

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ
CÂMPUS DE CASCAVEL
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS E FARMACÊUTICAS
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS**

**REMOÇÃO DE LOSARTANA POR ADSORÇÃO EM BIOCÁRVÃO ATIVADO
DAS FOLHAS DA MANDIOCA (*Manihot esculenta* Crantz) EM MEIO
AQUOSO**

SERGIO LUIZ GONGOLESKI JUNIOR

**CASCAVEL – PR
2019**

SERGIO LUIZ GONGOLESKI JUNIOR

**REMOÇÃO DE LOSARTANA POR ADSORÇÃO EM BIOCÁRVÃO ATIVADO
DAS FOLHAS DA MANDIOCA (*Manihot esculenta* Crantz) EM MEIO
AQUOSO**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação *Stricto sensu*, nível Mestrado, em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, *campus* de Cascavel, como requisito para obtenção do grau de Mestre, área de concentração em Ciências Farmacêuticas, linha de pesquisa de Fármacos e Medicamentos.

Orientador: Prof. Dr. Helder Lopes Vasconcelos

**CASCADEL – PR
2019**

Gongoleski Junior, Sérgio Luiz

Remoção de Losartana por adsorção de biocarvão das folhas da mandioca (*Manihot esculenta* Crantz) em meio aquoso / Sérgio Luiz Gongoleski Junior; orientador(a), Helder Lopes Vasconcelos, 2019.

55 f.

Dissertação (mestrado), Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Campus de Cascavel, Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas, , 2019.

1. Anti-hipertensivos. 2. Adsorção. 3. Resíduos agroindustriais. 4. Losartana. I. Vasconcelos, Helder Lopes. II. Título.

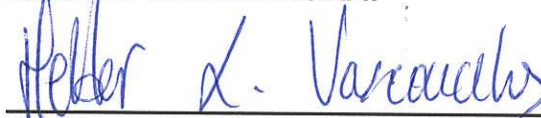
SERGIO LUIZ GONGOLESKI JUNIOR

REMOÇÃO DE LOSARTANA POR ADSORÇÃO EM BIOCARVÃO ATIVADO DAS FOLHAS DA MANDIOCA (*Manihot esculenta Crantz*) EM MEIO AQUOSO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *stricto sensu* em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual do Oeste do Paraná como pré-requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas. Área de concentração: Fármacos e Medicamentos.

Orientador: Prof. Dr. Helder Lopes Vasconcelos

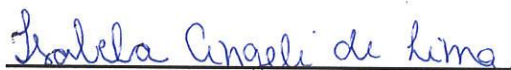
BANCA EXAMINADORA:



Prof. Dr. Helder Lopes Vasconcelos
Universidade Estadual do Oeste do Paraná
UNIOESTE
Orientador



Prof. Dr. Luciana Oliveira de Fariña
Universidade Estadual do Oeste do Paraná
UNIOESTE



Prof. Dr. Isabela Angeli de Lima
Universidade Estadual do Oeste do Paraná
UNIOESTE

SERGIO LUIZ GONGOLESKI JUNIOR

BIOGRAFIA RESUMIDA

Sérgio Luiz Gongoleski Junior, natural de Toledo, Paraná, Brasil, nascido no dia 17 de Janeiro de 1990, formou-se em Farmácia na Universidade Estadual do Oeste do Paraná, em 2013. Ingressou no Programa de Pós-graduação *stricto sensu*, nível de mestrado, em Ciências Farmacêuticas, no ano de 2017. Desenvolve projeto experimental de dissertação relativo à linha de pesquisa Fármacos e medicamentos, orientação do Prof. Dr. Helder Lopes Vasconcelos.

Não importa qual seu esforço ao longo do caminho,
o que importa é que tenha algo no final.
(Michael Jordan)

DEDICATÓRIA

Primeiramente quero dedicar a Deus, pois Ele é o provedor de toda saúde, força e tranquilidade diante dos obstáculos e que, diariamente, a vida nos conduz.

Aos meus pais, Sergio e Hivani, os quais nunca mediram esforços para concretização dos meus objetivos. Aos meus avós e familiares, que sempre me apoiaram e incentivaram nos momentos de turbulência. Meu amor por vocês é eterno!

Dedico a minha amiga e colega de mestrado, Jackeline, cujo apoio, amizade e companheirismo me ajudaram chegar até aqui.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE, pela oportunidade de realizar o mestrado e poder utilizar a estrutura para desenvolvimento da dissertação. Também, aos funcionários dos laboratórios, principalmente do laboratório de química analítica qualitativa e quantitativa. Por fim, agradeço ao Professor doutor Helder Lopes Vasconcelos, pela paciência, dedicação e amizade. Além de todo conhecimento transmitido, as palavras firmes e o incentivo foram determinantes nos momentos de indecisão. Muito obrigado por tudo!

REMOÇÃO DE LOSARTANA POR ADSORÇÃO EM BIOCÁRVÃO ATIVADO DAS FOLHAS DA MANDIOCA (*Manihot esculenta* Crantz) EM MEIO AQUOSO

Resumo

Os fármacos antihipertensivos, como Losartana, vem ganhando destaque entre as pesquisas como contaminantes emergentes, em virtude de estas causarem grande impacto ao meio ambiente e à saúde humana. Eles possuem características físico-químicas que os tornam mais propícios a se acumularem no meio ambiente, como lipossolubilidade e baixa biodegradabilidade, podendo gerar má qualidade da água que chega ao consumo humano. Assim, esta dissertação avaliou a remoção de Losartana do meio aquoso por meio do biocárvão das folhas da mandioca (*Manihot esculenta* Crantz), obtido com base em resíduos agroindustriais do produto. Os resíduos são oriundos de produtores locais do extremo oeste do Paraná, onde a produção se destaca em relação às demais regiões do Brasil. A caracterização do biocárvão foi verificada por microscopia eletrônica de varredura, espectroscopia eletrônica no infravermelho, o potencial de carga zero, além da análise dos grupamentos superficiais determinados pelo método de Boehm. Foi realizado planejamento experimental fatorial utilizando delineamento composto central (DCC) e metodologia de superfície resposta, a fim de reduzir o número total de experimentos para obtenção da melhor condição de adsorção. Os fatores e seus respectivos níveis estudados foram pH (4, 5 e 6), massa de adsorvente (50 mg, 100 mg e 150 mg) e concentração de fármaco (78,13 mg.L⁻¹, 156,25 mg.L⁻¹ e 234,38 mg.L⁻¹). Em seguida foram deixados sob agitação a 150 rpm por 12h, à 25°C. Após filtração e leitura no espectrofotômetro, calculou-se a concentração final e a quantidade adsorvida do fármaco. Foram determinadas as condições ótimas de adsorção e realizou-se o experimento de cinética de adsorção. Foi observado que a massa de biocárvão não influencia, significativamente, a adsorção do fármaco e que as melhores condições de adsorção foram obtidas com pH e concentração de fármaco de 4,0 e 78,13 mg.L⁻¹, respectivamente. O modelo cinético que melhor se ajustou foi pseudo-segunda ordem, com o equilíbrio sendo alcançado no tempo de 360 minutos.

Palavras-chave: Anti-hipertensivos; adsorção; resíduos agroindustriais.

LOSARTANA REMOVAL BY ACTIVATED BIOCARBON ADSORPTION FROM CASSAVA (*Manihot esculenta* Crantz) LEAVES IN WATER

Abstract

Antihypertensive drugs, such as Losartan, have been gaining prominence among research as emerging contaminants because they have a major impact on the environment and human health. They have physical-chemical resources that make them more environmentally friendly, such as fat solubility and low biodegradability, generate poor quality water that reaches human consumption. All residue generated. Thus, this study evaluated the removal of Losartana from the aqueous environment through cassava leaf (*Manihot esculenta* Crantz) biochar, consumption of agroindustrial product residues, production of local products from the far west of Paraná, where production in question is related. As other regions of Brazil. A characterization of the biochar was verified by scanning electron microscopy, non-infrared electron spectroscopy, or zero charge potential, in addition to the analysis of surface groups selected by the Boehm method. A factorial experimental design was carried out using the central composite design (DCC) and the response surface methodology, with the purpose of reduction or total number of experiments to test the best adsorption condition. The factors and their levels studied were pH (4, 5 and 6), adsorbent mass (50, 100 and 150 mg) and drug concentration (78,13 mg.L⁻¹, 156,25 mg.L⁻¹ and 234,38 mg.L⁻¹). They were then allowed to stir at 150 rpm for 12h at 25 °C. After filtration and reading on the spectrophotometer, calculate the final concentration and adsorbed amount of the drug. It was determined as optimum adsorption conditions and carried out or adsorption kinetics experiment. It was observed that the biochar mass did not affect drug adsorption and which the best adsorption conditions were blocked with pH and drug concentration of 4,00 and 78,13 mg.L⁻¹, respectively. The kinetic model that best fit the pseudo-second order, with equilibrium being achieved within 360 minutes.

Keywords: Anti-hypertensives; adsorption; agroindustrial waste.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	ix
LISTA DE FIGURAS.....	x
LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS.....	xi
1.INTRODUÇÃO	1
2.OBJETIVOS	2
2.1 Objetivo Geral.....	2
2.1 Objetivos Específicos.....	2
3.FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	3
3.1 Poluentes emergentes	3
3.2 Anti-hipertensivos	4
3.3 Características gerais da Losartana	5
3.4 Adsorção	7
3.5 <i>Manihot esculenta</i> Crantz	9
4.CAPÍTULO I: Remoção de Losartana por adsorção em biocarvão ativado das folhas da mandioca (<i>Manihot esculenta</i> Crantz) em meio aquoso (Artigo redigido segundo normas da Revista de Gestão & Sustentabilidade Ambiental – Qualis B1).....	10
5. CONCLUSÕES GERAIS.....	33
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	34
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	35
7.1 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	35
7.2 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DO CAPÍTULO I.....	38

LISTA DE TABELAS

CAPITULO I

Tabela 1. Valores codificados e reais para variáveis do planejamento experimental	15
Tabela 2. Grupamentos superficiais do biocarvão das folhas da mandioca.....	20
Tabela 3. Concentração <i>versus</i> ABS de Losartana.....	22
Tabela 4. Valores reais e codificados do planejamento fatorial 2 ³ e resultados experimentais.....	23
Tabela 5. Análise do modelo de regressão para q _e por meio da ANOVA (R ² =0,932).....	24
Tabela 6. Análise do modelo de regressão para % de remoção por meio da ANOVA (R ² =0,943).....	26
Tabela 7. Parâmetros para a cinética dos modelos de pseudo-primeira ordem e pseudo-segunda ordem para adsorção de Losartana.....	30

LISTA DE FIGURAS

Fundamentação teórica

Figura 1. Molécula de Losartana.....	6
Figura 2. Gráfico de distribuição de espécies de Losartana.....	6

CAPITULO I

Figura 1. Gráfico do potencial de carga zero para biocarvão ativado.....	18
Figura 2. Espectro de infravermelho do biocarvão das folhas da mandioca.....	19
Figura 3. MEV – Biocarvão das folhas da mandioca (aumento 2x).....	20
Figura 4. MEV – Biocarvão das folhas da mandioca (aumento 10x).....	21
Figura 5. MEV – Biocarvão das folhas da mandioca (aumento 100x).....	21
Figura 6. Determinação do máximo comprimento de onda de absorção de Losartana (10 mg.L^{-1}).....	22
Figura 7. Composto central da variável resposta q_e de Losartana em função da massa (x) e concentração (y).....	25
Figura 8. Composto central da variável resposta % de remoção de Losartana em função do pH (x) e concentração (y).....	26
Figura 9. Gráfico de superfície de resposta para o efeito do pH e concentração de fármaco sobre a quantidade removida de fármaco (%).....	27
Figura 10. Cinética de adsorção de Losartana pelo biocarvão das folhas da mandioca em condições experimentais otimizadas.....	28
Figura 11. Linearização do modelo cinético de pseudo-primeira ordem para adsorção de Losartana pelo biocarvão das folhas da mandioca.....	29
Figura 12. Linearização do modelo cinético de pseudo-segunda ordem para adsorção de Losartana pelo biocarvão das folhas da mandioca.....	29

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

σ – desvio padrão do intercepto do eixo Y
ABS – Absorbância
AU – Unidades de absorbância
DCC – Delineamento central composto
ETE – Estação de tratamento de esgoto
FTIR – Infravermelho de transformado de Fourier
IC – Média da inclinação da curva de calibração
IECA – Inibidor da enzima conversora de angiotensina
LD – Limite de detecção
LQ – Limite de quantificação
MEV – Microscopia eletrônica de varredura
PCZ – Potencial carga zero
UV/VIS – luz ultravioleta e visível

1. INTRODUÇÃO

Os contaminantes emergentes vêm ganhando destaque entre pesquisas realizadas nos últimos anos, devido ao impacto causado por eles na saúde humana e no meio ambiente. Dentre os contaminantes emergentes, podemos destacar os fármacos que possuem características lipofílicas e baixa biodegradabilidade, levando à facilidade de acúmulo no meio ambiente.

