

Oxidação de fármacos por cloro e formação de subprodutos em águas naturais

Oxidation of pharmaceuticals by chlorine and formation of by-products in natural waters




• **Data de entrada:**
26/02/2020




• **Data de aprovação:**
12/08/2020

Brígida Prieto de Souza¹ | Amanda de Vasconcelos Quaresma² | Diego Roberto Souza Lima³ |
Marys Lene Braga Almeida^{4*} | Robson José de Cássia Franco Afonso² |
Sérgio Francisco de Aquino² | Marcelo Libânio⁴

DOI: <https://doi.org/10.36659/dae.2022.009>

ORCID ID

Souza BP  <https://orcid.org/0000-0002-7918-3617>
Quaresma AV  <https://orcid.org/0000-0001-6314-6208>
Lima DRS  <https://orcid.org/0000-0003-0897-0151>

Almeida MLB  <https://orcid.org/0000-0002-2061-1613>
Afonso RJCF  <https://orcid.org/0000-0003-1940-3304>
Aquino SF  <https://orcid.org/0000-0001-6058-3218>
Libânio M  <https://orcid.org/0000-0002-0978-7474>

Resumo

Neste estudo foi avaliada a remoção de sulfametoxazol, diclofenaco e 17 β -estradiol em água natural por meio da oxidação com cloro. As concentrações iniciais dos microcontaminantes, bem como o tempo após a aplicação do cloro, apresentaram diferenças significativas na remoção dos compostos de interesse. As águas naturais foram submetidas ao tratamento por clarificação seguido da pós-cloração, e os resultados revelaram que a melhor eficiência de remoção, com dosagem de cloro de 2,0 mg.L⁻¹ foi da ordem de 58%, 54% e 67% para diclofenaco, 17 β -estradiol e sulfametoxazol, respectivamente. O aumento da dose de cloro (3,0 mg.L⁻¹), para tempo de contato de 60 min, não resultou em maior remoção dos microcontaminantes (69% para diclofenaco, 49% para 17 β -estradiol e 9,4% para sulfametoxazol). A formação de subprodutos foi observada para os microcontaminantes sulfametoxazol e 17 β -estradiol, e não evidenciada para o diclofenaco, o qual apresentou um dos maiores valores de remoção por meio da oxidação com o cloro.

Palavras-chave: Fármacos. Cloração. Subprodutos de desinfecção. Tratamento de água.

Abstract

In this study, the removal of sulfamethoxazole, diclofenac and 17 β -estradiol in natural water was evaluated by means of oxidation with chlorine. The initial concentrations of microcontaminants, as well as the initial times and the time after of chlorine application, showed significant differences in the removal of the target compounds. The natural waters were subjected to treatment by clarification followed by post-chlorination and the results revealed that the best removal efficiency, with chlorine dosage of 2.0 mg.L⁻¹ was on the order of 58%, 54% and 67% for diclofenac, 17 β -estradiol and sulfamethoxazole, respectively. The increase in the chlorine dose (3.0 mg.L⁻¹), for a contact time of 60 min, did not result in greater removal of microcontaminants (69.0% for diclofenac, 49% for 17 β -estradiol and 9.4% for sulfamethoxazole). The formation of by-products was observed for the microcontaminants sulfamethoxazole and 17 β -estradiol. However, it was not evidenced for diclofenac, which presented one of the highest values of removal through the oxidation with chlorine.

Keywords: Optimization. Linear Programming. Water Resources. Modeling. Integrated Analysis. Supply. Reservoirs.

¹ Faculdade Unilago - São José do Rio Preto - São Paulo - Brasil.

² Universidade Federal de Ouro Preto - Ouro Preto - Minas Gerais - Brasil.

³ Faculdade Santa Rita - Conselheiro Lafaiete - Minas Gerais - Brasil.

⁴ Universidade Federal de Minas Gerais - Belo Horizonte - Minas Gerais - Brasil.

* **Autora correspondente:** marysliz@yahoo.com.br.

1 INTRODUÇÃO

A crescente preocupação com a preservação ambiental tem incluído também a presença de desreguladores endócrinos, amplamente dispersos nos corpos hídricos e outros ambientes. Os produtos farmacêuticos, androgênios e estrogênios (naturais e sintéticos), pesticidas, detergentes e químicos industriais estão entre as principais classes dos desreguladores endócrinos. Alguns desses compostos, quando descartados nos corpos d'água, provocam, além dos efeitos de genotoxicidade, aumento da resistência de bactérias patogênicas, características que lhes permitem integrar o grupo dos denominados microcontaminantes emergentes. Evidências clínicas e estudos epidemiológicos sugerem riscos elevados para distúrbios endócrinos, metabólicos, reprodutivos e câncer (VILELA, BASSIN e PEIXOTO, 2018; GIULIVO et al., 2016).

Os produtos farmacêuticos, por serem largamente utilizados pela população, ocorrem com elevada frequência nos esgotos sanitários e, consequentemente, nas águas superficiais. A ocorrência de fármacos e desreguladores endócrinos em potenciais mananciais de abastecimento, principalmente nos países em desenvolvimento, dá-se pela baixa cobertura na coleta dos esgotos e pela ineficiência das tecnologias convencionais de tratamento de águas residuárias na remoção da maioria desses microcontaminantes, principalmente aqueles que apresentam maior polaridade.

Os contaminantes orgânicos farmacêuticos incluem os analgésicos, reguladores lipídicos, antibióticos, diuréticos, anti-inflamatórios, antisépticos, beta-bloqueadores, antimicrobianos, produtos metabólitos e de transformação. Tais contaminantes podem afetar a qualidade da água de consumo e a saúde humana e, no caso específico dos antibióticos, induzir o desenvolvimento de genes de resistência e de bactérias resistentes (as denominadas superbactérias) no ambiente (AHMED et al., 2016). Apesar de as concentrações

de contaminantes orgânicos farmacêuticos serem geralmente muito baixas em ambientes aquáticos, da ordem de ng L^{-1} , esses compostos podem ser reativos a organismos não-alvo e pseudopersistentes devido à descarga contínua, e causadores de danos aos corpos d'água (RUHÍ et al., 2015; HU, WANG e HSIEH, 2015).

