

Degradação do Contaminante Emergente Paracetamol Empregando Processos Oxidativos Avançados

Emerging Contaminant degradation of Paracetamol Using Advanced Oxidation Processes

Daniella Carla Napoleão, Léa Elias Mendes Carneiro Zaidan, Júlia Barbosa de Almeida Salgado, Renata Vitória de Lima Sales, Valdinete Lins da Silva

Departamento de Engenharia Química / Centro de Tecnologia e Geociências/ Universidade Federal de Pernambuco

Resumo

Os contaminantes emergentes (CE), poluentes considerados persistentes e refratários tem sido objeto de estudo em todo o mundo. Estes compostos estão presentes em diferentes matrizes ambientais em baixas concentrações e causam danos à saúde de animais e seres humanos, o que faz com que venham a requerer tratamentos alternativos de polimento capazes de promover a sua degradação. Os processos oxidativos avançados (POA) tem sido aplicados com esse intuito, de modo que o presente estudo buscou avaliar a eficiência de dois tipos de POA (ação UV/H₂O₂ e foto-Fenton) na degradação do CE paracetamol. De modo a quantificar a detectar, com confiabilidade, o composto antes e após submissão aos tratamentos foi realizada análise via LC/MS-IT-TOF com metodologia previamente validada. Os resultados mostraram que o POA ação UV/H₂O₂ foi mais eficiente conseguindo promover a degradação de 100% do paracetamol, o que é corroborado pela análise estatística onde mostrou que as experiências isentas da adição de ferro (UV/H₂O₂) foram os mais eficientes na degradação do fármaco em solução aquosa. Desse modo, é possível verificar que o emprego de reatores de bancada com uso de radiação UV-C é eficiente na degradação do paracetamol a um baixo custo operacional.

Palavras-chave: Água, Paracetamol, POA, radiação UV

Abstract

The Emerging contaminants (EC), considered pollutants persistent and refractory it has been the subject studied worldwide. These compounds are present in different environmental matrices in low concentrations and cause damage to the health of animals and humans, which makes alternative treatments may require polishing able to promote its degradation. advanced oxidation processes (AOP) has been applied to this end, so that the present study sought to evaluate the efficiency of two types of AOP (action UV / H₂O₂ and photo-Fenton) in EC paracetamol degradation. In order to quantify and detect with reliability, the compound before and after submission to treatments analysis was performed via LC / MS-IT-TOF with a previously validated method. The results showed that the AOP action UV / H₂O₂ was more efficient achieving promote degradation of paracetamol 100%, which is confirmed by statistical analysis experiments which showed that the addition of free iron (UV / H₂O₂) were the most effective in drug degradation in aqueous solution. Thus, it is possible to verify that the use of bench reactors with UV-C radiation is effective in paracetamol degradation at a low operating cost .

Keywords: Water, Paracetamol, AOP, UV radiation

1 Introdução

Contaminantes emergentes (CE) são substâncias classificadas como micropoluentes que vem sendo estudadas pela comunidade científica, são exemplos: surfactantes, fármacos, produtos de higiene pessoal, gasolina e plastificantes. Na Flórida (Estados Unidos da América - EUA) alguns pesquisadores verificaram que diversos corpos d'água deste estado apresentam contaminação com diferentes princípios ativos de medicamentos, componentes de plásticos, hormônios naturais e artificiais, antibióticos, defensivos pesticidas e herbicidas em proporções capazes de causar efeitos desconhecidos tanto em animais aquáticos como em seres humanos que consomem as águas oriundas dessa região. Dentre os vários tipos de CE, as drogas merecem uma atenção especial, visto que esse tipo de substância é largamente consumido por seres humanos e administradas em animais, resultando em descargas, inadvertidamente, para o meio ambiente, especialmente nos países em desenvolvimento (BIRKETT; LESTER, 2003; MATAMOROS e SALVADÓ, 2012; CALDERÓN -PRECIADO *et al.*, 2011).

O grande problema reside no fato de um ser humano adulto utilizar diariamente dezenas de produtos dessa origem. Entre os contaminantes mais consumidos no mundo estão os fármacos, merecendo destaque o paracetamol, esta droga que, quando ingerida em doses elevadas pode causar danos ao fígado em humanos e animais. Sendo assim, é importante propor tratamentos que destroem a sua presença em matrizes de água (SYED; NAMDEO, 2013). Em estudo realizado por Jedrychowski *et al.* (2011), foi observado que mesmo em doses pequenas de paracetamol, quando ingeridas por grávidas, pode haver uma contribuição para o surgimento de processos alérgicos em seus filhos. Estes relatos confirmam a necessidade de um tratamento secundário para degradação destes poluentes.

