

Avaliação da toxicidade dos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) no desenvolvimento da *Hibiscus sabdariffa* através da quantificação dos nitritos
Toxicity analysis of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) in the *Hibiscus sabdariffa* development by quantifying nitrites
Evaluación de la toxicidad de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en el desarrollo de *Hibiscus sabdariffa* mediante la cuantificación de nitritos

Recebido: 16/03/2022 | Revisado: 23/03/2022 | Aceito: 29/03/2022 | Publicado: 05/04/2022

Etiene Expedita Pereira Santos Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4953-1403>
Universidade Estadual do Maranhão, Brasil
E-mail: etieneeps@hotmail.com

Sandra Fernanda Nunes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8358-7606>
Universidade Estadual do Maranhão, Brasil
E-mail: sfnunes@hotmail.com

Laine Kelly Amorim Gomes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0187-0908>
Universidade Estadual do Maranhão, Brasil
E-mail: amorimlaine@hotmail.com

Suelen Rosana Sampaio de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2119-314X>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: suelenrsdo@gmail.com

Ingrid Tayane Vieira da Silva do Nascimento

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2858-4549>
Universidade Estadual do Maranhão, Brasil
E-mail: tayanevsn@hotmail.com

Isabel Vitoria Figueiredo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0127-4575>
Universidade de Coimbra, Portugal
E-mail: isabel.vitoria@netcabo.pt

Resumo

O descarte inadequado dos fármacos no meio ambiente pode provocar diversos malefícios aos vegetais, pois os medicamentos contaminam o solo e são absorvidos por verduras que também servem de alimento para seres humanos e animais. O objetivo deste estudo foi avaliar a toxicidade dos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) no desenvolvimento da verdura *Hibiscus sabdariffa* através da quantificação de nitritos. Assim, 8 exemplares de *Hibiscus sabdariffa* foram plantados e regados com água por 3 meses. Após estarem desenvolvidas, 2 exemplares foram destacados para grupo controle, 2 foram regados com paracetamol (750mg), 2 com dipirona (500mg) e 2 com nimesulida (100mg) durante 10 dias, em dias alternados. Após a maturação das plantas foram feitas as análises macroscópicas e a quantificação do nitrito através da reação de Griess. Observou-se modificações morfológicas, estruturais e de desenvolvimento nos vegetais regados com a presença do paracetamol (750mg), e da dipirona (500mg). As concentrações dos nitritos, dos vegetais tratados com o paracetamol (750mg), apresentaram valores menores ($24,2\mu\text{m/L} \pm 4,3$) em relação aos vasos regados somente com água ($30,8\mu\text{m/L} \pm 2,5$), enquanto os vasos regados com dipirona (500mg) e nimesulida (100mg) mostraram valores maiores ($31,4 \pm 4$ e $35,5\mu\text{m/L} \pm 2,3$) para nitrito em relação aos vasos regados com água, porém não foram estatisticamente significativos ($p > 0,05$). Os resultados sugerem que os AINEs não interferiram nas quantificações dos nitritos em vinagreiras, entretanto, esta classe de medicamentos comprometeu o desenvolvimento morfológico das plantas.

Palavras-chave: Contaminantes; Medicamentos; Método de Griess.

Abstract

Improper disposal of drugs in the environment can cause various harm to vegetables, because the drugs contaminate the soil and are absorbed by vegetables that also serves as food for humans and animals. The aims of this study were to analyze the toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) in the development of *Hibiscus sabdariffa* through nitrite quantification. Thus, 8 specimens of *Hibiscus sabdariffa* were planted and watered with water for 3

months. After being developed, 2 specimens were deployed to the control group, 2 were watered with paracetamol (750mg), 2 with Dipyrone (500mg) and 2 with Nimesulide (100mg) for 10 days every alternate day. After the maturation of the plants, macroscopic analyses and nitrite quantification were performed through the Griess reaction. Morphological, structural and development changes were observed in vegetables watered with the presence of paracetamol (750mg) and dipyrone (500mg). The concentrations of nitrites of vegetables treated with paracetamol (750mg) presented lower values ($24.2\mu\text{m/L}\pm 4.3$) in relation to vessels watered only ($30.8\mu\text{m/L}\pm 2.5$), while the vessels watered with dipyrone (500mg) and nimesulide (100mg) showed higher values (31.4 ± 4 and $35.5\mu\text{m/L}\pm 2.3$) for nitrite in relation to vessels watered with water, but were not statistically significant ($p>0.05$). The results suggest that NSAID does not interfere in the quantification of nitrites in vinaigrettes, however, this class of drugs committed in the morphological development of plants.

