiores quantidades removidas de Fluoxetina ocorreram em pH 6 e 10 com os valores de 17,58 e 17,63 mg g⁻¹, respectivamente. Em contrapartida, os ensaios mostraram que o pH 8 teve um desempenho inferior, removendo cerca de 16,35 mg g⁻¹ do fármaco, o que pode ter ocorrido em virtude de alguma interação desfavorecida entre grupos específicos do fármaco e do adsorvente nesse intervalo.

Resultados semelhantes foram obtidos por Silva *et al.* (2020), nele os autores estudaram o emprego de biossorventes à base de resíduos como uma alternativa economicamente viável aos adsorventes comerciais na adsorção da Fluoxetina em solução aquosa. Foram avaliados três diferentes valores de pH (2, 7 e 9), dos quais os valores 7 e 9 foram os mais eficazes na remoção do fármaco para todos os adsorventes e biossorventes analisados. Ainda de acordo com os autores, as diferenças observadas na análise de pH estão relacionadas com as interações eletrostáticas entre a carga superficial do adsorvente e a carga elétrica das moléculas do fármaco, sendo que, a Fluoxetina se encontra carregada positivamente em solução nos valores de pH abaixo de seu pK_a (9,8).

Fernandes *et al.* (2019) avaliaram o emprego de biocarvões preparados a partir de resíduos florestais e agropecuários para a remoção da Fluoxetina. Os autores realizaram ensaios de avaliação de pH na faixa de 4 a 7 e encontraram que o biocarvão de eucalipto apresentou melhores remoções do medicamento no intervalo de valores de pH de 6 e 7.

Fernandes (2019) estudou a utilização da microalga *Chlorella vulgaris* viva e liofilizada como biosorvente para remover o fármaco Fluoxetina de soluções aquosas. Em seu trabalho, avaliou a influência do pH no processo e observou que as microalgas vivas se mostraram dependentes desse parâmetro, encontrando como as condições mais favoráveis para a biosorção o valor de pH de 7 e 9,8.

Para avaliação estatística da influência do pH na capacidade de remoção, realizou-se a análise da variância do processo (ANOVA) com base nos dados obtidos experimentalmente. Os resultados obtidos estão expressos na Tabela 3.

Tabela 3 – Análise de Variância (ANOVA) para efeito do pH na adsorção da Fluoxetina com nível de confiança de 95%

Causas de variação	Soma Quadrática (SQ)	Graus de Liberdade (GL)	Quadrado Médio	F	p
Tratamento	4,44	4	1,11	18,05	0,00014
Resíduos	0,61	10	0,06		
Total	5,05	14			

Fonte: Autoria própria (2020).

Pode-se observar a partir da Tabela 3 que o valor de p obtido é inferior a 0,05, sendo assim, a hipótese nula de que o parâmetro analisado não exerce influência no processo é descartada, ou seja, os valores de pH analisados alteram a capacidade de remoção do medicamento em solução.

Dessa forma, a partir da comprovação da influência desse parâmetro no processo, realizou-se o teste estatístico de Tukey com o mesmo nível de significância, com o intuito de comparar e distinguir os grupos de valores avaliados, os quais se encontram relacionados na Tabela 4.

Tabela 4 – Teste de Tukey para comparação entre os diferentes valores de pH empregados na adsorção da Fluoxetina com nível de significância de 95%

pH	q (mg g⁻¹)
2	16,56 ± 0,25 ^a
4	16,64 ± 0,23 ^a
6	17,58 ± 0,19 ^b
8	16,35 ± 0,14 ^a
10	17,63 ± 0,37 ^b

Fonte: Autoria própria (2020).

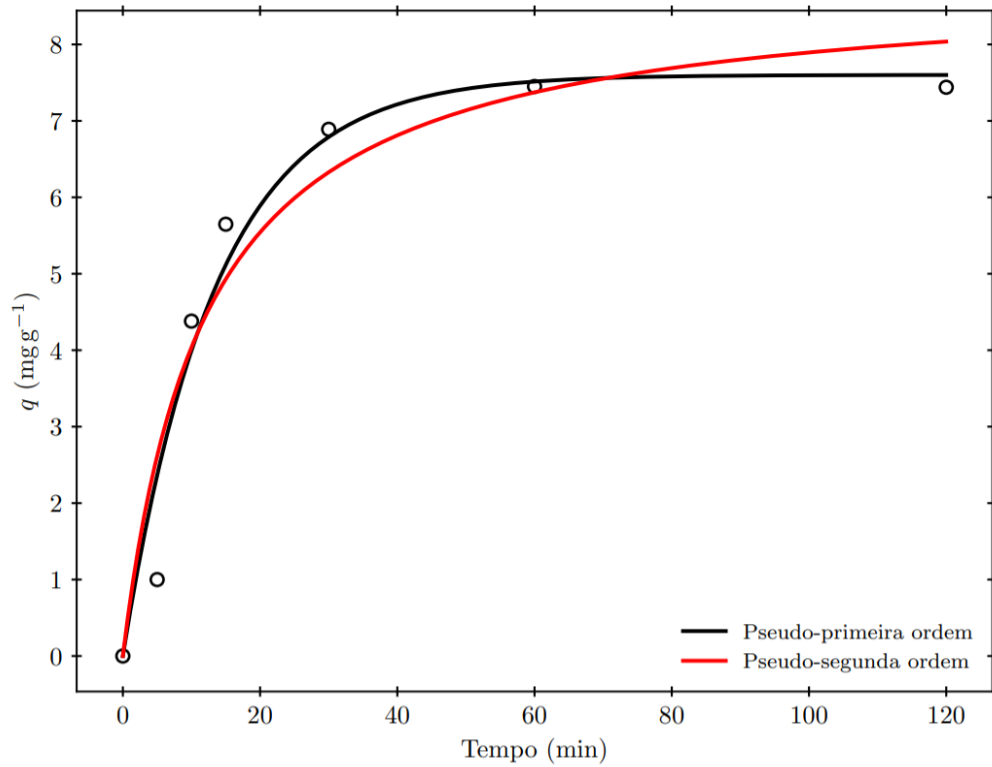
Nota-se que a adsorção do fármaco nos valores de pH 2, 4 e 8 são estatisticamente iguais, já os valores de 6 e 10 obtiveram remoção maiores, sendo estatisticamente semelhantes entre si. Dessa forma, visando uma maior facilidade de ajuste e economia de solventes optou-se pela realização dos ensaios cinéticos e de equilíbrio de adsorção da Fluoxetina no pH 6.

5.4. CINÉTICA E EQUILÍBRIO DE ADSORÇÃO

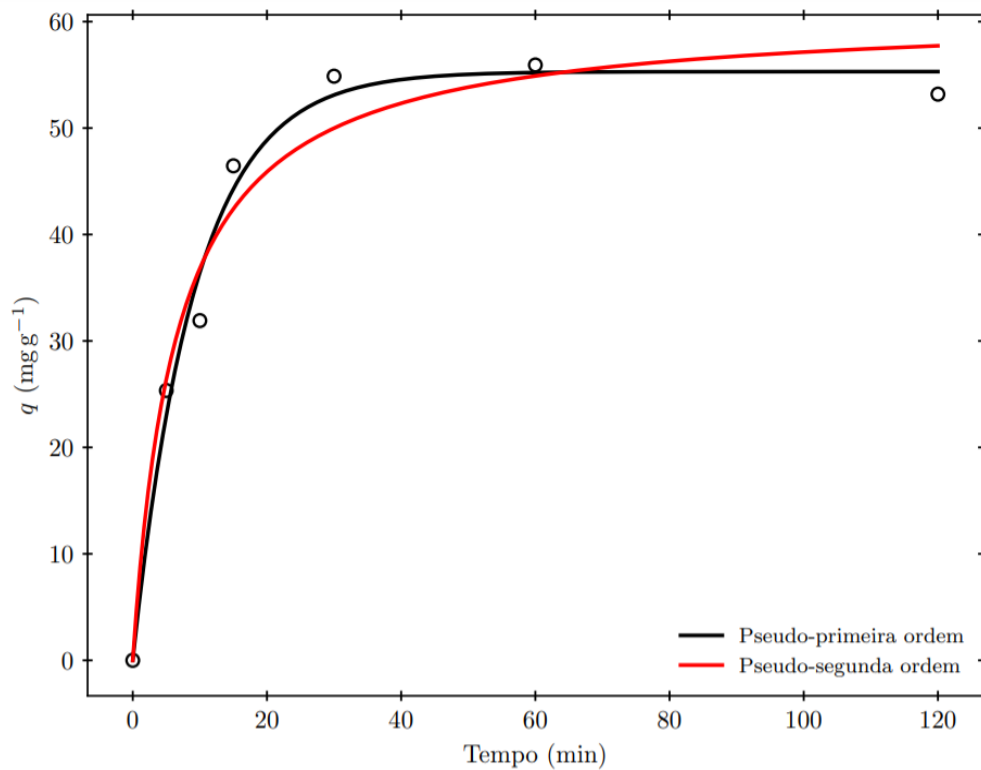
5.4.1. Cinética de Adsorção

O estudo da cinética de adsorção é fundamental para o entendimento dos mecanismos envolvidos no processo, logo é capaz de definir as melhores condições de operação, podendo variar de acordo com parâmetros químicos e físicos da solução, do adsorvato e do adsorvente (MARIN, 2013; ANDIA, 2009).