Uma vez detectada a presença dos CE em rios e águas oriundas de estações de tratamento de efluentes (ETE) é necessário agregar novas formas de tratamentos aos processos convencionais já utilizados. Os processos oxidativos avançados (POA) têm sido utilizados para degradação desses contaminantes, assim como a cloração, filtração em carvão ativado, processos com membranas de nanofiltração (NF) e osmose reversa (OR), entre outros (HUBER *et al.*, 2003).

Dentre os diferentes tipos de POA usados tem merecido destaque o processo foto-Fenton, no qual os íons Fe^{3+} sofrem um processo de fotólise, no qual ocorre uma redução a Fe^{2+} devido à ação de radiação UV/ visível. O Fe^{2+} formado reage com peróxido de hidrogênio promovendo a liberação de radicais hidroxilas que atuam na degradação dos poluentes persistentes. Algumas variáveis podem interferir diretamente na eficácia do POA, tais como: pH, tempo de exposição à radiação, concentração de peróxido de hidrogênio, adição de um catalisador diferente do ferro (NOGUEIRA *et al.*, 2007).

Rad *et al.* (2015) verificaram que a utilização do processo de foto-Fenton funciona como um método alternativo na degradação de diferentes tipos de poluentes, tais como o paracetamol e fenol, tendo sido observada a degradação completa dessas substâncias em solução aquosa em concentrações inferiores a 10 mg L^{-1} . No entanto, é importante analisar os diferentes parâmetros (por exemplo, peróxido de hidrogênio) que atuam na reação do processo foto-Fenton, de forma que possam ser utilizados em condições ótimas, sem alterar as reações envolvidas no processo (REINA *et al.*, 2012).

Uma vez dispondo de técnicas capazes de promover a degradação dos fármacos, é necessário verificar a eficiência empregada do POA, dispondo de uma técnica analítica capaz de assegurar a precisão dos resultados, garantindo a confiabilidade dos resultados. Dentre as técnicas empregadas estão a cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG/EM) (Trettin *et al.*, 2014); a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) e a cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massas CLAE/EM,

(Vazquez-Roig *et al.*, 2010, Petrovic *et al.*, 2005, Zaidan *et al.*, 2014, Shewiyo *et al.*, 2012). Estas técnicas mais sensíveis tem a capacidade de avaliar e acompanhar a degradação de fármacos que estejam presentes em águas de forma persistente, conseguindo também determinar as concentrações desse tipo de substância após submissão aos processos de tratamento mais eficazes como os POA (MELO *et al.*, 2009).

O presente trabalho tem por objetivo propor tratamento de soluções aquosas contendo o contaminante emergente paracetamol, utilizando POA (ação UV/H₂O₂ e processo foto-Fenton) em reator de bancada, verificando qual tratamento apresenta maior eficiência.

2 Metodologia

2.1. Reagentes e Soluções

Para preparo da solução estoque do paracetamol (10 mg.L⁻¹), utilizou-se metanol grau cromatográfico (Merck). Em seguida, a partir desta solução estoque foram realizadas diluições para sete concentrações diferentes (1,00 mg.L⁻¹; 0,70 mg.L⁻¹; 0,50 mg.L⁻¹; 0,20 mg.L⁻¹; 0,10 mg.L⁻¹; 0,05 mg.L⁻¹ e 0,01 mg.L⁻¹), pontos estes utilizados na construção da curva de calibração. O princípio ativo do paracetamol empregado no presente estudo foi cedido pela Farmácia Escola da Universidade Federal de Pernambuco (Lote: 09112008*3).

A solução aquosa utilizada na etapa de degradação do fármaco estudado foi contaminada com uma concentração igual a 1mg.L⁻¹ do mesmo princípio ativo supracitado, ou seja, foi realizada a diluição da solução estoque do fármaco, tendo em vista que o composto é ligeiramente solúvel em água e facilmente solúvel em álcool.

2.2. Detecção do Paracetamol via LC/MS – IT-TOF

A quantificação de paracetamol foi realizada usando o equipamento de LC/MS - IT-TOF, Shimadzu equipado com coluna ODS com 50 mm (comprimento) x 2 mm (diâmetro interno) x 3 um (espessura de fase estacionária). A fase móvel consistiu em metanol e acetato de amônio 2 mol.L⁻¹ operando com fluxo igual a de 0,2 L.min⁻¹. A temperatura do forno foi mantida entre 40°C e 85 °C. O intervalo de massa analisado foi de 100 a 400, cuja fonte de ionização usada foi do tipo eletrospray. O gradiente de concentração de solvente empregado seguem valores descritos na Tabela 1. Na sequência das condições experimentais acima, os picos cromatográficos foram obtidos com o tempo médio de retenção de 1,240 minutos.