Keywords: Contaminants; Drugs; Griess method.

Resumen

La eliminación inadecuada de medicamentos en el medio ambiente puede causar diversos daños a los vegetales, porque los medicamentos contaminan el suelo y son absorbidos por los vegetales que además sirven de alimento para humanos y a los animales. El objetivo de este estudio fue evaluar la toxicidad de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) sobre el desarrollo del vegetal *Hibiscus sabdariffa* mediante la cuantificación de nitritos. Así, se plantaron 8 ejemplares de *Hibiscus sabdariffa* y se regaron durante 3 meses. Después de desarrollarse, se separaron 2 ejemplares para el grupo de control, 2 fueron regados con paracetamol (750mg), 2 con dipirone (500mg) y 2 con nimesulida (100mg) durante 10 días en días alternos. Luego de la maduración de las plantas, se realizaron análisis macroscópicos y la cuantificación de nitritos mediante la reacción de Griess. Se observaron modificaciones morfológicas, estructurales y de desarrollo en las plantas regadas con la presencia de paracetamol (750mg), y dipirone (500mg). Las concentraciones de nitritos de las plantas tratadas con paracetamol (750mg) presentaron valores más bajos ($24,2\mu\text{m/L}\pm 4,3$) en relación a las plantas regadas sólo con agua ($30,8\mu\text{m/L}\pm 2,5$), mientras que las macetas regadas con dipirone (500mg) y nimesulida (100mg) mostraron valores más altos ($31,4\pm 4$ y $35,5\mu\text{m/L}\pm 2,3$) de nitrito en relación a las macetas regadas con agua, pero no fueron estadísticamente significativos ($p>0,05$). Los resultados sugieren que los AINE no interfieren en las cuantificaciones de nitrito en las plantas de vinagre, sin embargo, esta clase de medicamentos comprometido en el desarrollo morfológico de las plantas.

Palabras clave: Contaminantes; Medicamentos; Método Griess.

1. Introdução

É evidente que a alta disponibilidade de fármacos no mundo vem trazendo grandes problemáticas quanto à prática da automedicação e consequente aumento de estoque de medicamentos nos domicílios (Alves, et al., 2021; Constantino, et al., 2020). Assim, compreende-se que a falta de medidas eficazes quanto ao descarte desses compostos traz sérios problemas ambientais, uma vez que podem ser jogados diretamente no lixo ou vaso sanitário e, na maioria das vezes, têm seu destino final no meio ambiente. Neste contexto, entende-se a real importância de pesquisas a fim de verificar as consequências dessa problemática (Bitencourt & Alves, 2021).

Sobretudo, os medicamentos são compostos Orgânicos Persistentes (POPs) e caracterizam-se por pertencerem à classe de contaminantes emergentes que não são removidos ou eliminados pelos processos tradicionais de tratamento de água, sendo constituídos por sistemas bioativos que, em contato com o solo e a água, podem gerar impactos diversificados, como a bioacumulação e a biomagnificação de seus resíduos (Melo, et al., 2009; Sousa, et al., 2020). Desta maneira, a falta de conhecimento de seus destinos ao meio ambiente, potenciais efeitos à vida e a falta de estudos de monitoramento nos compartimentos ambientais, permitem a classificação dos fármacos como contaminantes de preocupação emergentes (CPEs) (Montagner, et al., 2017).

Ademais, os fármacos são considerados resíduos especiais do tipo B2 pela norma ABNT NBR 12808 (1993), onde os cuidados para descarte são similares ao descarte dos rejeitos radioativos e resíduos químicos perigosos. Desta forma, verifica-se a necessidade de beneficiar os despejos desses substratos, caso contrário, podem trazer problemas irreversíveis ao meio ambiente e aos seres vivos, uma vez que são transformados em subprodutos potencialmente tóxicos com efeitos mutagênicos e carcinogênicos (Fernandes, et al., 2020; Quijano-Pietro, et al., 2016).