As principais fontes da contaminação de fármacos no meio ambiente provêm da liberação, por meio da excreção de humanos e animais, além do descarte indevido de medicamentos e também efluentes despejados em águas, sem o tratamento adequado. O descarte indevido pode levar ao comprometimento da qualidade da água, que influencia, diretamente, a vida aquática e os seres que consomem essa água.

Os anti-hipertensivos disponíveis com eficácia terapêutica comprovada são: diuréticos (furosemida e hidroclorotiazida), inibidores adrenérgicos (de ação central, alfa ou beta bloqueadores), bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina (ARA) e vasodilatadores diretos.

Métodos de adsorção surgem como alternativa para o tratamento convencional de efluentes contendo íons metálicos e outros compostos orgânicos, como fármacos. A técnica está baseada na capacidade de um sólido concentrar compostos dissolvidos em sua superfície e, geralmente, é utilizada quando os compostos dissolvidos se apresentam em baixa concentração.

Materiais como serragem, casca de coco verde, casca de carangueijo, entre outros, têm sido estudados como alternativa sustentáveis para remoção de compostos orgânicos para tratamento de efluentes. Trabalhos na literatura relatam que a casca da *M. esculenta* possui resultados positivos para adsorção de fármacos e outros compostos em soluções aquosas.

Assim, o presente trabalho busca contribuir para o desenvolvimento de um método para remoção de Losartana utilizando produtos sustentáveis e com menor custo, como os resíduos agroindustriais. E futuramente utiliza-los no tratamento da água que chega até o abastecimento da população.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar o processo de adsorção do fármaco Losartana em solução aquosa por meio do biocarvão proveniente de resíduo das folhas da mandioca por experimentos realizados em batelada.

2.2 Objetivos específicos

- Utilizar o delineamento experimental do tipo composto central e a metodologia de superfície de resposta com o objetivo de reduzir o número de experimentos e obter as melhores condições para os procedimentos de adsorção de Losartana por meio do biosorvente;
- Avaliar o efeito dos fatores pH do meio, massa de adsorvente e concentração do fármaco, bem como suas interações, no processo de adsorção;
- Investigar a cinética de adsorção de Losartana em biocarvão das folhas de mandioca, após determinar as melhores condições de adsorção.

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Poluentes emergentes

O comprometimento da qualidade da água para fins de abastecimento doméstico é decorrente da poluição causada por distintas fontes tais como: efluentes domésticos, efluentes industriais e deflúvio superficial urbano e agrícola. Os efluentes domésticos, por exemplo, são constituídos, basicamente, por contaminantes orgânicos, nutrientes e microrganismos que podem ser patogênicos. Os poluentes resultantes do deflúvio superficial agrícola são constituídos de sedimentos, nutrientes, agroquímicos e dejetos de animais (MERTEN *et al.*, 2002). Contaminantes emergentes são compostos de origem natural ou sintética que estão presentes em produtos consumidos pela população, e chegam aos ecossistemas por meio de efluentes tratados ou não. Embora sejam alvo de estudos recentemente, a presença desses compostos no ambiente é antiga (SOUSA e VASCONCELOS, 2005).

A ocorrência de resíduos de droga no esgoto e águas naturais é presumivelmente um tema internacional. Resíduos de medicamentos e os seus metabolitos podem ser esperados em rios e córregos em todos os lugares no mundo onde os seres humanos usarem drogas (STUMPF *et al.*, 1999).

Nos últimos anos, além dos estudos dos compostos que manifestam persistência no meio ambiente, como os pesticidas, outros estudos são desenvolvidos em que se quantificam inúmeros contaminantes, considerados emergentes em amostras ambientais. Entre esses contaminantes, destacam-se os compostos farmacológicos, como os usados para consumo humano, como os analgésicos, anti-inflamatórios e antibióticos (AMÉRICO *et al.*, 2013).

Para Bila e Dezotti (2003), a principal rota de entrada de resíduos de fármacos no ambiente é o lançamento de esgotos em cursos de água, mas também devem ser considerados os efluentes de indústrias farmacêuticas, efluentes hospitalares, efluentes rurais, a destinação incorreta e fármacos após prazo de validade.

A eliminação de parte do fármaco e de seus metabólitos é feita por meio da excreção. Também pode ser realizada pelos pulmões, trato gastrointestinal, pelos rins e secreções corporais. Entretanto, quando são excretados pela urina, isso acontece na forma original, não modificada, polar e hidrossolúvel ou na forma de seus metabólitos polares e hidrossolúveis (SCHELLACK, 2006).

Restos metabólicos de produtos medicamentosos, após a terapêutica realizada, são geralmente eliminados pelas vias excretoras nos sistemas de esgotos. Quando esses medicamento não são consumidos, normalmente, as suas sobras são acumuladas até a perda da validade e, por fim, tornam-se “lixo”, o que implica dizer que acabam comumente no ambiente (SANTOS; PIZZOLATO; CUNHA, 2007).

Segundo Costa e Costa (2011), dentre os medicamentos mais comumente encontrados no meio ambiente, podem-se destacar:

- Atenolol: usado principalmente em doenças cardiovasculares.
- Ibuprofeno: um fármaco do grupo dos antiinflamatórios, sendo também analgésico e antipirético, utilizado para o alívio sintomática da dor de cabeça, dor muscular, febre etc.
- Paracetamol: apresenta propriedades analgésicas, mas baixa propriedade antiinflamatória.
- Dipirona: analgésico e antitérmico.
- Sinvastatina: usada no tratamento da dislipidemia, para redução dos níveis de colesterol e lipídios no sangue.
- Fluoxitena: antidepressivo indicado para uso em depressão moderada e grave.
- Anticoncepcional: usado para inibir a fertilidade normal da mulher.

Algumas toneladas de medicamentos são produzidas por anos e aplicadas na medicina humana e veterinária. Geralmente, a produção exata não é publicada na literatura (BILA e DEZOTTI, 2003).

3.2 Anti-hipertensivos

A hipertensão arterial possui evolução silenciosa e lenta, e seu tratamento requer mudanças dietéticas e estilo de vida, além de rigor ao seguir a prescrição medicamentosa. As consequências de não se realizar esses cuidados surgem a longo prazo que podem ser uma lesão de órgãos-alvo e até mortalidade (GUSMÃO *et al.*, 2009).

No organismo, o fármaco é biotransformado, total ou parcialmente, em outras substâncias. As substâncias que se formam denominam-se metabólitos e podem não ter atividade farmacológica, ou serem ativos a partir de um fármaco ativo ou inativo (SANTOS, PIZZOLATO e CUNHA, 2007).

Os anti-hipertensivos disponíveis com eficácia terapêutica comprovada são: diuréticos (furosemida e hidroclorotiazida), inibidores adrenérgicos (de ação central, alfa ou beta bloqueadores), bloqueadores dos canais de cálcio, Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina (ARA) e vasodilatadores diretos (LINARELLI *et al.*, 2009).

3.3 Características gerais da Losartana

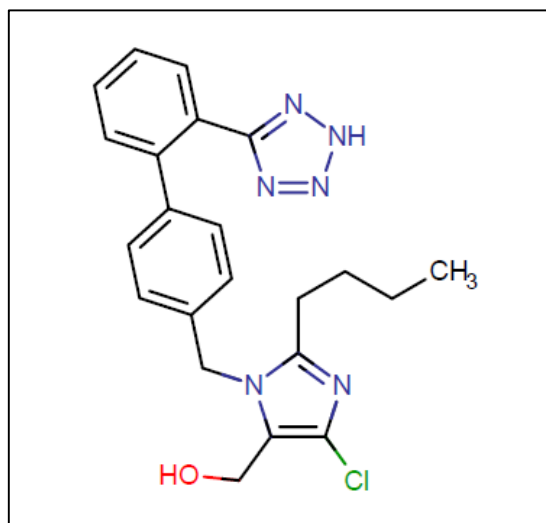
A Losartana é antagonista não peptídicos dos receptores AT1 (denominados bloqueadores de receptores [AT1] de angiotensina). Utilizada comumente no tratamento de hipertensão sistêmica, insuficiência cardíaca, choque, doença vascular periférica doença de Reynaud e hipotensão pulmonar (RANG, *et al.* 2007).

Dentre os efeitos adversos mais comuns da Losartana, podemos destacar a teratogenicidade e disfunção renal reversível (RANG, *et al.* 2007).

Cerca de 14% da Losartana é convertida em seu metabólito ácido 5-carboxílico, sendo mais potente que o próprio medicamento. Níveis máximos da Losartane e seu metabólito são atingidos entre 1 e 3 horas após administração, sendo sua meia-vida plasmática de 2,5 e 6 – 9 horas, respectivamente (RANG, *et al.* 2007).

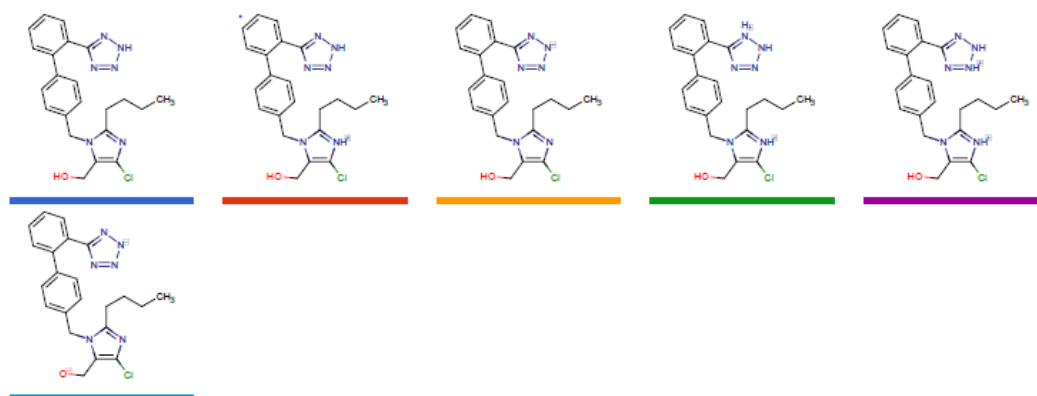
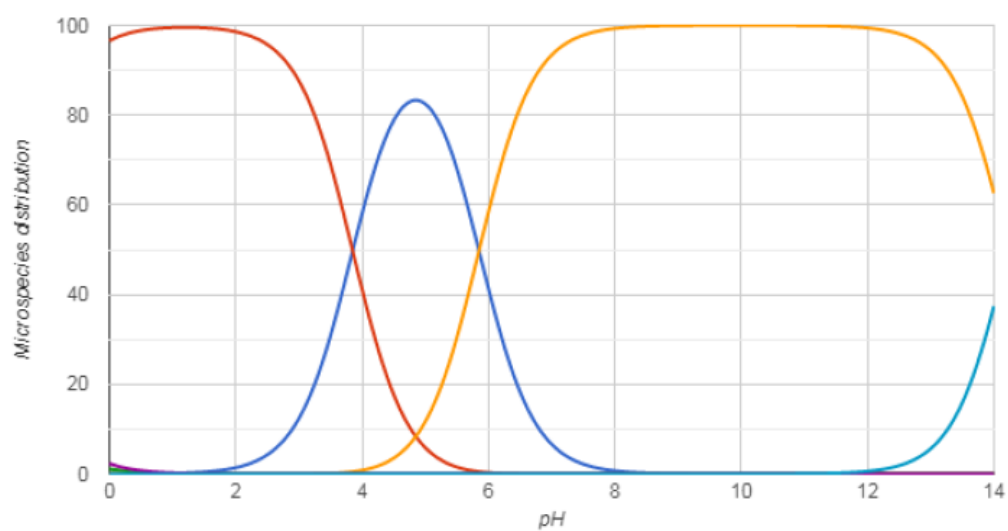
A Losartana possui fórmula molecular $C_{22}H_{22}ClKN_6O$. É um pó fino, de coloração branca, com ponto de fusão entre 263 – 265° C e massa molar de 461,001 g.mol⁻¹. Seu coeficiente de partição (logP) previsto é de 5,00 e, pelo gráfico de distribuição de espécies, pode-se observar que a forma não ionizável da molécula é em torno do pH 5 (ChemAxon, 2019). Estas são características importantes que influenciam diretamente a interação da molécula com o meio aquoso.

Figura 1. Molécula de Losartana



Fonte: ChemAxon, 2019.

Figura 2. Gráfico de distribuição de espécies de Losartana.



Fonte: ChemAxon, 2019.

O $\log P$ é a razão entre a soma das concentrações de todas as espécies do composto em questão em octanol e a soma das concentrações de todas as espécies do mesmo composto em água (ChemAxon, 2019). Assim, se $\log P$ for igual a 0 ($P = 1$), a molécula terá a mesma afinidade pelas duas fases. Se $\log P < 0$ ($P < 1$), ela terá tendência de se dissolver mais facilmente na fase aquosa. Se $\log P > 0$ ($P > 1$), ela terá mais afinidade pela fase orgânica. Assim, quanto maior $\log P$, mais hidrofóbica é a molécula (CANTO e PERUZZO, 2015).