Vale ressaltar que a metodologia empregada foi previamente validada segundo exigência dos órgãos competentes Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e Instituto Nacional de Metrologia (INMETRO), conforme pode ser verificado no estudo de Napoleão *et al.* (2013).

Tabela 1: Gradiente de concentração do metanol.

Tempo (min)	Concentração de metanol (mg.L ⁻¹)
0,01	50
10	50
13	100
16	50
20	Parada do equipamento

A etapa de quantificação do fármaco em água estudo foi precedida de uma extração líquido-líquido (ELL), conforme o método 3510C da USEPA (1996) apud Raimundo (2007). Em um funil de separação (250 mL), foram adicionados 50 mL da solução aquosa contaminada com o paracetamol e 10 mL de diclorometano (Merck). A mistura foi agitada por alguns minutos e deixada em repouso para a separação completa das fases, procedimento este repetido mais duas vezes. A fase orgânica foi extraída com auxílio de um funil contendo lã de vidro e sulfato de sódio anidro. O volume final de extrato obtido foi concentrado em rota-evaporador a $40 \pm 1^\circ\text{C}$. O extrato concentrado foi transferido para um balão de 5 mL e o volume foi aferido com metanol.

2.3 Degradação do fármaco empregando reator de bancada

Em seguida, a degradação do paracetamol presente na amostra aquosa foi realizada de modo a verificar a melhor condição do POA (eficiência) através de análise do planejamento fatorial. Os ensaios foram realizados em reator de bancada composto por três lâmpadas dispostas em paralelo (30W de potência cada) com radiação UV-C (comprimento de onda de 100 a 280 nm) (Figura 1). A solução aquosa foi preparada para verificar a degradação do composto com uma concentração igual a $1\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$, conforme descrito no item 2.1.

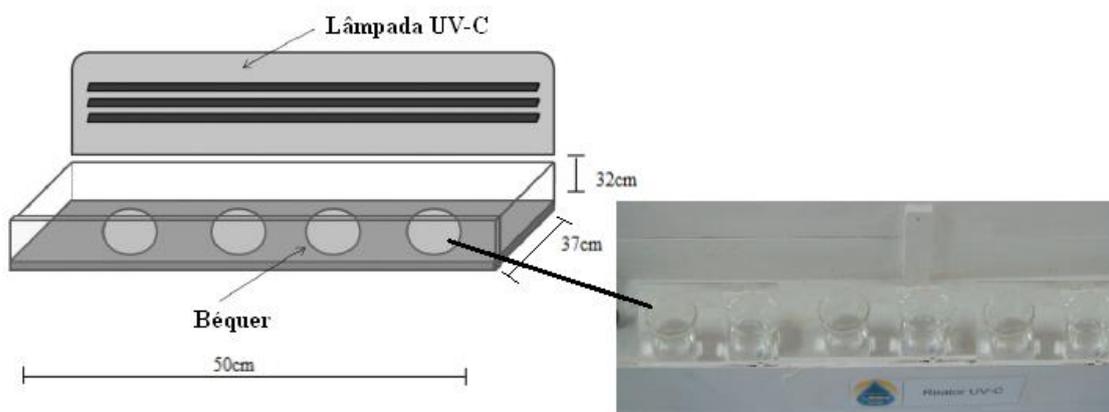


Figura 1: Desenho esquemático do reator UV-C utilizado na degradação do paracetamol.

Para realização da degradação da referida solução aquosa contaminada com o fármaco, um volume igual a 50 mL foi irradiado pela luz UV-C oriunda do reator. A duração da experiência foi de 120 minutos (2h). O planejamento fatorial foi montado utilizando três variáveis: pH; A adição de H_2O_2 (F. Maia) e adição de $\text{FeSO}_4\cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (Vetec). A Tabela 2 apresenta as condições em que cada teste foi realizado. Para controle do pH foi utilizado pHmetro da Hanna modelo pH21, mantendo-se a faixa informada na Tabela 2.

Os valores da adição do peróxido de hidrogênio foram determinados com base na estequiometria da reação, sendo verificado ser necessária uma concentração igual a $4 \times 10^{-2} \text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ do reagente. Desse modo, foram determinados o volume de H_2O_2 a ser adicionado em 50mL da solução aquosa: 2 μL . Para efeito de estudo deste parâmetro optou-se por extrapolar a quantidade do reagente no nível central e máximo do planejamento fatorial, já que Tirbutius *et al.* (2009) afirmam que o excesso de H_2O_2 favorece o POA.

Tabela 2: Planejamento Fatorial + 2³ Ponto Central (análise em triplicata).