As Figuras 10 e 11 ilustram a cinética de adsorção da Fluoxetina nas concentrações de 10 e 150 mg L⁻¹, assim como, o ajuste dos modelos de pseudo-primeira e pseudo-segunda ordem aos dados experimentais em um gráfico que relaciona a quantidade de antidepressivo adsorvido (q , mg g⁻¹) com o tempo de contato (t , min). A Tabela 5 apresenta os valores dos parâmetros obtidos pelas regressões não lineares comparando os dois modelos cinéticos analisados na adsorção do antidepressivo.

Figura 10 – Cinética de Adsorção para a Fluoxetina na concentração de 10 mg L^{-1} 

Fonte: Autoria própria (2020).

Figura 11 – Cinética de Adsorção para a Fluoxetina na concentração de 150 mg L^{-1} 

Fonte: Autoria própria (2020).

Tabela 5 – Parâmetro de Cinética para a Fluoxetina

Concentração Inicial (mg L ⁻¹)	Parâmetro	Pseudo-primeira	Pseudo-segunda
		ordem	ordem
10	q _{eq1} (mg g ⁻¹)	7,6	8,83
	k ₁ (min ⁻¹)	0,0746	0,00954
	R ²	0,96	0,92
150	q _{eq2} (mg g ⁻¹)	55,3	60,9
	k ₂ (g mg ⁻¹ min ⁻¹)	0,108	0,00252
	R ²	0,98	0,96

Fonte: Autoria própria (2020).

A partir da Figura 10 e 11 é possível observar que o processo de adsorção da Fluoxetina em folha de *Leucena* ocorreu de forma rápida para ambas as concentrações de medicamento nos primeiros minutos de ensaio, devido ao grande número de sítios vazios no início do experimento, e que conforme o tempo passou a velocidade de remoção diminuiu em virtude da saturação dos poros do adsorvente, atingindo o equilíbrio no tempo de 40 e 50 minutos com a remoção de 7,45 mg g⁻¹ para a menor concentração inicial e 55,3 mg g⁻¹ para a maior, respectivamente.

Uma remoção rápida juntamente com a obtenção do equilíbrio em um curto período de tempo é capaz de apontar a eficiência do material adsorvente, além disso, pode promover a redução de custo do processo ao se diminuir o tempo de serviço (FERREIRA, 2015).

Pode ser analisado também pelas figuras anteriores que o modelo de pseudo-primeira ordem foi o que melhor representou os dados experimentais, fato que pode ser comprovado pelos resultados obtidos na Tabela 5. A partir do primeiro modelo obteve-se um coeficiente de determinação (R²) mais próximo de 1 para ambas as concentrações de análise, sendo de 0,96 para 10 mg L⁻¹ e 0,98 para 150 mg L⁻¹, além disso, o valor de remoção teórico para cada concentração inicial de medicamento (7,6 mg g⁻¹ e 55,3 mg g⁻¹) se assemelhou ao obtido nos ensaios, o qual já foi citado anteriormente, assegurando assim, a aplicabilidade do modelo em questão.

Portanto, este resultado indica que a difusão superficial é a etapa determinante da taxa de adsorção e a velocidade de ocupação dos sítios ativos do adsorvente é proporcional ao número de sítios ativos disponíveis no mesmo (COELHO *et al.*, 2014; HO; MCKAY, 1999).

Os autores Masud *et al.* (2020) encontraram resultado semelhante estudando a adsorção de diversos produtos farmacêuticos, incluindo a Fluoxetina, da água utilizando nanomateriais como adsorventes. Eles concluíram que o modelo de pseudo-primeira ordem foi o que melhor representou o processo para todos os medicamentos, obtendo valores de R^2 que variaram entre 0,93 a 0,99 para os mesmos, tendo a Fluoxetina um coeficiente de determinação igual a 0,98.

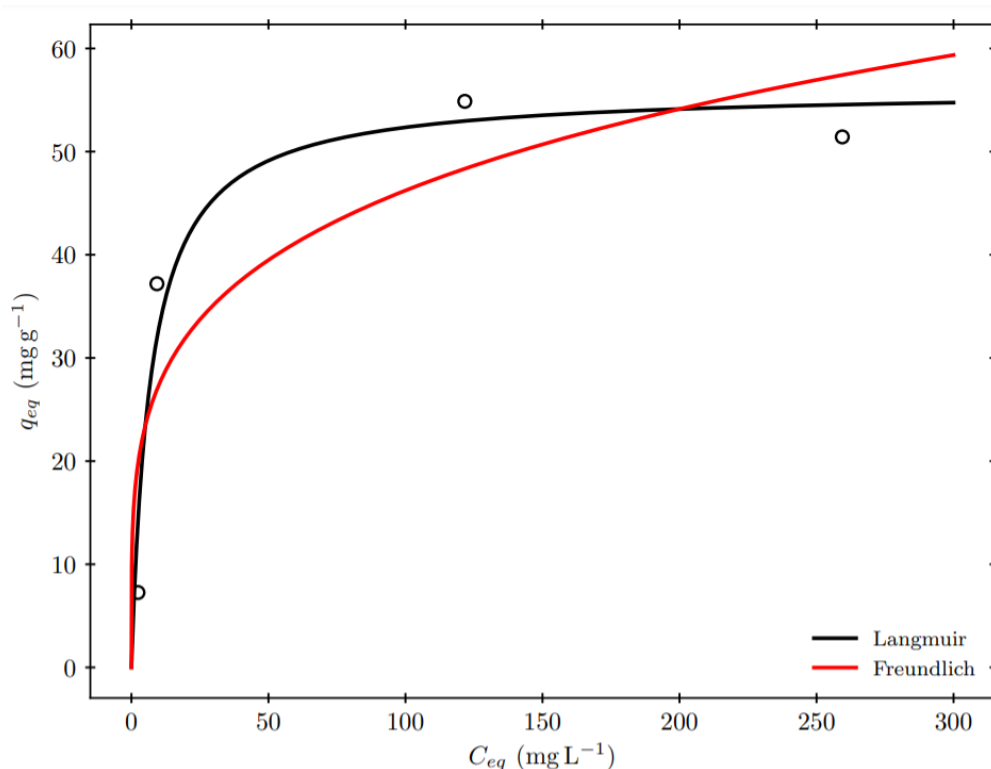
O melhor ajuste obtido a partir do modelo de pseudo-primeira ordem encontrado neste trabalho é pouco comum em estudos encontrados na literatura sobre a remoção de cloridrato de Fluoxetina. Em sua maioria, o modelo de pseudo-segunda ordem é o que melhor descreve o processo, porém, deve-se destacar que os materiais mais empregados foram carvões ativados e biocarvões (ESCUADERO-CURIEL, *et al.* 2021; SILVA *et al.* 2020; FERNANDES *et al.*, 2019). Contudo, o modelo de pseudo-primeira ordem já foi considerado um bom ajuste na adsorção de outros medicamentos (DELGADO *et al.*, 2019; SILVA *et al.*, 2019; ZANETTE, 2018).

5.4.2. Equilíbrio de Adsorção

O estudo do equilíbrio em um processo de adsorção é muito importante para estimar a capacidade de um determinado material em adsorver moléculas. Para isso, as isotermas permitem descrever as interações entre adsorvato e adsorvente, compreendendo a natureza da interação, de modo que, o adsorvente seja usado da melhor forma possível (HARO, 2017; SCHWANTES, 2013).

No presente trabalho, o equilíbrio de adsorção para o medicamento Fluoxetina sobre as folhas de *Leucena* foi estudado a partir do ajuste dos modelos de Freundlich e Langmuir aos dados experimentais de equilíbrio. A Figura 12 apresenta as isotermas resultantes, relacionando a quantidade adsorvida no equilíbrio (q_{eq} , mg g⁻¹) e a concentração no equilíbrio (C_{eq} , mg L⁻¹). A Tabela 6 contém os valores estimados dos parâmetros de ambas as isotermas e os valores da análise estatística para a adsorção do fármaco.

Figura 12 – Equilíbrio de Adsorção para a Fluoxetina



Fonte: Autoria própria (2020).