A relação do coeficiente de partição pode ser aplicada mais facilmente quando não há formas ionizáveis da molécula. Assim, o valor obtido será uma razão direta entre a concentração do composto em octanol e concentração do composto em água, uma vez que a ionização de um ácido ou uma base fraca (como a maioria dos fármacos) pode alterar o perfil de solubilidade. Porém, esse problema pode ser contornado de forma que as condições experimentais são ajustadas para que a molécula esteja na forma não ionizada. Assim, moléculas ácidas são analisadas em condições de pH menores (CAIRNS, 2008).

3.4 Adsorção

Adsorção consiste na capacidade de um composto, chamado de adsorvente, de remover certas substâncias de uma solução (REYNOLDS e RICHARDS, 1995).

A característica mais comum entre os adsorventes é sua alta porosidade. Assim, a adsorção ocorre no interior das partículas e em locais específicos. A área superficial se apresenta de várias magnitudes, devido à alta porosidade, em comparação à superfície externa (MCCABE *et al.*, 1998).

A diferença de concentração que existe entre o adsorvato (substância a ser removida) e a superfície do adsorvente, torna possível o processo de migração de uma espécie da fase líquida para a superfície do adsorvente (MCCABE *et al.*, 1998).

A adsorção pode ser diferenciada por dois tipos de interação entre adsorvato e o adsorvente, chamados de fisiossorção ou adsorção física e quimiossorção ou adsorção química (GUELF, 2007).

A fisiossorção é um fenômeno reversível, pois não se trata de troca de elétrons, mas de forças do tipo van der Waals (interações eletrostáticas) (INGLEZAKIS e POULOPOULOS, 2006).

Já a quimiossorção se trata de ligações fortes, irreversíveis, em que há troca de elétrons. O adsorvato se liga fortemente ao adsorvente, evoluindo, assim, quantidade de energia considerável (REYNOLDS e RICHARDS, 1995).

Processos de adsorção podem ser representados por uma isoterma do tipo favorável ou extremamente favorável em que concentrações do composto adsorvido na fase aquoso pelo sólido podem ser alcançadas (LANGMUIR, 1918 apud PEREIRA, 2008). Outro caso de uma isoterma muito favorável é representado pela adsorção irreversível. Dessa forma, o composto adsorvido e o adsorvente apresentam interação muito forte. Assim, a quantidade adsorvida não depende da concentração dele no meio aquoso (LANGMUIR, 1918 apud GUIMARÃES, 2010). Isotermas lineares demonstram que o carregamento aumenta linearmente com a concentração do composto no meio aquoso. Geralmente, não representam os processos reais (já que há valor máximo de carregamento). Porém, podem ser usadas pela facilidade de aplicação do modelos matemáticos nos processos de adsorção (GUIMARÃES, 2010).

As isotermas mais utilizadas aos modelos ajustados são Langmuir e de Freundlich. A isoterma de Langmuir considera que o número de sítios de adsorção pode ser totalmente preenchido, demonstrando que a preferência da molécula é por sítios específicos. A interação entre a molécula e os sítios de ação não pode ser desfeita, sofrendo interação mútua, tampouco mudando o sítio de ligação. Ou seja, no momento em que todos os sítios estão ligados à molécula de interesse, a adsorção é sessada, formando, assim, uma monocamada. (REYNOLDS e RICHARDS, 1995).

A isoterma de Freundlich descreve processos de adsorção não ideais em superfícies heterogêneas e com formação de várias camadas (ALLEN, MCKAY e PORTER, 2004).

Materiais como serragem, casca de coco verde, casca de carangueijo entre outros, proveniente de resíduos agroindustriais e pesqueira, têm sido estudados como alternativa para remoção de compostos orgânicos no tratamento de efluentes (FUNGARO e IZIDORO, 2006; TAFFAREL e RUBIO, 2010).

Diversos estudos são realizados, a fim de se obter a remoção de poluentes em estações de tratamento de água e esgoto. Apesar de esses estudos envolverem alta tecnologia, certos poluentes como os fármacos ainda apresentam resistência a esses tratamentos (YAO *et al.*, 2012).

Com a finalidade de remover poluentes nas estações de tratamento, surgiram estudos em que se utiliza o processo de adsorção com materiais de baixo custo e sustentáveis, conhecido como biocarvão, que são gerados a partir da degradação térmica (ADIB, AL-GODAH, NGAH, 2015; QIAN *et al.*, 2015).

3.5 *Manihot esculenta* Crantz

M. esculenta pertence à família das Euphorbiaceae, e é comumente conhecida como mandioca, macaxeira, aipim, entre outros. A parte utilizada na culinária é as raízes e é principalmente consumida em locais de climas tropicais e subtropicais (MONTAGNAC, DAVIS, TANUMIHARDJO, 2009).

Atualmente, a mandioca é um alimento muito importante, utilizado por mais de 500 milhões de pessoas no mundo, além de seu uso para alimentação animal. É empregada, também, em produtos de alta aplicação tecnológica, como os químicos e fisicamente modificados (TAKAHASHI e GONÇALO, 2001).

O Paraná se destaca na produção brasileira de mandioca e, segundo Fonsenca Jr. *et al.* (2002), a participação expressiva desse estado está relacionada à erradicação dos cafezais no ano de 1975, em que a cultura foi uma opção para pequenos produtores, principalmente das regiões oeste e nordeste.

O extremo oeste do Paraná possui maior produtividade de mandioca do estado devido às características edafoclimáticas da região, principalmente a alta qualidade do solo, além da exploração do cultivo por pequenos produtores, pela mão de obra familiar (VILPOUX, 1998).

Assim o acesso aos rejeitos agroindustriais na região do oeste do Paraná facilitou a coleta de material para o desenvolvimento do biocarvão, além de serem encontrados estudos promissores de adsorção utilizando esses materiais.

Estudos como do Beakou *et al.* (2017) revelam que a biomassa proveniente de partes da *M. esculenta* possui fina camada externa, rugosa e marrom, ao lado externo da raiz, permitindo, assim, a utilização delas para fins de adsorção.

4. CAPÍTULO I: REMOÇÃO DE LOSARTANA POR ADSORÇÃO EM BIOCARVÃO ATIVADO DAS FOLHAS DA MANDIOCA (*Manihot esculenta* Crantz) EM MEIO AQUOSO (Artigo redigido segundo normas da Revista de Gestão & Sustentabilidade Ambiental – Qualis/Capes em Farmácia B1)

Sérgio Luiz Gongoleski Junior¹

Jackeline Raquel Schmucker²

Helder Lopes Vasconcelos³

Douglas Cardoso Dragunski⁴

Jean Colombari Neto⁵

RESUMO

Os fármacos antihipertensivos, como Losartana, vem ganhando destaque entre as pesquisas como contaminantes emergentes, em virtude de estas causarem grande impacto ao meio ambiente e à saúde humana. Eles possuem características físico-químicas que os tornam mais propícios a se acumularem no meio ambiente, como lipossolubilidade e baixa biodegradabilidade, podendo gerar má qualidade da água que chega ao consumo humano. Assim, esta dissertação avaliou a remoção de Losartana do meio aquoso por meio do biocarvão das folhas da mandioca (*Manihot esculenta* Crantz), obtido com base em resíduos agroindustriais do produto. Os resíduos são oriundos de produtores locais do extremo oeste do Paraná, onde a produção se destaca em relação às demais regiões do Brasil. A caracterização do biocarvão foi verificada por microscopia eletrônica de varredura, espectroscopia eletrônica no infravermelho, o potencial de carga zero, além da análise dos grupamentos superficiais determinados pelo método de Boehm. Foi realizado planejamento experimental fatorial utilizando delineamento composto central (DCC) e metodologia de superfície resposta, a fim de reduzir o número total de experimentos para obtenção da melhor condição de adsorção. Os fatores e seus respectivos níveis estudados foram pH (4, 5 e 6), massa de adsorvente (50 mg, 100 mg e 150 mg) e concentração de fármaco (78,13 mg.L⁻¹, 156,25 mg.L⁻¹ e 234,38 mg.L⁻¹). Em seguida foram deixados sob agitação a 150 rpm por 12h, à 25°C. Após filtração e leitura no espectrofotômetro, calculou-se a concentração final e a quantidade adsorvida do fármaco. Foram determinadas as condições ótimas de adsorção e realizou-se o experimento de cinética de adsorção. Foi observado que a massa

de biocarvão não influencia, significativamente, a adsorção do fármaco e que as melhores condições de adsorção foram obtidas com pH e concentração de fármaco de 4,0 e 78,13 mg.L⁻¹, respectivamente. O modelo cinético que melhor se ajustou foi pseudo-segunda ordem, com o equilíbrio sendo alcançado no tempo de 360 minutos.

Palavras-chave: Antihipertensivo, adsorção, resíduos agroindustriais.

¹Farmacêutico. Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE). Mestrando em Ciências Farmacêuticas. Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE). *E-mail:* sergio.gongoleski@hotmail.com

²Farmacêutica. Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE). Mestrando em Ciências Farmacêuticas. Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE). *E-mail:* jackeschmucker@gmail.com

³Bacharel em Química Industrial. Universidade Federal do Ceará (UFC). Mestrado em Química. Universidade Estadual de Maringá (UEM). Doutorado em Química Analítica. Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). *E-mail:* helder.vasconcelos@unioeste.br

⁴Bacharel em Química. Universidade Estadual de Maringá (UEM). Mestrado em Química. Universidade Estadual de Maringá (UEM). Doutorado em Físico-Química. Universidade de São Paulo (USP). *E-mail:* dcdragunski@gmail.com

⁵Bacharel em Química. Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE). Mestrando em Química. Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE). *E-mail:* jean.c_net@hotmail.com

1 INTRODUÇÃO

A contaminação hídrica se intensificou após a Segunda Guerra Mundial, causada pelo início e aumento da produção de xenobióticos, em que os resíduos destes eram descartados no meio ambiente e aquático sem qualquer sustentabilidade, causando efeitos negativos à saúde humana e animal (AMÉRICO *et al.*, 2012).

Uma das maiores preocupação mundial em relação aos xenobióticos são os contaminantes orgânicos emergentes que incluem não somente os compostos recém-desenvolvidos mas também pesticidas, produtos veterinários,

produtos de higiene pessoal e principalmente os fármacos, por terem características físico-químicas de difícil remoção do ambiente (LI, 2014).

A maioria dos fármacos apresentam características lipofílicas e frequentemente baixa biodegradabilidade, o que leva a um grande potencial de bioacumulação e persistências no solo e meio aquático (AMÉRICO *et al.*, 2013).

Diversos estudos revelam a presença de fármacos em água superficiais, principalmente anti-inflamatórios (ibuprofeno), antibióticos (sulfametoxazol), antihiperlipemiantes (genfibrozila) e drogas psíquicas (carbamazepina), além de indicarem a presença de excipientes usados em formulações de medicamentos, que não somente são usados na área farmacêutica mas também alimentícia como a cafeína (LI, 2014; SUI *et al.*, 2015).

Dentre os fármacos citados, podemos destacar a Losartana, que pertence à classe dos anti-hipertensivos e é antagonista não peptídicos dos receptores AT1 (denominados bloqueadores de receptores [AT1] de angiotensina (RANG *et al.*, 2007).

Materiais como serragem, casca de coco verde, casca de carangueijo entre outros, têm sido estudados como alternativa para remoção de compostos orgânicos, como fármacos, para tratamento de efluentes (FUNGARO e IZIDORO, 2006; TAFFAREL e RUBIO, 2010).

Adsorção consiste na capacidade de um composto, chamado de adsorvente, remover certas substâncias de uma solução (REYNOLDS e RICHARDS, 1995). A característica mais comum entre os adsorventes é sua alta porosidade. Assim, a adsorção ocorre no interior das partículas e em locais específicos. A área superficial se apresenta de várias magnitudes, devido à alta porosidade em comparação à superfície externa (MCCABE *et al.*, 1998).

Estudos como do Beakou *et al.* 2017 revelam que a biomassa proveniente de partes da mandioca (*Manihot esculenta* Crantz) possui fina camada externa, rugosa e marrom, ao lado externo da raiz, permitindo, assim, a utilização delas para fins de adsorção.

A mandioca é um alimento muito consumido, chegando a mais de 500 milhões de pessoas no mundo, além de ser utilizada na alimentação animal e também em produtos de alta aplicação tecnológica, como os químicos e fisicamente modificados (TAKAHASHI e GONÇALO, 2001).

O Paraná se destaca na produção brasileira de mandioca e, segundo Fonsenca Jr. e colaboradores (2002), a participação expressiva desse estado

está relacionada à erradicação dos cafezais no ano de 1975, em que a cultura constituiu opção para pequenos produtores, principalmente das regiões oeste e nordeste. Assim, o acesso aos rejeitos agroindustriais na região do oeste do Paraná facilitou a coleta de material para o desenvolvimento do biocarvão, além de serem encontrados estudos promissores de adsorção utilizando esses materiais (FONSECA JR. *et al.*, 2002). Um exemplo disto foi o estudo de Beakou e colaboradores (2017) que mostra que a biomassa proveniente de partes da mandioca possui fina camada externa, rugosa e marrom, ao lado externo da raiz, permitindo, assim, a utilização delas para fins de adsorção.