Dentre eles, os Anti-Inflamatórios Não Esteróides (AINEs) merecem bastante atenção, pois encontram-se entre os medicamentos mais prescritos no mundo (Sandoval, et al., 2017). Assim, de conformidade com um estudo sobre dispensação de fármacos em uma farmácia na Bahia, verificou-se que dipirona, nimesulida e paracetamol estão entre os medicamentos mais dispensados pela população (Bitencourt & Alves, 2021).

Esses e outros fármacos possuem em sua composição química a presença do nitrogênio (N), e devido a uma complexa rede de reações físicas, químicas e biológicas, pode se apresentar na forma mais reduzida, tal como o amônio (NH_4^+) ou mais oxidada, nitrato (NO_3). Diante disso, este elemento é classificado como versátil, uma vez que ele pode se apresentar em muitos estados de oxidação (Nitrato (NO_3), Dióxido de nitrogênio (NO_2), Nitrito (NO_2), Óxido nítrico (NO), Óxido nitroso (N_2O), Dinitrogênio (N_2), Amônia (NH_3) e Amônio (NH_4) (Vieira, 2017)).

Por certo, os nitratos e nitritos, quando ingeridos em altas quantidades pelo homem, contribuem para a formação endógena de N-nitrosaminas, compostos potencialmente cancerígenos, e também são capazes de transformar a hemoglobina do sangue em ferri-hemoglobina, processo que leva ao impedimento do transporte do oxigênio dos alvéolos para os tecidos (Fratucci, et al., 2020). Desta forma, a quantificação e determinação de nitrito é essencial, pois em determinadas situações ele é um potencial agente poluidor e também é responsável por problemas de saúde. Neste sentido, o aumento da concentração do nitrato no solo, vem causando preocupação do ponto de vista ecológico, uma vez que o nitrito é subproduto da redução do nitrato (Iamarino, et al., 2015).

Outrossim, os vegetais são a principal fonte de nitrato e nitrito na dieta humana, e vários são os fatores que levam ao acúmulo de nitrito em vegetais, isso inclui a quantidade de fertilizantes e conseqüentemente a presença de compostos nitrogenados presentes no solo (Lima & Gallas, 2017).

Neste contexto, devido à falta de informações de toxicidade dos AINEs diante de plantas da espécie *Hibiscus sabdariffa* L, faz-se necessário esse estudo, uma vez que se trata de uma hortaliça de uso expressivo no Brasil, tanto para fins fitoterápicos como alimentares, devido às propriedades nutricionais (fonte de proteínas, vitaminas e sais minerais). Esta espécie pertence à família das Malváceas, do gênero Hibisco e tem sua origem provável na África tropical ou na Índia (Coelho & Amorim, 2019). É conhecida popularmente como vinagreira, hibisco, hibiscus, roselia, groselha, azedinha, quiabo azedo, caruru-azedo, caruru-da-guiné e quiabo-de-angola (Uyeda, 2015).

A fim de evidenciar os possíveis efeitos nocivos dos medicamentos lançados no meio ambiente e avançar os estudos sobre a toxicidade em vegetais, objetivou-se avaliar a toxicidade dos AINEs no desenvolvimento da verdura *Hibiscus sabdariffa* através da quantificação de nitritos.

2. Metodologia

O experimento foi conduzido utilizando-se espécimes de *Hibiscus sabdariffa* e os AINEs, tais como: paracetamol (750mg), dipirona (500mg) e nimesulida (100mg). Inicialmente foram plantadas as sementes da *Hibiscus sabdariffa* em 8 vasos, as quais foram regadas periodicamente com água durante 3 meses. Após este período, com o vegetal crescido, iniciou-se o processo de rega com os medicamentos. Cada fármaco foi macerado em um socador e separadamente foram diluídos em 150ml de água. 2 vasos foram regados com a solução de paracetamol (750mg), 2 vasos foram regados com a solução de dipirona (500mg), 2 vasos com a solução de nimesulida (100mg) e 2 vasos foram regados apenas com água (Grupo Controle). Este procedimento aconteceu em dias alternados totalizados em 10 dias e antes da quantificação dos nitritos foram verificadas a presença de alterações morfológicas visíveis.

Ao finalizar o procedimento supracitado, as folhas de vinagreira foram removidas, separadas e identificadas conforme os medicamentos aos quais foram expostas. Na sequência foram lavadas para remoção de sujeiras e secadas levemente com

papel toalha, pesadas em balança analítica e adicionado água na proporção de 1g de amostra para 2 ml de água (peso/volume) para a realização do homogeneizado. Foi utilizado um homogeneizador da marca IKA®.