Dos fármacos comumente encontrados nos corpos d'água, assumem eminente relevância — pelo uso extensivo no Brasil e nos países em desenvolvimento — o antibiótico sulfametoxazol (SMX) e os anti-inflamatórios não esteroides, especialmente o diclofenaco (DCF). O SMX encontra-se inalterado na urina em concentrações da ordem de 10% a 30% em relação à quantidade inicial. Por outro lado, aproximadamente 65% da dose administrada de DCF é eliminada na urina, sendo 50% na forma de metabólitos e 15% na forma inalterada (ALDER et al., 2006).

Os estrogênios são os principais hormônios sexuais femininos e desempenham papel importante nos sistemas reprodutivos e não-reprodutivos. O 17β -estradiol (E2), usado como ingrediente ativo em pílulas anticoncepcionais e em outras drogas administradas durante a menopausa, parece ser a causa mais provável de efeitos de desregulação endócrina observados em peixes em diversos locais (FERNANDÉZ et al., 2017; JIANG et al., 2016). Estudos indicam a relação dos desreguladores endócrinos com o aparecimento de anormalidades reprodutivas em animais e associadas à diminuição de espermatozoides em humanos expostos a estes compostos (ROSENFELDT e LINDEN, 2004). Estima-se que valores de excreção diária do E2 em diferentes fases da vida atinjam $600 \mu\text{g}$ (JOHNSON et al., 2000), liberados na urina em concentrações que poderiam afetar a biota aquática.

Alguns estudos têm revelado que tais microcontaminantes orgânicos não são removidos em sua totalidade pelos processos convencionais de clarificação e filtração empregados nas estações

de tratamento de água, demandando a utilização de técnicas complementares para a remoção (LIMA et al., 2014). Pesquisadores reportam que o uso de técnicas avançadas de oxidação (YANG et al., 2017), de adsorção com carvão ativado em pó ou granular (MOURA, RIOS e GALVÃO, 2018; LIMA et al., 2014) ou de separação por membranas (YOON et al., 2010) pode ser promissor na remoção de fármacos e desreguladores endócrinos em águas. Contudo, no Brasil e na significativa maioria das estações de tratamento de água nos países em desenvolvimento, bem como nos desenvolvidos, emprega-se cloro como agente oxidante/desinfetante e em poucas unidades o processo de adsorção ou outra técnica complementar de potabilização. Dessa forma, nas estações convencionais de tratamento, com etapas de clarificação, filtração e desinfecção com cloro, a remoção de fármacos e desreguladores endócrinos dependerá, principalmente, da oxidação química causada pelo agente desinfetante, podendo ser utilizada, nesses casos, a técnica de pré-oxidação, quando a matéria orgânica apresenta-se em baixas concentrações no afluente.

A utilização de oxidantes químicos, antes (como a pré-cloração) ou depois da etapa de filtração (desinfecção clássica), torna-se abordagem viável para degradar, ainda que parcialmente, fármacos e desreguladores endócrinos, haja vista o elevado poder oxidante dos compostos de cloro comumente utilizados na potabilização. Contudo, as unidades de desinfecção das estações de tratamento de água no Brasil foram usualmente projetadas visando a conferir tempo de contato mínimo para a desinfecção por meio da cloração, de acordo com concentração de cloro residual livre, com a temperatura e pH da água, consoante às recomendações do Anexo XX da Portaria de Consolidação nº 05/2017 que dispõe sobre o controle e a vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade. A predominância do HOCl (em relação ao OCl⁻) em valores de pH inferiores a 7,0 con-

correu para as modificações listadas no referido Anexo XX da Portaria de Consolidação nº 05 de 28/09/2017. Nesse contexto, o novo cenário proposto para a desinfecção demanda pesquisas científicas (estudos em escala de bancada ou piloto) de avaliação do impacto das condições de oxidação propostas na remoção de fármacos e desreguladores endócrinos. Exemplificando essa assertiva, para efluente filtrado com pH neutro, temperatura de 20°C e concentração de cloro residual livre da ordem de 1,2 mg.L⁻¹ à saída do tanque de contato, o tempo de detenção recomendado pelo mencionado Anexo XX da Portaria de Consolidação nº 05 de 28/09/2017 reduz-se para 8,0 min. Adicionalmente, a premissa da manutenção de concentração residual de cloro na rede de distribuição dos sistemas de abastecimento de água no Brasil (igualmente adotada na maioria dos países) há de favorecer a formação de subprodutos da oxidação desses microcontaminantes. Pereira (2011) evidenciou a formação e o acúmulo de subprodutos em água contendo estradiol submetida à cloração.

Diante do exposto, o objetivo principal deste trabalho consistiu em avaliar a remoção de três fármacos, representativos das classes dos antibióticos (SMX), dos anti-inflamatórios (DCF) e dos hormônios (E2) em águas naturais por meio da oxidação com cloro aplicado na forma de hipoclorito de sódio. Adicionalmente, avaliaram-se os aspectos cinéticos da oxidação, a formação de subprodutos e a influência das condições operacionais (pH da água de estudo, dose cloro e tempo de contato) na remoção desses microcontaminantes.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Reagentes

Os padrões utilizados para os microcontaminantes avaliados foram da marca Sigma-Aldrich®, E2 (98%), sal de DCF sódico (99,9%) e

SMX (100%). Para o preparo da solução aquosa de fármacos pesou-se a massa dos respectivos padrões objetivando-se inicialmente duas concentrações iniciais teóricas de 0,5 mg.L⁻¹ e 1,0 mg.L⁻¹. Embora tais concentrações sejam bem superiores àquelas normalmente observadas em águas naturais, tal definição visou a permitir a análise dos fármacos e subprodutos de oxidação por injeção direta (sem etapa de extração), em equipamento de cromatografia líquida acoplado a espectrômetro de massas, conforme posteriormente descrito.

O agente oxidante foi preparado a partir de soluções de hipoclorito de sódio (NaOCl) com concentração nominal de 12% de cloro livre. Tal solução foi diluída de forma a se obter soluções aquosas contendo cloro livre nas concentrações iniciais teóricas de 1,0 mg.L⁻¹ a 3,0 mg.L⁻¹. Tais concentrações pautaram-se na rotina operacional de significativa parcela das estações de tratamento de água e nos limites para cloro residual livre na rede de distribuição de 0,2 mg.L⁻¹ a 2,0 mg.L⁻¹ estabelecidos Anexo XX da Portaria de Consolidação nº 05/2017 (BRASIL, 2017).