Tabela 6 – Parâmetros de Equilíbrio para a Fluoxetina

Modelo	Parâmetro	
Langmuir	q_{\max} (mg g ⁻¹)	56,0
	b (L mg ⁻¹)	0,142
	R^2	0,97
Freundlich	k_f (L ^{1/n} mg ^{1-1/n} g ⁻¹)	16,2
	n	4,40
	R^2	0,76

Fonte: Autoria própria (2020).

Como é possível observar na Figura 12, a isoterma obtida para o fármaco apresentou uma forma favorável a adsorção no intervalo de concentrações de estudo. De acordo com a classificação proposta por Giles *et al.* (1960), esta apresenta um formato típico de isotermas do “grupo L” (de Langmuir), o que indica que quanto mais ocupados estão os sítios do adsorvente, mais difícil para uma molécula de soluto encontrar um sítio livre, ou seja, o adsorvato apresenta uma maior afinidade pelo solvente e há uma saturação da superfície (SCHWANTES, 2013).

Analisando a Tabela 6, nota-se que os valores de coeficiente de determinação (R^2) dos dois modelos são discrepantes, sendo 0,97 para o primeiro e 0,76 para o segundo, sendo assim, é possível concluir a partir deste parâmetro que o modelo que melhor se ajustou aos dados experimentais é o de Langmuir, apresentando uma capacidade máxima de adsorção de Fluoxetina de 56 mg g⁻¹.

De acordo com Coelho *et al.* (2014), as constantes q_m e b de Langmuir estão associadas a capacidade de adsorção do material em questão e a afinidade entre o adsorvente e o adsorvato, respectivamente. A constante b também está relacionada com as taxas de sorção e dessorção, assim sendo, quanto maior o seu valor maior a afinidade entre os íons do adsorvato e os sítios do adsorvente. No presente estudo o valor de b obtido foi de 0,142 L mg⁻¹, o que pode ser considerado um valor alto e que comprova mais uma vez o bom ajuste deste modelo ao processo.

Dessa forma, existe a indicação de que a adsorção do antidepressivo em estudo ocorre em monocamadas, de maneira homogênea e mais seletiva, possuindo sítios uniformes e de mesma energia em toda a superfície, além disso, as interações entre adsorvato e adsorvente possuem uma natureza química, conforme considerado pelo modelo de Langmuir (MARIN, 2013).

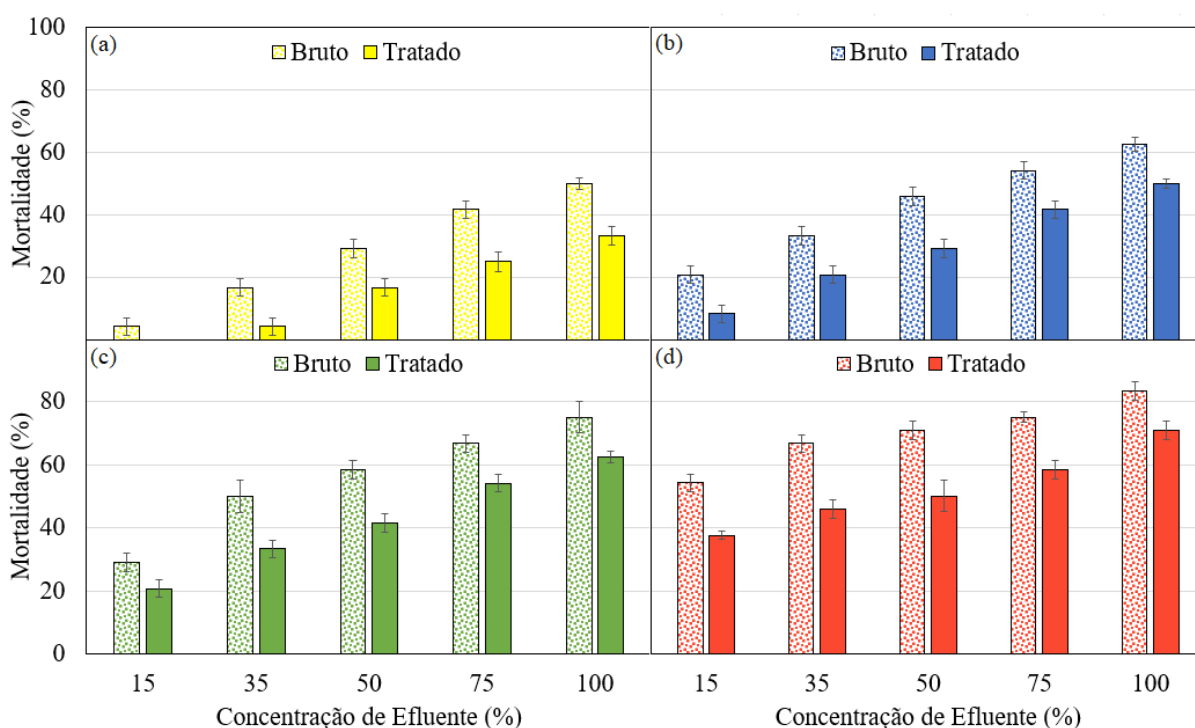
Resultados semelhantes foram obtidos por Silva *et al.* (2019), nele os autores estudaram a adsorção dos fármacos Fluoxetina e Venlafaxina de soluções aquosas utilizando a macroalga marinha *Bifurcaria bifurcata*, e obtiveram uma melhor representação dos dados experimentais para a Fluoxetina com o modelo de Langmuir ($R^2=0,984$, $q_{max}=7,75$ mg g⁻¹), enquanto que para o outro fármaco o melhor ajuste foi pelo modelo de Langmuir-Freundlich ($R^2=0,987$, $q_{max}=3,41$ mg g⁻¹).

Outro exemplo a ser citado é o trabalho já mencionado no item 5.3., realizado por Silva *et al.* (2020). Eles concluíram que o modelo de isoterma de Langmuir representou melhor o ajuste dos dados para os adsorventes comerciais, apresentando um coeficiente de determinação igual a 0,988 e 0,994, e quantidade máxima de Fluoxetina removida de 233,5 e 32,11 mg g⁻¹ para o carvão e a zeólita, enquanto os bioadsorventes (borra de café, casca de pinheiro e resíduos de cortiça) foram melhores representados pelo modelo de Sips, com R^2 de 0,990, 0,991 e 0,996, e q_{max} de 14,31, 6,53 e 4,74 mg g⁻¹, respectivamente.

5.5. ESTUDO DE ECOTOXICIDADE COM *Artemia salina*

Os resultados obtidos para o ensaio de ecotoxicidade utilizando *A. salina* como organismo modelo estão apresentados abaixo na Figura 13, a qual relaciona a mortalidade obtida com o efluente bruto e com o efluente após o tratamento por adsorção nas diferentes concentrações analisadas, ambos calculados em porcentagem. Em todos os ensaios, o controle negativo contendo apenas a solução salina, apresentou 0% de mortalidade. As concentrações de fármacos estão representadas por diferentes letras: 10 mg L⁻¹ (a), 30 mg L⁻¹ (b), 60 mg L⁻¹ (c) e 90 mg L⁻¹ (d).

Figura 13 – Toxicidade de *Artemia salina* nas concentrações de 10, 30, 60 e 90 mg L⁻¹ de Fluoxetina



Fonte: Autoria própria (2020).

A partir da Figura 13, pode-se observar que a mortalidade variou conforme a concentração do efluente contendo o medicamento, sendo assim, o maior percentual foi obtido para o efluente bruto independente da concentração. Além disso, nota-se que o efluente tratado apresentou uma menor mortalidade para todas as concentrações e diluições, indicando que o tratamento foi capaz de reduzir a toxicidade da solução.

De acordo com Costa *et al.* (2008), o parâmetro CL₅₀ (Concentração Letal Média) diz respeito a concentração de amostra capaz de causar a morte de 50% dos organismos no tempo de exposição e nas condições de teste propostas, permitindo assim, inferir a toxicidade da substância em questão. Os valores numéricos de CL₅₀ exprimem uma relação inversa a essa

condição, sendo assim, quanto menor a concentração letal, maior a toxicidade. A Tabela 7 apresenta os valores obtidos a partir da regressão linear das curvas de toxicidade para o efluente bruto e para o tratado por adsorção.

Tabela 7 – Concentração Letal Média (CL_{50}) para o efluente bruto e efluente após tratamento por adsorção

Concentração de Fármaco (mg L^{-1})	CL_{50} (mg L^{-1})	
	Bruto	Tratado
10	91,50	126,31
30	69,15	94,74
60	50,87	70,42
90	33,22	56,47

Fonte: Autoria própria (2020).

Analisando os resultados, nota-se que mesmo o efluente com a menor concentração de Fluoxetina (10 mg L^{-1}) foi capaz de provocar a morte da população analisada, fato que evidencia o potencial tóxico desse medicamento frente aos organismos testados, considerando que, os fármacos geralmente estão presentes no efluente em baixas concentrações.