Portanto, diante do exposto acima, trabalho visa avaliar o processo de adsorção do fármaco Losartana em solução aquosa por meio do biocarvão proveniente de resíduo das folhas da mandioca utilizando o planejamento experimental fatorial do tipo delineamento composto central (DCC) para estudar o efeito do pH, massa de adsorvente e concentração de fármaco no processo de adsorção.

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Preparação do biocarvão das folhas da mandioca

2.1.1 Obtenção do material *in natura*

As folhas da mandioca foram coletadas em uma propriedade da região rural na cidade de Toledo, estado de Paraná. Após a coleta, o material foi lavado com água corrente e enxaguado com água destilada, seco a 70°C em estufa com circulação de ar por 48 horas. Em seguida, foi triturado em moinho de facas e peneirados em granulômetro até obter partículas menores que 48 mesh.

2.1.2 Obtenção do material do carvão ativado com de ácido fosfórico

A fim de obter o carvão ativado, optou-se pelo processo de ativação química, com ácido fosfórico (H₃PO₄) como agente ativante, adotando-se a temperatura de 500°C (SHALNA e YOGAMOORTHY, 2015), com tempo de residência de 90 minutos.

A partir no material *in natura*, impregnou-se o agente ativante na proporção 1:1 m/m, colocado, então, em estufa a 110°C, por 48 horas. Em seguida, o material foi pirolisado em forno mufla, sob atmosfera inerte, com fluxo

de 100 mL.min⁻¹ de nitrogênio, 500°C por 90 minutos. Por fim o material foi lavado com água destilada até próximo ao pH neutro, seco a 100°C e peneirado até obtenção de partículas menores que 48 mesh.

2.2 Caracterização do biocarvão das folhas da mandioca

Na análise do Ponto de Carga Zero (PCZ) para verificar o ponto da carga neutra do pH, preparou-se solução de KCl 0,01 mol L⁻¹ e ajustou-se o pH inicial entre 2 e 10 pela adição de soluções de NaOH e HCl 0,1 e 0,01 mol L⁻¹. Em seguida, adicionaram-se 50 mL de solução em 50 mg de biocarvão. Posteriormente, este foi deixado em agitação constante durante 24 horas. Ao final desse período, a amostra foi filtrada e medido o valor final de pH. O valor do PCZ foi determinado. O pH final da solução se manteve constante, ou seja, a diferença entre o pH final e inicial correspondeu a zero.

Os grupos funcionais presentes foram identificados pela técnica de espectroscopia na região de infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR), na faixa de 500-4000 cm⁻¹ e com resolução de 4 cm⁻¹, utilizando pastilhas de KBr.

A determinação de grupos básicos na superfície de biocarvão das folhas da mandioca foi realizada segundo a metodologia de Boehm (ZAGO, 2010).

A Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) foi conduzida em equipamento operado a 30 kV de tensão acelerada e ampliação de 2Kx, cuja amostra foi fixada em fita adesiva dupla face de carbono com posterior metalização com ouro até espessura de 30 nm, a fim de verificar as características da superfície do biocarvão.

2.3 Planejamento experimental

Foram realizados ensaios de adsorção do fármaco conforme o planejamento experimental fatorial 2³ do tipo delineamento composto central, cujas variáveis analisadas foram pH, massa do biossorvente e concentração do fármaco, conforme Tabela 1.

Tabela 1. Valores codificados e reais para as variáveis do planejamento experimental

Variáveis	Código	Níveis		
		-1	0	1
pH inicial	X ₁	4,0	5,0	6,0
Massa do adsorvente (mg)	X ₂	50	100	150
Concentração inicial do fármaco (mg.L ⁻¹)	X ₃	78,13	156,25	287,5

O planejamento fatorial 2³ foi composto por 11 experimentos que incluíram triplicatas no ponto central. Foram calculados os efeitos principais e as interações das variáveis, os seus respectivos coeficientes para o modelo matemático, bem como a análise de variância (ANOVA) para determinar a validade do modelo. Os efeitos das variáveis foram descritos com a diferença entre a resposta média no nível superior e a resposta média no nível inferior.

A análise dos dados foi avaliada utilizando-se o software STATISTIC® 8.0 (Statsoft, 2004). A qualidade do ajuste da equação foi avaliada pelo coeficiente de determinação (R²). Os valores ótimos obtidos das variáveis selecionadas foram analisados pela metodologia da superfície de resposta. Nesse contexto, o teste F foi empregado como critério de validação da significância estatística dos modelos obtidos ao nível de confiança de 95%. Como resposta, foi avaliada a capacidade de adsorção de Losartana pela biocarvão das folhas da mandioca.

2.4 Experimentos de adsorção de fármacos

Antes de iniciar os experimentos de adsorção, foi realizada varredura em espectrofotômetro de absorção UV/VIS, a partir de uma solução preparada de Losartana a 10 mg.L⁻¹, para a determinação do comprimento de onda de máxima absorção do fármaco.

Para a determinação dos limite de detecção (LD) e quantificação (LQ), foi realizada a construção de curva de calibração, em triplicata, com soluções cujos valores de concentração de Losartana variaram de 1,56 a 21,87 mg.L⁻¹, os quais foram obtidos por diluição a partir de uma solução na concentração de 156,25 mg.L⁻¹.

A partir das curvas de calibração, foram calculados os LD e LQ teóricos, seguindo os cálculos descritos na RDC nº 166, 2017. Segundo o artigo nº 53, para as determinações utilizando parâmetros da curva analítica, o LD pode ser calculado, segundo a fórmula (equação 1):

$$LD = \frac{3,3 \cdot \sigma}{IC} \quad (1)$$

Em que:

σ = desvio padrão do intercepto do eixo Y;

IC = média da inclinação da curva de calibração.

Para análise do LQ, consoante a RDC nº 166, 2017, no artigo nº 58, para as determinações utilizando parâmetros da curva analítica, o LQ pode ser calculado, segundo a fórmula (equação 2):

$$LQ = \frac{10 \cdot \sigma}{IC} \quad (2)$$

Em que:

σ = desvio padrão do intercepto do eixo Y;

IC = média da inclinação da curva de calibração.

Para os ensaios de adsorção, foram utilizados frascos erlenmeyers de 125 mL, contendo 50 mL de solução aquosa com diferentes valores de massa de biossorvente e concentração de fármaco. O pH foi ajustado com soluções de NaOH e HCl, ambos a 0,1 mol.L⁻¹. Os experimentos foram realizados em incubadora tipo shaker orbital com temperatura a 25 °C e agitação constante de 150 rpm durante 12 horas.

Após o período de agitação, as amostras foram filtradas, e diluídas 10 vezes em água purificada para realizar leitura em comprimento de onda determinado pelo máximo de absorbância de Losartana em análise de varredura por espectrofotômetro de absorção na região do ultravioleta. A quantidade de fármaco adsorvido por unidade de massa de biossorvente (q_e) foi calculada a partir da diferença entre as concentrações de fármaco inicial e no equilíbrio pelo volume da solução, de acordo com a Equação 3:

$$q_e = \frac{(C_0 - C_e)V}{M} \quad (3)$$

em que:

q_e = quantidade de íons adsorvidos (mg g^{-1});

C_0 = concentração inicial de fármaco em solução (mg.L^{-1});

C_e = concentração de fármaco em solução no equilíbrio (mg L^{-1});

V = volume da solução (L);

M = massa do biossorvente (g).

A % de remoção foi calculada a partir da diferença entre as concentrações inicial e final do fármaco, de acordo com a Equação 4:

$$\% \text{ de remoção} = \frac{(C_0 - C_e)}{C_0} \times 100 \quad (4)$$

Em que:

C_0 = concentração inicial de fármaco em solução (mg.L^{-1});

C_e = concentração de fármaco em solução no equilíbrio (mg L^{-1});

2.5 Experimentos de cinética de adsorção de Losartana

Após determinar o melhor nível de cada fator por meio de gráficos de superfície de resposta, foram realizados experimentos nas condições ótimas de adsorção para avaliar o comportamento cinético do processo de biossorção de Losartana pelo biocarvão das folhas da mandioca.

Os ensaios foram conduzidos em frasco erlenmeyer de 150 mL, contendo 50 mL de solução na concentração ótima de Losartana, biocarvão das folhas da mandioca e pH, com velocidade de agitação constante. Alíquotas de 500 μL do sobrenadante foram retiradas em diferentes intervalos de tempo (30, 60, 90, 120, 180, 240, 360, 540 e 720 minutos), diluídas em balão volumétrico de 5 mL (completou-se o volume com água purificada) e determinadas as concentrações de Losartana por espectrofotômetro UV/VIS.

O mecanismo cinético que controla o processo de adsorção foi avaliado empregando-se os modelos de pseudo-primeira ordem (HO e MACKAY, 1998) e pseudo-segunda ordem (HO e MACKAY, 1999), cuja validade foi interpretada pela linearidade dos gráficos $\log(q_e - q_t)$ vs t (Equação 5) e (t/q_t) vs t (Equação 6), respectivamente.

$$\log(q_e - q_t) = \log q_e - \frac{K_1}{2.303} t \quad (5)$$

$$\frac{t}{q_t} = \frac{1}{K_2 q_e^2} + \frac{1}{q_e} t \quad (6)$$

Em que: K_1 e K_2 são constantes da velocidade da adsorção de pseudo-primeira ordem e pseudo-segunda ordem, respectivamente; q_t é a quantidade adsorvida no tempo (t); q_e é quantidade adsorvida no equilíbrio.

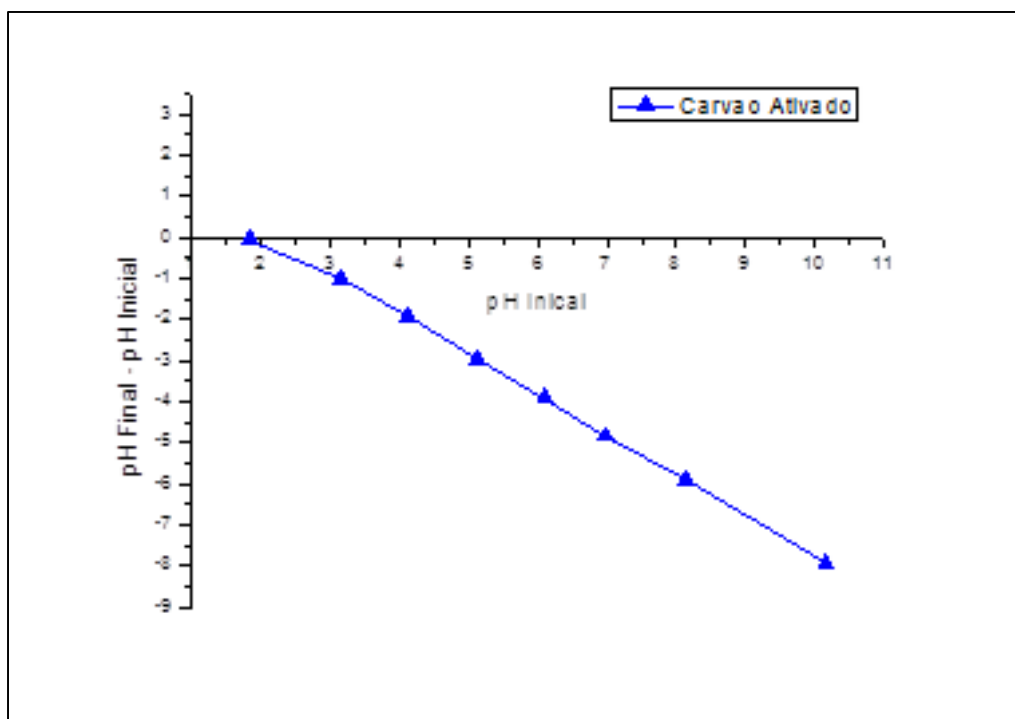
3 RESULTADOS

3.1 Caracterização química da biomassa

3.1.1 Potencial de Carga Zero

O pH PCZ ou potencial isoeletrônico é definido como o pH em que a superfície do sólido possui carga neutra, em que as cargas positivas e negativas encontram-se em equilíbrio. A carga superficial do biocarvão que utiliza os valores do pH PCZ está demonstrada na Figura 1. Os resultados apresentados referem-se ao $\text{pH}_{\text{Final}} - \text{pH}_{\text{Inicial}}$ versus $\text{pH}_{\text{Inicial}}$, utilizando-se KCl 0,01 mol L⁻¹.

Figura 1. Gráfico do potencial de carga zero para o biocarvão ativado.