Ensaio	pH	Adição de H ₂ O ₂ (μ L)	Adição FeSO ₄ .7H ₂ O (mg)	Tipo de POA
1	- (3-4)	- (2)	- (sem adição)	Ação UV/H ₂ O ₂
2	+ (6-7)	- (2)	- (sem adição)	Ação UV/H ₂ O ₂
3	- (3-4)	+ (4)	- (sem adição)	Ação UV/H ₂ O ₂
4	+ (6-7)	+ (4)	- (sem adição)	Ação UV/H ₂ O ₂
5	- (3-4)	- (2)	+ (21,6)	foto-Fenton
6	+ (6-7)	- (2)	+ (21,6)	foto-Fenton
7	- (3-4)	+ (4)	+ (21,6)	foto-Fenton
8	+ (6-7)	+ (4)	+ (21,6)	foto-Fenton
9	0 (4-5)	0 (3)	0 (10,8)	foto-Fenton
10	0 (4-5)	0 (3)	0 (10,8)	foto-Fenton
11	0 (4-5)	0 (3)	0 (10,8)	foto-Fenton

É importante ressaltar que os níveis de pH foram determinados com base em dados da literatura (PIETRO-RODRIGUEZ *et al.*, 2012; SCHEUNEMANN, 2005) que indicam que o pH ótimo para realização do POA situa-se entre 2 e 5. Para verificar melhor essa informação optou-se por não alterar o pH da solução em um dos níveis estudados no planejamento fatorial (nível máximo). O ajuste do pH foi realizado com solução de ácido sulfúrico 0,1N.

2.4 Determinação de Peróxido de Hidrogênio Residual

A concentração de peróxido residual em soluções aquosas após submissão dessas amostras aos processos de degradação empregando POA foi realizada por Volumetria de Oxiredução, utilizando KMnO₄ 0,9 mol.L⁻¹, padronizado com oxalato de amônio p.a. (VOGEL, 1960). Na padronização do peróxido de hidrogênio inicialmente utilizado foi realizada com este mesmo KMnO₄ 0,9 mol.L⁻¹.

3 Resultados e discussão

3.1 Detecção do Paracetamol via LC/MS-IT-TOF

O paracetamol foi observado no modo de ionização negativo, MM = 150,06 g.mol⁻¹, tendo apresentado um tempo de retenção médio igual a 1,240min, conforme foi observado por Grujic *et al.*, 2009. De posse das áreas para cada pico obtido nas diferentes concentrações foi possível determinar a equação da curva do composto (Equação x), bem o valor do coeficiente de correlação ($r = 0,9928$) e os valores do limite de detecção (LD = 0,002 mg.L⁻¹) e do limite de quantificação (LQ = 0,005 mg.L⁻¹).

$$Y = 6 \times 10^6 X - 92202 \quad (1)$$

3.2 Degradação do Paracetamol

A degradação do paracetamol através do processo foto-Fenton e ação UV/H₂O₂, foi avaliada após exposição do fármaco à radiação UV-C em reator de bancada com emissão de fótons igual a 1,48 mW.cm⁻², intensidade essa inferior a relatada por Tiburtius *et al.* (2009) em seus estudos (3,0 mW.cm⁻²), contudo capaz de promover a degradação do composto de interesse, conforme pode ser observado a seguir. O fármaco foi quantificado após extração líquido-líquido (ELL)

com diclorometano e concentração em rota-evaporador da solução aquosa preparada com concentração igual a 1mg.L^{-1} conforme descrito na metodologia.

As amostras concentradas foram submetidas à análise através do LC/MS-IT-TOF e as concentrações obtidas encontram-se na Tabela 3, onde pode ser observado o percentual de degradação do composto em análise. Análises prévias da submissão desta mesma solução aquosa contendo o fármaco foi submetida ao processo de fotólise, conseguindo obter um percentual de degradação médio do paracetamol igual a 78,5%.

Tabela 3: Resultados dos ensaios realizados para o planejamento fatorial 2^3 visando à degradação do paracetamol.

Ensaio	[Paracetamol] (mg.L^{-1})	% de Degradação Paracetamol
1	0,405	59,5
2	0,219	78,1
3	<LD	100,0
4	0,177	82,3
5	0,038	96,2
6	0,074	92,6
7	0,047	95,3
8	0,064	93,6
9	0,076	92,4
10	0,078	92,2
11	0,086	91,4

< LD (menor que o Limite de Detecção)

O ensaio que apresentou melhor resultado para o fármaco estudado foi o de número 3, o qual foi realizado sob as seguintes condições (pH entre 3 e 4; adição de $4\mu\text{L}$ de H_2O_2 e sem adição de Ferro). Isto indica que o processo UV/ H_2O_2 mostrou-se eficiente para degradação do fármaco o que é corroborado por Vogna *et al.* (2004) que afirmam que esse processo é eficiente para promover a degradação de anti-inflamatórios e anti-piréticos, bem como por Kim *et al.* (2009), os quais realizaram estudos de remoção de produtos farmacêuticos comparando a eficiência de dois processos: UV (Fotólise) e UV/ H_2O_2 . Os autores concluíram que o processo UV/ H_2O_2 contribui de forma mais significativa que o processo de fotólise para a remoção de produtos farmacêuticos (remoção maior que 90%) para 45 dos 47 compostos estudados.