A concentração de cloro livre foi determinada pelo método colorimétrico padrão (APHA/AWWA/WEF, 2005) que envolve a adição de N, N-dietil-p-fenileno diamina (DPD) e o uso de espectrofotômetro com leitura da absorbância em 515 nm. O limite de detecção de cloro pelo referido método foi determinado em 0,05 mg.L⁻¹ utilizando o espectrofotômetro Aaker Sp-220. Para neutralização do cloro residual, interrompendo assim o processo de oxidação durante o preparo e armazenamento das amostras,

foi utilizada solução de tiosulfato de sódio (Na₂S₂O₃.5H₂O) na concentração de 0,1 mol.L⁻¹, padronizada de acordo com o método titulométrico do iodeto de potássio (KI).

Nos testes de avaliação da influência do pH na eficiência de remoção dos microcontaminantes, ajustou-se o valor do pH (para valores de 4, 7 e 12, em função dos valores de pKa dos fármacos e das espécies de cloro dissolvidas) com soluções de 0,1 mol.L⁻¹ de ácido clorídrico (HCl) ou hidróxido de sódio (NaOH).

2.2 Ensaios de Clarificação e Cloração

Sabendo-se que nas estações de tratamento de água parcela significativa das partículas suspensas e dissolvidas remanescentes à clarificação é comumente removida pela filtração, estudos de desinfecção com águas naturais de baixa turbidez tendem a melhor representar o que se sucede em escala real. Desta forma, na etapa de clarificação foram utilizadas as condições otimizadas por LIMA et al. (2014) para remoção de turbidez de água natural (aproximadamente 10 uT), com cloreto de polialumínio como coagulante primário e hidróxido de sódio como alcalinizante. Os parâmetros otimizados resultantes dos ensaios de clarificação em equipamento de *Jar Test*, apresentados na Tabela 1, verificam-se comumente nas unidades de mistura rápida, de floculação e de sedimentação integrantes das estações de tratamento. Cabe salientar que os jarros de acrílico do equipamento de *Jar Test* foram substituídos por jarros de vidro para minimizar a adsorção dos fármacos às paredes.

Tabela 1 - Condições otimizadas da clarificação da água de estudo.

Coagulação			Floculação		Sedimentação	
Dose ótima (mg/L)	pH	Tempo de mistura rápida (s)	Gradiente de velocidade de mistura rápida (s ⁻¹)	Tempo de floculação (min)	Gradiente de velocidade de floculação (s ⁻¹)	Velocidade de sedimentação (cm.min ⁻¹)
4,0	7,1 ± 0,1	15	600 ± 20	10	35 ± 5	2,0

A solução fortificada com os três microcontaminantes, com as mencionadas concentrações teóricas de 0,5 mg.L⁻¹ e 1,0 mg.L⁻¹, era preparada nos jarros de vidro de 2,0 L utilizando como solvente a água natural com turbidez ~10 uT. Precedendo a aplicação do coagulante e do alcalinizante, determinavam-se pH, temperatura, turbidez e condutividade elétrica da água natural contendo os microcontaminantes. Em seguida aplicavam-se o coagulante e o alcalinizante nos tempos estabelecidos e filtrava-se a vácuo (membrana de nylon, com abertura nominal de poro de 0,45 µm) a amostra ao final da etapa de clarificação. O filtrado era então submetido à cloração visando a simular com maior fidedignidade o que se sucede nos tanques de contato das estações de tratamento de água.

A desinfecção era realizada em jarros de vidro de 2,0 L, sob agitação em equipamento de *Jar Test* com gradiente de velocidade $120 \pm 10 \text{ s}^{-1}$, de forma a garantir mistura completa do conteúdo do jarro. O cloro era aplicado na dose estabelecida (2,0 mg.L⁻¹ e 3,0 mg.L⁻¹) e assim iniciava-se o ensaio de oxidação com cada fármaco isoladamente. A magnitude do gradiente de velocidade visou a representar ampla gama de equipamentos de *Jar Test* passíveis de conferir à massa líquida menor grau de agitação, tornando possível a reprodutibilidade dos ensaios em outras circunstâncias. Como a desinfecção na maioria das estações sucede a etapa de filtração, a possibilidade de significativa sedimentação de partículas praticamente inexistente. Dessa forma, gradientes de velocidade superiores a 50 s^{-1} haverão de cumprir a função de favorecer a adequada dispersão do desinfetante à massa líquida.

A coleta de amostras realizava-se assim que o cloro era aplicado (tempo inicial) e nos cinco tempos pré-estabelecidos (5 min, 15 min, 30 min, 45 min e 60 min) para posterior determinação do pH, das concentrações do fármaco e do cloro residual livre utilizando o método DPD. Cada frasco de coleta continha tiosulfato de só-

dio para consumo do cloro residual e interrupção da oxidação. A determinação da quantidade de tiosulfato adicionada realizava-se a partir do conhecimento do cloro residual livre no momento da coleta e do coeficiente estequiométrico da reação entre os íons hipoclorito e o tiosulfato.

A análise de cloro residual e a adição de tiosulfato aos frascos realizava-se em até 2 min após a coleta, tempo aproximadamente igual para todas as condições testadas. Dessa forma, o tempo para a adição do tiosulfato menor que 2 min poderia apresentar maior relevância, principalmente para o menor tempo de contato avaliado (5 min). Para os demais tempos de contato (maior ou igual a 15 min), o tempo despendido para a adição do tiosulfato adquire menor relevância na oxidação dos microcontaminantes.

2.3 Análises Cromatográficas e de Espectrometria de Massas

Foram coletados volumes de 10 mL para todas as amostras, filtradas em filtro millipore com membrana de 0,45 µm. A etapa de extração do analito não foi realizada, pois as concentrações dos microcontaminantes variaram em torno de 50 µg.L⁻¹ a 1000 µg.L⁻¹, permitindo assim a análise por injeção direta (sem etapa de extração) no aparelho cromatográfico.

As amostras eram transferidas para vials com capacidade de 1,5 mL e colocadas no amostrador automático do equipamento HPLC. O cromatógrafo líquido utilizado era equipado com sistema binário de bombas (modelo LC-30 AD Shimadzu) e amostrador automático (modelo SIL 30 AC – Shimadzu). O espectrômetro de massas (Shimadzu LC/IT/TOF) dispunha de dois analisadores de massa em série: um capturador de íons (ion trap, IT), seguido por um tempo de voo (time offlight, TOF) que confere alta sensibilidade e resolução na obtenção de espectros. A fonte de ionização avaliada nesse estudo foi por eletronebulização (electrosprayionization, ESI).