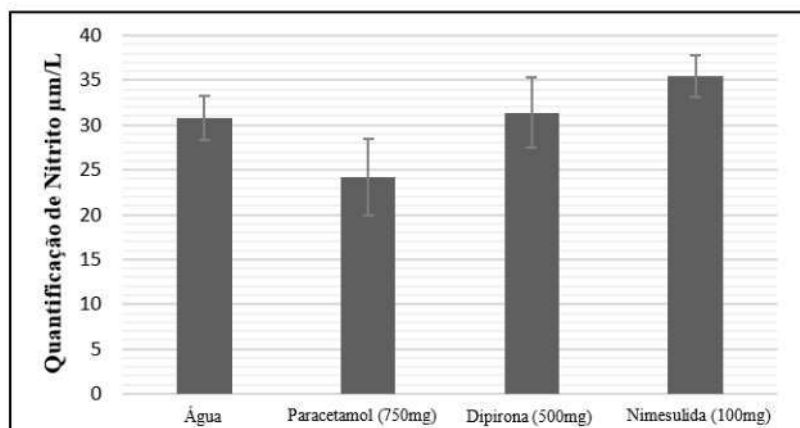
O método para determinação do nitrito envolveu os procedimentos espectrofotométricos baseados na reação de Griess (Green, et al., 1982). O homogeneizado foi centrifugado a 3.000 rpm por 20 minutos, em centrífuga refrigerada a 4°C. Após a centrifugação procedeu-se à recolha dos sobrenadantes que foram armazenados a 4°C. Posteriormente, após a descongelação dos homogeneizados, procedeu-se a uma nova centrifugação a 3.000 rpm por 20 minutos e retirados 200µL do sobrenadante aos quais foi adicionado 200µL do reagente de Griess (1g/l sulfanilamida da Sigma-Aldrich diluídos em 25 g/l de ácido fosfórico (Merck) e 0.1g/l N (-1- nafil) etilenodiamina da Sigma-Aldrich). As amostras foram colocadas em local escuro, à temperatura ambiente, durante 10 minutos e posteriormente transferidas para cubetas a fim de realizar-se a leitura da absorbância. É formado um cromóforo durante a reação entre o nitrito e a sulfanilamida formando um sal diazóico, o qual se liga a N(-1-naftil) etilenodiamina gerando um composto na cor rosa que é quantificado por espectrofotômetro. A quantificação dos nitritos foi efetuada por espectrofotometria em comprimento de onda de 540nm conforme o método proposto por Miranda, et al. (2001). Todas as determinações foram duplicadas.

Os dados foram testados quanto à normalidade (kolmogorov Smirnov, $p > 0,05$) posteriormente as determinações analíticas de nitritos para *Hibiscus sabdariffa* foram comparadas, entre os tratamentos, através do teste ANOVA com um fator ($p < 0,05$), utilizando o *software Statistica* versão 10.

3. Resultados

O Gráfico 1 mostra os resultados da quantificação dos nitritos nos homogeneizados de *Hibiscus sabdariffa* regados pelos AINEs paracetamol (750mg), dipirona (500mg) e nimesulida (100mg) e analisados pela reação de Griess. As concentrações dos nitritos, dos vegetais tratados com o paracetamol, apresentaram valores menores ($24,2\mu\text{m/L} \pm 4,3$) em relação aos vasos regados somente com água ($30,8\mu\text{m/L} \pm 2,5$), enquanto os vasos regados com dipirona e nimesulida mostraram valores maiores ($31,4 \pm 4$ e $35,5\mu\text{m/L} \pm 2,3$) para nitrito em relação aos vasos regados com água, porém não foram estatisticamente significativos ($p > 0,05$).

Gráfico 1. Quantificação de nitritos da *Hibiscus sabdariffa* submetida a três AINEs.



Fonte: Autores (2022).

Observou-se que os 2 exemplares de *Hibiscus sabdariffa*, regados com o paracetamol, apresentaram solo mais escurecido comparados aos demais, algumas folhas murchas, amareladas e outras totalmente secas (Figura 1). Aqueles que foram submetidos à dipirona também estavam com folhas murchas no final do processo. Não foram observadas variações

morfológicas e estruturais nos vasos regados com nimesulida. O grupo controle mostrou maior crescimento e suas folhas apresentaram aspecto morfológico saudável (folhas grandes e verdes), além disso, apresentou algumas folhas em desenvolvimento, o que não foi observado nas demais amostras.