Os cálculos dos efeitos dos fatores e as interações entre eles foram realizados com auxílio do programa *Statistica* 6.0. Estes identificaram quais dos efeitos foram estatisticamente significativos para 95% de confiança nos níveis estudados, conforme mostrado na Tabela 4.

Tabela 4: Efeitos principais e de interação calculados para o planejamento fatorial 2^3 do fármaco paracetamol.

Efeitos	Paracetamol
Média	$780,97 \pm 0,28$
Efeitos principais:	
1 - pH	$113,29 \pm 0,28$
2 - H_2O_2	$58,26 \pm 0,28$
3- Fe	$155,30 \pm 0,28$
Interação de dois fatores:	
1*2	$15,51 \pm 0,28$
1*3	$42,46 \pm 0,28$
2*3	$59,59 \pm 0,28$
Interação de três fatores:	
1*2*3	$30,35 \pm 0,28$

A Figura 1 apresenta a Carta de Pareto para a degradação do paracetamol. A análise da Carta de Pareto representada pela Figura 1 indica que todos os efeitos principais foram estatisticamente significativos para 95% de confiança.

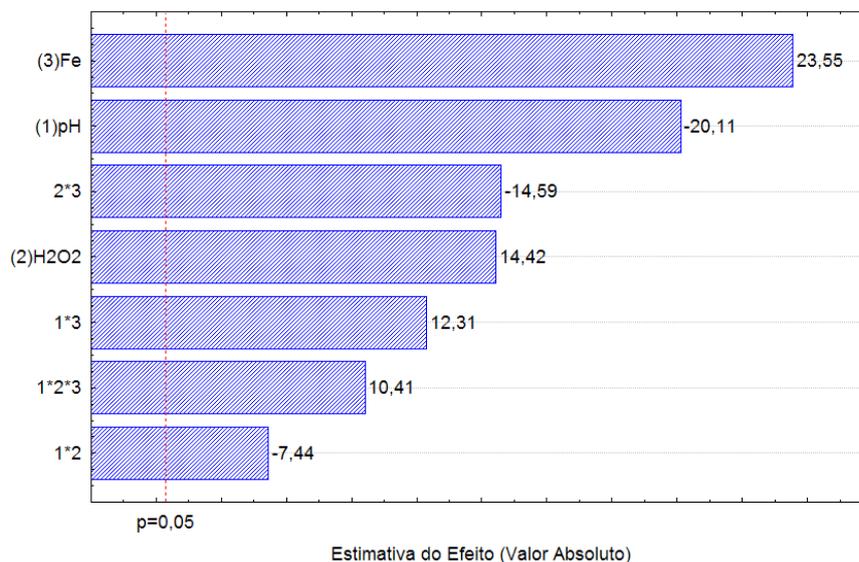


Figura 1: Carta de Pareto referente à degradação do paracetamol, com erro puro igual a 0,28.

Os efeitos H₂O₂ e ferro apresentaram valores positivos indicando que no nível maior ocorre uma maior degradação do paracetamol. Observa-se ainda que todos os efeitos de interação de dois fatores e o efeito de interação dos três fatores foram significativos.

Os mesmos efeitos principais (pH, concentração de ferro e concentração de peróxido de hidrogênio) foram considerados estatisticamente significativos no estudo realizado por Manenti *et al.* (2010), quando avaliaram a eficiência do processo foto-Fenton na degradação de efluente têxtil sintético, fato este que corrobora os dados obtidos no presente estudo.