Para separação cromatográfica utilizou-se a coluna cromatográfica Kinetex C18 (50 x 3,0 mm; 2,6 μm – Phenomenex) com temperatura do forno a 40°C. O tempo de corrida inicial foi de 20 min e o volume de amostra injetado de 10 μL . A fase aquosa continha hidróxido de amônia 3,5 mM em ambas as fases e metanol na fase orgânica. O método analítico de quantificação foi desenvolvido e validado por RODRIGUES (2012).

2.4 Análises Estatísticas

As análises estatísticas foram efetuadas com o auxílio do software BioEstat5.0 a fim de constatar diferenças significativas entre as eficiências de remoção dos fármacos a partir dos tempos de contato e das doses de cloro. Por meio do teste de normalidade de Shapiro-Wilk foi possível observar se os resultados obtidos seguiram distribuição paramétrica (normal) ou não-paramétrica (não-normal). Quando os testes preliminares apontavam para distribuição normal dos dados foi realizada a análise de variância, avaliando-se dois critérios, seguida do teste t de Student (blocos). Em contrapartida, para distribuição não-normal, os dados foram submetidos aos testes

de ANOVA Kruskal-Wallis, de Student-Newman e de Mann-Whitney. As comparações dos dados realizaram-se por meio dos p-valores obtidos, sendo que para p-valor $\leq 0,05$ a hipótese de igualdade entre os resultados comparados foi rejeitada no nível de confiança de 95%.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Dose de Cloro de 2,0 mg.L⁻¹

A etapa de clarificação, realizada nas condições otimizadas por Lima et al. (2014), não apresentou resultados de mesma magnitude em termos de remoção de turbidez, ainda que satisfatórios (turbidez remanescente = 4,1 uT). Realizaram-se ensaios de oxidação com a água natural, após a clarificação da mesma, com concentração teórica de 500 $\mu\text{g.L}^{-1}$ para cada microcontaminante (SMX, DCF e E2) e dose de cloro de 2,0 mg.L⁻¹. Na Tabela 2 apresentam-se os valores reais (medidos no tempo zero) da concentração inicial de cada microcontaminante, tempo ótimo de contato (que resultou em menor concentração residual), o residual dos três fármacos estudados e a maior eficiência de remoção obtida.

Tabela 2 - Concentrações iniciais e residuais mínimas dos microcontaminantes em água filtrada para dose de 2,0 mg.L⁻¹ de cloro e tempo ótimo de contato.

Fármaco	Concentração inicial medida ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	Tempo ótimo de contato (min)	Menor concentração residual ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	Maior eficiência de remoção (%)
SMX	635	60	237	62,7
DCF	259	60	110	57,5
E2	43	45	20	53,5

Na Tabela 3 podem ser observadas as características da água antes e após a clarificação e cloração. É possível notar que a condutividade au-

mentou na etapa de cloração devido à produção de íons sódio em razão da dissolução do hipoclorito de sódio.

Tabela 3 - Variáveis analisadas antes/após o tratamento de clarificação e após a cloração.

Características da Água	Antes/Clarificação	Após/Clarificação	Após/Cloração
Condutividade (mS cm^{-1})	176 \pm 1,0	222 \pm 1,2	245 \pm 1,4
pH	7,22 \pm 0,1	7,46 \pm 0,1	7,3 \pm 0,1
Temperatura (°C)	23,4 \pm 0,2	21,1 \pm 0,2	20,3 \pm 0,2
Turbidez (uT)	10,27 \pm 0,7	4,7 \pm 0,3	4,2 \pm 0,1

Na Fig. 1 pode ser observada a eficiência da cloração na remoção dos três fármacos após a clarificação.

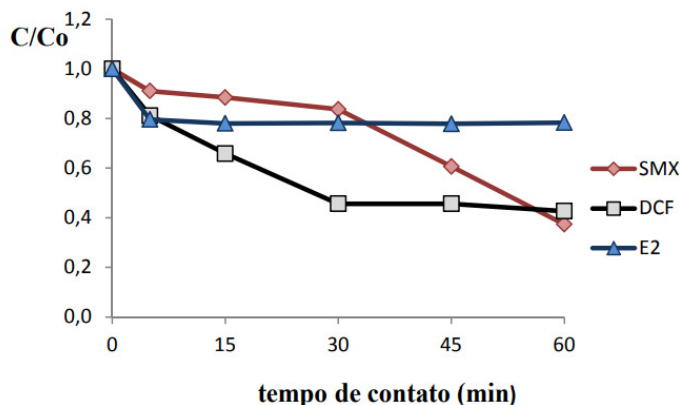


Figura 1 - Remoção dos microcontaminantes por cloração a dose de 2,0 mg.L⁻¹ após clarificação e pH 7,3

Os resultados expostos na Fig. 1, obtidos à temperatura de $20,3 \pm 0,1^\circ\text{C}$, remetem às mencionadas premissas do Anexo XX da Portaria de Consolidação nº 05/2017 (Brasil, 2017) para desinfecção. Considerando-se o mencionado tempo de contato recomendado ($\approx 8,0$ min e pH inferior a 8,0), nas condições dos ensaios — usuais para significativa parcela das estações de tratamento —, verificou-se oxidação inferior a 20% dos microcontaminantes estudados.

Compararam-se as eficiências de remoção dos três microcontaminantes nos tempos de contato de 0 a 60 min, a fim de verificar diferenças estatisticamente significativas entre o tempo e as concentrações dos microcontaminantes. Os resultados do F-teste mostraram-se significativos para o tempo de contato ($F = 5,3345$ e $p = 0,0123$), o que não ocorreu com a concentração dos fármacos ($F = 3,4346$ e $p = 0,0724$). Verificaram-se diferenças significativas na remoção dos fármacos entre os tempos de contato 0 e 15 min, 0 e 30 min, 0 e 45 min, 0 e 60 min, 5 e 45 min, 5 e 60 min e 15 e 60 min. Desta forma, para dose de cloro de $2,0 \text{ mg.L}^{-1}$, pode-se afirmar que as concentrações iniciais dos fármacos estudados não influenciaram significativamente na remoção, ao contrário dos tempos de contato.