Figura 1. *Hibiscus sabdariffa* após tratamento com AINEs. (a). Grupo controle, (b). tratamento com paracetamol (750mg), (c). tratamento com dipirona (500mg) e (d). tratamento com nimesulida (100mg).



Fonte: Autores (2022).

4. Discussão

Diante dos resultados, pode-se observar que os vegetais cultivados com os AINEs paracetamol (750mg), dipirona (500mg) e nimesulida (100mg), apresentaram concentrações de NO_2 diferentes uns dos outros, o que já era esperado, uma vez que se optou por usar os medicamentos na concentração proveniente de cada cápsula, uma forma de simular a situação real desses fármacos sendo lançados no meio ambiente.

Apesar da quantificação de NO_2 nos vegetais analisados não serem significativos, quando o mesmo teste foi realizado em *Lactuca sativa* (alfaces) por Nunes, et al. (2019) os valores apresentaram diferenças significativas para a nimesulida quando comparadas com o grupo controle, enquanto as alfaces tratadas com dipirona e paracetamol mostraram oscilações durante as análises. Desta forma, entende-se que essas diferenças podem ser justificadas por uma série de fatores sazonais tais como: temperatura, umidade do ar, clima e estação do ano, podendo ocorrer variações conforme cada espécie estudada. Estes achados sugerem também que a vinagreira é mais resistente do que as alfaces em relação ao aumento da absorção dos nitratos quando em contato com os AINEs.

Ademais, as concentrações de nitrito nas plantas observadas neste trabalho não são consideradas altas para o consumo humano. Contudo, é importante entender que a contaminação do solo por fármacos atinge muitas outras espécies de plantas utilizadas para consumo, inclusive de animais (Melo, et al., 2009). Neste contexto, é válido ressaltar que, na literatura, existe um número reduzido de trabalhos que possuam este mesmo desenho metodológico apresentado, pois o nitrito é um composto de grande utilidade na indústria alimentícia por ser usado como conservante de alimentos, logo são raros os estudos voltados para a contaminação farmacológica de vegetais. De maneira geral, os níveis de nitrito em alimentos são baixos ($<10 \text{ mg/kg}$) e raramente excedem 100 mg/kg . Todavia, vegetais que passaram por algum estresse ambiental ou de armazenamento, os níveis de nitrito de até 400 mg/kg já foram encontrados (WHO, 2003).

Em pesquisa realizada para avaliar os teores de nitratos e nitritos em espinafres mostrou que esses vegetais tiveram altas concentrações ($197,5 \text{ mg kg}^{-1}$), indicando que a análise e controle desse composto não deve ser negligenciada, sendo necessário estudos aprofundados sobre o problema em questão (Iammarino, et al., 2013). Neste contexto, Boxall (2006),

verificou que as alfaces são capazes de absorver substâncias de uso veterinário como a oxitetraciclina, a trimetoprima, a sulfadiazina e a amoxicilina quando colocadas diretamente no substrato, concluindo que as matrizes ambientais podem estar sofrendo potencial impacto, pois o ser humano encontra-se exposto a medicamentos em material vegetal. Vale ressaltar que tal exposição pode causar sérios danos à saúde, pois mesmo em baixa quantidade, a longo prazo pode ser a causa de resistência bacteriana ou até mesmo alguma desregulação hormonal.

É indiscutível que os níveis de nitrato e nitrito em vegetais podem variar conforme a qualidade ambiental, isto é, em um estudo realizado nos rios Itapecuru (MA), Mogi Guaçu (SP) e Monjolinho e seus tributários (SP), detectou-se fármacos como paracetamol, naproxeno e metilparabeno em seus leitos. A frequência desse primeiro foi de 50% e segundo a pesquisa é o composto mais encontrado nesses ambientes e de maiores concentrações (Oliveira, 2017). Diante disso, pode-se afirmar que esta contaminação agrava a má qualidade ambiental afetando a diversidade aquática e conseqüentemente toda a biota que necessita desse recurso (Araújo, et al., 2021).

Destarte, apesar de microrganismos realizarem um trabalho fundamental na biodegradação de fármacos, a quantidade de nitratos e nitritos que são encontrados em esgotos é preocupante, pois tratam-se de compostos difíceis de serem removidos. Assim, a WHO (2003) afirma que eles são melhores gerenciados quando se protege a fonte de água da contaminação, pois são provenientes também do escoamento agrícola.