Com base na Tabela 7, pode-se afirmar que a Fluoxetina é capaz de ocasionar a morte de metade dos náupilos a partir de concentrações próximas de 33 mg L^{-1} . Ainda, nota-se que para o efluente tratado houve um aumento da CL_{50} em todas as concentrações de medicamento avaliadas, o que significa que ocorreu a redução da toxicidade do efluente.

Apesar da redução da toxicidade para o efluente tratado, percebe-se que a mesma não foi tão drástica, o que pode ser explicado pelo fato de que o processo de tratamento não foi capaz de remover totalmente o poluente da água. Além disso, outros fatores também podem ter contribuído com estes resultados, pode-se citar a possível ocorrência de eventos ambientais nos tubos contendo os microcrustáceos (número de náupilos utilizados, qualidade dos ovos, distribuição de luz, etc.) e a quantidade de clorofila liberada pelas folhas durante o processo de adsorção do medicamento, que pode ter tornado a água mais turva e dificultado a sobrevivência dos organismos.

Dentre os pouco estudos que avaliaram o efeito tóxico da Fluoxetina em água, tem-se o trabalho de Minguez *et al.* (2016), os quais avaliaram a toxicidade de 48 produtos farmacêuticos, prescritos no noroeste da França, dentre eles alguns antidepressivos como a Fluoxetina. No trabalho, foram utilizados os organismos teste *Daphnia magna*,

Pseudokirchneriella subcapitata, *Skeletonema marinoi* e *Artemia salina*, sendo que, no fim do experimento foram calculados os valores de EC₅₀ (concentração efetiva que causa efeito tóxico a 50% dos organismos). Para a Fluoxetina foi obtido um valor de EC₅₀ de 5,91 µg L⁻¹, sendo considerada nociva para os microcrustáceos.

Quirós (2019) estudou a toxicidade dos medicamentos Sinvastatina e Carbamazepina isolados e associados a microplásticos frente ao microcrustáceo *A. salina*. Foram obtidos resultados que comprovaram o potencial tóxico de ambos os medicamentos, sendo que, a Sinvastatina apresentou um CL₅₀ equivalente a 9,35 mg L⁻¹ e a Carbamazepina um CL₅₀ igual a 43,23 mg L⁻¹, dessa forma, o primeiro medicamento foi considerado o mais tóxico.

Considerando que as diversas técnicas aplicadas no tratamento de efluentes geralmente não levam a completa eliminação dos compostos tóxicos presentes nas águas, é importante que ao se analisar as amostras ambientais ocorra a inclusão de metodologias ecotoxicológicas integradas às análises químicas convencionais, visto que, as mesmas não fornecem informações suficientes quanto ao risco real da quantidade de contaminantes disponível para os organismos vivos e nem o seu efeito quando misturados (AIT-AISSA, *et al.*, 2003; CHIRON *et al.*, 2000).

6. CONCLUSÃO

As folhas de *L. leucocephala* apresentaram uma composição grande de água (87,11%) e uma pequena quantidade de compostos inorgânicos (10,89%). Além disso, com relação a seus componentes estruturais, a mesma apresentou alta quantidade de lignina (20,22%) e baixo teor de celulose (3,38%), características importantes que implicam na eficiência de seu uso nas mais variadas aplicações.

A partir do estudo preliminar do efeito do pH da solução no tratamento do medicamento, foi verificado que esse parâmetro exerce influência no processo e recomenda-se o uso do pH 6 nos experimentos visando a facilidade do ajuste.

Os estudos cinéticos demonstraram que o equilíbrio de adsorção foi atingindo em um intervalo de tempo entre 40 e 50 minutos para as concentrações iniciais analisadas, além disso, o modelo empírico de pseudo-primeira ordem foi o que melhor representou a remoção do fármaco, indicando que a difusão superficial é a etapa determinante da taxa de adsorção e a sua velocidade é proporcional aos sítios ativos disponíveis do adsorvente.

Os estudos de equilíbrio mostraram que o modelo da isoterma de Langmuir foi a que melhor descreveu o processo, indicando que o mesmo ocorre em monocamadas e que as interações entre adsorvato e adsorvente possuem natureza química.

O estudo ecotoxicológico apontou que o antidepressivo é tóxico para o microcrustáceo *A. salina*, apresentando altas taxas de mortalidade nas concentrações de estudo e que o tratamento do efluente foi capaz de reduzir a toxicidade da solução.

Por fim, comprovou-se que a biomassa foliar da *Leucena* pode ser utilizada na adsorção do antidepressivo Fluoxetina apresentando uma capacidade máxima de remoção de 56 mg g⁻¹, contudo, faz-se necessário mais testes visando a otimização do tratamento de antidepressivos a partir deste biossorvente.

REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 12.713: Ecotoxicologia aquática — Toxicidade aguda — Método de ensaio com *Daphnia* spp (Crustacea, Cladocera). Rio de Janeiro, p. 27, 2016.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Org.). Farmacopeia Brasileira. 6. ed. Brasília: Fundação Oswaldo Cruz, 2019. 1504 p., v. 2.

Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial (ABDI). Logística reversa para o setor de medicamentos. Brasília, 2013, 138 p. Disponível em: <<https://old.abdi.com.br/Estudo/Log%C3%ADstica%20Reversa%20de%20Medicamentos.pdf>>. Acesso em: 09 out. 2019.

AHMED, M. A.; JUSOH, S.; ALIMON, A. R.; EBRAHIMI, M.; SAMSUDIN, A. A. Nutritive and Anti-Nutritive Evaluation of *Kleinhovia hospita*, *Leucaena leucocephala* and *Gliricidia sepium* with Respect to Their Effects on *in Vitro* Rumen Fermentation and Gas Production. **Tropical Animal Science Journal**, v. 41, p. 128-136, 2018.

AHMED, M. A.; ADEYEMI, K. D.; JAHROMI, M. F.; JUSOH, S.; ALIMON, A. R.; SAMSUDIN, A. A. Effects of dietary *Kleinhovia hospita* and *Leucaena leucocephala* leaves on rumen fermentation and microbial population in goats fed treated rice straw. **Tropical Animal Health and Production**, v. 49, n.8, p. 1749-1756, 2017.

AIT-AISSA, S., PANDARD, P., MAGAUD, H., ARRIGO, A. P., THYBAUD, E.; PORCHER, J. M. Evaluation of an *in vitro* hsp70 induction test for toxicity assessment of complex mixtures: comparison with chemical analyses and ecotoxicity tests. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 54, p. 92-104, 2003.

ALJEBOREE, A. M.; ALSHIRIFI, A. B. Adsorption of pharmaceuticals as emerging contaminants from aqueous solutions on to friendly surfaces such as activated carbon: a review. **Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 10, n. 9, p. 2252-2257, 2018.

ALVES, J. S.; REIS, L. B. O.; SILVA, E. K. C.; FABRICANTE, J. R.; SIQUEIRA FILHO, J. A. **Plantas exóticas e exóticas invasoras da Caatinga**. Florianópolis: Bookes, 2014.

ANDIA, J. P. M. **Remoção de boro de águas e efluentes de petróleo por adsorção**. 2009. 120 f. Dissertação (Doutorado em Engenharia de Materiais) – Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Materiais e de Processos Químicos e Metalúrgicos, Pontifícia Universidade Católica, 2009.

ANTUNES, M. **Utilização do bagaço da uva isabel para a remoção de diclofenaco de sódio em meio aquoso**. 2011. 79 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia e Ciência dos Materiais) – Programa de Pós-Graduação em Materiais, Universidade de Caxias do Sul, 2011.

ARAIZA-PONTES, K.; MURILLO-ORTIZ, M.; HERRERA-TORRES, E.; VALENCIA-VÁZQUEZ, R.; CARRETE-CARREÓN, F.; PÁMANES-CARRASCO, G. *Leucaena leucocephala* and *Opuntia ficus-indica* reduce the ruminal methane production *in vitro*. **Abanico Veterinario**, v. 10. p.1-13, 2020.

ARAÚJO, L. S. S.; FRANÇA, A. K. A.; SOUZA, D. N. N. Alelopatia de leucena (*Leucaena leucocephala*) sobre árvores na universidade estadual do rio grande do norte, mossoró/rn. In: Congresso Nacional da Diversidade do Semiárido, 2018, Natal. **Anais do I CONADIS**. Rio de Janeiro, 2018.

AYE, P. A.; ADEGUN, M. K. Chemical Composition and some functional properties of Moringa, Leucaena and Gliricidia leaf meals. **Agriculture and Biology Journal of North America**, v. 4, n.1, p. 71-77, 2013.