3.2 Formação de Subprodutos

As amostras coletadas durante o ensaio apresentado na Tabela 2 foram submetidas à análise por LC/MS para avaliar eventual formação de subprodutos reportados na literatura para cada um dos fármacos e hormônio estudados. Na Tabela 4 estão listados os subprodutos reportados na literatura para os fármacos estudados. As relações massa/carga (m/z) características de cada subproduto foram então utilizadas para pesquisar, no espectro de massas obtido, a presença de tais íons nas amostras submetidas à cloração.

Tabela 4 - Fórmulas moleculares dos subprodutos reportados na literatura para os fármacos SMX, DCF e E2.

Fármaco Precursor	Fórmula molecular do subproduto	m/z do subproduto identificado neste estudo
SMX	$\text{C}_6\text{SN}_2\text{O}_2\text{H}_8$	173,0379 modo positivo
SMX	$\text{C}_6\text{SNO}_3\text{H}_7$	174,0219 modo positivo
DCF	$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{NCl}_3$	*
DCF	$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ONCl}_3$	*
DCF	$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{NCl}_2$	*
E2	$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ClO}_2$	305,1314 modo negativo
E2	$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{Cl}_3\text{O}_3$	389,0484 modo negativo

*Não foram encontrados no modo positivo ou negativo

3.3 Subprodutos do Sulfametoxazol

Bastos (2012) identificou dois subprodutos da fotólise do SMX ($C_6SN_2O_2H_8$ - sulfanilamida e $C_6SNO_3H_7$ - ácido sulfanílico), os quais foram pesquisados nas amostras analisadas nos tempos de 0, 30 e 60 min. Os resultados para a dose de cloro em $2,0 \text{ mg.L}^{-1}$ são apresentados nas Fig. 2a, 2b e 2c.

De acordo com o cromatograma apresentado nas Fig. 2a, 2b e 2c, o subproduto (cor verde) de m/z 173.0374 (sulfanilamida no modo positivo) já estava formado assim que o ensaio foi iniciado. O subproduto observado, de acordo com Bastos (2012), foi formado por meio da fotólise; sendo assim, acredita-se que isso tenha ocorrido devido ao fato de a solução ficar exposta à luz ambiente. Tal fenômeno ajuda a explicar a dife-

rença entre a concentração teórica e a medida no início (tempo zero) dos ensaios. A concentração do subproduto encontrada é de $62,12 \text{ } \mu\text{g.L}^{-1}$ imediatamente após a aplicação do cloro, para 30 min de $62,26 \text{ } \mu\text{g.L}^{-1}$ e ao final do ensaio (60 min) a concentração se reduz para $59,93 \text{ } \mu\text{g.L}^{-1}$. Desta forma, comprova-se que a espécie oxidante (HOCl) degradou também o subproduto. O segundo subproduto identificado por Bastos (2012), ácido sulfanílico (m/z 174,0307), foi encontrado na concentração de $90,56 \text{ } \mu\text{g.L}^{-1}$ para o tempo de 60 min. Como nos tempos de amostragem de 30 min e 45 min o ácido sulfanílico não havia sido formado, reforça-se a ideia de que tempos de contato menores que 60 min possam favorecer a remoção do SMX como apresentado (62,64%) e gerar pequena quantidade ou mesmo não formar tais subprodutos.

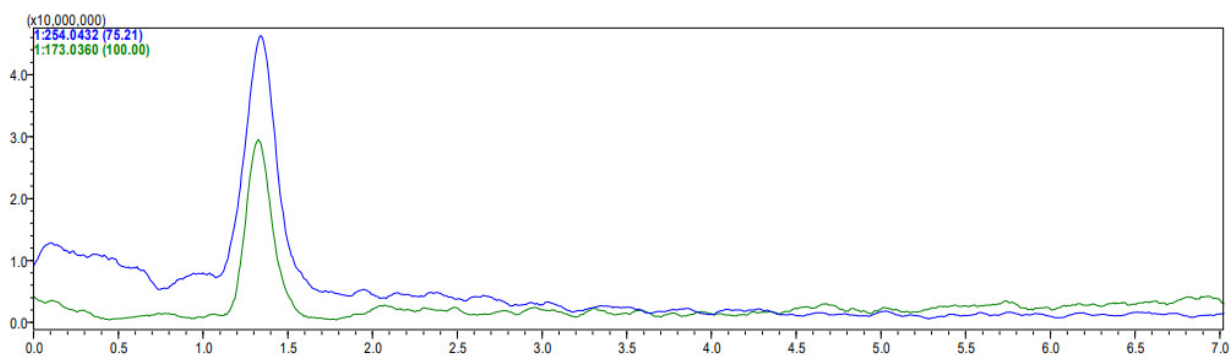


Figura 2a - Espectros de massa do SMX e subproduto no início do experimento (tempo zero)