Os gráficos de superfície (Figura 3) apresentam uma melhor visualização das interações de dois fatores. A Equação 2 representa o modelo matemático de degradação do paracetamol [Paracetamol (%)].

$$\text{Paracetamol (\%)} = 23,55 \cdot \text{Fe}^{2+} - 20,11 \cdot \text{pH} + 14,42 \cdot \text{H}_2\text{O}_2 - 14,59 \text{H}_2\text{O}_2 \cdot \text{Fe}^{2+} + 12,31 \cdot \text{pH} \cdot \text{Fe}^{2+} + 10,41 \cdot \text{pH} \cdot \text{H}_2\text{O}_2 \cdot \text{Fe}^{2+} - 7,44 \cdot \text{pH} \cdot \text{H}_2\text{O}_2 \quad (2)$$

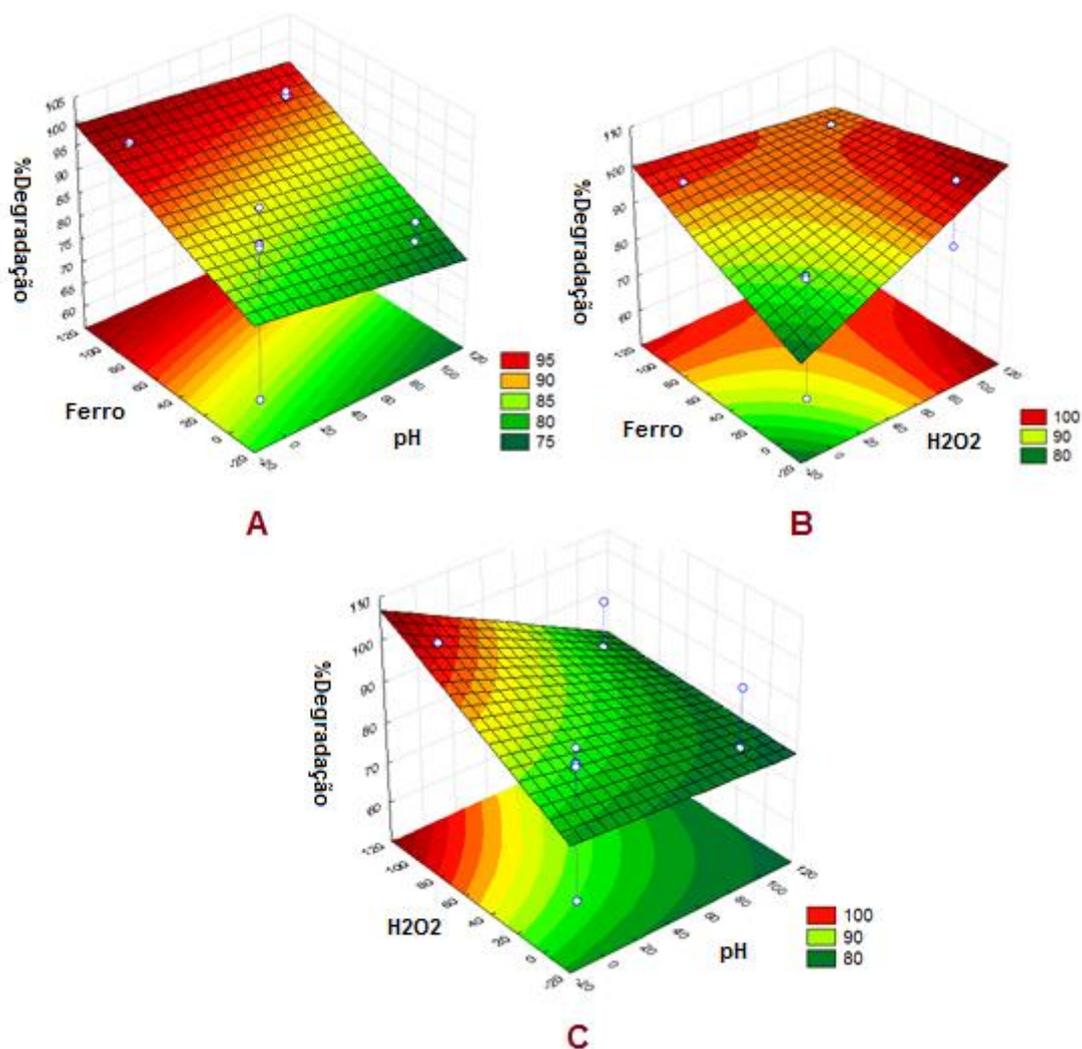


Figura 3: Análise dos efeitos de interação na degradação do paracetamol: A) pH e ferro; B) H₂O₂ e ferro, C) H₂O₂ e pH.

A Figura 3A mostra que ocorre um maior percentual de degradação do paracetamol ao combinar um menor nível de ferro (sem adição de ferro) com um maior nível de pH (controle entre 6-7), mostrando assim que a ação UV/H₂O₂ se mostrou mais eficiente já que se verifica que para promover a degradação do fármaco não é necessário a adição do sulfato ferroso heptahidratado. A análise permite verificar ainda que o ajuste do pH para valores mais baixos não interferiu diretamente numa maior eficiência de remoção do paracetamol.