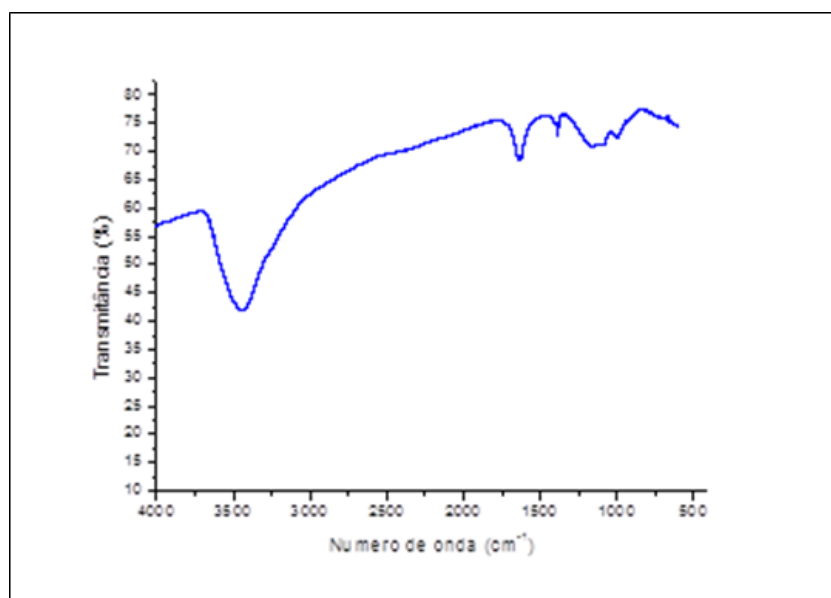


O pH PCZ corresponde ao valor que intercepta o eixo X e, dessa forma, o valor encontrado para o biocarvão foi de, aproximadamente, 2,0. É importante ressaltar que, em soluções com pH abaixo do PCZ, o adsorvente apresentará predominância de carga superficial positiva e, em pH acima do PCZ, a superfície do adsorvente torna-se desprotonada devido à disponibilidade de grande número de OH⁻. Esse resultado pode favorecer a adsorção do fármaco, uma vez que este apresenta características catiônicas e que se desloca para áreas carregadas negativamente por meio de atrações eletrostáticas.

3.1.2 Espectroscopia na região do infravermelho

Com a finalidade de caracterizar, quimicamente, o biocarvão das folhas da mandioca, foi realizada a análise de espectroscopia na região do infravermelho com transformado de transformada de Fourier (FTIR). Na Figura 2, observa-se um pico de baixa intensidade em 3400 cm⁻¹ referentes à ligação O-H, devido à modificação e queima do material, os quais podem promover a diminuição de grupamentos fenólicos devido à mercerização e decomposição das celuloses, hemiceluloses e ligninas. Observam-se bandas em 1650 cm⁻¹ características de ligação C=C (BANERJEE, *et al.* 2016).

Figura 2. Espectro de Infravermelho do biocarvão das folhas da mandioca.



3.1.3 Metodologia de Boehm

Na Tabela 2, representa-se a quantidade de grupos básicos e ácidos presentes na superfície do biocarvão, em mEq.g⁻¹. Os grupos funcionais

presentes na superfície dos materiais adsorventes são de extrema importância, uma vez que a presença de grupamentos ácidos e básicos na superfície podem realizar a troca de cátions e ânions, respectivamente. Vale ressaltar que, quando um material contendo átomos de carbono é submerso em água, ele desenvolve sobre sua superfície carga proveniente da dissociação dos grupamentos funcionais presentes na superfície (BARTON, *et al.* 1997).

Tabela 2. Grupamentos superficiais do biocarvão das folhas da mandioca.

Amostra	mEq.g ⁻¹ Ácidos	mEq.g ⁻¹ Carboxílicos	mEq.g ⁻¹ Lactônicos	mEq.g ⁻¹ Fenólicos	mEq.g ⁻¹ Básicos
Biocarvão	0,203	0,182	0,001	0,022	0

Observou-se que os maiores valores encontrados de grupos ácidos na superfície foram para os grupamentos carboxílicos. A modificação com a ativação com ácido fosfórico favoreceu a obtenção de uma superfície carregada com grupos carbonílicos, em concordância com o objetivo desses tratamentos que era de aumentar a quantidade desses grupos na superfície. O baixo valor observado de grupamentos fenólicos se deve à degradação térmica da hemicelulose (220 – 315°C), celulose (315 – 400°C) e lignina (100 - 900°C) (YANG *et al.*, 2007).

3.1.4 Microscopia Eletrônica de Varredura.

A microscopia eletrônica de varredura representada nas imagens abaixo permite avaliar a morfologia da superfície do biocarvão ativado (Figuras 3 a 5).

Figura 3. MEV – Biocarvão das folhas da Mandioca (aumento 2x).

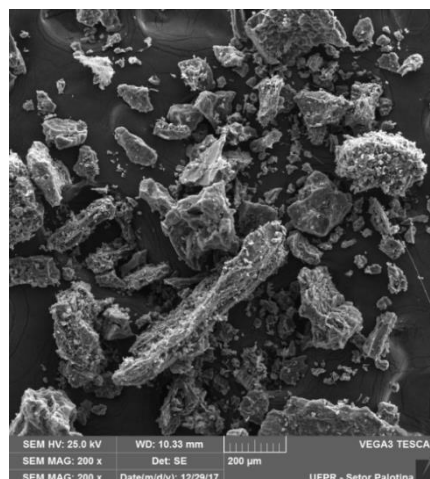


Figura 4. MEV Biocarvão das folhas da Mandioca (aumento 10x)

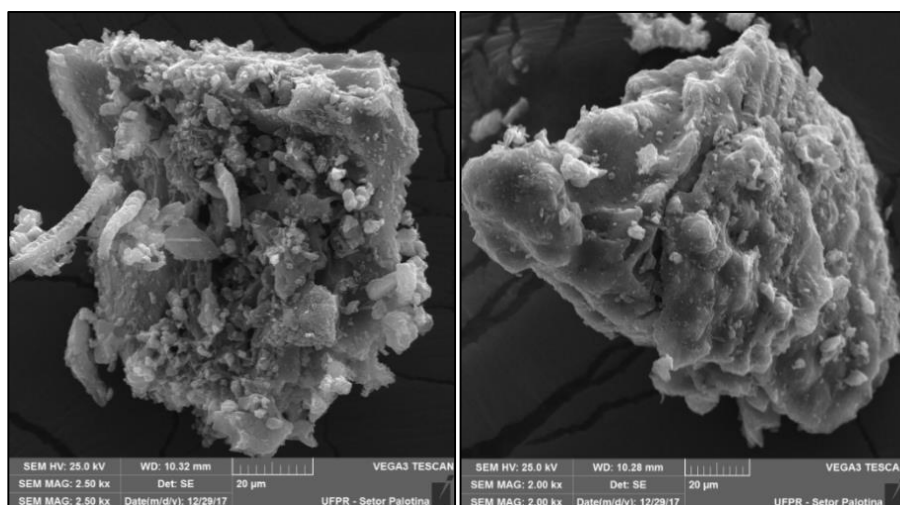
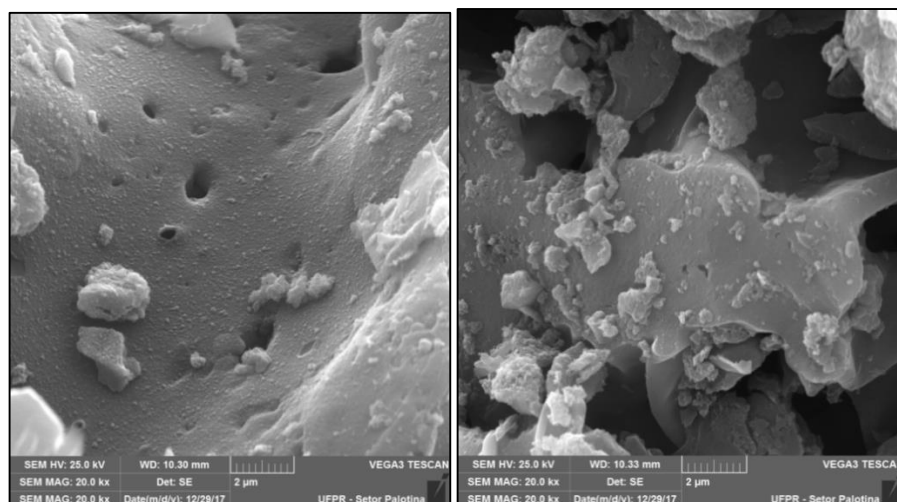


Figura 5. MEV Biocarvão das folhas da Mandioca (aumento 100x)



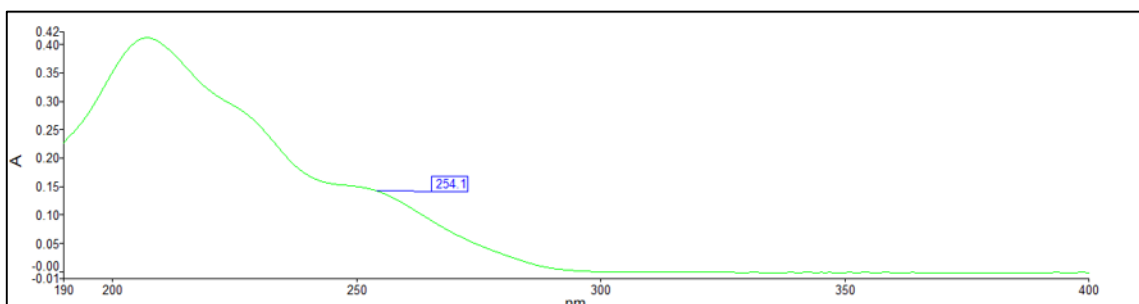
A microscopia eletrônica de varredura permite avaliar a morfologia da superfície dos biossorbentes. Por meio da Figura 3, verificou-se a presença de partículas disformes e de tamanhos variados, demonstrando baixa homogeneidade. A Figura 4 evidencia a presença de partículas menores de sujidades agregadas na superfície. A Figura 5 apresenta alguns espaços vazios e certa rugosidade da superfície, levando ao favorecimento da adsorção pelo aumento da superfície de contato.

3.2 Determinação da máxima absorvência de Losartana

Com objetivo de determinar o comprimento de onda de maior absorção de Losartana em meio aquoso, foi realizada análise do fármaco, concentração

10 mg.L⁻¹ para obtenção do espectro de varredura no intervalo de 190 – 400 nm. Assim, foi observado que o maior comprimento de onda de Losartana em meio aquoso foi de, aproximadamente, 254 nm, conforme observado na Figura 6. Assim, para os próximos testes foi utilizado o comprimento de onda de 254 nm.

Figura 6. Determinação do máximo comprimento de onda de absorbância de Losartana (10 mg.L⁻¹)



3.3 Determinação dos limites de detecção e quantificação de Losartana

A partir das curvas de calibração, calculou-se o valor da média da inclinação da curva de calibração (IC) obtendo um resultado de 0,023805. E o valor encontrado do desvio padrão do intercepto com o eixo Y (σ) foi de 0,00031. Esses valores foram substituídos na fórmula e encontraram-se os valores para LD de 0,0429 mg.L⁻¹ e, para o LQ foi de 0,1300 mg.L⁻¹.

3.4 Curva de calibração

Para calcular a concentração final de Losartana, foi construída uma curva de calibração conforme Tabela 3.

Tabela 3. Concentração *versus* ABS da curva de calibração de Losartana

Concentração de Losartana (mg.L ⁻¹)	ABS
1,5625	0,068
3,125	0,112
9,375	0,289
12,500	0,375
15,625	0,464
18,750	0,555
21,875	0,639

A partir dos resultados de ABS encontrados, foi construída uma curva de calibração e encontrados os valores demonstrados na Figura 7, obtendo-se a equação de regressão linear igual a $y = 0,0282x + 0,0240$ e o coeficiente de determinação (R^2) igual a 1,00.

3.5 Estudos de adsorção de Losartana

A Tabela 4 apresenta a matriz do planejamento fatorial com os valores reais e codificados das três variáveis estudadas (pH, massa de biocarvão e concentração do fármaco), bem como os valores da variável resposta obtida em termos da quantidade adsorvida (q_e) e porcentagem de remoção do fármaco da solução pelo biocarvão.