BARROS, A. L. C.; SCHIMIDT, F. F.; AQUINO, S. F.; AFONSO, R. J. C. F. Determination of nine pharmaceutical active compounds in surface waters from Paraopeba River Basin in Brazil by LTPE-HPLC-ESI-MS/MS. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 25, p. 19962-19974, 2018.

BERTIPAGLIA, L. M. A.; MELO, G. M. P.; MONZANI, E. E. **Fatores antiqualitativos de plantas forrageiras**. Boletim Técnico da Universidade Camilo Castelo Branco, v. 4, 2012.

BEZERRA, R. D. S. **Biopolímeros derivados da celulose para a aplicação na adsorção/dessorção do fármaco amitriptilina em meio aquoso**. 2016. 247 f. Dissertação (Doutorado em Biotecnologia) – Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, Universidade Federal do Piauí, 2016.

BHADRA, B. N.; SEO, P. W.; JHUNG, S. H. Adsorption of diclofenac sodium from water using oxidized activated carbon. **Chemical Engineering Journal**, v. 301, p. 27-34, 2016.

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

BILA, D.; MONTALVÃO, A. F.; AZEVEDO, D. A.; DEZOTTI, M. Estrogenic activity removal of 17 β -estradiol by ozonation and identification of by-products. **Chemosphere**, v. 69, n. 5, p. 736–746, 2007.

BISOGNIN, R. P.; WOLFF, D. B.; CARISSIMI, E. Revisão sobre fármacos no ambiente. **Revista DAE**, v. 66, n. 210, p. 78–95, 2018.

BOTERO-COY, A. M.; MARTÍNEZ-PACHÓN, D.; BOIX, C.; RINCÓN, R. J.; CASTILLO, N.; ARIAS-MARÍN, L. P.; MANRIQUE-LOSADA, L.; TORRES-PALMA, R.; MONCAYO-LASSO, A.; HERNANDÉZ, F. An investigation into the occurrence and removal of pharmaceuticals in Colombian wastewater. **Science of The Total Environment**, v. 642, p. 842-853, 2018.

BOXALL, A. B. A.; RUDD, M. A.; BROOKS, B. W.; CALDWELL, D. J.; CHOI, K.; HICKMANN, S.; INNES, E.; OSTAPYK, K.; STAVELEY, J. P.; VERSLYCKE, T.; ANKLEY, G. T.; BEAZLEY, K. F.; BELANGER, S. E.; BERNINGER, J. P.; CARRQUIRIBORDE, P.; COORS, A.; DELEO, P. C.; DYER, S. D.; ERICSON, J. F.; GAGNÉ, F.; GIESEY, J. P.; GOUIN, T.; HALLSTROM, L.; KARLSSON, M. V.; LARSSON, D. G. J.; LAZORCHAK, J. M.; MASTROCCO, F.; MCLAUGHLIN, A.; MCMASTER, M. E.; MEYERHOFF, R. D.; MOORE, R.; PARROTT, J. L.; SNAPE, J. R.; MURRAY-SMITH, R.; SERVOS, M. R.; SIBLEY, P. K.; STRAUB, J. O.; SZABO, N. D.; TOPP, E.; TETREAULT, G. R.; TRUDEAU, V. L.; VAN DER KRAAK, G. Pharmaceuticals and personal care products

in the environment: What are the big questions? **Environmental Health Perspectives**, v. 120, n. 9, p. 1221–1229, 2012.

BRASIL. Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA). Resolução nº 357, de 17 de março de 2005. Dispõe sobre a classificação dos corpos de água e diretrizes ambientais para o seu enquadramento, bem como estabelece as condições e padrões de lançamento de efluentes, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, 2005. Disponível em: <<http://www2.mma.gov.br/port/conama/res/res05/res35705.pdf>>. Acesso em: 10 out. 2019.

BRASIL. Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA). Resolução nº 396, de 3 de abril de 2008. Dispõe sobre a classificação e diretrizes ambientais para o enquadramento das águas subterrâneas e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, 2008. Disponível em: <<http://www2.mma.gov.br/port/conama/legiabre.cfm?codlegi=562>>. Acesso em: 10 out. 2019.

BRASIL. Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA). Resolução nº 430, de 13 de maio de 2011. Dispõe sobre as condições e padrões de lançamento de efluentes, complementa e altera a Resolução nº 357, de 17 de março de 2005, do Conselho Nacional do Meio Ambiente - CONAMA. Diário Oficial da União, Brasília, 2011. Disponível em: <<http://www2.mma.gov.br/port/conama/legiabre.cfm?codlegi=646>>. Acesso em: 10 out. 2019.

BUFALO, A. C. **Antidepressivo *Hypericum perforatum* L. sobre o sistema reprodutivo masculino de ratos wistar**. 2007. 81 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Curso de Pós-Graduação em Farmacologia, Universidade Federal do Paraná, 2007.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: Mc Graw-hill, 2012.

CAMARGO, R. C. **Avaliação do potencial poluidor dos efluentes gerados em processo de fabricação de cervejas**. 2012. 98 f. Dissertação (Mestrado em Tecnologia Ambiental) – Programa de Pós-Graduação em Tecnologia Ambiental, Universidade de Ribeirão Preto, 2012.

CAMPANHA, M. B.; AWAN, A. T.; SOUZA, D. N.; GROSSELI, G. M.; MOZETO, A. A.; FADINI, P. S. A 3-year study on occurrence of emerging contaminants in an urban stream of São Paulo State of Southeast Brazil. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 22, n. 10, p. 7936–7947, 2015.

CARLINI, E. A.; NOTO, A. R.; NAPPO, S. A.; SANCHEZ, Z. M.; FRANCO, V. L. S.; SILVA, L. C. F.; SANTOS, V. E.; ALVES, D. C. Fluoxetina: indícios de uso inadequado. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**. v. 58, n. 2, p. 97-100, 2009.

CHIRON, S.; FERNANDEZ-ALBA, A.; REODRIGUEZ, A.; GARCIA-CALVO, E. Pesticide chemical oxidation: state-of-the-art. **Water Research**, v. 34, p. 366-377, 2000.

CHRISTENSEN, F. M. Pharmaceuticals in the Environment - A Human Risk? **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 28, n. 3, p. 212-221, 1998.

CIMÁ-MUKUL, C. A.; ABDELLAOUI, Y.; ABATAL, M.; VARGAS, J.; SANTIAGO, A. A.; BARRÓN-ZAMBRANO. Eco-Efficient Biosorbent Based on *Leucaena leucocephala*

Residues for the Simultaneous Removal of Pb (II) and Cd (II) Ions from Water System: Sorption and Mechanism. **Bioinorganic Chemistry and Applications**, v. 2019, 2019.

CIPRIANO, D. F. **Análise quantitativa dos teores de lignina e celulose em materiais de biomassa por RMN de ^{13}C no estado sólido**. 2015. 110 f. Dissertação (Mestrado em Física) – Programa de Pós-Graduação em Física, Universidade Federal do Espírito Santo, 2015.

COELHO, G. F.; GONÇALVES JR, A. C.; SOUZA, R. F. B.; SCHWANTES, D.; MIOLA, A. J.; DOMINGUES, C. V. R. Uso de técnicas de adsorção utilizando resíduos agroindustriais na remoção de contaminantes em águas. **Journal of Agronomic Sciences**, v. 3, p. 291-317, 2014.

COSTA, C. R.; OLIVI, P.; BOTTA, C. M. R.; ESPINDOLA, E. L. G. A toxicidade em ambientes aquáticos: discussão e métodos de avaliação. **Química Nova**, v. 31, p. 1820-1830, 2008.

COSTA, J. N. M. N.; DURIGAN, G. *Leucaena leucocephala* (Lam.) de Wit (Fabaceae): Invasora ou ruderal? **Revista Árvore**, v. 34, n. 5, p. 825-833, 2010.

COSTA, J. V.; OLIVEIRA, M. E.; MOURA, R. M. A. S.; COSTA JÚNIOR, M. J. N.; RODRIGUES, M. M. Comportamento em pastejo e ingestivo de caprinos em sistema silvipastoril. **Revista Ciência Agronômica**, v. 46, n. 4, p. 865- 872, 2015.

COSTA, L. F.; OLIVEIRA, D. G.; MOREIRA, F. M. S.; URZEDO, A. P. F. M.; CESTAROLLI, D. T.; BERNARDES-SILVA, A. C. Utilização de Biocarvão e Processos Oxidativos Avançados para Remoção do Propranolol de Efluentes Aquosos Simulados. **Revista Virtual de Química**, v. 10, n. 2, p. 295-312, 2018.

CUNHA, D. L.; PAULA, L. M.; SILVA, S. M. C.; BILA, D. M.; FONSECA, E. M.; OLIVEIRA, J. L. M. Ocorrência e remoção de estrogênios por processos de tratamento biológico de esgotos. **Ambiente e Água**, v. 12, n. 2, p. 249-262, 2017.