Com relação à Figura 3B verifica-se que a combinação entre maior adição de peróxido (4 µL) e menor adição de ferro, isto é, sem adição de ferro, proporciona uma menor degradação do paracetamol ao realizar interação entre esses dois fatores. Uma maior degradação é observada quando se conjuga um aumento do nível dos dois fatores, novamente indicando uma maior eficácia do POA UV/H₂O₂. A análise da Figura 3C indica que uma maior adição de peróxido acompanhada do menor nível de controle do pH (3-4) proporciona uma maior degradação do fármaco analisado. Verifica-se portanto, que uma maior degradação do paracetamol é obtida quando se emprega o POA ação UV/H₂O₂, processo este que também se mostrou eficiente na remoção da cor em soluções de corantes e na oxidação da matéria orgânica gerada, através da análise dos índices de da demanda química de oxigênio (DQO) (ARAUJO *et al.*, 2006).

Note que ao empregar o processo UV/H₂O₂ em vez do processo foto-Fenton, também se obterá uma redução dos custos operacionais, uma vez que no primeiro tipo de processo não há necessidade de adicionar ferro contaminado amostra. Além disso, uma rápida análise dos

ensaios realizados verifica-se que a adição de conduz à melhoria de processo de degradação poluente (DE LA CRUZ *et al.*, 2013).

3.3. Determinação do peróxido de hidrogênio residual

Uma vez realizados os processos de degradação via POA da solução aquosa contendo paracetamol, foram retiradas alíquotas para submissão à análise da concentração de peróxido residual presente nas amostras. Após realização da titulação com KMnO_4 nenhuma evidência de peróxido de hidrogênio foi observada, mostrando que todo o reagente adicionado à solução foi completamente consumido. Essa análise foi realizada em todos os ensaios para os planejamentos fatoriais descritos neste trabalho.

4 Conclusões

O estudo da degradação do contaminante emergente paracetamol, utilizando processos oxidativos avançados apresentou significativa eficiência na degradação do composto ao empregar reator de bancada operando com radiação UV-C. A análise comparativa entre os processos oxidativos avançados foto-Fenton e ação UV/ H_2O_2 mostrou que esse último foi mais eficiente conseguindo remover 100,00% do fármaco estudado, uma vez que este não foi observado ($\text{LD} = 0,002 \text{ mg.L}^{-1}$), além de apresentar uma maior eficiência sobre o primeiro quando analisados estatisticamente de forma isolada os parâmetros que interferem diretamente na ação dos diferentes tipos de POA. Estes resultados mostram que o uso de foto-reatores de bancada são capazes de promover a degradação de fármacos através de ensaios simples e de baixo custo operacional.

5 Agradecimentos

À CAPES, CNPq/INCTAA.

Referências

- Araujo FVF, Yokoyama L, Teixeira LAC. Remoção de cor em soluções de corantes reativos por oxidação com $\text{H}_2\text{O}_2/\text{UV}$. *Quím. Nova*. 2006; 29:1: 11-14.
- Birkett JW, Lester JN. *Endocrine Disruptors in Wastewater and Sludge Treatment Process*. Lewis Publishers, 2003.
- Calderón-Preciado D, Matamoros V, Bayona JM. Occurrence and potencial crop optake of emerging contaminants and related compounds in an agricultural irrigation network. *Sci Total Enviroment*. 2011; 412-413: 14-19.
- De la Cruz N, Esquius L, Grandjean D, Magnet A, Tungler A, Alencastro de L F, Pulgarín C. Degradation of emergent contaminants by UV, UV/ H_2O_2 and neutral photo-Fenton at pilot scale in a domestic wastewater treatment plant. *Water Res*. 2013; 47: 5836-5845.
- Grujic S, Vasiljevic T, Lausevic M. Determination of multiple pharmaceutical classes in surface and ground waters by liquid chromatography – ion trap –tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A*. 2009; 1216: 4989-5000.
- Huber M, Canonica S, Park GY, Von Guten U. Oxidation of pharmaceuticals during ozonation and advanced oxidation processes, *Environ Sci Technol*. 2003; 37: 1016-1024.
- Jedrychowski W, Spengler JD, Maugeri U, Miller RL, Budzyn-Mrozek D, Perzanowski M, Flak E, Mroz E, Majewska R, Kaim I, Perera F. Effect of prenatal exposure to fine particulate matter and intake of Paracetamol (Acetaminophen) in pregnancy on eczema occurrence in early childhood. *Sci Total Environment*. 2011; 409(24): 5205-5209.