Tabela 4. Valores reais e codificados do planejamento fatorial 2^3 e resultados experimentais

pH	Massa de biocarvão (g)	Concentração do fármaco (mg.L^{-1})	Quantidade adsorvida, q_e (mg.g^{-1})	% remoção
X_1	X_2	X_3	Y	Y
4,0 (-1)	0,0501 (-1)	78,13 (-1)	76,92	98,65
6,0 (1)	0,0498 (-1)	78,13 (-1)	69,19	88,20
4,0 (-1)	0,1522 (1)	78,13 (-1)	25,67	100,00
6,0 (1)	0,1516 (1)	78,13 (-1)	25,77	100,00
4,0 (-1)	0,0518 (-1)	234,38 (1)	83,76	37,02
6,0 (1)	0,0508 (-1)	234,38 (1)	130,68	44,24
4,0 (-1)	0,1512 (1)	234,38 (1)	28,46	36,72
6,0 (1)	0,1502 (1)	234,38 (1)	56,41	72,30
5,0 (0)	0,1012 (0)	156,25 (0)	68,09	88,20
5,0 (0)	0,1008 (0)	156,25 (0)	62,37	80,48
5,0 (0)	0,1001 (0)	156,25 (0)	69,01	88,42

Os dados foram estatisticamente analisados usando a estatística F da análise da variância, ANOVA (HUIPING *et al.* 2007). A ANOVA do modelo de regressão indicou significância, apresentando valor de F para os fatores isolados massa ($F=24,12$) e concentração ($F=9,34$) na avaliação do modelo. O ajuste desse modelo foi checado pelo coeficiente de determinação ($R^2=0,932$), indicando que 93,2% da variação da variável resposta q_e pode ser representada pelo modelo ajustado. Os efeitos das variáveis explicativas sobre a função da variável resposta foram calculados e os coeficientes foram apresentados com seus respectivos p-valores, sendo considerados no modelo, apenas, aqueles valores menores do que 0,05; os demais coeficientes foram considerados como

ruídos. As variáveis significativas foram 'Massa' e 'Concentração' (Tabela 5). Contudo, vale ressaltar que o efeito isolado de pH apresentou significância limítrofe ($p = 0,064$), verificando-se, também, interação limítrofe de pH e concentração.

Tabela 5. Análise do modelo de regressão para q_e por meio da ANOVA ($r^2=0,932$).

	Efeito	Erro Padrão	IC95% (Lim. Inf.)	IC95% (Lim. Sup.)	t	p
Intercepto	72,394	7,038	52,853	91,934	10,286	0,001
pH	41,810	16,505	-4,016	87,636	2,533	0,064
massa	-81,060	16,505	-126,886	-35,234	-4,911	0,008
Concent.	50,440	16,505	4,614	96,266	3,056	0,038
pH x massa	-27,785	16,505	-73,611	18,041	-1,683	0,168
pH x concent.	45,625	16,505	-0,201	91,451	2,764	0,051
Massa x concent.	-33,725	16,505	-79,551	12,101	-2,043	0,111

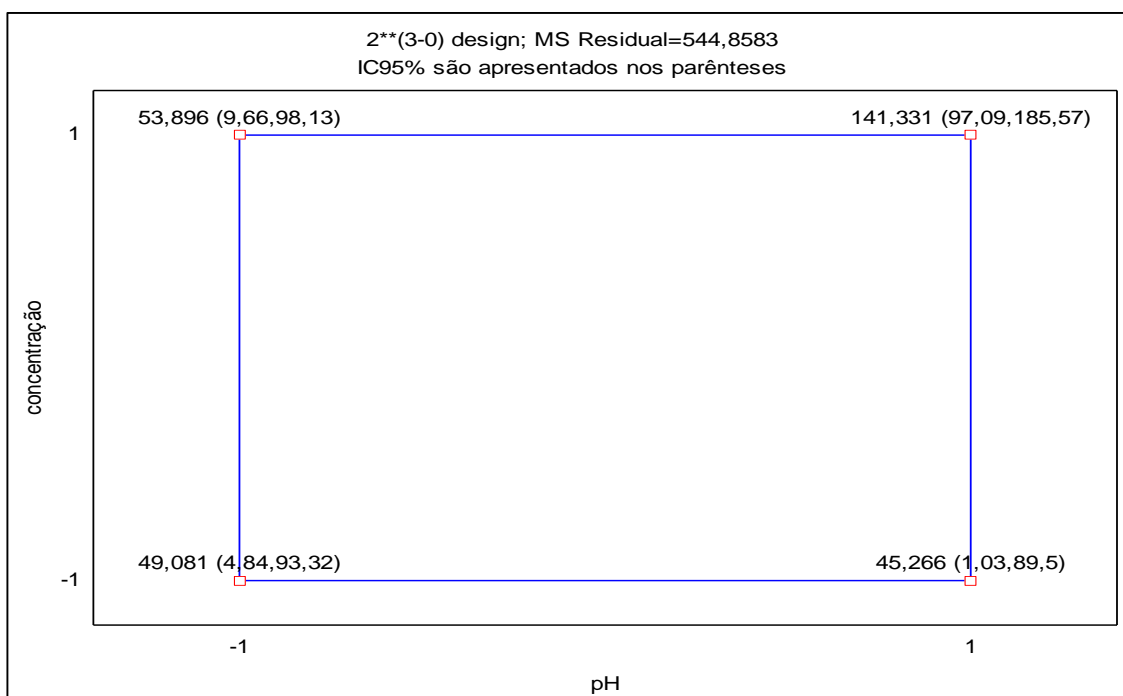
Observação: Em negrito estão os valores com $p < 0,05$.

A partir dessa análise, obteve-se a função matemática para o modelo linear que prediz a quantidade adsorvida (q_e), a qual foi a seguinte (Equação 6):

$$q_e = 72,394 - 81,060 \times \text{massa} + 50,440 \times \text{concentração} + 45,625 \times \text{pH} \times \text{concentração} \quad (6)$$

Na Figura 7, representam-se os valores da variável resposta quantidade adsorvida (q_e) de Losartana em função da interação significativa pH x concentração do fármaco. Observa-se que o maior valor de q_e foi obtido em ambos os níveis 1 de pH e concentração de fármaco, ou seja, com os maiores valores destes.

Figura 7. Composto central da variável resposta q_e de Losartana em função do pH (x) e concentração (y)



Os dados foram também estatisticamente analisados usando a estatística F da análise da variância (ANOVA) para a variável resposta % de remoção de Losartana (Tabela 6). A ANOVA do modelo de regressão indicou significância, apresentando um valor de F para pH igual a 12,34 e valor de F para concentração igual a 31,51, e interação entre esses dois fatores com F igual a 18,88, confirmando o resultado analisado em q_e . O ajuste desse modelo foi checado pelo coeficiente de determinação ($R^2=0,943$), indicando que 94,3% da variação da variável resposta % de remoção pode ser representada pelo modelo ajustado. Os efeitos das variáveis explicativas sobre a função da variável resposta foram calculados e os coeficientes foram apresentados com seus respectivos p-valores, sendo considerados no modelo, apenas, aqueles valores menores do que 0,05; os demais coeficientes foram considerados como ruídos. As variáveis significativas foram 'pH' e 'Concentração do fármaco' (Tabela 6).

Tabela 6. Análise do modelo de regressão para % de remoção por meio da ANOVA ($r^2=0,943$)

	Efeito	Erro Padrão	IC95% (Lim. Inf.)	IC95% (Lim. Sup.)	t	p
Intercepto	80,909	2,674	73,484	88,333	30,255	0,000
pH	22,028	6,272	4,615	39,440	3,512	0,025
massa	-3,715	6,272	-21,128	13,698	-0,592	0,585
Concent.	-35,204	6,272	-52,616	-17,791	-5,613	0,005
pH x massa	-4,238	6,272	-21,651	13,175	-0,676	0,536
pH x concent.	27,251	6,272	9,838	44,663	4,345	0,012
Massa x concent.	-10,287	6,272	-27,700	7,125	-1,640	0,176

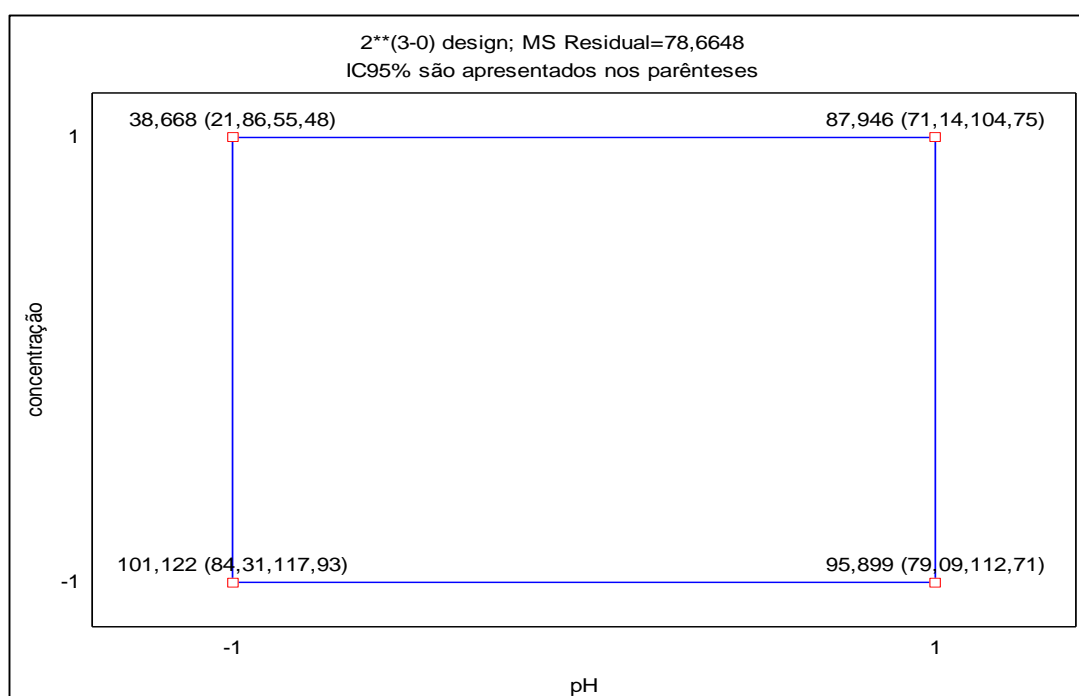
Observação: Em negrito estão os valores com $p < 0,05$.

A partir dessa análise, obteve-se a função matemática para o modelo linear que prediz a % de remoção do fármaco, a qual foi a seguinte (Equação 7):

$$\% \text{ remoção} = 80,91 + 22,03 \times \text{pH} - 35,20 \times \text{concentração} + 27,25 \times \text{pH} \times \text{concentração} \quad (7)$$

Na Figura 8, representam-se os valores da variável resposta % de remoção de Losartana em função das variáveis significativas pH e concentração do fármaco. Observa-se que o maior valor de % foi obtido em ambos os níveis -1 de pH e concentração de fármaco, ou seja, com os menores valores destes.

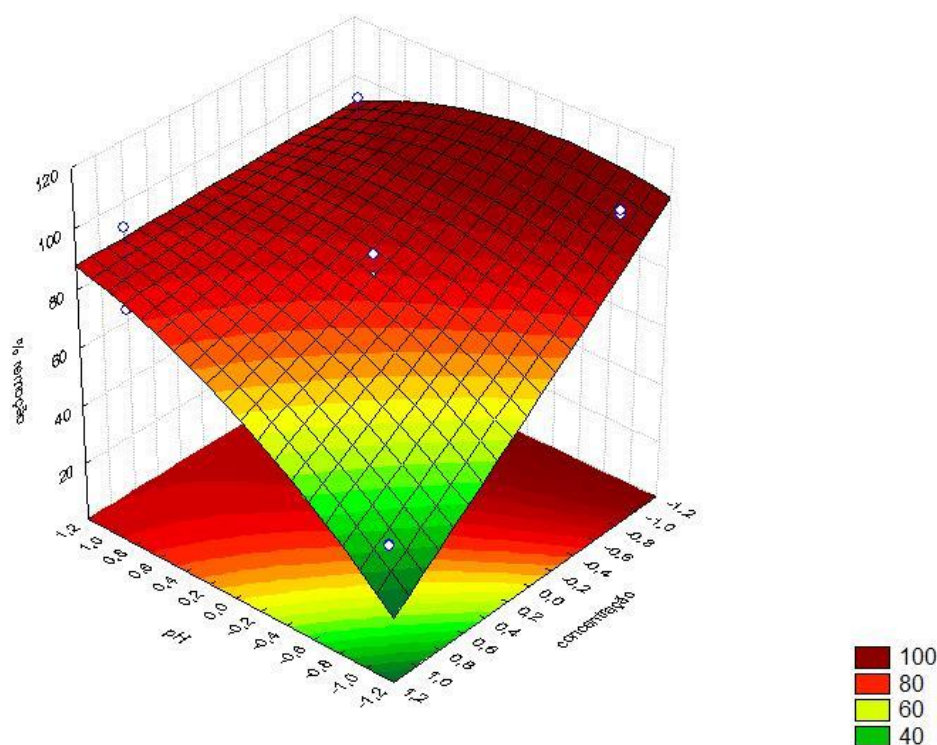
Figura 8. Composto central da variável resposta % de remoção de Losartana em função do pH (x) e concentração (y)



Observou-se que ambos os modelos lineares obtidos apresentaram a mesma interação significativa entre as variáveis estudadas, no caso pH e concentração de fármaco, e que também obtiveram coeficientes de determinação (R^2) praticamente coincidentes.