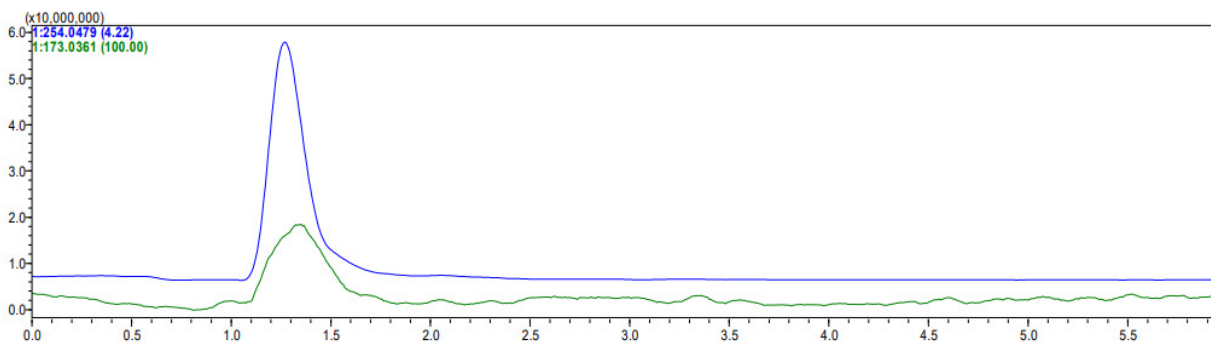


Figura 2b - Espectros de massa do SMX e subproduto no tempo de 30 min

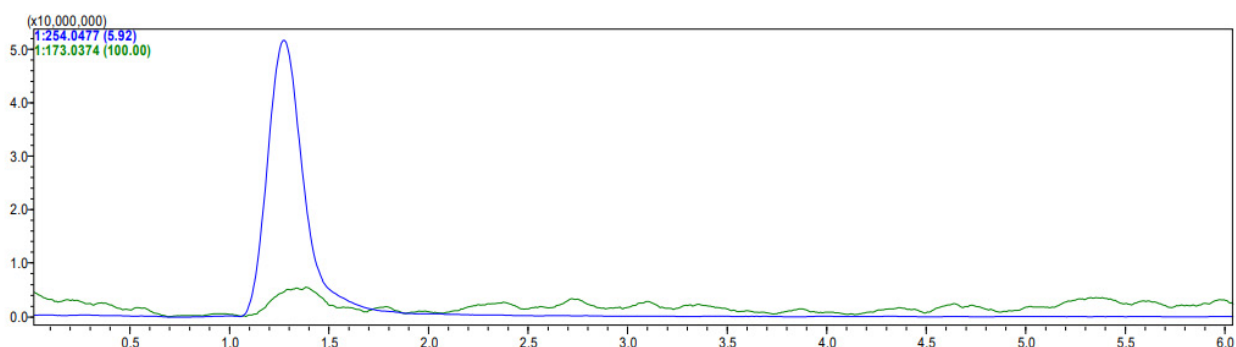


Figura 2c - Espectros de massa do SMX e subproduto no tempo de 60 min

3.4 Subprodutos do Diclofenaco

O primeiro subproduto do DCF investigado foi o $C_{14}H_{10}O_2NCl_3$, tanto em modo positivo ($m/z = 329.9850$) como em modo negativo ($m/z = 327.9704$). Os tempos avaliados também foram de 0, 30 e 60 min, e não foi identificada formação desse subproduto durante os ensaios de cloração. Da mesma forma, o segundo subproduto, $C_{13}H_{10}ONCl_3$, também foi investigado em modo positivo ($m/z = 301.9901$) e em modo negativo ($m/z = 299.9755$), e não apresentou formação nos mesmos três tempos de oxidação. Por fim, o terceiro subproduto, $C_{14}H_{11}O_3NCl_2$, que também foi investigado em modos positivo ($m/z = 312.0189$) e negativo ($m/z = 310.0043$), não foi formado ou acumulou-se nos tempos de 0, 30 e 60 min.

Como as maiores remoções pela oxidação com o cloro foram obtidas para o DCF, tais resultados sugerem que tal contaminante foi oxidado completamente, sem levar à acumulação de subprodutos, ou ainda que os subprodutos formados estavam em concentração inferior ao limite de detecção do método analítico.

3.5 Subprodutos do Estradiol

Pereira (2011) identificou oito subprodutos referentes à oxidação do E2 com cloro, dois destes encontrados neste estudo. Para o primeiro, de fórmula molecular $C_{18}H_{23}ClO_2$ e m/z 306.124, no

tempo de contato inicial, ou seja, após a aplicação do cloro, não houve formação desse subproduto. Para o tempo de contato de 30 min, a concentração gerada foi estimada em $20,41 \mu\text{g.L}^{-1}$, e para o tempo de 60 min em $20,67 \mu\text{g.L}^{-1}$. Pereira (2011) comparou duas concentrações iniciais de E2, uma de 10 mg.L^{-1} e a outra de 500 ng.L^{-1} e confirmou que os subprodutos são formados nas duas concentrações distintas.

O segundo subproduto ($C_{18}H_{21}Cl_3O_3$), com m/z 389.0333, não se formou após a aplicação do cloro, atingindo concentração de $20,07 \mu\text{g.L}^{-1}$ no tempo de 30 min, permanecendo estável ($20,57 \mu\text{g.L}^{-1}$) após 60 min em contato com o cloro. Embora o aumento observado na formação desse subproduto tenha sido baixo, não se sabe sobre sua toxicidade, o que demanda ensaios toxicológicos para permitir a consecução de análise de risco da exposição humana à água contendo tais compostos.

3.6 Dose de Cloro de $3,0 \text{ mg.L}^{-1}$

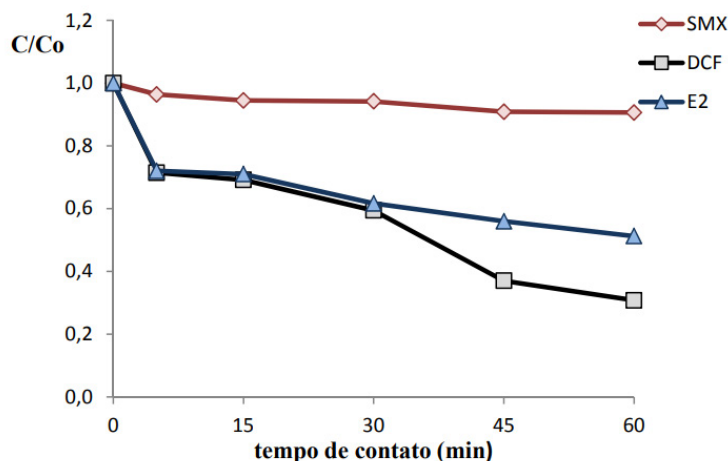
Similarmente, realizou-se ensaio de oxidação com dose de $3,0 \text{ mg.L}^{-1}$ de cloro e concentração teórica de $500 \mu\text{g.L}^{-1}$ para cada microcontaminante (SMX, DCF e E2). Da mesma forma, na Tabela 5 apresentam-se os valores reais de cada concentração inicial e residual dos fármacos, o melhor tempo de contato e a maior eficiência de remoção observada.

Tabela 5 - Concentrações reais e residuais mínimas dos microcontaminantes em água natural para dose de 3,0 mg.L⁻¹ de cloro e tempo ótimo de contato.

Fármaco	Concentração inicial medida (µg.L ⁻¹)	Tempo ótimo de contato (min)	Menor concentração residual (µg.L ⁻¹)	Maior eficiência de remoção (%)
SMX	65	60	59	9,2
DCF	76	60	23	69,7
E2	49	60	25	48,9

Apresenta-se na Fig. 3 o decaimento temporal devido à oxidação para cada microcontaminante. O SMX apresentou remoção de apenas 9,4% referente à concentração de 3,0 mg.L⁻¹ de cloro, que pode ser creditada à não dissolução completa do fármaco e a possíveis interferentes na água natural, como a matéria orgânica. O residual de cloro encontrado neste trabalho foi de 1,7 mg.L⁻¹,

também condizente com o estipulado pelo Anexo XX da Portaria de Consolidação nº 05/2017, que estabelece até no máximo 2,0 mg.L⁻¹ de cloro residual livre em qualquer ponto do sistema de abastecimento. Em relação à demanda de cloro, esta, conforme está explicitada na página 10, também decorre da presença de interferentes na água natural.