- Kim I, Yamashita N, Tanaka H. Performance of UV and UV/H₂O₂ processes for the removal of pharmaceuticals detected in secondary effluent of a sewage treatment plant in Japan. *J Hazard Mater*. 2009; 166: 1134-1140.
- Manenti DR, Gomes LFS, Borba FH, Módenes AN, Espinoza-Quiñones FR, Palácio SM. Otimização do processo foto-Fenton utilizando irradiação artificial na degradação do efluente têxtil sintético. *Engevista*. 2010; 12 (1): 22-32.
- Matamoros V, Salvadó V, Evaluation of the seasonal performance of a water reclamation pond-constructed wetland system for removing emerging contaminants. *Chemosphere*: 2012; 86: 111-117.
- Melo SAS, Trovó AG, Bautitz IR, Nogueira RFP. Degradação de fármacos residuais por processos oxidativos avançados. *Quim. Nova*. 2009; 32 (1): 188-197.
- Napoleão, DC, Silva, RF, Souza, DP, Silva, PTS, Duarte, MMB, Benachour, M, SILVA, VL. Validação de método analítico de identificação e quantificação dos contaminantes emergentes ácido acetilsalicílico, diclofenaco e paracetamol utilizando análise de LC/MS -IT-TOF. *Química no Brasil*. 2013; 7: 25-32.
- Nogueira RFP, Trovó AG, Silva MRA, Villa RD. Fundamentos e aplicações ambientais dos processos Fenton e foto-Fenton. *Quím. Nova*. 2007; 30(2): 400-408.
- Petrovic M, Hernando MD, Diaz-Cruz MS, Barceló D. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the analysis of pharmaceutical residues in environmental samples: a review. *J. Chromatogr. A*. 2005; 1067: 1-14.
- Pietro-Rodriguez L, Miralles-Cuevas S, Oller I, Aguera A, Puma GL, Malato S. Treatment of emerging contaminants in wastewater treatment plants (WWTP) effluents by solar photocatalysis using low TiO₂ concentrations. *J Hazard Mater*. 2012; 211-212: 131-137.
- Raimundo CCM. Ocorrência de Interferentes Endócrinos e Produtos Farmacêuticos nas Águas Superficiais da Bacia do Rio Atibaia, em Campinas/SP [dissertation]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas/UEC; 2007. 126p.
- Rad LR, Haririan I, Divsar F. Comparison of adsorption and photo-Fenton processes for phenol and paracetamol removing from aqueous solutions: Single and binary systems. *Spectrochim Acta A*. 2015; 136 B (5): 423-428.
- Reina AC, Santos-Juanes L, García Sanchez JL, Casas López JL, Maldonado Rubio MI, Li Puma G, Sánchez Perez JA. Modelling the photo-Fenton oxidation of the pharmaceutical paracetamol in water including the effect of photon absorption (VRPA). *Appl Catal B-Environ*. 2015; 166-167: 295-301.
- Scheunemann R. Regeneração de areia de fundição através de Tratamento Químico via Processo Fenton, em Florianópolis/SC [dissertation]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina/UFSC; 2005. 85p.
- Shewiyo, DH, Kaale, E, Risha, PG, Dejaegher, B, Smeyers-Verbeke J, Heyden YV. HPLC methods to assay active ingredients in pharmaceutical formulations: A review of the method development and validation steps. *J Pharmaceut Biomed*: 2012; 66: 11- 23.
- Syed SH, Namdeo AG. Hepatoprotective effect of leaves of *Erythroxylum monogynum* Roxb. On paracetamol induced toxicity. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2013; 3(11): 877-881
- Tiburtius, ERL, Peralta-Zamora, P, Emmel, A. Degradação de benzeno, tolueno e xilenos em águas contaminadas por gasolina, utilizando-se processos foto-Fenton. *Quím. Nova*, 2009; 32(8): 2058-2063.
- Trettin A, Modun D, Madunic S, Vulkovic J, Radman M, Batkai S, Thum T, Jordan J, Tsikas D. LC-MS/MS and GC-MS/MS measurement of plasma and urine di-paracetamol and 3-nitro-paracetamol: Proof-of-concept studies on a novel human model of oxidative stress based on oral paracetamol administration. *J. Chromatogr. B*. 2014; 959: 71-81.
- Vazquez-Roig P, Segarra R, Blasco C, Andreu V, Picó Y. Determination of pharmaceuticals in soils and sediments by pressurized liquid extraction and liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A*. 2010; 1217: 2471-2483.
- Vogna D, Marotta R, Napolitano A, Andreozzi R, Díschia M. Advanced oxidation of the pharmaceutical drug diclofenac with UV/H₂O₂ and ozone. *Water Res*. 2004; 38: 414-422.
- Zaidan LEMC, Guimarães G, Santos LB, Brandão YB, Barbosa CMBM, Benachour M, Silva VL. Validation of an Analytical Method Using HPLC for Identification and Quantification of Aliphatic Acids Present in Effluents. *Int J Environ R*. 2014; 8 (1): 149-156.