CUNNINGHAM, V. L.; BUZBY M.; HUTCHINSON, T.; MASTROCCO, F.; PARKE, N.; RODEN, N. Effects of human pharmaceuticals on aquatic life: next steps. **Environmental Science & Technology**, v. 40, n. 11, p. 3456-3462, 2006.

DAL MAGRO, R. **Remoção de bisfenol a de águas contaminadas através de processos de separação por membranas e de sorção**. 2013. 117 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia) – Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2013.

DAL PIVA, J. A. L.; SANTOS, O.; ANDRADE, C. M. G. Determinação e análise de isotermas de adsorção do corante azul 5G em leito fixo de carvão ativado. **Acta Scientiarum Technology**, v. 33, n. 4, p. 435-438, 2011.

DELGADO, N.; CAPPARELLI, A.; NAVARRO, A.; MARINO, D. Pharmaceutical emerging pollutants removal from water using powdered activated carbon: Study of kinetics and adsorption equilibrium. **Journal of Environmental Management**, v. 236, p. 301-308, 2019.

DO, D. D. **Adsorption analysis: equilibria and Kinetics**. Londres: Imperial College Press, 1998.

DUARTE, E. S.; AQUINO, G. C. S. De; LIMA, R. G. Degradação de Fármacos e Impacto Ambiental. **Processos Químicos**, p. 83-90, 2017.

ESCHER, M. A. S.; AMÉRICO-PINHEIRO, J. H. P.; TORRES, N. H.; FERREIRA, L. F. R. A problemática ambiental da contaminação dos recursos hídricos por fármacos. **Revista Brasileira de Ciências Ambientais**, n. 51, p. 141-148, 2019.

ESCUADERO-CURIEL, S.; PENELAS, U.; SANROMÁN, M. A.; PAZOS, M. An approach towards Zero-Waste wastewater technology: Fluoxetine adsorption on biochar and removal by the sulfate radical. **Chemosphere**, v. 268, 2021.

EVEGENIDOU, E. N.; KONSTANTINOY, I. K.; LAMBROPOULOU, D. A. Occurrence and removal of transformation products of PPCPs and illicit drugs in wastewaters: A review. **Science of the Total Environment**, v. 505, p. 905-926, 2015.

FATTA-KASSINOS, D.; VASQUEZ, M. I.; KUMMERER, K. Transformation products of pharmaceuticals in surface waters and wastewater formed during photolysis and advanced oxidation processes – degradation, elucidation of byproducts and assessment of their biological potency. **Chemosphere**, v. 85, p. 693-709, 2011.

FENG, L.; VAN HULLEBUSCH, E. D.; RODRIGO, M. A.; ESPOSITO, G.; OTURAN, M. A. Removal of residual anti-inflammatory and analgesic pharmaceuticals from aqueous systems by electrochemical advanced oxidation processes. A review. **Chemical Engineering Journal**, v. 228, p. 994-964, 2013.

FERNANDES, M. J.; MOREIRA, M. M.; PAÍGA, P.; DIAS, D.; BERNARDO, M.; CARVALHO, M.; LAPA, N.; FONSECA, I.; MORAIS, S.; FIGUEIREDO, S.; DELERUE-MATOS, C. Evaluation of the adsorption potential of biochars prepared from forest and agri-food wastes for the removal of fluoxetine. **Bioresource Technology**, v. 292, 2019.

FERNANDES, F. D. A. **Remoção de fluoxetina por bioadsorção usando a microalga *Chlorella vulgaris***. 2019. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) – Instituto Superior de Engenharia de Porto, Instituto Politécnico do Porto, 2019.

FÉRIS, L. A. **Aproveitamento de subprodutos do beneficiamento de carvão mineral na remoção de poluentes por sorção-flotação FAD**. 2001, 176 f. Dissertação (Doutorado em Engenharia) – Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Minas, Metalúrgica e dos Materiais, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2001.

FOUST, A. S.; WENZEL, L. A.; CLUMP, C. W.; MAUS, L.; ANDERSEN, L. B. **Princípios das Operações Unitárias**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Dois S.A., 1982.

FRANCO, M. A. E. **Adsorção de fármacos em carvão ativado: processo em batelada, leito fixo e modelagem das curvas de ruptura**. 2018. 184 f. Dissertação (Doutorado em Engenharia Química) – Programa de Pós-Graduação em Engenharia, Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2018.

FREUNDLICH, H. Over the adsorption in solution. **Journal of Physical Chemistry**, v. 57, p. 385-470, 1906.

GALVÃO, D. F.; GOMES, E. R. S. Os processo de separação por membranas e sua utilização no tratamento de efluentes industriais da indústria de laticínios: revisão bibliográfica. **Revista do Instituto de Laticínios Cândido Tostes**, v. 70, n. 6, p. 349-360, 2015.

GARCIA, J. C.; FREITAS, T K. F. S.; PALÁCIO, S. M.; AMBRÓSIO, E.; SOUZA, M. T. F.; SANTOS, L. B.; ALMEIDA, V. C.; SOUZA, N. E. Toxicity assessment of textile effluents treated by advanced oxidative process (UV/TiO₂ and UV/TiO₂/H₂O₂) in the species *Artemia salina* L. **Environmental Monitoring and assessment**, v. 185, p. 2179-2187, 2012.

GILES, C. H.; MACEWAN, T. H.; NAKHWA, S. N.; SMITH, D. Studies in adsorption. Part XI. A system of classification of solution adsorption isotherms, and its use in diagnosis of adsorption mechanisms and in measurement of specific surface areas of solids, **Journal Chemical Society**, p. 3973-3993, 1960.

GOES, R. H. T. B.; LIMA, H. L. **Técnicas laboratoriais na análise de alimentos**. Dourados: Ed. UFGD, 2010.

GONZÁLEZ-ALONSO, S.; CATALÁ, M.; MAROTO, R. R.; GIL, J. L. R.; MIGUEL, A. G.; VALCÁRCEL, Y. Pollution by psychoactive pharmaceuticals in the Rivers of Madrid metropolitan area (Spain). **Environment International**, v. 36, p. 195-201, 2010.

GURKE, R.; ROSSLER, M.; MARX, C.; DIAMOND, S. SCHUBERT, S.; OERTEL, R.; FAULER, J. Occurrence and removal of frequently prescribed pharmaceuticals and corresponding metabolites in wastewater of a sewage treatment plant. **Science of the Total Environment**, v. 532, p. 762-770, 2015.

HARO, N. K. **Remoção dos fármacos Atenolol, Paracetamol e Ampicilina por adsorção em carvão ativado**. 2017. 131 f. Dissertação (Doutorado em Engenharia Química) - Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2017.

HEIMKE, C.; HÄRTTER, S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 85, n. 1, p. 11-28, 2000.

HYMAN, D., SLUITER, A., CROCKER, D., JOHNSON, D., SLUITER, J., BLACK, S., SCARLATA, C. Determination of Acid Soluble Lignin Concentration Curve by UV-Vis Spectroscopy. National Renewable Energy Laboratory (NREL), p. 1-13, 2007.

HO, Y. S.; MCKAY, G. Pseudo-second order model for sorption processes. **Process Biochemistry**, v. 34, p. 451-465, 1999.

INDIAMART. *Leucaena leucocephala* tree. Disponível em: <https://www.indiamart.com/proddetail/leucaena-leucocephala-tree-20814663388.html>. Acesso em: 30 ago. 2019.

INTERFARMA. Guia 2019. Disponível em: <https://www.interfarma.org.br/public/files/biblioteca/interfarma-5C-s-2019-guide-interfarma1.pdf>. Acesso em: 07 out. 2019.

JARIA, G.; CALISTO, V.; GIL, M. V.; OTERO, M.; ESTEVES, V. I. Removal of fluoxetine from water by adsorbent materials produced from paper mill sludge. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 448, p. 32 – 40, 2015.

KASPRZYK-HORDERN, B.; DINSDALE, R. M.; GUWY, A. J. The removal of pharmaceuticals, personal care products, endocrine disruptors and illicit drugs during wastewater treatment and its impact on the quality of receiving waters. **Water Research**, v. 43, n. 2, p. 363–380, 2009.

KOMORI, K.; SUZUKI, Y.; MINAMIYAMA, M.; HARADA, A. Occurrence of selected pharmaceuticals in river water in Japan and assessment of their environmental risk. **Environmental Monitoring and Assessment**, v. 185, n. 6, 2013.

KÜMMERER, K. Pharmaceuticals in the environment. **The Annual Review of Environment and Resources**, v. 35, p. 57-75, 2010.