**Figura 3** - Redução temporal da concentração dos microcontaminantes devido à oxidação com cloro (3,0 mg.L⁻¹) e pH em 7,3.

O DCF apresentou remoção máxima superior à do SMX, atingindo 69,2% no tempo de 60 min. Rigobello (2012), em tratamento com filtração em areia e pós-cloração, obteve remoção da ordem de 35% após 30 min de contato com dose de 5,0 mg.L⁻¹ de cloro e concentração inicial de 1,046 µg.L⁻¹ de DCF em pH 7,45. Também foi realizada por este autor análise de formação de subprodutos e detectado clorofórmio (CHCl₃) - conhecido subproduto da desinfecção com cloro, na etapa de pós-cloração.

O estradiol apresentou remoção intermediária de 48,8% também no tempo de 60 min. Estudo de cloração realizado por Pereira (2011) apontou remoção superior a 90% com tempos de contato de 10 min e 30 min, doses de 0,5 mg.L⁻¹ e 2,0 mg.L⁻¹ de cloro, e concentrações iniciais de 1,0 µg.L⁻¹ a 100 µg.L⁻¹ de E2.

Em contexto semelhante, estudo realizado para os mesmos microcontaminantes em água destilada apontou que não houve diferença significativa entre a dose de cloro aplicada para os fármacos.

cos SMX e E2, porém para o DCF a dose aplicada de 3,0 mg.L⁻¹ influenciou significativamente na sua oxidação (SOUZA et al., 2018).

Compararam-se as eficiências de remoção (%) dos três microcontaminantes estudados nos tempos de contato de 0 a 60 minutos, conforme observado na Tabela 6, a fim de verificar diferenças significativas entre o tempo e as concentrações de fármacos estudadas.

Tabela 6 - Resultados (p-valores) dos testes de hipóteses das médias da concentração dos microcontaminantes (tratamento) versus tempo (blocos) na eficiência de remoção.

Comparação	
Tratamento (microcontaminantes)	F (tratamentos) 14,2822
	P (tratamentos) 0,0015
Blocos (tempos de contato)	F (blocos) 5,4701
	P (blocos) 0,0114

O resultado encontrado para o F-teste é significativo entre blocos (F = 14,2822 e p = 0,0015) e os tratamentos (F = 5,4701 e p = 0,0114). A comparação entre as médias dos blocos mostrou diferenças significativas entre os tempos 0 e 5 min, 0 e 15 min, 0 e 30 min, 0 e 45 min, 0 e 60 min, 5 min e 60 min, e 15 min e 60 min. Assim, rejeita-se a hipótese de nulidade entre os blocos e entre os tratamentos, confirmando que as concentrações de fármacos e os tempos de contato iniciais influenciaram de maneira significativa na remoção dos microcontaminantes.

O tratamento estatístico também foi realizado para confirmar se a dose aplicada influenciaria de maneira significativa na eficiência de remoção, conforme mostrado na Tabela 7.

Tabela 7 - Resultados (p-valores) dos testes de hipótese das médias de remoção dos microcontaminantes utilizando doses distintas de cloro.

Comparação	SMX	DCF	E2
2.0 mg.L ⁻¹ x 3.0 mg.L ⁻¹	0,0961	0,8737	0,1217

Os resultados estatísticos apresentados na Tabela 8 confirmam que as doses de cloro aplicadas não apresentaram diferenças significativas na remoção dos microcontaminantes estudados.

Tabela 8 - Resultado (p-valores) das médias de remoção dos microcontaminantes entre os blocos (tempo).

Teste t (LSD)	T	(p)
Médias (1 e 2) =	1,558	0,1503
Médias (1 e 3) =	2,185	0,0537
Médias (1 e 4) =	2,986	0,0136
Médias (1 e 5) =	3,744	0,0038
Médias (1 e 6) =	4,578	0,001
Médias (2 e 3) =	0,628	0,5442
Médias (2 e 4) =	1,428	0,1837
Médias (2 e 5) =	2,186	0,0536
Médias (2 e 6) =	3,020	0,0129
Médias (3 e 4) =	0,800	0,442
Médias (3 e 5) =	1,559	0,1501
Médias (3 e 6) =	2,392	0,0378
Médias (4 e 5) =	0,758	0,4659
Médias (4 e 6) =	1,592	0,1424
Médias (5 e 6) =	0,834	0,4239

4 CONCLUSÕES

A partir da revisão da literatura e da análise dos resultados experimentais, é possível concluir que:

Conforme esperado, as remoções (percentuais) dos três microcontaminantes em água natural foram afetadas, provavelmente, pela presença de interferentes, como sólidos suspensos ou dissolvidos. Pode também ter ocorrido a própria oxidação dos subprodutos formados pelo cloro, possibilitando, assim, a remoção mais significativa dos microcontaminantes estudados. Em semelhante contexto, maiores concentrações dos microcontaminantes associaram-se a maiores massas dos mesmos oxidadas pela ação do cloro.

ii) Para as condições da desinfecção estabelecidas pelo padrão de potabilidade vigente, as remoções apresentaram-se da ordem de 58% para o DCF, 54% para o E2 e 67% para o SMX;

iii) A análise estatística apontou que a dose de cloro de 3,0 mg.L⁻¹ não apresentou diferenças significativas na remoção dos microcontaminantes comparada à dose de 2,0 mg.L⁻¹, com exceção do diclofenaco;

iv) A formação de subprodutos já discutida por outros pesquisadores foi observada para os microcontaminantes SMX e E2, não apresentando formação para o DCF, o qual apresentou um dos maiores valores de remoção por meio da oxidação com o cloro.

5 AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelas bolsas vinculadas à pesquisa; à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), no contexto do Programa Nacional de Cooperação Acadêmica (Procad), Processo 218/2007; à Financiadora de Estudos e Projetos (Finep), no contexto do Edital Saneamento e Habitação; e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), no contexto do Programa Pesquisador Mineiro.

6 CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Metodologia: Souza BP, Lima DRS, Afonso RJCF; **Investigação:** Souza BP, Quaresma AV; **Redação Primeira versão:** Souza BP, Libânio, M, Aquino SF e Almeida MLB; **Redação Revisão & Edição:** Souza BP, Libânio, M, Aquino SF e Almeida MLB; **Recursos:** Souza BP; **Supervisão:** Libânio, M.