Na Figura 9, observa-se o gráfico de superfície de resposta frente às variáveis pH em relação à concentração de fármaco. Destaca-se a região mais elevada em vermelho-escuro, em que indica o ponto máximo de quantidade removida de fármaco em função do pH e concentração de Losartana. Observa-se, portanto, indícios de melhor otimização quando foram utilizados o menor pH (4,0) e menor concentração da solução de fármaco ($78,13 \text{ mg L}^{-1}$).

Figura 9. Gráfico de superfície de resposta para o efeito do pH e concentração de fármaco sobre a quantidade removida de fármaco (%).



Estudos de Haro *et al.* (2017) demonstraram que o pH e o tempo de contato interferem, diretamente, na absorção do atenolol (fármaco anti-hipertensivo) por carvão ativado. Bem como no estudo de Beteño *et al.*, 1996, em que o pH 5,75 influenciou, positivamente, a adsorção de outro fármaco anti-hipertensivo, a doxazosina.

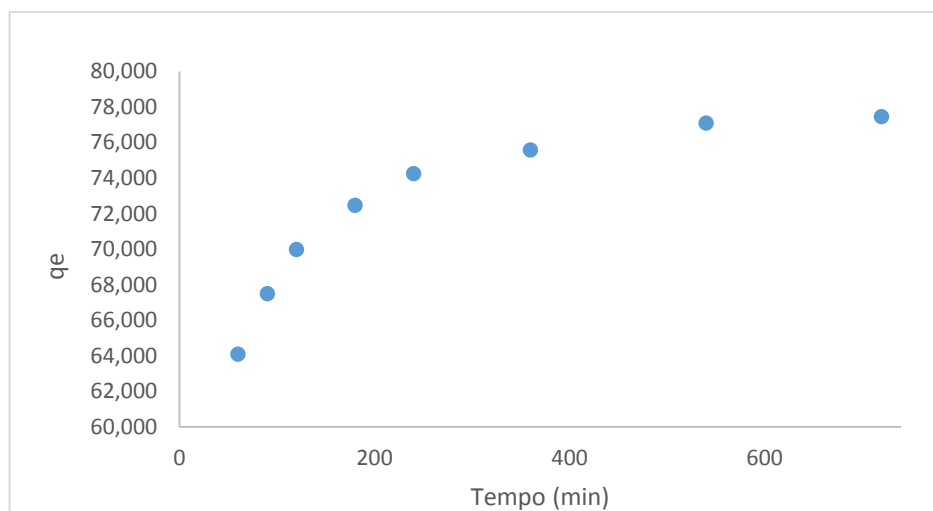
Embora a massa de biocarvão tenha mostrado que não interfere na quantidade removida do fármaco pelo biocarvão, devido ao fato de não apresentar efeito significativo, adotou-se o menor valor desta por considerar em termos de maior eficiência do adsorvente.

3.6 Cinética de adsorção

Uma vez otimizada as condições pela metodologia de superfície de resposta, foram conduzidos experimentos para investigar a cinética de adsorção com o intuito de avaliar o efeito do tempo de contato entre adsorvente e adsorvato no processo de adsorção, bem como o mecanismo que controla esse processo.

Os resultados obtidos da avaliação do comportamento do processo de adsorção do fármaco pelo biocarvão das folhas da mandioca em função do tempo de contato são demonstrados na forma da curva cinética apresentada na Figura 10.

Figura 10. Cinética de adsorção de Losartana pelo biocarvão das folhas da mandioca, em condições experimentais otimizadas



Observou-se que houve adsorção alta de Losartana nos primeiros 180 minutos, e que, a partir de 6 horas, o aumento não é mais tão significativo, dizendo-se que o sistema atingiu o equilíbrio.

Para analisar, então, o mecanismo cinético que controla o processo de adsorção, a partir da análise dos dados experimentais, foram testados os modelos cinéticos de pseudo primeira-ordem e pseudo segunda-ordem em suas

formas lineares. A validade desses modelos foi verificada pelos gráficos lineares obtidos a partir dos plots de $(q_e - q_t)$ vs t e (t/q_t) vs t representados nas Figuras 11 e 12.

Figura 11. Linearização do modelo cinético de pseudo primeira-ordem para adsorção Losartana pelo biocarvão das folhas da mandioca

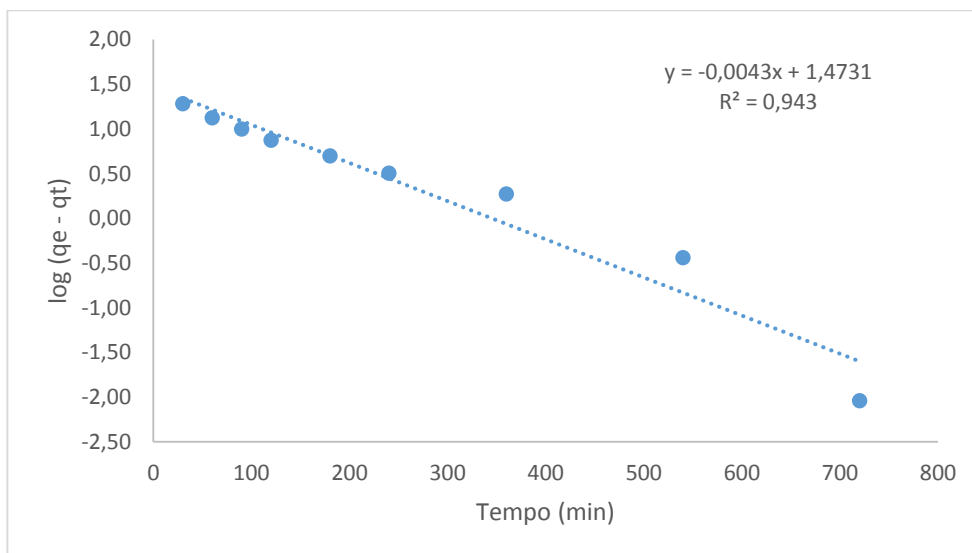
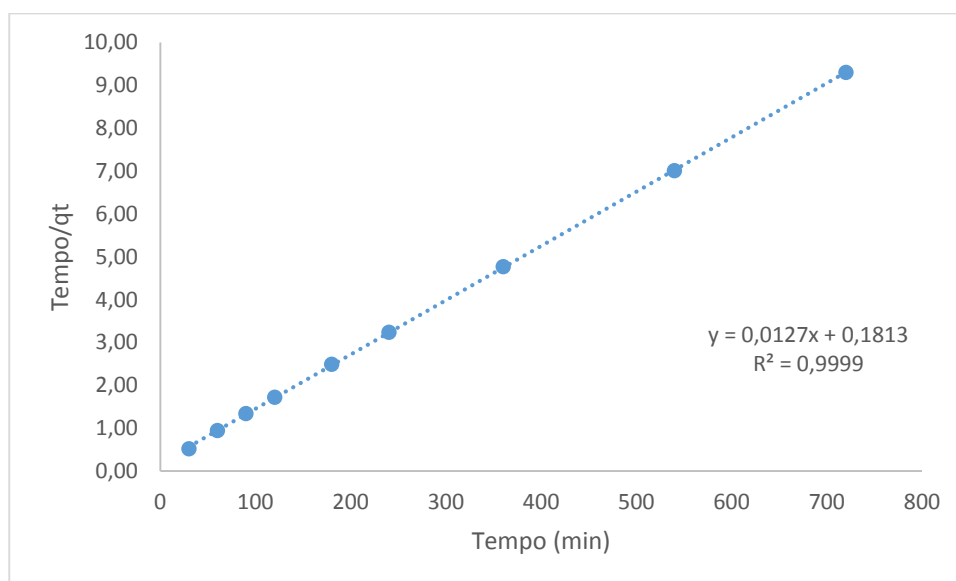


Figura 12. Linearização do modelo cinético de pseudo segunda-ordem para adsorção Losartana pelo biocarvão das folhas da mandioca



Muitos modelos cinéticos rígidos, tais como difusão em superfície homogêneas, difusão em poros e difusão heterogênea, são aplicados para descrever o transporte de espécies químicas para o interior das partículas do adsorvente, entretanto, a complexidade matemática desses modelos limita a sua

utilização prática (WU, TSENG e JUANG, 2001). Alternativamente, é possível analisar a cinética de adsorção com o uso de modelos mais simples, como os de pseudo primeira-ordem e pseudo segunda-ordem, cujos valores obtidos na cinética de reação foram aplicados em suas equações linearizadas, plotados graficamente e extraídos os respectivos parâmetros cinéticos, os quais são mostrados na Tabela 9.

Tabela 7. Parâmetros para a cinética dos modelos de pseudo primeira-ordem e pseudo segunda-ordem para a adsorção de Losartana

Fármaco	Pseudo-primeira-ordem			Pseudo-segunda-ordem		
	q_e	k_1	R^2	q_e	k_2	R^2
Losartana	29,74	0,0099	0,9430	78,74	0,0009	0,9999

Observou-se que o modelo cinético que melhor se ajustou aos dados experimentais foi o de pseudo segunda-ordem, cujo valor do coeficiente de determinação (R^2) foi o mais próximo de 1. O valor de q_e , obtido pelo modelo de pseudo-segunda ordem, foi de 78,74 mg.g⁻¹, sendo praticamente concordante com o valor obtido experimentalmente (77,40 mg.g⁻¹). Esse modelo se baseia no pressuposto de que a etapa determinante da velocidade envolve o mecanismo de interação do fármaco com o biocarvão, ou seja, depende das interações físico-químicas entre o adsorvato e os grupos da superfície do adsorvente.

Estudos envolvendo adsorção de Losartana por biocarvão não foram encontrados em literatura. Porém, outros estudos que envolvem a adsorção de anti-hipertensivos, como a Valsartana (fármaco pertencente a mesma classe de Losartana), em carvão ativado de micro-grãos, obtiveram resultados positivos, ou seja, tiveram a adsorção favorável nas condições testadas (ALVES, *et al.* 2018).

Esse experimento de adsorção de Losartana em biocarvão das folhas da mandioca se mostrou promissor, pois o uso desse biocarvão, advindo de resíduos agroindústrias, diminui o impacto ambiental gerado por eles e pelo o uso de outras alternativas menos sustentáveis.

4 CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo mostram que o biocarvão das folhas da mandioca, obtido a partir de resíduos agroindústrias, pode ser utilizada para adsorção de Losartana.

O estudo demonstrou que a modificação química e a obtenção do biocarvão das folhas da mandioca foram comprovadas pelas técnicas de MEV, pH PCZ e Boehm.

O delineamento composto central foi uma ferramenta importante para determinar as melhores condições de adsorção de Losartana em soluções aquosas pelo biocarvão. A adsorção de Losartana foi mais eficiente com menores valores de pH e menores concentrações do fármaco.

O modelo de adsorção para Losartana em biocarvão das folhas da mandioca, melhor ajustado nos estudos cinéticos, foi o modelo de pseudo-segunda ordem.

Considerando-se que este é o primeiro estudo sobre a adsorção do fármaco Losartana empregando biocarvão das folhas da mandioca, obtidos de resíduos agroindustriais, sugerem-se estudos adicionais para melhorar a remoção do fármaco como único composto ou em uma mistura.

LOSARTANA REMOVAL BY ACTIVATED BIOCARBON ADSORPTION FROM CASSAVA (*Manihot esculenta* Crantz) LEAVES IN WATER

Antihypertensive drugs, such as Losartan, have been gaining prominence among research as emerging contaminants because they have a major impact on the environment and human health. They have physical-chemical resources that make them more environmentally friendly, such as fat solubility and low biodegradability, generate poor quality water that reaches human consumption. All residue generated. Thus, this study evaluated the removal of Losartana from the aqueous environment through cassava leaf (*Manihot esculenta* Crantz) biochar, consumption of agroindustrial product residues, production of local products from the far west of Paraná, where production in question is related. As other regions of Brazil. A characterization of the biochar was verified by scanning electron microscopy, non-infrared electron spectroscopy, or zero charge potential, in addition to the analysis of surface groups selected by the Boehm method. A factorial experimental design was carried out using the central

composite design (DCC) and the response surface methodology, with the purpose of reduction or total number of experiments to test the best adsorption condition. The factors and their levels studied were pH (4, 5 and 6), adsorbent mass (50, 100 and 150 mg) and drug concentration (78,13 mg.L⁻¹, 156,25 mg.L⁻¹ and 234,38 mg.L⁻¹). They were then allowed to stir at 150 rpm for 12h at 25 ° C. After filtration and reading on the spectrophotometer, calculate the final concentration and adsorbed amount of the drug. It was determined as optimum adsorption conditions and carried out or adsorption kinetics experiment. It was observed that the biochar mass did not affect drug adsorption and which the best adsorption conditions were blocked with pH and drug concentration of 4,00 and 78,13 mg.L⁻¹, respectively. The kinetic model that best fit the pseudo-second order, with equilibrium being achieved within 360 minutes.

Keywords: Antihypertensives; adsorption; agro-industrial waste.

5. CONCLUSÕES GERAIS

Os resultados do presente estudo revelam que o biocarvão das folhas da mandioca, obtido a partir de resíduos agroindustriais, pode ser utilizado para adsorção de Losartana.