Quanto à morfologia das plantas após o período de rega com os fármacos, os vegetais regados com paracetamol (750mg) e dipirona (500mg), apesar da baixa quantificação de NO₂, foram os que apresentaram maiores danos nas folhas. Normalmente, o arbusto da *Hibiscus sabdariffa* apresenta ramos glabros, cilíndricos, verde escuro (também avermelhados ou amarronzados), folhas simples e inteiras a 3-lobadas (Coelho & Amorim, 2019), características mais expressivas no grupo controle. Assim, estes dados morfológicos demonstram que houve um estresse nos exemplares, mostrando, mais uma vez, a importância em trabalhar este tema, visto que a falta de informação pode ser a causa de muitos problemas ambientais, ainda mais quando o IMS Institute for Healthcare Informatics afirma que em 2020, o consumo global de medicamentos chegaria a 4,5 trilhões de doses, demonstrando um aumento de 24% comparado a 2015 (Santos, et al., 2020).

Da mesma forma, verifica-se a importância de políticas públicas, quanto ao descarte consciente de medicamentos, pois a falta de informação poderá comprometer a qualidade vida de muitas pessoas. Conforme (Feitosa & Aquino, 2016) em seu trabalho, realizado em uma comunidade de Fortaleza/CE, constatou-se que as informações à população sobre o descarte e armazenamento de medicamentos é um assunto muito distante da realidade. 81,58% dos entrevistados afirmaram que nunca foram orientados sobre o descarte e armazenamento de medicamentos, o que difere dos 18,42% que asseguram ter recebido tais informações. Os dados apontam que a principal forma de descarte dos medicamentos vencidos é o lixo comum, seguida do descarte no vaso sanitário e na pia. Quanto ao Brasil, os resultados não foram divergentes, pois em pesquisa realizada por Quadra, et al. (2019), 66% dos entrevistados disseram descartar os medicamentos no lixo, 71,9% dos entrevistados nunca receberam informação sobre o descarte correto de medicamentos e 95,2% possuem a consciência de que os resíduos de medicamentos podem ser poluidores ambientais.

5. Conclusão

Sobre uma perspectiva ecotoxicológica e levando-se em consideração que o vegetal *Hibiscus sabdariffa* é um importante componente na culinária nordestina, os efeitos observados desses exemplares expostos aos contaminantes avaliados, possuem implicações para seu desenvolvimento uma vez que os vegetais apresentaram estruturas foliares diferenciadas. Verificou-se que não houve diferenças nas concentrações de nitritos para cada exemplar, comparado ao grupo controle, resultados que sugerem que a *Hibiscus sabdariffa* é mais resistente a ação dos fármacos.

Tais pesquisas deveriam ir além das fronteiras das Ciências da Saúde e Biológicas, envolvendo várias áreas, para

caracterizar os malefícios da automedicação e conseqüentemente a contaminação ambiental proveniente do descarte inadequado desses resíduos. Partindo deste pressuposto, entende-se que esses comportamentos podem trazer danos ambientais além de prejudicar a saúde, pois o consumo de vegetais, ricos em subprodutos de fármacos, podem alterar o metabolismo dos humanos e também dos animais. Tendo em consideração os resultados apresentados, entende-se que o descarte correto de medicamentos é um desafio para a comunidade científica, sendo necessário campanhas educativas com a finalidade de promover na sociedade uma visão consciente sobre o assunto.

Agradecimentos

À Fundação de Amparo à pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão (FAPEMA) através do Edital Universal FAPEMA: 03506 e Bolsas de Iniciação científica BIC: 02095 e BIC: 02330.

Ao Programa de Pós-Graduação Ecologia e Conservação da Biodiversidade (PPGECB) da Universidade Estadual do Maranhão.