LAGERGREN, S. About the theory of so-called adsorption of soluble substances. **Kungliga Svenska Vetenskapsakademiens Handlingar**, v. 24, p. 1–39, 1898.

LAWAL, M. O.; ADEROLU, A. Z.; ELEGBELEYE, O. W.; OSHILAJA, O. M. The Nutritive Values of the Leaf Meal and Leaf Protein Concentrate of Some Tropical Weeds. **West African Journal of Fisheries and Aquatic Sciences**, v. 1, p. 10-16, 2020.

LANGMUIR, I. The Adsorption of gases on plane surfaces of glass, mica and platinum. **Journal of the American Chemical Society**, v. 40, n. 9, p. 1361–1403, 1918.

LENCASTRE, R. P.; MATOS, C. D.; GARRIDO, J.; BORGES, F.; GARRIDO, E. M. Voltammetric Quantification of Fluoxetine: Application to Quality Control and Quality Assurance Processes. **Journal of Food and Drug Analysis**, v. 14, n. 3, p. 242-246, 2006.

LEE, Y. C.; AMINI, M. H. M.; SULAIMAN, N. S.; MAZLAN, M.; BOON, J. G. Batch adsorption and isothermic studies of malachite green dye adsorption using *Leucaena leucocephala* biomass as potential adsorbent in water treatment. **Songklanakarin Journal of Science and Technology**, v. 40, n. 3, p. 563-569, 2018.

LIMA, R. S. L. **Remoção de Fármacos e Desreguladores Endócrinos de Águas Naturais por Clarificação Associada à Adsorção em Carvão Ativado em Pó**. 2013. 128 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Ambiental e Sanitária) – Programa de Pós-Graduação em Engenharia Ambiental, Universidade Federal de Ouro Preto, 2013.

LONAPPAN, L.; ROUISSI, T.; BRAR, S. K.; VERMA, M.; SURAMPALLI, R. Y. An insight into the adsorption of diclofenac on different biochars: Mechanisms, surface chemistry, and thermodynamics. **Bioresource Technology**, v. 249, p. 386-394, 2018.

LUO, Y.; GUO, W.; NGO, H. H.; NGHIEM, L. D.; HAI, F. I.; ZHANG, J.; LIANG, S.; WANG, X. C. A review on the occurrence of micropollutants in the aquatic environment and their fate and removal during wastewater treatment. **Science of the Total Environment**, v. 473-474, p. 619-641, 2014.

MAIA, G. S. **Adsorção de diclofenaco de sódio em material argiloso**. 2017. 101 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) – Faculdade de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, 2017.

MALL, I. D.; SRIVASTAVA, V. C.; AGARWAL, N. K. Removal of Orange-G and Methyl Violet dyes by adsorption onto bagasse fly ash – kinetic study and equilibrium isotherm analyses. **Dyes and Pigments**, v. 69, p. 210-223, 2010.

MANIERO, M. G.; BILA, D. M.; DEZOTTI, M. Degradation and estrogenic activity removal of 17 β -estradiol and 17 α -ethinylestradiol by ozonation and O₃/H₂O₂. **Science of the Total Environment**, v. 407, p. 105-115, 2008.

MARIN, P. **Remoção do corante azul reativo 5G utilizando o adsorvente comercial Dowex™ Optipore™ SD-2**. 2013. 59 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) – Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, 2013.

MARONEZE, M. M.; ZEPKA, L. Q.; VIEIRA, J. G.; QUEIROZ, M. I.; JACOB-LOPES, E. A tecnologia de remoção de fósforo: gerenciamento do elemento em resíduos industriais. **Ambiente & Água**, v.9, n. 3, p. 445-458, 2014.

MASELLI, B. S. **Ensaio ecotoxicológicos aplicados a avaliação de resíduos da produção de medicamentos veterinários**. 2013. 54 f. Dissertação (Mestrado em Ecologia e Tecnologia Ambiental) – Universidade Federal de Alfenas, 2013.

MASUD, A.; SORIA, N. G. C.; AGA, D. S.; AICH, N. Adsorption and Advanced Oxidation of Diverse Pharmaceuticals and 3 Personal Care Products (PPCPs) from Water Using Highly Efficient 4 rGO-nZVI Nanohybrids. **Environmental Science: Water Research & Technology**, v. 8, 2020.

MCQUILLAN, D.; HOPKINS, S.; CHAPMAN, T.; SHERRELL, K.; MILLS, D. Pharmaceutical residues in ambient water: initial surveillance in New Mexico, USA. In: 7th Annual New Mexico Environmental Health Conference

MCCABE, W. L.; SMITH, J. C.; HARRIOTT, P. **Unit Operations of Chemical Engineering**. 5 ed. McGraw-Hill International Editions, 1993.

MEDEIROS, L. S. **Toxicidade aguda e risco ambiental do inseticida teflubenzuron para daphnia magna, lemna minor e poecilia reticulata**. 2008. 54 f. Dissertação (Mestrado em Aquicultura de Águas Continentais) – Centro de Aquicultura, Universidade Estadual Paulista, 2008.

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.

MINGUEZ, L.; PEDELUCQ, J.; FARCY, E.; BALLANDONNE, C.; BUDZINSKI, H.; HALM-LEMEILLE, M.P. Toxicities of 48 pharmaceuticals and their freshwater and marine environmental assessment in northwestern France. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 23, n. 6, 2016.

MIRANDA, S. I. M. **Remoção de Fármacos de Águas Contaminadas. Avaliação de vários Substratos**. 2014. 89 f. Dissertação (Mestrado em Análises Químicas Ambientais) – Escola de Ciências e Tecnologia, Universidade de Évora, 2014.

MORENO, R. A.; MORENO, D. H.; SOARES, M. B. M. Psicofarmacologia de antidepressivos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 21, p.24-40, 1999.

NASCIMENTO, R. F.; LIMA, A. C. A.; VIDAL, C. B.; MELO, D. Q.; RAULINO, G. S. C. **Adsorção: aspectos teóricos e aplicações ambientais**. Fortaleza: Imprensa Universitária, 2014.

NOGUEIRA, D. P. **Estudo da obtenção de açúcares redutores a partir do bagaço de laranja (*Citrus sinenses*) por hidrólises ácida diluída e enzimática**. 2016. 74 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) – Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química, Universidade Federal de Goiás, 2016.

OLIVEIRA, A. B. Germinação de semente de leucena (*Leucaena leucocephala*). **Revista de Biologia e Ciências da Terra**, v. 8, p. 166-172, 2008.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Depressão: o que você precisa saber. Brasil: OMS, 2016–2017. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5372:depressa-o-o-que-voce-precisa-saber&Itemid=822>. Acesso em: 16 out. 2019.

PESSOA, G. P.; SOUZA, N. C.; VIDAL, C. B.; ALVES, J. A. C.; FIRMINO, P. I. M.; NASCIMENTO, R. F.; SANTOS, A. B. Occurrence and removal of estrogens in brazilian wastewater treatment plants. **Science of the Total Environment**, v. 490, p. 288-295, 2014.

PHADYE, L. P.; YAO, H.; KUNG’U, F. T.; HUANG, C-H. Year-long evaluation on the occurrence and fateof pharmaceuticals, personal care products,and endocrine disrupting chemicals in an urbandrinking water treatment plant. **Water Research**, v. 51, p. 266-276, 2014.

PRATES, H.T.; PAES, J. M.V.; PIRES, M. N.; PEREIRA-FILHO, I. A.; MAGALHÃES, P. C. Efeito do extrato aquoso de leucena na germinação e no desenvolvimento do milho. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v. 35, n. 5, p. 62-68, 2000.

PREVEDELLO, P. **Perfil do consumo de fármacos antidepressivos na atenção básica a saúde em um município do oeste catarinense**. 2017. 130 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Universidade Federal de Santa Catarina, 2017.

QUIRÓS, V. A. **Toxicidad de los fármacos sinvastatina y carbamazepina asociados a microplásticos en adultos de *Artemia salina***. Dissertação (Mestrado em Gestão Integrada de água) – Faculdade de Ciências Marinhas e Ambientais, 2019.

RABELO, S. C. **Avaliação e otimização de pré-tratamentos e hidrólise enzimática do bagaço de canade-açúcar para a produção de etanol de segunda geração**. 2010. 447 f. Dissertação (Doutorado em Engenharia Química) – Faculdade de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, 2010.

RANG, H. P.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. **Rang & Dale Farmacologia**. 8 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

RENGSIRIKUL, K.; KANJANAKUHA, A.; ISHII, Y.; KANGVANSACHOL, K.; SRIPICHITT, P.; PUNSUVON, V.; VAITHANOMSAT, P.; NAKAMANEE, G.; TUDSRI, S. Potential forage and biomass production of newly introduced varieties of leucaena (*Leucaena leucocephala* (Lam.) de Wit.) in Thailand. **Japanese Society of Grassland Science**, v. 57, p. 94-100, 2011.