O estudo demonstrou que a modificação química e a obtenção do biocarvão das folhas da mandioca foram comprovadas pelas técnicas de MEV, pH PCZ e Boehm.

O delineamento experimental utilizando DCC foi uma ferramenta importante para determinar as melhores condições de adsorção de Losartana em soluções aquosas pelo biocarvão. A adsorção de Losartana foi mais eficiente com menores quantidades de Losartana e menores quantidades de adsorvente.

O modelo de adsorção para Losartana em biocarvão das folhas da mandioca, melhor ajustado nos estudos cinéticos, foi o modelo de pseudo-segunda ordem.

A partir dos resultados apresentados pode-se demonstrar que o estudo é promissor na técnica de adsorção utilizada, podendo ser testados futuramente em outros fármacos e também nas estações de tratamento de água e esgoto.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando que este é o primeiro estudo sobre a adsorção de Losartana empregando a biocarvão das folhas da mandioca, obtidos de resíduos de dejetos agroindustriais, sugerem-se estudos adicionais para melhorar a remoção do fármaco como único composto ou em mistura.

A aplicação em estações de tratamento de água e esgoto para remoção de compostos também pode ser testada, a fim se obter resultados em grande escala.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7.1 Referências da fundamentação teórica

ADIB, M.; AL-GODAH, Z., NGAH, C. W. Z. Agricultural bio-waste materials as potential sustainable precursors used for activated carbon production: A review. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*. Malaysia, vol. 46, p. 218-235, June 2015.

ALLEN, S. J.; MCKAY, G.; PORTER, J. F. Adsorption isotherm models for basic dye adsorption by peat in single and binary component systems. *Journal of Colloid and Interface Science*. Issue 2, vol.280, p.322-333, 2004.

AMÉRICO, J. H. P. *et al.* Ocorrência, destino e potenciais impactos dos fármacos no ambiente. *SaBios: Revista de Saúde e Biologia integrada*. Brasil, vol. 8, 2, 59 – 71, Maio 2013.

BEAKOU B. H. *et al.* Novel activated carbon from *Manihot esculenta* Crantz for removal of Methylene Blue. *Sustainable Environment Research*. Letvia, vol. 27, 5, 215 – 222, September 2017.

BILA, D. M.; DEZOTTI, M. Fármacos no meio ambiente. *Química Nova*, São Paulo, vol. 26, 4, 523-530, Agosto 2003.

CANTO, E. L.; PERUZZO, T. M. *Química na Abordagem do Cotidiano*. Brasil: Editora Saraiva, 2015.

CAIRNS, D. *Essentials of Pharmaceutical Chemistry*. Third edition. London: Pharmaceutical Press, 2008.

ChemAxon. Disponível em: <http://www.chemicalize.org/>. Acesso em: 15 de fevereiro de 2019.

COSTA, A. S.; COSTA, M. S. Poluentes farmacêuticos: a poluição silenciosa. *Jornal Eletrônico*. Faculdades Integradas Vianna Júnior. Brasil, Ano II, Edição I 95–107, Maio 2011.

FONSECA JR., N. S. *et al.* Cadeia produtiva da mandioca no Paraná: diagnóstico e demandas atuais. Londrina: IAPAR, 2002.

FUNGARO, D. A.; IZIDORO, J. D. C. Remediação de drenagem ácida de mina usando zeólitas sintetizadas a partir de cinzas leves de carvão. Química Nova. Brasil, vol. 26, 4, 735 – 740, Julho 2006.

GUELFÍ, L. R. Estudo de adsorção para purificação e separação de misturas na indústria petrolífera (mestrado). Engenharia Química, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2007. 44 p.

GUIMARÃES, D. Tratamento de efluentes ricos em sulfato por adsorção em resinas de troca iônica. (Mestrado). Engenharia de Materiais, UFOP, Ouro Preto - MG, 2010. 173 p.

GUSMÃO, J. L., *et al.* Adesão ao tratamento em hipertensão arterial sistólica isolada. Revista Brasileira de Hipertensão. Brasil, vol.16, 1, 38-43, 2009.

INGLEZAKIS, V. J.; POULOPOULOS, S. G. 2 - Adsorption, Ion Exchange, and Catalysis. In: V. J. Inglezakis e S. G. Pouloupoulos (Ed.). Adsorption, Ion Exchange and Catalysis. Amsterdam: Elsevier, 2006. 2 - Adsorption, Ion Exchange, and Catalysis, p.31-56

LANGMUIR, I. The adsorption of gases on plane surfaces of glass, mica and platinum. Journal of the American Chemical Society. Vol.40, 9, 1361-1403, 1918.

LINARELLI, M.C.B. *et al.* Análise do uso racional de medicamentos anti-hipertensivos utilizados em hospital-escola. Rev. Ciênc. Méd., Campinas, 18(4):193-200, jul./ago., 2009.

MERTEN, G. H.; MINELLA, J. P. Qualidade da água em bacias hidrográficas rurais: um desafio atual para sobrevivência futura. Agroecologia e Desenvolvimento Rural Sustentável, Porto Alegre, v. 3, n. 4, p. 33-38, out./dez. 2002.

MCCABE, W. L. M.; SMITH, J. C.; HARRIOTT, P. Operaciones Unitarias en Ingeniería Química: Séptima edición. Spain: Mc Graw Hill, 1998.

MONTAGNAC, J.A., DAVIS, C.R., TANUMIHARDJO, S.A., 2009. Processing techniques to reduce toxicity and antinutrients of cassava for use as a staple food. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. USA, vol. 8, 17–27, 2009.

PEREIRA, F. V. Remoção de zinco (II) de efluentes derivados de processos de galvanoplastia usando rejeitos de fibras vegetais modificadas quimicamente. (Mestrado em Engenharia Ambiental). PROAGUA, UFOP, Ouro Preto - MG, 2008.

QIAN, K. *et al.* Recent advances in utilization of biochar. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*. USA, vol. 42, p. 1055 – 1064, February 2015.

RANG, H. P. *et al.* *Farmacologia*: 6ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

REYNOLDS, T. D.; RICHARDS, P. A. Unit operations and processes in environmental engineering. 2ª ed. Boston: PWS Publishing Company, 1995.

SANTOS, J. H. Z.; PIZZOLATO, T. M.; CUNHA, A. C. B. Desenvolvimento de Metodologia Analítica para Quantificação de Fármacos em Meio Aquático por Extração em fase sólida e HPLC. *Revista de Ciências Ambientais*, v.1, n.2, p. 19-34, 2007.

SCHELLACK, G. *FARMACOLOGIA: uma abordagem didática*. São Paulo: Fundamento Educacional, 2006.

SOUSA, M. V.N.; VASCONCELOS, T.A. Fármacos no combate à tuberculose: passado, presente e futuro. *Química Nova*, v. 28, p. 678, 2005.

STUMPF, M., *et al.* Polar drug residue in sewage and natural waters in the State of Rio de Janeiro, Brazil. *Science of the Total Environment*. Brasil, vol. 225, 135-141, 1999.

TAFFAREL, S. R.; RUBIO, J. On the removal of Mn^{2+} ions by adsorption onto natural and activated Chilean zeolites. *Minerals Engineering*. Brasil, vol.22, 4, 336-343, March 2009.

TAKAHAGI, M.; GONÇALO, S. A cultura da mandioca. Paranavaí [s.n.], 2001.

VILPOUX, O. As indústrias da mandioca nos Estados de Santa Catarina, Paraná, São Paulo, Mato Grosso do Sul e Minas Gerais. Botucatu: UNESP. Tese. Centro de Raízes Tropicais, Universidade Estadual Paulista, 1998.

YAO, Y. *et al.* Adsorption of sulfamethoxazole on biochar and its impact on reclaimed water irrigation. *Journal of Hazardous Materials*. USA, vol. 209 – 210, p. 408 – 413, March 2012.

7.2 Referências do Capítulo I

ALVES, T.C., *et al.* Influencing factors on the removal of pharmaceuticals from water with micro-grain activated carbon. *Water Research*. Brasil, vol. 144, 402 – 412, November 2018.

Américo, J. H. P. *et al.* Fármacos em Uma Estação de Tratamento de Esgoto na Região Centro-Oeste do Brasil e os Riscos aos Recursos Hídricos. *RBRH – Revista Brasileira de Recursos Hídricos* 17, 61–67, 2012.

AMÉRICO, J. H. P. *et al.* Ocorrência, destino e potenciais impactos dos fármacos no ambiente. *SaBios: Revista de Saúde e Biologia integrada*. Brasil, vol. 8, 2, 59 – 71, Maio 2013.

BANERJEE, S. *et al.* Removal of Malachite Green, a hazardous dye from aqueous solutions using *Avena sativa* (oat) hull as a potential adsorbent. *Journal of Molecular Liquids*. India, vol. 213, 162–172, January 2016.

BARTON, S. S. *et al.* Acidic and basic sites on the surface of porous carbon. *Carbon*. New York, vol. 35, 9, 1361–1366. 1997.

BEAKOU, B. H. A novel biochar from *Manihot esculenta* Crantz waste: application for the removal of Malachite Green from wastewater and optimization of the adsorption process. *Water Science & Technology*. Letvia, vol. 76, 6, 1447 – 1456, September 2017.

BETEÑO, S. F. *et al.* Study of the adsorptive stripping voltammetric behaviour of the antihypertensive drug Doxazosin. *Analytica Chimica Acta*. Spain, vol. 329, 25 – 31, 1996.

BRASIL. Resolução RDC ° 166, de 24 de Julho de 2017. Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências. Órgão emissor: ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <https://www20.anvisa.gov.br/coifa/pdf/rdc166.pdf>. Acesso em: 24 de abril de 2019.

FONSECA JR., N. S. *et al.* Cadeia produtiva da mandioca no Paraná: diagnóstico e demandas atuais. Londrina: IAPAR, 2002.

FUNGARO, D. A.; IZIDORO, J. D. C. Remediação de drenagem ácida de mina usando zeólitas sintetizadas a partir de cinzas leves de carvão. *Química Nova*. Brasil, vol. 26, 4, 735 – 740, Julho 2006.

HARO, N. K. *et al.* Removal of atenolol by adsorption – Study of kinetics and equilibrium. *Journal of Cleaner Production*. Brasil, 2017.

HO, Y.S. MCKAY, G. A comparison of chemisorption kinetic models applied to pollutant removal on various sorbents. *Trans IChemE*. China, Vol. 76, 4, 332 - 340 November 1998a.

HO, Y.S., MCKAY, G. Pseudo-second order model for sorption processes. *Process Biochemistry*. China, Vol. 34, 5, 451 - 465 July 1999.

HUIPING, L. et al. Technologic parameter optimization of gas quenching process using response surface method. *Computational Materials Science. China*, vol. 38, 4, 561–570, February 2007.

Li, W.C. Occurrence, sources, and fate of pharmaceuticals in aquatic environment and soil. *Environmental Pollution. China*, vol. 187, 193–201, April 2014.

MCCABE, W. L. M.; SMITH, J. C.; HARRIOTT, P. *Operaciones Unitarias en Ingenieria Quimica: Séptima edition*. Spain: Mc Graw Hill, 1998.

RANG, H. P. *et al. Farmacologia: 6ª edição*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

REYNOLDS, T. D.; RICHARDS, P. A. *Unit operations and processes in environmental engineering*. 2ª ed. Boston: PWS Publishing Company, 1995.

SHALNA, T.; YOGAMOORTHY, A. Preparation and Characterization of Activated Carbon From Used Tea Dust in Comparison With Commercial Activated Carbon. *International Journal of Recent Scientific Research*, Vol. 6, 2, 2750-2755, February, 2015.

STATSOFT INC. 2004. *Statistica: data analysis software system, version 7*. Tulsa. Disponível em <http://www.statsoft.com/>

SUI, Q. et al. Occurrence, sources and fate of pharmaceuticals and personal care products in the groundwater: A review. *Emerging Contaminants. China*, vol 1, 1, 14–24, November 2015.

TAFFAREL, S. R.; RUBIO, J. On the removal of Mn²⁺ ions by adsorption onto natural and activated Chilean zeolites. *Minerals Engineering. Brasil*, vol.22, 4, 336-343, March 2009.

TAKAHAGI, M.; GONÇALO, S. *A cultura da mandioca*. Paranavaí [s.n.], 2001.

WU, F.C., TSENG R.L.; JUANG, R.S. Kinetic Modeling of Liquid-Phase Adsorption of Reactive Dyes and Metal Ions on Chitosan. *Water Research*. Taiwan, vol. 35, 3, 613-618, February 2001.

ZAGO, J. F. Influência das características físico-químicas de carvões ativados na adsorção de saxitoxinas. 2010. 182 f. Tese (Doutorado em Tecnologia Ambiental e Recursos Hídricos) - Universidade de Brasília, Brasília, 2010.

YANG, H. Characteristics of hemicellulose, cellulose and lignin pyrolysis. *Fuel*. China, vol. 86, 12 – 13, 1781 – 1788, August 2007.