7 REFERÊNCIAS

AHMED, M.B.; ZHOU, J.L.; NGO, H.H.; GUO, W.; THOMAIDIS, N.S.; XU, J. Progress in the biological and chemical treatment technologies for emerging contaminant removal from wastewater: A critical review. *Journal of Hazardous Materials*, v.323, p.274-298, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2016.04.045>

ALDER, AC; BRUCHET, A; CARBALLA, M; CLARA, M; JOSS, A; LÖFFLER, D; MCARDELL, CS; MIKSCH, K; OMIL, F; TUHKANEN, T; TERNES, T.A. Consumption and occurrence. TERNES, T.A., JOSS, A. (Ed.) *Human Pharmaceuticals, Hormones and Fragrances – The Challenge of Micropollutants in Urban Water Management*. IWA Publishing, London, p. 1476-1777, 2006. ISBN 13: 9781843390930.

APHA; AWWA; WEF – American Public Health Association; American Water Works Association; Water Environment Federation. *Standard methods for the examination of water and wastewater*. 21st ed. Washington, D.C.: American Public Health Association, 2005.

BASTOS, R.V. **Estudo da degradação do antibiótico sulfametoxazol em solução aquosa por fotólise**. 98f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química), Escola Politécnica da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Normas e padrão de potabilidade da água destinada ao consumo humano. Portaria 2914. Brasília, 2017.

FERNANDÉZ, L., LOUVADO A., ESTEVES, V.I., GOMES, N.C.M., ALMEIDA, A.; CUNHA, A. Biodegradation of 17β-estradiol by bacteria isolated from deep seabed sediments in aerobic and anaerobic media. *Journal of Hazardous Materials*, v.323, p. 359-366, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2016.05.029>

GIULIVO, M.; ALDA, M.L.; CAPRI, E.; BARCELÓ, D. Human exposure to endocrine disrupting compounds: their role in reproductive systems, metabolic syndrome and breast cancer. A review. *Environ. Research*, v.151, p. 251-264, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.07.011>

HU C.L.; WANG, W.F.; HSIEH, Y.H. Study on 17β-estradiol (E2) removal in wastewater by continuous-flow advanced treatment and economic benefit evaluation. *Journal of Chemical Engineering of Japan*, v. 48, p. 458-462, 2015. <https://doi.org/10.1252/jcej.14we282>

JIANG, L.H.; LIU, Y.G.; ZENG, G.M.; XIAO, F.Y.; HU, X.J.; HU, X.; WANG, H.; LI, T.T.; ZHOU, L.; TAN, X.F. Removal of 17β-estradiol by few-layered graphene oxide nanosheets from aqueous solutions: External influence and adsorption mechanism. *Chemical Engineering Journal*, v. 284, p. 93-102, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2015.08.139>

JOHNSON, A C; BELFROID, A; DI CORCIA, A. Estimating steroid estrogen inputs into activated sludge treatment works and observations on their removal from the effluent. *Science of the Total Environment*, v. 256, p. 163-173, 2000. [https://doi.org/10.1016/S0048-9697\(00\)00481-2](https://doi.org/10.1016/S0048-9697(00)00481-2)

LIMA, D R S; AFONSO, R J C F; LIBÂNIO, M; AQUINO, S F. Avaliação da remoção de fármacos e de desreguladores endócrinos em águas de abastecimento por clarificação em escala de bancada. *Química Nova*, v. 37, n. 5, p. 783-788, 2014. <https://doi.org/10.5935/0100-4042.20140126>

- MOURA, F.C.C., RIOS, R.D.F., GALVÃO, B.R.L. (2018). Emerging contaminants removal by granular activated carbon obtained from residual Macauba biomass. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 25, p. 26482-26492. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-2713-8>
- PEREIRA, R. O. **Formação de subprodutos do estrona e 17B-estradiol na oxidação utilizando cloro e ozônio em água**. 436f. Tese (Doutorado) Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, 2011.
- RIGOBELLO, E.S. **Avaliação da remoção de diclofenaco e formação de subprodutos em tratamento de água**. 2012. 259f. Tese (Doutorado em Ciências), Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, 2012.
- RODRIGUES, K. L. T. **Desenvolvimento de metodologia analítica para determinação simultânea de microcontaminantes emergentes em águas superficiais por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas**, 156f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Ambiental), Instituto de Ciências Exatas e Biológicas da Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2012.
- ROSENFELDT, E.J.; LINDEN, K.G. Degradation of endocrine disrupting chemicals bisphenol A, ethinyl estradiol, and estradiol during UV photolysis and advanced oxidation processes. **Environmental Science & Technology**, v. 38, p. 5476-5483, 2004. <https://doi.org/10.1021/es035413p>
- RUHÍ, A.; ACUÑA, V.; BARCELÓ, D.; HUERTA, B.; MOR, J.R.; MOZAZ, S.R.; SABATER, S. Bioaccumulation and trophic magnification of pharmaceuticals and endocrine disruptors in a Mediterranean river food web. **Science of the Total Environment**, v.540, p. 250-259, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.06.009>
- SOUZA, B. P., LIMA, D.R.S., AQUINO, S. F.; QUARESMA, A.V., BAÊTA, B.E.L., LIBÂNIO, M. Oxidação de fármacos por cloro e formação de subprodutos em amostras aquosas em escala de bancada. **Engenharia Sanitária e Ambiental**, v. 23, p. 207-216, 2018. <https://doi.org/10.1590/S1413-41522018155335>
- VILELA, C.L.S., BASSIN, J.P., PEIXOTO, R.S. Water contamination by endocrine disruptors: Impacts, microbiological aspects and trends for environmental protection. **Environmental Pollution**, v. 235, p. 546-559, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.12.098>
- YOON, Y., RYU, J., OH, J., CHOI, B.G., SNYDER, S.A. Occurrence of endocrine disrupting compounds, pharmaceuticals, and personal care products in the Han River (Seoul, South Korea). **Science. Total Environmental**, v. 408, p. 636-643, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2009.10.049>
- YANG, Y.; OK, Y.S.; KIM, K.H.; KWON, E.E.; TSANG, Y.F. Occurrences and removal of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in drinking water and water/sewage treatment plants: A review. **Science of the Total Environment**. v 596-597, p.303-320, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.04.102>