Referências

- Alves, J. C. M., Magalhães, E. Q., & Rodrigues Junior, O. M. (2021). A automedicação infantil ocasionada pelos pais no Brasil. *Research, Society and Development*, 10(15). <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i15.23443>
- Araújo, T. P. de, Brighenti, L. S., Santos, H. B. dos, Castro, A. H. F., & Thomé, R. G. (2021). Toxicidade de compostos nitrogenados em peixes influenciada por parâmetros físico-químicos da água: uma revisão narrativa. *Research, Society and Development*, 10(11). <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i11.19779>
- Associação Brasileira de Normas Técnicas NBR 12808. (1993). *Resíduos de serviços de saúde*. <https://wp.ufpel.edu.br/residuos/files/2014/04/NBR-12808-1993-Res%C3%ADduos-de-servi%C3%A7os-de-sa%C3%BAde.pdf>
- Bitencourt, L. S. & Alves, L. A. (2021). Perfil de dispensação de antiinflamatórios não esteroidais em uma farmácia no interior da Bahia. *Research, Society and Development* 10(16). <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i16.24119>
- Boxall, A. B. A., Johnson, P., Smith, E. J., Sinclair, C. J., Stutt, E., & Levy, L. S. (2006). Uptake of veterinary medicines from soils into plants. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54(6), 2288–2297. <https://doi.org/10.1021/jf053041t>
- Coelho, C. A., & Amorim, B. S. (2019). Expandindo a distribuição geográfica de *Hibiscus sabdariffa* L. (Malvaceae): uma espécie naturalizada e negligenciada para a flora brasileira. *Hoehnea*, 46(1). <https://doi.org/10.1590/2236-8906-101/2018>
- Constantino, V. M., Fregonesi, B. M., Tonani, K. A. de A., Zagui, G. S., Toninato, A. P. C., Nonose, E. R. D. S., Fabriz, L. A., & Segura-Muñoz, S. I. (2020). Storage and disposal of pharmaceuticals at home: A systematic review. *Ciencia e Saúde Coletiva*, 25(2), 585–594. <https://doi.org/10.1590/1413-81232020252.10882018>
- Feitosa, A. D. V., & Aquino, M. D. (2016). Descarte de medicamentos e problemas ambientais: O panorama de uma comunidade no município de Fortaleza/CE. *Ciência e Natura*, 38(3), 1590. <https://doi.org/10.5902/2179460x22249>
- Fernandes, M. R., Figueiredo, R. C. de, Silva, L. G. R. da, Rocha, R. S., & Baldoni, A. O. (2020). Storage and disposal of expired medicines in home pharmacies: emerging public health problems. *Einstein*, 18, eAO5066. https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2020AO5066
- Fratucci, A., Silva, L., & Guedes, M. do C. S. (2020). Nitratos, nitritos e N- nitrosaminas: Efeito no organismo. *Revista Eletrônica FACP*, 6(12), 50–62. <http://revista.facp.com.br/index.php/reFACP/article/view/56/pdf>
- Green, L. C., Wagner, D. A., Glogowski, J., Skipper, P. L., Wishnok, J. S., & Tannenbaum, S. R. (1982). Analysis of Nitrate, Nitrite, and [15N] Nitrate in Biological Fluids. *Analytical Biochemistry*, 126(1), 131-138. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(82\)90118-X](https://doi.org/10.1016/0003-2697(82)90118-X)
- Iamarino, L. Z., Oliveira, M. da C. de, Antunes, M. M., Oliveira, M. de, Rodrigues, R. O., Zanin, C. I. de C. B., Schimile, M., & Lima, A. A. de L. (2015). Nitrito e nitratos em produtos cárneos enlatados e/ou embutidos. *Gestão em Foco*, 7, 246–251. https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2018/06/22nitritos_nitratos.pdf
- Iammarino, M., di Taranto, A., & Cristino, M. (2013). Endogenous levels of nitrites and nitrates in wide consumption foodstuffs: Results of five years of official controls and monitoring. *Food Chemistry*, 140(4), 763–771. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.10.094>
- Lima, L. R. A de, & Gallas, F. R. R. B. G. (2017). Metahemoglobinemia durante a utilização de óxido nítrico em criança submetida a transplante cardíaco: relato de caso. *Revista de Medicina*, 96(2), 125-130. <https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v96i2p125-130>
- Melo, S. A. S., Trovó, G. A., Bautitz, I. R., & Nogueira, R. F. P. (2009). Degradação de fármacos residuais por processos oxidativos avançados. *Química Nova*, 32(1), 188–197. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422009000100034>
- Miranda, K. M., Espey, M. G., & Wink, D. A. (2001). A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. *Nitric Oxide - Biology and Chemistry*, 5(1), 62–71. <https://doi.org/10.1006/niox.2000.0319>