RIVERA-JAIMES, J. A.; POSTIGO, C.; MELGOZA-ALEMÁN, R. M.; ACEÑA, J.; BARCELÓ, D.; ALDA, M. L. Study of pharmaceuticals in surface and wastewater from Cuernavaca, Morelos, Mexico: Occurrence and environmental risk assessment. **Science of The Total Environment**, v. 613-614, p. 1263-1274, 2018.

RIVERA-ULTRILLA, J.; SÁNCHEZ-POLO, M.; FERRO-GARCÍA, M. A.; PRADOS-JOYA, G.; OCAMPO-PÉREZ, R. Pharmaceuticals as emerging contaminants and their removal from water. A review. **Chemosphere**, v. 93, n. 7, p. 1268-1287, 2013.

RODRIGUES, S. L. **Remoção em fase líquida do fármaco diclofenac por adsorção em biocarvão**. 2015. 50 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química e Bioquímica) – Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Nova de Lisboa, 2015.

ROSAL, R.; RODRÍGUEZ, A.; PERDIGÓN-MELÓN, J. A.; PETRE, A.; GARCÍA-CALVO, E.; GÓMEZ, M. J.; AGÜERA, A.; FERNÁNDEZ-ALBA, A. R. Occurrence of emerging pollutants in urban wastewater and their removal through biological treatment followed by ozonation. **Water Research**, v. 44, n. 2, p. 578–588, 2010.

ROSSI, J. R. **Tratamento eletroquímico do antibiótico cloridrato de tetraciclina em efluente sintético**. 2017. 88 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Ambiental) – Programa de Pós-Graduação em Engenharia Ambiental, Universidade Tecnológica Federal do Paraná, 2017.

RUTHVEN, D. M. **Principles of adsorption and adsorption processes**. New York: John Wiley & Sons, 1984.

SANTOS, J. H. G.; PIZZOLATO, T. M.; CUNHA, A. C. B. Desenvolvimento de metodologia analítica para quantificação de fármacos em meio aquático por extração em fase sólida e extração e HPLC. **Revista de Ciências Ambientais**, v. 1, n. 2, p. 19-34, 2007.

SALMAN, J. M.; HAMEED, B. H. Adsorption of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid and carbofuran pesticides onto granular activated carbon. **Desalination**, v. 256, p. 129-135, 2010.

SCHENKEL, M.; COLET, C. de F. Uso de antidepressivos em um município do Rio Grande do Sul. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 20, n. 1, p. 33-42, 2016.

SCHWANTES, D. **Cinética, equilíbrio e termodinâmica do processo de adsorção de íons metálicos utilizando resíduos da indústria de mandioca como biossorventes**. 2013. 103 f. Dissertação (Mestrado em Agronomia) – Programa de Pós-Graduação em Agronomia, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, 2013.

SILVA, A.; STAWINSK, W.; ROMACHO, J.; SANTOS, L. H. M. L. M.; FIGUEIREDO, S. A.; FREITAS, O. M.; DELERUE-MATOS, C. Adsorption of fluoxetine and venlafaxine onto the marine seaweed *Bifurcaria bifurcata*. *Environmental Engineering Science*, v. 36, n. 5, 2019.

SILVA, A. S. **Avaliação da capacidade de remoção de saxitoxinas por diferentes tipos de carvão ativado em pó produzidos no Brasil**. 2005. 115 f. Dissertação (Mestrado em Tecnologia Ambiental e Recursos Hídricos) – Faculdade de Tecnologia, Universidade de Brasília, 2005.

SILVA, B.; MARTINS, M.; ROSCA, M.; ROCHA, V.; LAGO, A.; NEVES, I. C.; TAVARES, T. Waste-based biosorbents as cost-effective alternatives to commercial adsorbents for the retention of fluoxetine from water. *Separation and Purification Technology*, v. 235, 2020.

SILVA, C. P.; JARIA, G.; OTERO, M.; ESTEVES, V. I.; CALISTO, V. Adsorption of pharmaceuticals from biologically treated municipal wastewater using paper mill sludge-based activated carbon. *Environmental Science and Pollution Research*, v. 26, p. 13173-13184, 2019.

SILVA, J. C. C.; TEODORO, J. A. R.; AFONSO, R. J. C. F.; AQUINO, S. F.; AUGUSTI, R. Photolysis and photocatalysis of ibuprofen in aqueous medium: characterization of byproducts via liquid chromatography coupled to high-resolution mass spectrometry and assessment of their toxicities against *Artemia Salina*. *Journal of Mass Spectrometry*, v. 49, p. 145-153, 2014.

SKERMAN, P.J. **Tropical forage legumes**. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations, 1977.

SOMBRA, D. S. **Suplementação alimentar de abelhas africanizadas (*Apis mellifera L.*) na região do semiárido**. 2018. 99 f. Dissertação (Doutorado em Ciência Animal) – Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Universidade Federal Rural do Semiárido, 2018.

SOTELO, J. L.; RODRÍGUEZ, A.; ÁLVAREZ, S.; GARCÍA, J. Removal of caffeine and diclofenac on activated carbon in fixed bed column. *Chemical Engineering Research and Design*, v. 90, p. 967-974, 2012.

SOZA-MONTES, E.; MENDOZA-PEDROZA, S. I.; PERPETUO, A. V.; DOMÍNGUEZ-MARTÍNEZ, P. A.; BARCENA-GAMA, R.; SALAZAR-GONZÁLEZ, J. L. Chemical Composition and Digestibility of Six Species of Legumes (Fabaceae). *Agro Productividad*, v. 13, p. 25-19, 2020.

TEMPLETON, D., EHRMAN, T. Determination of Acid-Insoluble Lignin in Biomass. *National Renewable Energy Laboratory (NREL)*, p. 1-14, 1995.

TOLEDO, R. A.; MAZO, L. H. Estudo eletroquímico e químico-quântico da oxidação do antidepressivo tricíclico amitriptilina. *Química Nova*, v. 28, n. 3, p. 456-461, 2005.

TONUCCI, M. C. **Adsorção de diclofenaco, estradiol e sulfametoxazol em carvões ativado e nanotubos de carbono: estudos cinéticos e termodinâmicos**. 2014. 107 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Ambiental) – Programa de Pós-Graduação em Engenharia Ambiental, Universidade Federal de Ouro Preto, 2014.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (USEPA). Drinking Water Contaminant Candidate List (CCL) and Regulatory Determination. Estados Unidos: USEPA, 2016. Disponível em: <<https://www.epa.gov/ccl/contaminant-candidate-list-4-ccl-4-0>>. Acesso em: 10 out. 2019.

VASCONCELOS, G. J. N.; JÚNIOR, M. G. C. G.; BARROS, R. Extratos aquosos de *Leucaena leucocephala* e *Sterculia foetida* no controle de *Bemisia tabaci* biótipo B (Hemiptera: Aleyrodidae). **Ciência Rural**, v. 36, n. 5, p. 1353-1359, 2006.

VIANA, K. D. A. L. **Caracterização físico-química e efeito da galactomanana de sementes de *Leucaena leucocephala* (Lam.) de Wit no controle da obesidade**. Dissertação (Doutorado em Biotecnologia) – Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, Universidade Federal do Maranhão, 2017.

VETTORELLO, G.; BRANDT, V.; DALLAZEN, M. C.; KUNH, D.; ETGETON, H. P.; SPELLMEYER, J. G.; CARLESSO, W. M.; HOEHNE, L. Micropoluentes em água – o novo desafio emergente. **Revista Caderno Pedagógico**, v. 14, n. 1, p. 72-83, 2017.

WOLFF, M. A. V. **Avaliação Ecotoxicológica do Antidepressivo Cloridrato de Fluoxetina**. 2011. 66 f. Dissertação (Mestrado em Tecnologia) – Faculdade de Tecnologia, Universidade Estadual de Campinas, 2011.

WONG, D. T.; BYMASTER, F. P.; ENGLEMAN, E. A. Prozac (fluoxetine, lilly 110140), the first selective serotonin uptake inhibitor and an antidepressant drug: Twenty years since its first publication. **Life Sciences**, v. 57, n. 5, p. 411–441, 1995.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Depression and other common mental disorders: global health estimates. Suíça: WHO, 2017. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf;jsessionid=5DB347EBB7BDA4E57085213EBB3F1C97?sequence=1>>. Acesso em: 16 out. 2019.

WU, M.; XIANG, J.; CHEN, F.; FU, C.; XU, G. Occurrence and risk assessment of antidepressants in Huangpu River of Shanghai, China. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 24, n. 25, p. 20291-20299.

ZANETTE, J. C. **Adsorção de prednisona em carvões ativadas – modelagem matemática**. 2018. 113 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) – Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, 2018.